



Оригинальная статья

# Особенности экспрессии коллагена IV типа в базалиоме кожи

Хлебникова А.Н.<sup>1</sup> • Белова Л.А.<sup>1</sup> • Гуревич Л.Е.<sup>1</sup> • Селезнева Е.В.<sup>1</sup> • Седова Т.Г.<sup>2</sup>

**Актуальность.** Коллаген IV типа – основной компонент базальной мембраны, обеспечивающий ее целостность. При разрушении базальной мембраны отмечается исчезновение экспрессии коллагена IV типа, что напрямую связано с возрастанием инвазивного потенциала опухоли. В полной мере не определены особенности экспрессии этого белка при различных морфологических типах базалиомы. **Цель** – изучение взаимосвязи между экспрессией коллагена IV типа, морфологическим строением и инвазивным потенциалом базалиомы. **Материал и методы.** Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к коллагену IV типа биопсийного материала 30 базалиом кожи. **Результаты.** Линейная непрерывная экспрессия коллагена IV типа

отличала ( $p < 0,0083$ ) поверхностный мультицентрический тип от солидного, микронодулярного и инфильтративного. В микронодулярном и инфильтративном типах базалиомы чаще экспрессия коллагена IV отсутствовала, однако статистически значимого отличия солидного от каждого из этих типов получено не было. Суммарно агрессивные типы базалиомы (микронодулярный и инфильтративный) значительно ( $p = 0,033$ ) отличались от солидного тем, что в них преимущественно отсутствовала экспрессия коллагена IV типа. Исключительно линейная непрерывная экспрессия наблюдалась в базалиомах глубиной  $\leq 0,825$  мм. **Заключение.** Установлены различия в экспрессии коллагена IV типа в зависимости от морфологического типа базалиомы, преобладание линейной

непрерывной экспрессии в поверхностном мультицентрическом типе и ее отсутствие в микронодулярном и инфильтративном.

**Ключевые слова:** коллаген IV типа, экспрессия, базальная мембрана, базальноклеточный рак, глубина инвазии

**Для цитирования:** Хлебникова АН, Белова ЛА, Гуревич ЛЕ, Селезнева ЕВ, Седова ТГ. Особенности экспрессии коллагена IV типа в базалиоме кожи. Альманах клинической медицины. 2020;48(2):102–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-013.

Поступила 15.01.2020; доработана 21.01.2020; принята к публикации 30.01.2020; опубликована онлайн 27.03.2020

Среди всех злокачественных новообразований кожи наиболее часто регистрируется базалиома, заболеваемость которой ежегодно увеличивается на 3–10% [1]. Опухоль отличается медленным местнодеструктурирующим ростом и низкой способностью к метастазированию. Однако в ряде случаев наблюдают активный рост новообразования с глубоким проникновением в окружающие ткани [2]. Полагают, что морфологическое строение базалиомы во многом определяет ее агрессивный рост. Из 10 морфологических типов базалиомы, выделенных в классификации опухолей кожи Всемирной организации здравоохранения, пять отнесены к агрессивным типам роста с высоким риском рецидива [3]. Микронодулярный, инфильтративный, базосквамозный, морфеа, тип с саркоматоидной дифференцировкой обычно глубоко распространяются,

способны к перинеуральной инвазии, нередко дают местные рецидивы, при этом базосквамозный в 3–8% случаев метастазирует [4].

Инвазивный рост и метастазирование осуществляются в результате так называемого механизма эпителиально-мезенхимального перехода, когда опухолевая клетка теряет адгезивные свойства, отделяется от эпителиального пласта и может свободно перемещаться [5]. В процессе эпителиально-мезенхимального перехода клетка претерпевает различные трансформации в виде утраты апикально-базальной полярности вследствие потери молекул межклеточной адгезии, изменений в структуре актинового цитоскелета [5]. Кроме того, она начинает синтезировать матриксные металлопротеиназы, которые вызывают деградацию коллагена IV типа и ламинина – основных компонентов базальной мембраны [6].



В результате этого происходит разрушение базальной мембраны, и опухолевые клетки приобретают способность мигрировать в окружающую среду [5].

Взаимосвязь между разрушением базальной мембраны и инвазивным потенциалом клеток была показана для многих опухолей. Нарушение целостности базальной мембраны по инвазивному фронту опухоли наблюдали в колоректальном раке, аденокарциноме поджелудочной железы, плоскоклеточном раке полости рта, меланоме [7–10]. Снижение уровня дифференцировки плоскоклеточного рака полости рта сопровождалось значительными нарушениями целостности базальной мембраны [9]. Полное ее разрушение ассоциировалось с низкой степенью дифференцировки колоректального рака, его высоким метастатическим потенциалом и плохим прогнозом выживаемости пациентов [7].

