



# Особенности пролиферации и межклеточной адгезии в предраковых и злокачественных эпителиальных опухолях кожи

Хлебникова А.Н.<sup>1</sup> • Гуревич Л.Е.<sup>2</sup> • Селезнева Е.В.<sup>1</sup> • Обыденнова К.В.<sup>2</sup> • Седова Т.Г.<sup>3</sup> • Кунцевич Ж.С.<sup>2</sup>

**Хлебникова Альбина Николаевна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (903) 102 96 96.  
E-mail: alb9696@yandex.ru

**Гуревич Лариса Евсеевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. патологоанатомического отделения<sup>2</sup>

**Селезнева Елена Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования<sup>1</sup>

**Обыденнова Кристина Владимировна** – аспирант кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>2</sup>

**Седова Татьяна Геннадьевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии<sup>3</sup>

**Кунцевич Жанна Сергеевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>2</sup>

**Актуальность.** Дифференциальная диагностика актинического кератоза, относящегося к предраковым заболеваниям кожи, и внутриэпидермального плоскоклеточного рака кожи, или болезни Боуэна, представляет в ряде случаев определенные трудности даже при проведении морфологического исследования. Изучение молекулярных особенностей предраковых состояний кожи позволит проводить более точную диагностику и оценку прогноза заболевания. **Цель** – изучение пролиферативной активности кератиноцитов и экспрессии Е-кадгерина на мембранах клеток при актиническом кератозе и болезни Боуэна, определение дифференциально-диагностических критериев. **Материал и методы.** Проведено иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к Ki-67 и Е-кадгерину биопсийного материала пораженной кожи 23 больных актиническим кератозом и 10 пациентов с болезнью Боуэна. **Результаты.** При актиническом кератозе без очагов боуэнизации средний индекс пролиферации составил  $30,9 \pm 11,4\%$  (от 11,5 до 48,4%); при актиническом

кератозе с очагами боуэнизации –  $40,3 \pm 8,6\%$  (от 31 до 57,6%). При этом в обеих подгруппах экспрессия Е-кадгерина во всех случаях (100%) носила мембранный характер. При болезни Боуэна средний индекс пролиферации составил  $44,7 \pm 8,2\%$  (от 33,3 до 60%). В 48,2% клеток болезни Боуэна отмечали аномальные типы экспрессии Е-кадгерина (мембранно-редуцированный, мембранно-цитоплазматический, цитоплазматический). **Заключение.** Актинический кератоз и болезнь Боуэна представляют собой разные стадии развития одного и того же злокачественного процесса, отличающиеся по пролиферативной активности клеток и экспрессии Е-кадгерина, которые можно использовать в качестве дифференциально-диагностических маркеров.

**Ключевые слова:** актинический кератоз, болезнь Боуэна, белок пролиферации, Ki-67, адгезивные молекулы, Е-кадгерин, дифференциальная диагностика

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-58-63

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация

**Н**а протяжении многих лет число злокачественных новообразований кожи возрастает [1]. С 1960 г. заболеваемость ими во всем мире ежегодно увеличивается на 4–8% и составляет около 3 млн вновь выявленных случаев в год [2]. Одним из наиболее значимых этиологических факторов считается избыточная инсоляция – частое пребывание на солнце в течение длительного времени

и повторяющиеся солнечные ожоги. Во многих случаях злокачественные эпителиальные опухоли кожи развиваются на фоне предшествующих дерматозов, таких как актинический кератоз и болезнь Боуэна.

Актинический кератоз – заболевание кожи, характеризующееся ограниченными плотными гиперкератотическими очагами на участках, подверженных воздействию солнечного



излучения. Вероятность возникновения плоскоклеточного рака в очагах актинического кератоза, по некоторым данным, оценивается от 0,85 до 10% на один очаг в год [3, 4, 5]. Как правило, плоскоклеточный рак, развившийся в местах актинического кератоза, протекает благоприятно, но в редких случаях может метастазировать.

Болезнь Боуэна – внутриэпидермальная форма плоскоклеточного рака (или плоскоклеточный рак *in situ*) в виде одиночной медленно растущей бляшки. Ее развитие чаще всего связывают с воздействием ультрафиолетового облучения, реже – с травматизацией кожи, контактом с мышьяком. В связи с этим рассматривают две формы заболевания: одна локализуется на открытых участках кожи (подверженных инсоляции), а другая – на закрытых. Течение болезни Боуэна неуклонно прогрессирующее, хотя в подавляющем большинстве случаев она остается раком *in situ* на протяжении всей жизни больного. Инвазивный плоскоклеточный рак кожи развивается на фоне болезни Боуэна с частотой от 5% [6] до 11% [7] случаев многолетнего существования патологии. Пока заболевание остается в интраэпидермальной стадии, метастазы не встречаются.

