

· 临床研究 ·

42 例皮肤鳞状细胞癌的临床与病理分析

单 葵, 杨 坤, 李 惠

(重庆医科大学附属第一医院皮肤科 400016)

摘要:目的 探讨皮肤鳞状细胞癌(SCC)的临床、病理学特征、恶性程度及预后。方法 收集 42 例皮肤鳞状细胞癌,分析其临床和组织病理学特征,并通过免疫组化方法分析其 p16、pRb 蛋白的表达。结果 本病的典型皮损为不规则斑块或结节,中央可有溃疡或菜花状增生;组织病理以鳞状细胞向下增生,突破基底膜并侵入真皮或皮下组织为特征。p16 蛋白阳性表达低于对照组($P < 0.05$),pRb 蛋白则高于对照组($P < 0.05$)。结论 皮肤鳞状细胞癌具有特殊的临床及组织病理特点,免疫组化有助于判断其发病、恶性程度及预后。

关键词:皮肤鳞状细胞癌;临床分析;病理特征;p16;pRb

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.23.027

中图分类号:R730.261

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)23-3217-02

Clinical and pathological analysis of 40 cases of cutaneous squamous cell carcinoma

SHAN Kui, YANG Kun, LI Hui

(Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To study the clinical and pathological features, malignancy and prognosis of cutaneous squamous cell carcinoma(SCC). **Methods** 42 patients with SCC were collected, and their clinical features were analyzed with pathological aspects observed by immunohistochemical SP techniques. **Results** Clinically, SCC of most commonly consists of a shallow ulcer surrounded by a wide, elevated, indurated border. Often the ulcer is covered by a crust that conceals a red, granular base. On histologic examination, one finds the tumor to consist of irregular masses of epidermal cells that proliferate downward into the dermis. The Broders' classification depends on the differentiation of squamous cells. The expression levels of p16 was lower than controls ($P < 0.05$), whereas pRb was higher than controls ($P < 0.05$). **Conclusion** SCC is a common skin malignant tumor with its typical clinical and pathological features. The diagnosis, malignancy and prognosis of SCC can be confirmed by immunohistochemical staining.

Key words: squamous cell carcinoma; clinical analysis; pathological feature; p16; pRb

皮肤鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)是一种常见的皮肤恶性肿瘤,起源于表皮或附属器角质形成细胞,好发于头皮、面部及颈部等暴露部位。本文分析 42 例 SCC 的临床、组织病理特点及抗原表达,并对其肿瘤的发病、恶性程度及预后进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 全部 SCC 均取自重庆医科大学附属第一医院皮肤科 2000~2007 年手术切除的石蜡包埋组织块,共 42 例(SCC 组),其中男 24 例、女 18 例,年龄 35~86 岁,平均 66.3 岁,病程 2 个月至 16 年,平均 16.5 个月,12 例伴局部淋巴结转移。23 例确诊前曾被诊断为慢性溃疡、瘢痕疙瘩、日光性角化、皮肤结核、孢子丝菌病、黏膜白斑、扁平苔藓、红斑狼疮等。皮损分布:头皮 7 例,面部 12 例,颈部 5 例,手背、胸部及腹部各 4 例,下肢及外生殖器各 3 例。42 例 SCC 中 28 例为菜花状肿块,表面可见毛细血管扩张,触之易出血;24 例中央破溃形成火山口样溃疡,边缘隆起,基底高低不平,可见脓性分泌物或坏死组织,有腥臭味;4 例为结节状损害;2 例为疣状损害;2 例为乳头瘤状。另选择外科手术取下的正常皮肤组织 10 例作为健康对照组。

1.2 组织病理学特征 42 例患者组织病理学改变基本相似,表现为鳞状细胞呈不规则的团块状向下生长突破基底膜并侵

入真皮,肿瘤细胞核大小不一,染色质丰富,可见核分裂相,28 例可见角珠、角化不良细胞和鳞状窝;10 例鳞状细胞胞体小,无细胞间桥;4 例细胞呈梭形,胞质少,核深染,核分裂相多见,无角珠和角化不良细胞。42 例 SCC 肿瘤周围的结缔组织中,可见数量不等的炎性细胞浸润,大多为淋巴细胞、嗜中性粒细胞、组织细胞和浆细胞等,真皮中的附属器结构多数受累。42 例 SCC 按 Broders 分级, I~II 级(高分化)28 例, III~IV(低分化)14 例。