Базальная мембрана имеет характерное строение и состоит из коллагена IV типа, ламинина и ряда ассоциированных белков, таких как нидоген и перлекан, которые связывают коллаген с другими белковыми компонентами [6]. Коллаген IV типа, в отличие от большинства других коллагенов, встречается только в базальных мембранах и содержит до 6 генетически различных цепей, обозначенных от  $\alpha 1$  (IV) до  $\alpha 6$  (IV) [11]. «Классические» цепи  $\alpha 1$  (IV) и  $\alpha 2$  (IV) присутствуют в базальных мембранах всех тканей, тогда как другие четыре цепи обладают тканеспецифичными свойствами. В базальной мембране кожи присутствуют цепи  $\alpha 5$  (IV) и  $\alpha 6$  (IV) [11]. Коллаген IV типа создает прочную сетчатую структуру, окутывающую ламининовый каркас, который играет решающую роль в поддержании структурной целостности базальной мембраны и ее механической стабильности. Коллаген IV типа – важный компонент взаимодействия клеток с основной базальной мембраной. Это взаимодействие имеет решающее значение для различных биологических процессов, включая клеточную адгезию, миграцию, выживание, пролиферацию и дифференцировку [6].

В процессе опухолевого роста коллаген IV типа как основной компонент базальной мембраны подвергается значительным изменениям, вплоть до полного разрушения. Показано, что его повреждение и разрушение ассоциировалось с прогрессией эпидермальной дисплазии полости

#### **Хлебникова Альбина**

**Николаевна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4400-5631>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 01 63. E-mail: [alb9696@yandex.ru](mailto:alb9696@yandex.ru)

#### **Белова Любовь**

**Анатольевна** – старший лаборант отдела координации и планирования научных исследований<sup>1</sup>. E-mail: [bla83@inbox.ru](mailto:bla83@inbox.ru)

#### **Гуревич Лариса**

**Евсеевна** – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. морфологического отделения отдела онкологии<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9731-3649>. E-mail: [larisgur@mail.ru](mailto:larisgur@mail.ru)

#### **Селезнева Елена**

**Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6181-9031>. E-mail: [selezneva-elena@mail.ru](mailto:selezneva-elena@mail.ru)

#### **Седова Татьяна**

**Геннадьевна** – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры дерматовенерологии<sup>2</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2660-0536>. E-mail: [sedovca-1978@yandex.ru](mailto:sedovca-1978@yandex.ru)

рта в рак *in situ* и инвазивную карциному, болезни Бовена в плоскоклеточный рак кожи, высокодифференцированного плоскоклеточного рака в низкодифференцированный [9, 12, 13]. Нарушения в экспрессии коллагена IV типа различной степени выраженности отмечали в базалиоме, при этом характер нарушений был ассоциирован с морфологическим типом, от полной его сохранности при поверхностном мультицентрическом до исчезновения в 43% при инфильтративном варианте [14]. В отличие от других опухолей, в которых находили корреляцию между характером экспрессии коллагена IV типа и клинико-морфологическими показателями (метастазирование, степень дифференцировки), в базалиоме подобной корреляции с клиническими признаками (размер, темп роста, частота и быстрота развития рецидива, наличие изъязвления) и уровнем инвазии не отмечали [14].

Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязи экспрессии коллагена IV типа с морфологическим строением и уровнем инвазии базалиомы.

## **Материал и методы**

В работе был использован биопсийный операционный материал, полученный в результате хирургического удаления 30 базалиом в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского в период с 2017 по 2018 г. Парафиновые срезы биопсийного материала окрашивались гематоксилином и эозином. При гистологическом исследовании поверхностный мультицентрический тип был диагностирован в 12 случаях, солидный – в 5, солидный в сочетании с микронодулярным – в 5, солидный в сочетании с инфильтративным – в 4, инфильтративный – в 3, солидный в сочетании с микронодулярным и инфильтративным – в 1. Используя специализированную программу Axio Vision Rev 4.8, измеряли глубину распространения базалиомы.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили по стандартному протоколу с антителами к коллагену IV типа (кроличьи поликлональные антитела, разведение 1:50, фирма Cell Marque, США). ИГХ-исследование выполняли с использованием Автостейнера (Autostainer, ThermoScientific, тип 480s), а при небольшом объеме ткани в биопсийных образцах – в ручном

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация

**Таблица 1.** Сравнение типов экспрессии коллагена в зависимости от гистологического типа опухоли, абс. (%)

Тип экспрессии коллагена IV	Гистологический тип				Всего	Попарные сравнения
	поверхностный мультицентрический (1)	солидный (2)	микродулярный (3)	инфильтративный (4)		
Линейный непрерывный	8 (66,7)	0	0	0	8 (19,5)	$p_{1-2}=0,0001^*$ ; $p_{1-3}=0,0005^*$ ; $p_{1-4}<0,0001^*$ ; $p_{2-3}=0,336$ ; $p_{2-4}=0,052$ ; $p_{3-4}=0,429$
Линейный прерывистый	4 (33,3)	7 (46,7)	1 (16,7)	0	12 (29,3)	
Отсутствие экспрессии	0	8 (53,3)	5 (83,3)	8 (100)	21 (51,2)	

\* Статистически значимые различия между двумя группами ( $p < 0,0083$ )

режиме. Депарафинирование срезов и восстановление антигенности ткани проводили в буфере pH 9.0 в PT Module (ThermoScientific, Великобритания).

