



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Др Владимир Петровић

---

***СВЕТЛОСНОМИКРОСКОПСКА И ИМУНОХИСТОХЕМИЈСКА  
СТУДИЈА ОРГАНИЗАЦИЈЕ ТУМОРСКЕ СТРОМЕ КОД  
РАЗЛИЧИТИХ ПАТОХИСТОЛОШКИХ ТИПОВА  
БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ ЧОВЕКА***

---

*- докторска дисертација -*

**Ниш, 2015.**



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Др Владимир Петровић  
Ментор: доц. др Александар Петровић

---

**СВЕТЛОСНОМИКРОСКОПСКА И ИМУНОХИСТОХЕМИЈСКА  
СТУДИЈА ОРГАНИЗАЦИЈЕ ТУМОРСКЕ СТРОМЕ КОД  
РАЗЛИЧИТИХ ПАТОХИСТОЛОШКИХ ТИПОВА  
БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ ЧОВЕКА**

---

*- докторска дисертација -*

Ниш, 2015.

Кандидат: асистент Владимир Петровић

Одлуком Наставно-научног већа Медицинског факултета Универзитета у Нишу бр. 04-ММ-21/06, донетој на седници одржаној дана 12. 1. 2015. год., а по предлогу Одбора за последипломске студије, прихваћен је извештај ментора, доц. др Александра Петровића, о израђеној докторској дисертацији асист. Владимира Петровића из Ниша, студента ДАС-молекуларна медицина, под одобреним насловом: „Светлосномикроскопска и имунохистохемијска студија организације туморске строме код различитих патохистолошких типова базоцелуларног карцинома коже човека“ и именовани су чланови комисије за оцену и одбрану докторске дисертације у саставу:

1. **Проф. др Иван Николић**, председник, Катедра за хистологију и ембриологију, Медицински факултет Универзитета у Нишу
2. **Проф. др Верица Аврамовић**, члан, Катедра за хистологију и ембриологију, Медицински факултет Универзитета у Нишу
3. **Проф. др Драган Михаиловић**, члан, Катедра за патологију, Медицински факултет Универзитета у Нишу
4. **Проф. др Златибор Анђелковић**, члан, Катедра за хистологију и ембриологију, Медицински факултет Универзитета у Приштини са седиштем у Косовској Митровици
5. **Доц. др Александар Петровић**, ментор и члан, Катедра за хистологију и ембриологију, Медицински факултет Универзитета у Нишу

Датум одбране: \_\_\_\_\_

**Љиљани и Слободану,  
на пожртвованости и безграничној љубави**

## **Захвалница**

Доц. др Александру Петровићу, пријатељу, учитељу и ментору, захвалан сам на стрпљењу, времену и пожртвованости током израде докторске дисертације, на бескрајном ентузијазму, пренетим знањима и бројним дискусијама, као и на јединственој прилици да откријем бескрајан свет микроморфологије.

Проф. др Ивану Николићу, захваљујем се за вишегодишњи пријатељски и колегијални однос, као и за ангажовање на научном пројекту и пружене могућности професионалног ангажовања.

Проф. др Верици Аврамовић, захваљујем се на дугогодишњој сарадњи, подршци и подстицају током израде докторске дисертације, као и на пријатељским и стручним саветима и дискусијама.

Проф. др Драгану Михаиловићу, са Института за патологију Клиничког Центра Ниш, дугујем захвалност за вишегодишњу сарадњу и помоћ током израде докторске дисертације.

Проф. др Златибору Анђелковићу, са Медицинског факултета у Приштини (са седиштем у Косовској Митровици), вишегодишњем искреном пријатељу Катедре за хистологију и ембриологију, захваљујем се на непосредно колегијално предусретљивом односу.

Академику проф. др Владисаву Стефановићу, дугујем захвалност за вишегодишње пријатељство и научну сарадњу, као и за ангажовање на научним пројектима и пружене прилике стручног усавршавања.

Госпођи Марини Ђорђевић, лаборанту на Катедри за хистологију и ембриологију, дугујем захвалност за пријатељску подршку и помоћ током савладавања лабораторијских техника.

Асист. др Браци Кундалићу, пријатељу и сараднику, дугујем захвалност на пријатељском подстицају и подршци током израде докторске дисертације.

Асист. др Марку Јовићу захваљујем се на колегијалној помоћи током извођења имунохистохемијских бојења, као и на замени током обављања редовних дужности.

Колегама са Катедре за хистологију и ембриологију: проф. др Маријоли Мојсиловић, проф. др Горани Ранчић, доц. др Горану Раденковићу и асист. др Александри

Ђорђевић на замени током обављања редовних дужности, на разумевању и подстицају током израде докторске дисертације.

Истраживање је обављено у оквиру пројекта „Антиоксидативна заштита и потенцијали за диференцијацију и регенерацију мезенхималних матичних ћелија из различитих ткива током процеса старења“ (Бр. 175061, од 2011 до 2014. године) финансираног од стране Министарства за науку, просвету и технолошки развој Републике Србије.

## Светлосномикроскопска и имунохистохемијска студија организације туморске строме код различитих патохистолошких типова базоцелуларног карцинома коже човека

### Резиме

У досадашњим истраживањима тумора углавном је у први план стављан поремећај контроле умножавања туморских ћелија, као главног погона раста ове нозолошке категорије и настанка нових патолошких ћелијских типова. Туморска строма, као интегрална компонента сваке неоплазме, је још увек недовољно истражено и по питању концепата, непотпуно сагледано питање. Имајући у виду да су базоцелуларни карциноми коже (БцКК) стромално зависни тумори, циљ нашег истраживања био је одређивање микротопографске локализованости имунохистохемијске присутности антигена *Ep-CAM*, *CD34* и *CD90* у строми туморских региона, као и у припадајућој перитуморској кожи, код различитих патохистолошких типова БцКК (суперфицијални, сплидно/цистични, нодуларни, инфилтративни и базосквамозни).

У материјал истраживања увршћени су оперативни (ексцидирани) узорци коже и поткожног ткива са базоцелуларним карциномима, који су хистолошки обрађени до парафинских калупа, а сачињени микротомски ткивни пресеци бојени су хистохемијски хматоксилионом и еозином, модификованом Моватовом пентахромском методом по Петровићу и сар., и имуохистохемијски на антигене *Ep-CAM*, *CD34* и *CD90*, након чега је примењена дескриптивна микроморфолошка анализа.

Базалиомске ћелије туморских гнезда испитиваних типова базоцелуларних карцинома коже не маркирају се на антигене *CD34* и *CD90*, док је имунореактивност према антигену *Ep-CAM* присутна на мембранама базалиомских ћелија свих испитиваних типова базоцелуларних карцинома коже, са тенденцијом пада интензитета маркираности до потпуног губитка на местима сквамозне цитодиференцијације појединачних туморских гнезда. Туморска строма испитиваних патохистолошких типова базоцелуларних карцинома коже показује значајно већи општи степен имунохистохемијске реактивности према антигену *CD90*, у односу на антиген *CD34*, при чему са порастом биолошке агресивности базоцелуларних карцинома коже долази до пораста величине и броја фибробластодних ћелија туморске строме. Антиген *CD34* није присутан у перинодуларној и интернодуларној туморској строми БцКК, са изузетком нодуларних БцКК. Имунохистохемијска реактивност према антигену *CD90* маркира туморску строму у

целини, при чему се пад ове маркираности уочава код инфилтративних форми БцКК (нодуларни, инфилтративни, базосквामозни). Узани појас коже јукстатуморског региона показује високи степен обележавања на антигене *CD34* и *CD90*, при чему интензитет ове имунохистохемијске реактивности пада у кратком одсеку према перифернији до нивоа интензитета маркираности који преовладава у остатку коже биопсијског узорка. Код диферентованијих типова БцКК (суперфицијалног и солидно/цистичног) ова зона трансформације сачињена је од компримовано-атрофичног фиброзног везивног ткива околног ретикуларног дерма, а код нодуларних, инфилтративних и базосквामозних базоцелуларних карцинома она показује већу ширину са тенденцијом пада њене ограничености и структурисаности.

Нормалне епителне структуре коже, епидерм и епител аднекса показују одсуство *CD34* и *CD90* имунохистохемијске реактивности, при чему су изузетак ћелије спољашњег омотача невелозних фоликула длаке, које показују интензивну имунопозитивност према антигену *CD34*. Епителне ћелије секретоних клубади знојних жлезда показују мембранску имунохистохемијску позитивност на антиген *Ep-CAM*, а у ближем реону туморских маса антиген *Ep-CAM* уочава се и на мембранама епителних ћелија спољашњег омотача длака. *CD34* имунореактивне фибробластоидне ћелије запажају се у периаднексалном дерму око мешкова лојних жлезда, секретоних клупка мерокриних знојних жлезда, око истмичног и инфундибуларног дела фоликула длаке, око пилосебацеалног канала, као и у перимизијуму мишића кострешника. Фибробласти интерфасцикуларне зоне ретикуларног дерма показују интензивну имунохистохемијску реактивност према антигену *CD34* и слабију, до потпуног одсуства, према антигену *CD90*. Фибробласти периаднексалног дерма су *CD90* имунореактивни око секретоних клубади знојних жлезда, уз пилосебацеалне канале и истмичне регије фоликула длака, док је значајно слабија експресија, до потпуног одсуства око мешкова лојних жлезда, папила булбуса фоликула длаке и изводних канала знојних жлезда.

Кључне речи: базоцелуларни карцином коже, туморска строма, перитуморска кожа, *Ep-CAM*, *CD34*, *CD90*.

Научна област: Медицина

Ужа научна област: Хистологија и ембриологија



## **Light microscopic and immunohistochemical study of tumor stroma organization in different histopathological types of basal cell carcinoma in human integument**

### Summary

Previous studies of tumors mainly focused on the abnormal proliferation of tumor cells, as the main force of this nosological entity, and on their differentiation into the new pathological cell types. The tumor stroma, as integral component of each neoplasm, is still not sufficiently examined and understood. Bearing in mind that basal cell carcinoma of the skin (BCCS) are stromal dependent tumors, the aim of our research was to examine the microtopographical distribution of the antigens Ep-CAM, CD34 and CD90 in the stroma of the tumor regions and peritumoral skin in different histopathological types of BCCS (superficial, solid/cystic, nodular, infiltrative, basosquamous).

The material consisted of samples of skin and subcutaneous tissue obtained after surgery, which were routinely processed to paraffin tissue blocks, which were cut on microtome in order to obtain thin paraffin tissue sections. The tissue sections were stained histochemically with hematoxylin and eosin and with modified Movat's pentachrome staining, as well as immunohistochemically on Ep-CAM, CD34 and CD90, before being submitted to descriptive micromorphological analysis.

Cells in tumor nests of examined BCCS do not express antigens CD34 and CD90, while the immunoreactivity toward the antigen Ep-CAM is present on the membrane of these cells in all examined types of BCCS, with the tendency of the decrease or complete loss of this reaction in places of squamous citodifferentiation in tumor nests. Tumor stroma of examined BCCS shows importantly higher level of immunohistochemical reactivity toward the antigen CD90 compared to CD34 antigen. With the increase of biological aggressiveness of BCCS, it is noticed that fibroblastoid cells of tumor stroma grow in size and number. CD34 antigen is not present in the perinodular and internodular compartments of tumor stroma, with the exception of nodular BCCS. Immunohistochemical reactivity toward the antigen CD90 is seen in the whole tumor stroma, but the decrease of this immunoreactivity is noticed in infiltrative forms of BCCS (nodular, infiltrative, basosquamous). The narrow zone of juxtatumoral region shows high degree of immunopositivity on CD34 and CD90. The intensity of this immunohistochemical reactivity decreases abruptly toward the periphery, to the level of intensity that dominates in the rest of skin of the biopsy specimen. In the differentiated types of BCCS (superficial, solid/cystic) this zone of

transformation is composed of atrophic/compressed fibrous connective tissue of the reticular dermis, while in nodular, infiltrative and basosquamous BCCS this zone is wider with the tendency of decrease of its structure and organization.

Normal epithelial structures of skin, epidermis and epithelium of skin appendages are CD34 and CD90 immunonegative. The exceptions are the cells of outer root sheath of non vellus hairs, which show strong CD34 immunoreactivity. Epithelial cells of secreting portions of eccrine sweat glands show immunoreactivity toward the antigen Ep-CAM on their membranes, and Ep-CAM is also expressed on the membranes of the cells of the outer root sheath of hair follicle, in the parts of peritumoral skin closer to the region of tumor. CD34 immunoreactive fibroblastoid cells are seen in periadnexal dermis around the secreting portions of eccrine sweat glands and sebaceous glands, around the hair follicle isthmus and infundibulum, sebaceous duct, as well as in the perimysium of arrector pili muscle. The fibroblasts of the interfascicular zone of reticular dermis show intensive immunohistochemical reactivity toward CD34 antigen, but weak or absent CD90 expression. The fibroblasts of the periadnexal dermis are CD90 immunoreactive around the secreting portions of the eccrine sweat glands, sebaceous ducts and around the hair follicle isthmus, while much weaker or even absent CD90 immunoreactivity can be seen around the sebaceous glands, hair follicle papilla and excreting ducts of eccrine sweat glands.

Key words basal cell carcinoma of skin, tumor stroma, peritumoral skin, Ep-CAM, CD34, CD90.

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Histology and embryology

---

## Списак скраћеница, сажималица и акронима

---

БцКК – Базоцелуларни карцином коже

НмКК – Немеланомски карциноми коже

ПцКК – Паноцелуларни карцином коже

ЕЋМ – Екстраћелијски матрикс

ФТС – Фибробласти туморске строге

АГМА – Алфа глаткомишићни актин

ФРТ  $\beta 1$  – Фактор раста тумора бета - 1

ПАФ – Протеин активације фибробласта

ФСП-1 - Фибробластни специфични протеин – 1

ЕМТ - Епително - мезенхимска трансформација

ММЋ - Мезенхимске мултипотентне ћелије

CD - Кластер диференцијације

МоАб – Моноклонално антителио

ХЦК – Хепатоцелуларни карцином

КD – килодалтон

ММПП – Модификовано Моватово пентахромско бојење по Петровић А. и сар.

# САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ.....	4
2.1. ХИСТОЛОШКА ГРАЂА КОЖЕ.....	4
2.1.1. Покровни епидерм и епидермалне структуре.....	5
2.1.1.1. Кератиноцитне популације покровног епидерма.....	5
2.1.1.2. Некератиноцитне ћелијске популације покровног епидерма.....	9
2.1.1.3. Пиларни комплекс.....	11
2.1.1.4. Знојне жлезде коже.....	15
2.1.2. Општа хистолошка организација дерма.....	16
2.1.2.1. Адвентицијални дерм.....	17
2.1.2.2. Ретикуларни дерм.....	18
2.1.2.3. Ћелијски састав дерма.....	19
2.1.2.4. Екстраћелијски матрикс дерма.....	20
2.1.3. Инервација коже.....	22
2.1.4. Васкуларизација коже.....	23
2.2. БАЗОЦЕЛУЛАРНИ КАРЦИНОМ (БцКК).....	23
2.2.1. Фактори предиспозиције за појаву БцКК.....	24
2.2.2. Топоанатомска регионализација појављивања базоцелуларног карцинома.....	26
2.2.3. Хистолошко порекло базоцелуларног карцинома.....	26
2.2.4. Патохистологија базоцелуларног карцинома.....	28
2.2.5. Биолошко понашање базоцелуларног карцинома.....	31
2.2.6. Диференцијална дијагностика код БцКК.....	32
2.2.7. Базоцелуларни карцином коже и туморска строма.....	33
2.3. ФИБРОБЛАСТИ ТУМОРСКЕ СТРОМЕ: МОРФОЛОШКЕ И ФУНКЦИОНАЛНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ, ПОРЕКЛО И УЛОГА У ТУМОРСКОЈ СТРОМИ.....	35
2.4 <i>Er-CAM</i> , <i>CD34</i> и <i>CD90</i> антигени у карактеризацији нормалних и неопластично алтерисаних ткива.....	42
3. РАДНА ХИПОТЕЗА.....	44
4. ЦИЉ РАДА.....	45
5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	46
5.1. МАТЕРИЈАЛ.....	46

5.2. МЕТОДЕ.....	48
5.2.1. Обрада ткивних узорака до микротомских парафинских пресека.....	48
5.2.2. Хистохемијске методе .....	48
5.2.3. Имунохистохемијске методе .....	49
5.2.4. Дескриптивна микроморфолошка анализа .....	50
6. РЕЗУЛТАТИ.....	53
6.1. ИМУНОРЕАКТИВНОСТ АНТИГЕНА <i>Er-CAM</i> У РАЗЛИЧИТИМ ПАТОХИСТОЛОШКИМ ТИПОВИМА БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ И ПЕРИТУМОРСКОЈ КОЖИ .....	53
6.2. СУПЕРФИЦИЈАЛНИ ТИП БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ .....	53
6.2.1. Општи патохистолошки аспекти организације суперфицијалног базоцелуларног карцинома коже .....	53
6.2.2. <i>CD34</i> имунореактивност у суперфицијалном базоцелуларном карциному коже.....	54
6.2.3. <i>CD90</i> имунореактивност у суперфицијалном базоцелуларном карциному коже.....	55
6.3. СОЛИДНО/ЦИСТИЧНИ ТИП БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ .....	59
6.3.1. Општи патохистолошки аспекти организације солидно/ цистичног базоцелуларног карцинома коже .....	59
6.3.2. <i>CD34</i> имунореактивност у солидно/цистичном базоцелуларном карциному коже.....	61
6.3.3. <i>CD34</i> имунореактивност у јукстатуморској строми солидно/цистичног базоцелуларног карцинома коже .....	62
6.3.4. <i>CD90</i> имунореактивност у солидно/цистичном базоцелуларном карциному коже.....	62
6.3.5. <i>CD90</i> имунореактивност у јукстатуморској строми солидно/цистичног базоцелуларног карцинома .....	64
6.4. НОДУЛАРНИ ТИП БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ.....	67
6.4.1. Општи патохистолошки аспекти организације нодуларног базоцелуларног карцинома коже .....	67
6.4.2. <i>CD34</i> имунореактивност у нодуларном базоцелуларном карциному коже .....	67
6.4.3. <i>CD34</i> имунореактивност у јукстатуморској строми нодуларног базоцелуларног карцинома коже .....	68

6.4.4. <i>CD90</i> имунореактивност у нодуларном базоцелуларном карциному коже .....	68
6.4.5. <i>CD90</i> имунореактивност у јукстатуморској строми нодуларног базоцелуларног карцинома коже .....	69
6.5. ИНФИЛТРАТИВНИ ТИП БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ .....	72
6.5.1. Општи патохистолошки аспекти организације инфилтративног типа базоцелуларног карцинома коже .....	72
6.5.2. <i>CD34</i> имунореактивност у инфилтративном базоцелуларном карциному коже ....	74
6.5.3. <i>CD34</i> имунореактивност у јукстатуморској строми инфилтративног базоцелуларног карцинома коже .....	74
6.5.4. <i>CD90</i> имунореактивност у инфилтративном базоцелуларном карциному коже ....	75
6.5.5. <i>CD90</i> имунореактивност у јукстатуморској строми инфилтративног базоцелуларног карцинома коже .....	76
6.6. БАЗОСКВАМОЗНИ ТИП БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ .....	79
6.6.1. Општи патохистолошки аспекти организације базосквामозног базоцелуларног карцинома коже .....	79
6.6.2. <i>CD34</i> имунореактивност у базосквामозном базоцелуларном карциному коже.....	80
6.6.3. <i>CD90</i> имунореактивност у базосквामозном базоцелуларном карциному коже.....	80
6.7. МАРГИНАЛНА ПЕРИТУМОРСКА КОЖА БИОПСИЈСКИХ УЗОРАКА БАЗОЦЕЛУЛАРНИХ КАРЦИНОМА .....	86
6.7.1. Модификовано Моватово пентахромско бојење у маргиналној перитуморској кожи .....	86
6.7.2. <i>CD34</i> имунореактивност у маргиналној перитуморској кожи.....	88
6.7.3. <i>CD90</i> имунореактивност у маргиналној перитуморској кожи.....	91
7. ДИСКУСИЈА.....	99
8. ЗАКЉУЧЦИ .....	128
9. ЛИТЕРАТУРА.....	131

---

# 1. УВОД

---

„Најплеменитије задовољство је радост разумевања“

*Leonardo Da Vinci (1452-1519)*

Строма (грч. στρώμα – потка, лежиште), комплексна ткивна структура, чија се појава у историји медицине није забележила неким прецизним одредницама, дуго је сматрана у најранијим истраживањима ничим више до инертним пратиоцем, потпором значајно схваћенијих ткива паренхима. Еразистратус је први употребио израз паренхим, да обележи параваскуларне структуре, као оне које је у анатомском смислу могао да препозна као носиоце функције организма.<sup>1</sup> Међутим, строма, само виђена као потпора паренхиматозним структурама органа, у себи садржи много више од везивних ткива која су њена основа, укључујући циркулаторне (васкуларне) нервне, имунолошке и мишићне компоненте, па је и сама по ововој комплексности грађе несагледана, непотпуно схваћена и у нормалним стањима, али још далеко мање у случајевима њене (патолошке, неопластичне алтерације, али и као пратилац неопластичне алтерације паренхимско/епителних структура).<sup>2</sup>

Уколико бисмо желели да се дотакнемо појма туморске строме, требало би најпре да се запитамо шта је то тумор? Уколико узмемо само семантичко значење речи тумор (оток, гука), наићићемо на превазиђено поимање тог нозолошког концепта, засновано на макроскопском евидентирању локализованог вишка у општем анатомском плану грађе организма. Модерна онкологија туморе види у распону од солидних туморских маса до диспергованих, суспензијама налик неоплазми<sup>3,4</sup>, присутних у свим деловима организма, као што би то био случај са леукемијама стављајући у први план поремећај контроле умножавања и диференцијације туморских ћелија (контроле њиховог броја), а при чему се ове нозолошке категорије сада називају новорастом, новотворевином, неоплазмом. Туморске строме, као пратилац неопластичног паренхима, чак и у савременом смислу

представља, не само недовољно истражено, већ и по питању концепата, непотпуно утемељено питање.<sup>5</sup>

Сви тумори имају строму<sup>2</sup> и захтевају строму за потпору нутрицији као и за уклањање нуспродуката метаболизма. У случају леукемија, крвна плазма служи као строма, иако додатни стромални одговор, ангиогенеза, може да се догоди и у коштаном сржи.<sup>2</sup> Када се неоплазме развијају у телесним дупљама, ексудат плазме (на пример, асцит) обезбеђује вид строме. Код солидних тумора, строма обухвата везивно ткиво, крвне судове и врло често запаљењске ћелије заједно смештене између неопластичних ћелија и нормалних ткива домаћина. Код свих тумора, строма је највећим делом продукт домаћина и индукована је као резултат интеракције између тумора и домаћинских ткива. Солодни тумори, без обзира на њихов тип и ћелијско порекло, захтевају строму уколико су прерасли минималну величину од 1 до 2 *mm*. Строма солидних тумора могла би такође да ограничи напредовање тумора (супростављајући се инвазији). Строма стога, уједно представља посредника у обављању виталних функција тумора, а опет са друге стране, може представљати баријеру која спречава даљи раст тумора кроз васкуларно-нутритивне и цитокинске-инхибиторне, па чак и физичко-механичке утицаје.<sup>2</sup>

Нова сазнања, везана за улогу туморске строме и фибробласта туморске строме у неопластичним процесима, трасирала су пут новом правцу истраживања у онколошкој патологији.<sup>5-7</sup> Међузависност туморске строме (њених везивноткивних ћелија, васкуларних елемената, нервних структура) и канцерских ћелија показала се као значајан фактор у предикцији прогресије тумора, промени његове биолошке агресивности, као и у појединим случајевима, у корелацији са преживљавањем.<sup>5-7</sup> Стога, познавање морфолошких, као и молекуларних карактеристика туморске строме је од великог значаја за потпуно разумевање неопластичног процеса. Фибробласти туморске строме, као и васкуларизација у пољу тумора, представљају битне компоненте туморске строме, за које се сматра да у великој мери утичу на еволуцију неопластичног процеса.<sup>7,6,8</sup> Нарочито се последњих година интензивно истражује биолошка улога фибробласта туморске строме, као и њихов значај у генези и напредовању тумора, трансформацији нормалне у неопластично измењену строму, имунолошкој реакцији туморске строме, као и неоангиогенези у подручју тумора<sup>7,6,8</sup>.



Експресија антигена *CD34* и *CD90*, који спадају у ред кључних показатеља мултипотентних мезенхимских ћелија, запажена је на ћелијама нормалне и неопластично измењене коже.<sup>9,10</sup> *CD34* антиген испитиван је у различитим типовима БцКК, углавном као диференцијално дијагностички маркер у односу на друге епителне туморе коже, при чему није довољно обраћана пажња на питање повезаности хистолошке архитектонике туморске строме и обрасца *CD34* имунореактивности.<sup>11-13</sup> Са друге стране, у литератури нису доступни радови у којима је обрађивана микроморфолошка дистрибуција антигена *CD90* у БцКК и релативно мали број радова везаних за дистрибуцију његове експресије у нормалној кожи.<sup>10,14</sup> Стога, сматрамо да приказ дистрибуције ова два антигена (по интензитету и површини) у микроскопским регионима туморске, јукстатуморске и маргиналне коже, уз идентификацију ћелија које их експримирају, може допринети бољем разумевању њихове биолошке функције у нормалној и неопластично измењеној кожи.

Базоцелуларни карциноми коже су стромално зависни тумори,<sup>15</sup> код којих преживљавање туморских ћелија у потпуности зависи од туморске строме. Иако БцКК показују низак степен малигности, и веома ретко метастазирају,<sup>15</sup> они показују широк дијапазон морфологије своје туморске строме, што их чини интересантном нозолошком категоријом за испитивање епително-стромалних односа, при чему би стечена знања могла бити од користи у разумевању улоге туморске строме и у другим неопластичним процесима. Поред наведеног, од великог је значаја и увид у у ефекте које туморска маса прави у свом непосредном окружењу, тј. перитуморској кожи.

Из наведених разлога, базоцелуларни карцином коже (БцКК) представљају добар модел за испитивање неопластичних епително-стромалних односа, имајући у виду богати морфолошки налаз патохистолошке диференцијације, која се запажа код пар десетина типова БцКК. Базоцелуларни карцином коже, заједно са планоцелуларним карцином коже (ПцКК) спадају у групу немеланомских карцинома коже (НмКК) и најчешћа су врста малигнитета која се јавља код популација беле расе, са епидемијским развојем широм света.<sup>16</sup> На ове две форме кожних карцинома отпада више од 95% свих НмКК, при чему су БцКК у оквиру НмКК значајније заступљени од ПцКК, на северној хемисфери у односу 4:1<sup>16,17</sup>, чији је пораст данас у замаху и чија учесталост представља медицинско-економски, а пацијенту психо-естетски проблем.

---

## 2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

---

### 2.1. ХИСТОЛОШКА ГРАЂА КОЖЕ

---

Кожа представља спољашњи омотач тела и заједно са својим дериватима чини интегументарни систем. То је највећи орган људског организма који доприноси укупној телесној маси са 15-20%, и код одрасле особе захвата површину од  $1,2-2,3m^2$ .<sup>18-21</sup> Дебљина коже варира од посматраног региона тела и креће се од  $1mm$  до преко  $5mm$ . Најдебља кожа се налази на длановима и табанима. Кожа покрива целокупну спољашњу површину тела, укључујући и спољашњи ушни канал, спољашњу површину бубне опне и вестибулум носа. Она се без прекида наставља слузокожама дигестивног, респираторног и урогениталног тракта на нивоу њихових спољашњих отвора, у виду мукокутаних прелаза. Такође, она се спаја са копунктивом на ивицама капака и са епителом назолакрималних канала на нивоу лакрималних тачака.<sup>18-21</sup>

Кожа је изграђена од два хистолошки, функционално и ембриолошки различита дела: спољашњег - **Покровног епидерма (покожице) и сродних епителних структура коже** (пиларног комплекса - епителних структура фоликула длака, себацеалних жлезда и апокриних знојних жлезда, као и мерокриних знојних жлезда)<sup>18-21</sup> и унутрашњег - **Дерма (крзна)**, који се може поделити на: адвентицијални дерм (папиларни и периаднексални) - сачињен од растреситог везивног ткива и ретикуларни дерм - сачињен од густог, фиброеластичног везивног ткива ирегуларног типа.<sup>22</sup> Унутар дерма смештају се, својим највећим делом, аднекса коже (корен длаке, знојне и лојне жлезде). Хиподермис је поткожно масно ткиво, састављено од унилокуларних адипоцита груписаних у лобулусе, који су међусобно одвојени септама од растреситог везивног ткива. Хиподермис се налази испод дерма, одваја кожу од испод лежећих мишићних и коштаних структура и у анатомији се означава као *fascia subcutanea*. У кожи се поред епидерма и дерма описују и епидермални деривати коже: фоликул длаке и длака, знојне жлезде коже (апокрине и мерокрине), лојне жлезде коже, нокат и дојка.<sup>18-21,23-25</sup>

Иако је сва кожа у оквиру интегументума у основи сличне структуре, он показује бројне квалитативне и квантитативне топо-анатомске варијације у дебљини својих слојева,

механичкој издржљивости, еластичности, степену кератинизације, величини и броју длака, броју и типу жлезда, пигментацији, васкуларизацији, инервацији и многим другим особинама.<sup>18</sup>

### 2.1.1. ПОКРОВНИ ЕПИДЕРМ И ЕПИДЕРМАЛНЕ СТРУКТУРЕ

Покровни епидерм је сачињен од плочастослојевитог епитела са израженом кератинизацијом. Епидерм показује, на хистолошком пресеку, разуђени изглед своје унутрашње површине (према дерму), са израштајима који се називају дубоки гребени – *cristae profundae*.<sup>(2)</sup> Ови гребени се преплићу са везивно ткивним избочењима папиларног дерма, односно његовим дермалним папилама, повећавајући механичку стабилност споја епидерма и дерма.<sup>19,21,26</sup> У епидермалне деривате коже, као што је већ раније напоменуто, спадају: фоликул длаке и длака, знојне жлезде коже (апокрине и мерокрине), лојне жлезде коже, нокат и дојка.<sup>18–21,23–25</sup>

#### 2.1.1.1. Кератиноцитне популације покровног епидерма

Све ћелије епидерма могу да се поделе на **кератиноците**, диферентоване потомке ектодермалних ћелија и **некератиноците**. Епидерм је сачињен првенствено од кератиноцита (>90%), чија пролиферација и диференцијација стварају, између осталог, стратификацију овог епитела. Некератиноцити, ћелије које су имигрирале у епидерм, а другачијег су ембриолошког порекла у односу на кератиноците, обухватају: меланоците настале од нервног гребена, Лангерхансове ћелије пореклом из костне сржи и лимфоците. Меркелове ћелије.<sup>27</sup>

У покровном епидерму се описују четири слоја ћелија. На длановима и табанима, где је дебљина коже највећа, плочастослојевит епител са орожавањем епидерма садржи и пети слој. Слојеви епидерма, идући од базалне ламине, су 1) *Stratum basale*, 2) *Stratum spinosum*, 3) *Stratum granulosum*, 4) *Stratum lucidum* и 5) *Stratum corneum*.<sup>18–20,23,26–33,3</sup>

1. ***Stratum basale (stratum germinativum)*** – садржи ћелије коцкастог до ниско цилиндричног облика које имају способност митозе. Ове ћелије леже на базалној ламини епидермиса у једном слоју и њиховом активношћу се обнавља епидерм. Деобом ћелија базалног слоја настају кератиноцити који мигрирају ка горњим слојевима епидермиса.

Ћелије базалног слоја садрже базофилну цитоплазму, еухроматична једра и пигмент меланин. У цитоплазми се електрономикроскопски уочава обиље слободних рибозома, мали Голџијев апарат, митохондрије и гранулисани ендоплазматски ретикулум. Такође, уочавају се расути кератински филаменти промера 7 – 9nm. Улога рибозома се огледа у синтези протеина кератина, од којег ће уснопљавањем настати интермедијарни кератински филаменти. У литератури се често ови филаменти означавају као тонофиламенти.<sup>20,24,25</sup>

Између себе, као и са кератиноцитима, повезане су дезмозомима, док их са протеинима базалне ламине повезују хемидезмозоми.

2. ***Stratum spinosum*** - садржи ћелије полигоналног облика, које су распоређене у неколико слојева, и које на микроскопској слици показују присуство кратких ћелијских продужетака којима се међусобно повезују формирајући дезмозоме. На светлосној микроскопији, дезмозоми се уочавају као блага задебљања на местима сусрета ћелијских продужетака, и та задебљања означавају се као Бизозерови чворови. Будући да ћелијски продужеци имају изглед бодља, читав слој је по томе добио име.

Идући ка вишим слојевима спинозног слоја кератиноцити постају већи, и почињу да се спљоштавају у равни паралелно са површином епидерма, задобијајући у извесној мери плочаст изглед.

Продукција кератина и формирање кератинских филамената се наставља у кератиноцитима овог слоја. Кератински филаменти се уснопљавају формирајући тонофибриле, које дају еозинофилни изглед цитоплазми на рутински бојеним препаратима. Рибозоми кератиноцита горњих слојева спинозног слоја почињу синтезу кератохијалинских гранула, које постају главна карактеристика ћелија гранулозног слоја.

Такође, поред продукције кератохијалинских гранула, слободни рибозоми кератиноцита спинозног слоја започињу синтезу тубуларних или овалних мембранских органела које се означавају као ламеларна тела.<sup>30,34–36</sup> Продукција ламеларних тела се наставља и у ћелијама гранулозног слоја епидермиса. Ламеларна тела се одвајају у виду мембранске органеле од Голџијевог апарата, а њихов садржај представља мешавину липида и ензима (гликосфинголипиди,

фосфолипиди, церамиди, кисела сфингомијелиназа, секреторна фосфолипаза, као и бројне протеазе од којих су најзначајније химотриптаза, катепсин Д, кисела фосфатаза, глукозидаза и инхибитори протеаза). Значај ламеларних тела се огледа у формирању водено-епидермисне баријере у гранулозном и орожалом слоју.<sup>20</sup>

3. ***Stratum granulosum*** – садржи полигоналне ћелије распоређене у једном до три слоја, које у себи садрже кератохијалинске грануле. Кератохијалинске грануле су различитог облика и величине, и на хистолошким препаратима бојеним хематоксилин – еозином се интензивно боје базифилно. Ове грануле садрже протеине који су богати цистином и хистидином. Ти протеини су прекурсори протеина филагрин и трихохијалина, чија је функција у уснопљавању кератинских филамената и формирању тонофибрила, при чему долази до трансформације грануларне у орожалу ћелију. Овај процес се назива кератинизација и траје од 2 до 6 часова, колико је потребно кератиноциту да напусти гранулозни слој и мигрира у орожали слој епидермиса. Трансформација грануларне у орожалу ћелију такође подразумева процес фрагментације и нестајања једра и органела, као и задебљавање ћелијске мембране.

Паралелно са процесом кератинизације, садржај ламеларних тела се егзоцитозом излучује у интерћелијски простор између гранулоцита и на тај начин започиње и процес формирања епидермисно-водене баријере, битне за одржавање нормалне хомеостазе организма. Поред улоге у формирању епидермисно-водене баријере, ламеларна тела имају улогу и у десквацији орожалих ћелија, као и у антимикуробној заштити коже. Егзоцитоза садржаја ламеларних тела се одиграва и касније, у ћелијама орожалог слоја. Елементи епидермисно – водене баријере су: 1) унутрашњи ћелијски слој и 2) спољашњи липидни слој

**Унутрашњи ћелијски слој** је слој нерастворљивих протеина, дебљине око 15nm који се налази на унутрашњој површини плазма мембране и доприноси механичким својствима баријере. Настаје унакрсним везивањем малих протеина богатих пролином са већим структурним протеинима (цистатин, дезмоплакин, елафин, филагрин, инволукрин, кератин и лорикрин)

**Спољашњи липидни слој** се састоји од липида који су естарским везама везани за спољашњи омотач ћелијске мембране и дебљине је око 5nm. Главне липидне

компоненте присутне у овом омотачу су церамиди, холестерол и слободне масне киселине.<sup>19,20,34,37</sup>

4. ***Stratum lucidum*** – присутан је само у дебелој кожи и сматра се делом *stratum corneum* – а. На светлосном микроскопу се уочава као рефрактилна структура која се слабо боји. У овом слоју се уочавају еозинофилни кератиноцити у којима је процес кератинизације унапредовао. Ћелије не садрже једро ни органеле и поступно се испуњавају кератинским филаментима.<sup>20,24,25</sup>

5. ***Stratum corneum*** – садржи мртве, плочасте ћелије испуњене кератинским филаментима. Ћелије овог слоја су најдиферентованије ћелије коже. Не садрже једро ни органеле и у потпуности су испуњене кератинским филаментима. Њихова ћелијска мембрана је са спољашње стране обложена екстраћелијским слојем липида што онемогућава пролаз воде између ћелија овог слоја епидерма.

Трансформација грануларне у орожалу ћелију, такође, за последицу има промену *pH*. За разлику од грануларног слоја у коме је *pH* неутралан (око 7,17), у орожалом слоју он постаје кисео и креће се између 4,5 и 6. Ова промена *pH* је од кључног значаја за одржавање нормалне дебљине епидерма, будући да се десквамација орожалих ћелија *stratum corneum*-а дешава као последица кидања дезмозома између орожалих кератиноцита уз помоћ ензима из групе серин пептидаза везаних за каликреин (*KLK5*, *KLK7*, *KLK14*), које се активирају при киселом *pH*.<sup>20,24,27,29,31</sup>

Епидерм је ћелијски систем који подлеже сталном обнављању, при чему, ради одржавања своје константне дебљине, интензитет његове ћелијске продукције мора да буде једнак броју десквамованих ћелија.

У базалном слоју епидерма налазе се матичне ћелије (10%), које својим деобама дају ћелије са следећом судбином: 1) могу да остану још неко време у базалном слоју подлежући одређеном броју митоза, када су познате као **пролиферативне ћелије** (60%), које затим подлежу амплификационим (транзитним) деобама; 2) могу да остану мирне (притајене) унутар базалног слоја неко време у  $G_0$  фази ћелијског циклуса и да касније подлегну митози; 3) могу да изгубе способност за деобу и да остану у базалном слоју још неко време као **постмитотске сазревајуће ћелије** (40%).<sup>38</sup>

Компоненте екстрацелуларног матрикса дерма, такође утичу на динамику ћелијских популација епидерма, нарочито током развоја, интеракцијом са базалном

мембраном и редукцијом адхезивности диферентујућих кератиноцита према протеинима екстрацелуларног матрикса. Промена адхезивности кератиноцита током супрабазалне диференцијације и стратификације такође подразумева промене у експресији адхезионих молекула, као што су кадхерини, интегрини и др. Издвајање и миграција ћелија у друге слојеве захтева раскидање, реформацију и релокацију дезмосома плазмалеме.<sup>20,29</sup> Вајнштајн и сар.<sup>39</sup> су нашли да је просечно време обнове епидерма (потпуне замене свих диферентованих ћелија по висини) 39 дана, 13 за герминативни одељак, 14 дана за стратум корнеум и 12 дана за међуодељке.

#### *2.1.1.2. Некератиноцитне ћелијске популације покровног епидерма*

Поред кератиноцита у епидермису се налазе и меланоцити, Лангерхансове ћелије и Меркелове ћелије.

**Меланоцити** су присутни у базалном слоју епидермиса. Током ембрионалног периода развића меланоцитни прекурсори из нервног гребена мигрирају у епидермис у развићу и већ тада се успоставља функционална симбиоза кератиноцита и меланоцита, која ће резултовати формирањем епидермисно-меланинске јединице, тј један меланоцит остаће у функционалној вези са више кератиноцита и њихових прекурсора у базалном слоју. Овај однос се креће од 1:4 до 1:10 у кожи различитих делова тела.

Меланоцити су ћелије овалног облика са великим бројем дугих цитоплазматских продужетака који се пружају између кератиноцита базалног и спинозног слоја. Поседују издужено једро око којег се уочава јасна, светла цитоплазма, док се меланинске грануле у цитоплазми уочавају тек на електронском микроскопу. Меланоцити имају способност деобе, што омогућава одржавање епидермисно-меланинске јединице током читавог живота.

Главна функција меланоцита је продукција и секреција пигмента меланина. Синтетски пут меланина подразумева оксидацију тирозина у 3,4 – дихидрофенилаланин (*DOPA*) под дејством ензима тирозиназе и трансформацију *DOPA-e* у меланин. Ове хемијске реакције се дешавају у мембранским органелама које се означавају као премеланозоми, а настају од Голџијевог апарата. Премеланозоми и рани меланозоми садрже мању количину пигмента меланина и доста молекула тирозина. Напредовањем процеса оксидације тирозина количина меланина се постепено повећава и у потпуности испуњава унутрашњост органеле која се тада означава као зрели меланозом. Сазревање

премеланозома праћено је и променом његовог положаја у самој ћелији. Промеланозоми се налазе близу Голџијевог апарата, рани меланозоми у близини база цитоплазматских продужетака, док су зрели меланозоми смештени на врховима цитоплазматских продужетака одакле их процесом фагоцитозе преузимају околни кератиноцити. Преузети меланин кератиноцити распоређују изнад једра и на тај начин штите свој генетски материјал од штетних ефеката нејонизујућег ултраљубичастог зрачења.<sup>20,24,25,27</sup>

**Лангерхансове ћелије** су антиген-презентујуће ћелије у епидермису. Налазе се у спинозном слоју и поседују цитоплазматске продужетке. На електронској микроскопији се уочава да ове ћелије поседују идентисано једро и мале, карактеристичне грануле чији облик подсећа на тениски рекет – Бирбекове грануле, а чија функција још увек није разјашњена.

Лангерхансове ћелије воде порекло од заједничког лимфоидног прогенитора из костне сржи, који преко циркулације мигрира у епидермис и диферентује у функционалну имунокомпетентну ћелију. Функција ових ћелија је „пресретање“ и обрада антигена који у организам улазе преко коже. Након фагоцитозе антигена, обраде и његове презентације на површини ћелијске мембране Лангерхансове ћелије, она мигрира у регионални лимфни чвор где се уз покреће имуни одговор уз учешће Т лимфоцита.

Лангерхансове ћелије се не могу са сигурношћу идентификовати на рутинским хистолошким препаратима бојеним хематоксилин-еозином.<sup>20,24,25,27</sup>

**Меркелове ћелије** су ћелије дендритичног изгледа смештене у базалном слоју епидермиса. Њихово порекло није утврђено. На својој ћелијској мембрани, ове ћелије експримирају и епидермалне и неуралне маркере. Најзаступљеније су у деловима коже задуженим за сензорну перцепцију, као што су врхови прстију. Ове ћелије су дезмосомима повезане са околним кератиноцитима и у својој цитоплазми поседују кератинске филаменте. Меркелове ћелије имају режњевито једро и у њиховој цитоплазми се електрономикроскопски могу уочити електроногусте грануле, промера око 80nm.

Меркелове ћелије су у блиском контакту са проширеним терминалним булбусом аферентног мијелилизованог нервног влакна.<sup>20,24,25,27</sup>



### 2.1.1.3. Пиларни комплекс

Пиларни комплекс (длака, себацеална жлезда и апокринна жлезда) је сложена везивно-епителна структура коже, сачињена од: длаке, себацеалне жлезде и нестално присутне апокрине знојне жлезде.<sup>19,35</sup>

#### 2.1.1.3.1. Длака

Длаке су орожале кончасте творевине епидермиса, широке око 0,05-0,6mm, које могу да буду дугачке од неколико милиметара до преко метра. Налазе се на целој површини коже, осим дланова, табана, гланса пениса, клиториса и лабија минора. Длака је сачињена од **корена длаке**, **стабла длаке** и **мишића кострешника (*musculus arrector pili*)**.<sup>18,19</sup>

##### 2.1.1.3.1.1. Корен длаке

Корен длаке је сачињен од 1) **папиле длаке**, 2) **булбуса длаке** и 3) **фоликула длаке**. Себацеалне жлезде отварају своје изводне канале у фоликул длаке. Поред споменутог, корен длаке може да се подели такође на три дела: **нижи (доњи) део** који се пружа од основе булбуса длаке преко доњег дела фоликула длаке до инсерције мишића кострешника длаке; **средњег дела** или **истмуса**, кратког дела који се пружа од инсерције кострешника до споја себацеалног дуктуса са фоликулом длаке; и **горњег дела** или **инфудибулума**, који се пружа од пора себацеалног дуктуса до отвора фоликула (длаке).<sup>18,19,28</sup>

###### 2.1.1.3.1.1.1. Булбус и папила длаке

Булбус длаке је проширени, елипсоидни крајак епителног дела корена, чији је најдубљи део отворен и преко кога, у његовој централној шупљини, папиларни дерм гради папилу длаке. Ћелије матрикса длаке су мултипотентне епителне ћелије, одговорне у највећој мери за стварање слојева стабла и фоликула длаке. Матриксне ћелије се деле и стварају следеће делове длаке и њихове слојеве: **стабло длаке**, **унутрашњи омотач корена** и **спољашњи омотач корена**. Матриксне ћелије садрже велика везикуларна једра, јако базифилну цитоплазму и преко базалне ламине везују се са папилом длаке. Велики број митоза је видљив међу матриксним ћелијама, што је резултат кратког интермитотског времена, које није веће од 10 до 12 часова. Већина митоза је концентрисана у нижој

половини булбуса длаке. Везивно-ткивна папила длаке, сачињена је од растреситог везивног ткива у коме се налазе крвни и лимфатични капилари и нервна влакна. Основна супстанца папиле длаке садржи несулфатисане киселе мукополисахариде, као што су хијалуронска киселина и (слабо) сулфатисане киселе мукополисахариде као што је хондроитин сулфат.<sup>18–20</sup>

#### 2.1.1.3.1.1.2. Фоликул длаке

Фоликул длаке је део корена длаке изнад булбуса облика цилиндричне цеви. Он је сачињен од **унутрашњег** и **спољашњег омотача корена**, а из његовог дна, од булбуса, израста стабло длаке.<sup>18,19,28</sup> Унутрашњи омотач корена налази се само у доњем сегменту и истмусу фоликула до нивоа ушћа лојних жлезди и сачињен је од три концентрична слоја: спољашњег Хенлејевог (*Henley*), средишњег Хакслијевог (*Huxley*) слоја и кутикуле унутрашњег омотача длаке. Хенлејев слој, Хакслијев слој, и кутикула унутрашњег омотача длаке, ствара «меки кератин» кроз посредовање трихохијалинских гранула. Ове грануле личе на кератохијалинске грануле епидерма али се боје еозинофилно. Ове ћелије се постепено испуњавају меким кератином и спљоштавају, док им једра постају пикнотична. Хенлејев слој, сачињен од једног слоја спљоштених до кубичних ћелија, је и први слој који кератинизује и има у себи мноштво трихохијалинских гранула. Хакслијев слој садржи један до три слоја ниско кубичних ћелија у којима се налазе трихохијалинске грануле и широки снопови тонофибрила на нивоу кератогене зоне длаке. Најближе стаблу длаке налази се једнослојна кутикула унутрашњег омотача корена, која је сачињена од спљоштених ћелија. Ни један од ова три слоја не садржи меланин.<sup>18–20,31</sup>

**Спољашњи омотач корена (*trichilemma*)** пружа се навише од ћелија матрикса, на доњем крају булбуса длаке, све до притоке себацеалног дуктуса фоликулу длаке, одакле је настављен инфундибулумом, горњим делом фоликула длаке, чији је зид дериват покровног епидерма и којим се наставља према површини. Ћелије спољашњег омотача корена имају светлу, вакуолисану цитоплазму због присуства веће количине гликогена. Спољашњи омотач корена показује мањи број промена током раста длаке. Почевши од најнижег обода матрикса и једног слоја ниских епителних ћелија, добија више слојева на вишим нивоима, стварајући компактни цестасти зид који се састоји од високих цилиндричних ћелија периферно и неколико слојева бодљастих ћелија у унутрашњости. Спољашњи омотач корена је одвојен од свог везивног омотача, тј. периаднексалног дерма,

базалном ламином, често називаном **стакласта мембрана**, која је континуална са базалном ламином булбуса длаке и епидермиса. Периферно од витреозног слоја лежи фиброзни омотач корена (периаднексални дерм), који се састоји од фиброцита и концентричних циркуларних и лонгитудиналних слојева колагених влакана, а у истмусном делу богато су присутна еластична влакна и мрежа сензитивних нерава. На нивоу истмуса, спољашњи омотач корена, који није више покривен унутрашњим омотачем корена, кератинизује на трихилемални начин.<sup>18–20,31</sup> На нивоу на коме се једна или више себацеалних жлезда отвара у фоликул длаке, почиње најповршнији део пиларног апарата, **инфундибулум** длаке, који се завршава спојем са покровним (интерфоликуларним) епидермом. Инфундибулум длаке, који функционише и као пилосебацеални канал, сачињен је од сквамозног епитела који кератинизује као покровни епидерм, са стварањем гранулозних ћелија (уз настанак кератохијалинских гранула) и растреситог рожнатог материјала у коме се налази заробљен себум.<sup>18–20,31</sup>

#### **2.1.1.3.1.2. Стабло длаке**

Стабло длаке је сачињено, посматрајући од средишта ка спољашњости од: медуле, кортекса и кутикуле. **Медула** стабла длаке је цилиндрична творевина, сачињена од медуларних ћелија, и смештена у средишту длачног стабла. Медула, која није увек присутна у људским длакама, близу булбуса длаке садржи виталне медуларне ћелије. Током раста стабла длаке, трихохијалинске грануле се стапају и испуњавају целе ћелије тврдим кератином. **Кортекс** длаке је кератинизована структура сачињена од кортикалних фузиформних ћелија, организованих концентрично око медуле длаке. Ове ћелије током раста навише од матрикса длаке постепено кератинизују, при чему се у њима ствара тврди кератин. Овде се процес кератинизације одвија без стварања кератохијалинских или трихохијалинских гранула. **Кутикула** длачног стабла је сачињена од танког слоја спљоштених кутикуларних ћелија, смештених између кортекса длачног стабла и кутикуле унутрашњег омотача корена. Кутикуларне ћелије, смештене близу длачне папиле показују једра у свом саставу; површније оне постају гушће груписане, кератинизоване, безједарне плоче.<sup>18,19,23,31,40</sup>

### 2.1.1.3.1.3. Раст длаке

Фоликули су динамичне структуре које су периодично активне, односно инволуирају. Током цикличног раста длаке главне промене у фоликулу се одвијају у доњем сегменту фоликула, док инфундибулум и истмус нису захваћени променама.