1.3 实验方法 实验步骤按产品说明书进行操作。选用的抗体:p16 抗体(Santa cruz 公司产品)、pRb 抗体(Santa cruz 公司产品)。免疫组化试剂盒(ZYMED 公司产品)。用购买试剂所附 SCC 阳性组织作为阳性对照, PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.4 结果判定 p16 蛋白和 pRb 蛋白阳性表达为胞质/核呈棕黄色,依据阳性细胞百分比及着色强度综合计分作半定量分析:0 分, <25% 为 1 分, 26%~50% 为 2 分, 51%~75% 为 3 分, >75% 为 4 分。着色强度:不着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,深棕黄色或棕褐色为 3 分。两者相加,0 分为阴性(-), ≤2 分为弱阳性(+), 3~5 分为阳性(++), 6~7 分为强阳性(+++)。若染色强度不一致,随机选取 5 个高倍视野,每个视野计数 100 个细胞,取其平均值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,两样

本间差异的比较用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结 果

p16 蛋白在正常皮肤中的阳性表达率为 90%(9/10), 其中弱阳性表达为 7 例, 阳性表达为 2 例, 无强阳性表达; p16 在 42 例 SCC 中的阳性表达率为 59.5%(25/42), 其中弱阳性表达为 14 例, 阳性表达为 7 例, 强阳性表达为 4 例; p16 蛋白在健康对照组和 SCC 组中的阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。pRb 蛋白在正常皮肤中全部失表达; pRb 蛋白在 42 例 SCC 中的阳性表达率为 45.2%(19/42), 其中弱阳性表达为 9 例, 阳性表达为 7 例, 强阳性表达为 3 例; pRb 蛋白在正常皮肤和 SCC 中的阳性表达比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组 p16、pRb 阳性表达结果 (n)

组别	n	P16	pRb
SCC 组	42	25	19
健康对照组	10	9	0
χ^2		4.8	5.31
P		<0.05	<0.05

3 讨 论

SCC 又名表皮样癌, 为起源于表皮或附属器角质形成细胞的一种恶性肿瘤, 在我国为最常见的皮肤恶性肿瘤之一。SCC 皮损发生于皮肤或黏膜上, 通常发生于某些皮肤病或癌前疾病的基础上, 或由各种癌前期疾病演变而来, 少数亦可为原发性^[1]。临床上表现为暗红色或肉色的斑块或结节, 中央常有溃疡或呈菜花状增生, 以后溃疡逐渐向四周扩展, 渐增大、加深且边缘隆起, 基底高低不平, 有乳白色颗粒及坏死组织, 其上常有出血及脓性分泌物, 并伴有恶臭。目前认为 SCC 的发病与紫外线、电离辐射、化学制剂、人乳头瘤病毒 (HPV)、器官移植、皮肤慢性疾病相关^[2], 其中紫外线和 HPV 为目前比较明确的主要诱因。本组 SCC 的平均发病年龄为 66.3 岁, 发生于头皮、面部、颈部或手背等暴露部位 28 例 (66.7%), 与国内文献^[3-4]相似, 提示 SCC 的发病与长期紫外线暴露密切相关, 可能为紫外线照射引起抑癌基因 DNA 突变, 当这些突变不能修复时即导致肿瘤的发生。关于 HPV 的研究目前多倾向于疣状表皮发育不良型 HPV 与皮肤 SCC 密切相关, 特别是对器官移植免疫抑制的患者 SCC 的发生具有一定作用^[5]。23 例本组病例在确诊前曾被诊断为慢性溃疡、瘢痕疙瘩等多种慢性皮肤疾病, 或继发于黏膜病变, 如口腔白斑^[6]等癌前病变, 提示 SCC 更容易发生于受损或有慢性病变的皮肤, 应注意癌前疾病的病情发展并尽早治疗。SCC 的治疗取决于组织病理学分级及临床表现^[7], 其中早期 SCC 首选扩大切除病灶加皮瓣修复缺损治疗^[8]。

42 例患者组织相均符合 SCC 的特征性病理改变: 癌组织向下生长, 突破基底膜带并侵入真皮, 呈不规则团块状或束条状, 由正常和非典型鳞状细胞组成。癌细胞分化不一, 已分化的癌细胞胞体较大, 可见细胞间桥, 胞质丰富, 胞核大小及染色深浅不一, 向角质形成细胞分化者常见角珠和角化不良细胞; 未分化或低分化者细胞胞体较小, 呈梭形, 无细胞间桥, 胞质很

少, 核深染, 可见较多核分裂相^[9]。高分化 SCC 与角化棘皮瘤 (keratoacanthoma, KA) 在病理上极为相似, 目前还没有 SCC 与 KA 鉴别诊断的足够敏感和特异的标准。镜下呈唇样上皮包绕、肿瘤与间质间清晰的分界, 倾向于诊断为 KA; 而溃疡、多数有丝分裂、明显的异形性和间变, 则倾向于诊断为 SCC^[10]。另外, 一些特殊染色和检测如凝集素、增殖细胞核抗原、血管内皮黏附分子 (CD106)、细胞黏附分子 (CD54)、肿瘤抑制素 M、MIB-1 免疫组化以及端粒酶特点等有助于两者的鉴别^[11-12]。