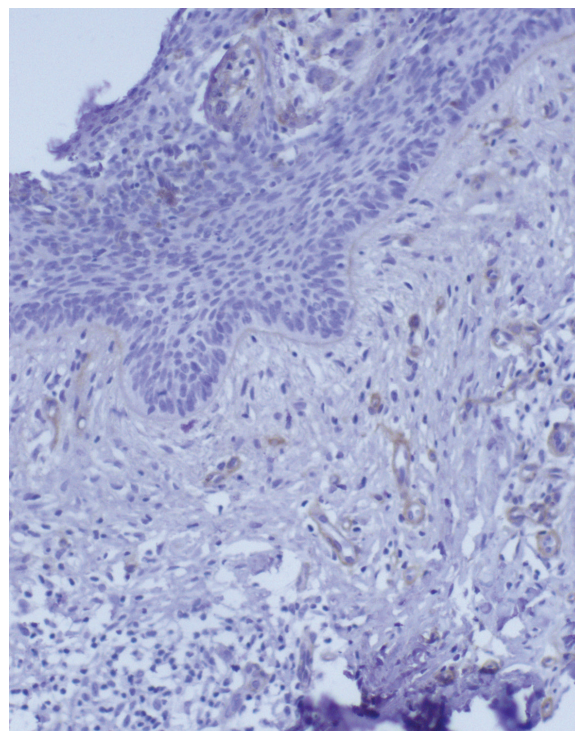
Экспрессию коллагена IV типа оценивали следующим образом:

- линейная непрерывная (в виде непрерывной линии на границе между эпидермисом и дермой или на границе опухолевых комплексов со стромой);
- линейная прерывистая (в виде прерывающейся линии на границе опухолевых комплексов со стромой);
- гранулярная прерывистая (отдельные гранулы иммунореактивного материала, располагающиеся линейно, на границе опухолевых комплексов со стромой);
- полное отсутствие экспрессии;
- цитоплазматическая экспрессия (диффузное окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток).

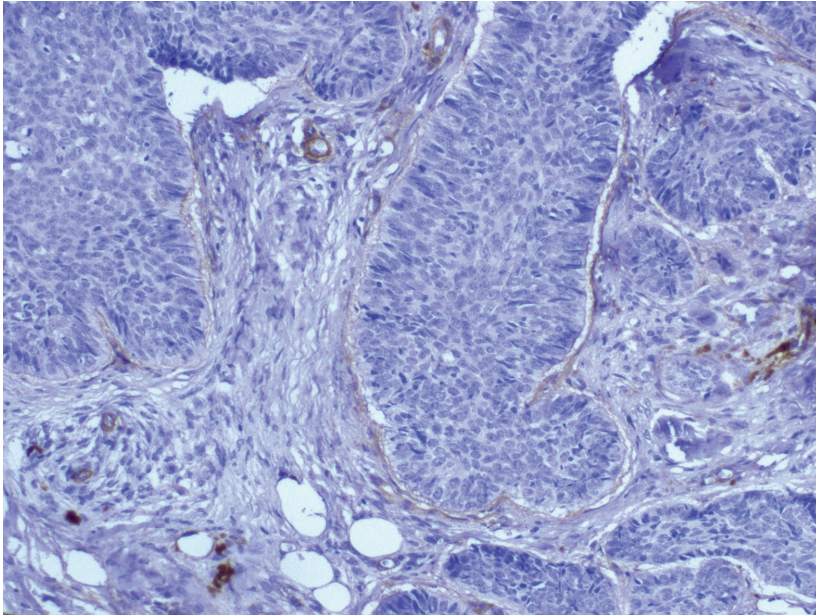
Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. С каждым пациентом подписывалось информированное согласие. Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы на тему «Ультрасонографические и морфологические особенности базальноклеточного рака кожи», его протокол одобрен независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол заседания № 3 от 16.03.2017).

Статистический анализ проводили в программе IBM SPSS Statistics v25 (IBM, США). Для количественных переменных рассчитывали медиану и квартили (Me [LQ; UQ]), для качественных – абсолютные (n) и относительные (%) частоты. Количественные переменные сравнивали с помощью критерия Краскела – Уоллиса