Дифференцировать актинический кератоз и болезнь Боуэна можно только на основании гистологического исследования. Так, при актиническом кератозе наблюдаются диспластические изменения эпидермиса, которые занимают не более чем  $\frac{2}{3}$  его толщины, иногда с проникновением эпидермальных тяжей в верхние отделы дермы [8]. Однако атипичные клетки могут распространяться на всю толщину эпидермиса – в таких случаях говорят о боуэноидном актиническом кератозе [8]. Болезнь Боуэна характеризуется резким утолщением эпидермиса, состоящего из укрупненных клеток, местами нагромождающихся друг на друга, с выраженным полиморфизмом и полихромазией, с акантоцическими разрастаниями до ретикулярного слоя дермы [9]. Проплиферация атипичных кератиноцитов, как и при боуэноидном актиническом кератозе, отмечается на всю толщину эпидермиса. Актинический кератоз с очагами боуэнизации и болезнь Боуэна различают по диспластическим изменениям кератиноцитов фолликулярного эпителия – признаку, присущему болезни Боуэна [10]. Кроме того, при боуэноидном актиническом кератозе в дерме всегда отмечают проявления солнечного эластоза. Однако, по мнению некоторых авторов, боуэноидный тип солнечного кератоза гистологически неотличим от болезни Боуэна и на этой стадии развития расценивается

как рак *in situ* [9, 11, 12]. Несмотря на атипичию кератиноцитов, характерную и для актинического кератоза, и для болезни Боуэна, признаков истинной инвазии не отмечается – граница между эпидермисом и дермой остается четкой.

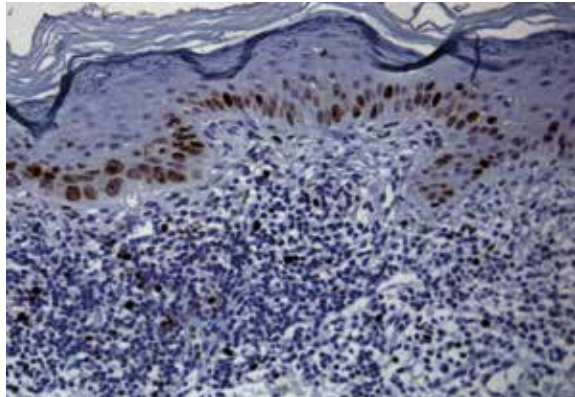
Особое значение во всех случаях имеет изучение экспрессии ряда клеточных маркеров, участвующих в механизмах развития злокачественных опухолей кожи, таких как онкобелки, связанные с межклеточной адгезией и пролиферацией. Известно несколько ядерных и мембранных антигенов, изменение экспрессии которых обусловлено пролиферативной активностью клеток. Один из наиболее изученных молекулярных биомаркеров – показатель пролиферативной активности Ki-67, антитела которого реагируют с пролиферирующими клетками. Если клетка не пролиферирует, такого взаимодействия не происходит. В норме, в здоровом эпидермисе, экспрессия Ki-67 отмечается только в базальном слое, а средний пролиферативный индекс, по разным данным, варьирует от 0,8 до 11% [13, 14, 15].

Архитектурная целостность эпидермиса обеспечивается кератинами и межклеточными молекулами адгезии – эпителиальными кадгеринами. E-кадгерин – кальций-зависимая адгезивная молекула, характерная для клеток эпителиальных тканей. Ее длинные экстрацеллюлярные участки формируют на поверхности клеток параллельные димеры, которые при контакте с молекулами E-кадгерина соседних кератиноцитов образуют прочные связи по типу молнии. Снижение межклеточной адгезии позволяет пораженным клеткам отщепляться от нормальных, что приводит к деструкции гистологических структур [16]. В норме в эпидермисе E-кадгерин выявляется в 100% клеток в виде равномерного мембранного окрашивания. Увеличение пролиферативной активности клеток и нарушение экспрессии E-кадгерина свидетельствуют о повышении инвазивной способности клеток.