Длаке расту процесом сличним диференцијацији кератиноцита коже. За разлику од епидермиса раст длаке је дисконтинуиран и одвија се у неколико фаза; фаза раста длаке (анагена фаза), фаза регресије или инволуције фоликула (катагена фаза) и фаза мировања фоликула (телогена фаза).

Око 80-90% длака човека је у анагеној фази и трајање ове фазе зависи од топоанатомског региона у коме се длака налази. Најдужа је у случају длаке косе када траје две до пет година. Детаљни механизми регулације раста длаке нису познати, али јасно је да генетски чиниоци имају значајну улогу, будући да се различита количина и врста длака појављује у одређеним регионима коже. Такође, познато је да многи хормони, као што су полни хормони, тироидни и кортикостероидни, утичу на раст длака.<sup>20,24,25</sup>

### 2.1.1.3.2. *Musculus arrector pili*

Мишић кострешник, је глатки мишић који се пружа укосо кроз ткиво дерма, везујући се једним својим крајем за доњи део корена длаке, а другим у близини епидерма. Функција овог мишића је подизање длаке, што је једна од радњи у процесу терморегулације. Место припоја мишића кострешника за корен длаке одраслих приметан је једино по лакој задебљању спољашњег омотача корена, али у неким случајевима може да буде запажен као место посебне епителне пролиферације. Овде се арректор длаке везује за фиброзни омотач корена посредством еластичне тетиве.<sup>18,19,23</sup>

### 2.1.1.3.3. Себацеалне жлезде

Себацеалне жлезде се налазе у површном делу дерма где учествују у формирању пилосебацеалног комплекса.<sup>20</sup> Оне могу да се састоје од једног, али чешће од неколико жлезданих мешкова, неједнаке величине (0,2-2mm),<sup>21</sup> који своје секрете изливају преко заједничког изводног канала.<sup>18,34</sup> Овај канал је обложен плочастослојевитим епителом са орожавањем и најчешће се улива у пиларни канал на доњој граници инфундибулума, због чега се назива пилосебацеалним каналом.<sup>18,21,34</sup> Себацеалне жлезде су присутне у свим регионима коже, изузев дебеле коже дланова и табана и флексорних површина прстију. Уопштено, број себацеалних жлезда у неком подручју одражава дистрибуцију длачних

фоликула и креће се од око  $100/cm^2$  за већи број подручја до  $400-900/cm^2$  на лицу и поглавини. Оне су такође бројне и на средини леђа.<sup>41</sup> Себацеалне жлезде су добро развијене на рођењу, највероватније стимулисане хормонима мајке. После неколико месеци оне подлежу изразитој атрофији. Током пубертета, као резултат повећаног лучења андрогена, себацеалне жлезде се значајно повећавају.<sup>34</sup> Себацеалне жлезде су мале или практично одсутне код деце и остају релативно мале на акралним деловима екстремитета.<sup>35</sup> Жлездани ацинуси су обавијени базалном ламином, која је континуална са базалном ламином епидерма и фоликула длаке, око које се налази танка капсула везивног ткива дерма и богата капиларна мрежа.<sup>18,20</sup> Сваки ацинус је сачињен од једног слоја малих, спљоштених, полигоналних, базофилних епителних ћелија и више слојева полигоналних ћелија у различитим стадијумима сазревања и нагомилавања липидног садржаја са свим прелазима између још препознатљивих ћелија мешка и њихових регресивних стадијума који доводе до стварања лојног производа. Себацеалне жлезде секретују лој (себум), уљасту супстанцу, која облаже длаку и површину коже.<sup>20</sup>

#### *2.1.1.4. Знојне жлезде коже*

Знојне жлезде коже се према својим морфолошким и функционалним карактеристикама деле на мерокрине (екрине) и апокрине знојне жлезде.

**Мерокрине знојне жлезде** су просте тубуларне жлезде које секретују по мерокриним (екрином) типу секреције. У кожи постоје регионалне топо-анатомске варијације у густини ових жлезда у појединим регионима коже, мада збирно гледано кожа садржи око три милиона ових жлезда. Налазе се на целој површини тела осим усана, гланса пениса, клиториса и лабија минора, а најгушће су распоређене у кожи дланова, табана и аксила. Мерокрине жлезде се састоје из секретног дела и изводног канала. Секретни део жлезде чини изувујани тубул који својим вијугањем формира клупко дубоко у дерму. Изводни канал се наставља на секретни део жлезде и отвара се на површину коже знојном пором.

Секретни део мерокрине знојне жлезде изграђују три типа ћелија: базалне, тамне и светле ћелије. Уз базалну ламину секретног мешка присутне су и миоепителне ћелије. **Базалне ћелије** су мале недиферентоване ћелије смештене између база тамних и светлих ћелија и верује се да им је функција у обнављању жлезданог епитела. **Светле ћелије** су коцкастог облика, са централно постављеним еухроматичним једром, и садрже доста

митохондрија и гликогена док су секретне органеле слабо развијене. Ове ћелије показују присуство специјализација ћелијске површине карактеристичне за јон-секретујуће ћелије, будући да у базалном делу имају изражен базални лавиринт. **Тамне ћелије** су пирамидалне или цилиндричне ћелије са базално постављеним хетерохроматичним нуклесом неправилног облика. Оне садрже мноштво секретних органа у цитоплазми, као и мноштво секретних везикула смештених у апикалном делу ћелије.

Екскрециони део мерокриних жлезда се састоји од релативно правог интрадермисног дела и спирално изувијаног интраепидермисног дела. Интрадермисни део канала облаже двослојни коцкасти епител. На граници дерма и епидерма, базална ламина изводног канала се наставља на базалну ламину епидерма, а епител дуктуса постаје вишеслојан.<sup>20,24,25</sup>

**Апокрине знојне жлезде** се код човека налазе у дубоком дермису или хиподермису аксила, перинеума и ареоле млечне жлезде. Ове жлезде постижу пуну зрелост тек у пубертету под утицајем полних хормона, у првом реду андрогена. То су тубуларне или тубулоалвеоларне жлезде које се састоје од секретног дела и изводног канала. Секретни део садржи високе или ниске цилиндричне ћелије које у свом апикалном делу садрже мноштво секретних везикула и вакуола које се у лумен елиминишу, претпоставља се, екриним типом секреције, док се на базалном полу ових ћелија може уочити развијен базални лавиринт. Између базалне ламине и секретних ћелија присутне миоепителне ћелије. Изводни канал ових жлезда може имати понекад и трослојни кубични епител, чије суперфицијалне ћелије садрже тонофиламенте. Изводни канал апокриних знојних жлезда се најчешће излива у пилосебацеални канал, ређе директно на површину епидерма.<sup>20,24,25</sup>

### 2.1.2. ОПШТА ХИСТОЛОШКА ОРГАНИЗАЦИЈА ДЕРМА

Дерм (крзно) је везивно ткиво коже на коме лежи покровни епидерм али и слој у коме се налазе епидермална аднекса, крвни и лимфни судови и структуре периферног нервног система; и који се наставља везивноткивним структурама поткожног ткива. Основна организација дерма, може се на основу градивних типова везивних ткива поделити на две различите зоне<sup>22</sup>: 1) Адвентицијални дерм који се даље може поделити на папиларни и периаднексални дерм и 2) Ретикуларни дерм.

Ова подела дерма на два региона заснива се на различитој организацији њихових везивноткивних елемената, густини ћелија и обрасцу васкуларизације и инервације.

Субпапиларни васкуларни плексус, у виду хоризонталне плоче, представља границу ова два дела дерма. Границу дерма према хиподерму означава прелаз фиброзног везивног ткива у жуто масно ткиво.

#### *2.1.2.1. Адвентицијални дерм*

Адвентицијални дерм се дели на 1) папиларни дерм и 2) периаднексални (периадвентицијални) дерм. Папиларни дерм је присутан у виду узаног појаса растреситог везивног ткива преко кога налаже покровни (интераднексални) део епидерма, разуђујући овај контакт развијеним системом епидермалних гребенова. Периаднексални дерм се наставља без прекида око епителних структура аднекса коже, пружајући се до њихових најдубљих делова који могу бити смештени чак и у региону хиподерма, као што су булбус длаке и његова везивноткивна папила, секретациона клупка екриних и апокриних знојних жлезда. Периаднексални дерм се током ембрионалног живота јасно разликује од папиларног дерма по ћелијском саставу и по компонентама екстраћелијског матрикса, али постају структурно и биохемијски слични када епидермални деривати у дермису задобију адултне карактеристике.<sup>22,42-44</sup>

Адвентицијални дерм је на светлосном микроскопу блеђи и донекле базофилнији у односу на ретикуларни дерм. Карактерише се малим сноповима сачињеним од колагених фибрила малог дијаметра и присуством окситаланских еластичних влакана. Зрела еластична влакна се нормално не налазе у адвентицијалном дерму, и њихово присуство указује на могућност присуства одређених наследних оболења (Ехлер Данлосов синдром), на старосне промене коже или актинично оштећење коже. Структурне карактеристике матрикса адвентицијалног дерма омогућавају кожи да се прилагоди на механички стрес. У овом региону се такође може уочити велики број фибробласта који за разлику од фибробласта ретикуларног дерма показују већи степен пролиферације, већи ниво метаболичке активности и синтетишу протеогликане различите од оних који се уочавају у ретикуларном дерму. Капилари који се одвајају од субпапиларног плексуса се пружају ка епидерму кроз дермалне папиле.<sup>20,42-45</sup>

Код појединих особа ретикуларна ламина базалне мембране епидерма се уочава као подељак папиларног дерма и изграђена је од дифузне мреже финих колагених фибрила који се преплићу са усидрујућим фибрилима из базалне ламине и окситаланским влакнима еластичне мреже дермиса. У овој зони су доминантно присутни проколаген типа 1 и

фибронектин. Дебљина субепидермалне ретикуларне ламине варира код различитих индивидуа, за разлику од остатка папиларног дерма чија је дебљина релативно константна.<sup>42,43</sup> У овој зони папиларног дерма се налазе ћелије које поседују рецепторе за различите факторе раста које секретују кератиноцити, адхезивни гликопротеини специфични за овај регион папиларног дерма, (тенасцин и крајеви усидрујућих фибрила колагена), као и са њима повезани усидрујући плакови.<sup>42</sup>

Папиларни дерм прави дермалне папиле, прстолике продужетке који садрже капиларе и слободне нервне завршетке који се завршавају у непосредној близини епидермисно-дермисне границе, а у дебелој кожи дланова и табана се у папиларном дерму уочавају инкапсулисани нервни завршеци. Дебљина овог региона показује индивидуалне варијације, а у различитим обољењима коже је најчешће проминентнији и дебљи.<sup>22,42,43,45</sup>

Адвентицијални дерм је релативно стабилан регион дерма. Чак и у случајевима постојања различитих наследних и стечених патолошких обољења коже која захватају ретикуларни дерм, овде се такве промене ретко виђају. Организација колагених влакана скоро увек остаје интактна, док се промене могу учити само на нивоу окситаланских еластичних влакана. На хистолошку организацију адвентицијалног дерма, међутим, не утичу старење коже, као и актинично оштећење коже.<sup>42-44</sup>

#### *2.1.2.2. Ретикуларни дерм*

Ретикуларни дерм чини највећи део дерма коже и изграђен је од великих снопова колагених влакана, који се међусобно преплићу, и зрелих еластичних влакана. Приде, на прелазу папиларног, а у мањој мери и (пери)адвентицијалног у ретикуларни дерм, уочава се јасна разлика на нивоу организације матриксних елемената у ова два региона дерма, дијаметар снопова колагених влакана ретикуларног дерма постепено расте идући ка хиподерму.<sup>42-44</sup> У ретикуларном дерму се запазити интермедијарни ретикуларни дерм, који се налази испод папиларног дерма и дубоки ретикуларни дерм.) Снопови колагених влакана показују хетерогеност у дијаметру на попречним пресецима у интермедијарном, за разлику од дубоког ретикуларног дерма чија колагена влакна имају једнаке дијаметре. У интермедијарном дерму, снопови колагених влакана су средње величине и густине, док су код дубоког ретикуларног дерма дужи и са већим дијаметрима. Елауинска еластична влакна су присутна у интермедијарном ретикуларном дерму, за разлику од дубоког у коме се уочавају зрела еластична влакна. Ова два подслоја ретикуларног дерма се такође



разликују и по ћелијском саставу. У интермедијарном ретикуларном дерму, због присуства субпапиларног капиларног плексуса уочава се већа хетерогеност и густина везивноткивних ћелијских популација, док су везивноткивне ћелије и крвни судови у дубоком ретикуларном дерму значајно мање присутни.<sup>18–20,31,42–45</sup>

### 2.1.2.3. Ћелијски састав дерма

Највећа концентрација ћелија у дерму се налази у адвентицијалном дерму и око крвних судова, док се у ретикуларном дерму уочава мањи број ћелија смештених између снопова колагених влакана.<sup>20,42–44</sup> Ћелијски типови присутни у дерму су фибробласти, макрофаги, дермалне дендритичне ћелије и мастоцити.

Најзаступљеније и најбитније ћелије дерма су фибробласти чија се функција огледа у синтези и деградацији компонената екстраћелијског матрикса дерма. Ове ћелије синтетишу компоненте колагених и еластичних влакана, као и све друге невлакнасте солубилне протеине екстраћелијског матрикса дерма.<sup>20,32,42</sup> Фибробласти представљају хетерогену ћелијску популацију у оквиру које се, чак у истом ткиву, може описати више субтипова. *In vitro* анализом хуманих дермалних фибробласта Бејрутер и сар.<sup>46</sup> су описали три типа митотски активних фибробласта и четири типа постмитотских фибробласта. Митотски активни фибробласти су се међусобно разликовали по морфологији и презентовали се у виду малих вретенастих ћелија, малих епителоидних ћелија или као велике плеоморфне епителоидне ћелије. Постмитотски фибробласти су се најчешће имали морфолошке карактеристике великих вретенастих или епителоидних ћелија, док су фибробласти последње, седме групе показивали знаке дегенерације.<sup>46</sup>

Такође, утврђено је да дермални фибробласти поседују велики диференцијациони капацитет, те је у *in vitro* условима, након култивације у одговарајућим медијумима, показана њихова адипогена, хондрогена и остеогена диференцијација.<sup>47</sup> Поред овога, утврђено је да дермални фибробласти имају способност диферентовања у инсулоците панкреаса и ендотелне ћелије.<sup>47,48</sup>

Моноцити, макрофаги и дермални дендроцити заједно чине мононуклеусни фагоцитозни ћелијски систем коже. Макрофаги настају од моноцита периферне крви и понекад их је тешко морфолошки разликовати од фибробласта уколико не садрже лизозоме и фагоцитозне вакуоле. Макрофаги, као и фибробласти, имају добро развијен гранулисани ендоплазматски ретикулум, Голџијев апарат и систем интермедијарних

филамената. Ове ћелије у дерму имају фагоцитну улогу, при чему обрађују фагоцитоване антигене и презентују их имунокомпетентним ћелијама. Поред фагоцитне улоге, макрофаги обављају читав низ других функција у кожи од којих су најбитније микробицидна функција (остварује се продукцијом лизозома, пероксида и супероксида од стране макрофага), туморицидна функција, секреторна функција (макрофаги секретују различите факторе раста, цитокине и имуномодулаторне молекуле), као и улоге у коагулацији, атерогенези, зарастању рана и ремоделацији ткива.<sup>20,32,42</sup>

Дермалне дендритичне ћелије су стелатног или, ређе, вретенастог облика. Ове ћелије имају фагоцитну функцију у нормално су присутне у дерму, при чему су најбројније у папиларном и интермедијарном дерму (горњем делу ретикуларног дерма), где се најчешће уочавају у близини крвних судова субпапиларног плексуса. Ове ћелије су у мањем броју присутне око крвних судова дубоког ретикуларног дерма и у хиподерму. Дермални дендроцити су имунокомпетентне ефекторске ћелије, које често могу да садрже у себи различите пигменте (меланин, гвожђе). У запаљенским процесима коже, као што су псоријаза или екцем број ових ћелија у дерму се повећава, док се њихов број смањује у малигним фибротичним туморима и фибропролиферативним лезијама (склеродерма, ожиљци, келоиди).<sup>42</sup>

Мастоцити су специјализоване секреторне ћелије, које воде порекло од CD34 позитивних прогениторских ћелија из костне сржи. У кожи су ове ћелије распоређене, у највећем броју, у папиларном дермису, близу епидермално-дермалне границе, око крвних судова субпапиларног васкуларног плексуса, и у везивном ткиву око епидермалних деривата коже и нерава, као и у хиподерму. У својим гранулама поседују биоактивне молекуле, који након активације, покрећу алергијску реакцију. Верује се да мастоцити имају и антитуморску функцију, будући да имају способност секреције туморског фактора некрозе – алфа, који делује цитотоксично на неопластично измењене ћелије.<sup>20,24,32,42</sup>

#### *2.1.2.4. Екстраћелијски матрикс дерма*

У дерму су доминантно присутни фибриларни колагени типа 1 и типа 3, који се сами, или уз учешће колагена типа 5, уснопљавају, формирајући попречно испругана колагена влакна. Претпоставља се да је функција молекула колагена типа 5 регулација дебљине тј. дијаметра новонасталих колагених влакана. Молекула колагена типа 5 је најприсутнији у адвентицијалном дерму, као и везивном ткиву око периферних нерава и

крвних судова. Молекули колагена типа 1, који задржавају терминални аминокиселински остатак (pN колаген) су најприсутнији у горњим деловима папиларног дерма где формирају колагене фибриле малог дијаметра. Претпоставља се да терминални аминокиселински остатак има функцију у регулацији дијаметра новоформираних колагених фибрила.<sup>42-44</sup>

Анализом количине различитих типова молекула колагена у дерму адултне коже, утврђено је да је колаген типа 1 заступљен са 80-90% колаген типа 3 са 8-12%, док на колаген типа 5 отпада мање од 5%. Висока заступљеност молекула колагена типа 1 у дерму доприноси његовој великој затезној чврстоћи и способности да се одупре деформацијама.<sup>42-44</sup>

Поред наведених врста колагена, у дермису се такође налазе, у мањем проценту, молекули колагена типа 6 и типа 4. Молекули колагена типа 6 формирају мале фибриле дијаметра до 3nm. Ови фибрили су распршени између фибрила колагена типа 1 и 3 у везивоткивним сноповима, или се налазе између снопова колагених влакана и претпоставља се да им је функција у организацији матриксних компоненти дермиса. Тип 4 колагена ограничен је на базалне ламине и налази се на епидермисно-дермалној граници, око нерава, крвних судова и епидермалних деривата коже. Поред наведених типова колагена, у кожи се, такође могу наћи и проколаген типа 1 и проколаген типа 3. Проколаген типа 1 се налази у горњим деловима папиларног дерма и око везивоткивних ћелија, док се проколаген типа 3 углавном налази распршен у дермису и хиподермису, где је најчешће везан за тип 3 колагена.<sup>42-44</sup>

Еластична везивоткивна влакна су организована у виду јединствене, континуалне мреже која се пружа целом ширином дермиса. Ова влакна садрже различит проценат микрофибрила и еластина, у зависности од региона коже. Врло често су еластичним везивоткивним влакнима придружени неки гликопротеини екстраћелијског матрикса, најчешће витронектин, фибронектин и амилоид P. Микрофибрили формирају потку еластичне мреже кроз дерм, док еластин, присутан у већем или мањем проценту, одређује својство еластичности одређеног региона коже. У папиларном дерму се налазе окситаланска влакна, чији фибрили имају дијаметар 10-12nm. Ова се влакна пружају под правим углом од епидермално-дермалне границе и спајају се са елауниним влакнима дубоког папиларног дерма и интеремедијарног ретикуларног дерма. Еластична мрежа интеремедијарног ретикуларног дерма садржи у највећој мери елаунинска влакна, док се

зрела еластична влакна уочавају у дубоком делу ретикуларног дерма. Зрела еластична влакна садрже око 90% еластина и имају изглед спљоштених, тракастих структура које се гранају. Животни циклус еластичних влакана је дуг, те се њихова замена у дермису одвија јако споро. Еластична влакна су подложна оштећењу услед дејства ултраљубичастих зрачења, али и старења.<sup>20,42-44</sup>

Протеоглигани и структурни гликопротеини су компоненте екстраћелијског матрикса дермиса смештене између везивоткивних компоненти. Протеоглигани се везују за колагене фибриле и утичу на фибрилогенезу. Поједини гликопротеини формирају фину фибриларну мрежу у дермису и своје функције остварују најчешће кроз интеракцију са колагеним влакнима.<sup>20,24,43,44</sup>

### 2.1.3. ИНЕРВАЦИЈА КОЖЕ

Кожа има богату соматску и аутономну инервацију. Нерви који инервишу кожу потичу из ганглијских ћелија кранијалних и спиналних ганглиона. Највећи број нервних влакана завршава у кожи лица и екстремитета, док је најслабије инервисана кожа леђа.

По доласку у хиподермис главни нерви се гранају у мање нерве, од којих се снопови мијелинских влакана шире хоризонтално градећи разгранату мрежу нервних влакана. Од ње се пружају усходни огранци који обично прате крвне судове и доспевају до површинског слоја дермиса, док део нервних влакана пенетрира базалну мембрану и улази у епидермис.

Соматски нерви су сензитивни и преносе чулне информације од рецептора за бол, температуру, додир и притисак. Рецептори су у кожи смештени у виду слободних или инкапсулираних нервних завршетака. Најраспрострањенији у кожи су рецептори за бол у виду слободних нервних завршетака. Формирају их амијелинска нервна влакна око чијих крајева нема везивног омотача. Нарочито су бројни у папилама дермиса, непосредно испод епидерма. Део ових влакана пролази кроз базалну мембрану у епидермис и завршава слободно између ћелија дубоких слојева епидермиса, док други део влакана који пролази кроз базалну мембрану је удружен са Меркеловим ћелијама. Обично је један разгранат нервни завршетак повезан са око педесет Меркелових ћелија. Око фоликула длаке налази се разграната мрежа слободних нервних завршетака, рецептора за додир, који завршавају у спољашњем омотачу фоликула длаке. Инкапсулирани нервни завршеци су Фатер-

Пачинијеви, Вагнер-Мајснерови и Руфинијеви корпускули, рецептори за притисак и додир.

Аутономни нерви су симпатикусни, адренергички и холинергички. Они прате соматске нерве и инервишу знојне жлезде, глатке мишиће крвних судова и мишић кострешник длаке.<sup>20,24,25</sup>

#### 2.1.4. ВАСКУЛАРИЗАЦИЈА КОЖЕ

---

Васкуларизација коже организована је на специфичан начин, будући да је прилагођена за реализацију два функционална захтева: нутритивног и терморегулационог. Васкуларизација за кожу има најпре нутритивну улогу, али посматрајући организам у целини, она има специфичну улогу у регулисању телесне температуре, будући да разгранати кожни васкуларни плексуси могу да задржавају веће количине крви и да на тај начин загревају кожу.

Артерије мишићног типа које доносе артеријску крв у кожу налазе се у хиподермису, где непосредно испод дермиса формирају дубоки васкуларни плексус. Из њега се део артериола спушта у хиподерм, док се остале артериоле пружају ка површинском слоју дермиса, стварајући на граници папиларног и ретикуларног слоја дермиса површински васкуларни плексус. Ови артеријски плексуси су међусобно повезани комуникацијским крвним судовима.

Од површинског плексуса се у папиле дермиса пружа богата мрежа капилара која исхрањује и папиларни дермис и, процесом дифузије кроз базалну мембрану, аваскуларни епидермис. Од дубоког плексуса пружају се судови који васкуларизују фоликуле длака и жлезде коже.

У пределу врхова прстију, у нивоу ретикуларног дерма, запажају се специфичне артериовенске анастомозе - гломуси.<sup>18,20,27,28,30,31,49</sup>

## 2.2. БАЗОЦЕЛУЛАРНИ КАРЦИНОМ (БЦКК)

---

Базоцелуларни карцином коже убраја се у најчешће карциноме белаца и јавља се углавном код старијих људи<sup>15,4</sup>. Он се најчешће јавља на кожи лица и врата<sup>4,50</sup>, као и кожи која је била изложена вишегодишњем утицају сунчевог зрачења<sup>15,50</sup>. Њихово појављивање у регионима коже која није покривена длаком (на пример, дланова и табана) и код изузетно младих особа је ретка, осим у случају наследних обољења<sup>15,4,50</sup>. Клинички се

базоцелуларни карциноми коже најчешће манифестују у виду солитарне лезије, мада је могуће развијање мултиплих кожних лезија<sup>51</sup>.

### 2.2.1. ФАКТОРИ ПРЕДИСПОЗИЦИЈЕ ЗА ПОЈАВУ БЦКК

Фактори предиспозиције за БцКК су различити.

**Ултравиолетно зрачење.** Учесталост БцКК се повећава у подручјима где је садржај ултравиолетне *B* таласне дужине у сунчевој светлости највећа.<sup>52,53</sup> Појава овог тумора је повећана код особа светле пути, које тешко «добивају боју», особе са плавом косом и очима, као и код старијих особа и људи који су изложени дугогодишњем дејству сунчевог зрачења.<sup>51,54</sup>

**Јонизациона зрачења.** Јонизујућа зрачења доводе до настанка БцКК код људи и код животиња а дужина латентног периода за развој споменутих тумора код човека је 20-30 година.<sup>55,56</sup>

**Канцерогени хемијске природе.** Велики број хемијских супстанци доводи до настанка ПцКК, нарочито дуготрајна употреба неорганског арсена. Овакав утицај арсена на кожу не доводи до настанка БцКК.<sup>53</sup> На месту контакта са овим једињењима, могу настати суперфицијални БцКК.<sup>4</sup>

**Генетске склоности.** Тумор-супресор ген деветог хромозома човека је од утицаја на развој солитарних БцКК, као и БцКК који се испољавају код невоидних БцКК. Изостанак њихове хетерозиготности је заступљен у 50-70% солитарних БцКК. Такође је интересантно да је већина налаза код синдрома невоидног БцКК, ван коже, мезодермалне, а не епителне природе. На овај начин се може закључити да је развој БцКК израз комплексних међуодноса епидермалних и дермалних ћелија па је могуће да промене ткива дерма код синдрома невоидног БцКК доведу до развоја БцКК.<sup>53,57,58</sup> Код неких БцКК мутације изазване ултравиолетном радијацијом могу се повезати са повећаним стварањем протеина *p53*. Четвороструко повећање броја протеина *bcl-2*, инхибицијом апоптозе, може довести до повећања броја пролиферишућих ћелија. Код БцКК је експресија *E*-кадхерина фокално снижена што може довести до настанка поремећаја на ћелијској површини и условити инвазију и инфилтрацију.<sup>15,59,60</sup> *Naevus sebaceus Jadassohn* је погодан терен за развој многих неоплазми, укључујући и БцКК, који уобичајно почиње да расте иза пубертета и то у 30-50% случајева себацеалног невуса. Непозната је природа склоности себацеалног невуса ка развоју различитих типова неоплазми.<sup>53,61</sup> *Xeroderma pigmentosum*. У

овом случају пацијенти су са биохемијским дефектом који онемогућује поправку оштећене ДНК, што се преноси на аутозомално рецесивни начин<sup>62</sup>, али је такође могућа поремећена активност ћелија природних убица.<sup>53</sup> Ово условљава преосетљивост на хемијске канцерогене и ултраљубичасто зрачење, што повећава учесталост карцинома коже. Болесници са овом болешћу, испод 20 година старости, развијају бар један БцКК или ПцКК у 42% случајева, а просек старости за развој тумора је 8 година. Канцер коже код болесника са *xeroderma pigmentosum* јавља се у преко 97% на кожи изложеној сунчевом зрачењу у односу на 80%-тном учесталосту код нормалне популације, што са своје стране истиче канцерогену улогу коју има ултравиолетно зрачење код ових пацијената.<sup>53,62</sup>

**Имуносупресија.** Код имунодепресије болесника са трансплантантом бубрега повећана је учесталост појаве ПцКК, али је пораст БцКК умеренији и у распонује од 1,4-5х у односу на нормалу.<sup>63,64</sup> Интересантно је да се БцКК под имуносупресивним условима не понашају значајно агресивније него код нормалне популације.<sup>53,63,64</sup>

**Дерматофиброми.** Присуство дерматофиброма условљава промене у епидерму и изнад њега у виду акантозе и увећања базалоидне компоненте. Често, код малог процента дерматофиброма (5-8%) ова промена у виду „базалоидне хиперперплазије“ доводи до развоја структура налик БцКК и појаве правих БцКК.<sup>53</sup> Па ипак, поједини аутори сматрају да пролиферати базалоидних ћелија, који се могу видети у епидерму изнад дерматофиброма, нису БцКК већ покушај фоликуларне неогенезе.<sup>65</sup>

**Ожиљци од опекотина, хронични улкуси и запаљења.** Из ожиљака од опекотина се могу јавити и БцКК али су без агресивнијег клиничког тока у односу на оне који настају под нетрауматским условима.<sup>66</sup> Такође, улога запаљења може бити од значаја при индукцији неопластичних алтерација епидерма, нарочито код експерименталних модела са трансгенским мишевима.<sup>67</sup>

**Расна и полна предрепђеност.** Ирци и Шкотланђани, особе Келтског порекла, подложније су развоју БцКК, па чак и особе које имају пигментованију кожу а налазе се унутар ових етничких група.<sup>54</sup> Напротив, Пацифички острвљани, Малинежани, Полинежани, црначке популације и сл., тј. људи са кожом Фицчералдовога типа *VI* имају малу вероватноћу да добију БцКК.<sup>68</sup> Анализирајући 3531 случај БцКК, Кофф закључује да је БцКК код мушкараца 49,4% а код жена 50,6%.<sup>51</sup>

## 2.2.2. ТОПОАНАТОМСКА РЕГИОНАЛИЗАЦИЈА ПОЈАВЉИВАЊА БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА

БцКК се скоро никада не јавља на воларним и слузокожним површинама,<sup>53,62</sup> а ретко се јавља и на надланицама,<sup>52</sup> односно на деловима интегументума у којима су присутне пилосебацеалне структуре.<sup>40,69,70</sup> БцКК се најчешће јавља на кожи главе и врата, а епидемиолошким истраживањима утврђено је да се овај тумор најчешће јавља на носу.<sup>51</sup> На основу учесталости БцКК, најчешћа места су горње две трећине лица (нарочито назолабијалне бразде, нос, унутрашњи угао ока, образи, горња усна, чело и очни капци), слепоочнице, ушне шкољке, врат, доња усна итд., односно делови коже која је изложена сунцу. Процентуални удео анатомских региона на којима се јавља БцКК се могу представити на следећи начин: 75% ових карцинома је смештено у подручју главе и врата, 16% на удовима (рука 8%, нога 8,1%), а 8,4% на трупу (груди 3,1%; леђа 5,3%).<sup>54</sup> На покривеним деловима тела базалиоми се јављају релативно ретко,<sup>71</sup> мада се изврстан број БцКК јавља на доста заклоњеним местима, у наборима ока и иза ушне шкољке, унутрашњем кантусу и око отвора носа.

## 2.2.3. ХИСТОЛОШКО ПОРЕКЛО БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА

БцКК је спорорастући и локално инвазивни карцином, чија је хистогенеза још увек предмет научних истраживања. Раније се сматрало да он настаје углавном од фоликуларног епитела међутим, данас се сматра да и друге епителне компоненте коже, као што су фоликуларне структуре (спољашој омотач длаке)<sup>72</sup> и интерфоликуларни епидермис могу бити место порекла БцКК.<sup>4,53,73</sup> Интересантно је гледиште да су БцКК у ствари хамартоми или невоидни тумори који настају од примарних епителних герминативних ћелија, а не прави карциноми, тј. тумори који настају од непотпуно диферентованих незрелих ћелија, али не од анапластичних ћелија. Непознат је фактор преко кога пилосебацеалне јединице могу да учествују у развоју БцКК и као најбитнија структура на фоликулу длаке је квржишни регион уз који се припаја, мишић подизач длаке.<sup>53,74,75</sup>

Од свих аутора који су се бавили дидактиком у дерматопатологији, можда је Рид<sup>65</sup> понајбоље поделио организацију епидерма у односу на могућу патологију која би проистекла од његових структура. Наиме, Рид дели епидерм на базални одељак и суперфицијални одељак. Базални одељак он сматра одговорним за регенеративни



потенцијал епидерма, грађење епидермалних гребенова, за очување интегритета базалне мембране, а сматра се и да потенцијал за фоликуларну неогенезу такође почива у овом одељку. Суперфицијални одељак је задужен за затварање интерстицијалних простора и стварање орожалог слоја. Сходно подели епидерма на два одељка, могу се издвојити два морфолошка дијагностичка модалитета: базални и сквамозни. Ове ћелијске популације, као и њихови модалитети унутар ова две морфофункционалне јединице пружају модел за класификацију већине кожных карцинома. Код планоцелуларних карцинома, туморске ћелије рекапитулишу ћелијске модалитете суперфицијалног одељка и коначни производ код добро диферентованих варијанти је кератинизовани дебри. Код неких карцинома, туморске ћелије су базофилне и наликују ћелијама хиперпластичног базалног одељка. Кератинизација је мање присутна. Ове варијанте се класификују као слабо диферентовани планоцелуларни карциноми или као базосквамозни карциноми. Велика група кожных карцинома имитира образац ембрионског развоја фоликула длаке или постнаталну фоликуларну неогенезу и они су дефинисани као базоцелуларни карциноми.<sup>76</sup>

Једно од нерешених кључних питања у биологији карцинома јесте идентификација ћелија које стоје у пореклу карцинома. За мишије БцКК постоји тврђење да су идентични базоцелуларним карциномима коже човека.<sup>77</sup> Матичне ћелије квржичног региона представљају резервоар мултипотентних матичних ћелија способних за диференцијацију у све ћелијске линије; међутим, одржавање интерфоликуларног епидерма, инфундибулума, као истмуса и себацеалних жлезда је обезбеђено, мимо и независно од квржичних матичних ћелија, присуством другачијих локалних матичних ћелија.<sup>78-81</sup> Са друге стране, молекуларним анализама ћелија БцКК утврђено је да би ген *Patched* као и сигнализациони пут *Hedgehog* могли имати важну улогу у настанку овог тумора. Губитак хетерозиготности гена *Patched* или активационе мутације гена *Smoothed (SmoM2)* које доводе до конститутивне активације *Hedgehog* пута, нађене су код већине спорадичних или наслеђених форми БцКК.<sup>82</sup> Матриксне прогениторне ћелије, матичне ћелије квржишног региона као и транзиционо-амплификујуће ћелије које су показале високе нивое *SmoM2* током експеримента који су спровели Јусеф и сарадници,<sup>82</sup> наставиле су са својим нормалним регенеративним активностима фоликула длаке, без појаве БцКК у њиховим регионима. Интерфоликуларни епидерм и епител инфундибулума длаке показали су сличну способност за развој БцКК од циљаних клонова по експресији *SmoM*, након 5

недеља од примене тамоксифена. Готово петоструко веће присуство *SmM2* унутар интерфоликуларног епидерма у односу на инфундибуларни епител објашњава зашто БцКК чешће настају од интерфоликуларног епидерма. Трострука, конфокална анализа њиховог 171-ог случаја БцКК код испитиваних мишева, показала је да 93% индукованих БцКК настаје од интерфоликуларног епидерма, док остатак настаје од горњег дела инфундибулума.

#### 2.2.4. ПАТОХИСТОЛОГИЈА БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА

У патохистолошком смислу, БцКК човека могу се класификовати као (цитолошки) недиферентовани (када се обично ради о циркумскриптној, солидној туморској лезији сачињеној од мноштва туморских (канцерских) ћелија униформне, базалоидне морфологије) и (усмеренијег цитолошког диферентовања) специфичније диференцијације (нпр. екрине, себацеалне или других ћелијских линија). Међутим, једини потврђени хистолошки прогностички параметар биолошког понашања, а тиме и главна детерминанта могућег терапијског приступа, јесте архитектура (пато-хистолошког) обрасца раста БцКК. Дакле, хистоархитектоника је централно питање, док би (cito)диференцијација имала да се разматра само након и унутар разматрања хистоархитектонског обрасца раста БцКК, имајући на уму да и њихово неуочавање или погрешно тумачење као Меркелово-ћелијских карцинома, себацеалних, екриних или фоликуларних неоплазми, представља могућу замку која носи ризик од претераног или умањеног терапијског приступа.<sup>83</sup> Требало би имати у виду да се БцКК могу класификовати и према својем потенцијалу биолошке агресивности на оне: који припадају индолентном расту (спори развој без дубље инвазије и развоја рецидива) или агресивној подгрупи раста (дубљем инфилтративном расту и развоју рецидива). Индолентне (неагресивне) варијанте укључују суперфицијалне и нодуларне БцКК. Агресивније/агресивне форме БцКК су инфилтративни, метатипични (базосквამозни карцином) и морфеаформни или склерозирајући БцКК. Микронодуларна форма БцКК, по својој биолошкој агресивности, налази се између претходне две споменуте категорије.<sup>84</sup>

Суперфицијални БцКК. Ова врста БцКК се карактерише пролиферацијом атипичних базалоидних ћелија које формирају туморску осовину паралелно са површином епидерма и показују пукотинасте ретракције палисадно оријентисаних базалних ћелија од околне строме.<sup>85</sup> Резултујући пукотинасти простори (лакуне) често садрже алцијан плаво

позитивни мезенхимоидни мукоидни материјал, који се сматра продуктом стромалних ћелија. Туморске ћелије могу да колонизују фоликуле длака и ређе екрине аднексалне структуре, а сматра се да им је најчешће порекло из квржичастог региона фоликула (богатог матичним епидермалним ћелијама). Митозе су ретке, као и апоптотичне ћелије у атипичним базалоидним пупољцима. У неким случајевима, запажа се меланинска пигментација туморских ћелија, као и хистиоцити у околној строми; што је према неким ауторима<sup>85,86</sup> најчешћа појава код суперфицијалних форми, иако према другима пигментованост БцКК се најчешће запажа код нодуларних форми БцКК.<sup>83</sup> Траколики инфилтрати, често веома густог распореда, ћелија лимфоидног порекла, могу бити запажени у строми ових БцКК.<sup>84</sup>

Нодуларни БцКК. Они представљају најчешћу форму БцКК.<sup>83</sup> Код нодуларних БцКК често се јављају дегенеративним процесима настале цистичне формације, због чега се називају нодулоцистичним БцКК. Нодуларна форма БцКК се карактерише дискретним крупним или ситним гнездима базалоидних ћелија, смештеним у папиларном или ретикуларном дерму, праћеним пукотинастим ретракцијама према строми у којој фибробласти немају крупну или пропластичну морфологију. Нодуларна форма БцКК може показати различите ћелијске фенотипове епидермалне диференцијације (екрину, себацеалну и др.), а код скоро трећине случајева, може се запазити постојање суперфицијалне компоненте. Код суперфицијалне и нодуларне форме БцКК, посебно на деловима интегументума изложеном дејству сунчевих зрака, дерм може показивати различите степене соларне еластозе (дегенерација дерма). Околна строма показује миксоиду трансформацију, ређе је фибротична, а калцификација може да се појави у туморским гнездима или у околној строми. Меланинска пигментација туморских ћелија и околних хистиоцита може се запазити. Митозе и индивидуалне ћелијске некрозе су ретке. Присуство интензивно развијених лакуна може довести до «испадања» туморских гнезда приликом обраде ткива, остављајући за собом празне округле просторе у дубини дерма, што је један од значајних разлика према инфилтративном типу раста, код кога се ова појава не запажа. Значајан део БцКК са нодуларном компонентом показује различите мешавине суперфицијалних и/или микронодуларних образаца раста. Прелаз према микронодуларном или другом агресивном облику раста може се запазити код ове форме БцКК.<sup>83-86</sup>

Микронодуларни БцКК су изграђени од туморских гнезда, сличног облика и контура као код нодуларне форме, али која су значајно мања и дисперзније распоређена, са често асиметричном дистрибуцијом, пружајући се дубље у дерм и/или поткожно ткиво. Ова монотона, мала округла туморска гнезда су праћена пролиферацијом строме, што је један од показатеља њиховог инфилтративног раста. Ретракциони простори се не запајају често, а околна строма показује миксоидну или колагенизовану морфологију, што указује на њихову интермедијарну природу између нодуларних и агресивнијих форми раста.<sup>85-87</sup> Микронодуларни БцКК има већу инциденцу локалног рецидивирања и може извршити већу дубину инвазије у ретикуларни дерм и/или поткожно ткиво.<sup>86,87</sup>

Морфеаформни или склерозирајући БцКК се карактерише тракама базалоидних ћелија, широким једну до две ћелије, уроњеним у густу колагену строму, која садржи протопластичне фибробласте. Некрозе појединачних ћелија и митотска активност је учестала у односу на релативни волумен, ове неоплазме су нејасних граница, показујући опсежну инвазију у ретикуларни дерм и пенетрацију у поткожно ткиво. Лакуне су значајно ређе у односу на нодуларне и суперфицијалне форме, али се ипак могу делимично демонстрирати. Ова врста БцКК може бити праћена и другим видовима агресивног раста.<sup>88</sup> Уобичајено морфеаформни облик БцКК најчешће се јавља на соларно експонованим деловима коже.<sup>83,85</sup> Ћелијске траке, које су уобичајено једну до две ћелије широке, могу бити сачињене и од пет ћелија по својој ширини, а врло често се виде оштри углови под којима траке скрећу у својој архитектоници. Изражена стромална фиброплазија и фиброза окружује туморске језичке. Уз помоћ електронске микроскопије, запажа се одсуство базалне ламине.<sup>89</sup>

Инфилтративни облик БцКК је сачињен, на светлосномикроскопском нивоу, од туморских гнезда неуједначених величина и облика, са оштрим угловима својих контура, повременим фокусима лакунарне трансформације, честом митотском активношћу и некрозама појединачних туморских ћелија. Строма је често фиброзна са крупним пропластичним фибробластима. Гнезда варирају у величинама и облицима са назубљеном контуром.<sup>86,90,91</sup> Издужене траке туморских ћелија, типичне за инфилтративни раст, широке су 5-8 ћелија. Скоро једна трећина таквих случајева показује присутну нодуларну компоненту, због којих се сматра да ове лезије настају под утицајем ултравиолетне радијације. Као и морфеаформна варијанта, ови тумори су неодређених граница и могу да

покажу инвазију у поткожно ткиво и околне мишићне и друге структуре. Перинеурална инфилтрација је значајан ризик код ове варијанте, као и код морфеаформне варијанте.<sup>92</sup>

Метатипични БцКК је форма агресивног раста БцКК са инфилтришућим назубљеним туморским језичцима, од који неки показују абортивне периферне палисаде и јасну базалоидну морфологију, удружену са другим подручјима у којима се запажа стварање интерцелуларних мостова и/или цитоплазматска кератинизација.<sup>93</sup> Потребно је разликовати ове неоплазме од кератотичних БцКК, који су најчешће нодуларни са централном сквамозном диференцијацијом, као и форму мешовитог базосквамоцелуларног карцинома који представља колизију између два клонално и топографски различита туморска процеса у истом ексцизионом узорку.<sup>84</sup> Метатипични БцКК је подтип БцКК који може да се замени са ПцКК и који ствара контроверзе које се тичу његове прецизне хистоморфолошке класификације,<sup>93,94</sup> будући да показује континуалну ћелијску диференцијацију како према цитоморфологији БцКК, тако и према цитодиференцијацији ПцКК.<sup>95</sup>

#### 2.2.5. БИОЛОШКО ПОНАШАЊЕ БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА

БцКК споро расте и не угрожава видно здравље и живот пацијената. Међутим, поједини типови БцКК могу имати агресивни раст, и одвајају се у посебне хистолошке типове ради успостављања везаности са њиховим биолошким понашањем или реаговањем на терапију.<sup>50,96</sup> Агресивне форме БцКК, по мишљењу већине клиничара и патолога су у виду рецидивантности,<sup>97-99</sup> и они који дају метастазе, што је ређе.<sup>100</sup> Базоцелуларни карциноми коже, могу достигати велике димензије, вршити локалну деструкцију нормалних ткива,<sup>101</sup> да се шире према виталним структурама организма *per continuitatem*, као што су велики крупни судови и нервни систем, због чега могу довести до смрти, чак и без развоја метастаза.<sup>50</sup> С друге стране, морфеични тип је агресивнији док се базосквамоцелуларне варијанте БцКК понашају више као ПцКК. Нодуларни и суперфицијални тип показују мању агресивност у односу на инфилтративни и морфеиформни тип код којих је уочена већа тежња ка рекурентности или агресивнијим видовима понашања. Код мешовитих типова БцКК, агресивност треба посматрати у односу на његову најагресивнију компоненту.<sup>50</sup> Сматра се да ће око 40% болесника са БцКК развити још један или више БцКК унутар 10 година.<sup>4</sup> Метастазе код БцКК су врло ретке.<sup>3,4,50,102-104</sup> Уобичајно је да постоји дуги период између дијагностиковања БцКК и

појаве метастаза, просечно око 9 година и неколико рецидива после интервенције.<sup>50,104</sup> Инциденца појаве метастаза креће се од 0,01% по патолошким узорцима<sup>165</sup> до 0,1% код пацијената лечених у хируршким центрима.<sup>105</sup> Забележено је у светској литератури приближно 527 случајева метастаза БцКК.<sup>50</sup>

Поједини аутори сматрају да базосквамоцелуларни тип БцКК најчешће метастазира.<sup>148</sup> БцКК са метастатским склоностима увек је великих димензија<sup>53</sup> и показује постојање «инфилтрације» у дубока ткива или перинеурално.<sup>50</sup> Такође се као важне наводе и локације тумора и ресекционе ивице.<sup>50</sup> Метастазе код БцКК су подједнако лимфогене и хематогене.<sup>4</sup> Мада метастазе БцКК у 50% случајева иду у лимфне чворове, ипак су прве метастазе у костима и плућима. Такође се јављају и метастазе у јетри, другим висцералним органима и кожи. Време преживљавања после појаве метастаза у плућима, костима или у унутрашњим органима је просечно 8-10 месеци.<sup>53,106</sup>

#### 2.2.6. ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОСТИКА КОД БЦКК

Разликовање БцКК и ПцКК је у већини случајева лако мада понекад то може бити сложено због постојања интермедијарног облика (базосквамоцелуларни карциноми). Важна разликујућа карактеристика је да се већина ћелија БцКК боји јако базофилно док се већина ћелија ПцКК, нижег степена, боји еозинофилно, као последица делимичне кератинизације, док ћелије вишег градуса ПцКК су базофилне због одсуства кератинизације, али за разлику од ћелија БцКК оне показују већу атипичност једара и њихових митотских фигура. Кератинизација се не јавља само код ПцКК већ и код БцКК који има склоности диференцијације ка структурама длаке (кератотички БцКК). Код БцКК кератинизација је парцијална, када ствара паракератотичне траке и вртлоге и комплетна када ствара рожнате цисте. Кератинизација у рожнатим цистама БцКК је нагла и комплетна док је код ПцКК она постепена и непотпуна. За разликовање ова два типа тумора помаже и прилично често присуство лакуна код БцКК.<sup>3,4,50,65,66,107</sup> Посебно је значајно разликовање фиброзирајућих БцКК од недавно идентификованих дезмопластичних трихоепителиома. Оба су сачињена од танких трака малих базалних ћелија утопљених у густу фиброзну строму, али дезмопластични трихоепителиом, уз то, има извесну количину рожнатих цисти. Такође се многи тумори преиспитују па је тако утврђено да је доста њих, који су дијагностиковани као БцКК код деце и омладине, уствари би се могли сматрати дезмопластичним трихоепителиомима.<sup>108</sup>

### 2.2.7. БАЗОЦЕЛУЛАРНИ КАРЦИНОМ КОЖЕ И ТУМОРСКА СТРОМА

У доступној стручној научној литератури не постоји децидно образложена категоризација туморских строма, као ни везивоткивних (стромалних) елемената у туморском и перитуморском региону. Најприближније, што може служити као водила и разјашњавању овог питања је Ридова систематизација туморских строма у БцКК, као и његово сродно разматрање тзв. адвентицијалног дерма<sup>65</sup>. Рид, је поделио туморску строму у три типа према морфолошком обрасцу: 1) индукована строма, 2) имунолошки реактивна строма и 3) рефракторна строма.<sup>22,65</sup>

Индукованом стромом се сматра специјализовани фибромуцинозни матрикс, различитог степена целуларности и без запаљенских ћелија. Настаје као резултат специфичног индуктивног дејства туморских ћелија на ћелије строма. Овај тип строма се уочава углавном код добро диферентованих БцКК.

Имунолошки реактивна строма је (ретикуларно) везивно ткиво које садржи инфилтрате лимфоцита, хистиоцита, еозинофила и плазмоцита у различитом степену. Оваква реактивна строма је карактеристични одговор организма на базосквамозне карциноме, и њена улога је да, у виду везивоткивне баријере, изолира туморску лезију од околног здравог ткива коже. Запаљењске ћелије су најчешће дифузно распоређене и могу се смештати између базалиомских ћелија. Оне доводе до некрозе циљаних ћелија услед чега настају литички дефекти у гнездима туморских ћелија (атритивна фаза лихеноидне реакције). У појединачним случајевима, имуни одговор може извршити одстрањење тумора, што уочено код кератоакантома, хало невуса и сенесцирајуће лихеноидне реакције.