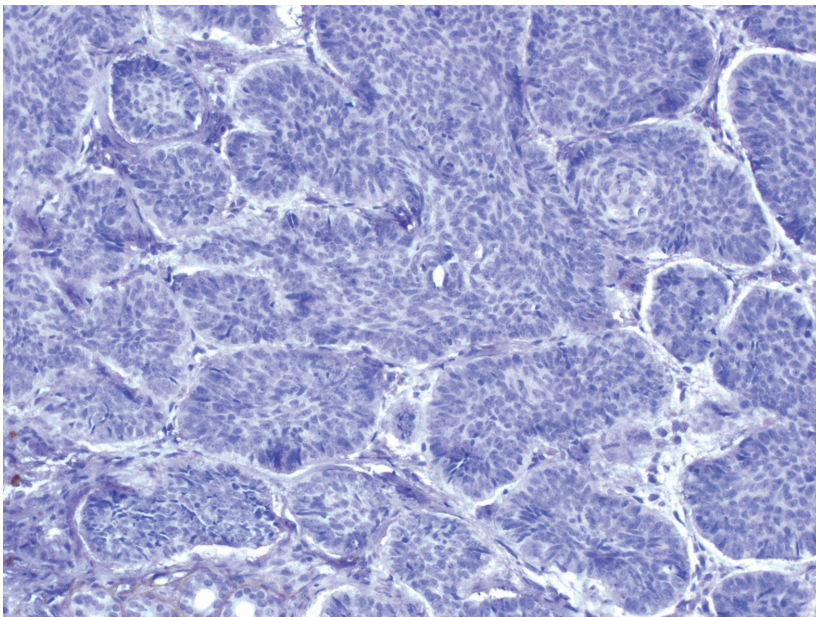
с апостериорным критерием Данна (в статье для этого критерия приводятся скорректированные на множественные сравнения значения  $p$ ). Качественные переменные сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Статистическая значимость была принята на уровне  $p < 0,05$ . При множественных сравнениях (для качественных переменных) критический уровень  $p$  корректировался с помощью поправки Бонферрони. Для определения пороговых значений глубины инвазии, характерных для различных типов экспрессии коллагена IV типа, применяли ROC-анализ.



**Рис. 1.** Базалиома, поверхностный мультицентрический тип, линейная непрерывная экспрессия коллагена IV типа. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к коллагену IV типа, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера;  $\times 400$



**Рис. 2.** Базалиома, солидный тип, линейная прерывистая экспрессия коллагена IV типа. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к коллагену IV типа, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера;  $\times 400$



**Рис. 3.** Базалиома, микронодулярный тип, отсутствие экспрессии коллагена IV типа. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к коллагену IV типа, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера;  $\times 400$

## Результаты

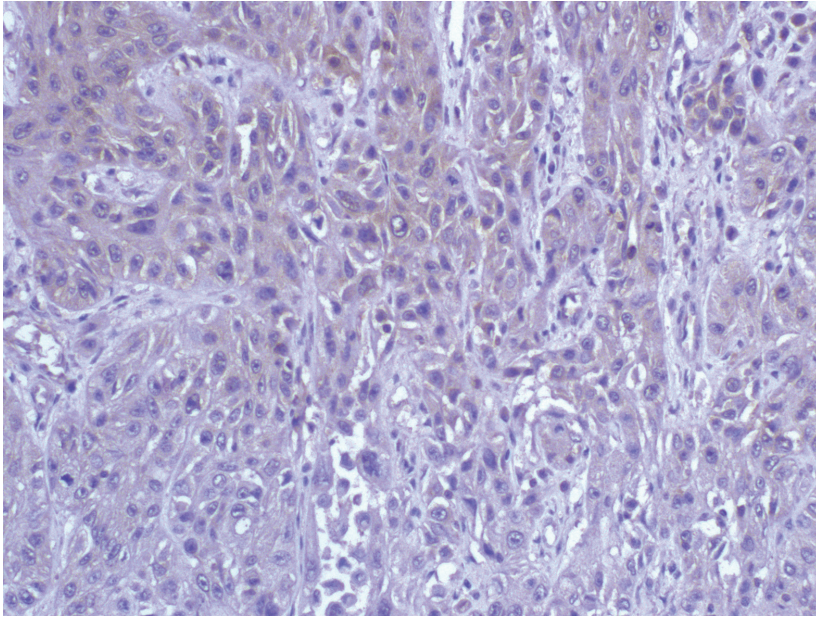
Линейная равномерная экспрессия коллагена IV типа определялась на границе между эпидермисом и дермой, в стенке сосудов, по границе волосяных фолликулов, потовых и сальных

желез с дермой. Данные о характере экспрессии коллагена IV типа в разных морфологических типах базалиомы суммированы в табл. 1. В поверхностном мультицентрическом типе преобладала линейная непрерывная экспрессия (рис. 1). В солидном отмечено ее отсутствие (рис. 2). В случаях опухолей сложного строения (сочетание солидного типа с микронодулярным или инфильтративным, либо и с тем, и с другим) в солидном компоненте наблюдали линейную прерывистую экспрессию, а в микронодулярном и инфильтративном она, как правило, отсутствовала (рис. 3). В инфильтративном типе экспрессия отсутствовала либо отмечалась в цитоплазме опухолевых клеток (рис. 4).

В солидном типе и в солидных компонентах базалиом сложного строения линейная прерывистая экспрессия наблюдалась в 7 случаях, гранулярная прерывистая – в 1, отсутствовала – в 8. В микронодулярном компоненте базалиом сложного строения линейная прерывистая экспрессия была в 1 случае, отсутствовала – в 5. В инфильтративном типе и инфильтративном компоненте базалиом сложного строения экспрессия отсутствовала.

Статистический анализ показал, что линейная непрерывная экспрессия коллагена IV типа статистически значимо отличала ( $p < 0,0083$ ) поверхностный мультицентрический тип от солидного, микронодулярного и инфильтративного. В микронодулярном и инфильтративном типе экспрессия коллагена IV типа чаще всего отсутствовала, однако значимого отличия от солидного с каждым из этих типов получено не было ( $p = 0,034$  и  $p = 0,052$  соответственно). Суммарно агрессивные типы статистически значимо отличались от солидного ( $p = 0,033$ ) преобладанием отсутствия экспрессии коллагена IV типа.