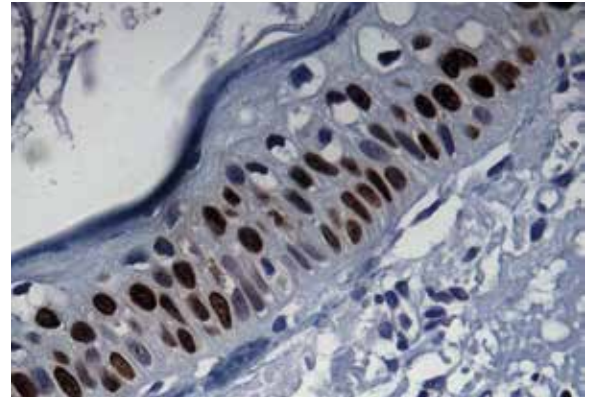
Целью настоящего исследования стало изучение пролиферативной активности кератиноцитов и экспрессии E-кадгерина в мембранах клеток при актиническом кератозе и болезни Боуэна, определение дифференциально-диагностических критериев.

## Материал и методы

В исследование был включен биопсийный материал пораженной кожи, взятый у 10 пациентов с болезнью Боуэна и 23 больных с актиническим кератозом, из которых в 4 случаях морфологически диагностировали боуэноидный актинический



**Рис. 1.** Экспрессия Ki-67 в базальном слое эпидермиса. Иммуногистохимическая реакция, пероксидазно-антипероксидазный метод, окраска – диаминобензидин, гематоксилин Майера.  $\times 200$



**Рис. 2.** Экспрессия Ki-67 в шиповатом слое эпидермиса. Иммуногистохимическая реакция, пероксидазно-антипероксидазный метод, окраска – диаминобензидин, гематоксилин Майера.  $\times 400$

кератоз. При этом очаги болезни Боуэна, из которых был взят биопсийный материал, располагались на открытых солнцу участках кожи. Иммуногистохимическое исследование выполняли по стандартному протоколу с моноклональными антителами к Ki-67 (разведение 1:75, компания Dako) и E-кадгерину (разведение 1:50, компания Novocastra). Индекс пролиферации Ki-67 определяли как среднее значение от числа меченых ядер на 100 учтенных, пролиферативная активность кератиноцитов оценивалась как низкая (до 30% меченых ядер на 100 учтенных), средняя (от 30 до 60% ядер) и высокая (более 60% ядер). Уровень экспрессии Ki-67 отмечали также в зависимости от его распределения в эпидермисе: в базальном и супрабазальном слоях, до зернистого слоя и на полную толщину эпидермиса.

По типу экспрессии E-кадгерина все клетки были разделены на две группы: с нормальной – мембранной – экспрессией и с аномальной – цитоплазматической, мембранно-редуцированной и мембранно-цитоплазматической – экспрессией адгезивных молекул.

Для статистической обработки данных использовались методы определения средней величины  $\pm$  среднее отклонение, t-критерий Стьюдента с поправкой для множественных значений.

### Результаты и обсуждение

По результатам иммуногистохимического исследования индекс пролиферации при актиническом кератозе без очагов боуэнизации варьировал от 11,5 до 48,4%. Средний индекс пролиферации составил  $30,9 \pm 11,4\%$ . Низкая пролиферативная активность клеток отмечалась в 12 (53%) случаях,

при этом экспрессия Ki-67 наблюдалась в базальном и супрабазальном слоях (рис. 1). Средняя пролиферативная активность регистрировалась в 11 (47%) случаях, а распределение Ki-67 визуализировалось до зернистого слоя эпидермиса (рис. 2). Случаев актинического кератоза с высокой пролиферативной активностью выявлено не было. Экспрессия E-кадгерина во всех препаратах (100% случаев) носила мембранный характер, то есть отмечалось равномерное распределение иммунореактивности по всей клеточной мембране.

В группе боуэноидного актинического кератоза пролиферативный индекс варьировал от 31 до 57,6%. Средний индекс пролиферации составил  $40,3 \pm 8,6\%$ . Проллиферативная активность кератиноцитов во всех препаратах оценивалась как средняя (100% случаев), при этом распределение Ki-67 выявлялось преимущественно до зернистого слоя, местами – на всю толщину эпидермиса (рис. 3). Экспрессия E-кадгерина во всех препаратах (100% случаев) носила мембранный характер.