Рефракторна строма је карактеристична за лезије које брзо инвадирају кроз дерм. Туморске ћелије инфилтришу дерм, разлажу везивоткивна влакна и обухватају њихове фрагменте унутар својих интерстицијума. Рефракторна строма је такође типична реакција за процесе који се називају трансепидермална елиминација.

Ниски степен биолошке агресивности БцКК вероватно почива на великој зависности његових епителних компоненти од туморске строма,<sup>109-112</sup> будући да у одсуству стромалних компоненти, спречен је раст епителне компоненте тумора.<sup>113,114</sup>

У недостатку званичне класификације туморских строма можемо узети слободу да на основу два значајна ауторска доприноса овој систематизацији од стране Рида и

Краусона<sup>65,83</sup>, даље рашчланимо дату класификацију туморских строма, на основу уочених образаца ћелијско-ЕЦМ интеракције запажених у различитим патохистолошким типовима БцКК.

Индукована туморска строма у првом реду се показује као муко-миксоидна строма<sup>83,115</sup>, присутна код добро диферентованих циркумскрипних лезија, као што су солидно/цистични и аденоидни, а која према споља може бити окружена, праћена присуством васкуларизоване реактивне пропластичне строме као што је то случај уз гнезда суперфицијалних БцКК.

Реактивни тип туморске строме<sup>65</sup> обухвата већи дијапазон уочених морфолошких варијетета и обухвата имунолошки реактивну строму, која се карактерише присуством имунокомпетентних ћелија, пропластичну (фибропластичну, али не и фиброзирајућу) строму<sup>65,83</sup>, која је често присутна код нодуларних, инфилтративних и базосквामозних БцКК и као трећи тип реактивне строме могла би се узети у обзир дезмопластична<sup>4,68,83,116</sup> до скирозирајућа фиброцитиодна (колагениформна, фиброзна, фиброзирајућа) строма, која се у биолошки агресивнијим типовима БцКК може наћи у мешовитом саставу заједно са другим типовима строма.

Споменути типови туморских строма могу се наћи засебно код диферентованијих лезија, али се могу наћи и у различитом процентуалном присуству у мешовитом саставу.<sup>83</sup>

Поред наведеног, важно је разумети транзициону зону, као и облике везива који припадају нормалним структурама коже, али и дегенеративним облицима везива у перитуморској кожи. У транзиционо-трансформационо делу (јукстатуморске коже) могу се јављати као посебни облици строме компресивно-атрофични дерм код диферентованијих типова, а код агресивнијих, реакција и морфолошка трансформација нормалног везива према морфологији оближње туморске строме.

Такође, соларна еластоза се налази у биопсијским узорцима коже нашироко присутна<sup>117</sup>. Може се уочити у пуном распону перитуморске коже, углавном постављена у површнијим деловима ретикуларног дерма, али и у оквиру реона тумора, некад потискивана растом туморске масе а некада ухваћена и укључена у састав туморске строме.



## 2.3. ФИБРОБЛАСТИ ТУМОРСКЕ СТРОМЕ: МОРФОЛОШКЕ И ФУНКЦИОНАЛНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ, ПОРЕКЛО И УЛОГА У ТУМОРСКОЈ СТРОМИ

Тумори су комплексна ткива састављена од канцерских ћелија, стромалних ћелија и густог екстраћелијског матрикса (ЕЋМ). Упркос великом напретку учињеном на пољу онколошких истраживања још увек постоје бројне непознанице везане за биолошке механизме који доводе до иницијације и прогресије тумора. Прогресија тумора, као једно од централних питања многобројних експерименталних радова, дуго је била истраживана искључиво са аспекта генетских мутација канцерских ћелија и њихове неконтролисане пролиферације, не узимајући у обзир микросредину тумора, као чиниоца значајног за његово биолошко понашање.<sup>7</sup> Данас је опште прихваћено да се тумори не могу посматрати одвојено од своје строме и да се једино кроз јединствено сагледавање осовине тумор – туморска строма могу направити значајнији помаци у онколошким истраживањима.<sup>118</sup>

На примеру васкуларних стромалних ћелија, имуних ћелија, фибробласта, миофибробласта, адипоцита и прогениторских ћелија пореклом из костне сржи, које су изоловане из туморске и перитуморске строме, указано је на важну улогу стромалних ћелија у прогресији тумора. Наиме, ове ћелије секретују различите факторе раста и цитокине, који делујући на одговарајуће рецепторе на туморским ћелијама доводе до активације сигналних путева што представља кључни догађај у промоцији туморигенезе и метастаза. Посебан значај у туморској строми има специјализована ћелијска популација фибробласта, који се у литератури означавају као фибробласти туморске строме (ФТС, *tumor associated fibroblasts – TAFs, cancer associated fibroblasts – CAFs*) и која активно доприноси расту и инвазивности тумора кроз интеракције тумора и његове строме.<sup>7,6</sup>

Фибробласти су главне ћелије везивног ткива у ком обављају бројне функције, које се огледају у одржавању хомеостазе и интегритета ЕЋМ и базалних мембрана, у ремоделовању ЕЋМ кроз секрецију специјализованих матриксних металопроотеиназа, као и у зарастању рана.<sup>119</sup> Током зарастања рана фибробласти секретују елементе ЕЋМ који ће послужити као матрица за регенерацију оштећеног ткива. За разлику од фибробласта интактног везивног ткива, који се означавају као мирујући фибробласти, фибробласти укључени у процес репарације ткива задобијају миофибробластни фенотип и представљају активирани фибробласте.<sup>120</sup> По завршетку процеса зарастања рана, активирани

фибробласти подлежу специфичном виду апоптозе – немози (*nemosis*) и уклања их гранулативно ткиво.<sup>118,121,122</sup>

Фибробласти туморске строме (ФТС) деле одређене сличности са миофибробластима укљученим у процес зарастања рана. Наиме, ФТС, као и миофибробласти, експримирају на својој ћелијској мембрани алфа глаткомишићни актин (АГМА,  $\alpha$  - *smooth muscle actin* – *SMA*) и изоформу *ED-A* фибронектина.<sup>123</sup> Експресија изоформе *ED-A* фибронектина је кључна за индукцију миофибробластног фенотипа, за чије пуно испољавање је неопходна активација фактором раста тумора  $\beta 1$  (ФРТ  $\beta 1$ , *tumor growth factor  $\beta 1$*  – *TGF  $\beta 1$* ).<sup>123</sup> За разлику од миофибробласта, ФТС не подлежу апоптози и процес њихове активације је иреверзибилан.<sup>7,6</sup>

Фибробласти туморске строме представљају хетерогену ћелијску популацију. Мада ове ћелије експримирају одређене заједничке површинске маркере, који указују на активисано стање фибробласта, њиховом имунофенотипизацијом из строме тумора различитих локација је утврђено да постоје разлике у експресији одређених маркера који су стриктно везани за одређени тип тумора. Најважнији маркери ФТС су алфа глаткомишићни актин (АГМА)<sup>123</sup>, протеин активације фибробласта (ПАФ, *fibroblast activation protein - FAP*)<sup>124</sup>, дезмин и фибробластни специфични протеин – 1 (ФСП-1, *fibroblast specific protein-1 (FSP-1)/S100A4*).<sup>125</sup>

Експресија алфа глаткомишићног актина у туморској строми спречава миграцију фибробласта и доприноси алтерацијама у цитоскелетној организацији ових ћелија, што за последицу има повећање њихове контрактилности.<sup>126</sup> Протеин активације фибробласта (ПАФ) има двоструку функцију у екстраћелијском матриксу где се понаша као колагеназа и дипептидил пептидаза, и својом активношћу учествује у ремоделацији ЕЋМ.<sup>127</sup> Кеца и сар.<sup>125</sup> су утврдили да се ПАФ експримира у преко 90% фибробласта туморске строме код епителних карцинома, у првом реду карцинома дојке, плућа и јајника. Фибробластни специфични протеин – 1 (ФСП-1) има улогу у ремоделисању туморске микрооколине што олакшава прогресију тумора.<sup>128</sup>

*CD90* се такође сматра маркером туморске строме и његова прекомерна експресија је доказана на ФТС хепатоцелуларног, колоректалног и простатичног карцинома, док је *CD90* имунопозитивност у нормалним фибробластима строме ових органа слабије изражена.<sup>129–131</sup> Верује се да стимулација фактором раста тумора  $\beta 1$  има кључну улогу у

прекомерној експресији *CD90* на ФТС у овим туморима. Нормални стромални фибробласти, који већ показују *CD90* имунопозитивност се не активирају у ФТС под дејством фактора раста тумора  $\beta 1$ .<sup>131</sup> Једини за сада доказани изузетак су орбитални стромални фибробласти.<sup>132</sup>

Фибробласти туморске строме су у највећем броју случајева негативни на епителне и ендотелне ћелијске маркере, као што су цитокератин и *CD31*, док је експресија ламинина, чија је улога у одржавању интегритета базалне мембране, значајно смањена у односу на нормалне фибробласте.<sup>7</sup>

Експресија појединих маркера на ФТП је карактеристична за одређене врсте тумора и може указивати на њихову прогнозу. Код хуманог аденокарцинома плућа лоша прогноза је повезана са позитивношћу ФТС на хипоксични маркер карбонична анхидраза *IX*<sup>133</sup>, код холангиокарцинома је лоша прогноза повезана са експресијом периостина на ФТС<sup>134</sup>, док је у дукталном карциному дојке *p53* означен као маркер негативне прогнозе.<sup>135</sup> Такође је утврђено да ниво експресије подопланина на ФТС у карциномима усне дупље, једњака и колона, као и кавеолина 1 у карциномима дојке, може указати на прогнозу тих малигнитета и преживљавање.<sup>136,137</sup>

Порекло фибробласта туморске строме је још увек једно од централних питања у истраживањима туморске строме. Постоје докази да бројне ћелијске популације могу послужити као извор туморских фибробласта. Овде ћемо сумирати податке из литературе, уз осврт на функцију туморских фибробласта у иницијацији и пропагацији туморског процеса, као и на интеракције на релацији тумор-строма-туморски фибробласти.

**Локални фибробласти као извор фибробласта туморске строме.** Фибробласти туморске строме примарно настају активацијом локалних фибробласта различитим факторима раста које продукују туморске ћелије. Међутим, и друге ћелије присутне у туморској строми, као што су глатке мишићне ћелије, перицити, адипоцити, као и инфламаторне ћелије које насељавају строму у оквиру реактивног запаљенског процеса услед присуства тумора, такође су подложне процесу активације од стране туморских ћелија, и могу послужити као извор за стварање ФТС. Утврђено је да канцерске ћелије продукују високе концентрације фактора раста тумора  $\beta 1$ , тромбоцитног фактора раста и базичног фибробластног фактора раста, који имају улогу у активацији стромалних ћелија туморске строме, у првом реду фибробласта. Процес активације стромалних ћелија доводи

у њима до експресије сета гена специфичних за ФТС, од којих су најбитнији гени за алфа глаткомишићни актин и матриксне металопротеиназе 1 и 3. Процес активације стромалних ћелија који као резултат има формирање „нове“ стромалне ћелијске популације са другачијим имунофенотипским и генотипским карактеристикама означава се као мезенхимско – мезенхимска трансформација.<sup>126,138</sup>

Постоје бројни докази да измењена строма, у појединим случајевима, може имати значајан утицај на иницијацију и прогресију неопластичног процеса.<sup>139</sup> Генерисање аберантне строме са туморигеним својствима, коришћењем форбол естара или озрачивањем, и њено имунофенотипско испитивање, довело је до сазнања да се ФТС могу индуковати од нормалних стромалних ћелија и у одсуству тумора.<sup>128</sup> Грум-Швенсен и сар.<sup>140</sup> су показали значајан допринос строме прогресији тумора инјектирањем метастатских карциномских ћелија у мишеве којима је био искључен ген за фибробластни специфични протеин – 1 (ФСП – 1). Њихови резултати су показали да су се тумори код ових мишева појављивали ретко и да нису метастазирали. Насупрот овоме, инјектирање метастатских карциномских ћелија заједно са ФТС, који су експримирали ФСП – 1 на својој површини, у мишеве којима је искључен ген за ФСП -1, изазвало је појаву тумора и метастаза.

Изолацијом ФТС из различитих канцера и њиховом генетском анализом, утврђено је да оне у великој мери показују генетске алтерације у виду тачкастих мутација, губитка хетерозиготности (губитак читавог гена и околног хромозомског региона на једном хромозому) и варијације у броју сегмената гена на нивоу онкогена и тумор супресорних гена. Мада су неке од ових ћелија имале исте генетске алтерације као и канцерске ћелије, што наводи на закључак да су туморске епителне ћелије један од потенцијалних извора ФТС, друге су имале генетске алтерације које су биле аутохтоне.<sup>141</sup>

**Туморске епителне ћелије као извор фибробласта туморске строме.** Епително - мезенхимска трансформација (ЕМТ) је процес током кога ћелија губи епителни фенотип, кроз дисолуцију међућелијских веза, и трансформише се у мезенхимску ћелију које су међусобно много лабавије повезане.<sup>142</sup> Верује се да ЕМТ представља један од потенцијалних механизма метастазирања епителних карцинома. Будући да су механизми ЕМТ добро познати, сматра се да су карциноми са алтерацијом стромалног елемента и фиброзом пример ЕМТ.<sup>142</sup>

У експерименталним студијама на мишевима и ћелијским културама доказано је да ћелије карцинома могу да се трансформишу у мезенхимске ћелије, које експримирају све карактеристичне маркере ФТС (алфа глаткомишићни актин, ФСП – 1, виментин, дезмин).<sup>143</sup> Ове мезенхимске ћелије се типично уочавају на инванзивном фронту примарних тумора и сматра се да су одговорне за покретање метастатске каскаде: интравазација, транспорт кроз циркулацију, екстравазација, формирање микрометастаза (формирање секундарних туморских колонија) и колонизација (раст малих колонија и формирање видљивих метастаза). Интересантно је да ћелије секундарних туморских колонија, на патохистолошком нивоу, показују велике сличности са ћелијама примарног тумора, тј. губе карактеристике мезенхимских ћелија кроз обрнут процес трансдиференције који се означава као мезенхимско–епителна трансформација. Претпоставља се да ЕМТ има функцију фацитатора метастатске дисеминације у неким туморима.<sup>124</sup>

Генетским испитивањима канцерских ћелија у карциному дојке и околних ФТС, утврђено је да 17%-61% ФТС дели исте генетске алтерације које поседују канцерске ћелије, што је навело на закључак да су епителне канцерске ћелије један од могућих извора за ФТС.<sup>141</sup> Међутим, Куроз и сар.<sup>141</sup> наводе у свом истраживању да нису сви ФТС који деле исте генетске алтерације са епителним канцерским ћелијама показали исти степен малигнета, иако значајно доприносе својим паракриним ефектима на раст и прогресију тумора.

**Мезенхимске мултипотентне ћелије као извор фибробласта туморске строме.** У бројним студијама указано је да мезенхимске мултипотентне ћелије могу имају значајну улогу у процесу карциногенезе и прогресије тумора. Ове ћелије, пореклом из костне сржи, долазе крвним судовима у ткива, диферентују се у зрелије форме и делују као ФТС. Својим локалним деловањем, као интегрални део туморске микрооколине, ове ћелије значајно доприносе расту и прогресији тумора.<sup>144</sup>

У случајевима брзог туморског раста и прогресије, локалне стромалне ћелије немају способност да саме изађу у сусрет захтевима тумора. Током раста тумора, кроз процес ангиогенезе, повећава се туморска васкуларна мрежа, а самим тим и проток крви и њених ћелијских елемената кроз туморско ткиво. Претпоставља да појачана циркулација, као и хемотактички фактори које секретују и туморске и локалне стромалне ћелије, као и хипоксични услови туморске средине доводе до привлачења мултипотентних

мезенхимских ћелија костне сржи у туморско ткиво, које се затим диферентују процесом активације у ФТС.<sup>144</sup> Туморске ћелије секретују више цитокина за које је утврђено да промовишу инкорпорисање ММЋ у туморску строму, у првом реду интерлеукина 6, интерлеукина-1 бета, фактора раста тумора  $\beta 1$  и стромални фактор-1 алфа (*stromal derived factor 1 alpha, SDF-1 $\alpha$* ).<sup>145,146</sup> Верује се да ММЋ костне сржи доприносе са око 20% укупном броју ФТС у туморској строми.<sup>147</sup>

Студени и сар.<sup>148,149</sup> су након инјицирања хуманих мезенхимских мултипотентних ћелија у мишеве са плућним метастазама карцинома дојке или малигним меланомом, показали да се велики део ових ћелија инкорпорише у тумор и трансформише у ФТС. Поред тога, инјекција ММЋ, које су генетски алтерисане, увођењем аденовирусног вектора, да секретују интерферон – бета, који се сматра снажним инхибитором туморског раста, довела је до дужег преживљавања оболелих мишева у односу на контролну групу којој генетски алтерисане ММЋ нису администриране. Иши и сар.<sup>150</sup> су, у експерименту у коме су имунодефицијентним мишевима убризгали хумане ММЋ заједно са ћелијском линијом *Caplan-1* карцинома панкреаса, утврдили да се ММЋ инкорпоришу у туморско ткиво, при чему се диферентују у ендотелне ћелије и миофибробласте. Интересантан је њихов налаз да се број туморских миофибробласта насталих од ММЋ утростручио између друге и четврте недеље (од 12,7% до 39,8%), док је број ендотелних ћелија остао исти. И радови других аутора улазали су да се ММЋ костне сржи у туморском ткиву углавном диферентују у ендотелне ћелије или ФТС, али и у ћелије са макрофагним својствима.<sup>146,151,152</sup>

Интерпретисању резултата описаних студија треба, међутим, приступити са опрезом, имајући у виду да су рађени на животињским моделима, али и да су коришћене ММЋ костне сржи, које су пре инјицирања у оболеле животиње, биле подвргнуте процесу култивисања у ћелијским културама са специфичним тумор – промовишућим медијумима. Питање је у којој мери култивисане ћелије, извучене из свог биолошког окружења и стања мировања заиста одговарају по својим биолошким својствима ММЋ *in vivo*, или је процес култивације у *in vitro* условима већ започео њихову трансформацију у ФТС и стога постају предестиниране да се инкорпоришу у туморско ткиво.<sup>148</sup>

**Миофибробласти као извор фибробласта туморске строме.** Миофибробласти се могу наћи у великом броју у региону тумора и сматрају се значајним извором ФТС.

Миофибробласти су велике мезенхимске ћелије, вретенастог облика које поседују индентисан нуклеус и показују присуство фибронексуса на својој ћелијској површини. Миофибробласти се релативно лако могу доказати имунохистохемијски на ткивним пресецима имајући у виду да је сет маркера за њихову идентификацију познат. Ове ћелије експримирају виментин и алфа глаткомишићни актин, а имунонегативне су на глаткомишићни миозин, дезмин и цитокератин.<sup>153</sup> Миофибробласти активно учествују у ремоделацији туморске микрооколине повећаном продукцијом фибронектина, протеогликана и гликозаминогликана.<sup>154</sup> Сматра се да миофибробласти директно могу да се, у случају појаве тумора, диферентују у ФТС.<sup>7</sup>

**Ендотелне ћелије као извор фибробласта туморске строме.** Данас је познато да нормалне ендотелне ћелије, у зависности од локалне средине, показују различите имунофенотипске карактеристике. Експериментални радови, у којима је испитивано понашање ендотелних ћелија у туморској строми указали су на могућност трансдиференцијације ендотелних ћелија у фибробластоидне ћелије, које затим задобијају карактеристике ФТС<sup>155,156</sup>. Овај процес, који се назива ендотелно-мезенхимска трансформација, праћена је појавом експресије ФСП-1 на новодиферентованим мезенхимским ћелијама, као и нисходна регулација експресије CD31. Током овог процеса, ендотелне ћелије се одвајају од базалне ламине и раскидају везе са суседним ћелијама, што је последица губитка функције E-кадхерина, и што им омогућава да инвадирају у околно везивно ткиво.<sup>156</sup> Цајсберг и сар. су утврдили да је ендотелно – мезенхимска трансформација релативно чест феномен у туморима као што су малигни меланом и карцином панкреаса. Имунофенотипизацијом ФТС код ових тумора утврђено је да око 40% ћелија које су на својој површини експримирале ФСП – 1 су такође показивале коекспресију CD31.<sup>155</sup>

## 2.4 EP-CAM, CD34 И CD90 АНТИГЕНИ У КАРАКТЕРИЗАЦИЈИ НОРМАЛНИХ И НЕОПЛАСТИЧНО АЛТЕРИСАНИХ ТКИВА

Антиген *CD34* (*cluster of differentiation 34*) је трансмембрански протеин ћелијске мембране који припада фамилији једнопролазних сијаломуцина.<sup>157</sup> Овај маркер је један од «традиционално» најпоузданијих показатеља ендотелних ћелија крвних, али не и лимфних судова, али опет, одсутан са ендотелних ћелија синусоидних капиlara јетре.<sup>158-160</sup> Такође, позната је употребност његове имунореактивности у дефинисању «матичности»/прогениторности хематопоетских ћелијских линија (код човека, али не и код мишева), док је са друге стране, његово одсуство на стромалним ћелијама костне сржи узимано као један од главних особина мезенхимских мултипотентних ћелија костне сржи, али не и мезенхимских мултипотентних ћелија других везивних ткива (на пример зубне пулпе).<sup>158</sup> У скорије време, његово карактеристично одсуство са мезенхимских ћелија костне сржи доводи се у питање као поуздани показатељ, будући да се јављају докази о погрешном тумачењу његовог одсуства или опадања будући да су сва та тумачења стечена на основу узгајања споменутих ћелија.<sup>161</sup> У испитивањима нормалних и патолошких структура коже имунохистохемијско маркирање *CD34* у елементима епидермалног и дермалног порекла, има у већој мери диференцијално дијагностичку, а у мањој мери прогностичку вредност.<sup>162</sup> Антиген *CD34* је присутан на ћелијама квржичног региона фоликула длаке код мишева<sup>163</sup>, док се у истом региону код људи не експримира.<sup>164</sup> Ћелије квржичног рефиона фоликула длаке мишева, које експримирају на својој површини *CD34* антиген имају својство формирања клоналних колонија у *in vitro* условима.<sup>165,166</sup>

*CD90* је мембрански гликопротеин из суперфамилије имуноглобулина, који се за ћелијску мембрану везује преко гликозил-фосфатидилинозитола. Његова молекуларна тежина износи 25-37 *KD* и експримира се углавном на површини ћелијске мембране леукоцита, а утврђено је и да има битну улогу у ћелијско-ћелијској интеракцији, као и у интеракцији ћелија са екстрацелуларним матриксом.<sup>167</sup> *CD90* је откривен на тимоцитима мишева, те је најпре означен као *Thy-1* антиген (*THYmocyte differentiation antigene 1*), назив који се и данас подједнако користи у литератури.<sup>168</sup> Хомолог *CD90* антигена код људи изолован је 1980. године на Т-лимфобластоидној ћелијској линији *MOLT-3*.<sup>169</sup> Ген за *CD90* антиген се код људи налази на хромозому *11q22.3*. Осим на тимоцитима и леукоцитима, *CD90* се експримира код људи на ћелијској мембрани фибробласта, неурона и ендотелних



ћелија. Поред улоге у активацији Т ћелија у тимусу, доказано је да *CD90* има бројне неимунолошке функције, као што су спречавање раста аксона, сигнална улога у апоптози, улога у адхезији и миграцији леукоцита и ћелија меланома, улога у туморској супресији, као и да утиче на пролиферацију и миграцију фибробласта.<sup>167,170</sup> Истраживања у области патологије тумора довела су до сазнања да туморске ћелије у бројним малигним стањима, као што су карцином дојке, хепатоцелуларни карцином јетре, неуробластом, малигни меланом и карцином желуца, експримирају на својој површини *CD90* антиген. Изолацијом ових ћелија из ткивних узорака поменутих карцинома, утврђено је да оне поседују туморигени ефекат, те је *CD90* антиген означен као један од могућих маркера канцерских стем ћелија.<sup>171-174</sup>

Епителни ћелијски адхезивни молекул (*Ep-CAM*, *CD326*) је трансмембрански гликопротеин, откривен 1979. године у ћелијама хуманог колоректалног карцинома<sup>175</sup>. *Ep-CAM* се нормално експримира на базолатералном одељку ћелијских мембрана код једнослојних и псеудослојевитих епитела, као и епитела прелазног типа здравих особа, а његова експресија није уочена код плочастослојевитих епитела, као ни на везивноткивним, мишићним и нервним ћелијама.<sup>176</sup> Појачана експресија *Ep-CAM-a* је чест пратилац неоплазми епителног порекла када се запажа на читавој плазмалеми и у цитоплазми неопластичних ћелија.<sup>176</sup> *Ep-CAM* има улогу у  $Ca^{2+}$ -независној ћелијско-ћелијској адхезији, при чему се његов интраћелијски домен везује за  $\alpha$ -актинин. Овај ћелијски спој је знатно слабији од оних у чијем формирању учествује Е-кадхерин.<sup>176</sup> Иако су Е-кадхерин и *Ep-CAM* нормално присутни на већини епителних ћелија, појачана експресија *Ep-CAM* –а изазива дестабилизацију и слабљење ћелијских спојева које формира Е-кадхерин, вероватно услед конкуренције за алфа актинин, што доводи до слабљења ћелијско-ћелијских веза, губитка поларизације ћелије и способности контактне инхибиције, као и ремећења нормалне ћелијске сигнализације.<sup>176</sup> Утврђено је да у карциномима дојке, јажника, панкреаса и уротела појачана експресија *Ep-CAM-a* указује на лошу прогнозу, док појачана експресија овог антигена у карциному бубрега и штитне жлезде корелише са продуженим преживљавањем.<sup>176,177</sup> У дерматопатологији *Ep-CAM* представља значајни диференцијално дијагностички маркер између базоцелуларног и планоцелуларног карцинома коже, будући да код првог интензивно маркира туморске ћелије, док код другог његова експресија изостаје.<sup>178,179</sup>

---

## 3. РАДНА ХИПОТЕЗА

---

Према познатим литературним подацима постављена је следећа хипотеза у истраживању: Код различитих патохистолошких типова базоцелуларног карцинома коже човека (суперфицијални, солидно/цистични, нодуларни, инфилтративни, базосквамозни) постоје разлике у имунохистохемијском маркирању антигена *CD34*, *CD90* и *Er-CAM* у туморској строми и епителним структурама. Осим овога, претпостављамо да постоје разлике имунохистохемијског маркирања између наведених патохистолошких типова базоцелуларног карцинома и њима припадајуће перитуморске коже.

---

## 4. ЦИЉ РАДА

---

- 1) Евидентирати имунохистохемијско присуство и морфолошку дистрибуцију антигена *CD34* и *CD90*, у везивоткивним, васкуларним, нервним и епидермалним структурама различитих патохистолошких типова базоцелуларних карцинома и припадајуће перитуморске коже човека.
- 2) Имунохистохемијско испитивање топографске дистрибуције антигена *Ep-CAM*, у епителним структурама базоцелуларних карцинома, различитих патохистолошких типова и у структурама припадајуће перитуморске коже.
- 3) Одредити микротопографску колокализованост имунохистохемијске присутности антигена *Ep-CAM*, *CD34* и *CD90* код испитиваних патохистолошких типова базоцелуларних карцинома коже човека, а унутар њихових туморских региона: површинском, средишњем, бочном и дубинском, као и у припадајућој перитуморској кожи биопсијског узорка.

---

## 5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

---

### 5.1. МАТЕРИЈАЛ

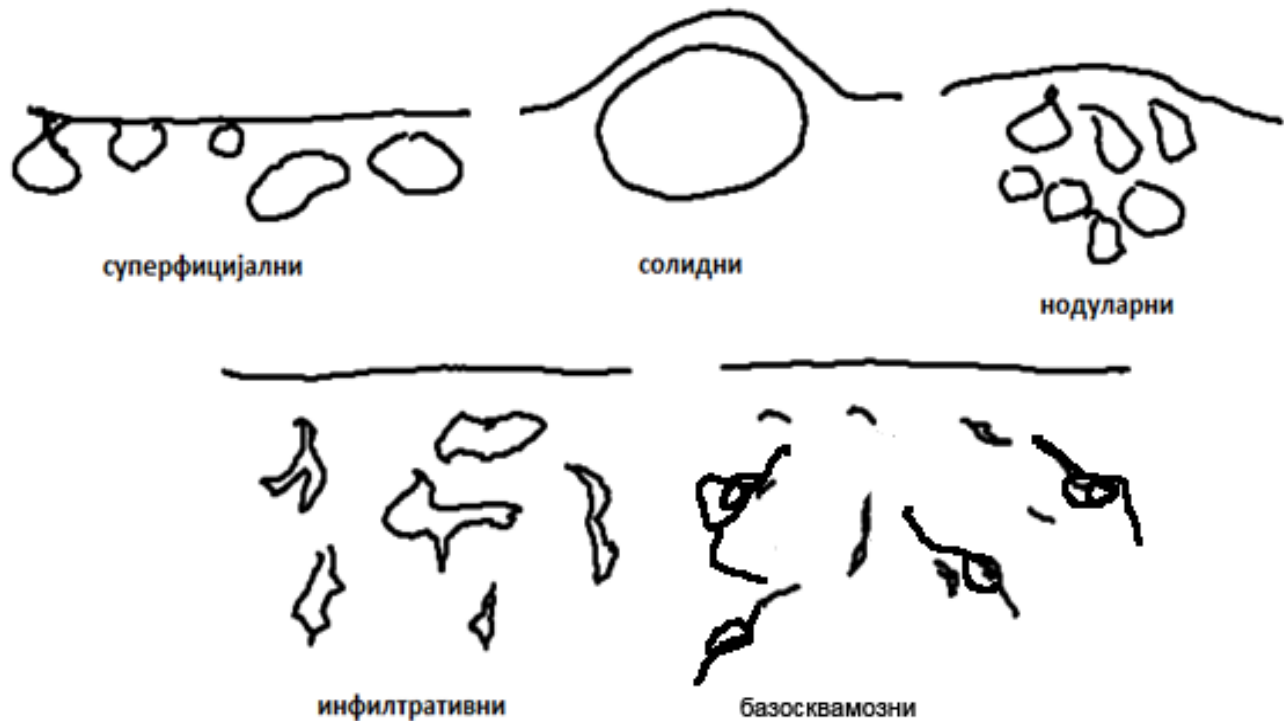
---

У материјал истраживања увршћени су оперативни (ексцидирани) узорци коже и поткожног ткива са базоцелуларним карциномима (пацијената лечених у Клиничком Центру – Ниш), који су за потребе патохистолошке дијагностике били макроскопски подељени, описани, хистолошки обрађени до парафинских калупа и архивирани при Центру за патологију и патолошку анатомију (Медицински факултет - Ниш, Клинички Центар - Ниш).

Сваки од испитиваних патохистолошких случајева базоцелуларних карцинома коже је узет од појединачног пацијента, тако да коначно, број испитиваних случајева БцКК ( $n=100$ ) подразумева исти број пацијената, са уједначеном заступљеношћу полова. Величина испитиваних тумора на узорцима коже максимално се кретала до  $30mm$ . Просечна старост пацијената којима је обављена ексцизија БцКК «до у здраво», била је  $69.5 \pm 13.25$  година животне доби (са распоном од 34 до 87), са приближном заступљеношћу полова пацијената унутар сваке патохистолошке групе.

Споменуте групе испитиваних БцКК формиране су од ексцидираних тумора са следећих анатомских локација: регион носа ( $n=40$ ), регион ува ( $n=8$ ), горња усна ( $n=2$ ), регион чела ( $n=7$ ), слепоочни регион ( $n=20$ ), образ ( $n=8$ ), зигоматични регион ( $n=9$ ) и са коже леђа ( $n=6$ ). У рад нису узимани случајеви БцКК из приокуларне регије лица.

Ткивни узорци су за потребе истраживања били изабрани искључиво према свом патохистолошком типу. Стога, за потребе овог истраживања, испитивани случајеви (БцКК подељени су у следеће групе: 1) БцКК **солидног (циркумскриптног) типа** ( $n=20$ ), 2) БцКК **нодуларног типа** ( $n=20$ ), 3) БцКК **инфилтративног типа** ( $n=20$ ), 4) БцКК **суперфицијалног типа** ( $n=20$ ) и 5) БцКК **базосквამозног типа** ( $n=20$ ).



Шема 1. Приказ морфологије туморских лезија код испитиваних патохистолошких типова БцКК

Група БцКК суперфицијалног типа обухвала је обрасце раста који су показивали мултифокални распоред малих, јасно ограничених туморских гнезда, повезаних са епидермом од ког су потекли, са простирањем у дерм до једне четвртине његове висине. Група БцКК солидног типа обухватила је оне обрасце раста који показују јасну, циркумскриптну границу према околним структурама коже, поседују масу туморског епитела, са могућом цистичном дегенерацијом у центру. У групу БцКК нодуларног типа увршћени су они обрасци раста који су показали рашчлањивање туморске масе на већи број епителних неопластичних гнезда, заобљених контура и међусобно удаљених присуством туморске строме. Групу инфилтративних БцКК чинили су случајеви чији се образац раста презентовао у виду мултиплих, уских туморских гнезда угластог облика и различите величине, међусобно одвојених обилном туморском стромом. Групу базосквамозних БцКК чинили су случајеви са образцем раста сличном инфилтративном БцКК, али код којих су уочена поља кератинизације у туморским гнездима.

## 5.2. МЕТОДЕ

---

Од тренутка ексцизије биопсијског узорка БцКК и његовог фиксирања у 10% формалину, материјали овог истраживања били су подвргнути следећим процедурама и истраживачкој методологији: 1) обрада ткивних узорака до микротомских парафинизованих пресека, 2) хистохемијске методе: (а) бојење хематоксилин-еозином и (б) бојење модификованом Моватовом пентахромском методом по Петровићу и сар.<sup>180</sup>, 3) имунохистохемијске методе и 4) дескриптивна микроморфолошка анализа.

### 5.2.1. ОБРАДА ТКИВНИХ УЗОРАКА ДО МИКРОТОМСКИХ ПАРАФИНСКИХ ПРЕСЕКА

---

Ткивни материјал биопсираних узорака кожа са испитиваним туморима, претходно је био подвргнут рутинској, аутоматизованој обради до парафинских калупа, уз употребу дехидратационе линије усходних концентрација етанола, просветљавања ксилолом и инфилтрације полимерним парафинским воском, у Центру за патологију и патолошку анатомију Клиничког Центра – Ниш. Од сваког испитиваног патохистолошког случаја БцКК, узето је у даљу обраду 1-2 калупа парафинизованих ткивних узорка, најрепрезентативније микроскопске слике за одређени подтип БцКК (суперфицијални, солидни, нодуларни, инфилтративни и базосквამозни). Од изабраних калупа, на Катедри за хистологију и ембриологију Медицинског факултета у Нишу, микротомом (*Leica RM2255, Leica Microsystems, Nussloch, GmbH, Germany*) начињени су ткивни пресеци, дебљине око 3,5 микрометара, адхерирани на предметна стакла: обична (*Isolab, Germany*), за хистохемијске методе и имунохистохемијска, *SuperFrost Ultra Plus (Menzel-Glaser, Braunschweig, Germany)*.

### 5.2.2. ХИСТОХЕМИЈСКЕ МЕТОДЕ

---

У оквиру хистохемијских метода ткивни пресеци су бојени: 1) хематоксилин-еозином, за основну морфолошку анализу и 2) модификованом Моватовом пентахромском методом по Петровићу и сар.<sup>180</sup>

**Кратак приказ бојења хематоксилином и еозином.** Након депарафинације у термостату и ксилолу, хистолошки препарати су рехидратисани провођењем кроз етанол са опадајућим концентрацијама (100%, 96%) и доведени су до дестиловане воде. Бојење је настављено хематоксилином током 8 минута, након чега је боја диферентована у чесменој води и узорци испрани у дестилованој води. Ткивни исечци су затим бојени еозином 20

минута, испрани у дестилованој води и дехидрирани провођењем кроз етанол са растућим концентрацијама (96%, 100%), након чега су просветљени у ксилолу и монтирани коришћењем канада балзама и покровних љуспица.

**Кратак приказ модификоване Моватове пентахромске методе.** Ткивни пресеци након припремног излагања 0.1M раствору лимунске киселине (5 мин) и 5 минута испирања у чесменој води, преносе се у раствор алцијан плавог (15 минута на 60° C). Препарати се затим испирају дестилованом водом и преливају раствором алкализированог 95%-тног етанола (на 5 минута) и испирају се воденим раствором 70%-тног етанола. Следећи корак је 2 минута бојења у алдехид фуксину и испирање дестилованом водом. Кратко бојење у модификованом Мајеровом хематоксилину (до 30 секунди), а затим диферентовање у чесменој води (до 2 минута) и испирање у дестилованој води. Ткива се излажу 0.5%-тном киселом фуксину (до 1 минута), испирају дестилованом водом, диферентује се боја у хетерополикиселинама (водени раствор једнаких запремина 2.5% фосфоволфрамоме и фосфомолибденске киселине) (до 10 минута), испирање 1%-тном сирћетном киселином (2-5 минута), а затим се добро дехидратишу 100%-тним етанолом. Препарати се премештају у суд са алкохолним екстрактом шафрана, који се добро затвори на 10 минута. Испирање 100%-тним етанолом, просветљавање ксилолом и монтирање канада-балзамом. Резултати: зелено-плаво (алцијан плаво) – неутални и кисели мукополисахариди екстрацелуларног матрикса, као и грануле мастоцита; љубичасто (алдехид фуксин) – еластична влакна; тамно плаво (хематоксин) – једра; црвена (кисели фуксин) – мишићне ћелије, кератин у епителним ћелијама, хемоглобин у еритроцитима; жуто (алкохолни екстракт шафрана) – снопови колагених влакна.

### 5.2.3. ИМУНОХИСТОХЕМИЈСКЕ МЕТОДЕ

Након депарафинације у термостату и ксилолу, хистолошки препарати су рехидратисани провођењем кроз етанол са опадајућим концентрацијама (100%, 96%) и доведени су до дестиловане воде. Процедура бојења је настављена инкубацијом ткивних узорка са трипсином у циљу демаскирања антигена током 90 минута, након чега је извршена блокада ткивних пероксидаза коришћењем 3% раствора водоник пероксида у трајању од 10 минута. Након испирања у фосфатном пуферу, на ткивне исечке нанесено је одговарајуће антитело (зечије моноклонално антитело на CD90, произвођач: *Abcam*, каталогски број: ab92574, разблажење 1:100; мишије моноклонално антитело на CD34,

произвођач: *Dako*, каталошки број: *M716501*, разблажење 1:50; мишије моноклонално антитело на *Ep-CAM*, произвођач: *Abcam*, каталошки број: *ab7504*, разблажење 1:100). Парафинизовани ткивни исечци базоцелуларних карцинома коже су остављени преко ноћи на температури од 4° Целзијусових и бојење је настављено током сутрашњег дана применом секундарног антитела коњугованог са пероксидазом рена 30 минута (*Real En Vision System* за визуализацију, произвођач *Dako*, каталошки број: *K5007*). Између наведених корака, препарати су испирани фосфатним пуфером ( $pH=7,1$ ). Као хромоген коришћен је диаминобензидин (ДАБ), након чега су препарати дехидратисани кроз серију етанола са растућом концентрацијом (96%, 100%), просветљени у ксилолу и монтирани коришћењем канада балзама и покровних љуспица. Резултати бојења: браон (оксидисани продукт диаминобензидина и пероксидазе)-места везивања одговарајућег антигена и за њега специфичног антитела; плаво (хематоксилин)-једра и мембране ћелија.

#### 5.2.4. ДЕСКРИПТИВНА МИКРОМОРФОЛОШКА АНАЛИЗА

Микроскопски препарати су анализирани на светлосном микроскопу *Olympus BX50* (*Olympus, Japan*) са дигиталном камером *Leica DFC295* (*Leica Microsystems, Germany*) Катедре за хистологију и ембриологију Медицинског факултета у Нишу. Током светлосномикроскопске анализе, евидентирана је процентуална планарна заступљеност имунохистохемијски реактивних и нереактивних структура испитиваних тумора на испитиване антигене *Ep-CAM*, *CD34* и *CD90*, као и њихова колокализација са обрасцима хистолошког раста различитих патохистолошких типова БцКК. Пратећи модел топографске анализе организације БцКК преузетом од Петровић А.<sup>45</sup> општа хистохемијска и имунохистохемијска својства стромалне компоненте евидентирана су у четири региона испитиваних тумора: површинском, средишњем, дубинском и бочном, као и у региону перитуморске коже, који је даље подељен на две зоне: јукстатуморска кожа и транзициона зона (који непосредно окружују туморску масу) и хистолошки нормална кожа са маргина биопсијских узорака.

Сваки од испитиваних случајева имао је „унутрашњу контролу“ (осим суперфицијалних БцКК), очигледно неопластично неизмењену перитуморску (маргинална) кожу ексцизионог изорка, нормалну кожу у хистолошком смислу организације (до граница појаве адаптивних измена), али претпостављено са могућим изменама на нижим нивоима организације, као што су елементи цитолошке морфологије,



као и молекуларна реактивност на различите имунохистохемијске маркере. За потребе дескриптивне хистолошке анализе, из подручја маргиналне коже, у анализу су узети следећи хистолошки елементи: адвентицијални дерм који обухвата папиларни и аднексални дерм, ретикуларни дерм, покровни епидерм, фоликул длаке (инфундибулум, истмични регион, булбус длаке), пиларни канал, себацеалне жлезде, секретациона клупка и изводни канали мерокриних знојних жлезда, организација васкуларних компоненти, организација нервних компоненти, као и паракутане структуре (хиподерм).

Са хистохемијских и имунохистохемијских препарата, а из различитих региона региона туморске масе: површинских, бочних, средишњих и дубинских, као и структура перитуморске коже (Шема 2), начињена је фотодокументација, под различитим повећањима, у распону од x40 до x2000, на описаном фотомикроскопском систему и сачуване у *TIFF (Tagged Image File Format)* формату компјутерског фајла, а затим подвргнуте минималним постпродукцијским модификацијама (искључиво нивелација беле боје извора осветљења микроскопа), као и метричкој калибрацији за одговарајуће микроскопско повећање у програму *Image J v. 1.48v (Wayne Rasband, National Institute of Health, USA)*.



Шема 2. Приказ испитиваних региона туморске и перитуморске коже у базоцелуларном карциному коже човека.

Истраживање је обављено у оквиру пројекта „Антиоксидативна заштита и потенцијали за диференцијацију и регенерацију мезенхималних матичних ћелија из различитих ткива током процеса старења“ (Бр. 175061, од 2011 до 2014. године) финансираног од стране Министарства за науку, просвету и технолошки развој Републике Србије.

---

## 6. РЕЗУЛТАТИ

---

### 6.1. ИМУНОРЕАКТИВНОСТ АНТИГЕНА *Er-CAM* У РАЗЛИЧИТИМ ПАТОХИСТОЛОШКИМ ТИПОВИМА БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ И ПЕРИТУМОРСКОЈ КОЖИ

---

Интензивна имунохистохемијска реактивност према антигену *Er-CAM* уочена је у цитоплазми и мембранама базалиомских ћелија свих испитиваних типова БцКК, при чему се уочава пад интензитета опште позитивности у инфилтративним и базосквामозним типовима БцКК (Слике 1д, 3д, 5д, 7д, 9д). Око места сквामозне диференцијације у туморским гнездима код базосквामозних БцКК имунореактивност према антигену *Er-CAM* се смањује или потпуно изостаје у базалиомским ћелијама.

У перитуморској кожи антиген *Er-CAM* се експримира на мембранама епителних ћелија секретних клубади мерокриних знојних жлезда, а у ближем реону туморских маса уочава се и на мембранама епителних ћелија спољашњег омотача длака.

### 6.2. СУПЕРФИЦИЈАЛНИ ТИП БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ

---

#### 6.2.1. ОПШТИ ПАТОХИСТОЛОШКИ АСПЕКТИ ОРГАНИЗАЦИЈЕ СУПЕРФИЦИЈАЛНОГ БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ

---

Испитивани случајеви суперфицијалних БцКК приказују се са устаљено мултифокалним распоредом својих малих, јасно ограничених, овалних туморских гнезда, углавном повезаних са епидермом од кога су потекли, простирући се у дубину дерма до једне четвртине његове висине (Слика 1б). Туморска гнезда суперфицијалних БцКК сачињена су од малих базалоидних ћелија са присутним или одсутним периферним палисадним распоредом, оскудних цитоплазми са крупнијим еухроматичним једрима у туморским ћелијама палисада и мањих димензија, са кондензованијим степеном хроматина у диферентованијим туморским ћелијама средишта туморских гнезда. Хистолошка и цитолошка диференцијација туморских гнезда донекле, својом стратификацијом и морфологијом ћелија, подсећа на организацију спољашњег омотача

фоликула длаке. Лакуне око туморских гнезда су повремено присутне, строма је растреситог изгледа, оскудна, слабо целуларна, осим у случају присутности запаљенских инфилтрата умерено изражене развијености (Слика 1г, 1ђ). Чест пратилац суперфицијалних БцКК била је изражена соларна еластоза.

У туморским гнездима суперфицијалног БцКК и у интерстицијуму између базалиомских ћелија, запажа се релативно оскудно присутна реактивност на алцијан плаво. Око ових туморских гнезда присутна је индукована строма, која у непосредној близини самих туморских гнезда показује алцијан плаво позитивни појас, као и периферније, уз присуство тањих снопова колагених везивноткивних влакана, појединачних фибробласта са еухроматичним једром, бројним мастоцитима и елементима васкулатуре, што одговара васкуларизованом реактивном пропластичном типу туморске строме (Слике 1г, 1ђ).

#### 6.2.2. *CD34* ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У СУПЕРФИЦИЈАЛНОМ БАЗОЦЕЛУЛАРНОМ КАРЦИНОМУ КОЖЕ

Туморске ћелије суперфицијалног БцКК нису испољавале имунореактивност на антиген *CD34* ни у једном од испитиваних региона (површни, средишњи, бочни и дубоки) туморских гнезда, као ни интерфоликуларни епидерм између туморских гнезда и секретни мешкови лојних жлезда (Слике 1а, 2а, 2в). Ендотел крвних судова папиларног дерма јако се бојио на *CD34* антиген, док су фибробласти, као и снопови колагених влакана били негативни (Слика 2в). Индукована перинодуларна туморска строма није испољавала имунореактивност према *CD34* антигену, дајући јасан контраст према реактивности у ендотелним ћелијама крвних судова (Слика 2а, 2в, 11а). Чест пратилац суперфицијалних БцКК био је умерено изражен *CD34* нереактивни лимфоцитно-плазмоцитни инфилтрат околне туморске строме.

У хистолошки неизмењеном дерму, присутном испод и око туморске лезије образац бојења на *CD34* антиген одговарао је оном у нормалној кожи (Слика 2д). Ниједна од фибриларних структура екстрацелуларног матрикса, као ни делови основне супстанце, нису показивале имунохистохемијску реактивност на *CD34*.

У реону тумора *CD34* имунореактивност у периаднексалном дерму истмичног региона фоликула велозних длака је била стално присутан налаз, чак и око велозних длака које су биле смештене релативно дубоко од бочних страна тумора. *CD34*

имунореактивност се уочавала чак и у случајевима када се око фоликула велозних длака запажала комплетно канцерски индукована строма и туморска гнезда БцКК.

### 6.2.3. CD90 ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У СУПЕРФИЦИЈАЛНОМ БАЗОЦЕЛУЛАРНОМ КАРЦИНОМУ КОЖЕ

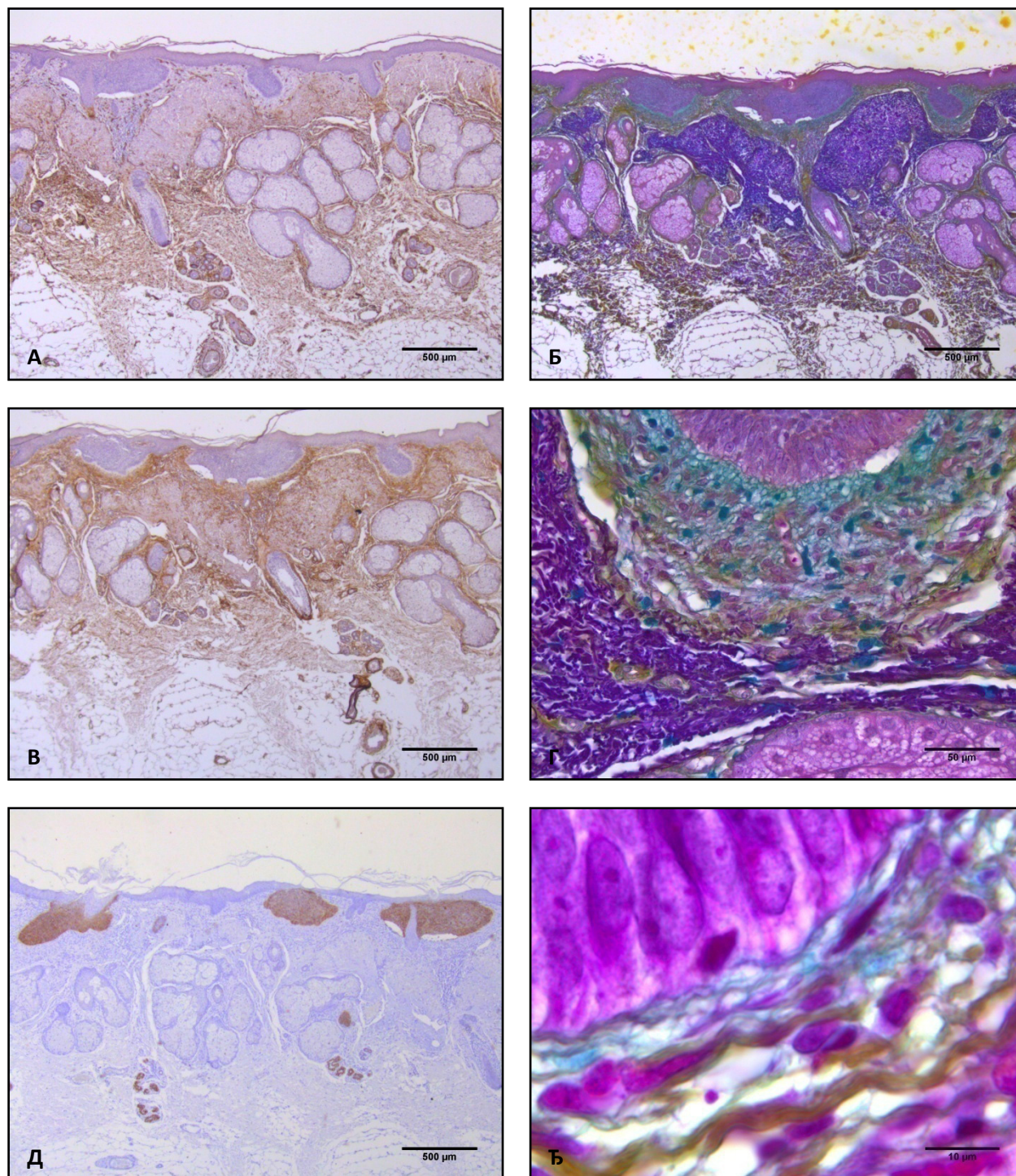
Код суперфицијалних БцКК евидентирана је одсутност реактивности према антигену *CD90* у структурама базалиомских ћелија (мембране, цитоплазма, једро), као и то да сама гнезда нису показала организацију свог интерцелуларног простора ка *CD90* позитивним компонентама. У унутрашњости туморских гнезда ретко су се запажале стромалне компоненте (Слике 1в, 2б).