Глубина распространения базалиом варьировала от 0,22 до 3,4 мм. Сочетание характера экспрессии коллагена IV типа с глубиной распространения отражено в табл. 2. Глубина инвазии опухолей, которые имели линейный непрерывный тип экспрессии коллагена IV типа, была значимо ниже, чем опухолей, характеризовавшихся линейным прерывистым типом экспрессии ( $p = 0,023$ ) и ее отсутствием ( $p < 0,001$ ). В отсутствие экспрессии глубина поражения была выше, чем при линейном прерывистом типе, однако статистическая значимость этих различий была утрачена при коррекции на множественные сравнения ( $p = 0,042$  до коррекции и  $p = 0,127$  после). По результатам ROC-анализа (рис. 5) была определена пороговая точка для глубины инвазии, характерная для линейного непрерывного типа



**Рис. 4.** Базалиома, инфильтративный тип, цитоплазматическая экспрессия коллагена IV типа. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к коллагену IV типа, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера;  $\times 400$

экспрессии коллагена IV типа. Площадь под ROC-кривой (95% доверительный интервал) составила 0,991 (0,967–1,0). Пороговое значение глубины инвазии  $\leq 0,825$  мм позволило выявить непрерывный линейный тип экспрессии со 100% чувствительностью и 90,9% специфичностью.

## Обсуждение

Нарушение целостности базальной мембраны – один из шагов, приводящих к активному внедрению клеток в окружающую строму, что обеспечивает инвазивный рост опухоли и потенциал метастазирования [5]. Переход дисплазии в злокачественную опухоль и прогрессирование последней сопровождаются значительными изменениями белков, образующих базальную мембрану, что, в свою очередь, ведет к ее функциональной

**Таблица 2.** Анализ глубины распространения опухоли в зависимости от ее гистологического типа

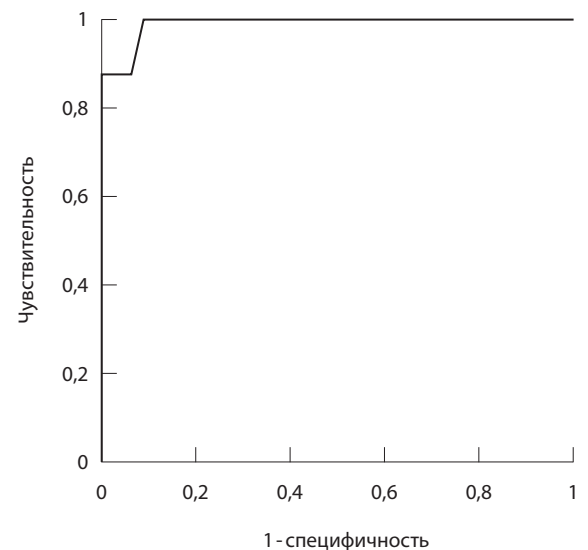
Тип экспрессии коллагена IV	Глубина, мм Me [LQ; UQ]	Значение <i>p</i>	Попарные сравнения
Линейный непрерывный (группа 1)	0,300 [0,235; 0,340]	< 0,001	$p_{1-2} = 0,023^*$ ; $p_{1-3} < 0,001^*$ ; $p_{2-3} = 0,127$
Линейный прерывистый (группа 2)	1,500 [0,825; 2,030]	< 0,001	
Отсутствие экспрессии (группа 3)	2,110 [1,600; 2,300]	< 0,001	

При попарных сравнениях приведены скорректированные значения *p*

\*Статистически значимые различия между двумя группами

несостоятельности. При легкой и средней степени дисплазии слизистой оболочки полости рта отмечают снижение экспрессии ламинина и коллагена IV типа на 20%, тогда как при раке *in situ* и микроинвазивной карциноме – уже на 57%, а при инвазивном плоскоклеточном раке – на 70% [12]. При этом уменьшение степени дифференцировки опухоли сопровождается значительными изменениями экспрессии коллагена IV типа. Так, относительно интенсивная экспрессия в виде непрерывной линии наблюдается в 90% случаев высокодифференцированного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, в 70% – умереннодифференцированного и только в 20% – низкодифференцированного, в котором экспрессия коллагена IV типа имеет прерывистый и гранулярный характер [9]. Как правило, инвазивный потенциал опухоли находится в обратной зависимости от степени ее дифференцировки, следовательно, его возрастание сопровождается значительными изменениями белков базальной мембраны.

