

## СЛУЧАЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ САЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КОЖИ НЕОБЫЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ (ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Тверской Алексей Владимирович, Мухина Татьяна Сергеевна, Морозов Виталий Николаевич✉, Морозова Елена Николаевна, Михайлик Тамара Александровна, Тверская Анастасия Владимировна

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

✉ morozov\_v@bsu.edu.ru

**Аннотация.** *Цель.* Описать случай аденокарциномы сальной железы кожи поясничной области у пациента 80 лет и провести анализ литературы о других случаях необычной локализации данного новообразования.

**Материалы и методы.** *Материалом* исследования послужил узел аденокарциномы сальной железы кожи поясничной области тела, иссеченный хирургически в пределах здоровых тканей. Кусочки узла опухоли были подвергнуты проводке по стандартному гистологическому протоколу и заливке в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для определения экспрессии маркеров *suclin D1* и *Ki-67* было проведено иммуногистохимическое исследование с использованием авидин-биотинового метода.

**Результаты.** Новообразование состояло, преимущественно, из долек или пластинок атипичных базалоидных опухолевых клеток, среди которых встречались себоциты. Последние локализовались поодиночке или группами из нескольких клеток, имели различную форму, светлую, пенистую цитоплазму, умеренную гиперхромную ядер и редкие фигуры митоза, и ядрышки. Атипичные базалоидные клетки отличались плеоморфизмом. Одни клетки имели более крупные размеры с большими светлыми ядрами и скудной бледно-розовой цитоплазмой и локализовались, в основном, в центральной части долек опухоли. Другие концентрировались по периферии долек опухоли, имели веретенообразную форму с вытянутыми узкими гиперхромными ядрами, окруженными узким ободком эозинофильной цитоплазмы. Иммуногистохимическое исследование экспрессии маркера *Ki-67* показало значительное количество положительно окрашенных атипичных базалоидных клеток, а при определении экспрессии маркера *suclin D1* была установлена положительная реакция с обоими клетками – атипичными базалоидными и себоцитами.

**Заключение.** Гистологическое исследование аденокарциномы сальной железы кожи необычной локализации выявило наличие как сходных для классического расположения новообразования морфологических признаков, так и ряда отличительных, которые касаются особенностей распределения типов клеток в структуре опухоли, их деталей морфологического строения. Иммуногистохимическое исследование с использованием маркеров *Ki-67* и *suclin D1* показало высокую митотическую активность атипичных базалоидных клеток, в первую очередь тех, которые локализуются на периферии долек опухоли и менее дифференцированы морфологически, по сравнению с другими клетками.

**Ключевые слова:** аденокарцинома, сальная железа, себоциты, базалоидные клетки, маркер *Ki-67*, маркер *Cuclin D1*

**Актуальность.** Аденокарцинома сальной железы – это редкая злокачественная и потенциально летальная опухоль сальных желез [8]. Высокая вероятность рецидива данной опухоли и тенденция к локальному распространению и метастазированию обуславливают необходимость правильной своевременной постановки диагноза и назначения адекватного лечения [7, 9].

Аденокарцинома сальных желез чаще всего встречается в периорбитальной области, несколько реже в области головы и шеи, но может возникать в любом месте тела, где присутствуют сальные железы. Эта опухоль обычно развивается из Мейбомиевых желез,

которые представляют собой модифицированные сальные железы, а также из желез Цейса, особенно верхних век. К экстраорбитальному типу локализаций аденокарциномы сальных желез относят расположение в области молочных желез, околоушных слюнных желез, преддверия носа, яичников [3].

В настоящей работе рассматривается случай аденокарциномы сальных желез кожи редкой локализации вне области головы и шеи.

**Материалы и методы.** У пациентки 80 лет на коже в поясничной области был обнаружен узел бледно-розового цвета с желтоватыми вкраплениями диа-

## A CASE OF SEBACEOUS CARCINOMA OF UNUSUAL LOCALIZATION (HISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY)

Tverskoi Alexey V., Mukhina Tatyana S., Morozov Vitaliy N. ,  
Morozova Elena N., T Mikhailik Tamara A., Tverskaya Anastasya V.

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

 morozov\_v@bsu.edu.ru

**Abstract. Aim.** To describe a case of adenocarcinoma of the sebaceous gland of the skin of the lumbar region in an 80-year-old patient and to analyze the literature on other cases of unusual localization of this neoplasm.