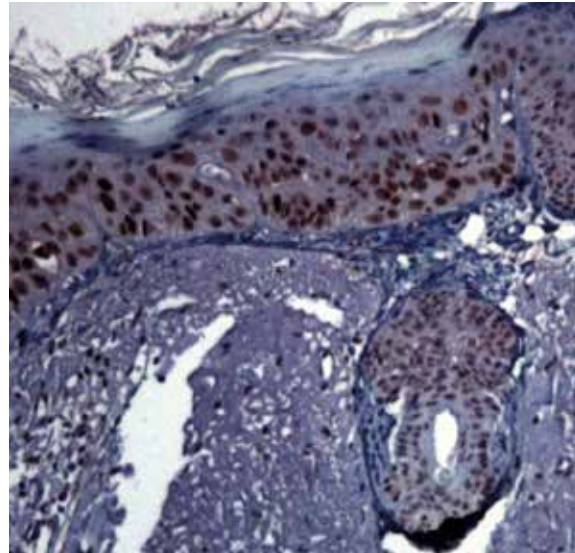
При иммуногистохимическом анализе биопсийных срезов болезни Боуэна индекс пролиферации колебался от 33,3 до 60%. Средний индекс пролиферации составил  $44,7 \pm 8,2\%$ . Во всех препаратах (100% случаев) отмечалась средняя пролиферативная активность клеток, при этом в 9 (90%) случаях экспрессия Ki-67 визуализировалась на полную толщину эпидермиса на всем его протяжении и только в 1 (10%) препарате распределение маркера выявлялось до зернистого слоя. Нормальный и аномальный типы экспрессии E-кадгерина определялись приблизительно в одинаковом количестве клеток и регистрировались в 51,8 и 48,2% кератиноцитов соответственно. При этом в группе с аномальным





типом экспрессии мембранно-редуцированное окрашивание (рис. 4) встречалось в 70,5% клеток, мембранно-цитоплазматическое (рис. 5) – в 20% и цитоплазматическое – в 9,5%.

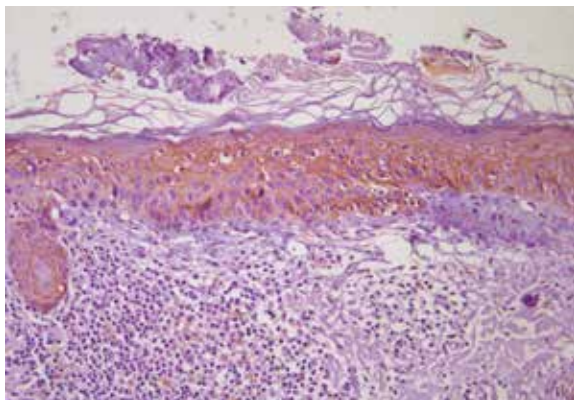
Таким образом, результаты проведенного иммуногистохимического исследования показали: при болезни Боуэна и боуэноидном актиническом кератозе отмечался более высокий пролиферативный статус по уровню экспрессии Ki-67 ( $45,07 \pm 6,5$  и  $40,3 \pm 8,6\%$  соответственно,  $p > 0,05$ ), чем при актиническом кератозе без очагов боуэнизации ( $30,9 \pm 11,4\%$ ,  $p \leq 0,05$ ). Распределение Ki-67-позитивных клеток при актиническом кератозе выявлялось преимущественно в нижних отделах эпидермиса, тогда как при болезни Боуэна и боуэноидном актиническом кератозе – в нижних и верхних. Если при болезни Боуэна экспрессия Ki-67 на всю толщину эпидермиса наблюдалась в основном на всем его протяжении, то при боуэноидном актиническом кератозе – только локально. Аналогичная тенденция, свидетельствующая о повышении уровня пролиферативной активности клеток в злокачественных опухолях по сравнению с предраком, была отмечена ранее. Так, Е. Papadavid и соавт. при изучении индекса Ki-67 в клетках актинического кератоза, болезни Боуэна и плоскоклеточного рака кожи констатировали высокий индекс пролиферации (более 40%) в 50% случаев плоскоклеточного рака кожи и 53% – болезни Боуэна. Во всех случаях актинического кератоза индекс пролиферации был ниже и не превышал 40% [17]. Более высокую пролиферативную активность при боуэноидном актиническом кератозе (84,5%), по сравнению с другими типами актинического кератоза, подтверждают в своем