Отличительной особенностью базалиомы считается медленный местнодеструктурирующий рост. Она может расти в течение многих лет, не вызывая значительных изменений в окружающих тканях. Вместе с тем регистрируют случаи достаточно глубокого ее распространения с прорастанием в подлежащие структуры [15]. Характер роста базалиомы в большей степени обусловлен ее морфологическим строением. Наиболее благоприятное течение, медленный поверхностный рост имеют базалиомы поверхностного мультицентрического типа. В нашем исследовании в  $\frac{2}{3}$  подобных



**Рис. 5.** ROC-кривая для определения линейного непрерывного типа экспрессии коллагена IV типа по глубине инвазии



базалиом сохранялась четкая линейная экспрессия коллагена IV типа вокруг опухолевых комплексов, в  $\frac{1}{3}$  линейная экспрессия была прерывистой. Непрерывная линейная экспрессия коллагена IV типа достоверно отличала поверхностный мультицентрический тип от остальных типов базалиомы ( $p=0,0083$ ). В базалиомах солидного строения и в солидном компоненте базалиом комбинированного строения, которые отличаются более глубоким распространением по сравнению с поверхностными мультицентрическими, в половине случаев линейная экспрессия коллагена IV типа прерывалась, в остальных наблюдениях экспрессия вообще отсутствовала. Ранее разрывы или полное отсутствие базальной мембраны вокруг клеточных комплексов И.Н. Чупров находил только в  $11,32 \pm 1,03\%$  нодулярных (солидных) базалиом, а в поверхностных базалиомах во всех случаях отмечал сохранность мембраны [14]. Наибольшей глубиной распространения отличаются микронодулярный и инфильтративный типы базалиом [16]. Вероятно, это сопровождается полным разрушением компонентов базальной мембраны. В нашем исследовании во всех случаях инфильтративного и в 5 из 6 случаев микронодулярного типа экспрессия коллагена IV типа вокруг комплексов отсутствовала. Статистический анализ показал, что агрессивные типы базалиомы, к которым относятся микронодулярный и инфильтративный, значимо отличаются от солидного тем, что в большинстве случаев экспрессия коллагена IV типа в них отсутствовала ( $p=0,033$ ). Максимальное повреждение базальной мембраны, по сравнению с поверхностным и нодулярным типами, ранее отмечал в инфильтративном типе базалиомы И.Н. Чупров [14]. В отличие от нашего исследования повреждение базальной мембраны он наблюдал только в  $42,22 \pm 4,72\%$  случаев инфильтративной базалиомы, при этом отсутствие базальной мембраны встречалось чаще, чем ее нарушение, что согласуется с нашими данными [14]. При изучении экспрессии ламинина и коллагена IV типа в различных морфологических типах базалиомы М. Kallioinen и соавт. также показали, что в склерозирующем и инфильтративном типах базальная мембрана частично или полностью разрушается, тогда как в солидных и дифференцированных базалиомах она сохраняется [17]. В этом же исследовании полное отсутствие базальной мембраны во всех случаях наблюдали в базосквамозном типе базалиом, который является наиболее агрессивным, глубоко прорастает, изъязвляется и, в отличие от других типов, способен давать метастазы [17]. Корреляция между разрывом

базальной мембраны и рецидивированием опухоли наблюдается в исследовании L. Marasà и соавт.: прерывистая экспрессия ламинина и коллагена IV типа имеется в 85% рецидивных микронодулярных базалиомах, тогда как в 62,5% первичных она непрерывная [18].

В исследованиях были выявлены различия экспрессии цепей коллагена IV типа в базальноклеточном раке. Так, в работе P. Quatresooz и соавт. [19] экспрессия цепи  $\alpha 1$  (IV) сохранялась вокруг комплексов поверхностного и нодулярного типов, прерывалась в инфильтративном и полностью утрачивалась в типе морфеа. Экспрессия цепи  $\alpha 5$  (IV) отсутствовала в большинстве нодулярных базалиом в зоне их роста, на границе между опухолевыми комплексами и стромой и была достаточно интенсивной в цитоплазме опухолевых клеток [19]. Мы также наблюдали цитоплазматическую экспрессию коллагена IV типа в клетках базалиомы инфильтративного типа. Механизмы, лежащие в основе этого феномена, пока остаются непонятными, хотя исследователи предполагают, что это может быть связано с дефектом продукции компонентов базальной мембраны, в частности цепи  $\alpha 5$  (IV), либо с вовлечением других ферментов, а не только матриксных металлопротеиназ, в обеспечение инвазивного потенциала опухоли [19].

Линейная непрерывная экспрессия коллагена IV типа вокруг опухолевых комплексов свидетельствует о целостности базальной мембраны и сохранении ее защитной функции, препятствующей инвазии опухоли во внеклеточный матрикс и окружающие ткани. В нашем исследовании линейная непрерывная экспрессия коллагена IV типа отмечалась только в опухолях, которые имели поверхностный мультицентрический тип. Морфологический тип базалиомы, как правило, коррелирует и с глубиной ее инвазии. Глубина поверхностного мультицентрического типа в нашем исследовании варьировала от 0,22 до 0,95 мм. В то же время возможен достаточно поверхностный рост солидных очагов при базалиомах комбинированного строения. Так, глубина прорастания базалиомы поверхностного мультицентрического типа в сочетании с солидным в работе J.Н. Руне и соавт. колебалась от 0,83 до 0,9 мм при среднем значении 0,86 [20]. В связи с этим целесообразно говорить о вероятности сохранения базальной мембраны как благоприятного прогностического признака, независимо от морфологического типа базалиомы. Статистический анализ показал, что пороговое значение глубины инвазии, при котором выявляется исключительно линейный непрерывный тип экспрессии коллагена IV типа,



в нашем исследовании составляло  $\leq 0,825$  мм. Можно предположить: в опухолях, имеющих глубину инвазии менее данного значения, сохраняется базальная мембрана, ограничивающая ее инфильтративный рост, что позволяет прогнозировать особенности течения новообразования и выбирать адекватные методы терапии.