关于 SCC 的发病、恶性程度及预后的研究至今尚无一致意见, 近年来的免疫组化研究为此提供了有力的依据。目前认为 p16 基因与许多肿瘤的发生、发展关系密切, 作为细胞周期 G₁~S 期调控分子开关的 p16 基因失活, 是继 p53 基因突变之后, 人类恶性肿瘤最为常见的分子事件^[13]。pRb 蛋白由原始抑癌基因 Rb 编码表达, 在细胞周期中以磷酸化和去磷酸化的形式决定着转录因子 E2F 的活性, 从而控制着细胞的生长和分化。本研究 42 例 SCC 中 p16 蛋白阳性表达显著低于正常对照组, 而 pRb 蛋白的表达则相反, 推测在 SCC 的发病过程中, p16/Rb 基因编码的 p16 蛋白的表达水平降低, 并随之促进 pRb 磷酸化, 失去对 G₁/S 关卡的调控, 使细胞增殖失控而导致肿瘤发生。本研究还发现, 随 SCC 分化程度的降低, p16 蛋白的阳性表达率下降, 而 pRb 阳性表达率则相反, 与研究^[14-15]相似。这一结果表明, p16 蛋白和 pRb 蛋白的异常表达与 SCC 的恶性程度密切相关。提示 p16 蛋白的失表达、pRb 蛋白的过度表达可能给予低分化 SCC 恶性生长优势, 成为加速肿瘤发生、发展进而转移的重要原因, 使其表现出与高分化 SCC 不同的恶性生物学行为。SCC 作为常见的皮肤恶性肿瘤具有特征性的临床及病理特点, 其发生和发展是多因素、多步骤作用的结果, 其中 p16、pRb 蛋白的检测有助于判断皮肤鳞状细胞癌的恶性程度及预后。

参考文献:

- [1] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010: 1527.
- [2] 王希照, 苏庆光. 皮肤鳞状细胞癌病因研究现状[J]. 中华临床医学实践杂志, 2003, 2(1): 38.
- [3] 王侠生, 廖康煌, 杨国亮. 皮肤病学[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2005: 978.
- [4] 夏莉, 张宁妹, 黄继辉, 等. 264 例皮肤鳞状细胞和基底细胞癌临床分析[J]. 宁夏医学院学报, 2008, 30(6): 757.
- [5] 马东梅, 卢宪梅. 人乳头瘤病毒与皮肤鳞状细胞癌[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2006, 22(9): 760.
- [6] 马丽华, 秦红霞, 石爱梅. 口腔白斑及鳞状细胞癌中 VEGF 表达及其与血管生成的关系[J]. 医药论坛杂志, 2008, 29(7): 7.
- [7] 吴志华. 皮肤科治疗学[M]. 北京: 科学出版社, 2006: 777.
- [8] 刘义. 鼻尖皮肤肿瘤切除后鼻唇沟皮瓣修复缺损 35 例[J]. 海南医学, 2008, 19(6): 74.
- [9] 朱学骏, 涂平. 皮肤病的组织病理诊断[M]. 2 版, 北京: 北京医科大学出版社, 2001: 229. (下转第 3220 页)

3 讨 论

神经性皮炎的确切病因目前尚不清楚,但普遍认为属神经精神障碍性皮肤病,且与大脑皮层功能紊乱有关,其治疗困难且容易复发,外用糖皮质激素目前仍然是主要治疗方法^[4]。由于神经性皮炎常常需要长期治疗,但糖皮质激素局部长期使用可出现皮肤萎缩、色素沉着、毛细血管扩张等不良反应,甚至由于大量吸收,对下丘脑-垂体-肾上腺轴产生抑制作用^[5]。一些传统的中、弱效外用糖皮质激素药,如丁酸氢化可的松软膏、地塞米松软膏等在反复使用之后其疗效常常降低,复发率较高。同时由于此类患者多局部皮损肥厚,药物难以渗透,从而影响药物的有效性。复方氟米松软膏的成分是0.02%的氟米松和3%的水杨酸,氟米松因在分子结构甾体母核中的B环上6、9位导入2个氟原子,从而使其效用较地塞米松仅在B环9位上导入1个氟原子的效用更强,属于中等强度糖皮质激素。复方氟米松软膏与水杨酸合用而使激素的皮肤渗透量提高近3倍,从而有利于氟米松的吸收并使其迅速发挥作用^[6],同时可使氟米松的用量减少(复方氟米松软膏的氟米松浓度仅为0.02%,即每克软膏中含匹伐酸氟米松0.2 mg),减轻了因使用激素治疗带来的不良反应^[7-8]。另外,复方氟米松软膏中所含3%水杨酸有助于稳定皮肤表面的酸性环境,增强皮肤表面的抗菌作用^[9-10]。本临床观察结果表明,复方氟米松软膏治疗神经性皮炎有效率为86.66%,对照组采用目前最具有代表性的中强效糖皮质激素糠酸莫米松有效率达81.25%,复方氟米松软膏的有效率更高。复方氟米松软膏用药后一般2~3 d起效,而糠酸莫米松一般用药后3~5 d起效,说明复方氟米松软膏的起效更快。在不良反应方面,复方氟米松软膏和糠酸莫米松软膏均未发现明显不良反应,提示复方氟米松软膏的安全性好。根据多中心观察的结果,提示复方氟米松软膏治疗神经性皮炎起效迅速、有效,安全性好,值得临床推广应用。