У близини туморских гнезда суперфицијалних БцКК, као и у региону самих тумора, уочено је повећање присуства антигена *CD90* у грађи релативно оскудне, индуковане перинодуларне туморске строми, као и у ћелијским компонентама дерма (Слика 11б). Ова позитивност је највећа у перинодуларној строми око туморских гнезда, а тежи ка смањењу у индернодуларној строми између туморских гнезда и са удаљавањем од тумора (Слика 2б, 2ђ). У реону тумора, у којем се налазе нормалне аднексалне и везивоткивне структуре, без редукције лојних жлезда и фоликула длака, што може бити код суперфицијалних и у ширем региону, позитивност на *CD90*, у кратком одсеку (у ширини једног пиларног комплекса) опада значајно у односу на регион око туморских гнезда, али се позитивност осредњег интензитета наставља бочно, у структурама ретикуларног дерма. Требало би узети у обзир да ова позитивност, поред њеног присуства на ћелијама ретикуларног дерма, припада понајвише аднексалном дерму фоликула длака (такође густо распоређеним у овом региону коже). Опсежна појава *CD90* позитивности уочавала се у свим структурама дерма, укључујући и папиларни дерм изнад туморских гнезда, као и у перинодуларној строми туморских гнезда суперфицијалног БцКК и испод диспластичних делова епидерма, али не и у нормалном папиларном дерму перитуморске коже бочно (Слика 2г).

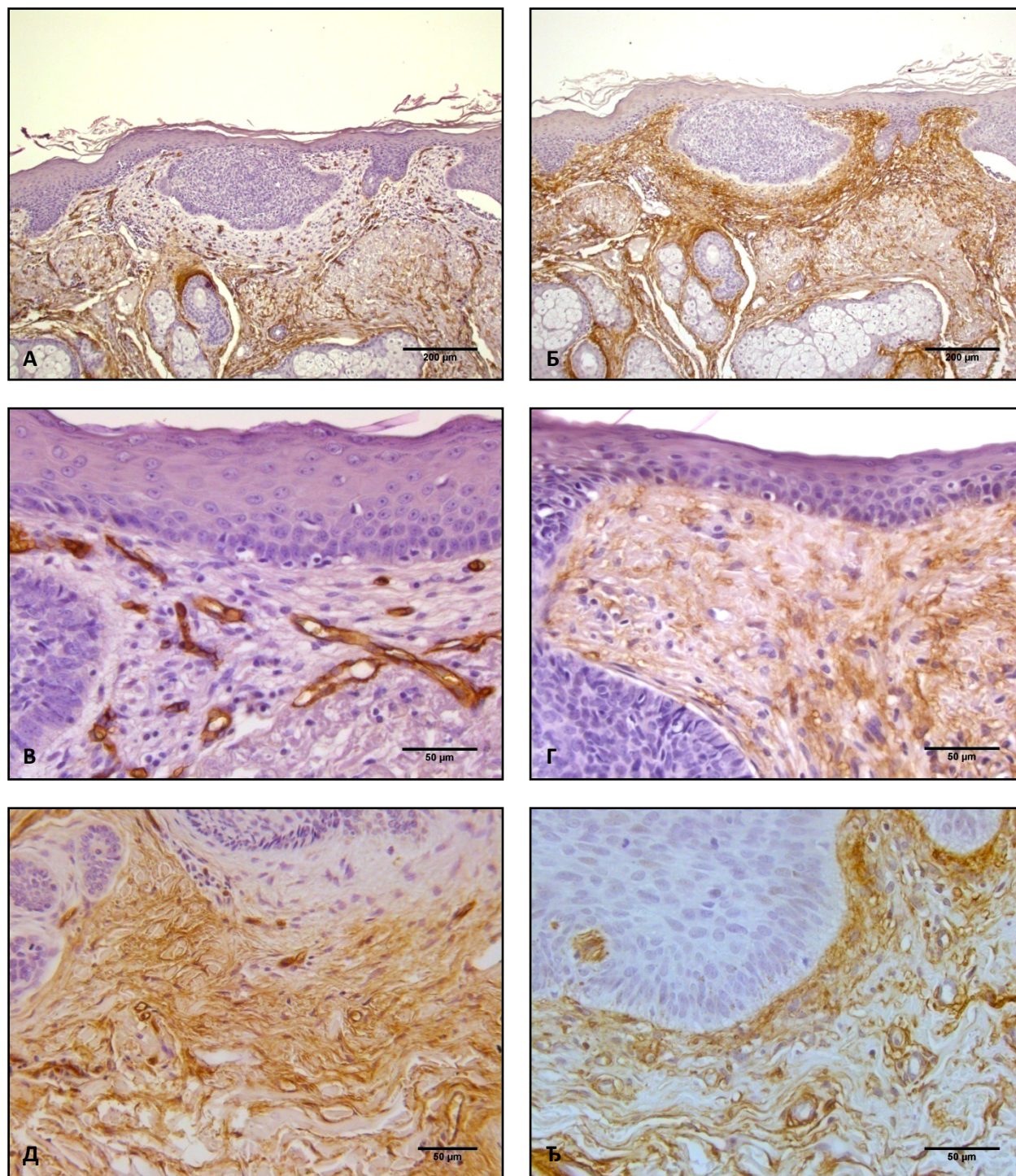
У перинодуларној строми око мањих, површније постављених туморских гнезда суперфицијалног БцКК, која су везана са епидермом, забележена је висока имунореактивност према *CD90* антигену, док се око волуминознијих, нешто дубље постављених гнезда суперфицијалног БцКК, јавља повећана количина перинодуларне индуковане туморске строми, која показује смањење *CD90* имунореактивности око гнезда.

Такво стање је контрастирано интензивнијом реактивношћу у нормалним структурама дерма по дубини, где се виде обриси нормалне грађе ретикуларног дерма.

Имунохистохемијска реактивност дерма на антиген *CD90* код суперфицијалних БцКК, показује један узани, расветљени регион јункције везива и туморских гнезда, чак и код оних најмањих димензија, а „присност“ *CD90* имунореактивног, измењеног папиларног дерма, интернодуларног дерма и покровног епидерма који показује знаке ране алтерације је значајно већа. Сличан однос се запажа између *CD90* имунореактивног аднексалног дерма и нормалних фоликула длака. Та перинодуларна „расветљеност“ која се огледа у виду минималне/одсутне имунохистохемијске реактивности према антигену *CD90* код мањих туморских гнезда, код туморских гнезда већег дијаметра или дубље постављености, мења своје квантитативно-квалитативне особине, у смислу повећања броја ћелија, као и ширине зоне *CD90* нереактивности уз повећање величине туморских гнезда да би постала перинодуларна, индуковано продуктивна стома, која ће својом *CD90* нереактивношћу одударати од околне, масивније индуковано продуктивне, али *CD90* интензивно позитивне, интернодуларне туморске строме.



**Слика 1. Суперфицијални тип базоцелуларног карцинома коже.** А) *CD34* имунореактивност у туморској и перитуморској кожи (МоАб *CD34*, *En Vision*, x40); Б) ММПП (x40); В) *CD90* имунореактивност у туморској строми и перитуморској кожи (МоАб *CD90*, *En Vision*, x40); Г) Перинодуларна туморска строма окружена соларном еластозом (ММПП, x400); Д) *Ep-CAM* имунореактивност у тумору и перитуморској кожи (МоАб *EpCAM*, *En Vision*, x40); Ђ) Перинодуларна туморска строма (ММПП, x200).



Слика 2. Упоредни приказ *CD34* и *CD90* имунореактивности у реону суперфицијалног типа базоцелуларног карцинома коже. **А)** *CD34* имунореактивност у папиларном дерму и у туморској строми око туморских гнезда (МоАб *CD34*, *En Vision*, x100); **Б)** *CD90* имунореактивност у папиларном дерму и у туморској строми око туморских гнезда (МоАб *CD90*, *En Vision*, x100); **В)** *CD34* имунореактивност у папиларном дерму (МоАб *CD34*, *En Vision*, x400); **Г)** *CD90* имунореактивност у папиларном дерму (МоАб *CD90*, *En Vision*, x400); **Д)** *CD34* имунореактивност у перинодуларној туморској строми и транзиционој зони (МоАб *CD34*, *En Vision*, x400); **Ђ)** *CD90* имунореактивност у перинодуларној туморској строми и транзиционој зони (МоАб *CD90*, *En Vision*, x400).



## 6.3. СОЛИДНО/ЦИСТИЧНИ ТИП БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ

### 6.3.1. ОПШТИ ПАТОХИСТОЛОШКИ АСПЕКТИ ОРГАНИЗАЦИЈЕ СОЛИДНО/ЦИСТИЧНОГ БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ

Солидно/цистични базоцелуларни карциноми коже су најчешће били сачињени од солитарне туморске масе, у виду једног солидног туморског гнезда или солитарне туморске масе која је садржала густо збијена туморска гнезда у виду „режњева“ обједињених на истом простору са јасно демаркираном, циркумскриптном спољашњом границом (Слика 3б). Често су се унутар туморских гнезда уочавале дегенеративне цистичне формације (Слика 3б). Дубина пружања солидно/цистичних БцКК варира, тако да се могу пружати и читавом дебљином ретикуларног дерма, углавном показујући «гурајућу» границу којом се сабија структура околног дерма који, према хиподермалном подручју, задобија изглед компримованог и дегенерисаног фиброзног везивног ткива (Слика 3ђ). У појединим деловима, лезије су повезане са изнад лежећим епидермом, који местимично показује знаке атрофије (Слика 3г). Периферне базалиомске ћелије најчешће су биле распоређене у виду палисада, а око туморске масе била је присутна узана тракаста индукована туморска строма, приближно подједнаке ширине око свих делова тумора. Унутар солидно/цистичних БцКК, уз некротично-цистична подручја, релативно често су се запажала подручја замене масе туморских, базалиомских ћелија, васкуларизованим фиброзним ткивом, чија се директна физичка веза са везивом из околине тумора у ретким случајевима могла да уочи. Неретко су око туморских гнезда и туморске строге биле присутне перитуморске лакуне у виду микроскопских напрелина.

Туморске масе солидно/цистичних базоцелуларних карцинома у зависности од степена дегенеративно-некротичних и репаративних догађаја, који су се у тим туморским масама одиграли, показују утолико већи степен хетерогености стромалних компоненти које учествују у њиховој организацији. Код ових БцКК упечатљиво је присуство алцијан плаво опсежно присутне реакције која, иако не заузима јединствени простор у туморској маси, дифузно и нашироко је присутна у елементима интерстицијума тумора. Ова хистохемијска обојеност присутна је почевши од интерстицијума базалиомских ћелија и запажа се једнако у свим деловима епителне компоненте тумора. Често је толико опсежно

присутна да се стиче утисак као да се „у мору“ алцијан плавим обележеног интерстицијума налазе међусобно раздвојена једра туморских ћелија.

На појединим местима, у виду острваца смештених унутар епителне масе, запажају се васкуларно-везивоткивне стромалне структуре бифазичног карактера чија је срж сачињена од колагених везивоткивних влакана обојених шафраном, а између њих су смештени фибробласти и крвни судови микроваскуларног корита. Око овог васкуларизованог везива, налази се један појас аморфно зрнасте, слабо дефинисане фибриларне алцијан плаво јако позитивне строме, која има један муко-миксоидни карактер. Она је према споља ограничена базалиомским ћелијама туморске масе, које могу, али не морају, бити организоване у виду палисада.

Томе слична морфолошка организација се запажа према делом бочним, а више према дубљим деловима у којима се туморска маса граничи са околним, компримованим деловима атрофичног ретикуларног дерма, који се јако жуто боје шафраном (Слика3ђ). Између палисадно, фронтално организованих базалиомских ћелија, и атрофично-компримованог дела ретикуларног дерма запажају се лакунарни простори који су испуњени овим описаним обликом алцијан плаво позитивне полуаморфне миксоидне строме. У неким деловима ова структура има влакнасти карактер који показује, на први поглед, одсуство неког правила организације, и између чијих се делова се могу видети, расветљења у виду окаца. Потребно је додати да овај квазиаморфни део строме местимично показује и присуство ретких ћелијских елемената који имају мезенхимоидну морфологију, троугласто тело стелатног облика, угласта једра и танане продужетке којима се настављају према околини, чија се цитоплазма интензивно боји киселим фуксином. Поред споменутог облика ћелија у описаној строми се могу наћи и појединачне ћелије морфологије активираних макрофага, али и ћелије које наликују досељеним моноцитима.

На местима где се запажа репаративна строма већи је садржај везивоткивних влакана обојених шафраном, а већи степен алцијан плавог се одржава према туморској маси. У том гранулационом ткиву сличном везивном ткиву, запажа се и већи број мастоцита.

Миксоидни облик строме поседује обилну квазиаморфну алцијан плаво обојену основну супстанцу (екстрацелуларни матрикс), у којој се запажа већи број фибробласта

стелатног облика, са великим крупним еухроматичним једрима и 3-4 ћелијска наставка чија се цитоплазма боји киселим фуксином

Еквивалент папиларног дерма који се нађе изнад туморских маса показује присуство колагених везивоткивних влакана обојених шафраном у густом распореду, структуре микроваскулатуре, и већи број алцијан плаво обојених мастоцита, што стоји у контрасту са почетком присуства сулфатисаних гликозаминогликана према туморској маси.

### 6.3.2. CD34 ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У СОЛИДНО/ЦИСТИЧНОМ БАЗОЦЕЛУЛАРНОМ КАРЦИНОМУ КОЖЕ

Ћелије туморских гнезда солидно/цистичних БцКК нису експримирале на својој површини антиген CD34 ни у једном од испитиваних региона тумора (површном, средишњем, бочном и дубоком) (Слика 3а). У унутрашњости туморских гнезда се не уочавају елементи строме, осим у гнездима која су раније претрпела делимичну некрозу и у којима се могу уочити стромално-васкуларне петељке са спљоштеним CD34 имунореактивним фибробластима. У ћелијама покровног епидерма није уочена CD34 имунореактивност, док су аднексалне структуре коже биле одсутне унутар туморских маса. У папиларном дерму, изнад туморске масе, CD34 имунореактивност је била присутна на ендотелним ћелијама, док се фибробласти нису маркирали на антиген CD34. Одсуство ванваскуларне CD34 имунореактивности у папиларном дерму перитуморске коже наставља се и кроз регион изнад туморске масе остављајући уочљиво CD34 негативним један тракасти, субепидермални појас везивног ткива, у ширини реда величине околног папиларног дерма, који је према дубини био ограничен туморском масом солидних БцКК (Слика 4а). У реону тумора, испод туморске масе, према хиподерму, од аднекса коже су се у појединачним случајевима запажале једино мерокрине знојне жлезде.

Код солидних/цистичних БцКК туморска индукована строма је релативно оскуднија у односу на друге испитиване патохистолошке типове БцКК. Око туморских гнезда се уочавао танак појас необојене перинодуларне туморске строме, који је показивао јасан контраст у односу на околну CD34 имунореактивну строму. Овај слој немаркиране строме садржи у релативно паралелном распореду око туморског гнезда један до два слоја фибробласта са еухроматичним једрима, вретенастог до стелатног облика (Слика 4в, 4д).

Око туморских гнезда су фокално биле присутне лакуне, у виду напрелина, које су јасно одвајале тумор од околне перинодуларне туморске строје.

### 6.3.3. *CD34* ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У ЈУКСТАТУМОРСКОЈ СТРОМИ СОЛИДНО/ЦИСТИЧНОГ БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ

---

Испод основице туморске масе солидно/цистичних БцКК уочава се транзициона зона (зона трансформације) у виду атрофично-компримованог ретикуларног дерма са интензивном *CD34* имунореактивношћу (Слика 4в, 11д). Ова имунореактивност, у релативно кратком одсеку, на периферији туморске масе, опада, стапајући се са слабијом *CD34* имунореактивношћу интермедијарног и дубљег ретикуларног дерма јукстатуморске коже, при чему се степен *CD34* имунореактивности даље одржава према периферији биопсијског узорка, према обрасцу типичном за структуру дерма.

Атрофично-компримовани ретикуларни дерм око туморске лезије, у дубинском и бочним регионима тумора, различит је од поља индуковане туморске строје по својим морфолошким карактеристикама и релативно јасно, у виду појаса, одваја туморску масу од околних, перифернијих, наизглед хистолошки нормалних структура коже. Ширина транзиционе зоне ретикуларног дерма је показала релативну константност дуж ивица туморске лезије и садржи 10-15 слојева *CD34* имунореактивних спљоштених фибробласта, постављених у релативно паралелном распореду између атрофичних снопова колагених влакана. У транзиционој зони такође су се уочавали и мали крвни судови са *CD34* позитивним ендотелом, у већем броју него у околном, хистолошки нормалном дерму. У појединим случајевима запажао се лимфоплазмоцитни инфилтрат и тада се реактивна строја није маркирала на *CD34* антиген.

### 6.3.4. *CD90* ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У СОЛИДНО/ЦИСТИЧНОМ БАЗОЦЕЛУЛАРНОМ КАРЦИНОМУ КОЖЕ

---

Базалиомске ћелије туморских гнезда код солидно/цистичних БцКК не приказују *CD90* имунореактивност. У унутрашњости самих гнезда најчешће се не могу запазити стромалне компоненте, осим уколико се ради о репараторној строми у масивним гнездима која су претходно претрпела делимичну некрозу (Слика 3в). На местима где је туморска маса подлегла некротичној трансформацији са стварањем једне миксоидно-мезенхимоидне до цистичне творевине унутар њих, *CD90* имунореактивност је одсутна из дебрија који се

налази у тим шупљинама, али се може запазити у зрнастом облику унутар ћелија које поседују изглед макрофагалне популације.

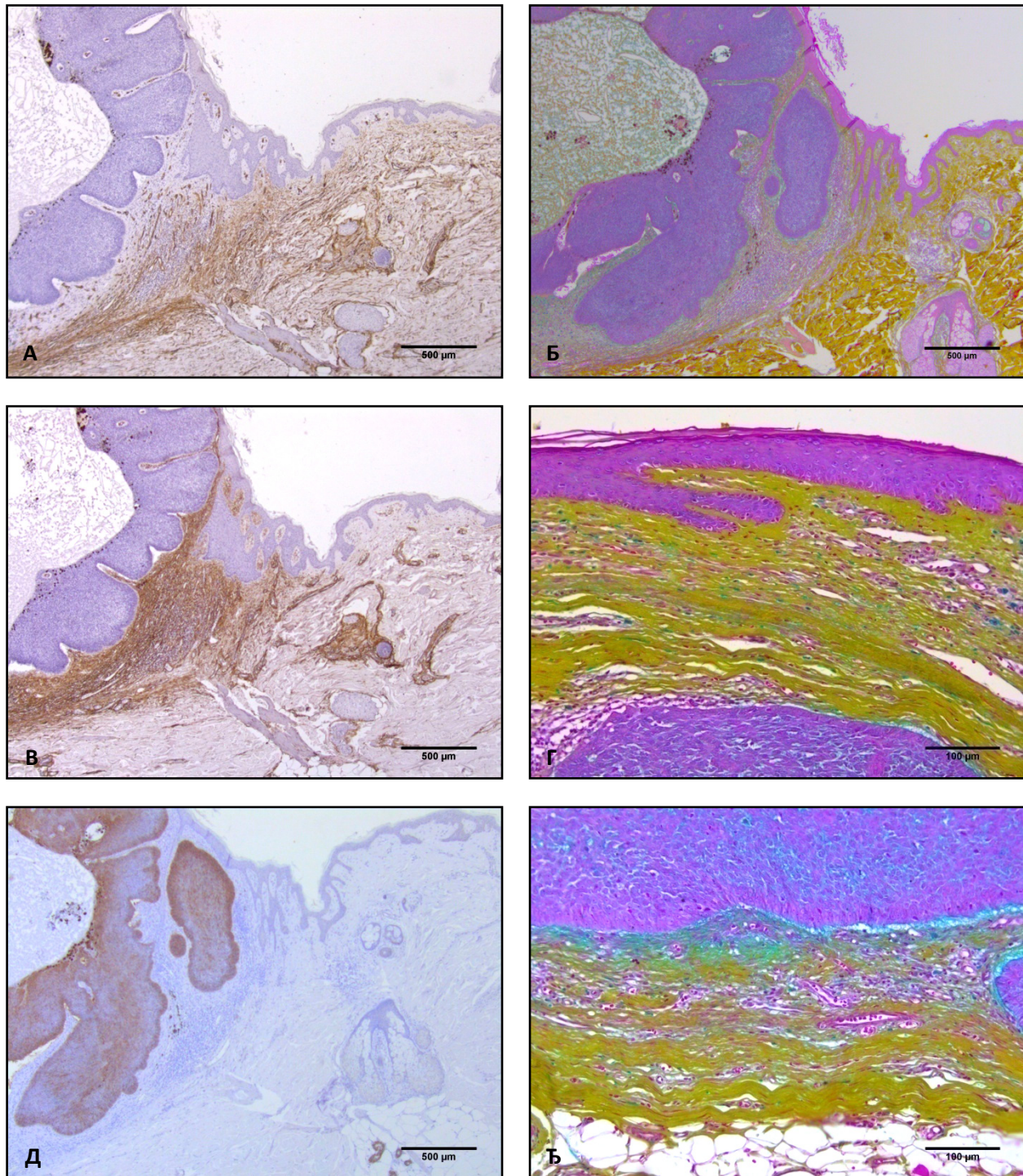
Око самих туморских гнезда солидних БцКК углавном се запажа један ужи део перинодулрне туморске строме миксоидног карактера који гради јасан контраст својом *CD90* нереактивношћу према оближњим, имунохистохемијски на *CD90* веома реактивним деловима компримованог јукстатуморског ретикуларног дерма, као и имунореактивним интернодуларним стромалним острвцима између туморских маса (Слика 4ђ, 12ђ). Перинодуларна туморска строма, муко-миксоидног изгледа, садржи различити број присутних везивноткивних ћелија које се могу својом морфологијом описати у распону од вретенастих до стелатних. Ова деликатна стромална компонента је у блиском односу са перитуморским лакунама и најчешће се одваја као целина од базалиомског епитела, а местимично пуца по средини (Слика 12ђ). Постојање ове зоне местимично је нарушено потпуном трансформацијом туморске строме у *CD90* позитивност, међутим, то на први поглед не оставља никакве последице на измену морфологије оближњих базалиомских ћелија.

У остатку површинских делова тумора мења се структура папиларног дерма задобијајући изглед реактивне строме са лимфоплазмоцитним инфилтратом, а *CD90* имунореактивност се приказује као фиброретикуларни екстрацелуларни матрикс (Слика 4б). На местима где епидерм има више атрофични изглед папиларни дерм доживљава трансформацију у виду појачања *CD90* имунореактивности, која потиче од везивноткивних ћелија спљоштено-стелатног облика. Ове ћелије су распоређене на ламеларан начин уз растојања различитих величина, а местимично густог распореда, и пружају се веома блиско до саме базалне мембране епидерма где се *CD90* имунореактивност, у структурном смислу, може описати само као низ фибриларних елемената највероватније разгранатих крајева ћелијских продужетака строме, који се паралелно, у неколико слојева, пружају испод епидерма пратећи његову контуру простирања. Унутар описаних трансформација строме имунореактивног типа и раноиндукованог типа, већи крвни судови, нарочито они венуларног типа, показују одсуство имунохистохемијске реактивности на антиген *CD90*. На сличан начин понашају се и ћелије лимфоплазмоцитног инфилтрата, које су смештене унутар *CD90* имунопозитивних окаца реактивне строме.

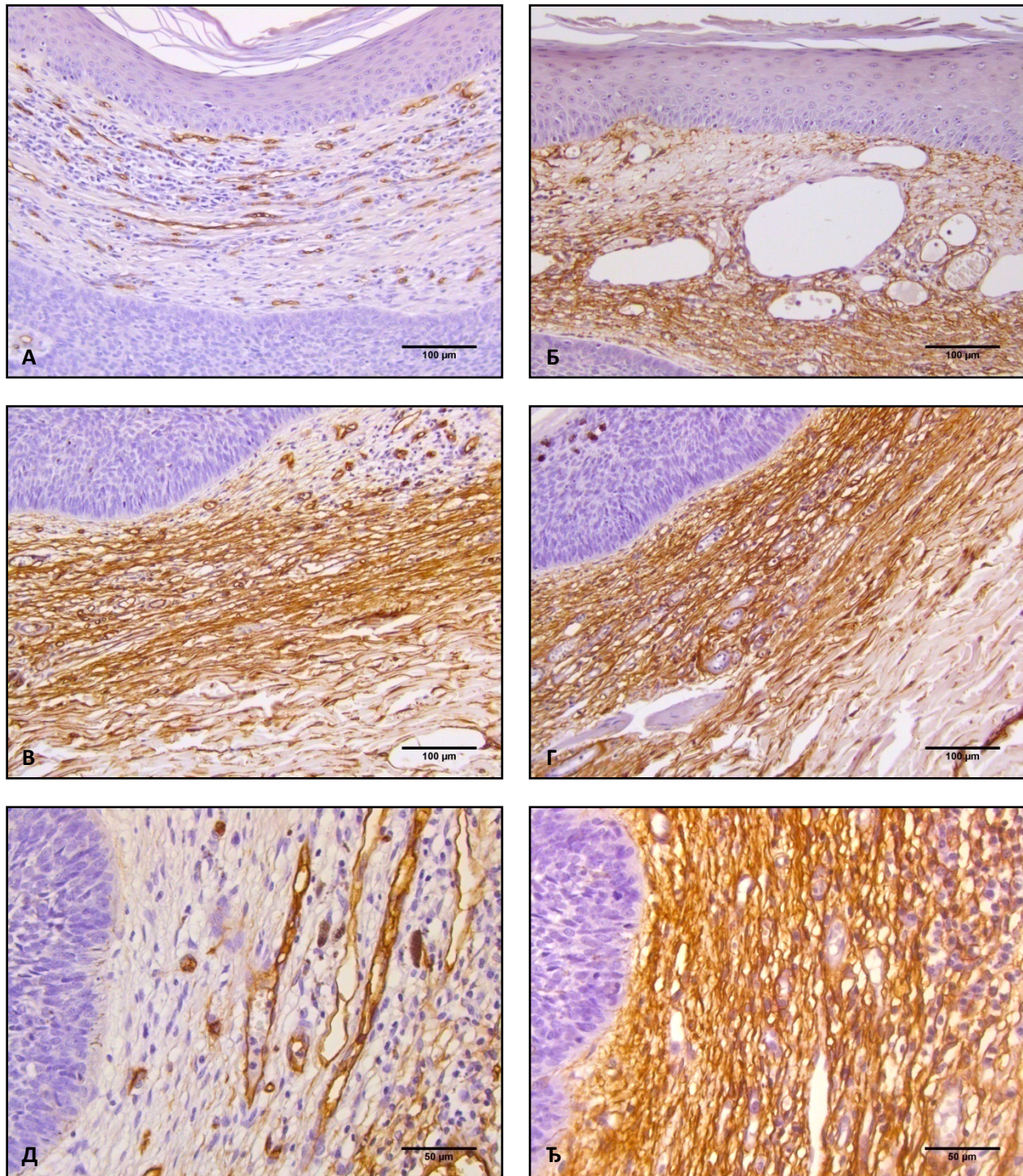
### 6.3.5. CD90 ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У ЈУКСТАТУМОРСКОЈ СТРОМИ СОЛИДНО/ЦИСТИЧНОГ БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА

---

Око туморске масе се запажа транзициона зона са појачаним присуством CD90 имунореактивности у интерфасцикуларним просторима ретикуларног дерма испод и око туморске масе, као и његово слабљење са удаљавањем од тумора (Слике 4г, 4ђ, 11ђ). Овај јукстатуморски, атрофично-компримовани ретикуларни дерм показује променљивост своје ширине међу испитиваним случајевима БцКК, међутим, уопштено гледано, његова ширина на бочним странама тумора је већа него она која се запажа испод дубинских делова тумора. CD90 имунореактивност може се запазити фокално и на већој удаљености ван CD90 имунореактивне транзиционе зоне, што се најчешће запажа у околини васкуларних (адвентиције артеријских, артериоларних, венских судова, као и пратећег везивног ткива) и крупнијих нервних структура, а такође и у регионима наизглед нормалних делова перитуморске коже, бочно од туморских маса БцКК.



**Слика 3. Солидно/цистични тип базоцелуларног карцинома коже. А) *CD34* имунореактивност у туморској строми и перитуморској кожи (МоАб *CD34*, *En Vision*, x40); Б) ММПП (x40); В) *CD90* имунореактивност у туморској строми и перитуморској кожи (МоАб *CD90*, *En Vision*, x40); Г) Папиларни дерм и површно део туморског гнезда код солидно/цистичног БцКК (ММПП, x200); Д) *Ep-CAM* имунореактивност у тумору и перитуморској кожи (МоАб *EpCAM*, *En Vision*, x40); Ђ) Дубински део туморског гнезда и зона трансформације ретикуларног дерма (ММПП, x200).**



**Слика 4. Солидно/цистични тип базоцелуларног карцинома коже.** **А)** *CD34* имунореактивност у папиларном дерму и у строми око површних делова туморских гнезда (МоАб *CD34*, *En Vision*, x200); **Б)** *CD90* имунореактивност у папиларном дерму и у строми око површних делова туморских гнезда (МоАб *CD90*, *En Vision*, x200); **В)** *CD34* имунореактивност у туморској строми око дубље постављених туморских гнезда и у транзиционој зони (МоАб *CD34*, *En Vision*, x200); **Г)** *CD90* имунореактивност у туморској строми око дубље постављених туморских гнезда и у транзиционој зони (МоАб *CD90*, *En Vision*, x200); **Д)** *CD34* имунореактивност у туморској строми и јукстатуморској кожи (МоАб *CD34*, *En Vision*, x400); **Е)** *CD90* имунореактивност у туморској строми и јукстатуморској кожи (МоАб *CD90*, *En Vision*, x400).



## 6.4. НОДУЛАРНИ ТИП БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ

---

### 6.4.1. ОПШТИ ПАТОХИСТОЛОШКИ АСПЕКТИ ОРГАНИЗАЦИЈЕ НОДУЛАРНОГ БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ

---

Нодуларни БцКК су организовани у виду више мањих туморских гнезда, различите величине и углавном овалног облика која се простиру до отприлике половине дерма (Слика 5б). У туморским гнездима, која су најчешће значајно мања него код солидно/цистичног БцКК, периферно постављене базалиомске ћелије су најчешће биле организоване у виду палисада. Између туморских гнезда, као и око читаве туморске лезије уочава се тумором индукована строма која јасно ограничава туморску масу од околних нормалних структура коже (Слика 5б, 5г, 5ђ). Туморски фибробласти су бројни, а добро је развијена и васкуларизација строме. Лимфоплазмоцитни запаљенски инфилтрат је најчешће дифузно присутан унутар туморске строме, мада се местимично презентује са фокално густим распоредом, па све до стварања секундарних фоликуларних структура.

Код представника нодуларног типа БцКК, као и код солидно/цистичних БцКК, интерстицијуми туморских гнезда бивају окупирани дифузно присутним алцијан плаво позитивним аморфним материјалом. Алцијан плаво позитивност таквог типа запажа се у различитом обиму заступљености перинодуларно, а на сличан начин како је то описано код солидних БцКК. Интернодуларна строма је сачињена од елемената рефракторно задржаног ретикуларног дерма, елемената имунолошки реактивне строме која је праћена повећаним бројем алцијан плаво позитивних мастоцита и задржаних елемената дегенеративне измене дерма, као што је соларна еластоза. Алцијан плаво позитивност прати присно туморска гнезда и не запажа се у ширем одсеку као знак индукције околине.

### 6.4.2. CD34 ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У НОДУЛАРНОМ БАЗОЦЕЛУЛАРНОМ КАРЦИНОМУ КОЖЕ

---

Базалиомске ћелије туморских гнезда нодуларног БцКК нису испољавале CD34 имунореактивност ни у једном од испитиваних региона туморске масе (површински, средишњи, бочни, дубоки), као ни ћелије изнад лежећег покровног епидерма (Слика 5а). У региону тумора нису уочени делови аднексалних структура коже. У индукованом папиларном дерму CD34 имунореактивност била је евидентирана на ендотелним ћелијама, док су фибробласти, скоро по правилу, били нереактивни према CD34 антигену (Слика 6а). Ванваскуларна нереактивност папиларног дерма туморске и јукстатуморске коже на

антиген *CD34* стојала је у јасном контрасту према *CD34* позитивној интернодуларној туморској строми, која се из дубљих региона туморске масе пружала и завршавала одсечно према субепидермалном везиву папиларног дерма (Слика 5а).

Перинодуларна и интернодуларна туморска строма показивале су различите нивое експресије *CD34* антигена, од слабе до изражене *CD34* имунореактивности, као и морфолошку разноврсност и разлику у физичкој дистрибуцији по регионима туморске масе (Слика 5а). Туморски фибробласти туморске строме запажали су се у виду две форме: као јако спљоштени, вретенасти фибробласти са издуженим једром и танким цитоплазматским продужецима у перинодуларној туморској строми, и у виду крупних, овалних фибробласта са округлим, еухроматичним једром у интернодуларној туморској строми (Слике 6д, 11в). Делови перинодуларне туморске строме непосредно уз туморска гнезда у највећем броју испитиваних узорака нису показивали *CD34* имунореактивност. На местима присуства лимфоплазмоцитног инфилтрата између туморских гнезда, строма се приказивала као *CD34* нереактивна (Слика 12а).

#### 6.4.3. *CD34* ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У ЈУКСТАТУМОРСКОЈ СТРОМИ НОДУЛАРНОГ БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ

---

Ретикуларни дерм око туморске лезије је показивао *CD34* имунореактивност, која је у појединим случајевима, стајала у јасном контрасту са *CD34* нереактивном туморском стромом (Слика 6в). Овај ретикуларни дерм, чија је унутрашња ивица у контакту са интернодуларном индукованом туморском стромом нодуларних БцКК, а не са туморском епителном масом, није показивао структурисаност и јасну ограниченост виђену код солидно/цистичних БцКК. Упркос јасној граници простирања туморских маса нодуларног БцКК, транзициона зона у виду атрофично-компримованог ретикуларног дерма не постоји као структурно одличје.

#### 6.4.4. *CD90* ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У НОДУЛАРНОМ БАЗОЦЕЛУЛАРНОМ КАРЦИНОМУ КОЖЕ

---

Базалиомске ћелије туморских гнезда нодуларног БцКК, као и покровни епидерм показују потпуно одсуство *CD90* имунореактивности, како у својим структурним компонентама, тако и унутар својих интерцелуларних простора (Слика 5в). У папиларном дерму запајају се *CD90* имунореактивни издужени фибробласти, док се у појединим случајевима запажао лимфоплазмоцитни инфилтрат, чије су *CD90* нереактивне

имунокомпетентне ћелије биле смештене између окаца *CD90* имунореактивне строме (Слика 6б).

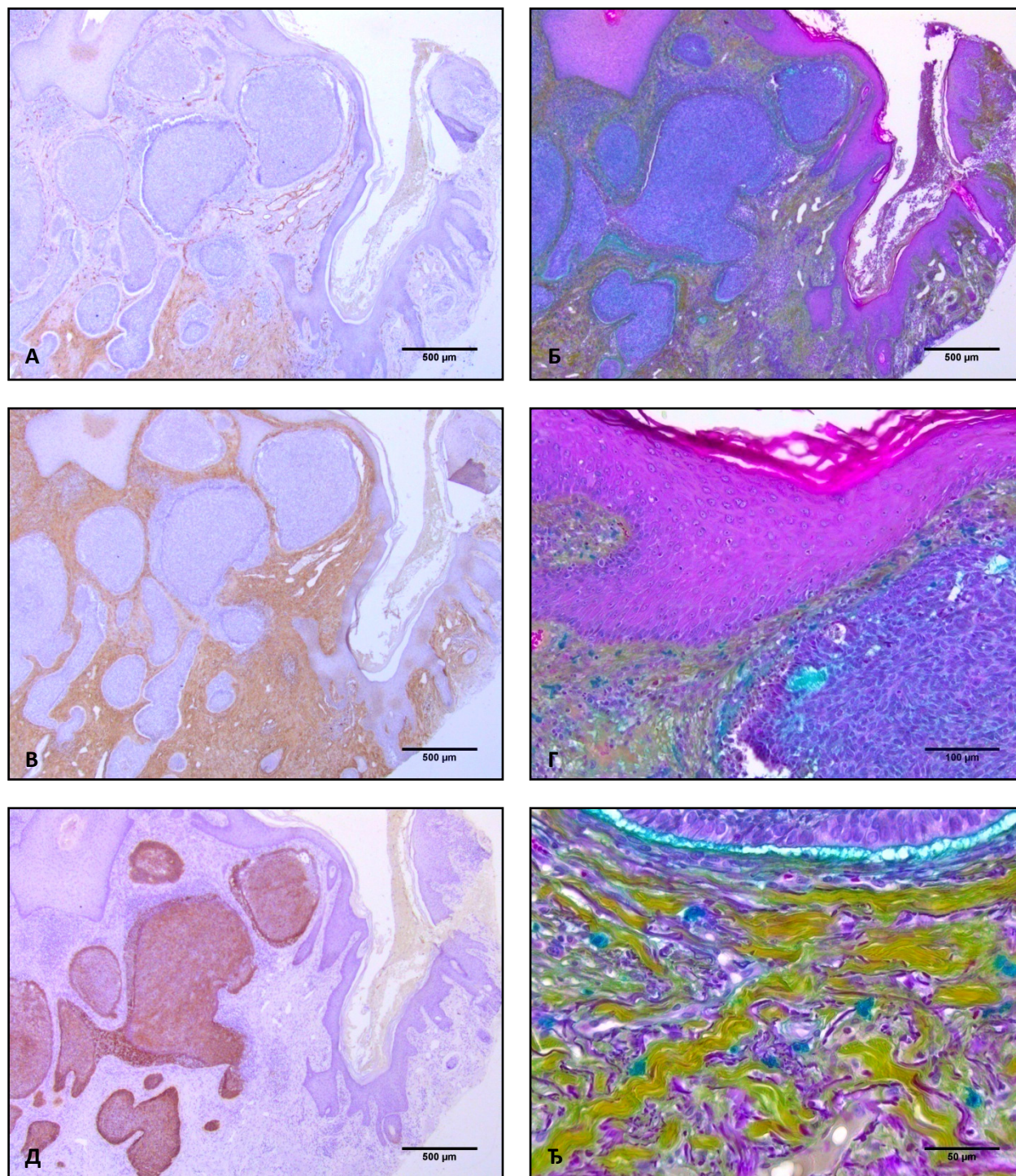
Око туморских гнезда често су биле присутне лакуне и тада се пукотином одвојена *CD90* имунореактивна перинодуларна туморска строма није разликовала по интензитету своје *CD90* имунореактивности од перинодуларне строме у суседству, која стоји у непосредном контакту са базалиомским ћелијама (Слика 6ђ).

Туморска строма нодуларних БцКК најчешће је показивала јасан контраст према околним елементима паратуморске коже биопсијског узорка и поткожном ткиву, на тај начин што је њена просечна *CD90* реактивност већа у односу на реактивност поменутих структура. Туморска строма нодуларних БцКК је, дакле, носилац интензивне *CD90* имунореактивности, међутим, ова реактивност показује хетерогеност дистрибуције и варијације. *CD90* позитивност чешће има приснији однос са туморским гнездима, у смислу да је интензитет њене позитивности и површинска заступљеност чешћа одлика перинодуларне, а ређе интернодуларне строме. Интернодуларна туморска строма између туморских гнезда показује морфолошке карактеристике реактивно-пропластичне туморске строме и показује варијабилну *CD90* позитивност, нарочито на туморским фибробластима, као и перицитима малих крвних судова, док су ендотелне ћелије *CD90* нереактивне (Слика 11г).

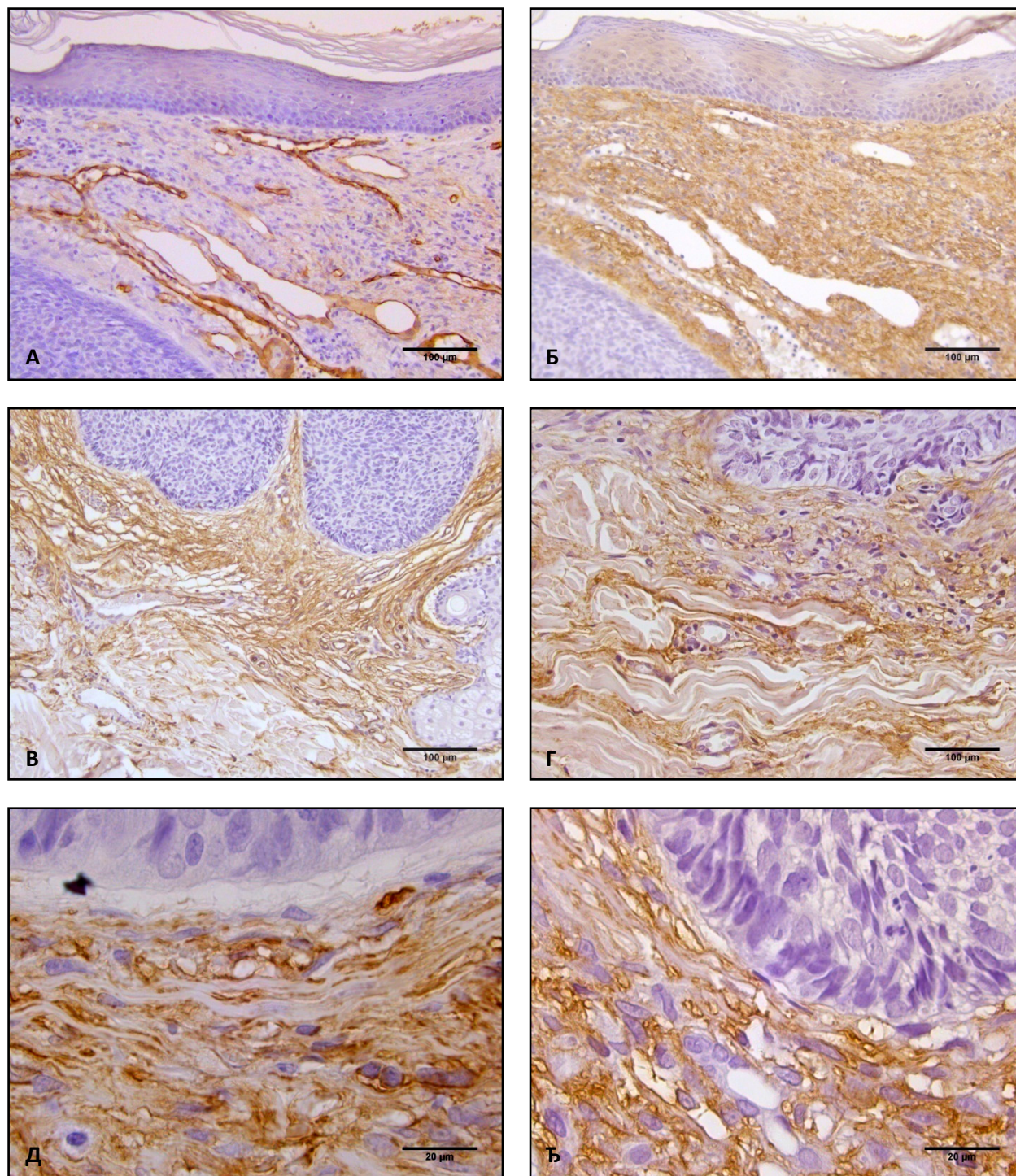
#### 6.4.5. *CD90* ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У ЈУКСТАТУМОРСКОЈ СТРОМИ НОДУЛАРНОГ БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ

---

На граници туморске масе, у региону јукстатуморске коже не запажа се повећање реактивности у виду издвојеног региона, као што је то било виђено код солидно/цистичних БцКК у виду „хемикапсуларног“ граничника. Ово се не запажа, упркос томе што овај тип БцКК често има јасно морфолошко разграничење између своје туморске масе, која према околним, тумором незахваћеним структурама, као границу поставља своју морфолошки јасно разлучиву туморску строму (Слика 6г).



**Слика 5. Нодуларни тип базоцелуларног карцинома коже. А)** *CD34* имунореактивност у туморској строми и перитуморској кожи (МоАб *CD34*, *En Vision*, x40); **Б)** ММПП (x40); **В)** *CD90* имунореактивност у туморској строми и перитуморској кожи (МоАб *CD90*, *En Vision*, x40); **Г)** Папиларни дерм и површно туморско гнездо код нодуларног БцКК (ММПП, x200); **Д)** *Ep-CAM* имунореактивност у тумору и перитуморској кожи (МоАб *EpCAM*, *En Vision*, x40); **Ђ)** Зона трансформације ретикуларног дерма (ММПП, x400).



**Слика 6. Нодуларни тип базоцелуларног карцинома коже.** А) *CD34* имунореактивност у папиларном дерму и у строми око површних делова туморских гнезда (МоАб *CD34*, *En Vision*, x200); Б) *CD90* имунореактивност у папиларном дерму и у строми око површних делова туморских гнезда (МоАб *CD90*, *En Vision*, x200); В) *CD34* имунореактивност у туморској строми око дубље постављених туморских гнезда и у транзиционој зони (МоАб *CD34*, *En Vision*, x200); Г) *CD90* имунореактивност у туморској строми око дубље постављених туморских гнезда и у транзиционој зони (МоАб *CD90*, *En Vision*, x200); Д) *CD34* имунореактивност у перинодуларној и интернодуларној туморској строми (МоАб *CD34*, *En Vision*, x800); Ђ) *CD90* имунореактивност у перинодуларној и интернодуларној туморској строми (МоАб *CD90*, *En Vision*, x800).

## 6.5. ИНФИЛТРАТИВНИ ТИП БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ

### 6.5.1. ОПШТИ ПАТОХИСТОЛОШКИ АСПЕКТИ ОРГАНИЗАЦИЈЕ ИНФИЛТРАТИВНОГ ТИПА БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ

Инфилтративни БцКК се презентују у виду мултиплих, релативно различитих величина, туморских гнезда угластог облика, састављених до неколико слојева туморских ћелија (Слика 7б). Дубина простирања у ретикуларни дерм варира, од суперфицијално позиционираног инфилтративног БцКК, до присуства туморских маса у дубљим деловима ретикуларног дерма као и између нормалних структура коже због чега се граница тумора на бојењу хематоксилином и еозином уочава као неправилна и назубљена. На периферији туморских гнезда најчешће изостаје палисадни распоред туморских ћелија. Ћелије тумора показују умерени плеоморфизам, почевши од ћелија крупније, светлије цитоплазме, са еухроматичнијим једрима, до местимично, малих округлих или издужених ћелија оскудније цитоплазме и хетерохроматичним једрима. Туморска гнезда у највећем броју случајева нису повезана са изнад лежећим епидермом. Испод епидерма се уочава узак појас шафраном обојених колагених влакана, која представљају остатак туморском индукцијом захваћени део папиларног дерма („*grenz*“ зона) (Слика 7г).

Између туморских гнезда присутна је обилна индукована туморска строма, доста развијенија него код осталих испитиваних типова БцКК (Слика 7ђ). Око самих туморских гнезда су махом присутни спљоштени вретенасти фибробласти који су постављени у скоро паралелном распореду у неколико слојева. У строми између туморских гнезда, ређе уз само туморско гнездо, уочавају се већи, овални фибробласти са округлим еухроматичним једрима. Често се у појединим деловима туморске строме може уочити лимфоцитни инфилтрат, као и поља строме миксоматозног изгледа. На појединим местима туморске плаже самостално предњаче испред туморске масе, када су окружене мањом количином рефракторне строме, али и алцијан плавом позитивном туморском стромом.

Модификовано Моватово пентахромско бојење показује пуни дијапазон хетерогености стромалне организације унутар туморске масе, као и у перитуморској кожи, који се креће од имунолошки реактивне строме, рефракторно заосталих делова ретикуларног дерма (нормалних и дегенерисаних делова дерма), преко индуковане туморске строме, до местимично дезмопластично измењене строме.

Имунолошки реактивна строма лимфоплазмоцитног састава, размештена је углавном на фокални начин у различитим деловима туморске масе. Ова строма, унутар граница свог простирања, показује минималне количине сулфатисаних гликозаминогликана, који се виде у минуциозним остацима између бројних запаљенских ћелија.