## Заключение

Установлена вариабельность экспрессии коллагена IV типа вокруг опухолевых комплексов базалиомы в зависимости от морфологического строения

опухоли. Линейная непрерывная экспрессия преобладала в поверхностном мультицентрическом типе, в микронодулярном и инфильтративном экспрессия преимущественно отсутствовала. В солидном типе базалиом отмечалось сочетание линейной прерывистой экспрессии коллагена IV типа с ее отсутствием. Характер экспрессии коллагена IV типа коррелирует с глубиной прорастания базалиомы. Пороговое значение глубины инвазии, при котором выявляется исключительно линейный непрерывный тип экспрессии коллагена IV типа, составляло  $\leq 0,825$  мм. ☞

## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы на тему «Ультрасонографические и морфологические особенности базальноклеточного рака кожи» без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

А.Н. Хлебникова – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста, редактирование рукописи; Л.А. Белова – сбор и обработка материалов, анализ полученных

данных, статистическая обработка материала; Л.Е. Гуревич – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.В. Селезнева – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста статьи; Т.Г. Седова – разработка дизайна исследования, сбор и обработка материалов, редактирование рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность Алексею Андреевичу Глазкову за помощь в статистической обработке материала.

## Литература / References

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1069–80. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x.
2. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol.* 2006;19 Suppl 2:S127–47. doi: 10.1038/modpathol.3800512.
3. Vantuchová Y, Čuřík R. Histological types of basal cell carcinoma. *Scripta Medica Facultatis Medicae Universitatis Brunensis Masarykianae.* 2006;79(5–6):261–70.
4. Costache M, Georgescu TA, Oproiu AM, Costache D, Naie A, Sajin M, Nica AE. Emerging concepts and latest advances regarding the etiopathogenesis, morphology and immunophenotype of basal cell carcinoma. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):427–33.
5. Крахмаль НВ, Завьялова МВ, Денисов ЕВ, Вторушин СВ, Перельмутер ВМ. Инвазия опухолевых эпителиальных клеток: механизмы и проявления. *Acta Naturae.* 2015;7(2):18–31. doi: 10.32607/20758251-2015-7-2-17-28. [Krahmal NV, Zavyalova MV, Denisov EV, Vtorushin SV, Perelmuter VM. Cancer invasion: patterns and mechanisms. *Acta Naturae.* 2015;7(2):17–28. doi: 10.32607/20758251-2015-7-2-17-28.
6. Rowe RG, Weiss SJ. Breaching the basement membrane: who, when and how? *Trends Cell Biol.* 2008;18(11):560–74. doi: 10.1016/j.tcb.2008.08.007.
7. Mylonas CC, Lazaris AC. Colorectal cancer and basement membranes: clinicopathological correlations. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:580159. doi: 10.1155/2014/580159.
8. Koikawa K, Ohuchida K, Ando Y, Kibe S, Nakayama H, Takesue S, Endo S, Abe T, Okumura T, Iwamoto C, Moriyama T, Nakata K, Miyasaka Y, Ohtsuka T, Nagai E, Mizumoto K, Hashizume M, Nakamura M. Basement membrane destruction by pancreatic stellate cells leads to local invasion in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Lett.* 2018;425:65–77. doi: 10.1016/j.canlet.2018.03.031.
9. Agarwal P, Ballabh R. Expression of type IV collagen in different histological grades of oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study. *J Cancer Res Ther.* 2013;9(2):272–5. doi: 10.4103/0973-1482.113382.
10. Mackie RM, Clelland DB, Skerrow CJ. Type IV collagen and laminin staining patterns in benign and malignant cutaneous lesions. *J Clin Pathol.* 1989;42(11):1173–7. doi: 10.1136/jcp.42.11.1173.
11. Khoshnoodi J, Pedchenko V, Hudson BG. Mammalian collagen IV. *Microsc Res Tech.* 2008;71(5):357–70. doi: 10.1002/jemt.20564.
12. Santos-García A, Abad-Hernández MM, Fonseca-Sánchez E, Julián-González R, Galindo-Villardón P, Cruz-Hernández JJ, Bullón-Sopelana A. E-cadherin, laminin and collagen IV expression in the evolution from dysplasia to oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(2):E100–5.
13. Arduino PG, Carrozzo M, Pagano M, Brocchetti R, Scully C, Gandolfo S. Immunohistochemical expression of basement membrane proteins of verrucous carcinoma of the oral mucosa. *Clin Oral Investig.* 2010;14(3):297–302. doi: 10.1007/s00784-009-0296-y.
14. Чупров ИН. Клинико-морфологическая характеристика разных типов роста базальноклеточного рака кожи. *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2009;11(1):145–50. [Chuprov IN. [The prognostic value of different skin basal cell carcinomas]. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine.* 2009;11(1):145–50. Russian.]
15. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88(2):167–79.