(上接第3218页)

- [10] Cribier B, Grosshans E. Differentiating squamous cell carcinoma from keratoacanthoma using histopathological criteria: is it possible? A study of 396 cases[J]. *Dermatology*, 1999, 199: 208.
- [11] Biesterfeld S, Josef J. Differential diagnosis of keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the epidermis by MIB-1 immunohistometry[J]. *Anticancer Res*, 2002, 22: 3019.
- [12] Melendez ND, Smoller BR, Morgan M. VCAM(CD-106) and ICAM(CD-54) adhesion molecules distinguish keratoacanthomas from cutaneous squamous cell carcinomas[J]. *Mod Pathol*, 2003, 16: 8.

参考文献:

- [1] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 3版. 南京:江苏科学技术出版社, 2001: 605.
- [2] 黄岚, 曾宪玉, 段逸群, 等. 0.05%卤米松乳膏治疗皮炎湿疹类皮肤病多中心、随机对照、开放研究[J]. *临床皮肤科杂志*, 2004, 33(6): 376.
- [3] 柯丹, 刁庆春. 1%硝酸益康唑与0.1%曲安奈德霜治疗手部湿疹临床疗效观察[J]. *临床皮肤科杂志*, 2006, 35(8): 547.
- [4] 张石革. 皮炎与糖皮质激素[J]. *中国药房*, 2002, 13(9): 575.
- [5] 毕新岭, 顾军, 高春芳. 0.05%地奈德乳剂治疗内源性湿疹的临床研究[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2004, 18(12): 721.
- [6] 颜艳, 鞠梅, 于建斌, 等. 复方氟米松软膏治疗湿疹皮炎类皮肤病临床疗效观察[J]. *中华皮肤科杂志*, 2006, 39(2): 116.
- [7] 李世林. 复方氟米松软膏治疗神经性皮炎临床观察[J]. *中国药房*, 2008, 19(11): 852.
- [8] 彭安厚. 复方氟米松软膏治疗掌跖部慢性湿疹临床观察[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2008, 22(5): 318.
- [9] Krochmal L, Wang JC, Patel B, et al. Topical corticosteroid compounding: effects on physicochemical stability and skin penetration rate[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1989, 21(5Pt1): 979.
- [10] 陈小红, 彭世瑜. 水杨酸在银屑病治疗中的作用[J]. *国外医学皮肤性病学分册*, 2000, 26(3): 172.

(收稿日期:2010-06-12 修回日期:2010-07-13)

- [13] Al-Mohanna MA, Manogaran PS, Al-Mukhalafi Z, et al. The tumor suppressor P16(INK4a) gene is a regulator of apoptosis induced by ultraviolet light and cisplatin[J]. *Oncogene*, 2004, 23(1): 201.
- [14] 刘彦群, 魏志平, 张昕博. p16蛋白和pRb蛋白在皮肤鳞状细胞癌中的表达和意义[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2005, 21(8): 595.
- [15] 魏志平, 张昕博, 刘彦群. 皮肤鳞状细胞癌中p16蛋白、细胞周期蛋白D1的表达及其意义[J]. *临床皮肤科杂志*, 2005, 34(5): 291.

(收稿日期:2010-06-13 修回日期:2010-08-13)

《重庆医学》关于论文字数规定

论著、临床研究、调查报告、综述栏目的论文正文字数以4 000~5 000字为宜,版面控制在2~2.5页左右(7 000版面字)。经验交流、医学教育、医疗卫生管理3 000~4 000字内,版面控制在1.5页左右,其他栏目2 500~3 000字内,版面控制在1页左右。

《重庆医学》编辑部