Рефракторна строма, углавном смештена у дубљим деловима лезије, била је сачињена од заосталих делова ретикуларног дерма који се виде у неизмењеном или у различитим облицима лизе и/или атрофије, укључујући и елементе соларне еластозе која се виђа између туморских гнезда, као заостатак из суперфицијалних делова ретикуларног дерма.

Индукована туморска строма запажа се у непосредној околини туморских гнезда делом у средишњим регионима, а више на периферији туморских маса инфилтративног раста. Индукована туморска строма око туморских гнезда показује интензивну пребојеност екстрацелуларног матрикса без особите структурисаности, више по типуу интерстицијално аморфног бојења и запажа се између везивноткивних ћелијских и васкуларних структура, као и између фибриларних елемената екстрацелуларног матрикса вишег степена организованости. Наиме, ова подручја, у којима доминирају крупни пропластични фибробласти, у околини већих туморских гнезда показују присуство сулфатисаних гликозаминогликана бојених алцијан плавим, али се ретко кад налази између самих туморских ћелија у гнездима. Поред тога, при рашчлањивању туморске масе према инфилтративном фронту на појединачна епителна гнезда, која својом величином могу достигати свега неколицину туморских ћелија, у њиховој непосредној околини уз присуство мањег броја мањих фибробластоидних ћелија, па и нешто даље, према периферији, запажа се раслојавање елемената ретикуларног дерма у том смислу да се интерфасцикуларни простори повећавају по својој ширини, у њима депонује повећана количина сулфатисаних гликозаминогликана (бојених зелено), као и да сами секундарни фасцикулуси фиброзног везивног ткива почињу да се раслојавају на примарне фасцикулусе, по истом маниру таложења зелено обојених сулфатисаних гликозаминогликана. Фибробластоидне ћелије ове индуковане до реактивно пропластичне строме имају вретенасти изглед, крупна еухроматична једра и релативно оскудну цитоплазму обојену киселим фуксином.

У туморским гнездима на местима где се запажа појачано депоновање кератина уочава повећано обележавање киселим фуксином.

### 6.5.2. CD34 ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У ИНФИЛТРАТИВНОМ БАЗОЦЕЛУЛАРНОМ КАРЦИНОМУ КОЖЕ

---

Као и у осталим испитиваним патохистолошким типовима БцКК, базалиомске ћелије туморских гнезда инфилтративног БцКК нису показивале имунореактивност према CD34 антигену ни у једном од испитиваних региона туморске масе (површни, средишњи, бочни, дубоки), као ни ћелије покровног епидерма (Слика 7а). Ендотел крвних судова индукованог папиларног дерма приказивао је константност у испољавању CD34 реактивности, док је ванваскуларна позитивност овог региона била одсутна (Слика 8а).

Инфилтративни тип БцКК, за разлику од претходно испитиваних патохистолошких типова БцКК је имао упадљиво присутнију туморску строму, чији су перинодуларни и интернодуларни одељак показивали мономорфну слику одсутности ванваскуларне CD34 имунореактивности испитиваних случајева (Слике 7а, 7д, 11в, 12а, 12в).

У мешовитим формама БцКК у којима је присутна инфилтративна компонента (најчешће нодулоинфилтративни БцКК) уочена је хетерогена реакција туморске строме на антиген CD34, тј. туморска строма око нодуларних туморских гнезда је била променљиво CD34 имунореактивна, док је изостајала у туморској строми око инфилтративнијих лезија.

### 6.5.3. CD34 ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У ЈУКСТАТУМОРСКОЈ СТРОМИ ИНФИЛТРАТИВНОГ БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ

---

Постојање CD34 позитивног атрофично-компримованог ретикуларног дерма око туморске масе није уочено ни код једног испитиваног случаја инфилтративног БцКК. Транзициона зона је овде показивала мањи степен имунореактивности на антиген CD34 у односу на солидно/цистичне и нодуларне БцКК, као и смањење степена своје структуралности (Слика 8в). У односу на интернодуларну туморску строму уочљиво је значајније веће присуство CD34 маркираних крвних судова у транзиционој зони. У појединим случајевима изостајала је CD34 имунореактивност у ретикуларном дерму јукстатуморске коже, већ већ су се запажали само лимфоцитни инфилтрат или поља CD34 неактивне ретраховане строме.



#### 6.5.4. CD90 ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У ИНФИЛТРАТИВНОМ БАЗОЦЕЛУЛАРНОМ КАРЦИНОМУ КОЖЕ

Покровни епидерм, као ни туморска гнезда базалиомских ћелија инфилтративног БцКК нису експримирали CD90 антиген на својој површини (Слика 7в). У индукованом папиларном дерму инфилтративних БцКК, запажени су CD90 имунореактивни фибробласти и перицитне ћелије око малих крвних судова (Слика 8б). На местима присутног лимфоплазмоцитног инфилтрата, CD90 нереактивне имунокомпетентне ћелије, биле су смештене у окцима строје папиларног дерма која се интензивно маркирала овим антигеном.

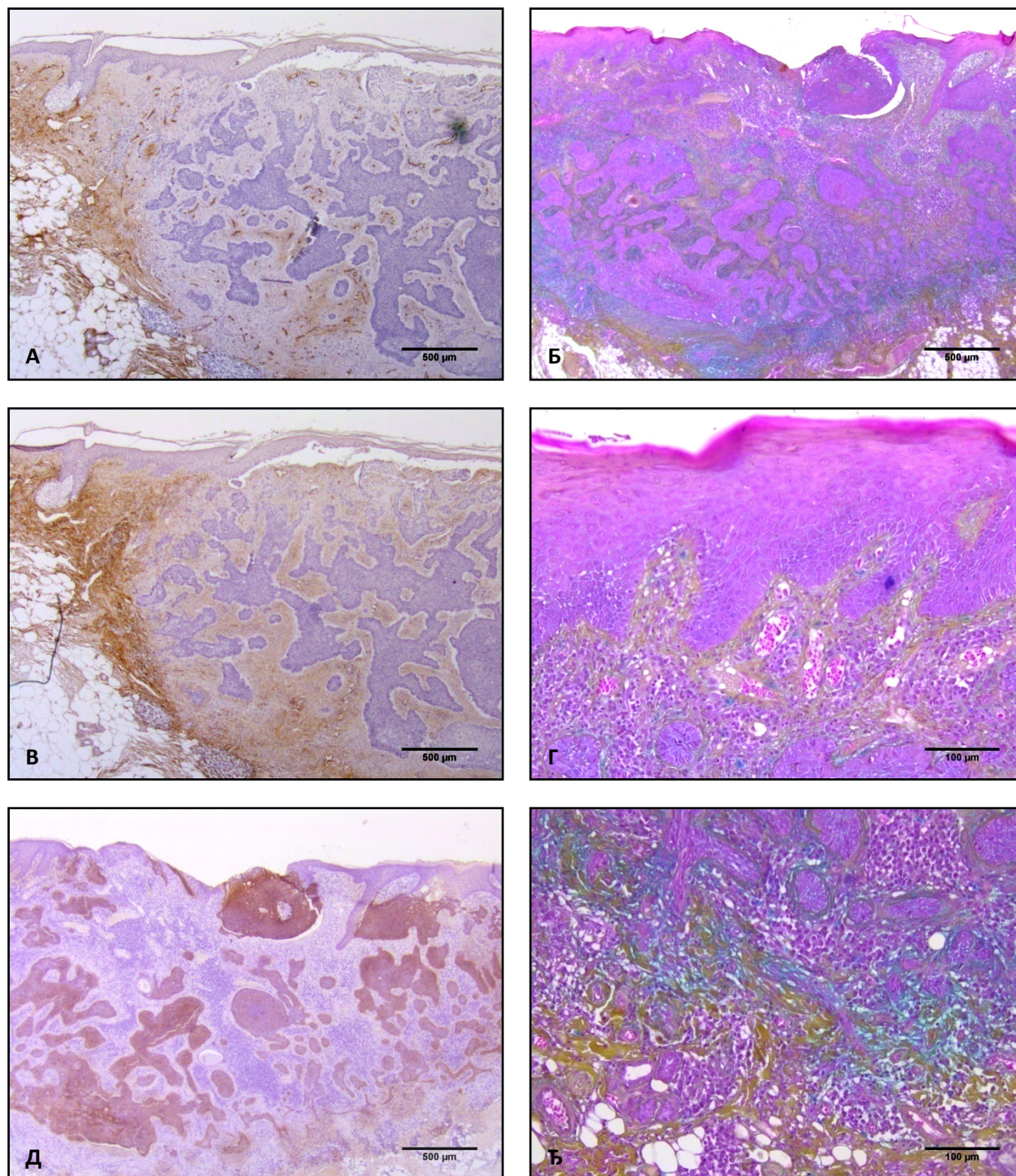
Уз туморска гнезда инфилтративног БцКК, уочавале су се на појединим местима везивоткивне ћелије перинодуларне туморске строје, које су присно пратиле контуру туморских гнезда и показивале реактивност на маркирање антигеном CD90 (Слика 8ђ). Морфологија споменутих везивоткивних ћелија кретала се у опсегу од ћелија налик фиброциту (са узаним издуженим, релативно хетерохроматичним једром, са шпицастиим завршецима једара) до ћелија које наликују фибробластима (крупних, еухроматичних, заобљених, затупастих крајева једара). Реактивност ових ћелија на антиген CD90 приказивала се у дијапазону од потпуног одсуства маркираности, па до интензивне цитоплазматске пребојености, која је откривала њихове издужене продужетке са крајева вретенастих ћелијских облика.

Интернодуларна туморска строма је била значајније изражена код инфилтративног БцКК, са повећаном целуларношћу у односу на већ описане типове БцКК. Интернодуларни регион туморске строје приказивао је различит степен маркираности својих туморских фибробласта на антиген CD90 у односу на своју морфолошку организацију. Најчешће, интернодуларна туморска строма се презентовала као комбинација реактивно-пропластичне и дезмопластичне туморске строје (Слике 11г, 12г), а на појединим местима су се уочавали и елементи рефракторне строје. Туморски фибробласти реактивно-пропластичне строје су се најчешће приказивали као CD90 имунореактивни, док је реактивност нагло падала у дезмопластичној строји (Слика 8г).

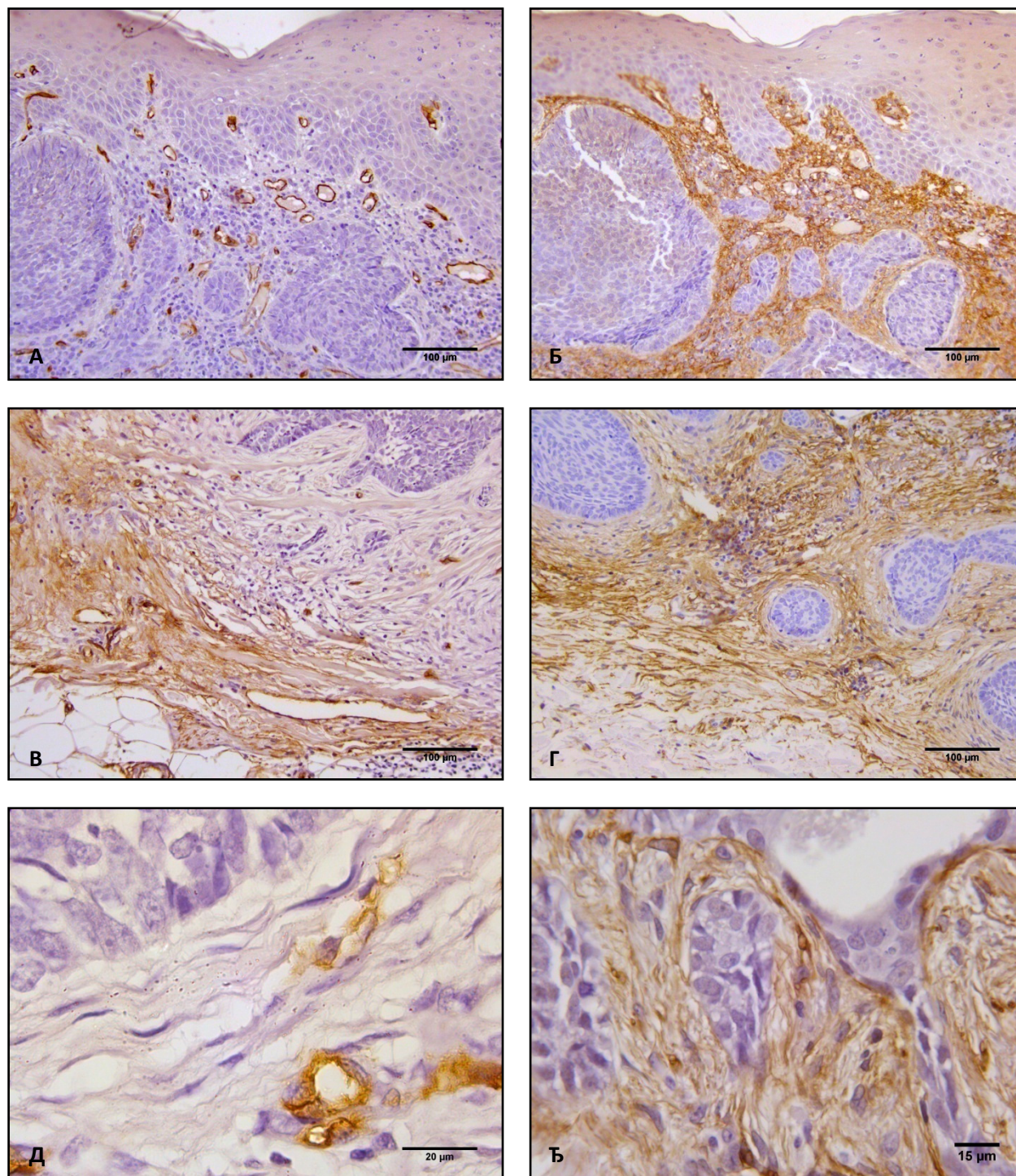
#### 6.5.5. *CD90* ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У ЈУКСТАТУМОРСКОЈ СТРОМИ ИНФИЛТРАТИВНОГ БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ

---

Транзициона зона јукстатуморске коже је показивала слабију структурисаност у односу на ону код боље диферентованих типова БцКК. Нису се јасно уочавале границе ове зоне, а она сама је показивала хетерогеност у односу на маркирање антигеном *CD90*. На појединим местима реактивност везивноткивних ћелија ове зоне према антигену *CD90* је потпуно изостајала (Слика 8г). Често се у транзиционој зони инфилтративних БцКК уочавао слабо до умерено присутан лимфоплазмоцитни инфилтрат.



**Слика 7. Инфилтративни тип базоцелуларног карцинома коже.** А) *CD34* имунореактивност у туморској строми и перитуморској кожи (МоАб *CD34*, *En Vision*, x40); Б) ММПП (x40); В) *CD90* имунореактивност у туморској строми и перитуморској кожи (МоАб *CD90*, *En Vision*, x40); Г) Индуковани папиларни дерм и површно код инфилтративног БцКК (ММПП, x200); Д) *Ep-CAM* имунореактивност у тумору и перитуморској кожи (МоАб *EpCAM*, *En Vision*, x40); Ђ) Дубока туморска гнезда и зона трансформације ретикуларног дерма (ММПП, x200).



**Слика 8. Инфилтративни тип базоцелуларног карцинома коже.** А) *CD34* имунореактивност у папиларном дерму и у туморској строми око површних делова туморских гнезда (МоАб *CD34*, *En Vision*, x200); Б) *CD90* имунореактивност у папиларном дерму и у туморској строми око површних делова туморских гнезда (МоАб *CD90*, *En Vision*, x200); В) *CD34* имунореактивност у туморској строми око дубље постављених туморских гнезда и у транзиционој зони (МоАб *CD34*, *En Vision*, x200); Г) *CD90* имунореактивност у туморској строми око дубље постављених туморских гнезда и у транзиционој зони (МоАб *CD90*, *En Vision*, x200); Д) *CD34* имунореактивност у перинодуларној туморској строми (МоАб *CD34*, *En Vision*, x800); Е) *CD90* имунореактивност у перинодуларној и интернодуларној туморској строми (МоАб *CD90*, *En Vision*, x800).

## 6.6. БАЗОСКВАМОЗНИ ТИП БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ

### 6.6.1. ОПШТИ ПАТОХИСТОЛОШКИ АСПЕКТИ ОРГАНИЗАЦИЈЕ БАЗОСКВАМОЗНОГ БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ

Базосквामозни БцКК су слични инфилтративним БцКК по свом општем обрасцу раста, као и морфолошкој организацији туморских гнезда, повремено и местимично градећи веће плаже туморских ћелија (Слика 9б). Ћелије базосквामозних БцКК су изразитијег плеоморфизма, волуминознијих и светлијих цитоплазми, са нешто вишим степеном кератинизације, округлим и еухроматичним једрима, до морфологије малих округлих или вретенастих ћелија са хетерохроматичним једрима.

Базосквामозни БцКК, слично инфилтративним и нодуларним, показују присуство снопова колагених везивноткивних влакана унутар индуковане туморске строме, у релативно блиском контакту са туморским гнездима. Снопови колагених везивноткивних влакана могу бити нешто крупнијих профила, скоро као код нормалног ретикуларног дерма или могу бити уситњених профила и међусобно размакнути појачаним присуством, основне супстанце (Слика 9ђ). Испод епидерма код базосквामозних БцКК уочава се присуство „*grenz*“ зоне (Слика 9г).

Код појединих случајева базосквामозног БцКК, местимично, на периферији тумора, око истурених туморских гнезда, не запажа се присуство туморске строме обојене алцијан плавим, или је њено присуство веома оскудно, када су гнезда окружена више рефракторном стромом, која наликује нормалном ретикуларном дерму.

Код базосквामозних БцКК запажен је пуни дијапазон хетерогености стромалне организације унутар туморске масе, као и у перитуморској кожи, на бојењу модификованом Моватовом пентахромском методом. Уочена морфолошка организација туморске строме одговарала је, у великој мери, оној која је виђена код инфилтративних БцКК. Туморска строма се кретала у опсегу од имунолошки реактивне строме, рефракторно заосталих делова ретикуларног дерма (нормалних и дегенерисаних делова дерма), преко индуковане туморске строме, до местимично дезмопластично измењене строме, са истим микроморфолошким карактеристикама описаним код инфилтративних форми. У туморским гнездима, на местима где се запажа појачано депоновање кератина, било је присутно повећано обележавање киселим фуксином.

### 6.6.2. CD34 ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У БАЗОСКВАМОЗНОМ БАЗОЦЕЛУЛАРНОМ КАРЦИНОМУ КОЖЕ

---

На свим узорцима базосквамозних карцинома коже човека у туморској маси, а између туморских гнезда налази се обилна туморска строма реактивно-пропластичног типа са релативно бројним крупним фибробластoidним ћелијама, у густом распореду, са еухроматичним једром и наглашеним нуклеолусом, које су CD34 нереактивне (Слике 9а, 10а, 11в). У овим деловима строме, као контрасту, запажају се појединачни, релативно удаљени крвни судови до артериоловеноуларног типа, чије су ендотелне ћелије интензивно позитивне на антиген CD34 (Слика 10а, 10д). Околна кожа и елементи поткожног ткива показују јасан контраст својом позитивношћу према разуђеној граници коју даје CD34 нереактивна строма, као најчешће предњачећа структура туморских маса овог патохистолошког типа БцКК (Слика 10в). Најчешће, варијације по дубини и по ширини у датом опису практично да не постоје и цела туморска маса презентује се мономорфно.

### 6.6.3. CD90 ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У БАЗОСКВАМОЗНОМ БАЗОЦЕЛУЛАРНОМ КАРЦИНОМУ КОЖЕ

---

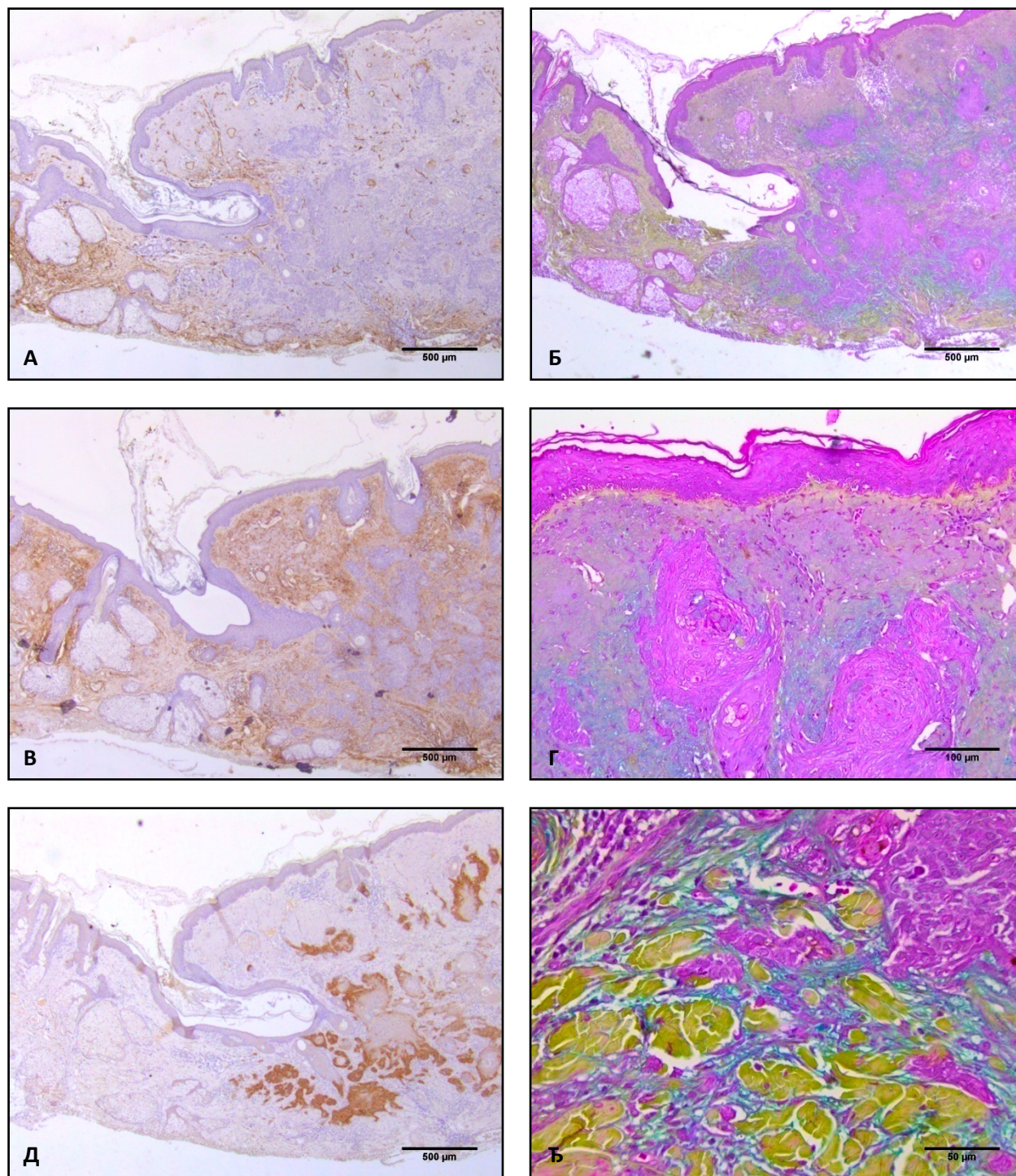
Имунохистохемијска реактивност на антиген CD90 је значајно присутнија и интензивнија, али и хетерогенија у односу на ону која је описана код CD34 реактивности у базосквамозним БцКК. Наиме, реактивност на CD90 се презентује у изобиљу, нарочито наглашено у периваскуларним просторима и између атрофичних, редукованих, литички измењених снопова колагених везивоткивних влакана, а овај претходно истакнути периваскуларни образац дистрибуције даје увид у обим васкуларизованости ових туморских маса (Слика 9в).

CD90 реактивност зна да буде нарочито изражена у перинодуларним регионима интимно, присно налажући на епителну компоненту туморске масе (Слика 10ђ). Код базосквамозних карцинома, који показују мањи степен реактивно-пропластичне строме (самим тим и смањење целуларности ове строме), чиме се њихова туморска строма више састоји од дезмопластично измењених везивоткивних елемената, у којима доминира колагена у односу на целуларну компоненту, опада CD90 имунопозитивност, до потпуне одсутности или у слабом интензитету присутности између дезмопластичних компоненти екстрацелуларног матрикса и то релативно неуједначено, на већим удаљеностима, а

позитивност се повећава и највише задржава у перинодуларним регионима (Слика 10б, 11г, 12г).

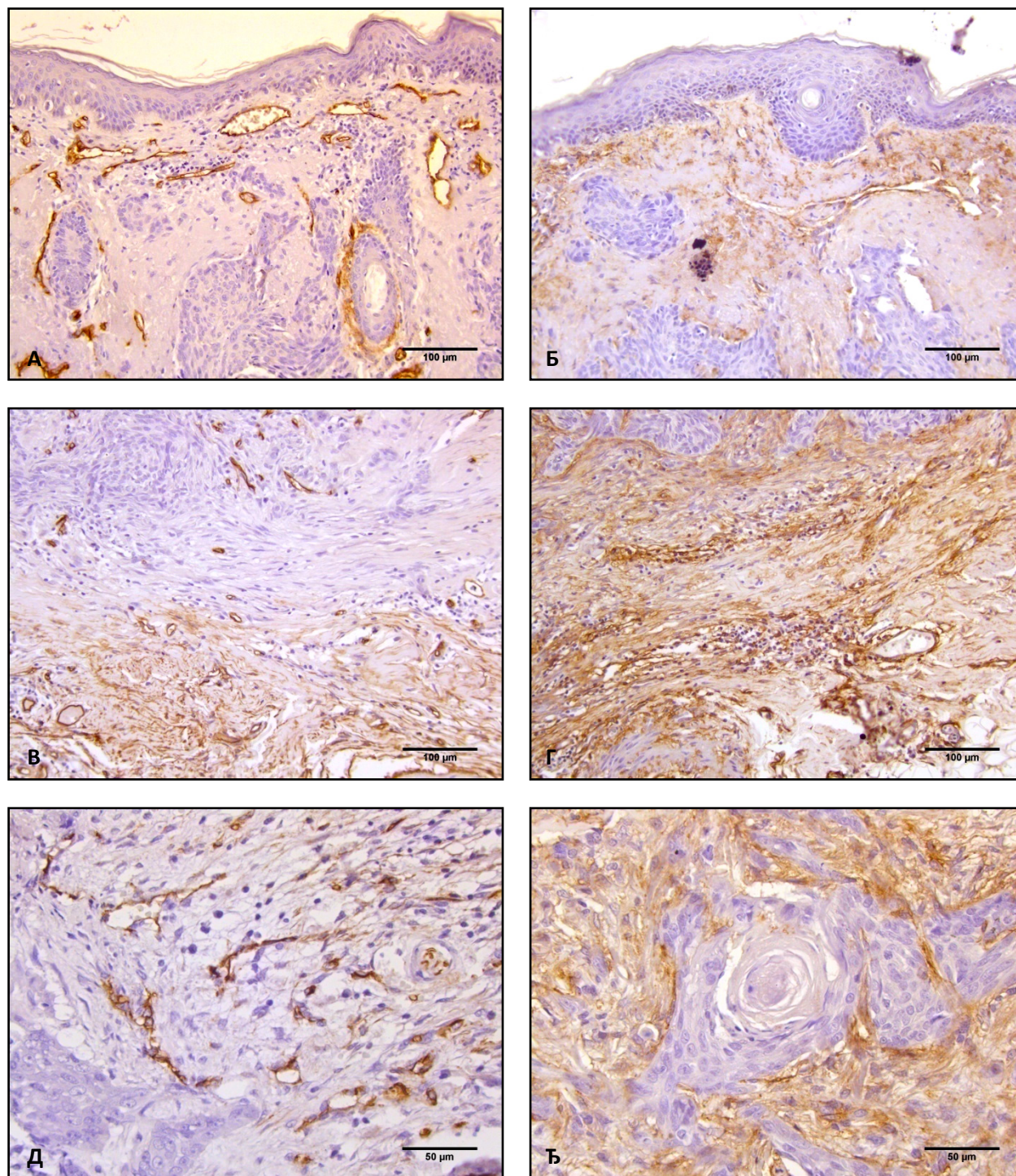
Топографија дистрибуције *CD90* имунопозитивности унутар туморске масе показује хетерогеност, али она не почива на утврђеним правцима орјентације биопсијских узорака у смислу епидермално-хиподермално (дубински) и латеро-латерално, већ зависи искључиво од микроскопског карактера туморске строге (Слика 10г). Стиче се утисак да *CD90* имунопозитивност у базосквामозним базоцелуларним карциномима припада периваскуларној и перинодуларној строми.

Такође, уочава се, да на прелазу туморске у јукстатуморску кожу, *CD90* имунопозитивност постепено опада, при чему јукстатуморска кожа не показује знаке компресије (Слика 10г).

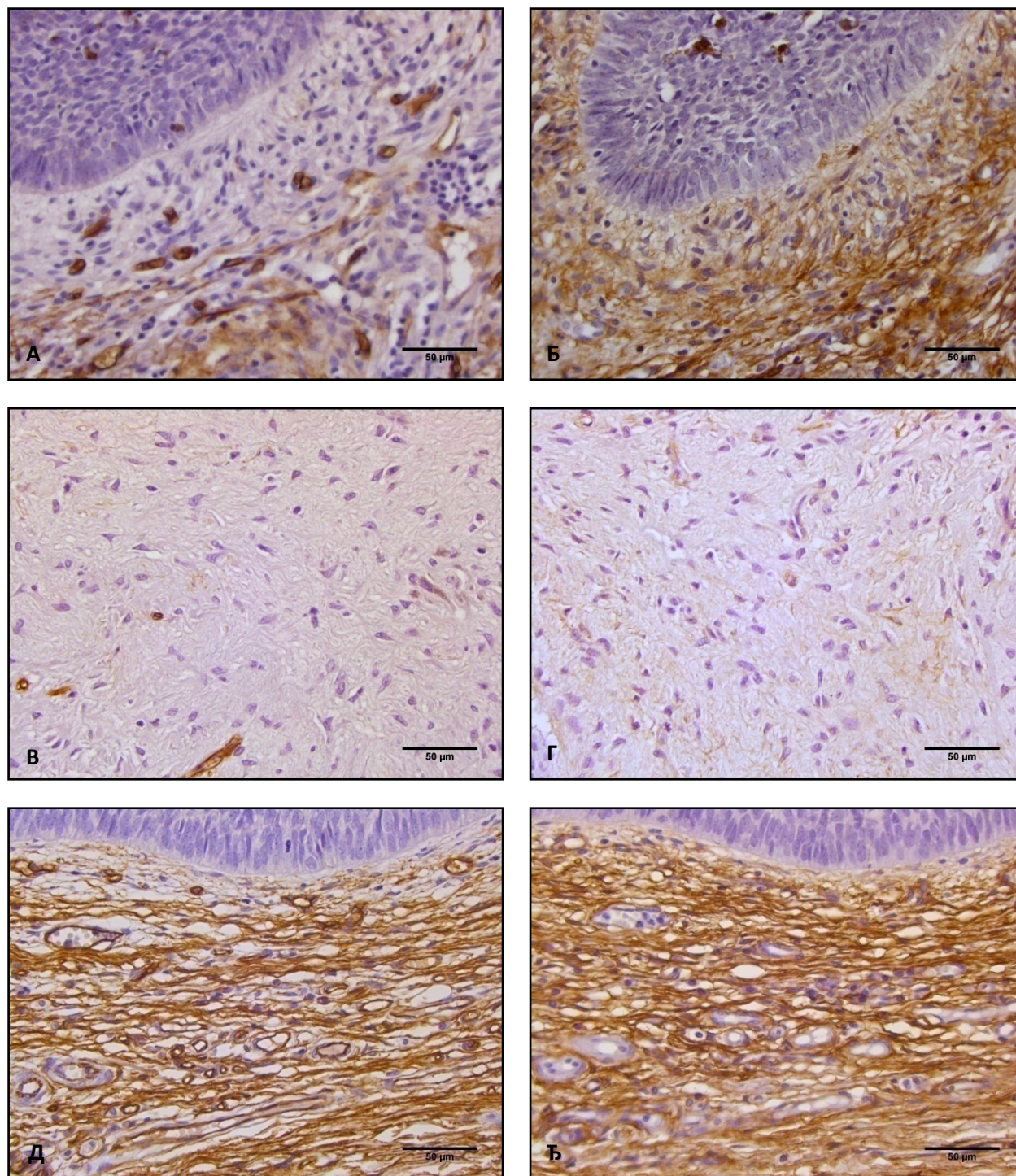


**Слика 9. Базосквамозни тип базоцелуларног карцинома коже.** **А)** *CD34* имунореактивност у туморској строми и перитуморској кожи (МоАб *CD34*, *En Vision*, x40); **Б)** ММПII (x40); **В)** *CD90* имунореактивност у туморској строми и перитуморској кожи (МоАб *CD90*, *En Vision*, x40); **Г)** Папиларни дерм и површно туморско гнездо код базосквамозног БцКК (ММПII, x200); **Д)** *Ep-CAM* имунореактивност у тумору и перитуморској кожи (МоАб *EpCAM*, *En Vision*, x40); **Ђ)** Дубоко туморско гнездо и зона трансформације ретикуларног дерма (ММПII, x400).

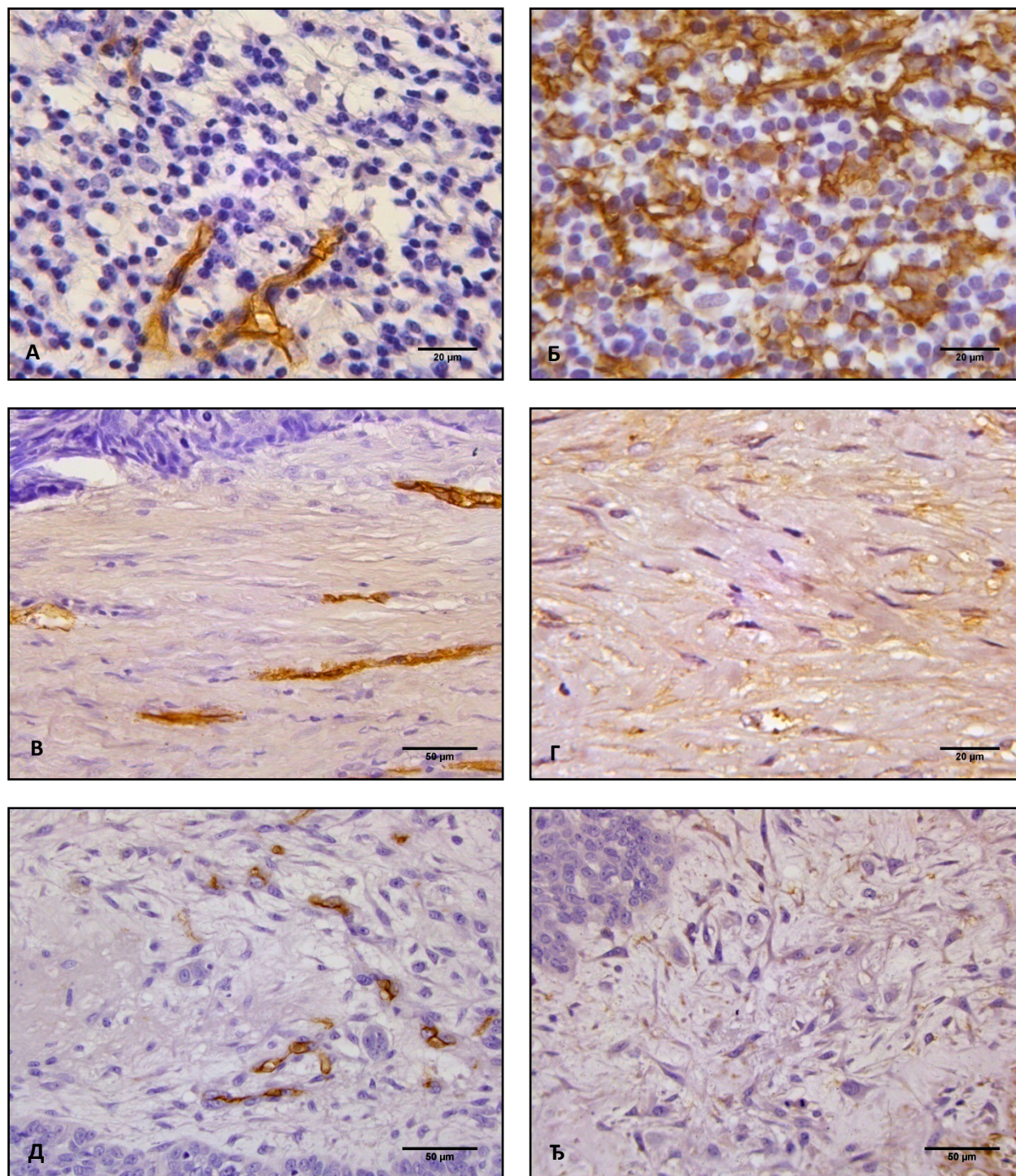




**Слика 10. Базосквამозни тип базоцелуларног карцинома коже.** **А)** *CD34* имунореактивност у папиларном дерму и у строми око површних делова туморских гнезда (МоАб *CD34*, *En Vision*,  $\times 200$ ); **Б)** *CD90* имунореактивност у папиларном дерму и у строми око површних делова туморских гнезда (МоАб *CD90*, *En Vision*,  $\times 200$ ); **В)** *CD34* имунореактивност у туморској строми око дубље постављених туморских гнезда и у транзиционој зони (МоАб *CD34*, *En Vision*,  $\times 200$ ); **Г)** *CD90* имунореактивност у туморској строми око дубље постављених туморских гнезда и у транзиционој зони (МоАб *CD90*, *En Vision*,  $\times 200$ ); **Д)** *CD34* имунореактивност у перинодуларној и интернодуларној туморској строми (МоАб *CD34*, *En Vision*,  $\times 400$ ); **Е)** *CD90* имунореактивност у перинодуларној и интернодуларној туморској строми (МоАб *CD90*, *En Vision*,  $\times 400$ ).



Слика 11. Типови туморских строма у базоцелуларном карциному коже човека. А) *CD34* имунореактивност у раноиндукованој, перинодуларно муко-миксоидној, а периферније у васкуларизованој реактивно пропластичној туморској строми (МоАб *CD34*, *En Vision*, x400); Б) *CD90* имунореактивност на истом типу туморске строми, као под А (МоАб *CD90*, *En Vision*, x400); В) *CD34* имунореактивност у реактивно-пропластичној туморској строми (МоАб *CD34*, *En Vision*, x400); Г) *CD90* имунореактивност у реактивно-пропластичној туморској строми (МоАб *CD90*, *En Vision*, x400); Д) *CD34* имунореактивност у атрофично-компримованом дерму јукстатуморске коже (МоАб *CD34*, *En Vision*, x400); Ђ) *CD90* имунореактивност у у атрофично-компримованом дерму јукстатуморске коже (МоАб *CD90*, *En Vision*, x400).



Слика 12. Типови туморских строма у базоцелуларном карциному коже човека. А) *CD34* имунореактивност у имунолошки реактивној туморској строми (МоАб *CD34*, *En Vision*, x800); Б) *CD90* имунореактивност у имунолошки реактивној туморској строми (МоАб *CD90*, *En Vision*, x800); В) *CD34* имунореактивност у дезмопластичној туморској строми (МоАб *CD34*, *En Vision*, x400); Г) *CD90* имунореактивност у дезмопластичној туморској строми (МоАб *CD90*, *En Vision*, x800); Д) *CD34* имунореактивност у миксоидној туморској строми (МоАб *CD34*, *En Vision*, x800); Ђ) *CD90* имунореактивност у миксоидној туморској строми (МоАб *CD90*, *En Vision*, x800).

## 6.7. МАРГИНАЛНА ПЕРИТУМОРСКА КОЖА БИОПСИЈСКИХ УЗОРАКА БАЗОЦЕЛУЛАРНИХ КАРЦИНОМА

### 6.7.1. МОДИФИКОВАНО МОВАТОВО ПЕНТАХРОМСКО БОЈЕЊЕ У МАРГИНАЛНОЈ ПЕРИТУМОРСКОЈ КОЖИ

У подручју папиларног дерма код нормалне коже запажа се релативно слабо целуларна грађа овог региона са ретким елементима микроваскулатуре, неуочљивим еластичним везивоткивним влакнима, уз ретко присуство алдехид фуксином обојених тананих влакана, која су највероватније елауниноског типа и густо постављеним сноповима колагених везивоткивних влакана обојених шафраном. У појединим местима у перитуморској кожи права висина (релативно мала висина) папиларног дерма запажа се када је он у јасном контрасту према морфологији почетних или манифестних соларно-еластотичних промена, које крећу од интермедијарног ретикуларног дерма, али се никада не запажају у оквиру папиларног дерма. Фибробласти ове зоне су или стелатне морфологије, осредње крупних еухроматичних једара и оскудне цитоплазме, или се запажају као јако ретке спљоштене ћелије са морфологијом фиброцита, које прате контуру простирања епидерма. У папиларном дерму присуство мастоцита је могуће, али ипак са предилекцијом свог положаја на граници са интермедијарним ретикуларним дермом, у коме и према дубини остатка ретикуларног дерма повећавају свој број и величину. Ово донекле стоји у контрасту са нешто приснијим односом локализације мастоцита непосредно уз фиброзни омотач дубљих делова инфундибулума, али и мешкова и изводних канала лојних жлезда. Потребно је истаћи, као посебна регија аднексалног дерма у општој хистохемијској реактивности према пентахромском бојењу, је део који се налази на субинфундибуларном, почетном истмичном региону и на месту припоја себацеалног канала, који увек има изглед нешто слабије целуларног растреситијег везивног ткива, а чији екстрацелуларни матрикс показује интензивну пребојеност алцијан плавим. Фиброзни омотач инфундибулума длака обично показује релативно уједначену тракасту структуру аморфног изгледа која се боји жуто шафраном, док је са спољашње стране омеђена тананим, јако спљоштеним фиброцитима, од којих се даље према периферији наставља постепени интермедијарни прелаз према околном ретикуларном дерму. Папила булбуса длака показује алцијан плаво интензивну реакцију. Сви јако кератинизовани елементи, као што су *stratum corneum*, стабло лаке, површински делови епитела инфундибулума, као и

површинске епителне ћелије акросирингијума показују реакцију према киселом фуксину. Око секретоних клупка знојних жлезда налази се шафран жути узани тракасти, готово аморфни фиброзни омотач у чијој непосредној околини се налази променљиви број и присуство алдехид фуксином обојених еластичних везивоткивних влакана. Остатак везивног ткива у околини секретоних клубади је растресито везивно ткиво у коме се налазе тања уснопљена колегена везивоткива влакна и основна супстанца пријемчивија према бојењу алцијан плавим, као и присуство крупних фибробласта са еухроматичним једрима и већи број мастоцита, чије се грануле боје интензивно алцијан плавим.

Подручје ретикуларног дерма нормалне коже показује у пуном светлу особине фиброеластичног везивног ткива које га сачињава, као и његову стратификацију по висини према папиларном дерму и бочно, према периаднексалном дерму.

Фибробластично везиво у интермедијарном делу ретикуларног дерма показује снопове колагених везивоткивних влакана, углавном примарног типа између којих се налазе потпуно формирана и разграната алдехид фуксином бојена еластична везивоткивна влакна. Уз еластична везивоткивна влакна запажају се крвни судови субпапиларног васкуларног плексуса чије се ћелије боје киселим фуксином.

У дубљим деловима ретикуларног дерма долази до повећања удела колагених везивоткивних влакана удружених прво у примарне, а затим примарних у секундарне снопове, који пружајући се у различитим правцима бивају различито пресечени и тако презентовани на микроскопским препаратима (лонгитудинално, тангенцијално, трансверзално). Између тих секундарних снопова (фасцикулуса) запажају се нешто шири, артефицијално, током обраде препарата настали, интерфасцикуларни простори. Секундарни снопови бивају по неколико међусобно удружени, да би се тек тада на њиховим периферијама, а у интерфасцикуларним просторима, појавила алдехид фуксином бојена еластична везивоткивна влакна, која се на тим местима могу видети као крупнија, разграната и често праћена крвним судовима калибра микроваскуларног корита, релативно ретким везивоткивним ћелијама, чије су цитоплазме бојене киселим фуксином и појединачним мастоцитима са алцијан блу зелено обојеним гранулама. Унутар овако омеђених подручја ретикуларног дерма релативно ретко се запажа по које еластично везивоткивно влакно и по која везивоткивна ћелија типа фибробласта. Међутим, у остатку је морфолошки налаз скроман, тако да се не уочавају никакви други елементи који

би могли да се запазе у интерстицијуму секундарних снопова (ћелије са једрима, ћелијски продужеци, еластична везивноткивна влакна), осим спорадичног присуства реакције на кисели фуксин.

#### 6.7.2. CD34 ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У МАРГИНАЛНОЈ ПЕРИТУМОРСКОЈ КОЖИ

Ћелије покровног епидерма перитуморске и маргиналне коже нису показивале реактивност према CD34 антигену (Слика 13а). У папиларном дерму нормалне коже уочавају се мали крвни судови чије су ендотелне ћелије испољавале CD34 имунореактивност. Међутим, фибробласти папиларног дерма, као и везивноткивна влакна, ни на једном од испитиваних узорака, нису бојени позитивно на CD34 (Слика 13в).

CD34 позитивност се углавном уочавала у строми испитиваних узорака, на везивноткивним ћелијама и увек, на ендотелу крвних судова (Слика 13а). У периаднексалном дерму јака CD34 имунопозитивност уочена је на издуженим и јако спљоштеним фибробластима око истмичног и супрабулбарног дела фоликула длаке, око пилосебацеалног канала, као и око секретних мешкова лојних и мерокриних знојних жлезда (Слике 14в, 15в, 15д).

Постоји велика вероватноћа да је својство нормалног папиларног дерма одсуство до осредње присуство не васкуларне CD34 позитивности, а да се у деловима „нормалне“ перитуморске коже, где се запажа одсуство CD34 позитивности, са морфологијом „ширег папиларног дерма“, у ствари ради о присуству раноразвијајуће соларне еластозе микроскопских величина,. Наиме, постоји општи утисак да се унутар микролокалитета коже код којих постоји микроскопски очигледна соларна еластоza, у папиларном дерму површније запажа пад или потпуно одсуство не васкуларне CD34 позитивности. Свакако, постоји могућност да ова позитивност показује алтернацију у оквирима нормалне организације епидермо-дермалних односа и унутар тог папиларног дерма (интерфоликуларно, параинфундибуларно). Морфолошка одлика овог проширеног (и највероватније патолошки измењеног, и ван граница адаптивног, компензаторног) папиларног дерма је нереактивност његових не васкуларних везивноткивних структура на CD34, уз присуство изразито CD34 имунореактивних крвних судова, артериоларног и венуларног типа, према контрасту околне негативности, што може да укаже на одсуство микроваскуларног корита, али и на губитак позитивности на CD34 у ендотелним ћелијама микроваскулатуре (као индукциони феномен).

У ретикуларном дерму нормалне коже уочава се велики број *CD34* позитивних вретенастих фибробласта између снопова колагених влакана који показују слабу до одсутну позитивност на антиген *CD34*. Такође, ендотелне ћелије у дерму биле су, без изузетка, позитивне на антиген *CD34* (Слика 13д).

Имунопозитивност, не васкуларног типа, на антиген *CD34* у ретикуларном дерму јукстатуморског региона коже као и у остатку перитуморске до маргиналне коже узорака, почевши од интермедијарног ретикуларног дерма па према дубини, карактерише се фибриларном морфологијом, сачињеном од великог броја филаментозних структура различитих дебљина, које се у највећој мери, због своје дужине и релативно променљивог правца пружања, уочавају као самосталне структуре, а код мањег броја ових ћелија може се одредити њихов физички континуитет са почетком издужених крајева *CD34* позитивних ћелија вретенастог облика. Дистрибуција споменуте имунопозитивности почива на два опште-морфолошка региона, први у оквиру јукстатуморске коже и око субпапиларног плексуса (на граници између папиларног и ретикуларног дерма), а други, у региону ретикуларног дерма (између периаднексалних дермалних омотача до границе масног ткива према хиподерму).

Текстура *CD34* имунопозитивности је изузетно различита између ова подручја где је први регион представљен мноштвом дугуљастих деликатних (тананих) фибриларних структура постављених у виду густог, мрежастог распореда, док је други сачињен од појединачних, релативно удаљених, и паралелно постављених, ширих у односу на прве, јако издужених фибриларних, местимично цилиндричних (скоро тубуларне морфологије) структура, које се углавном налазе у унутрашњости „секундарних“ везивноткивних фасцикула, пружајући се између, и паралелно са простирањем примарних везивноткивних фасцикула (Слике 13д, 14а, 14б). У мањем броју случајева, запажа се директна физичка веза између описаних фибриларних структура и *CD34* позитивних „фибробластоидних“ ћелија које се углавном налазе на периферији секундарних снопова. Имунохистохемијска позитивност код споменутих, „фибробластоидних“ ћелија на антиген *CD34* претежно је мембранског типа, и у контрасту са слабијим интензитетом позитивности ка цитоплазматској унутрашњости. Овакав изглед „*CD34* шупље унутрашњости“ сличан је оном који се може запазити код *CD34* позитивних фибрила у секундарним фасцикулусима, где и они на попречним пресецима имају „шупљикави“, цеваста изглед, услед своје

изразитије периферно смештене позитивности на антиген *CD34*. Међутим, потребно је истаћи да се, поред споменутог у унутрашњости ових „шупљикавих фибрила“, у центру „расветљеног средишта“, нарочито на попречним пресецима могу запазити зрнасте структуре изразите имунопозитивности. Важно је запазити да је облик ових структура местимично уједначене ширине на дужим одсецима, али местимично показује променљивост своје ширине првенствено кроз пад ширине ових „продужетака“ што је најчешће праћено на зубљеношћу као наговештају местимично присутног разгранаванја *CD34* позитивних фибрилних структура (Слика 13д).