16. Welsch MJ, Troiani BM, Hale L, DelTondo J, Helm KF, Clarke LE. Basal cell carcinoma characteristics as predictors of depth of invasion. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):47–53. doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.035.
17. Kallioinen M, Autio-Harmainen H, Dammert K, Risteli J, Risteli L. Discontinuity of the basement membrane in fibrosing basocellular carcinomas and basosquamous carcinomas of the skin: an immunohistochemical study with human laminin and type IV collagen antibodies. *J Invest Dermatol.* 1984;82(3):248–51. doi: 10.1111/1523-1747.ep12260190.
18. Marasà L, Marasà S, Sciancalepore G. Collagen IV, laminin, fibronectin, vitronectin. Comparative study in basal cell carcinoma. Correlation between basement membrane molecules expression and invasive potential. *G Ital Dermatol Venereol.* 2008;143(3):169–73.
19. Quatresooz P, Martalo O, Piérard GE. Differential expression of alpha1 (IV) and alpha5 (IV) collagen chains in basal-cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2003;30(9):548–52. doi: 10.1034/j.1600-0560.2003.00118.x.
20. Pyne JH, Myint E, Barr EM, Clark SP, Hou R. Basal cell carcinoma: variation in invasion depth by subtype, sex, and anatomic site in 4,565 cases. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(4):314–9. doi: 10.5826/dpc.0804a13.

## Specifics of type IV collagen expression in basal cell skin carcinoma

A.N. Khlebnikova<sup>1</sup> • L.A. Belova<sup>1</sup> • L.E. Gurevich<sup>1</sup> • E.V. Selezneva<sup>1</sup> • T.G. Sedova<sup>2</sup>

**Rationale:** Type IV collagen is the main component of the basal membrane ensuring its integrity. Basal membrane destruction is associated with absent type IV collagen expression being directly related to an increased tumor invasion risk. Specifics of the protein expression in various morphological types of basal cell carcinoma have not been well described. **Aim:** To study the association between type IV collagen expression and basal cell carcinoma morphological structure and invasion potential. **Materials and methods:** We performed an immunohistochemistry analysis with anti-type IV collagen antibodies on 30 biopsy specimens of the skin involved with basal cell carcinoma. **Results:** The superficial multicentric type of basal cell carcinoma differed from the solid, micronodular, and infiltrative types by linear continuous type IV collagen expression ( $p < 0.0083$ ). Most often, there was no type IV collagen expression in the micronodular and infiltrative basal cell carcinomas; however, no significant difference of the solid type and each of the abovementioned types was found. Aggressive basal cell carcinoma types (micronodular and

infiltrative, taken together) were significantly different ( $p = 0.033$ ) from the solid type by the absence of type IV collagen expression. Linear continuous expression was seen exclusively in basal cell carcinomas with the invasion of  $\leq 0.825$  mm. **Conclusion:** We have identified the difference in type IV collagen expression depending on the morphological type of basal cell skin carcinoma, prevailing linear continuous expression in the superficial multicentric type and its absence in the micronodular and infiltrative types.

**Key words:** collagen IV type, expression, skin, basal membrane, basal cell carcinoma, invasion depth

**For citation:** Khlebnikova AN, Belova LA, Gurevich LE, Selezneva EV, Sedova TG. Specifics of type IV collagen expression in basal cell skin carcinoma. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(2):102–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-013.

Received 15 January 2020; revised 21 January 2020; accepted 30 January 2020; published online 27 March 2020

### Funding

The study was performed as a part of a research project “Ultrasound and morphological specifics of basal cell skin carcinoma” without any additional financial support from any third party.

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.

### Authors' contributions

A.N. Khlebnikova, the study concept and design, analysis and interpretation of the study results, text writing and editing; L.A. Belova, data collection and analysis, statistical analysis; L.E. Gurevich, the study concept and design, analysis and interpretation of the study results, text editing and final approval of the manuscript; E.V. Selezneva, data collection and analysis, analysis and interpretation of the study results, text writing; T.G. Sedova, the study design, data collection and analysis, text editing. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

### Acknowledgements

The authors acknowledge A.A. Glazkov for his assistance in the statistical analysis.

**Al'bina N. Khlebnikova** – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermatoooncology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4400-5631>  
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 01 63.  
E-mail: alb9696@yandex.ru

**Lubov A. Belova** – Senior Laboratory Assistant, Department of Planning, Coordination and Implementation of Scientific Researches<sup>1</sup>.  
E-mail: bla83@inbox.ru

**Larisa E. Gurevich** – ScD in Biology, Professor, Leading Research Fellow, Department of Oncology<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9731-3649>.  
E-mail: larisgur@mail.ru

**Elena V. Selezneva** – MD, PhD, Assistant, Chair of Dermatovenereology and Dermatoooncology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6181-9031>.  
E-mail: selezneva-elena@mail.ru

**Tat'yana G. Sedova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Dermatology and Venereology<sup>2</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2660-0536>.  
E-mail: sedovca-1978@yandex.ru

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup>Perm State Medical Academy named after academician E.A. Vagner; 26 Petropavlovskaya ul., Perm, 614990, Russian Federation