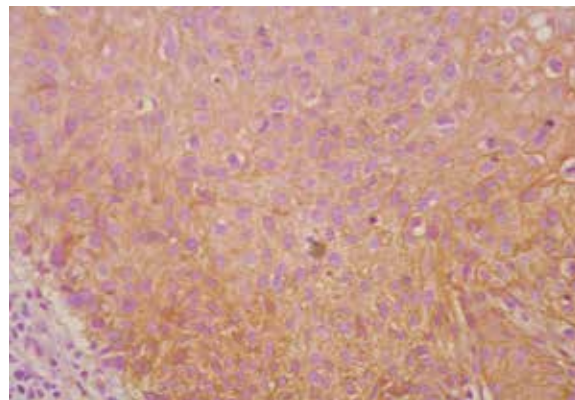
**Рис. 3.** Экспрессия Ki-67 во всех слоях эпидермиса. Иммуногистохимическая реакция, пероксидазно-антипероксидазный метод, окраска – диаминобензидин, гематоксилин Майера.  $\times 400$

исследовании Н. Ishida и соавт., которые изучали экспрессию ядерного антигена пролиферирующих клеток (proliferating cell nuclear antigen – PCNA) при различных морфологических вариантах актинического кератоза. Уровень экспрессии PCNA при боуэноидном типе в нижних и верхних отделах эпидермиса составил 9,1 и 75,4% соответственно [12], в то время как при болезни Боуэна индекс пролиферации оказался примерно одинаковым и в нижних, и в верхних слоях эпидермиса [15].

В нормальном эпидермисе Е-кадгерин интенсивно экспрессируется на мембране в базальном и шиповатом слоях эпидермиса. Аналогичную экспрессию наблюдали на мембране клеток доброкачественных эпителиальных новообразований (себорейный кератоз, вульгарные бородавки),



**Рис. 4.** Мембранно-редуцированная экспрессия Е-кадгерина. Иммуногистохимическая реакция, пероксидазно-антипероксидазный метод, окраска – диаминобензидин, гематоксилин Майера.  $\times 200$



**Рис. 5.** Мембранно-цитоплазматическая экспрессия Е-кадгерина. Иммуногистохимическая реакция, пероксидазно-антипероксидазный метод, окраска – диаминобензидин, гематоксилин Майера.  $\times 400$



а также при актиническом кератозе и болезни Боуэна [18]. В нашем исследовании в 100% клеток актинического кератоза и боуэноидного актинического кератоза наблюдали мембранную экспрессию E-кадгерина, что свидетельствует об отсутствии нарушения межклеточного взаимодействия. В то же время в 70,5% клеток болезни Боуэна мы отмечали аномальный, преимущественно мембранно-редуцированный характер экспрессии E-кадгерина. Это согласуется с данными E. Papadavid и соавт., которые в 80% случаев болезни Боуэна констатировали аномальную экспрессию E-кадгерина [17]. Аналогичные нарушения адгезии они наблюдали в 81% случаев плоскоклеточного рака [17]. Следует подчеркнуть, что аномальную экспрессию E-кадгерина в данном исследовании отмечали и в 26% случаев актинического кератоза, хотя в бородавках было только мембранное окрашивание [17].

### Заключение

Полученные данные указывают на то, что актинический кератоз, боуэноидный актинический кератоз и болезнь Боуэна представляют собой разные стадии развития одного и того же злокачественного процесса. Преобладание низкой пролиферативной активности, экспрессия Ki-67

в нижних отделах эпидермиса и сохранение адгезионного взаимодействия между клетками при актиническом кератозе указывают на начальные стадии процесса и его низкий инвазивный потенциал. Напротив, при болезни Боуэна отмечают преимущественно средняя пролиферативная активность клеток, распределение пролиферирующих клеток на полную толщину эпидермиса на всем его протяжении, а также наличие аномальных типов экспрессии адгезионных молекул, что подтверждает более неблагоприятный прогноз и, как следствие, более частую трансформацию в инвазивный плоскоклеточный рак. Промежуточное положение между актиническим кератозом и болезнью Боуэна занимает боуэноидный актинический кератоз, при котором адгезионное взаимодействие между клетками остается в норме, однако определяются средняя пролиферативная активность кератиноцитов и локализация делящихся клеток до зернистого слоя эпидермиса, а также местами на всю его толщину. Аномальная экспрессия E-кадгерина при болезни Боуэна может быть использована в качестве критерия дифференциальной диагностики при сомнительных случаях актинического кератоза, как правило, имеющего третью степень дисплазии эпидермиса. ☺