**Materials and methods.** The material of the research was a node of adenocarcinoma of the sebaceous gland of the skin of the lumbar region, surgically excised within healthy tissues. Pieces of the tumor node were processed according to the standard histological protocol and embedded in paraffin, the sections were stained with hematoxylin and eosin. To determine the expression of cyclin D1 and Ki-67 markers, an immunohistochemical study was carried out using the avidin-biotin method.

**Results.** The neoplasm consisted mainly of lobules or plates of atypical basaloid tumor cells, among which sebocytes were found. The latter were localized singly or in groups of several cells, had a different shape, light, foamy cytoplasm, moderate hyperchromia of the nuclei and rare mitotic figures and nucleoli. Atypical basaloid cells were pleomorphic. Some cells were larger with large light nuclei and scanty pale pink cytoplasm and were localized mainly in the central part of the tumor lobules. Others were concentrated along the periphery of the tumor lobules, had a fusiform shape with elongated narrow hyperchromic nuclei surrounded by a narrow rim of eosinophilic cytoplasm. An immunohistochemical study of the expression of the Ki-67 marker showed a significant number of positively stained atypical basaloid cells, and when determining the expression of the cyclin D1 marker, a positive reaction was established with both cells – atypical basaloid and sebocytes.

**Conclusion.** Histological examination of adenocarcinoma of the sebaceous gland of the skin of unusual localization revealed the presence of both morphological features similar to the classical location of the neoplasm, and a number of distinctive ones that relate to the distribution of cell types in the tumor structure, their details of the morphological structure. Immunohistochemical study using markers Ki-67 and cyclin D1 showed a high mitotic activity of atypical basaloid cells, primarily those that are localized on the periphery of the tumor lobules and are less differentiated morphologically compared to other cells.

**Keywords:** adenocarcinoma, sebaceous gland, sebocytes, basaloid cells, Ki-67 marker, Cyclin D1 marker

метром 12 см и высотой 6 см, который был иссечен в пределах здоровых тканей. Макроскопически на разрезе ткань узла дольчатого строения, желтого цвета, рыхлой консистенции. Опухоль прорастала через дерму в глубину до подкожной жировой клетчатки. Произведена вырезка кусочков узла опухоли, избегая областей некроза, и далее осуществлена их проводка по стандартному гистологическому протоколу с заливкой в парафин. Гематоксилин и эозин были использованы для окраски гистологических срезов [1]. При иммуногистохимическом исследовании с использованием авидин-биотинового метода для определения экспрессии маркеров-регуляторов митоза и оценки пролиферативной активности использовали антитела к cyclin D1 и Ki-67. Диаминобензидин был применен в качестве хромогена для визуализации иммуногистохимической реакции.

**Результаты и их обсуждение.** Микроскопически опухоль состояла, преимущественно, из долек или пластинок атипичных базалоидных опухолевых клеток, среди которых встречались себоциты. Высокодифференцированные себоциты локализовались как в центральной, так и периферической части долек поодиночке или кластерами из нескольких клеток; они характеризовались большими размерами, чем атипичные базалоидные клетки, имели овальную,

округлую или полигональную форму. Цитоплазма себоцитов светлая, пеннистая, розового цвета, контуры клеток четкие. Форма ядер варьировала от круглой и овальной до неправильной, палочковидной, встречаются клетки без ядер, что отражает тот факт, что они находятся на разной стадии развития. Гетерохромия ядер умеренная, гетерохроматин расположен преимущественно под ядерной мембраной. Ядрышки и фигуры митоза встречаются редко (рисунок 1).

Атипичные базалоидные клетки долек опухоли характеризовались плеоморфизмом. Одни клетки имели более крупные размеры с большими светлыми ядрами и скудной бледно-розовой цитоплазмой. Четких границ между этими клетками не наблюдалось. Гетерохроматин в ядре имел вид узкой неоднородно прокрашенной темной полосы под ядерной мембраной, а в центре клеток не обнаруживался; характерно 1-3 ядрышка и фигуры митоза. Данные клетки локализовались в основном в центральной части долек опухоли. Некоторые дольки опухоли имели центрально проходящие кровеносные сосуды.