У фоликулу длаке присутна је јака *CD34* маркираност у ћелијама спољашњег омотача длаке, док су друге ћелије биле *CD34* нереактивне (Слика 13д). *CD34* имунореактивност у спољашњем омотачу фоликула длаке, запажа се искључиво код крупнијих фоликула, односно код фоликула длака поглавине, са тежњом изразитијег присуства на средокраћи између „субсебацеалног региона“ и дубљег, јукстабулбарног региона, према завршетку спољашњег омотача. Ово је у супротности са дистрибуцијом *CD34* антигена у спољашњем омотачу фоликула длаке која се запажа код мањих фоликула и коренова велозних длака, где је *CD34* имунореактивност на мембранама епителних ћелија спољашњег омотача длаке одсутна. Епителне ћелије мешкова лојних и секретних клубади мерокриних знојних жлезда такође показивале су одсуство *CD34* реактивности на свим испитиваним узорцима.

Око мишића кострешника, у виду присног, спољашњег перимизијалног омотача, запажа се један слој спљоштених фиброцитоидних ћелија које су интензивно имунореактивне на *CD34*. Позитивност на споменути антиген не уочава се између појединачних ћелија унутар мишића, али се може видети у краћим уздужним или косим пресецима унутар самог мишића (највероватније на местима која представљају везивоткивне елементе и васкулатуру перимизијума) (Слика 15а).

У хиподерму унилокуларни адипоцити нису експримирали на својој површини антиген *CD34*. Имунореактивност према антигену *CD34* је овде забележена у стромалним ћелијама око унилокуларних адипоцита и у везивоткивним преградама око група масних ћелија, на ендотелним ћелијама малих и великих крвних судова, као и у стромалним ћелијама адвентиција већих крвних судова (Слика 16а). У нервним структурама присутним у хиподерму, уочена је *CD34* позитивност на ендотелу крвних судова у фасцикулусу, као и на појединачним спљоштеним фибробластима перинеуријума.



Шванове ћелије и аксони нису показали маркирање на *CD34* антиген (Слика 16в). Такође, око пресека периферних нерава уочена је *CD34* имунореактивност у издуженим и спљоштеним фибробластима околне строме.

Соларна еластоза се углавном појављује својим карактеристичним „еластоидним“ изгледом, базофилне реакције према хематоксилину и реактивности према алдехид фуксину. Поља соларне еластозе се у дерму постављају углавном на истој висини (на размеђи папиларног и ретикуларног дерма) чиме, при својој већој заступљености, импонују као јединствена плоча, али због своје интераднексалне постављености (прекинутошћу насталом пролазом аднексалних структура), стварају утисак о низу засебних „клубастих“, „јастучастих“, „облачастих“ структура. Соларна еластоза, на препаратима имунохистохемијски обележаваним на присуство антигена *CD34*, углавном показује релативно ниски општи степен маркираности (по броју структура и интензитету хромогена) (Слика 16д). Присутна позитивност је углавном представљена у виду појединачних вретенастих, до разгранатих фибробластоидних ћелија које се пружају између имунохистохемијски негативних „снопова“ еластотично измењених компоненти екстрацелуларног матрикса. На основу *CD34* маркираности, може се рећи да је васкуларизација углавном одсутна из подручја соларне еластозе и да се релативно ретко запажају артериоларни и венуларни крвни судови који се „у пролазу“ пружају између папиларног и ретикуларног дерма.

### 6.7.3. *CD90* ИМУНОРЕАКТИВНОСТ У МАРГИНАЛНОЈ ПЕРИТУМОРСКОЈ КОЖИ

Имунохистохемијска реактивност према антигену *CD90* није евидентирана у епидерму и аднексалним структурама коже, док су везивно-ткивне, васкуларне и неуралне структуре показале широки дијапазон позитивности по дистрибуцији и интензитету (Слика 13б).

У деловима папиларног дерма перитуморске коже у оквиру трансформационе зоне, а нешто ређе према маргиналним деловима кожног узорка, може се запазити присуство *CD90* имунохистохемијске позитивности фибриларне структурисаности, а у интимном распореду према базалној мембрани епидерма. Међутим фибробласти папиларног дерма нормалне коже углавном показују потпуно одсуство *CD90* имунореактивности (Слика 13г). *CD90* реактивност присутна је у нормалном папиларном дерму искључиво у минималном обиму и то првенствено као периваскуларни пратилац, најчешће капиларних

крвних судова, ређе у веома слабом интензитету ћелијских продужетака везивноткивних ћелија стелатног облика. Међутим на местима где се испод папиларног дерма јављају елементи соларне еластозе, ту се повећава општа позитивност уз пораст интензитета и броја везивноткивних ћелија стелатног облика, као и повећање дијаметра крвних судова до нивоа венула и интензитета *CD90* реактивности њихових периваскуларних пратилаца.

Фибробласти папиларног дерма нормалне коже са маргина узорака углавном су *CD90* негативне имунореактивности, а постепена појава ове имунохемичке реактивности, уз такође постепени пораст величине ових везивноткивних ћелија према реону тумора се лагано повећава. Слична ситуација запажа се и у случају ретикуларног дерма. Наиме, ретикуларни дерм показује спорадичну имунореактивност, у ретким појединачним фибробластоидним ћелијама вретенастог облика, интерфасцикуларно смештеним унутар маргиналне коже биопсијских узорака, док се број и величина *CD90* имунореактивних ћелија повећавају туморипетално. Овај процес запажа се као постепена појава, како латерално, тако и на релацији хиподерм-дубински делови тумора.

Соларна еластоza, која се јаче карактерише присуством *CD90* позитивности у својим интерстицијалним просторима, се одликује бројним „окастим“, „прстенастим“ *CD90* позитивним, влакнастим структурама.

У адвентицијама артериола и венула дермалних плексуса, спљоштени фибробласти са разгранатим завршецима показали су *CD90* имунопозитивност (Слика 16б). У интерфасцикуларним просторима ретикуларног дерма маргиналних делова перитуморске коже *CD90* имунореактивност је слабије присутна до потпуно одсутна на мембранама интерфасцикуларних фибробласта/фиброцита (Слика 13ђ).

Периаднексални дерм показао хетерогену антигену експресију, првенствено уочену код фибробласта и у зависности од пратећег типа аднекса. Наиме, око секреторијских клубади знојних жлезда, уз пилосебацеалне канале и истмичне регије фоликула длаке, фибробласти аднексалног дерма су показали интензивну позитивност при имунохемичком обележавању антигена *CD90*, док је значајно слабија заступљеност, до потпуног одсуства уочена у осталим деловима, око мешкова лојних жлезда, булбуса фоликула длаке и изводних канала знојних жлезда (Слике 14г, 14ђ, 15г, 15ђ).

У површнијим деловима ретикуларног дерма, нарочито у региону интермедијарног дерма, запажа се интересантан однос између *CD90* позитивности и компоненти/делова

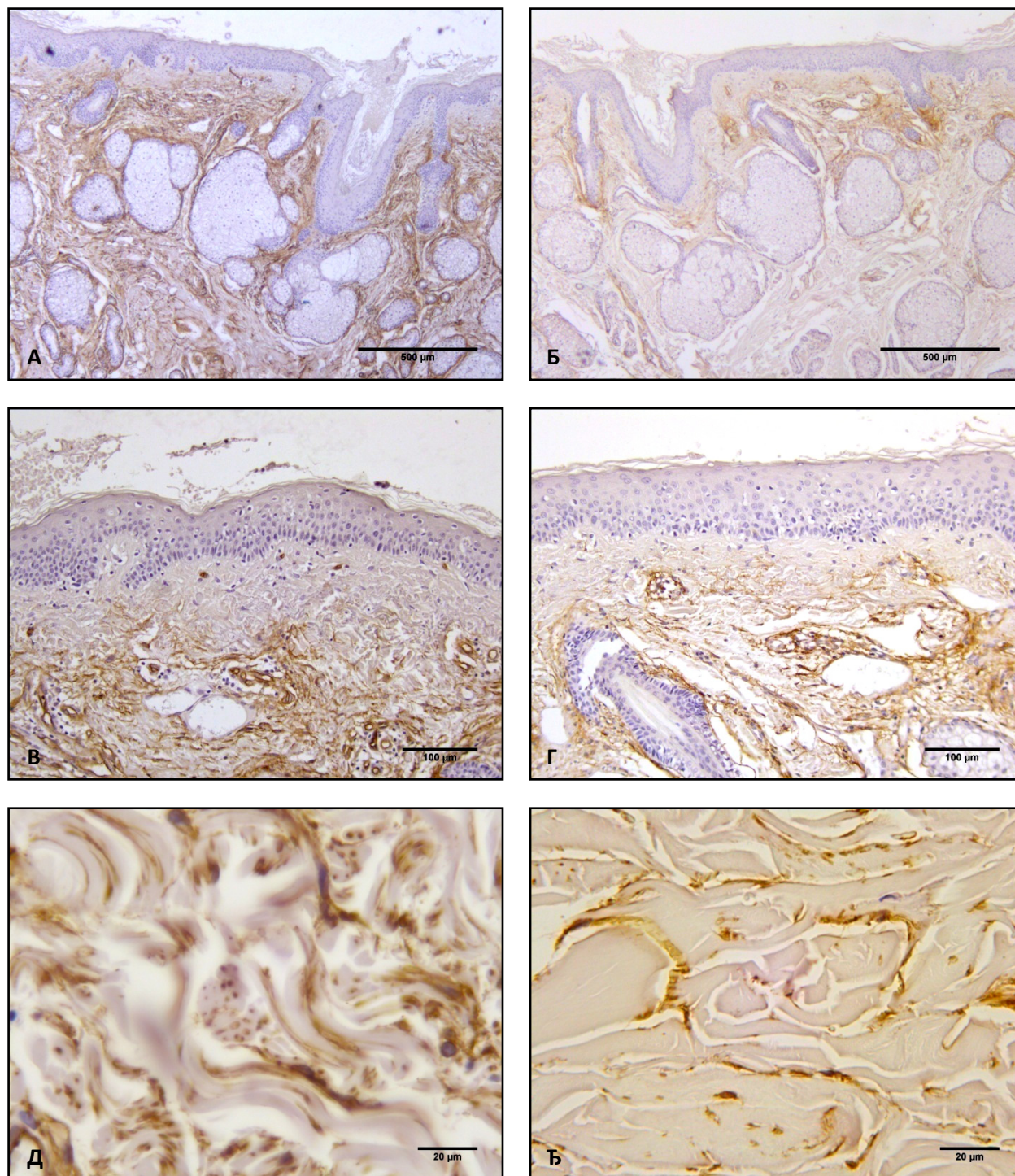
соларне еластозе у различитим степенима развијености. Наиме, на местима где ретикуларни дерм показује минималне елементе соларне еластозе, што се нарочито запажа у површнијим деловима ретикуларног дерма (чак испод нивоа интермедијарног дерма), где год се запази зрнасто-влакнаста и нешто базифилнија структура екстрацелуларног матрикса распоређена у виду релативно узаних трака, благо назубљених (таласастих контура, ивица) које се пружају паралелно и релативно сличне ширине у односу на суседне снопове нормалног фиброзног везивног ткива, уз тракасте компоненте соларне еластозе запажа се присно присутна *CD90* позитивност. Штавише, у случајевима када соларна еластоза задобија на волумену или се стиче утисак о фузионисању тракастих формација соларне еластозе у веће нодуларне творевине, ипак се у унутрашњости запажају остаци претходне тракасте структуре на тај начин што се и даље међу њима у виду окаца, различитих неправилних облика и величине, пружају линеарно присутне *CD90* оцртане границе (Слика 16ђ). Ове тракасте формације соларне еластозе својим, често паралелним и сукцесивним размештајем између снопова нормалног фиброзног везивног ткива и релативно сличне ширине, где се *CD90* позитивност на релативно сличан начин, али у виду значајно тање влакнасте позитивности може видети и на ободима (и између) снопова колагених влакана. Соларна еластоза показује ниску *CD90* позитивност у реону маргиналне коже, али са приближавањем њене локализованости према реону тумора, она постепено задобија све већи степен позитивности, који подразумева обележеност како фибробластоидних ћелија, тако и периваскуларних елемената који се у њој могу запазити.

Знојне жлезде показују различите степене присуства имунохистохемијске позитивности на антиген *CD90*. Стиче се општи утисак да је *CD90* имунореактивност суштински пратилац секретоних клупка мерокриних знојних жлезда где се приказује у веома физички блиском организационом односу према епителу секретоних јединица остављајући утисак својом морфологијом представљеном у виду великог броја „шупљикавих“ профила малог дијаметра (значајно до десет пута мањих од капиларних крвних судова, на основу величине еритроцита), са утиском да се ради о дијаметрима око 3 до 6 микрометара, да се ради или о попречним, тангенцијалним, ређе уздужним пресецима нервних влакана или да се ради о пратећим контрактилним ћелијама (Слика 15ђ). Морфолошка сличност таквих структура са оним што се може запазити у фасцикулусима мањих дијаметара указује на структуралну сродност. Описана *CD90* имунореактивност као

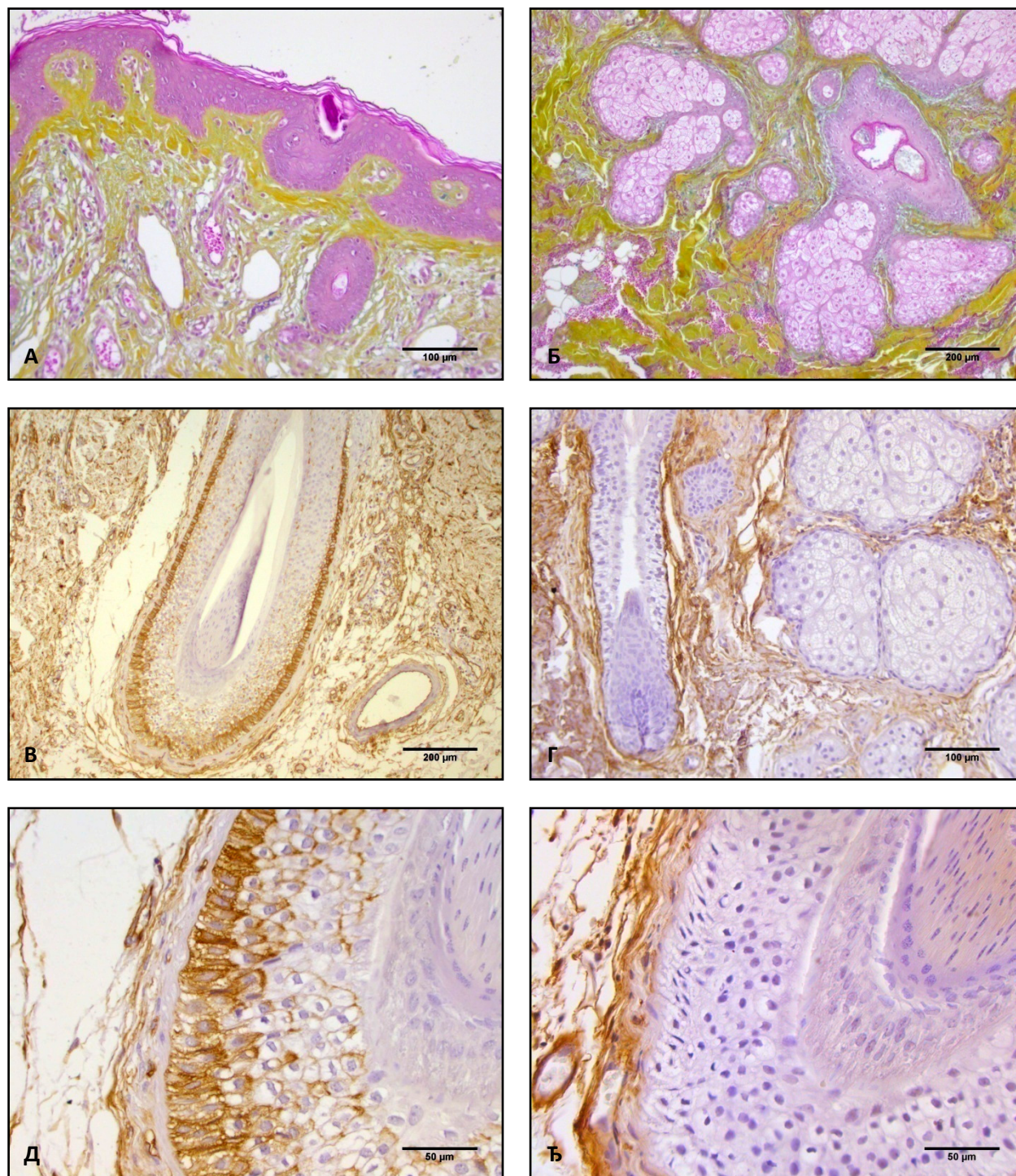
пратиоца тубуларних профила секреторионих клупка на први поглед може бити појачана у деловима кожног узорка испод туморске масе.

Глатко мишићно ткиво мишића кострешника (*m. arrector pili*) које се запажа унутар наизглед нормалних делова перитуморске коже показује неактивност својих мишићних ћелија (Слика 15б), али је зато ту присутна аксонална имунореактивност слабијег интензитета, а та се аксонална *CD90* имунореактивност појачава бројчано и интензитетом у глаткомишићном ткиву, које се може запазити испод гурајуће ивице туморске масе.

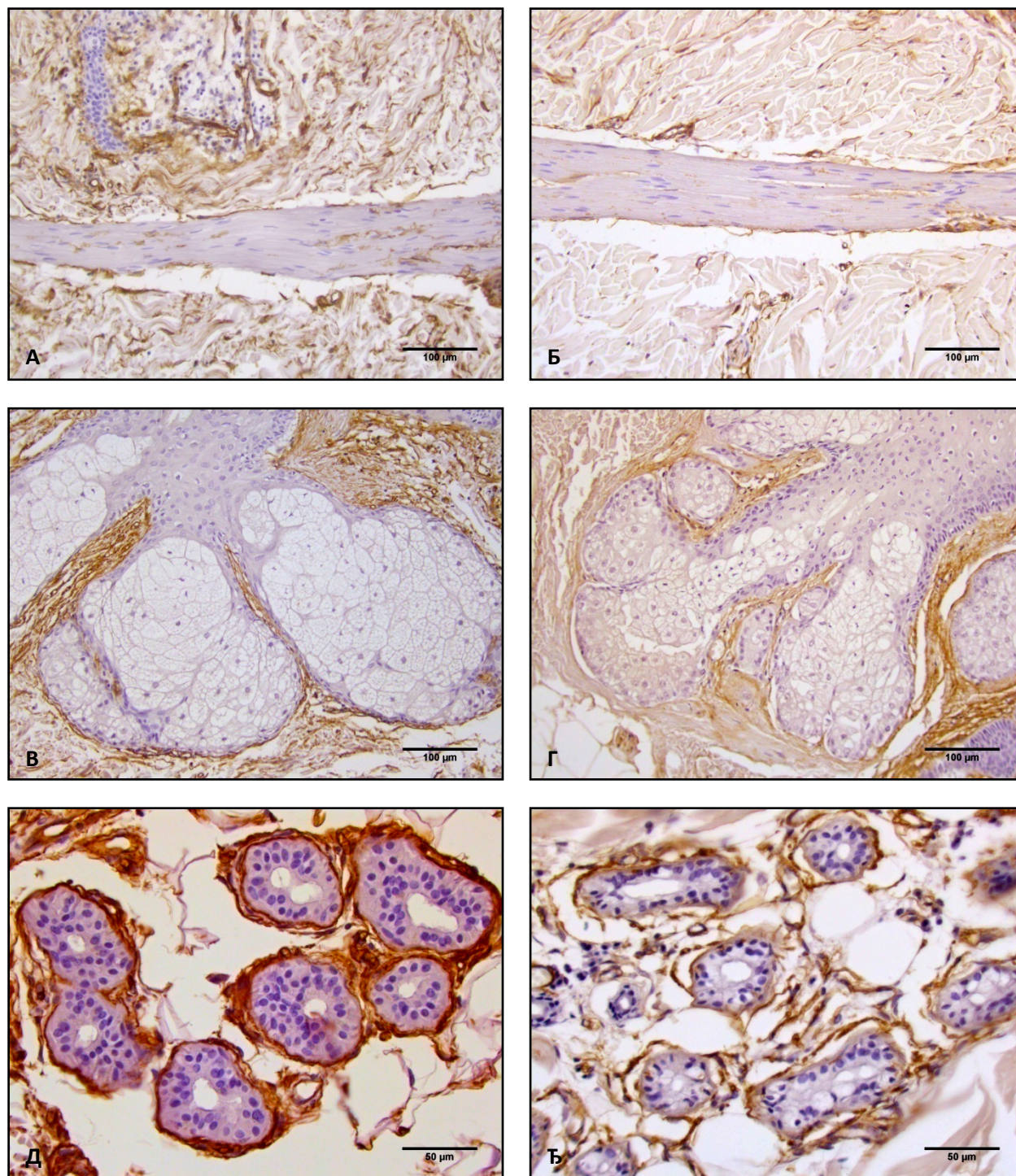
Масно ткиво хиподерма уколико није захваћено инфилтративним или компресионим ширењем туморске масе БцКК показује скоро целом својом ширином одсуство *CD90* имунопозитивности. Имунохистохемијско присуство антигена *CD90* најчешће је очигледно у већим структурама периферног нервног система као што су појединачни снопови виђени у дубљим деловима узорака коже, а у којима се ова позитивност налази најчешће и морфолошки најразлучивије у Швановим ћелијама или барем у њиховим цитоплазматским остацима (осталим након делипидизације процесом обраде), што се може видети у спољашњем цитоплазматском прстену и унутрашњем мезаксону (на попречном пресеку), као и у цитоплазматским дупликатурама Шмит Лантерманових усека (на уздужним пресецима). Међутим, остали елементи периферних нерава могу али не морају показати позитивност варијабилног интензитета, која је мање уочљивија и законитија него код Шванових ћелија, као што су појединачни и попречно пресечени аксони, појединачни фибробласти, васкуларне структуре, као и појединачни фиброцити перинеуријума (Слика 16г).



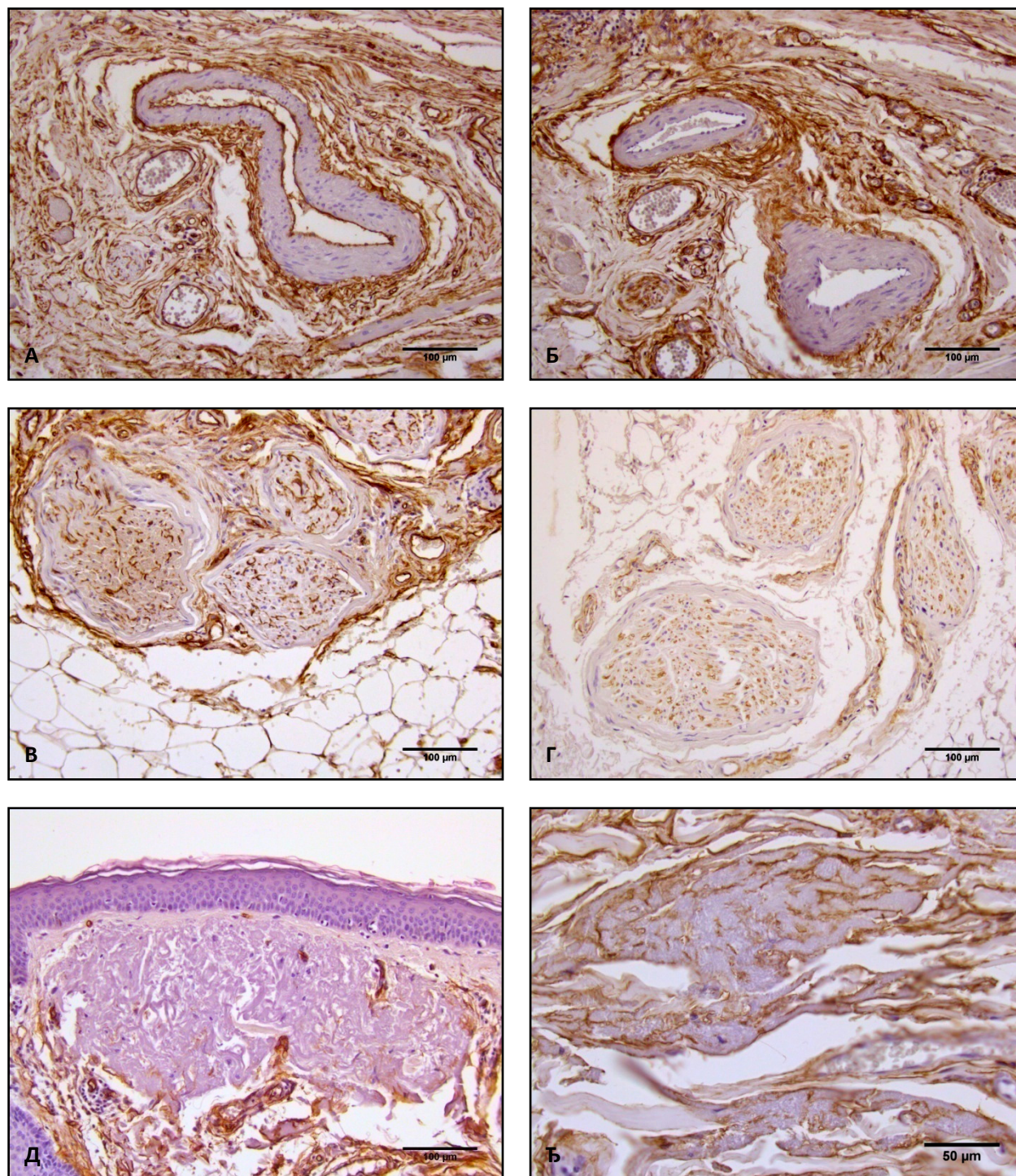
Слика 13. Упоредни приказ *CD34* и *CD90* имунореактивности у перитуморској кожи. А) *CD34* имунореактивност у перитуморској кожи (МоАб *CD34*, *En Vision*, x40); Б) *CD90* имунореактивност у перитуморској кожи (МоАб *CD90*, *En Vision*, x40); В) *CD34* имунореактивност у папиларном дерму (МоАб *CD34*, *En Vision*, x200); Г) *CD90* имунореактивност у папиларном дерму (МоАб *CD90*, *En Vision*, x200); Д) *CD34* имунореактивност у ретикуларном дерму (МоАб *CD34*, *En Vision*, x800); Ђ) *CD90* имунореактивност у ретикуларном дерму (МоАб *CD90*, *En Vision*, x800).



Слика 14. Упоредни приказ CD34 и CD90 имунореактивности у перитуморској кожи. А) Папиларни и интермедијарни дерм (ММПП x200); Б) Мешкови лојних жлезда, ретикуларни дерм и пилосебацеални канал (ММПП, x100); В) CD34 имунореактивност ретикуларном дерму, периаднексалном дерму фоликула длаке и спољашњем омотачу фоликула длаке (МоАб CD34, *En Vision*, x100); Г) CD90 имунореактивност ретикуларном дерму и периаднексалном дерму фоликула длаке и мешкова лојних жлезда (МоАб CD90, *En Vision*, x200); Д) CD34 имунореактивност у спољашњем фибрознам омотачу фоликула длаке (МоАб CD34, *En Vision*, x400); Ђ) CD90 имунореактивност у периаднексалном дерму око фоликула длаке (МоАб CD90, *En Vision*, x400).



**Слика 15. Перитуморска кожа биопсијских узорака. А) CD34 имунореактивност око мишића кострешника (МоАб CD34, *En Vision*, x200); Б) CD90 имунореактивност око мишића кострешника (МоАб CD90, *En Vision*, x200); В) CD34 имунореактивност у периаднексалном дерму око пилосебацеалног канала и мешкова лојних жлезда (МоАб CD34, *En Vision*, x200); Г) CD90 имунореактивност у периаднексалном дерму око пилосебацеалног канала и мешкова лојних жлезда (МоАб CD90, *En Vision*, x200); Д) CD34 имунореактивност у периаднексалном дерму око секреторних клубаци мерокриних жлезда (МоАб CD34, *En Vision*, x400); Ђ) CD90 имунореактивност у периаднексалном дерму око секреторних клубаци мерокриних жлезда (МоАб CD90, *En Vision*, x400).**



**Слика 16. Перитуморска кожа биопсијских узорака.** А) *CD34* имунореактивност ендотелних и адвентицијалних ћелија великог крвног суда (МоАб *CD34*, *En Vision*, x200); Б) *CD90* имунореактивност адвентицијалних ћелија великих крвних судова (МоАб *CD90*, *En Vision*, x200); В) *CD34* имунореактивност у фасцикулусима периферног нерва (МоАб *CD34*, *En Vision*, x200); Г) *CD90* имунореактивност у фасцикулусима периферног нерва (МоАб *CD90*, *En Vision*, x200); Д) *CD34* имунореактивност у соларној еластози (МоАб *CD34*, *En Vision*, x200); Ђ) *CD90* имунореактивност у соларној еластози (МоАб *CD90*, *En Vision*, x400).



---

## 7. ДИСКУСИЈА

---

Након открића 1984. године,<sup>181</sup> *CD34* антиген је дуго сматран, поред својег присуства на ендотелним ћелијама, ексклузивним маркером хематопоеетских матичних ћелија и раних прогениторских ћелија хематопоезе, што је за дуги низ година ограничило његову употребу у маркирању ванваскуларних структура искључиво за потребе истраживања хематолошких болести.<sup>158</sup> Даља истраживања доказала су присуство овог антигена на везивноткивним ћелијама других, али не и мезенхимских ћелија ретикуларног везивног ткива црвене костне сржи, а показано је и да неке прекурсорске ћелије различитих тумора на својој површини могу експримовати овај антиген.<sup>182-184</sup> У свом ревијском раду, Лин и сарадници<sup>161</sup> документовано су изнели тезу да је антиген *CD34* пратилац имунофенотипских профила мултипотентних мезенхимских ћелија и да је његово увршћивање у ред стално присутних мезенхимских ћелијских маркера неопходно за правилно разумевање функције и биолошког понашања мултипотентних ћелија.

Николов<sup>185</sup> је први описао експресију антигена *CD34* у структурама коже човека и његови резултати указали су на присутну *CD34* имунопозитивност епителних ћелија спољашњег омотача фоликула длаке, ендотелних ћелија крвних судова, периваскуларних стромалних ћелија, интерстицијалних дендритичних ћелија ретикуларног дерма, као и вретенастих стромалних ћелија око секретних мешкова мерокриних знојних жлезда. Поред овога, *CD34* имунореактивност приказивала се и код популације вретенастих перифоликуларних ћелија у средишњем делу фоликула длаке, за који се претпоставља да у себи садржи матичне ћелије.<sup>9,185,186</sup> Поред ћелија спољашњег омотача фоликула длаке код човека, и аналогног квржишног региона код мишева,<sup>166</sup> пажњу истраживача побудиле су и друге ћелијске популације коже које су показивале *CD34* имунопозитивност, у првом реду фибробласти ретикуларног дерма.<sup>9,187</sup> Након сазнања да би *CD34* антиген могао да буде један од поузданих маркера за идентификацију матичних ћелија у спољашњем омотачу фоликула длаке уследио је низ експерименталних радова везаних за експресију антигена *CD34* у нормалној кожи, као и у бројним неоплазмама код којих је процењивана имуноекспресија и дистрибуција овог антигена.<sup>188,11,12,189</sup> Наиме, изолација *CD34*

позитивних мезенхимских ћелија из других ткива, као и бројни радови у којима је указивано на морфолошку и функционалну сличност мултипотентних мезенхимских ћелија и фибробласта, довела је до спознаје да фибробласти нису само ћелије које одржавају екстраћелијски матрикс везивних ткива, већ да, самостално и кроз бројне интеракције са другим ћелијама, у великој мери учествују у имуномодулацији ткива, као и појави бројних патолошких стања.<sup>190</sup>

Према ставовима Међународног удружења за ћелијску терапију (*International Society for Cellular Therapy*)<sup>171</sup> CD90 је један од три маркера (CD90, CD105 и CD73) који се у пракси користе за обележавање стромалних мултипотентних мезенхимских ћелија. Он се често користи за изолацију мултипотентних мезенхимских ћелија из разних ткива, у циљу добијања ћелијских линија за испитивања *in vitro*. Међутим, иако је CD90 откривен пре више од 50 година, његове биолошке улоге нису још увек довољно добро објашњене, упркос значајним напорима на овом пољу.<sup>168,169,191–193</sup>

Један од главних проблема у покушајима да се прецизно одреде улоге CD90 имунопозитивних ћелија у различитим микротопографским одељцима здраве и оболеле коже, попут фоликула длаке, дерма и хиподерма, јесте мањак свеобухватних имунохистохемијских испитивања на ткивним исечцима. На располагању су нам подаци из бројних студија које указују на постојање ћелија позитивних на CD90 антиген у кожи.<sup>10,194,195,14</sup> Ипак, ови се подаци углавном заснивају на испитивањима ћелија изолованих из хумане или анималне коже, и одгајаних у различитим медијумима пре њиховог обележавања имунолошким методама и следствених анализа проточном цитометријом.<sup>196–198</sup> У литератури постоји веома ограничен број радова који се баве микроскопском дистрибуцијом CD90 у здравој кожи,<sup>14,194,195,199</sup> док нису присутни подаци везани за имуноекспресију CD90 у БцКК. За разлику од хистолошке анализе ткива, проточна цитометрија и Вестерн блот анализе не могу указати на анатомску и ткивну локацију испитиваних ћелија, те стога отварају питање правог порекла анализираних ћелијске мешавине. Други метод који се користи за праћење ћелија и испитивање њихове локализације унутар ткива јесте инфузија или трансплантација флуоресцеинима обележених ћелија у животиње, у циљу опонашања ендогених необележених ћелија. Валидност резултата употребе ових ћелија ипак остаје упитна, с обзиром да обележивачи или сам процес обележавања могу изменити понашање претходно изолованих и одгајених

ћелија.<sup>14</sup> Ово нас доводи до кључног питања, да ли заиста можемо да истражимо и разумемо функцију одређеног ћелијског маркера ако нам није позната у природном окружењу у коме је експримиран.

Вредна пажње је и забуна у терминологији у вези с ћелијама коже позитивним на *CD90*. Док их неки сматрају фибробластима пореклом из коже,<sup>198</sup> други их пак виде као мезенхимске мултипотентне матичне ћелије.<sup>14,196,197</sup> Како год их називали, значај њихових биолошких ефеката чини их занимљивом темом за истраживање. У научној заједници је актуелна дебата<sup>200</sup> на тему да ли уопште постоји разлика између фибробласта и мезенхимских мултипотентних ћелија или се заправо ради о истој ћелијској популацији с одговарајућим разликама зависно од анатомске локализације.<sup>200</sup>

Упоредни налаз *CD34* и *CD90* имунопозитивности у туморским регионима и деловима јукста- и паратуморске коже испитиваних патохистолошких типова БцКК показује значајно веће присуство антигена *CD90* у региону тумора, док је антиген *CD34* у већој мери присутан у деловима перитуморске и нормалне коже. Уопштено узев, *CD34* антиген, као примарно ендотелни антиген, маркира ендотелне ћелије крвних судова, али поред њих уочава се његова јака експресија и на фибробластима ретикуларног дерма перитуморске и маргиналне коже, као и у адвентицијама већих крвних судова и ћелија спољашњег омотача фоликула длаке, што је у складу са већ саопштеним резултатима других аутора о *CD34* имунореактивности.<sup>9,185</sup> *CD90* антиген, са друге стране, у значајној мери маркира ћелије адвентиција око већих и мањих крвних судова и нарочито туморске фибробласте и фибробласте јукстатуморске коже, док његова позитивност значајно опада, до потпуног нестанка са удаљавањем од туморске масе.

Туморска строма испитиваних патохистолошких типова БцКК (суперфицијални, солидно/цистични, нодуларни, инфилтративни и базосквамозни) показује варијације између група у смислу количине присутне туморске строме и њене организације, као што је то раније извештавано.<sup>45,201</sup> Туморска строма је очекивано најмање присутна код суперфицијалних и солидно/цистичних БцКК, и прогресивно се повећава количински са растом агресивности испитиваних БцКК, те је најприсутнија у инфилтративним и базосквамозним БцКК.<sup>45,201</sup>

У доступној литератури не постоји дубља анализа хистолошке архитектонике туморске строме БцКК, као засебног ентитета у оквиру туморске масе, чак ни код аутора

који су се бавили њеном морфолошком организацијом, морфометријским карактеристикама или степеном њене васкуларизованости.<sup>65,117,202</sup> Резултати нашег истраживања показују да туморска строма има јасну патохистолошку организацију на две зоне, перинодуларне, која интимно належе на туморска гнезда и интернодуларне, која заузима простор између туморских гнезда у туморској лезији. На цитолошком нивоу, ова два варијетета туморске строме се разликују по облику, величини ћелија и изгледу једара, те се фибробласти перинодуларне туморске строме презентују као фузиформне или стелатне ћелије са еухроматичним једром, док су фибробласти интернодуларне туморске строме крупнији, овалног облика са крупним округлим еухроматичним једром. Просторни распоред ова два дела туморске строме је махом показивао правилност између испитиваних патохистолошких група БцКК. Ћелије перинодуларне туморске строме су махом биле распоређене у концентричном распореду око туморских гнезда, с тим да је њихов број био значајно већи код агресивнијих форми БцКК. Међутим, са порастом агресивности БцКК долази до смањења васкуларних структура перинодуларно, уз повећање целуларности са изменом ћелијског фенотипа, од стелатне морфологије ка крупним, фузиформним фибробластоидним ћелијама.

Туморска строма испитиваних БцКК даје две различите слике општег обрасца маркираности антигенима *CD34* и *CD90*, у смислу да је *CD90* имунопозитивност била значајно присутнија у односу на експресију антигена *CD34*. Фактори који су утицали на присуство имунореактивности ових маркера су патохистолошки тип испитиваног БцКК (морфолошки приказ туморских гнезда и агресивност туморске лезије), тип туморске строме, организација јукстатуморске строме, као и имунолошки одговор организма. Имунореактивност туморске строме на антигене *CD34* и *CD90* није толико у вези са правцем раста тумора, колико са типовима туморске строме, који су, опет, претежно карактеристични, али могу показивати комбинације у одређеним типовима БцКК. Интересантно је запажање да се туморска строма може приказати у виду различитих патохистолошких модалитета, те када говоримо о туморској строми треба узети у обзир да сви горе наведени фактори имају утицаја на њену организацију и хистолошку презентацију. У испитиваним патохистолошким типовима БцКК уочено је више различитих образаца приказа туморске строме, па се сходно томе може говорити о више типова хистолошке организације туморске строме: муко-миксоидној имунолошки

реактивној, реактивно пропластичној, мезенхимоидној, рефракторној, репаративној строми, као и атрофично-компримованом ретикуларном дерму и дезмопластично/скирозном дерму као дела туморске строми, а у околној кожи се уочава и соларна еластоза. Папиларни дерм ближи туморским масама може показати феномен индукције својег везивног ткива кроз појаву наглашеног присуства васкуларних компоненти чије су ендотелне ћелије интензивно *CD34* позитивне, а ови васкуларни елементи присутни у не тако густом распореду, у просеку гледано, на удаљеностима 3-6 својих дијаметара. Ови крвни судови с обзиром на своју бројност (релативно мали број) и отвореност лумена (имају више округли, а мање овални облик кад су у папиларном дерму, што наводи на претпоставку да се ради о посткапиларним венулама), указују у хистолошком смислу на промену нормалне морфологије папиларног дерма, те се овако измењен папиларни дерм може означити као индуковани папиларни дерм. Најчешће се оваква врста индукције папиларног дерма запажа на местима где се дубље у везиву ретикуларног дерма развијају дегенеративне актиничне промене у везивном ткиву, почевши од степена минималног присуства соларне еластозе.

Индукована туморска строма<sup>65</sup> је карактеристика свих испитиваних типова БцКК. Њена превасходна локализација је перинодуларна и састоји се од крупних, овалних фибробласта са еухроматичним једром, који су урођени у основну супстанцу богату сулфатисаним гликозаминогликанима и протеоглицима. Овај тип туморске строми трансформише се код инфилтративних форми (нодуларни, инфилтративни, базосквамозни БцКК) у реактивно пропластични тип. Раноиндукована форма туморске строми као облик реакције на присуство канцерских гнезда, до појединачних канцерских ћелија, може имати миксоидан аспект, када се у ретикуларном дерму интерфасцикуларно, уз повећање величине фибробласта, депонују сулфатисани гликозаминогликани. Морфолошка организација ове муко-миксоидне туморске строми најчешће подсећа на организацију слузног везивног ткива. Она може заузимају положај релативно високо у површним деловима тумора, али се може наћи и на напредујућем, инвазивном фронту ових туморских лезија.

Муко-миксоидна туморска строма је, најчешће, карактеристика добро диферентованих типова БцКК, у првом реду суперфицијалних и солидних, а среће се и код нодуларних форми.<sup>83,115</sup> Овај тип туморске строми, који се може сматрати

раноиндукованом формом туморске строме, а која је најчешће локализована перинодуларно, састоји се од малобројних, углавном стелатних, некада издужених, вретенастих мезенхимоидних ћелија које се мартирају антигеном *CD90*, а скоро никада не показују имунореактивност према антигену *CD34*. Хистохемијским бојењима, ова зона се боји алцијан плавим у зелено, што указује на висок ниво сулфатисаних гликозаминогликана и протеогликана основне супстанце,<sup>180</sup> који су највероватније продукт секреције базалиомских ћелија туморских гнезда, као и индукованих везивноткивних ћелија туморске строме.

Имунолошки реактивна туморска строма<sup>65</sup> је присутна у свим испитиваним типовима БцКК и одликује се присуством ретикуларне строме, у чијим окцима су смештене имунокомпетентне ћелије. Имунолошко стромални одговор на присуство туморских гнезда БцКК може показати два морфолошка засебна, а некада и у комбинацијама, типа имунолошких инфилтрата: 1) моноцитно-лимфоцитни (ређе неутрофилно-моноцитни) и 2) лимфоплазмоцитни (са лимфобластном трансформацијом). Први представља супхроничну форму запаљенског одговора као показатељ ресопције/ремоделације некрозом/лизом ослобођених продуката током раста тумора, а други представља хронични запаљењски одговор до нивоа формирања секундарног имунолошког одговора, тј. до нивоа изградње органоидне творевине по типу минијатуризованог имунолошког органа, који нема фоликуларну организацију, има лихеноидни начин простирања, и који у себи поседује, због лимфобластне трансформације, особине герминативног центра фоликула, а по присуству бројних плазмоцита говори у прилог делу хуморалног одговора на присуство тумора. Имунокомпетентне ћелије нису показале својство мартирања на антигене *CD34* и *CD90*.

Дезмопластична/скирозна строма<sup>4,68,83,116</sup> се најчешће уочава уз инфилтративне и базосквामозне типове БцКК, где се презентује у виду обиља колагених влакана између којих су смештени издужени, скоро у правилном паралелном распореду постављени фиброцити. Овај тип туморске строме показује организацију свог екстрацелуларног матрикса ка фибрози, као одговор на присуство туморске масе. У БцКК у којима се приказује јасна морфолошка слика дезмопластичне/скирозне строме, увек се, у комбинацији са њом, уочавају и поља ране трансформације индуковане строме ка фибрози, под дејством тумора.

Рефракторна туморска строма<sup>65</sup> се махом налазила код биолошки агресивнијих форми испитиваних типова БцКК (нодуларни, инфилтративни, базосквामозни) и морфолошки се запажала у виду „заробљених“ снопова колагених влакана између којих се, хистохемијски, уочавала раноиндукована туморска строма са повећаним садржајем сулфатисаних гликозаминогликана и протеогликана. Овај тип туморске строме, карактеристичан за инвазивније типове БцКК, пружа наслућени увид о брзини раста тумора и ремоделације околног ретикуларног дерма. У случајевима фазе брзог и инвазивног раста епителне компоненте туморског раста, тумор «пресеца» нормалну строму, а ухваћени делови нормалног везивног ткива између туморских гнезда доживљавају компромитовање своје нутриције и улазе у атрофичне промене. Ове атрофичне промене се огледају у атрофично-индукцијским изменама које се манифестују првенствено у повећању величине фибробласта у интерфасцикуларним регионима, рашчлањивању снопова колагених влакана на примарне снопове и раст протеогликанске строме. Рефракторна строма указује на немогућност нормалног ретикуларног дерма да се одупре потенцијалу епителних туморских ћелија.

Репаративно/гранулациона строма се најчешће запажала у великим туморским гнездима солидног/цистичног БцКК, која су фокално подлегла некрози, али због свог периферног положаја нису постале цистичне формације, већ су инвадиране околним везивом.

Поред набројаних типова туморске строме, у ширем смислу, овде се могу додати још и соларна еластоза,<sup>95,117</sup> као један од најчешћих „пратилаца“ различитих типова БцКК, као и атрофично/компримовани дерм, који у суштини припада региону јукстатуморске коже.

Суперфицијални базоцелуларни карциноми чешће показују око туморских гнезда индуковани тип туморске строме који се одликује вишим целуларним индексом са негативним ванваскуларним маркирањем на *CD34*, као и *CD34* интензивно позитивним ендотелним ћелијама у крвним судовима, релативно дисперзног распореда. Тако *CD34* негативна индукована строма суперфицијалних БцКК релативно често бива окружена имунолошки реактивном туморском стромом, уобичајено сачињеном од лимфоплазмоцитног инфилтрата, у коме се осим мрежасто распоређених релативно широких *CD34* позитивних крвних судова не може видети друга врста имунопозитивности

према овом антигену. Са друге стране *CD90* имунореактивност се уочава на фибробластима перинодуларне строме, као и у везивоткивној потки реактивне строме, те се може говорити о „инверзној“ имунореактивности ова два имунохистохемијска маркера у суперфицијалним БцКК.

Солидно/цистични базоцелуларни карциноми коже, својом морфологијом и обрасцем имуноекспресије *CD34* и *CD90*, показали су извесну правилност маркирања са ова два антигена. Наиме, солидно/цистични БцКК имају релативно оскудну туморску строму између густо збијених режњева великих туморских гнезда. Присуство муко-миксоидне перинодуларне туморске строме се уочава увек око туморских лезија, а понекад је од саме туморске лезије одвојено лакуном. Фибробласти перинодуларне туморске строме никада не показују имунореактивност на антиген *CD34*, док, са друге стране, јако експримирају *CD90* антиген на својој површини. Оскудна интернодуларна туморска строма је најчешће индукованог типа и приказује исти образац маркирања као и перинодуларна туморска строма према антигенима *CD34* и *CD90*. У солидно/цистичним базоцелуларним карциномима коже, такође се могу уочити и поља миксоидне, као и репаративно/грануломатозне строме, нарочито на претпостављеним местима некрозе у великим туморским гнездима, док поља дезмопластично измењеног везивног ткива нису уочена.

Хетерогеност реакције која је запажена у туморској строми нодуларних БцКК на антигене *CD34* и *CD90*, као и односи различитих делова строме према више-мање, у цитолошком смислу, унификованим туморским гнездима, више кроз морфологију строме, а мање кроз морфологију епитела, приказује алтерацију до могућности повлачења паралеле или аналогије према нормалним стромално-епителним односима запаженим код оних који припадају нарочито односима виђеним код фоликула длаке.<sup>11,12</sup> Наиме, разноврсност облика и контура туморских гнезда, као и њихов међусобни просторни распоред, па и значајна хетерогеност у организацији везивоткивних елемената туморске строме (у смислу могућности варијација цитолошких особина, бројности ћелија, као и композиције екстрацелуларног матрикса) говоре највише у прилог могуће хетерогености и различитости порекла ових тумора (у смислу диференцијације према различитим деловима пиларног комплекса), али и хетерогености која припада могућности стромално-епителних односа које нуди туморска алтерација.



Испитивани случајеви инфилтративног и базосквामозног БцКК показују мешовитост различитих хистолошких типова туморске строме, али суштински, око својих туморских гнезда, на један хетерогени начин показују индуктивни тип строме, по типу миксоидне строме, који затим прелази у највећим делом заступљену реактивно пропластичну строму, која местимично задобија дезмопластични карактер. Одсуство имунореактивности антигена *CD34* на везивоткивним ћелијама туморске строме код испитиваних случајева инфилтративног и базосквामозног базоцелуларног карцинома коже се запажа на свим испитиваним патохистолошким узорцима, дајући мономорфну слику немаркираности строме *CD34* антигеном. *CD34* имунореактивност показују, у извесној мери, крвни судови, већег калибра, до нивоа артериола и венула, док се капиларни крвни судови не евидентирају. *CD90* имунореактивност је присутна на фибробластима перинодуларне и интернодуларне туморске строме, али се јасно запажа пад ове имунопозитивности, као и број маркираних ћелија у односу на друге патохистолошке типове БцКК. Могуће објашњење за пад ове имунореактивности лежи у чињеници да опада потенцијал даље диференцијације везивоткивних ћелија и да се оне диферентују ка фиброцитном ћелијском фенотипу, који је у складу са порастом фиброзног карактера екстрацелуларног матрикса.

Имунохистохемијска реактивност на антигене *CD34* и *CD90* показује специфични образац везивања, више везаног за типове туморске строме, а мање за патохистолошки тип БцКК. Та типска специфичност је опет, са друге стране, условљена чешћим присуством или мешавином различитих типова туморских строма који прате различите обрасце раста БцКК коже, као и контрастом имунохистохемијске реактивности или нереактивности тих строма, међусобно или према околним везивоткивним компонентама коже узорка. У начелу, код свих испитиваних типова БцКК фибробласти перинодуларне и интернодуларне туморске строме се не маркирају антигеном *CD34*. Изузетак од овакве имунореактивности се уочава код нодуларних БцКК, где је *CD34* имунореактивност делимично присутна на фибробластима перинодуларне и интернодуларне туморске строме. Са друге стране, *CD90* антиген показао је значајно веће присуство у туморској строми испитиваних патохистолошких типова БцКК, маркирајући фибробласте и перинодуларне и интернодуларне строме са падом имунореактивности у агресивнијим типовима БцКК (нодуларни, инфилтративни, базосквामозни).