### Литература

1. Marks R. The epidemiology of non-melanoma skin cancer: who, why and what can we do about it. *J Dermatol.* 1995;22(11):853–7.
2. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB Jr, Goldman ND, Acostamadiedo JM, Chen GJ. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(3):425–9.
3. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol.* 1986;115(6):649–55.
4. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet.* 1988;1(8589):795–7.
5. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol.* 1991;127(7):1029–31.
6. McCabe M, Nowak M, Maguire D, Robertson P. Immunosuppression by human skin cancers. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1984;62 (Pt 5):539–45.
7. Молочков ВА. Плоскоклеточный рак кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 1997;(6):44–8.
8. Cockerell CJ, Wharton JR. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol.* 2005;4(4):462–7.
9. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL Jr, Murphy GF, eds. *Lever's Histopathology of the Skin.* 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 645 p.
10. Bagazgoitia L, Cuevas J, Juarranz A. Expression of p53 and p16 in actinic keratosis, bowenoid actinic keratosis and Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(2):228–30. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03337.x.
11. Hashimoto K, Mehregan AH. *Tumors of the epidermis.* Stoneham: Butterworth; 1990.
12. Ishida H, Kumakiri M, Ueda K, Lao LM, Yanagihara M, Asamoto K, Imamura Y, Noriki S, Fukuda M. Comparative histochemical study of Bowen's disease and actinic keratosis: preserved normal basal cells in Bowen's disease. *Eur J Histochem.* 2001;45(2):177–90.
13. Carpenter PM, Linden KG, McLaren CE, Li KT, Arain S, Barr RJ, Hite P, Sun JD, Meyskens FL Jr. Nuclear morphometry and molecular biomarkers of actinic keratosis, sun-damaged, and nonexposed skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(12):1996–2002.
14. Tilli CM, Ramaekers FC, Broers JL, Hutchison CJ, Neumann HA. Lamin expression in normal human skin, actinic keratosis, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2003;148(1):102–9.
15. Talghini S, Halimi M, Baybordi H. Expression of p 27, Ki 67, p 53 in squamous cell carcinoma, actinic keratosis and Bowen disease. *Pakistan Journal of Biological Sciences.* 2009;12(12):929–33. doi: 10.3923/pjbs.2009.929.933.
16. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Fogel M, Trau H, Huszar M. Expression of e-cadherin and beta-catenin in cutaneous squamous cell carcinoma and its precursors. *Am J Dermatopathol.* 2004;26(5):372–8.
17. Papadavid E, Pignatelli M, Zakynthinos S, Krausz T, Chu AC. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin/catenin (alpha-, beta-, and gamma-) complex in premalignant and malignant non-melanocytic skin tumours. *J Pathol.* 2002;196(2):154–62.
18. Fuller LC, Allen MH, Montesu M, Barker JN, Macdonald DM. Expression of E-cadherin in human epidermal non-melanoma cutaneous tumours. *Br J Dermatol.* 1996;134(1):28–32.