По периферии долек опухоли в непосредственной близости к пучкам плотной волокнистой соединительной ткани располагались более мелкие мономорфные веретенообразные клетки с вытянутыми узкими гиперхромными ядрами; последние были окружены

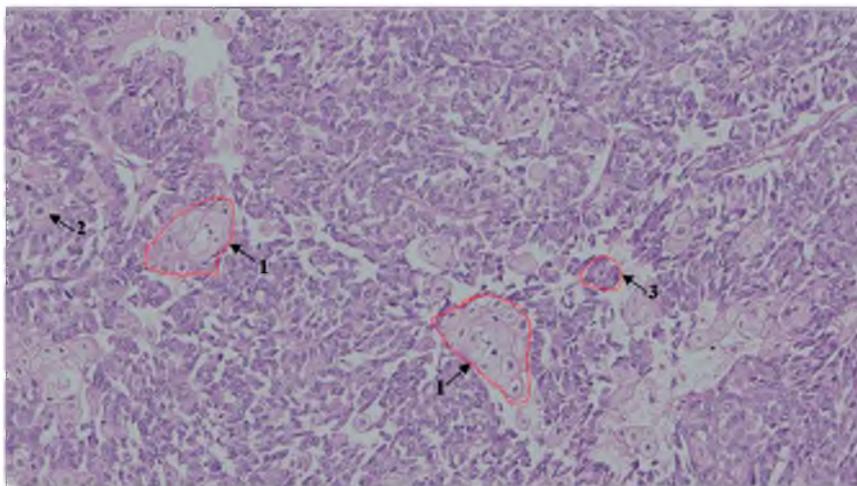
узким ободком эозинофильной цитоплазмы. Ядрышки на фоне сильно гиперхромных ядер и фигуры митозов не визуализировались. Границы между этими клетками не прослеживались (рисунок 2).

Между дольками аденокарциномы сальной железы или в их пределах наблюдались очаги некроза и кисты (рисунок 3).

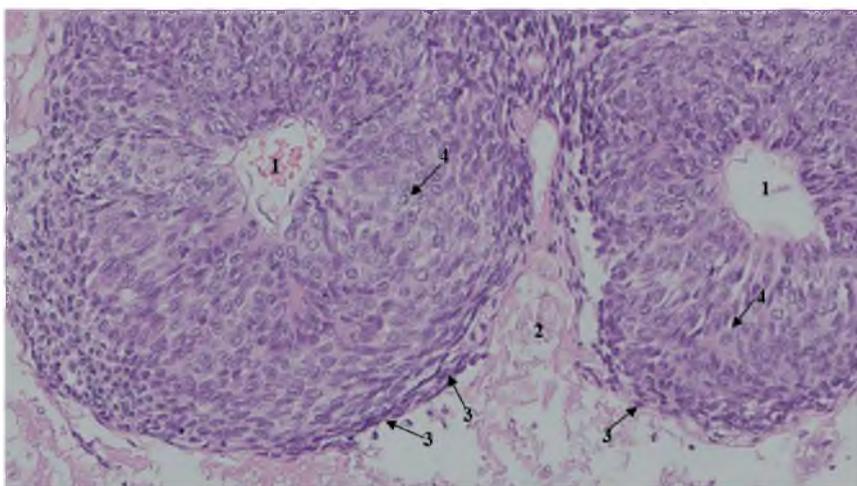
Проведенное иммуногистохимическое исследование пролиферативной активности клеток аденокарциномы сальной железы кожи по экспрессии маркера Ki-67 показало значительное количество положительно окрашенных атипичных базалоидных клеток. При этом реакция оказалась негативной для высокодифференцированных себоцитов (рисунок 4А). При определении экспрессии рецепторов маркера регуляции митоза cyclin D1 была установлена положительная реакция с обоими клетками – атипичными базалоидными и себоцитами (рис. 4 Б, В). Атипичные базалоидные клетки, расположенные на периферии долек опухоли показали более интенсивное ядерное окрашивание, чем таковые в центральной части дольки.

Аденокарцинома сальных желез наиболее часто встречается у лиц после 60 лет, асимметрично, периорбитально и в других областях головы и шеи.