У доступној литератури постоји консензус да се епителне ћелије БцКК не маркирају на антиген *CD34*.<sup>11,203,204</sup> Поједини аутори<sup>12</sup> наводе, међутим, да туморске ћелије агресивнијих, метатипских БцКК могу у извесном проценту показати фокалну *CD34* имунопозитивност на периферији туморских гнезда, али да се ова појава не уочава на периферијама свих туморских гнезда, као ни на свим испитиваним узорцима. Ови резултати су у складу са резултатима нашег истраживања, у којима није забележена *CD34* позитивност унутар базалиомских ћелија туморских гнезда. У појединим случајевима било је могуће уочити танке *CD34* цитоплазматске продужетке спљоштених фибробласта, као и јасно ограничена поља строме миксоидног изгледа унутар туморских гнезда, што би могло указивати на ремоделацију интратуморске строме након некрозе/дегенерације и у којој су се уочавале *CD34* имунореактивне ендотелне ћелије крвних судова, али је ванваскуларна имунореактивност била одсутна.

Кирхман и сар,<sup>11</sup> упоређујући *CD34* имунохистохемијску реактивност између БцКК и трихоепителиома, су уочили да се експресија антигена *CD34* јавља око туморске масе, али је одсутна на вретенастим ћелијама туморске строме између туморских гнезда. У раду је коришћено укупно 19 узорака БцКК, од којих 10 нодуларних, 6 суперфицијалних и 3 дезмопластична. Иста група аутора, испитујући експресију *CD34* антигена у морфеаформним БцКК, објавила је да се *CD34* имунопозитивност јавља у строми око туморских гнезда ових типова БцКК у око 30% презентованих случајева, што их је навело на закључак да у формирању туморске строме морфеаформних форми вероватно не учествују *CD34* позитивне стромалне ћелије које се уочавају око епидермалних деривата на хистолошким препаратима коже.<sup>188</sup> Кирхманов рад, који је истовремено представљао предлог имунохистохемијског диференцијално дијагностичког критеријума за утврђивање разлике БцКК према трихоепителиоимима, покренуо је читав низ морфолошких истраживања антигена *CD34* у стромалној и епителној компоненти БцКК. Међутим, већина аутора се ограничила на морфолошку детекцију *CD34* позитивности у туморској и јукстатуморској строми, са циљем прихватања или одбацивања Кирхманових диференцијално дијагностичких критеријума, при чему није прављена дубља анализа те позитивности у оквиру хистолошке архитектонике туморске строме.<sup>12,205,206,13,204</sup>

Кирхманова хипотеза о дијагностичком значају антигена *CD34* и његовом обрасцу експресије у БцКК, нашла је потпуну или делимичну потврду у радовима других

истраживача. Илуека, на малом узорку од 7 БцКК од којих су три била морфеаформног типа по патохистолошком типу, потврђује Кирхманове резултате.<sup>227</sup> Нејерт,<sup>205</sup> у приказу једног случаја базалоидног фоликуларног хамартома, два БцКК (нодуларни и фиброзирајући тип), као и једног узорка Пинкусовог тумора, подваријанте БцКК, које је користио као контролни материјал, потврђује одсутност *CD34* имунопозитивности у туморској строми. Међутим, требало би узети у обзир мали број испитиваних случајева БцКК који су обрађивани у претходна два наведена рада. Сенгул и сар,<sup>13</sup> који су на узорку од 30 БцКК (нодуларни, инфилтративни, суперфицијални и мешовити БцКК) испитивали *CD34* имунореактивност, наводе да је 9 узорака БцКК показало потпуну нереактивност према антигену *CD34*, док се у осталим случајевима запажала *CD34* имунореактивност у строми око туморске масе. Исти аутори наводе да *CD34* маркираност туморске строми између гнезда БцКК није била присутна. Резултати које су презентовали Рахим и сар.<sup>204</sup> указују на потпуно одсуство *CD34* имунохистохемијске реактивности у 6 од 20 испитиваних случајева БцКК (нодуларни, суперфицијални, солидно/цистични и инфилтративни БцКК), док на осталих 14 испитиваних узорака *CD34* имунореактивност приказивала се на фибробластима и ендотелним ћелијама крвних судова у туморској строми. Међутим, анализом приказане микрофотографије солитарног БцКК обојеног антигеном *CD34* јасно се уочава одсуство *CD34* имунореактивности у базалиомским ћелијама, али и у танком појасу миксоидне туморске строми, постављене уз туморско гнездо. *CD34* маркираност се уочава у везивном ткиву око тумора, које по нашем мишљењу пре припада зони јукстатуморске коже.

Прво оповргавање Кирхманове тезе о диференцијално дијагностичком значају антигена *CD34* уследило је у раду Верхеја и сар.<sup>207</sup> који су, на малом узорку од 7 БцКК, уочили *CD34* имунореактивност између туморских гнезда у 2 случаја. Бесараб и сар.<sup>208</sup> у покушају утврђивања значаја *CD34* антигена у диференцијално дијагностичке сврхе између трихоепителиома и БцКК наводе да је *CD34* експресија уочена у строми између туморских гнезда у 7% испитиваних узорака (коришћено је 15 узорака у раду), те да стога не представља поуздани маркер за диференцијалну дијагнозу између ова два стања. Свансон и сар.<sup>12</sup> нису уочили *CD34* имунореактивност у везивоткивним ћелијама суперфицијалних, нодулоцистичних и инфилтративних БцКК, одбацујући тезу да се антиген *CD34* може користити као диференцијално дијагностички маркер за БцКК. Са

друге стране, њихови резултати су били у складу са резултатима Кирхмана и сар.<sup>188</sup> везано за морфеаформне БцКК. Међутим, у раду су коришћени мали биопсијски узорци коже, што би значајно могло да утиче на недостатак целовитог увида у морфолошку експресију антигена *CD34*. У великој студији у којој су бојене биопсије 302 узорака БцКК коришћењем ткивних микроереја, Тебхерани и сар.<sup>209</sup> наводе да се *CD34* имунопозитивност уочавала само у 45% испитиваних случајева БцКК. Код 90 узорака уочена је *CD34* позитивност строме око туморских гнезда, док је у осталим случајевима читава строма била позитивна на антиген *CD34*. Међутим, имајући у виду употребљену методологију истраживања, која подразумева имунохистохемијско маркирање јако малих ткивних узорака, треба тумачити ове резултате са опрезом, јер немогућност сагледавања читаве туморске лезије може бити значајан ограничавајући фактор у анализи.

Анализом представљених радова уочљиво је да се наведени аутори нису бавили питањем хистолошке архитектонике туморске строме и обрасца *CD34* имунопозитивности унутар појединих типова БцКК, већ да су се углавном бавили дијагностичком употребом антигена *CD34* у диференцијалној дијагностици БцКК од других епителних тумора коже.

Порекло *CD34* позитивних фибробласта у туморској строми је и даље тема истраживања, будући да представљени докази указују на могућност активације локалних *CD34* имунореактивни фибробласта нормалне строме, као и на могућност њиховог регрутовања из удаљених ткива путем крвотока.<sup>183</sup> *CD34* група ћелија је веома хетерогена и обављају велики број функција битних за одржавање нормалне хомеостазе ткива. Једна од тих ћелијских популација има улогу у презентацији антигена и „припреми“ наивних Т лимфоцита за адекватни имуни одговор,<sup>210</sup> учествују у ремоделацији оштећеног ткива, као и у ангиогенези.

Претпоставке за могућу улогу експресије *CD34* антигена у приказивања степена агресивности туморске масе изнели су поједини аутори,<sup>183,211,212</sup> који су уочили смањење или одсуство *CD34* позитивности у туморској строми дукталних карцинома дојке, у односу на *in situ* дуктални карцином или нормалну кожу. Механизам губитка *CD34* позитивности на фибробластима туморске строме инвазивних лезија још увек је непознат. Познато је да активност појединих ензима, као што су матриксне металопроотеиназе могу утицати на уклањање *CD34* молекула из туморске строме.<sup>213</sup> Такође, утврђено је да под дејством фактора раста тумора *β1*, који је један од главних „активатора“ нормалних

фибробласта, долази до губитка *CD34* експресије и појаве експресије алфа глаткомишићног актина (АГМА) на фибробластима.<sup>183</sup> Улога активисаних фибробласта са новостеченим контрактилним способностима, вероватно се огледа у покушају стабилизације туморске лезије и спречавања њеног ширења.<sup>214</sup> Претпоставља се да новоформирану АГМА позитивни миофибробласти не задржавају имунолошке функције *CD34* позитивних фибробласта из којих су настали, као ни могућност стромалног ремоделовања и регулације ангиогенезе, што у великој мери може имати утицај на даље ширење и пропацију тумора.<sup>183</sup> Мада предложени механизам одсуства *CD34* позитивних фибробласта у туморској строми би могао да објасни одсуство експресије овог антигена у агресивнијим туморским лезијама, још увек је на нивоу претпоставке, тако да је неопходна његова потврда кроз даља експериментална истраживања.

Овде треба напоменути да туморске епителне ћелије карцинома дојке показују већи степен генетских алтерација, као и склоност ка развоју агресивнијих туморских клонова,<sup>215</sup> за разлику од базалиомских ћелија БцКК, које не показују такву врсту биолошког понашања. Изостанак ванваскуларне *CD34* имунореактивности туморске строми у скоро свим испитиваним патохистолошким типовима БцКК (осим делимично у нодуларном) указује на одсуство корелације биолошке агресивности БцКК и степена експресије антигена *CD34*, али свакако расте волумен *CD34* неактивне туморске строми.

Сен Мартин и сар.<sup>216</sup> су утврдили да се у многим карциномима, као што су карциноми дојке, плућа, колоне, простате, панкреаса и тироидне жлезде, али и у неким бенигним лезијама, као што је бенигна хиперплазија простате, дешава “регрутовање” *CD34* имунореактивних фибробласта у туморску строму. Даљим испитивањем васкуларне реакције из наведених органа *in vitro*, запазили су да се од васкуларних пулољака радијално одвајају фибробластолике ћелије које су поседовале исте имунофенотипске карактеристике као и детектовани стромални *CD34* имунореактивни фибробласти. Ово их је навело на закључак да је улога васкулатуре неопходна за нормалан развој туморске строми, те су предложили концепт «реактивне васкулатуре», као неопходног услова за трансформацију нормалне у туморску строму.

Присуство лимфоцитног инфилтрата у туморској строми БцКК указује да се током процеса раста тумора активирају, поред стромалних, и имунолошки механизми одбране организма. Мада су многи фактори укључени у хемотаксу и хоминг леукоцита у

туморску строму, показано је да *CD34* има кључну улогу у привлачењу еозинофилних леукоцита и мастоцита у туморски регион.<sup>210,217</sup> Значај имуног система у заштити од БцКК нарочито је дискутован у раду Карлсона и сар.<sup>218</sup> Наиме, током праћења импланта хуманих туморских ћелија БцКК у имунодефицијентне мишеве и праћења раста и агресивности новоформираних тумора утврђено је да БцКК, у случају недостатка адекватног имуног одговора, лако може да постане агресиван и да метастазира. У случајевима у којима су БцКК туморске ћелије имплантиране у имунокомпетентне мишеве или у мишеве којима недостаје Т-ћелијски одговор, није уочен рапидни раст и метастатски потенцијал БцКК. Такође, резултат ове студије указује на значај Б-ћелијског имуног одговора у превенцији туморског раста.<sup>218</sup>

Поред њихове улоге и одржавању екстрацелуларног матрикса, антигеној презентацији и ремоделовања туморске строме (строме уз туморска гнезда), *CD34* позитивни фиброцити изгледа да имају прогениторску улогу у мезенхимским ткивима, што је нарочито истакнуто кроз чињеницу да мноштво доминантно бенигнух тумора мезенхимског порекла има *CD34* позитивне фиброците. Међутим најинтригантнији аспект *CD34* имунореактивних фиброцита је њихова експресија *CD34*, сијаломуцина чије су функције до сада непотпуно схваћене. Код ендотелних ћелија постоје докази да *CD34* служи као лиганд *L*-селектина, што је неопходно у насељавању леукоцита у ткива ван крвних судова и лимфатичним органима.<sup>219</sup>

Улога *CD34* у туморској строми, насупрот овоме, је потпуно енигматска и остаје питање за многе претпоставке. Будући да *CD34* посредује у ћелијској адхезији,<sup>220</sup> могао би бити од посебног значаја при стабилизовању стромалне *CD34* позитивне ретикуларне мреже и на тај начин супротстављати се туморској ћелијској миграцији и инвазији ткива. С друге стране *CD34* ретикуларна мрежа могла би да буде водиља леукоцитној инфилтрацији преко хемокинске секреције и директне механичке интеракције. Прецизна сазнања о тој функцији и морфологији *CD34* имунореактивних фиброцита би значајно допринела разумевању хроничних болести, инвазивности и метастатског потенцијала карцинома, као и патогенези мекоткивних тумора. *CD34* имунореактивни фиброцити могу да буду употребљени као дијагностички показатељ чија процена би захтевала даља истраживања.<sup>190</sup>

Велико интересовање у истраживању канцера је показано за антиген *CD90* након доказа да код неких карцинома има улогу у супримирању тумора, док код других учествује у подстицању раста и експанзије тумора.<sup>72,171,172,221,222</sup> Бројни докази указују на важну улогу *CD90* у биологији канцера, подстицању раста и инвазивности тумора, те самим тим и развоју метастаза.<sup>72,171,172,221,222</sup>

Кавамура<sup>223</sup> је указао на присуство канцерских ћелија позитивних на *CD90* у епителоидном мезотелиому и аденокарциному плућа, док је *CD90* имунореактивност била одсутна у саркоматоидном мезотелиому и узорцима карцинома плућа, што га је навело на закључак да би *CD90* могао да послужи као дијагностички маркер у морфолошки нејасно дефинисаним случајевима ових карцинома. Пирози<sup>224</sup> је такође описао малу популацију туморских ћелија позитивних на *CD90* у карциному плућа, али није нашао везу између експресије *CD90* и прогнозе болести. Лу и сар.<sup>225</sup> су утврдили повећање протеина *CD90* за 73% у узорцима хепатоцелуларног карцинома (ХЦК) и уочили су да је повећана експресија *Thy-1* антигена у корелацији са старошћу пацијената, постојањем инфекције хепатитис Б вирусом и хистолошким степеном развоја карцинома, те да је најгора прогноза уочена код пацијената с највишим нивоом овог протеина. Из наведеног су закључили да повећана експресија *CD90* антигена има значајну улогу у развоју хепатоцелуларног карцинома. Сличне резултате изнели су Вонг и сар.<sup>226</sup> који су утврдили да *CD90* вероватно има улогу у ангиогенези и последичном ширењу тумора код ХЦК, што су доказали постојањем коекспресије *CD90* са *CD31* и васкуларног ендотелног фактора раста-1 (*VEGF-1*) у испитиваним случајевима ХЦК. Такође је утврђено да *CD90* антиген може послужити као маркер рецидивантности ХЦК, будући да му је експресија код рекурентних облика знатно израженија у поређењу с новонасталим случајевима ХЦК.<sup>172,227</sup>

Танг и сар,<sup>221</sup> који су испитивали *CD90* имунопозитивност у езофагеалном сквамозноћелијском карциному (ЕСЋК), утврдили су да се *CD90* антиген значајно експримира у ткиву већине примарних ЕСЋК, у односу на контролне узорке. Култивисањем ћелија ЕСЋК, које су на својој површини експримирале *CD90* антиген у *in vitro* условима, установили су да *CD90* позитивне ћелије имају повећану способност самообнављања, способност иницијације тумора када се убризгају експерименталним животињама, као и способност диференцијације и инвадирања околних и удаљених ткива.

Лоба и сар,<sup>171</sup> коришћењем технике *PCR* у реалном времену за одређивање нивоа експресије *mRNK* у канцерским ћелијама карцинома дојке, утврдили су да је *mRNK* за *CD90* антиген присутан у значајно већој мери у високо малигној и инвазивној *Hs578-T* ћелијској линији хуманих карцинома дојке, у односу на нетуморигене или слабо туморигене ћелијске линије. Описани резултати навели су их на закључак да је експресија *CD90* антигена у директној позитивној корелацији са повећаном агресивношћу и малигним потенцијалом ових карцинома. Сличне резултате, везане за директну корелацију експресије *CD90* антигена и малигнитета и агресивности карцинома дојке су касније у својим истраживањима потврдили и други аутори.<sup>228,215</sup>

Доненберг и сар.<sup>215</sup> су изнели интересантна запажања везана за позитивност *CD90* антигена у карциному дојке, након маркирања ткивних пресека дукталног карцинома дојке на антиген *CD90*. Наиме, они су идентификовали малу популацију *CD90* имунопозитивних канцерских ћелија на периферији туморских гнезда око које су се уочавали *CD90* позитивни фибробласти, смештених уз саму ивицу туморских гнезда, као и позитивне стромалне васкуларне ћелије, који су заједно формирали фронт реактивне строме. *CD90* имунореактивне ћелије на периферији туморских гнезда су показивале сличне карактеристике као и нормалне базалне дукталне прогениторне ћелије, те су претпоставили да су управо ове *CD90* имунореактивне ћелије одговорне за раст и прогресију тумора.

У карциному простате, као једном од најчешћих малигнитета у мушкој популацији старије доби, такође је интензивно испитивана експресија *CD90* антигена. Он се овде најјаче експримирао у деловима јукстатуморског ткива, и то у највећој мери у туморским фибробластима који су одвајали туморску масу од околног, хистолошки нормалног перитуморског ткива.<sup>222,229,230</sup>

*CD90* позитивни фибробласти су у карциномима дојке и простате означени као једна од кључних компоненти за даљу прогресију и раст тумора. Зао и сар.<sup>231</sup> су у карциному простате идентификовали две популације *CD90* позитивних ћелија, које су се разликовале по интензитету експресије *CD90* антигена. Само фибробласти туморске строме који су показивали јаку експресију *CD90* антигена имали су способност секреције бројних тумор-промовишућих и проинфламаторних молекула у високим концентрацијама, као што су интерлеукин 6 (*IL6*), *CXCL12*, *VEGFA*, *FGF2*, *SFRP1*, *CCL5*, *HGF*, *IGF1* и



*SI00A4*. Порекло *CD90* позитивних фибробласта туморске строме још увек представља једно од нерешених питања. Мада су поједини аутори мишљења да мултипотентне мезенхимске ћелије из циркулације не доприносе општем „пулу“ фибробласта туморске строме у карциномима дојке<sup>183</sup> или карциному простате,<sup>231</sup> постоје и они који сматрају да су ММТ вероватни извор фибробласта туморске строме.<sup>183</sup>

У доступној литератури је, такође, могуће пронаћи податке о присутној експресији *CD90* антигена у туморским ћелијама менингеома, где је његова појачана експресија у директној корелацији са повећаном агресивношћу и склоности ка метастазама,<sup>232</sup> као и у глиобластомима.<sup>233</sup>

Мада изложени резултати аутора који су се бавили обрасцем експресије *CD90* антигена углавном указују на директну позитивну корелацију *CD90* и агресивности као и малигног потенцијала тумора, у појединим туморима је доказано да *CD90* антиген има тумор супресорски ефекат. У истраживањима *CD90* имунопозитивности туморских ћелијских линија изолованих из назофарингеалних карцинома утврђено је да *CD90* експресија изостаје или је смањена у већини примарних и метастатских ћелијских епителних линија. Индуковање *CD90* експресије у овим ћелијским линијама довело је до смањене способности канцерских ћелија да формирају колоније *in vitro* при чему се смањивао и њихов метастатски потенцијал.<sup>234</sup> Слична запажања су евидентирана и у карциномима оваријума, након трансфера хромозома 11 у хуману ћелијску линију *SKOV-3* изоловану из примарног карцинома јајника, где је индукција *CD90* експресије довела до супресије раста тумора. Даљим истраживањима утврђено је да само нетуморигени клонови ове ћелијске линије показују површинску експресију *CD90* антигена.<sup>72,235,236</sup>

Анализом патохистолошких узорака различитих типова БцКК, утврдили смо да се *CD90* никада не експримира у базалиомским ћелијама туморских гнезда. Уочљиво је, међутим, да у претходно изложеним запажањима других аутора, који су испитивали *CD90* позитивност у различитим другим канцерским лезијама, доминира став да је повећање *CD90* имунореактивности у канцерским ћелијама у већини карцинома директно повезано са његовом агресивношћу и високим метастатским потенцијалом, као и лошом прогнозом.<sup>171,221,223</sup> Можемо претпоставити да је одсуство експресије *CD90* антигена на базалиомским ћелијама БцКК повезано са његовим малим инвазивним и метастатским потенцијалом, као и добром прогнозом. Чињеница да су БцКК споро растући тумори који

изузетно ретко метастазирају<sup>45</sup> доприноси нашим запажањима. Такође нисмо уочили ни у једном од испитиваних случајева *CD90* позитивност у покровном и интерфоликуларном епидерму, као ни у епителним ћелијама фоликула длаке, који се најчешће наводе као могући извори настанка БцКК. Са друге стране, туморска строма се у скоро свим испитиваним патохистолошким типовима приказивала као *CD90* имунореактивна, уз уочени пад ове позитивности у биолошки агресивнијим формама БцКК (нодуларни, инфилтративни, базосквამозни). Ова позитивност заснива се у највећој мери на *CD90* имунореактивним перинодуларним и интернодуларним фибробластима туморске строме, као и везивоткивним ћелијама у адвентицији крвних судова. Уз туморска гнезда инфилтративних и базосквَامозних БцКК било је могуће уочити присуство *CD90* имунореактивних издужених, спљоштених ћелија са еухроматичним једрима, које су присно пратиле контуру туморских гнезда. Својом морфологијом ове су ћелије највише подсећале на телоците, који се нормално могу уочити у адвентицијалном дерму, али које нису имунореактивне на *CD90*.<sup>237</sup> Телоцити се могу наћи у туморској строми, у присном контакту са туморским гнездима, код БцКК и ПцКК. Претпоставља се да у нормалној кожи телоцити<sup>238</sup> имају улогу у међућелијској сигнализацији на тај начин што формирају ћелијске спојеве сличне синапсама између себе (хомоцелуларни спој) или са другим ћелијама, као и елементима екстрацелуларног матрикса (ендотелне ћелије, Шванове ћелије, фибробласти, мастоцити, али и колагена и еластична влакна). За разлику од телоцита нормалне коже, телоцити присутни у БцКК формирају ретко хетероцелуларне спојеве (скоро никада са ендотелним ћелијама, мастоцитима и туморским ћелијама), што вероватно доводи до поремећаја у ћелијској сигнализацији у туморској строми, а самим тим и у читавој туморској маси.<sup>238</sup> Међутим, треба узети у обзир да су мастоцити и крвни судови у туморској строми удаљени од туморских гнезда.

Будући да је *CD90* значајно присутнији као антиген у туморској строми боље диферентованих типова БцКК, да је његово присуство смањено и хетерогене дистрибуције код нодуларних, а да затим значајније опада код инфилтративних до базосквَامозних, код који се одржава у виду једног узаног појаса, ширине 1-2 туморске ћелије око туморских гнезда, може се претпоставити смањење његове реактивности указује на пад имуномодулаторних механизма туморске строме, односно паду њене способности да

призива и управља инфламаторним одговором, као што је то наведено у раду Кумаса и сар.<sup>239,240</sup>

Један од показатеља хетерогености фибробласта је сазнање да постоје две популације фибробласта у односу на експресију *CD90* антигена.<sup>167,192,239–241</sup> Утврђено је да обе популације фибробласта, *CD90* реактивне и *CD90* нереактивне, имају способност секреције проинфламаторних цитокина, али да само *CD90* позитивни фибробласти имају способност секреције моноцитног хемотактичког протеина-1 који је одговоран за регрутовање моноцита, меморијских Т лимфоцита и дендритских ћелија, као и способност секреције простагландина *E2*.<sup>240,239</sup> Позитивност фибробласта трансформационе зоне ретикуларног дерма вероватно је последица регрутације *CD90* позитивних фибробласта у зону око тумора, у циљу репарације настале лезије. У прилог овоме иде и често присуство лимфоплазмоцитног инфилтрата уз трансформациону зону. Повећан број *CD90* позитивних фибробласта и регрутације на место инфламације из околног ретикуларног дерма би могло да објасни и падајућу *CD90* стромалну позитивност око трансформационе зоне ретикуларног дерма.

Једно од запажања у нашем раду односило се на чињеницу да се *CD90* позитивност запажала око већих васкуларних структура, којима би се могла приписати улога „петелки“, а које се као јако позитивне адвентиције могу уочити и на извесној удаљености од транзиционе зоне и унутар структура *CD90* немаркираног нормалног дерма околне коже (у овом случају дубље, према хиподерму). Бројна истраживања указала су на постојање *CD90* имунореактивних ћелија у адвентицијама већих крвних судова, као и око најмањих крвних судова и лимфних капилара, при чему се ради о хетерогеној ћелијској популацији која обухвата периците, васкуларне глатке мишићне ћелије и мултипотентне мезенхимске ћелије, које је, услед недостатка адекватних маркера, немогуће разликовати на хистолошким пресецима.<sup>242</sup> Имајући у виду наведене чињенице, не искључујемо могућност да би *CD90* имунореактивне ћелије адвентиција већих крвних судова, као и *CD90* имунореактивне ћелијске популације око најмањих крвних судова и лимфних капилара у извесној мери могле да представљају резервоар *CD90* позитивних фибробласта у јукстатуморском региону коже.

Сараманиего и сар.<sup>243</sup> идентификовали су три субпопулације мезенхимских ћелија у малигном меланому, уз употребу два мезенхимска маркера: фибробластни активациони

протеин (ФАП) и *CD90*. У самој туморској маси су биле присутне  $\text{ФАП}^+ \text{CD90}^-$  мезенхимске ћелије, у перитуморској строми  $\text{ФАП}^+ \text{CD90}^+$  мезенхимске ћелије, док је око крвних судова била присутна популација периваскуларних мезенхимских ћелија (перицити) који су испољавали  $\text{ФАП}^- \text{CD90}^+$  фенотип. Експанзијом изолованих *CD90* ћелија из малигног меланома, установили су да ове ћелије показују стабилан *CCL2* секреторни фенотип. *CCL2* или моноцитни хемотактички протеин-1 је кључан у регрутацији меморијских Т лимфоцита, дендритских ћелија и макрофага у поље запаљења. Ови резултати су у складу са претходно изнесеним доказима Кумаса и сар.<sup>240</sup> да, за разлику од *CD90* негативних фибробласта, *CD90* позитивни фибробласти имају способност секреције моноцитног хемотактичког фактора-1.<sup>239</sup> Сараманиего, у свом раду, претпоставља да је улога *CD90* негативних ћелија уочених у туморским лезијама малигнух меланома у организацији стромалне матрице која, кроз контакт са околним *CD90* имунопозитивним фибробластима, промовише инвазију туморске лезије запаљењским ћелијама.<sup>243</sup> Имунолошки процеси који доводе до појаве запаљењских ћелија у тумору су, међутим, вероватно много разноврснији и *CD90* је само једна од карика укључена у тај механизам. Доказе за овакву тврдњу износи Бомон,<sup>244</sup> који је установио да и неки други ћелијски типови имају способност „привлачења“ запаљењских ћелија у подручје тумора, у првом реду леукоцита и макрофага, механизмом који је независан од *CCL2* сигналног пута. Такође, инкорпорација лимфоцита у интратуморско подручје у великој мери зависи од организације екстрацелуларног матрикса.<sup>244</sup>

Запажања наведених аутора би у извесној мери могла да објасне присуство лимфоплазмоцитног инфилтрата присутног у зонама са високим садржајем *CD90* имунопозитивних фибробласта, као што су туморска строма, трансформациона зона ретикуларног дерма и око крвних судова, али и у деловима туморске строми у којој је *CD90* имунопозитивност слабијег интензитета (као што је туморска строма инфилтративних и базосквამозних БцКК). Одсуство лимфоплазмоцитне инфилтрације у туморским гнездима БцКК, која су често окружена инфилтратом различите развијености, вероватно је резултат начина организације екстрацелуларног матрикса интратуморске строми, као и наглашена епителоидна организација самих туморских гнезда.

У стању мировања ендотелне ћелије се не боје на *CD90* антиген. Ова запажања су махом базирана на анализи имунохистохемијски бојених узорака коже на антиген

*CD90*.<sup>194,245</sup> *CD90* имунопозитивност се на ендотелним ћелијама може уочити само у ткивима у којима се одиграва инфламација или ангиогенеза.<sup>194,246</sup> Такође, присуство *CD90* позитивности на ендотелним ћелијама уочено је код јако агресивних карцинома и верује се да је активација *CD90* у ендотелним ћелијама један од предуслова за метастазирање тумора.<sup>247</sup> Поједини аутори наводе *CD90* имунопозитивност као иманентно својство ендотелних ћелија, али овде треба имати у виду да је већина оваквих запажања заснована на анализи ендотелних ћелија у *in vitro* условима.<sup>194,246</sup>

На испитиваним узорцима БцКК нисмо уочили *CD90* имунопозитивност на ендотелним ћелијама крвних и лимфних судова у дерму и хиподерму. Такође, у туморској строми појединих патохистолошких типова БцКК и у трансформационој зони ретикуларног дерма уочен је значајно већи број крвних судова у односу на околни, нормални дерм, што би могло да говори у прилог ангиогенези у БцКК. У прилог нашем запажању иду резултати бројних радова у којима је доказана ангиогенеза у БцКК.<sup>248,202,249</sup> Мада се већина аутора слаже да је најизраженија ангиогенеза присутна у агресивнијим формама БцКК, у доступној литератури је мало радова који се баве механизмом ангиогенезе у БцКК. Постоје експериментални докази да циклооксигеназа-2 туморских макрофага, као и интерлеукин-6 могу индуковати секрецију базичног фибробластног фактора раста и васкуларног ендотелног фактора раста од стране базалиомских ћелија, који се сматрају кључним факторима у иницирању процеса ангиогенезе у БцКК.<sup>249,250</sup> Иако у доступној литератури нисмо нашли радове који су се бавили утицајем туморских фибробласта на ангиогенезу у БцКК, интересантно је запажање Кумаса да хумани *CD90* негативни фибробласти изоловани из женског репродуктивног система имају способност секреције циклооксигеназе-2.<sup>240</sup>

У доступној литератури мало је радова који су се бавили „пољем канцеризације“, тј феноменом трансформације/транзиције јукстатуморске коже, при чему је испитивана улога епителних компоненти у овом процесу, док везивоткивни елементи нису значајније обрађени.<sup>251,252</sup> Поље раста тумора исказано кроз промену морфологије стромалних компоненти околне коже (индуковани регион дерма око туморске масе) испитиваних типова базоцелуларних карцинома коже (суперфицијални, солидно/цистични, нодуларни, инфилтративни и базосквामозни) је релативно уско и у нашем истраживању је означено као јукстатуморска транзициона или трансформациона зона. Промене у том региону су на

границе светлосномикроскопске хистолошке и цитолошке детектабилности и могу се манифестовати у виду директног, физичког утицаја тумора на шири регион околне коже, а мање, ако не и уопште, „индуктивног“ утицаја на околину или до микроскопски видљивог нивоа опште предиспозиције целог испитиваног кожног узорка. Степени светлосномикроскопске детектабилности ове зоне показују градицију пораста од рутински припремљених хематоксилин-еозинских, преко хистохемијских (модификована Моватова пентахромска метода<sup>180</sup>), до ширег простирања (на цитолошком нивоу) имунохистохемијске обележености везивноткивних ћелија дерма (фибробласта и фиброцита – више ретикуларног, мање папиларног дерма), више у латеро-латералном смислу, а мање према хиподерму. Томе се додаје да базоцелуларни карциноми коже човека инфилтративнијих образаца раста (нодуло-инфилтративних и базосквამозних) могу имати наизглед нешто шири и неправилнију зону трансформације структура везива, у првом реду ретикуларног дерма уз појаву раноиндуковане мукоидне строге у интерфасцикуларно-еластично-васкуларном делу ретикуларног дерма, у односу на главницу туморске масе, чак и на микроскопски значајним удаљеностима. Међутим, модификованом Моватовом пентахромском методом могуће је запазити присуство микротуморских гнезда БцКК сачињених од базалиомских ћелија мањих димензија у односу на ћелије туморске масе. У тим регионима, долази до поремећаја архитектонике у првом реду дерма ретикуларног дерма, у смислу раслојавања организације фиброзног везивног ткива, и смањења ширине секундарних фиброзних фасцикулуса. Одмицањем процеса наведене промене се продубљују, па се може уочити раслојавање и рашчлањивање секундарних снопова колагених везивноткивних влакана на примарне, што је прћено њиховом даљом атрофијом и појавом везивноткивних ћелија између њих захваљујући повећању ширине интерфасцикуларно-еластично-васкуларне компоненте дерма, уз њену квалитативно-квантитативну измену која може ићи и до трансформације према индукованој туморској строми, која се карактерише релативним порастом броја фибробласта, њихове активације (повећање величине ћелија, повећање једра и еухроматизам једра), појавом волуминозније изразито алцијан-плаво позитивне основне супстанце (сулфатисани гликозаминогликани) и смањењем еластичних везивноткивних влакана.

Транзициона зона у перитуморској кожи (постављена између спољашње границе туморске масе и остатка коже), у морфолошком смислу је неупадљиви регион око туморских маса испитиваних типова БцКК, у том смислу да се, осим у случају солидно/цистичних БцКК, на граници туморских маса не формира *CD34* и *CD90* истакнути имунореактивни регион. Код солидно/цистичних БцКК се формира компримовани-атрофични околни дерм који показује интензитетом и густином *CD34* и *CD90* имунореактивности засебну зону. *CD34* имунонегативност туморске строге прави јасан контраст према јачој *CD34* имунореактивности ретикуларног дерма, а код *CD90*, већа имунореактивност у туморској строми стоји према слабијој *CD90* имунореактивности ретикуларног дерма у околини, а сама зона трансформације је минимална. Једини наговештај шире трансформационе зоне у кожи је појава *CD34* имунореактивних малих крвних судова у подручју индукованог папиларног дерма. Код нодуларних, инфилтративних и базосквамозних базоцелуларних карцинома коже, трансформациона зона може показивати већу ширину, у односу на солидно/цистичне, при чему се јавља тенденција пада њене структурисаности и ограничености.

*CD34* и *CD90* имунореактивност показује варијације по питању своје дистрибуције унутар нормалних и неопластично алтерисаних структура испитиваних узорака коже, како по локализацији, тако и по питању интензитета имунолошке реактивности. Они показују скоро инверзни однос у туморској строми, где је *CD90* имунопозитивност присутна у перинодуларној строми, а *CD34* је одсутна из тог региона. У нормалној кожи то својство инверзности огледа се на нивоу малих крвних судова где је *CD34* ендотелно присутан, а *CD90* у везивоткивним ћелијама адвентиција крвних судова. Међутим, места њихове колокализованости у нормалној кожи су значајно чешћа, и то у периаднексалном дерму који прати одговарајуће епидермисне деривате. Колокализација *CD34* и *CD90* имунореактивности се уочава у истмичном и пилосебацеалном делу фоликула длаке, око мешкова лојних жлезда (при чему је ту интензитет *CD90* имуноекспресије слабије изражен у односу на *CD34*), као и око секретних клубади мерокриних знојних жлезда. Поред овога, коекспресија ова два антигена се уочава у адвентицијалним ћелијама већих крвних судова дерма и хиподерма. Наша запажања везана за маркирање структура нормалне коже антигенима *CD34* и *CD90* у складу су са запажањима других аутора.<sup>185,189,199,9,253,186</sup>

Посебно је интересантан налаз присуства *CD34* имунореактивности уочен у епителним ћелијама спољашњег омотача фоликула длаке, као и у популацији издужених перифоликуларних ћелија око средишњем делу фоликула длаке, на малом одстојању. Наш налаз је у складу са резултатима Поблеа и сар.<sup>254</sup> који су приказ ове имунореактивности представили у свом раду везаном за испитивање епителних компоненти коже.

Дермални фибробласти у значајно већој мери показују реактивност према антигену *CD34* у односу на антиген *CD90*, који у маргиналним деловима коже ретикуларног дерма је скоро потпуно одсутан са фибробласта/фиброцита. Уочљиво је да се ова два антигена скоро никада не експримирају на епителним ћелијама епидерма и аднекса коже (са изузетком *CD34* позитивних ћелија спољашњег омотача фоликула длаке), већ на ћелијама везивног ткива, које се хистолошки презентују сличном морфологијом, у виду издужених, махом биполарних ћелија са елонгираним еухроматичним једром. Такође, експресија ова два антигена је забележена у перимизијумским ћелијама мишића кострешника и у фасцикулусима периферних нерава у хиподерму, где *CD90* показује експресију на нивоу Шванових ћелија и ретких перинеуријалних фиброцита, док *CD34* маркира ендотелне ћелије крвних судова унутар фасцикулуса.

У констелацији одсутности научних радова посвећених, у нашим резултатима запаженог присуства *CD90* имунопозитивности перимизијумских ћелија мишића кострешника, може се истаћи приближан рад који говори о ММТ присутним у саставу мишићног ткива, мање у ендомизијуму, а више у перимизијуму скелетног мишићног ткива.<sup>255</sup>

Дистрибуција *CD34* имунореактивности и њен нарочито предилекциони распоред унутар и на границама ретикуларног дерма показује један „чуварски“ образац дистрибуције овог антигена, где се „чуварско“ односи на интегритет и ентитет ретикуларног дерма. Наиме, његова дистрибуција до субпапиларног региона, али његово апсолутно одсуство у нормалном папиларном дерму; његово присуство у граничном делу папиларног дерма према инфундибулumu длаке, али одсуство у периаднексалном дерму који прати ову епителну структуру; његово присуство уз фоликул длака, али не у фиброзном омотачу фоликула; његово присуство у остатку структура фоликула длаке, али не и у папили булбуса длаке говори о њему као о маркеру који представља „скелетну“, али и „оклопну“ дистрибуцију ретикуларног дерма. Свакако, он је јасни показатељ границе



која се и у морфолошком смислу може повући између два ентитета на којима је и Рид<sup>22</sup> инсистирао, а то су ентитети адвентицијалног и ретикуларног дерма. У случају антигена *CD34* то разграничење које би се другим методама могло да препознаје у финесама, овде је упечатљиво оцртано. Приде, овде описана по први пут у научној литератури присутност структура влакнасте морфологије, а обележених антителима на антиген *CD34* у интерстицијуму секундарних снопова колагених влакана фиброеластичног везивног ткива ретикуларног дерма, као и на мембранама оближњих везивноткивних ћелија у интерфасцикуларном простору, намеће могућност да су и те влакнасте структуре делови тих ћелија, а да је то још један доказ блиске и суштинске прожетости и потпоре коју специфично чине *CD34* фибробластоидне ћелије у ретикуларном дерму.

У доступној литератури је мало података који се односе на експресију *CD90* антигена у нормалној хуманој кожи. Вацулик и сар.<sup>10</sup> наводе да се, на криопресецима нормалне хумане коже, која је затим имунохистохемијски бојена на *CD90* антиген, може уочити *CD90* имунопозитивност у појединачним стромалним ћелијама дерма, као и у периваскуларним и васкуларним стромалним ћелијама и појединачним базалним кератиноцитима епидерма. Вецел,<sup>194</sup> који је такође испитивао криостатске пресеке нормалне хумане коже, наводи да се *CD90* позитивност уочава на дермалним фибробластима, док су кератиноцити и ендотелне ћелије у потпуности негативне на *CD90* антиген. Накамура и сар.<sup>195</sup> су уочили *CD90* имунопозитивност у ћелијама епидермиса мишева. Међутим, при интерпретацији ових резултата треба имати у виду да је *CD90* имунохистохемијска анализа коже мишева вршена тек након инфузије обележених кератиноцита који су претходно култивисани *in vitro*. Хонг и сар,<sup>14</sup> који су се бавили имунохистохемијским испитивањем *CD90* антигена у здравој и оштећеној кожи мишева, уочили су *CD90* имунопозитивност у стромалним ћелијама дерма и хиподерма, уз запажање да су ове ћелије биле бројније у оштећеној кожи. У овом раду међутим, није наведена специфична локација *CD90* имунопозитивних ћелија у оквиру хистолошких одељака коже.

Наши резултати су у складу са резултатима Вецела и Хонга,<sup>194,14</sup> имајући у виду да је на нашим узорцима *CD90* имунопозитивност запажена на стромалним ћелијама дерма и хиподерма. Такође, нисмо уочили *CD90* имунопозитивност на кератиноцитима. Интересантно је да нико од наведених аутора није навео присуство *CD90*

имунопозитивности у нервним елементима хиподерма, која је јасно и увек била присутна на нашим узорцима.

Иако је дуго сматран антигеном хематопоеетских матичних и прогениторских ћелија, *CD34* антиген је у последње време идентификован као један од маркера стромалних мултипотентних мезенхимских ћелија са широком анатоомо-хистолошком дистрибуцијом у бројним микроструктурама људског организма.<sup>9,187</sup>

О улози антигених структура, као специфичном темпороспацијалном обележивачу конкретних ћелијских фенотипова и као, универзалном и стално константном, непроменљивом показатељу одређене ћелијске популације у контексту организације ткива, готово да се уопште не може говорити са сигурношћу када се узме у обзир да једна антигена структура, као што је *CD34*, годинама узимана првенствено као показатељ ендотелне васкуларне ћелијске популације, затим хематопоеетских стромалних ћелија, дендритичних ћелијских популација коже, па и фибробластних ћелијских популација. Тврдњи о немогућности универзалне примене једног таквог маркера у циљу специфичног обележавања могло би да се дода још и веома детаљно образложење које су Побле и Хименез<sup>256</sup> дали у свом раду посвећеном имунохистохемијској дистрибуцији антигена *CD34* и *CD10* код длачних фоликула фетуса и одраслих. Као несумњиви доказ о присуству *CD34* антигена и у ћелијским мултипотентним мезенхимоидним популацијама говоре и њихови докази који приказују високу *CD34* позитивност у дермалном кондензату недиферентованог дерма, а испод епителних клица будућих длачних фоликула.

Испитивање мултипотентних ћелија у кожи до сада се махом сводило на доказивање епителних ћелија које имају својство обнављања фоликула длаке и епидерма, те је мало радова у доступној литератури који се баве проблемом стромалних мултипотентних ћелија коже.<sup>40,164</sup> У новије време, идентификовано је и неколико стромалних ћелијских популација које показују својство мултипотентности и које се налазе углавном у региону периаднексалног дерма, а одговорне су за репараторне и регенеративне процесе у кожи током оштећења.<sup>257,258</sup> Потребно је рећи да је комплексност тих ММЋ много већа, а да су коришћени маркери далеко испод задатка који се намеће у истраживању ових ћелијских популација.

Претпоставља се, наиме, да ћелије пилосебацеалног канала и спољашњег омотача фоликула длаке (еквивалент квржишном региону фоликула длаке мишева) поседују

својство обнављања епителних структура длаке и интерфоликуларног епидерма.<sup>259</sup> Ћелије квржишног региона фоликула длаке мишева имају способност обнављања и неепителних структура у кожи, али за ћелије спољашњег омотача фоликула длаке код људи то још увек није доказано.<sup>40,260</sup>

Фибробласти су доста дуго били занемарени ћелијски конституент дерма, за које се сматрало да представљају унипотентну ћелијску популацију. Недавна истраживања указала су на својство мултипотентности дермалних фибробласта ка мезодермалним ћелијским линијама (адипогена, остеогена, хондрогена), али и ка ектодермалним (неурони) и ендодермалним (инсулин секретујуће ћелије, хепатоцити).<sup>47,258,261</sup> Иако су дермални фибробласти ћелије са ограниченим животним веком (у *in vitro* условима живе око 40 ћелијских пасажа), нови подаци везани за њихову функцију откривају да су ове ћелије од велике важности не само за одржавање нормалне архитектонике везивног ткива, већ и за одржавање нормалне ткивне хомеостазе, у процесима репарације и регенерације. Порекло дермалних фибробласта представља још увек неразјашњено питање. Док поједини аутори сматрају да се ради о стромалним ћелијама костне сржи које су мигрирале крвотоком и населиле дерм,<sup>262</sup> други сматрају да су њихове прогениторне форме присутне у самом дерму.<sup>47</sup> На испитиваним узорцима перитуморске коже различитих типова БцКК уочљиво је велики број *CD34* маркираних фибробласта чија је морфологија у опсегу од биполарне до дендритичне. Ове ћелије, чији ћелијски наставци се могу уочити и између примарних снопића секундарних везивоткивних снопова, дају специфичну текстуру *CD34* имунореактивности ретикуларног дерма. Са друге стране *CD90* имунореактивни фибробласти су у много мањем броју присутни у ретикуларном дерму и са слабијом имунохистохемијском реакцијом, што указује на рестриктивност антигена *CD90* у обележавању фибробласта, тј. његова вероватна особина је да маркира само одређене имунореактивне/имуномодулаторне фибробластне популације.

Литературни подаци такође указују и на „мултипотентне“ особине везивоткивних ћелија око секреторијских клубади мерокриних знојних жлезда.<sup>263,264</sup> Леунг и сар.<sup>263</sup> су показали да стромалне ћелије око клубади мерокриних знојних жлезда мишева имају својство реактивности на боју *H2BGFP*, што се сматра знаком мултипотентности. Ове ћелије су показале високи степен пластичности и способност одржавања хомеостазе самих

гландуларних структура, као и својство обнављања епидерма у случајевима пролонгираног зарастања рана.

Као још један од могућих маркера мултипотентности се наводи и нестин, чија је примена до скоро била ограничена на маркирање нервних ћелија и неуралних прогенитора.<sup>257,265</sup> У раду Тиедеа и сар.<sup>257</sup> наводи се да је експресија нестина у нормалној кожи човека уочена у интрамезенхимским одељцима, првенствено око фоликула длаке, лојних и знојних жлезда. Интересантно је, међутим да фибробласти ретикуларног дерма не показују имунореактивност према нестину, узевши у обзир саопштене литературне податке да ретикуларни дерм садржи мали проценат мултипотентних мезенхимских ћелија, као и чињеницу да дермални фибробласти показују својство диференцијације ка другим ћелијским типовима мезодермалне, али и ектодермалне и ендодермалне ћелијске лозе. Могуће је да су дермални фибробласти другачијег порекла у односу на маркиране мезенхимоидне ћелије нестином, или да представљају диферентованију ћелијску популацију, која је током процеса ћелијског сазревања изгубила експресију овог антигена. Наведени резултати се у извесној мери поклапају са резултатима нашег рада везано за маркирање *CD34* и *CD90* имунопозитивних ћелија у перитуморској кожи различитих патохистолошких типова БцКК.

Имунохистохемијско присуство антигена *CD34* и *CD90* у непосредној околини туморских гнезда у дубоким регионима туморских маса инфилтративних типова БцКК, као ни интензитет реактивности на антиген *Ep-CAM* нису поуздани показатељи степена одстрањености тумора на ивицама ресекције, као што то хистохемијско доказивање сулфатисаних гликозаминогликана, посебно у дубљим регионима ретикуларног дермаи хиподерма, то може бити. Наиме, хетерогеност и нижи степен интензитета маркирања на *CD90*, нарочито мањих димензија, уз општи високи степен присуства *CD90* и његове релативно могуће и широке дистрибуције у перитуморском региону, затим одсуство *CD34* перинодуларно, као и тежња ка паду имунохистохемијских обележавања *Ep-CAM*-а са *BerEP-4* са повећањем сквамозне диференцијације код инфилтративних типова БцКК доводе до умањења дијагностичког значаја оваквог облика маркирања самих туморских гнезда, или перинодуларних „обележивача“, као што су споменути маркери туморске строме. Са друге стране присуство сулфатисаних гликозамоногликана, протеогликана, основне супстанце, како раносекретоване од стране самих базалиомских ћелија туморских

гнезда, тако и од стране раноиндукованих везивноткивних ћелија у перинодуларном окружењу (нарочито у интерфасцикуларним просторима ретикуларног дерма), могу бити далеко значајнији показатељ присуства минијатуризованих туморских гнезда у дубљим деловима ретикуларног дерма и хиподерма, у којима присуство сулфатисаних гликозаминогликана и протеогликана у нормалним стањима нема свог места. Ова маркираност присуства туморских гнезда је утолико у дијагностичком смислу практичнија, што се у случају индуковане строме запремина унутар које се појаве сулфатисани гликозаминогликани, и по неколико пута надмашује иначе тешко уочљива, минијатуризована туморска гнезда која се инфилтративно шире кроз интерфасцикуларне просторе.

---

## 8. ЗАКЉУЧЦИ

---

1. Базалиомске ћелије туморских гнезда испитиваних типова базоцелуларних карцинома коже (солидно/цистични, суперфицијални, нодуларни, инфилтративни и базосквामозни) показују одсуство имунохистохемијског обележавања на антигене *CD34* и *CD90*, док је имунохистохемијска реактивност према антигену *Ep-CAM* присутна на мембранама базалиомских ћелија свих испитиваних типова базоцелуларних карцинома коже са тенденцијом пада интензитета маркираности до потпуног губитка на местима сквामозне цитодиференцијације појединачних туморских гнезда.
2. Туморска строма испитиваних патохистолошких типова базоцелуларних карцинома коже показује значајно већи општи степен имунохистохемијске позитивности према антигену *CD90*, у односу на антиген *CD34*, при чему са порастом биолошке агресивности базоцелуларних карцинома коже долази до пораста величине и броја фибробластодних ћелија туморске строме.
3. Специфични образац дистрибуције имунохистохемијске реактивности базоцелуларних карцинома коже према антигенима *CD34* и *CD90*, у првом реду је одређен постојањем различитих видова организације строме тумора и перитуморског региона, почевши од мономорфне организације туморске строме, као код суперфицијалног типа БцКК, или може показати различитост видова везивноткивних морфологија, насталих туморском литичком ремоделацијом делова дерма, појавом дегенерисаних облика везива, као и новостворених типова стромалне организације: муко-миксоидне, мезенхимоидне, индуковане, реактивне, рефракторне, дезмопластичне, атрофично-компримованог фиброзног везивног ткива ретикуларног дерма и соларне еластозе.
4. На основу имунохистохемијског маркирања на антиген *CD34*, перинодуларна туморска строма испитиваних типова базоцелуларних карцинома коже је регион са умерено васкуларном до хиповаскуларне морфологије и са *CD34* негативним везивноткивним ћелијама, док се у интернодуларној туморској строми, која је добро васкуларизована, имунопозитивност чешће уочава у ендотелу, најчешће мањих мишићних артерија,

артериола и пратећих венских судова, али фибробласти туморске строме поглавито показују одсуство *CD34* имунопозитивности.