## References

- Marks R. The epidemiology of non-melanoma skin cancer: who, why and what can we do about it. *J Dermatol*. 1995;22(11):853–7.
- Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB Jr, Goldman ND, Acostamadiedo JM, Chen GJ. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(3):425–9.
- Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol*. 1986;115(6):649–55.
- Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*. 1988;1(8589):795–7.
- Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol*. 1991;127(7):1029–31.
- McCabe M, Nowak M, Maguire D, Robertson P. Immunosuppression by human skin cancers. *Aust J Exp Biol Med Sci*. 1984;62(Pt 5):539–45.
- Molochkov VA. Ploskokletochnyy rak kozhi [Squamous cell carcinoma]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1997;(6):44–8 (in Russian).
- Cockerell CJ, Wharton JR. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol*. 2005;4(4):462–7.
- Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL Jr, Murphy GF, eds. *Lever's Histopathology of the Skin*. 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 645 p.
- Bagazgoitia L, Cuevas J, Juarranz A. Expression of p53 and p16 in actinic keratosis, bowenoid actinic keratosis and Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(2):228–30. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03337.x.
- Hashimoto K, Mehregan AH. *Tumors of the epidermis*. Stoneham: Butterworth; 1990.
- Ishida H, Kumakiri M, Ueda K, Lao LM, Yanagihara M, Asamoto K, Imamura Y, Noriki S, Fukuda M. Comparative histochemical study of Bowen's disease and actinic keratosis: preserved normal basal cells in Bowen's disease. *Eur J Histochem*. 2001;45(2):177–90.
- Carpenter PM, Linden KG, McLaren CE, Li KT, Arain S, Barr RJ, Hite P, Sun JD, Meyskens FL Jr. Nuclear morphometry and molecular biomarkers of actinic keratosis, sun-damaged, and nonexposed skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(12):1996–2002.
- Tilli CM, Ramaekers FC, Broers JL, Hutchison CJ, Neumann HA. Lamin expression in normal human skin, actinic keratosis, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2003;148(1):102–9.
- Talghini S, Halimi M, Baybordi H. Expression of p 27, Ki 67, p 53 in squamous cell carcinoma, actinic keratosis and Bowen disease. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2009;12(12):929–33. doi: 10.3923/pjbs.2009.929.933.
- Lyakhovitsky A, Barzilai A, Fogel M, Trau H, Huszar M. Expression of e-cadherin and beta-catenin in cutaneous squamous cell carcinoma and its precursors. *Am J Dermatopathol*. 2004;26(5):372–8.
- Papadavid E, Pignatelli M, Zakyntinos S, Krausz T, Chu AC. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin/catenin (alpha-, beta-, and gamma-) complex in premalignant and malignant non-melanocytic skin tumours. *J Pathol*. 2002;196(2):154–62.
- Fuller LC, Allen MH, Montesu M, Barker JN, Macdonald DM. Expression of E-cadherin in human epidermal non-melanoma cutaneous tumours. *Br J Dermatol*. 1996;134(1):28–32.

# Characteristics of proliferation and intercellular adhesion in pre-cancerous and malignant epithelial skin tumors

Khlebnikova A.N.<sup>1</sup> • Gurevich L.E.<sup>2</sup> • Selezneva E.V.<sup>1</sup> • Obydenova K.V.<sup>2</sup> • Sedova T.G.<sup>3</sup> • Kuntsevich Zh.S.<sup>2</sup>

**Background:** Differential diagnostics between actinic keratosis which is one of pre-cancerous skin diseases, and intra-epidermal squamous cell skin cancer (or Bowen's disease) could be difficult in some cases even with morphological examination. The study on molecular characteristics of pre-cancerous skin disorders would allow for more accurate diagnostics and assessment of prognosis. **Aim:** To study proliferative activity of keratinocytes and E-cadherin expression on cell membranes in actinic keratosis and in Bowen's disease, with identification of differential diagnostic criteria. **Materials and methods:** We performed an immunohistochemistry study with anti-Ki-67 and anti-E-cadherin monoclonal antibodies in skin biopsies of 23 patients with actinic keratosis and 10 patients with Bowen's disease. **Results:** The mean proliferation index in actinic keratosis without the bowen-like loci was  $30.9 \pm 11.4\%$  (range,

from 11.5 to 48.4%), and in actinic keratosis with the bowen-like loci,  $40.3 \pm 8.6\%$  (range, from 31 to 57.6%). In both groups, E-cadherin expression in all cases (100%) was located in cell membranes. The mean proliferation index in Bowen's disease was  $44.7 \pm 8.2\%$  (range, from 33.3 to 60%). In 48.2% of Bowen cells, abnormal type of E-cadherin expression (reduced membranous, membranous and cytoplasmic and cytoplasmic only). **Conclusion:** Actinic keratosis and Bowen's disease represent different stages of one and the same malignant process that have different proliferative cell activity and E-cadherin expression, which could be used as differential diagnostic markers.

**Key words:** actinic keratosis, Bowen's disease, proliferative protein, Ki-67, adhesion molecules, E-cadherin, diagnosis differential

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-58-63

**Khlebnikova Al'bina N.** – MD, PhD, Professor, Chair of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education<sup>1</sup>

✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 102 96 96. E-mail: alb9696@yandex.ru

**Gurevich Larisa E.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Pathological Anatomy<sup>2</sup>

**Selezneva Elena V.** – MD, PhD, Assistant, Chair of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education<sup>1</sup>

**Obydenova Kristina V.** – MD, PhD Student, Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty<sup>2</sup>

**Sedova Tat'yana G.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Dermatology and Venereology<sup>3</sup>

**Kuntsevich Zhanna S.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

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

<sup>3</sup>Perm State Medical Academy named after academician E.A.Vagner; 26 Petropavlovskaya ul., Perm, 614990, Russian Federation