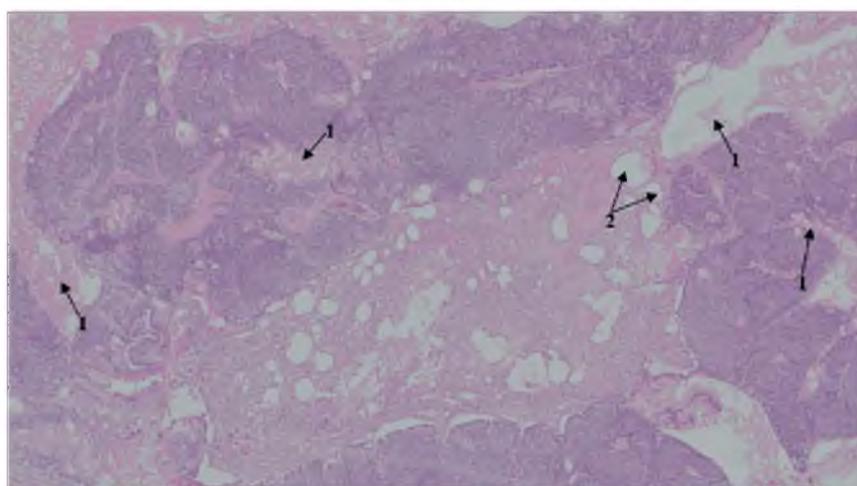
Данная злокачественная опухоль охватывает большое разнообразие новообразований от высокодифференцированных до низкодифференцированных. Себоциты с пенистой цитоплазмой составляют основу высокодифференцированных новообразований и наиболее часто занимают место ближе к центру долек опухоли. В то же самое время атипичные базалоидные клетки доминируют в низкодифференцированных опухолях, имеют базофильную, не вакуолизованную цитоплазму. Данные клетки отли-



**Рисунок 1** – Участок аденокарциномы сальной железы кожи. 1 – группа себоцитов; 2 – одиночный себоцит; 3 – атипичные базалоидные клетки. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение:  $\times 20$



**Рисунок 2** – Дольки аденокарциномы сальной железы кожи. 1 – кровеносный сосуд в центре дольки; 2 – пучки плотной волокнистой соединительной ткани между дольками; 3 – мелкие веретенообразные атипичные базалоидные клетки на периферии дольки; 4 – более крупные светлые атипичные базалоидные клетки в центральной части дольки. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение:  $\times 20$



**Рисунок 3** – Участок аденокарциномы сальной железы. 1 – участки некроза; 2 – кисты. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение:  $\times 4$

чаются плеоморфизмом, в ядрах четко визуализируются ядрышки и фигуры митоза. Морфологически аденокарцинома сальных желез классифицируется на дольковый, сосочковый, трабекулярный и смешанный типы, при этом в пределах опухоли могут встречаться сразу несколько типов одновременно. Дольковый тип, который характеризуется наличием различных по размеру долек в пределах опухоли, является наиболее типичным. Некоторые дольки могут окружать очаги некроза – комедонекроза – результат избыточной голокриновой секреции себоцитов, а не истинного некроза. Три типа клеток установлены в структуре аденокарциномы сальной железы: базалоидные, эпидермоидные и базально-чешуйчатые. Наиболее распространенным типом клеток является базалоидный, который дифференцируется из наружных герминативных клеток концевых отделов сальных желез. Эпидермоидные клетки показывают ту или иную степень дискератоза, а базально-чешуйчатые – признаки и базалоидных и эпидермоидных клеток. В зависимости от цитоархитектоники опухоли различают инфильтративный (педжетоидный рост с инвазией опухоли в эпителий) и узловой типы [3].

В описанном нами случае, несмотря на необычную локализацию (кожа поясничной области спины), аденокарцинома сальной железы имеет ряд сходных морфологических признаков с таковыми новообразованиями, локализующимися в области головы и шеи. По морфологии данная опухоль относится к наиболее распространенному дольчатому типу; состоит из высокодифференцированных себоцитов и атипичных базалоидных клеток, встречаются участки некроза. Однако, себоциты не имеют какой-то четкой локализации в структуре дольки опухоли, они встречаются как в центральной, так и периферической частях долек, поодиночке и группами из нескольких клеток. Гистологически можно выделить 2 типа атипичных базалоидных клеток. Одни имеют более крупные размеры, большие светлые ядра, скудную эозинфильную цитоплазму; ядра у них характеризовались наличием 1-3 ядрышек и фигур митоза. Локализуются данные клетки преимущественно в центральной части долек опухоли. Другие атипичные базалоидные клетки,

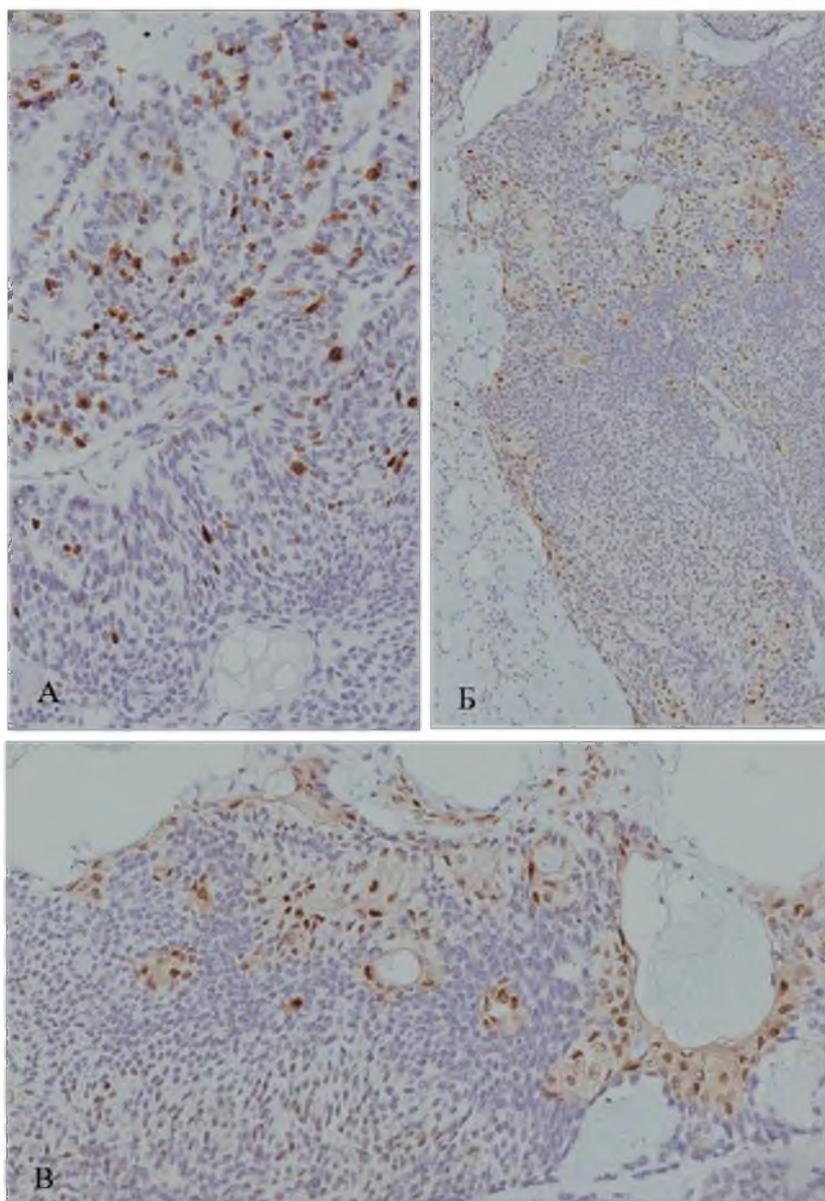


Рисунок 4 – Иммуногистохимическое исследование экспрессии маркеров Ki-67 (А) и cyclin D1 (Б, В) аденокарциномы сальной железы кожи. Увеличение: x20

морфологически выглядят менее дифференцированными, чем вышеописанные клетки. Они занимают периферию долек опухоли – мелкие мноморфные веретенообразные клетки с вытянутыми узкими гиперхромными ядрами. Ядра этих клеток отличаются сильной гиперхромией. Ядрышки и фигуры митозов на фоне таких ядер не визуализировались. Участки некрозов встречались как внутри долек, так и между ними.

Заслуживают внимание и другие выявленные случаи необычной локализации аденокарциномы сальной железы. Так, Kholaki O. et al. [4] был описан случай опухоли в преддверии носа с правой стороны. Опухоль состояла из гнезд умеренно атипичных клеток с вакуолизированной пенистой цитоплазмой. Границы между клетками были четкие, митотическая активность низкая, без очагов некроза.

Heng C. et al. [2] осветили 2 случая аденокарциномы молочных желез (возраст 42 и 55 лет). В обоих случаях опухоль не врастала в кожу и состояла из 2-х типов клеток – себоцитов и овальных или веретенообразных клеток. Себоциты локализовались преимущественно в центре долек, они были более дифференцированы, чем остальные клетки опухоли, имели вакуолизированную цитоплазму. Другую популяцию клеток составляли более мелкие овальные и веретенообразные не вакуолизированные клетки, располагавшиеся на периферии долек. Встречались очаги некроза.

Mahfoudhi M. et al. [6] в 2015 году описали случай аденокарциномы правой околоушной железы у мужчины 54 лет. Опухоль состояла из 2-х популяций клеток – мелких с небольшими округлыми ядрами и эозинофильной цитоплазмой и клеток с вакуолизированной цитоплазмой.

Lima R. B. et al. [5] у женщины 59 лет описали аденокарциному слюнной железы в структуре тератомы правого яичника. Микроскопически, были идентифицированы такие компоненты тератомы как эпидермис, волосные фолликулы и слюнные железы. Очагово в виде долек наблюдались атипичные себоциты с наличием фигур митозов и ядерного плеоморфизма, составляющие аденокарциному.

#### Выводы:

1. Описанный случай аденокарциномы слюнной железы кожи необычной локализации характеризуется наличием как сходных для классического расположения новообразования морфологических признаков, так и ряда отличительных. Последние касаются особенностей распределения типов клеток в структуре опухоли, их деталей морфологического строения.
2. Проведенное иммуногистохимическое исследование с использованием маркера пролиферативной активности Ki-67 и регулятора митоза cyclin D1 показало высокую митотическую активность атипичных базалоидных клеток, в первую очередь тех, которые локализируются на периферии долек опухоли и менее дифференцированы морфологически, по сравнению с другими клетками.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Саркисов Д. С., Перов Д. С. Микроскопическая техника. Москва: Медицина. 1996. 544 с.
2. Heng C., Wei T., Yingbing T., Hanzhong L. Clinicopathological characteristics of breast sebaceous adenocarcinoma // Pol J Pathol. 2018. V. 69. I. 3. P. 226-233. DOI: 10.5114/pjr.2018.79542.
3. Cicinelli M. V., Kaliki S. Ocular sebaceous gland carcinoma: an update of the literature // Int Ophthalmol. 2019. V. 39. I. 5. P. 1187-1197. DOI: 10.1007/s10792-018-0925-z.
4. Kholaki O., Chang D., Kim R. Y. Nasal Sebaceous Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature // J. Oral Maxillofac. Surg. 2020. V. 78. I. 1. P. 82-86 DOI: 10.1016/j.joms.2019.08.011.

5. de Lima R. B., Jung J. E., Ioshii S. O., Kami R. M. Sebaceous carcinoma in a mature teratoma of the ovary // Autops Case Rep. 2018. V. 8. I. 4. P.: e2018060. DOI: 10.4322/acr.2018.060.
6. Mahfoudhi M., Khamassi K. Carcinome sébacé de la glande parotide [Sebaceous carcinoma of the parotid gland] // Pan Afr Med J. 2015. V. 21. P. 132. French. DOI: 10.11604/pamj.2015.21.132.7166.
7. Orr C. K., Yazdanie F., Shinder R. Current review of sebaceous cell carcinoma // Curr Opin Ophthalmol. 2018. V. 29. I. 5. P. 445-450 DOI:10.1097/ICU.0000000000000505
8. Owen J. Sebaceous carcinoma: evidence-based clinical practice guidelines / J. Owen, N. Kibbi, N. Worley et al. // Lancet Oncol. 2019. V. 20. I. 12. P.: e699–e714. DOI: 10.1016/S1470-2045 (19) 30673-4.
9. Plaza J. A. Role of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Sebaceous Carcinoma: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study / J. A. Plaza, A. Mackinnon, L. Carrillo et al. // Am J Dermatopathol. 2015. V. 37. I. 11. P. 809-821. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000255.

#### Информация об авторах

Тверской Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, и. о. заведующего кафедрой анатомии и гистологии человека, Россия, г. Белгород, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», кафедра анатомии и гистологии человека.

Мухина Татьяна Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Россия, г. Белгород, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», кафедра анатомии и гистологии человека.

Морозов Виталий Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Россия, г. Белгород, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», кафедра анатомии и гистологии человека, morozov\_v@bsu.edu.ru.

Морозова Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Россия, г. Белгород, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», кафедра анатомии и гистологии человека.

Михайлик Тамара Александровна, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Россия, г. Белгород, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», кафедра анатомии и гистологии человека.

Тверская Анастасия Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Россия, г. Белгород, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», кафедра анатомии и гистологии человека.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Статья поступила в редакцию 27.06.2022; одобрена после рецензирования 22.08.2022; принята к публикации 19.09.2022.*