5. Код нодуларног типа базоцелуларног карцинома коже местимично позитивна реакција на антиген *CD34* у фибробластима интернодуларне и перинодуларне туморске строме јавља се као резултат веће хетерогености у неопластичној диференцијацији овога типа карцинома.
6. Имунохистохемијска реактивност према антигену *CD90* код испитиваних типова базоцелуларног карцинома коже маркира туморску строму у целини, при чему је код диферентованијих типова, као што су солидно/цистични и суперфицијални базоцелуларни карцином коже, јачег степена обележавања и присутном миксоидном до индукованом стромом, док код инфилтративних форми (нодуларни, инфилтративни, базосквамозни) задобија општи пад маркираности, уз задржавање позитивности на густо постављеним, крупним перинодуларним фибробластоидним ћелијама туморске строме.
7. У реонима туморских маса базоцелуларног карцинома коже, субепидермално и између места спојева туморских гнезда са покровним епидермом, *CD34* антиген је одсутан са везивоткивних ћелија, приказујући морфолошку слику сличну папиларном дерму перитуморске коже. Споменуто везивно ткиво, у реону тумора, увек је високо *CD90* позитивно и даје јасан контраст према значајно нижој *CD90* позитивности папиларног дерма околне коже.
8. Узани појас коже јукстатуморског региона показује високи степен обележавања на антигене *CD34* и *CD90*, при чему интензитет ове имунохистохемијске реактивности у кратком одсеку према перифернији пада до нивоа интензитета маркираности који преовладава у остатку коже биопсијског узорка. Код диферентованијих типова БцКК (суперфицијалног и солидно/цистичног) ова зона трансформације сачињена је од компримовано-атрофичног фиброзног везивног ткива околног ретикуларног дерма, а код нодуларних, инфилтративних и базосквамозних базоцелуларних карцинома она показује већу ширину са тенденцијом пада њене ограничености и структурисаности.
9. Нормалне епителне структуре коже, епидерм и епител аднекса показују одсуство *CD34* и *CD90* имунохистохемијске реактивности. Изузетак чине ћелије спољашњег омотача невелозних фоликула длаке, које показују интензивну имунопозитивност према антигену *CD34*.

10. *CD34* позитивне фибробластоидне ћелије запажају се у периаднексалном дерму око мешкова лојних жлезда, секретоних клупка мерокриних знојних жлезда, око истмичног и инфундибуларног дела фоликула длаке, око пилосебацеалног канала, као и у перимизијуму мишића кострешника. *CD34* имунопозитивност је присутна и на појединачним фибробластима ретикуларног дерма морфолошки нормалне коже.
11. Фибробласти периаднексалног дерма су *CD90* имунопозитивни око секретоних клубади знојних жлезда, уз пилосебацеалне канале и истмичне регије фоликула длака, док је значајно слабија експресија, до потпуног одсуства око мешкова лојних жлезда, папила булбуса фоликула длаке и изводних канала знојних жлезда.
12. Фибробласти интерфасцикуларне зоне ретикуларног дерма показују интензивну имунохистохемијску реактивност према антигену *CD34* и слабију, до потпуног одсуства, према антигену *CD90*.
13. Интерстицијално, између примарних снопова фасцикулуса фиброзног везивног ткива ретикуларног дерма, присутне су *CD34* позитивне влакнасте структуре, које највероватније припадају фибробластима васкуло-еластичне интерфасцикуларне зоне ретикуларног дерма.
14. Епителне ћелије секретоних клубади знојних жлезда показују мембранску имунохистохемијску позитивност на антиген *Ep-CAM*. У ближем реону туморских маса антиген *Ep-CAM* уочава се и на мембранама епителних ћелија спољашњег омотача длака.
15. Једина микроскопска колокализација у нормалној кожи антигена *CD34* и *CD90* са присуством сулфатисаних гликозаминогликана, обележених алцијан плавом, су периаднексални дерм и део придруженог интермедијарног дерма око и између истмичног региона фоликула длака и изводних канала себацеалних жлезда.
16. Употреба хистохемијских метода за светлосномикроскопско доказивање сулфатисаних гликозаминогликана у дубљим деловима ретикуларног дерма или хиподерма повећава уочљивост распрострањености туморских гнезда и може имати непосредни дијагностички значај у одређивању степена одстрањености туморских маса инфилтративних и базосквამозних типова базоцелуларног карцинома коже човека, будући да туморска гнезда ране инфилтрације минималног ћелијског броја бивају праћена повећањем споменутих састојака екстрацелуларног матрикса.



---

## 9. ЛИТЕРАТУРА

---

1. Magner LN. A History of Medicine. First edit. Magner LN, editor. New York: Marcel Dekker Inc.; 1992.
2. Connolly JL, Schnitt SJ, Wang HH, Longtine JA, Dvorak A, Dvorak HF. Tumor Structure and Tumor Stroma Generation. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast Jr. RC, Gansler TS, editors. Cancer Medicine-6. 6th editio. Hamilton (ON): BC Decker Inc; 2003.
3. McNutt S, Smoller R, Contreras F. Skin. In: Damjanov I, Linder J, editors. Anderson's pathology. Mosby. St. Louis-Wiesbaden; 1996. p. 2389–479.
4. Kirkham N. Tumors and Cysts of the epidermis. In: Elenitsas E, Jaworsky C, Johnson BJ, editors. Lever's Histopathology of the Skin. Lippincott. Philadelphia-New York; 1997. p. 689–793.
5. Tlsty TD, Hein PW. Know thy neighbor stromal cells can contribute oncogenic signals. *Curr Opin Genet Dev.* 2001;11(1):54–9.
6. Togo S, Polanska UM, Horimoto Y, Orimo A. Carcinoma-Associated Fibroblasts Are a Promising Therapeutic Target. *Cancers (Basel).* 2013;5(1):149–69.
7. Xing F, Saidou J, Watabe K. Cancer associated fibroblasts (CAFs) in tumor microenvironment. *Front Biosci.* 2011;15(2):166–79.
8. Bozóky B, Savchenko A, Csermely P, Korcsmáros T, Dúl Z, Pontén F, et al. Novel signatures of cancer-associated fibroblasts. *Int J Cancer.* 2013;133(2):1–8.
9. Díaz-Flores L, Gutiérrez R, García MP, Sáez FJ, Díaz-Flores L, Valladares F, et al. CD34+ stromal cells/fibroblasts/fibrocytes/telocytes as a tissue reserve and a principal source of mesenchymal cells. Location, morphology, function and role in pathology. *Histol Histopathol.* 2014;29(7):831–70.
10. Vaculik C, Schuster C, Bauer W, Iram N, Pfisterer K, Kramer G, et al. Human dermis harbors distinct mesenchymal stromal cell subsets. *J Invest Dermatol.* 2012 Mar;132(3 Pt 1):563–74.
11. Kirchmann T, Prieto V, Smoller B. CD34 staining pattern distinguishes basal cell carcinoma from trichoepithelioma. *Arch Dermatol.* 1994;130(5):589–92.
12. Swanson PE, Fitzpatrick MM, Ritter JH, Glusac EJ, Wick MR. Immunohistologic differential diagnosis of basal cell carcinoma , squamous cell carcinoma , and trichoepithelioma in small cutaneous biopsy specimens. *J Cutan Pathol.* 1998;25(3):153–60.
13. Sengul D, Sengul I, Astarci MH, Ustun H, Mocan G. Differential Diagnosis of Basal Cell Carcinoma and Benign Tumors of Cutaneous Appendages Originating from Hair Follicles by Using CD34. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2010;11(6):1615–9.
14. Hong S, Alapure B V, Lu Y, Tian H, Wang Q. Immunohistological localization of endogenous unlabeled stem cells in wounded skin. *The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society.* 2014.

15. McNutt SN, Smoller RB, Contreras F. Skin. In: Damjanov I, Linder J, editors. *Anderson's pathology*. St. Louis-Wiesbaden: Mosby; 1996. p. 2389–479.
16. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol*. 2002;146(suppl.61):1–6.
17. Giles GG, Marks R, Foley P. Incidence of non-melanocytic skin cancer treated in Australia. *Br Med J*. 1988;296(6614):13–7.
18. Brethnach A, Dyson M, Fentiman M. Integumental system: skin and breast. In: Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH, editors. *Gray's anatomy*. Edinburgh-New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 376–424.
19. Krstić R V. *Human microscopic anatomy*. Berlin - Budapest: Springer Verlag; 1991.
20. Ross MH, Pawlina W. *Histology: A text and Atlas*. Sixth edit. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
21. Костић А. Основи нормалне хистологије. Београд-Загреб: Медицинска књига; 1968.
22. Reed R, Ackerman A. Pathology of the adventitial dermis. *Anatomic observations and biologic speculations*. *Hum Pathol*. 1973;4(2):207–17.
23. Krstić R V. *Illustrated encyclopedia of human histology*. Berlin-Tokyo: Springer Verlag; 1984.
24. Avramović V, Anđelković Z. Koža i njeni derivati. In: Anđelković Z, editor. *Histološka građa organa*. Prvo izdan. Niš: Bonafides; 2001. p. 169–82.
25. Trpinac D. Koža. In: Bumbaširević V, editor. *Histologija*. Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu; 2005. p. 475–96.
26. Munger LB. Histology and cytology of the sweat glands. In: Helwig EB, Mostofi FK, editors. *The skin*. Baltimore: The Williams and Wilkins Co.; 1971. p. 47–64.
27. Бојнук ВН, Исламов РР, Улумбеков ГЭ ЧАЮ. Гистология: введение в патологию. Москва: Гэотар Медицина; 1998.
28. Stevens A, Lowe J. *Human histology*. Stevens, A Lowe, J. London-Wiesbaden: Mosby; 1997.
29. Odland FG. Histology and fine structure of the epidermis. In: Helwig EB, Mostofi FK, editors. *The skin*. Baltimore: The Williams and Wilkins Co.; 1971. p. 28–46.
30. Copenhaver WM. *Bailey's textbook of histology*. Baltimore: The Williams and Wilkins Co.; 1971.
31. Cormack DH, Bunge RP, Bunge MB. *Essential Histology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Co.; 1993.
32. Junqueira CL, Carneiro J, Kelley OR. *Basic histology*. Stamford: Appleton and Lange; 1995.
33. Котовский ЕФ. Кожа и её производные. In : Афанасьева ЮИ, Юриной НА, editors. *Гистология*. Москва: Медицина; 1989. p. 580–97.
34. Murphy FG. Histology of the skin. In: Elder D, editor. *Lever's Histopathology of the Skin*. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven; 1997. p. 5–50.
35. Pinkus H. Embryology and Anatomy of skin. In: Helwig EB, Mostofi FK, editors. *The skin*. Baltimore: The Williams and Wilkins Co.; 1971. p. 1–27.
36. Haber H. The Skin. In: Wright P, Symmers C, editors. *Systemic pathology*. London: Longmans, Green and Co Ltd.; 1966. p. 1449–608.

37. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K WID. *Molecular Biology of The Cell*. New York - London: Garland Publ., Inc; 1994.
38. Charruyer A, Barland C, Yue L. Transit-amplifying cell frequency and cell cycle kinetics are altered in aged epidermis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(11):2574–83.
39. Weinstein GD, Frost P. Cell Proliferation in Human Basal Cell Carcinoma. *Cancer Res*. 1970;30(3):724–8.
40. Cotsarelis G. Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *J Invest Dermatol*. 2006;126(7):1459–68.
41. Graham P, McGavran M. Basal-cell carcinomas and sebaceous glands. *Cancer*. 1964;17:803–6.
42. Haake A, Scott GA, Holbrook KA. Structure and function of the skin: overview of the epidermis and dermis. In: Freinkel RK, Woodley DT, editors. *The biology of the skin*. New York: Parthenon Publishing Group; 2001. p. 19–46.
43. Holbrook KA, Smith LT. Morphology and chemical composition of connective tissue: Structure of the skin and tendon. In: Royce PM, Steinmann B, editors. *Connective tissue and its heritable disorders*. Second edi. New York: Wiley-Liss Inc.; 2002. p. 19–40.
44. Holbrook KA, Byers PH. Diseases of the extracellular matrix: Structural alterations of collagen fibrils in skin. In: Uitto J, Perejda AJ, editors. *Connective tissue disease Molecular pathology of the extracellular matrix*. New York: Marcel Dekker Inc.; 1987. p. 101–40.
45. Петровић А. Морфометријска, хистохемијска и имунохистохемијска студија пролиферативне активности базоцелуларног карцинома коже. Докторска дисертација. Универзитет у Нишу; 2012. p. 1–135.
46. Bayreuther K, Rodemann HP, Hommel R, Dittmann K, Albiez M, Francz PI. Human skin fibroblasts in vitro differentiate along a terminal cell lineage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85(14):5112–6.
47. Bi D, Chen FG, Zhang WJ, Zhou GD, Cui L, Liu W, et al. Differentiation of human multipotent dermal fibroblasts into islet-like cell clusters. *BMC Cell Biol*. 2010;11(46):1–7.
48. Karlsson L. Differentiation of Human Dermal Fibroblasts. A New Tool in Vascular Tissue Engineering. University of Linköping, Sweden; 2009. p. 71.
49. Дурмишев А, Лалова А. Функционална диагностика в дерматологијата. Софија: Медицина и физкултура; 1987.
50. Maloney M. Histology of basal cell carcinoma. *Clin Dermatol*. 13(6):545–9.
51. Kopf A. Computer analysis of 3531 basal-cell carcinomas of the skin. *J Dermatol*. 1979;6(5):267–81.
52. Harrist T, Clark H. The skin. In: Rubin E, Farber J, editors. *Pathology*. J.B.Lippin. Philadelphia; 1994. p. 1176–273.
53. Miller S. Etiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Clin Dermatol*. 1995;13(6):527–36.
54. Emmett A. Basal cell carcinoma - Clinical presentation. In: Emmett A, O'Rourke M, editors. *Malignant skin tumours*. Churchill. Edinburgh-New York; 1991. p. 109–27.
55. Anderson R, Berthrong M, Fajardo L. Radiation injury. In: Damjanov I, Linder J, editors. *Anderson's pathology*. Mosby. St. Lows-Wiesbaden; 1996. p. 484–512.

56. Martin H, Strong E, Spiro R. Radiation-induced skin cancer of the head and neck. *Cancer*. 1970;25(1):61–71.
57. Czarnecki D, Lewis A, Nicholson I, Tait B. Multiple nonmelanoma skin cancer associated with HLA DR7 in southern Australia. *Cancer*. 1991;68(2):439–40.
58. Farndon P, Del Mastro R, Evans D, M K. Location of gene for Gorlin syndrome. *Lancet*. 1992;339(8793):581–2.
59. Anderson T, Best P. Linear basal-cell naevus. *Br J Dermatol*. 1992;74:20–3.
60. Delgado-Olguín P, Recillas-Targa F. Chromatin structure of pluripotent stem cells and induced pluripotent stem cells. *Br Funct Genomics*. 2011;10(1):73–49.
61. Jones E, Heyl T. Naevus sebaceus. A report of 140 cases with special regard to the development of secondary malignant tumours. *Br J Dermatol*. 1970;82(2):99–117.
62. Kraemer K, Lee M, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol*. 1987;123(2):241–50.
63. Gupta A, Cardella C, Haberman H. Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. *Arch Dermatol*. 1986;122(12):1288–93.
64. Hoxtell E, Mandel J, Murray S, Schuman L, Goltz R. Incidence of skin carcinoma after renal transplantation. *Arch Dermatol*. 1977;113(4):436–8.
65. Reed R. Neoplasms of the skin. In: Silverberg S, editor. *Principles and practice of surgical pathology*. New York-Melbourne: Churchill Livingstone; 1988. p. 161–205.
66. Horton C, Crawford H, Love H, Loeffler R. The malignant potential of burn scar. *Plast Reconstr Surg Transpl Bull*. 1958;22(4):348–53.
67. Arwert E, Lal R, Quist S. Tumor formation initiated by nondividing epidermal cells via an inflammatory infiltrate. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(46):19903–8.
68. O'Rourke M, Emmett A. Epidemiology. In: Emmett A, O'Rourke M, editors. *Malignant skin tumours*. Churchill. Edinburgh-New York; 1991. p. 6–14.
69. Alonso L, Fuchs E. The hair cycle. *J Cell Sci*. 2006;119(pt3):391–3.
70. Levy V, Lindon C, Harfe B, Morgan B. Distinct stem cell populations regenerate the follicle and interfollicular epidermis. *Dev Cell*. 2005;9(6):855–61.
71. Betetto M, Fettich J. *Mala dermatovenerologija*. Založba Ml. Ljubljana; 1974.
72. Abeysinghe HR, Cao Q, Xu J, Pollock S, Veyberman Y, Guckert NL, et al. THY1 expression is associated with tumor suppression of human ovarian cancer. *Cancer Genet Cytogenet*. 2003 Jun;143(2):125–32.
73. Allen M, Grachtchouk M, Sheng H. Hedgehog Signaling Regulates Sebaceous Gland Development. *Am J Pathol*. 2003;163(6):2173–8.
74. Leshin B, White W. Folliculocentric basaloid proliferation. The bulge (der Wulst) revisited. *Arch Dermatol*. 1990;126(7):900–6.
75. Cotsarelis G, Sun T, Lavker R. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell*. 1990;61(7):1329–37.
76. Kumakiri M, Hashimoto K. Ultrastructural resemblance of basal cell epithelioma to primary epithelial germ. *J Cutan Pathol*. 1978;5(2):53–67.
77. Mancuso M, Pazzaglia S, Tanori M. Basal cell carcinoma and its development: insights from radiation-induced tumors in Ptch1-deficient mice. *Cancer Res*. 2004;64(1):934–41.

78. Ghazizadeh S, Taichman L. Organization of Stem Cells and Their Progeny in Human Epidermis. *J Invest Dermatol.* 2005;124(2):367–72.
79. Ghazizadeh S, Taichman L. Multiple classes of stem cells in cutaneous epithelium: a lineage analysis of adult mouse skin. *EMBO J.* 2001;20(6):1215–22.
80. Kolodka T, Garlick J, L T. Evidence for keratinocyte stem cells in vitro: long term engraftment and persistence of transgene expression from retrovirus-transduced keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(8):4356–61.
81. Ro S. Magnifying Stem Cell Lineages. The Stop-EGFP Mouse. *Cell Cycle.* 2004;3(10):118–21.
82. Lapouge G, Youssef KK, Vokaer B, Achouri Y, Michaux C, Sotiropoulou P a, et al. Identifying the cellular origin of squamous skin tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 May 3;108(18):7431–6.
83. Crowson NA. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol.* 2006;19(suppl. 2):127–47.
84. Kinham N. Tumors and cysts of the epidermis. In: Elenitsas E, Jaworsky C, Johnson B, editors. *Lever's Histopathology of the skin.* Philadelphia-New York: Lippincot-Raven; 1997. p. 689–793.
85. Crowson NA, Magro CM, Kadin ME, Stranc M. Differential expression of the bcl-2 oncogene in human basal cell carcinoma. *Hum Pathol.* 1996;27(4):355–9.
86. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(6):1118–26.
87. Hendrix JD, Parlette HL. Micronodular basal cell carcinoma: a deceptive histologic subtype with frequent clinically undetected tumor extension. *Arch Dermatol.* 1996;132(3):295–8.
88. Goldberg LH. Basal cell carcinoma. *Lancet.* 1996;347(9002):663–7.
89. Hayakawa TJ, Pilavdzic D, Magro CM, Stranc M, Crowson NA. The ultrastructure of aggressive—versus indolent—growth basal cell carcinoma: a comparative study. *Lab Investig.* 1998;78(1):50a.
90. Crowson NA, Magro CM. Basal cell carcinoma arising in association with desmoplastic trichilemmoma. *Am J Dermatopathol.* 1996;18(1):43–8.
91. Siegle RJ, MacMillan J, Pollack S V. Infiltrative Basal Cell Carcinoma: A Nonsclerosing Subtype. *J Dermatol Surg Oncol.* 1986;12(8):830–6.
92. Crowson NA, Magro CM, Pilavdzic D, Stranc M. Differential stromal p53 expression in human basal cell carcinoma. *Lab Investig.* 1997;76(1):43A.
93. De Faria LJ. Basal cell carcinoma of the skin with areas of squamous cell carcinoma: a basosquamous cell carcinoma. *J Clin Pathol.* 1985;38(11):1273–7.
94. Wick MR. Malignant tumors of the epidermis. In: Farmer ER, Hood AF, editors. *Pathology of the Skin.* 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 969–1006.
95. Lever WF, Schaumburg Lever G. *Histopathology of the Skin.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1990.
96. Cigna E, Tarallo M, Maruccia M. Basal cell carcinoma: 10 years of experience. *J Ski Cancer.* 2011;2011:476362.
97. Jacobs G, Rippey J, Altini M. Prediction of aggressive behavior in basal cell carcinoma. *Cancer.* 1982;49(3):533–7.

98. De Rosa G, Staibano S, Barra E, Zeppa P, Salvatore G, Vetrani A, et al. Nucleolar organizer regions in aggressive and nonaggressive basal cell carcinoma of the skin. *Cancer*. 1992;69(1):123–6.
99. Walling H, Fosko S, Geraminejad P, Whitaker D, Arpey C. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev*. 2004;23(3-4):389–402.
100. De Rosa G, Vetrani A, Zeppa P. Comparative morphometric analysis of aggressive and ordinary basal cell carcinoma of the skin. *Cancer*. 1990;65(3):544–9.
101. Dvoretzky I, Fisher B, Haker O. Mutilating basal cell epithelioma. *Arch Dermatol*. 1978;114(2):239–40.
102. Miller RT. Immunohistochemistry in the Differential Diagnosis of Schwannoma and Neurofibroma. *ProPath Focus - Immunohistochemistry*. Dallas; 2004;56(October):2.
103. Assor D. Basal cell carcinoma with metastasis to bone. Report of two cases. *Cancer*. 1967;20(12):2125–32.
104. Farmer E, Helwig E. Metastatic basal cell carcinoma: a clinicopathologic study of seventeen cases. *Cancer*. 1980;46(4):748–57.
105. Cotran R. Metastasizing basal cell carcinomas. *Cancer*. 1961;14:1036–40.
106. Safai B, Good R. Basal cell carcinoma with metastasis. Review of literature. *Arch Pathol Lab Med*. 1977;101(6):327–31.
107. Emmett A. Basal cell carcinoma - Diferential diagnosis. In: Emmett A, O'Rourke M, editors. *Malignant skin tumours*. Edinburgh-New York: Churchill Livingstone; 1991. p. 133–7.
108. Rahbari H, Mehregan A. Basal cell epithelioma (carcinoma) in children and teenagers. *Cancer*. 1982;49(2):350–3.
109. Pinkus H. Epithelial and fibroepithelial tumors. *Arch Dermatol*. 1965;91:24–37.
110. Amatangelo M, Bassi D, Klein-Szanto A, Cukierman E. Stroma-Derived Three-Dimensional Matrices Are Necessary and Sufficient to Promote Desmoplastic Differentiation of Normal Fibroblasts. *Am J Pathol*. 2005;167(2):475–88.
111. Mueller M, Fusenig N. No Title. *Differentiation*. 2002;70(9-10):486–97.
112. Beacham D, E C. Stromagenesis: the changing face of fibroblastic microenvironments during tumor progression. *Semin Cell Dev Biol*. 2005;15(5):329–41.
113. Gerstein W. Transplantation of basal cell epithelioma to the rabbit. *Arch Dermatol*. 1963;88:834–6.
114. VanScott E, Reinertson R. The modulating influence of stromal environment on epithelial cells studied in human autotransplants. *J Invest Dermatol*. 1961;36:109–31.
115. Mackiewicz-Wysocka M, Bowszyc-Dmochowska, M Strzelecka-Węklar D, Dańczak-Pazdrowska, A Adamski Z. Basal cell carcinoma – diagnosis. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2013;17(4):337–42.
116. Reed R. Neoplasms of the skin. In: Silverberg S, editor. *Principles and practice of surgical pathology*. Churhill L. New York-Melbourne; 1988. p. 161–205.
117. Lesack K, Naugler C. Morphometric characteristics of basal cell carcinoma peritumoral stroma varies among basal cell carcinoma subtypes. *BMC Dermatol*. BioMed Central Ltd; 2012 Jan;12(1):1–7.

118. Cirri P, Chiarugi P. Cancer associated fibroblasts: the dark side of the coin. *Am J Cancer Res.* 2011;1(4):482–97.
119. Kendall RT, Feghali-bostwick CA. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. *Front Pharmacol.* 2014;5:123.
120. Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan GB, Statkov PR, Majno G. Granulation tissue as a contractile organ. *J Exp Med.* 1972;135(10):719–34.
121. Kankuri E, Cholujoval D, Comajova M, Vaheri A, Bizik J. Induction of Hepatocyte Growth Factor / Scatter Factor by Fibroblast Clustering Directly Promotes Tumor Cell Invasiveness. *Cancer Res.* 2005;65(21):9914–22.
122. Kendall RT, Feghali-bostwick CA, Rauch BH. Fibroblasts in fibrosis novel roles and mediators. *Front Pharmacol.* 2014;5:123.
123. Serini G, Ropraz P, Geinoz A, Borsi L, Zardi L, Gabbiani G. The Fibronectin Domain ED-A Is Crucial for Myofibroblastic Phenotype Induction by Transforming Growth Factor-beta 1. *J Cell Biol.* 1998;142(3):873–81.
124. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1420–8.
125. Garin-chesa P, Oldt LJ, Rettigt WJ. Cell surface glycoprotein of reactive stromal fibroblasts as a potential antibody target in human epithelial cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(18):7235–9.
126. Ronnov-Jessen L, Petersen OW, Koteliansky VE, Bissell MJ. The Origin of the Myofibroblasts in Breast Cancer. *J Clin Invest.* 1995;95(2):859–73.
127. Scanlan MJ, Raj BKM, Calvo B, Garin-Chesa P, Sanz-Moncasi MP, Healey JH, et al. Molecular cloning of fibroblast activation protein a , a member of the serine protease family selectively expressed in stromal fibroblasts of epithelial cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(12):5657–61.
128. Littlepage L, Egeblad M, Werb Z. Coevolution of cancer and stromal cellular responses. *Cancer Cell.* 2005;7(6):499–500.
129. Zhu YU, Yin W, Ba Y, Tian LIN, Gu Z. Transforming growth factor-1 promotes the transcriptional activation of plasminogen activator inhibitor type 1 in carcinoma-associated fibroblasts. *Mol Med Rep.* 2012;6(5):1001–5.
130. Mueller L, Goumas FA, Affeldt M, Sandtner S, Gehling UM, Brilloff S, et al. Stromal Fibroblasts in Colorectal Liver Metastases Originate From Resident Fibroblasts and Generate an Inflammatory Microenvironment. *Am J Pathol.* 2007;171(5):1608–18.
131. True LD, Zhang H, Ye M, Huang C, Nelson PS, Haller PD Von, et al. CD90 / THY1 is overexpressed in prostate cancer-associated fibroblasts and could serve as a cancer biomarker. *Mod Pathol.* Nature Publishing Group; 2010;23(10):1346–56.
132. Hagood JS, Prabhakaran P, Kumbla P, Salazar L, Macewen MW, Barker TH, et al. Loss of Fibroblast Thy-1 Expression Correlates with Lung Fibrogenesis. *Am J Pathol.* 2005;167(2):365–79.
133. Nakao M, Ishii G, Nagai K, Kawase A, Kenmotsu H, Kon-No H, et al. Prognostic significance of carbonic anhydrase IX expression by cancer-associated fibroblasts in lung adenocarcinoma. *Cancer.* 2009;115(12):2732–43.

134. Utispan K, Thuwajit P, Abiko Y, Charngkaew K, Paupairoj A. Gene expression profiling of cholangiocarcinoma- derived fibroblast reveals alterations related to tumor progression and indicates periostin as a poor prognostic marker. *Mol Cancer*. 2010;9:13–33.
135. Hasebe T, Iwasaki M, Akashi-tanaka S, Hojo T. p53 expression in tumor-stromal fibroblasts forming and not forming fibrotic foci in invasive ductal carcinoma of the breast. *Mod Pathol*. Nature Publishing Group; 2010;23(5):662–72.
136. Witkiewicz AK, Dasgupta A, Sotgia F, Mercier I, Pestell RG, Sabel M, et al. An Absence of Stromal Caveolin-1 Expression Predicts Early Tumor Recurrence and Poor Clinical Outcome in Human Breast Cancers. *Am J Pathol*. 2009;174(6):2023–34.
137. Chuang W, Yeh C, Chao Y, Liu Y, Chang Y, Tseng C. Concordant podoplanin expression in cancer-associated fibroblasts and tumor cells is an adverse prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(8):4847–56.
138. Gallagher PG, Bao Y, Prorock A, Zigrino P, Nischt R, Politi V, et al. Gene Expression Profiling Reveals Cross-talk between Melanoma and Fibroblasts Implications for Host - Tumor Interactions in Metastasis Interactions in Metastasis. *Cancer Res*. 2005;65(10):4134–46.
139. Bhowmick N, Neilson E, Moses H. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature*. 2004;432(7015):332–7.
140. Grum-schwensen B, Klingelhofer J, Berg CH, Lacking M, El-naaman C, Grigorian M, et al. Suppression of Tumor Development and Metastasis Formation in Mice Lacking the S100A4 ( mts1 ) Gene. *Cancer Res*. 2005;65(9):3772–80.
141. Kurose K, Hoshaw-woodard S, Adeyinka A, Lemeshow S, Watson PH, Eng C. Genetic model of multi-step breast carcinogenesis involving the epithelium and stroma: clues to tumour – microenvironment interactions. *Hum Mol Genet*. 2001;10(18):1907–14.
142. Tsai JH, Yang J. Epithelial– mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev*. 2013;27(20):2192–206.
143. Petersen OW, Nielsen HL, Gudjonsson T, Villadsen R, Ronnov-Jessen L, Bissell MJ. The plasticity of human breast carcinoma cells is more than epithelial to mesenchymal conversion. *Breast Cancer Res*. 2001;3(4):213–7.
144. Guan J, Chen JIE. Mesenchymal stem cells in the tumor microenvironment ( Review ). *Biomed Reports*. 2013;1(4):517–21.
145. Rattigan Y, Hsu J, Mishra P, Glod J, Banerjee D. Interleukin 6 mediated recruitment of mesenchymal stem cells to the hypoxic tumor milieu. *Exp Cell Res*. 2010;316(20):3417–24.
146. Quante M, Tu SP, Tomita H, Gonda T, Sophie SW, Takashi S, et al. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. *Cancer Cell*. 2011;19(2):257–72.
147. Kidd S, Spaeth E, Watson K, Burks J, Lu H, Klopp A, et al. Origins of the Tumor Microenvironment: Quantitative Assessment of Adipose-Derived and Bone Marrow – Derived Stroma. *PLoS One*. 2012;7(2):e30563.
148. Studeny M, Marini FC, Champlin RE, Zompetta C, Fidler IJ, Andreeff M. Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells as Vehicles for Interferon-  $\beta$  Delivery into Tumors. *Cancer Res*. 2002;62(13):3603–8.



149. Studeny M, Marini FC, Dembinski JL, Zompetta C, Cabreira-hansen M, Bekele BN, et al. Mesenchymal Stem Cells Potential Precursors for Tumor Stroma and Targeted -Delivery Vehicles for Anticancer Agents. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(21):1593–603.
150. Ishii G, Sangai T, Oda T, Aoyagi Y, Hasebe T, Kanomata N, et al. Bone-marrow-derived myofibroblasts contribute to the cancer-induced stromal reaction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;309(1):232–40.
151. Zhang L, Tang A, Zhou Y, Tang J, Luo Z, Jiang C, et al. Tumor-conditioned mesenchymal stem cells display hematopoietic differentiation and diminished influx of Ca APSTRAKT. *Stem Cells Dev.* 2012;21(9):1418+1428.
152. Direkze NC, Hodivala-dilke K, Jeffery R, Hunt T, Poulsom R, Oukrif D, et al. Bone Marrow Contribution to Tumor-Associated Myofibroblasts and Fibroblasts. *Cancer Res.* 2004;64(23):8492–5.
153. Eyden B. The myofibroblast: phenotypic characterization as a prerequisite to understanding its functions in translational medicine. *Transl Med.* 2008;12(1):22–37.
154. Dugina V, Fontao L, Chaponnier C, Vasiliev J, Gabbiani G. Focal adhesion features during myofibroblastic differentiation are controlled by intracellular and extracellular factors. *J Cell Sci.* 2001;114(18):3285–96.
155. Zeisberg EM, Potenta S, Xie L, Fibroblasts C, Zeisberg M, Kalluri R. Discovery of Endothelial to Mesenchymal Transition as a Source for Carcinoma-Associated Fibroblasts. *Cancer Res.* 2007;67(21):10123–8.
156. Potenta S, Zeisberg E, Kalluri R. The role of endothelial-to-mesenchymal transition in cancer progression. *Br J Cancer.* 2008;99(9):1375–9.
157. Krause DS, Fackler MJ, Civin CI, May WS. CD34: structure, biology, and clinical utility. *Blood.* 1996;87(1):1–13.
158. Ivanovic Z. Hematopoietic stem cells in research and clinical applications: The “CD34 issue”. *World J Stem Cells.* 2010 Apr 26;2(2):18–23.
159. Abe S, Suzuki M, Cho KKH, Murakami G, Cho BBH, Ide Y. CD34-positive developing vessels and other structures in human fetuses: an immunohistochemical study. *Surg Radiol Anat.* 2011 Dec;33(10):919–27.
160. Gligorijevic J, Djordjevic B, Petrovic A, Radicevic A, Stojanovic S. Expression of CD34 in cirrhotic liver – reliance to dedifferentiation. *Vojnosanit Pregl.* 2010;67(6):459–62.
161. Lin C, Ning H, Lin G, Lue TF. Is CD34 truly a negative marker for mesenchymal stem cells? *Cytotherapy.* 2013;14(10):1159–63.
162. Eckert RL, Adhikary G, Balasubramaniam S, Rorke EA, Vemuri MC, Boucher SE, et al. Biochemistry of epidermal stem cells. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(2):2427–34.
163. Blanpain C, Lowrey WE, Geoghegan A, Polak L, Fuchs E. Self-Renewal, Multipotency, and the Existence of Two Cell Populations within an Epithelial Stem Cell Niche. *Cell.* 2004;118(5):635–48.
164. Gutierrez Rivera A, Pavon Rodriguez A, Jimenez Acosta F, Poblet E, Braun KM, Cormenzana P, et al. Functional characterization of highly adherent CD34+ keratinocytes isolated from human skin. *Exp Dermatol.* 2010;19(7):685–8.
165. Trempus CS, Dang H, Humble MM, Wei SJ, Gerdes MJ, Morris RJ, et al. Comprehensive Microarray Transcriptome Profiling of CD34-Enriched Mouse Keratinocyte Stem Cells. *J Invest Dermatol.* 2007;127(12):2904–7.

166. Trempus CS, Morris RJ, Bortner CD, Cotsarelis G, Faircloth RS, Reece JM, et al. Enrichment for Living Murine Keratinocytes from the Hair Follicle Bulge with the Cell Surface Marker CD34. *J Invest Dermatol.* 2003;120(4):501–11.
167. Rege T a, Hagood JS. Thy-1 as a regulator of cell-cell and cell-matrix interactions in axon regeneration, apoptosis, adhesion, migration, cancer, and fibrosis. *FASEB J.* 2006 Jun;20(8):1045–54.
168. Reiff AD, Allen JM V. The AKR thymic antigen and its distribution in leukemias and nervous tissue. *J Exp Med.* 1964;120:413–33.
169. Ades EW, Zwerner RK, Acton RT, Balch CM. Isolation and partial characterization of the human homologue of Thy-1. *J Exp MED.* 1980;151(2):400–6.
170. Haeryfar SMM, Hoskin DW. Thy-1: more than a mouse pan-T cell marker. *J Immunol.* 2004 Sep 15;173(6):3581–8.
171. Lobba ARM, Forni MF, Carreira a CO, Sogayar MC. Differential expression of CD90 and CD14 stem cell markers in malignant breast cancer cell lines. *Cytometry A.* 2012 Dec;81(12):1084–91.
172. Cheng B-Q, Jiang Y, Li D-L, Fan J-J, Ma M. Up-regulation of Thy-1 Promotes Invasion and Metastasis of Hepatocarcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012 Apr 30;13(4):1349–53.
173. Hersey P, Grace J, Murray E, Palmer A, McCarthy WH. Expression of Thy-1 antigen on human melanoma cells. *Int J Cancer.* 1983;32(1):21–5.
174. Jiang J, Zhang Y, Chuai S, Wang Z, Zheng D, Xu F, et al. Trastuzumab (herceptin) targets gastric cancer stem cells characterized by CD90 phenotype. *Oncogene.* 2012 Feb 9;31(6):671–82.
175. Carpenter G, Red Brewer M. EpCAM: Another Surface-to-Nucleus Missile. *Cancer Cell.* Elsevier Inc.; 2009;15(3):165–6.
176. Schnell U, Cirulli V, Giepmans BNG. EpCAM: structure and function in health and disease. *Biochim Biophys Acta.* Elsevier B.V.; 2013;1828(8):1989–2001.
177. Van der Gun BTF, Melchers LJ, Ruiters MHJ, de Leij LFMH, McLaughlin PMJ, Rots MG. EpCAM in carcinogenesis: The good, the bad or the ugly. *Carcinogenesis.* 2010;31(11):1913–21.
178. Karahan N, Baspinar S, Yildirim M, Barut I. The use of Ber-EP4 antigen in the differential diagnosis of basosquamous carcinoma from squamous and basal cell carcinoma. *Turk Patoloji Derg.* 2006;22(2):87–91.
179. Beer TW, Shepherd P, Theaker JM. Ber EP4 and epithelial membrane antigen aid distinction of basal cell, squamous cell and basosquamous carcinomas of the skin. *Histopathology.* 2000;37(3):218–23.
180. Petrovic A, Abramovic M, Mihailovic D, Gligorijevic J, Zivkovic V, Mojsilovic M, et al. Multicolor counterstaining for immunohistochemistry - a modified Movat's pentachrome. *Biotech Histochem.* 2011;86(6):429–35.
181. Civin C, Strauss L, Brovall C, Fackler M, Schwartz J, Shaper JH. Antigenic analysis of hematopoiesis. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-la cells. *J Immunol.* 1984;133(1):157–65.

182. Nakayama H, Enzan H, Miyazaki E, Kuroda N, Naruse K, Hiroi M. Differential expression of CD34 in normal colorectal tissue, peritumoral inflammatory tissue, and tumour stroma. *J Clin Pathol.* 2000 Aug;53(8):626–9.
183. Catteau X, Simon P, Vanhaeverbeek M, Noël J-C, Noe J. Variable stromal periductular expression of CD34 and smooth muscle actin (SMA) in intraductal carcinoma of the breast. *PLoS One.* 2013 Jan;8(3):e57773.
184. Kuroda N, Nakayama H, Miyazaki E, Hayashi Y, Toi M, Hiroi M, et al. Distribution and role of CD34-positive stromal cells and myofibroblasts in human normal testicular stroma. *Histol Histopathol.* 2004 Jul;19(3):743–51.
185. Nickoloff B. The human progenitor cell antigen (CD34) is localized on endothelial cells, dermal dendritic cells, and perifollicular cells in formalin-fixed normal skin, and on proliferating endothelial cells and stromal spindle-shaped cells in Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol.* 1991;127(4):523–9.
186. Poblet E, Jiménez F. CD34 in Human Hair Follicle. *J Invest Dermatol.* 2003;121(5):1220–1.
187. Barth P, Westhoff C. CD34+ fibrocytes: morphology, histogenesis and function. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2007;2(3):221–7.
188. Kirchmann T, Prieto V, Smoller B. Use of CD34 in assessing the relationship between stroma and tumor in desmoplastic keratinocytic neoplasms. *J Cutan Pathol.* 1995;22(5):422–6.
189. Wessel C, Westhoff C, Nowak K, Moll I, Barth P. CD34(+) fibrocytes in melanocytic nevi and malignant melanomas of the skin. *Virchows Arch.* 2008;453(5):485–9.
190. Grieb G, Bucala R. Fibrocytes in Fibrotic Diseases and Wound Healing. *Adv WOUND CARE.* 2012;1(1):36–40.
191. Haeryfar SMM, Hoskin DW, Alerts E. Thy-1: More than a Mouse Pan-T Cell Marker. *J Immunol.* 2004 Sep 15;173(6):3581–8.
192. Rege TA, Hagood JS. Thy-1, a versatile modulator of signaling affecting cellular adhesion, proliferation, survival, and cytokine/growth factor responses. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1763(10):991–9.
193. Sano S, Takeda J, Yoshikawa K, Itami S. Tissue regeneration: hair follicle as a model. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2001 Nov;6(1):43–8.
194. Wetzel A, Chavakis T, Preissner KT, Sticherling M, Haustein U, Anderegg U, et al. Human Thy-1 (CD90) on Activated Endothelial Cells Is a Counterreceptor for the Leukocyte Integrin Mac-1 (CD11b/CD18). *J Immunol.* 2004;172(6):3850–9.
195. Nakamura Y, Muguruma Y, Yahata T, Miyatake H, Sakai D, Mochida J, et al. Expression of CD90 on keratinocyte stem/progenitor cells. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1062–70.
196. Feisst V, Brooks AES, Chen C-JJ, Dunbar PR. Characterization of mesenchymal progenitor cell populations directly derived from human dermis. *Stem Cells Dev.* 2014 Mar 15;23(6):631–42.
197. Park J-R, Kim E, Yang J, Lee H, Hong S-H, Woo H-M, et al. Isolation of human dermis derived mesenchymal stem cells using explants culture method: expansion and phenotypical characterization. *Cell Tissue Bank.* 2014 Aug 28;

198. Lorenz K, Sicker M, Schmelzer E, Rupf T, Salvetter J, Schulz-Siegmund M, et al. Multilineage differentiation potential of human dermal skin-derived fibroblasts. *Exp Dermatol.* 2008 Nov;17(11):925–32.
199. Vaculik C, Schuster C, Bauer W, Iram N, Pfisterer K, Kramer G, et al. Human Dermis Harbors Distinct Mesenchymal Stromal Cell Subsets. 2012;563–74.
200. Kundrotas G. Surface markers distinguishing mesenchymal stem cells from fibroblasts. *Acta medica Litu.* 2012;19(2):75–9.
201. Lesack K, Naugler C. Morphometric characteristics of basal cell carcinoma peritumoral stroma varies among basal cell carcinoma subtypes. *BMC Dermatol. BioMed Central Ltd;* 2012;12(1):1.
202. Sari Aslani F, Aledavood A. Angiogenesis assessment in basal cell carcinoma. *Med J oumal Islam Repub Iran.* 2001;15(2):73–8.
203. Sengul I, Sengul D, Astarci MH, Ustun H. Histopathological Characteristics may not be Useful in the Differential Diagnosis between Basal Cell Carcinoma and Benign Tumors of Cutaneous Appandages Originating from Hair Follicle. *Int J Hematol Oncol.* 2011;21(4):223–9.
204. Raheem SA, Alsafer R, Tealeb A, Rushdy E. The Role of Bcl-2 , CD10 and CD34 Expression in Differentiation between Basal Cell Carcinoma and Trichoepithelioma. *Open J Pathol.* 2014;4(3):116–24.
205. Naeyaert J, Pauwels C, Geerts M, Verplancke P. CD-34 and Ki-67 staining patterns of basaloid follicular hamartoma are different from those in fibroepithelioma of Pinkus and other variants of basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2001;28(10):538–41.
206. Illueca C, Monteagudo C, Revert A, Llombart-Bosch A. Diagnostic value of CD34 immunostaining in desmoplastic trichilemmoma. *J Cutan Pathol.* 1998;25(8):435–9.
207. Verhaegh M, Arends J, Majoie I, Hoekzema R, Neumann H. Transforming growth factor-beta and bcl-2 distribution patterns distinguish trichoepithelioma from basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 1997;23(8):695–700.
208. Basarab T, Orchard G, Russell-Jones R. The use of immunostaining for bcl-2 and CD34 and the lectin peanut agglutinin in differentiating between basal cell carcinomas and trichoepitheliomas. *Am J Dermatopathol.* 1998;20(5):448–52.
209. Tebcherani AJJ, de Andrade HF, Sotto MN. Diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing trichoepithelioma and basal cell carcinoma: evaluation using tissue microarray samples. *Mod Pathol.* 2012;25(10):1345–53.
210. Humphreys T, Monteiro M, Murphy G. Mast cells and dendritic cells in basal cell carcinoma stroma. *Dermatol Surg.* 2000;26(3):203–4.
211. Chauhan H, Abraham A, Phillips JR a, Pringle JH, Walker R a, Jones JL. There is more than one kind of myofibroblast: analysis of CD34 expression in benign, in situ, and invasive breast lesions. *J Clin Pathol.* 2003 Apr;56(4):271–6.
212. Cîmpean A, Raica M, Narița D. Diagnostic significance of the immunoexpression of CD34 and smooth muscle cell actin in benign and malignant tumors of the breast. *Rom J Morphol Embryol.* 2005;46(2):123–9.
213. Miller SJ. CD34, stem cells, and the skin. *Arch Dermatol.* 1994;130(5):624–6.
214. Satish L, Gallo PH, Baratz ME, Johnson S, Kathju S. Reversal of TGF-β1 stimulation of α-smooth muscle actin and extracellular matrix components by cyclic AMP in Dupuytren's-

- derived fibroblasts. *BMC Musculoskelet Disord*. BioMed Central Ltd; 2011 Jan;12(1):113–22.
215. Donnenberg VS, Donnenberg AD, Zimmerlin L, Landreneau RJ, Bhargava R, Wetzel R a, et al. Localization of CD44 and CD90 positive cells to the invasive front of breast tumors. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010 Sep;78(5):287–301.
216. San Martin R, Barron D, Tuxhorn J, Ressler S, Hayward S, Shen X, et al. Recruitment of CD34(+) fibroblasts in tumor-associated reactive stroma: the reactive microvasculature hypothesis. *Am J Pathol*. 2014;184(6):1860–70.
217. Maltby S, Freeman S, Gold MRMJ, Baker JHE, Minchinton AI, Roskelley CD, et al. Opposing Roles for CD34 in B16 Melanoma Tumor Growth Alter Early Stage Vasculature and Late Stage Immune Cell Infiltration. *PLoS One*. 2011 Jan;6(4):e18160.
218. Carlson JA, Combates NJ, Stenn KS. Anaplastic neoplasms arising from basal cell carcinoma xenotransplants into SCID-beige mice. *J Cutan Pathol*. 2002;29(5):268–78.
219. Khan A, Landis R, Malhotra R. L-Selectin ligands in lymphoid tissues and models of inflammation. *Inflammation*. 2003;27(5):265–80.
220. Majdic O, Stöckl J, Pickl W, Bohuslav J, Strobl H, Scheinecker C, et al. Signaling and induction of enhanced cytoadhesiveness via the hematopoietic progenitor cell surface molecule CD34. *Blood*. 1994;83(5):1226–34.
221. Tang KH, Dai YD, Tong M, Chan YP, Kwan PS, Fu L, et al. A CD90(+) tumor-initiating cell population with an aggressive signature and metastatic capacity in esophageal cancer. *Cancer Res*. 2013 Apr 1;73(7):2322–32.
222. Pascal LE, Goo YA, Vêncio RZ, Page LS, Chambers A a, Liebeskind ES, et al. Gene expression down-regulation in CD90+ prostate tumor-associated stromal cells involves potential organ-specific genes. *BMC Cancer*. 2009 Jan;9:317–29.
223. Kawamura K, Hiroshima K, Suzuki T, Chai K, Yamaguchi N, Shingyoji M, et al. CD90 is a diagnostic marker to differentiate between malignant pleural mesothelioma and lung carcinoma with immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol*. 2013 Oct;140(4):544–9.
224. Pirozzi G, Tirino V, Camerlingo R, La Rocca a, Martucci N, Scognamiglio G, et al. Prognostic value of cancer stem cells, epithelial-mesenchymal transition and circulating tumor cells in lung cancer. *Oncol Rep*. 2013 May;29(5):1763–8.
225. Lu JW, Chang JG, Yeh, Chen RM, Tsai JJ, Hu RM. Overexpression of Thy1/CD90 in human hepatocellular carcinoma is associated with HBV infection and poor prognosis. *Acta Histochem*. 2011;113(8):833–8.
226. Wong E, Srivastava S, Guan Yeoh K, Teh M, Salto-Tellez M. Clinical and Biological Relevance of Thy-1/CD90 Protein Overexpression in Human Hepatocellular Carcinoma. *J oncopathology*. 2013;1(2):1–9.
227. Guo Z, Li L-Q, Jiang J-H, Ou C, Zeng L-X, Xiang B-D. Cancer stem cell markers correlate with early recurrence and survival in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 28;20(8):2098–106.
228. Cho RW, Wang X, Diehn M, Shedden K, Chen GY, Sherlock G, et al. Isolation and molecular characterization of cancer stem cells in MMTV-Wnt-1 murine breast tumors. *Stem Cells*. 2008 Feb;26(2):364–71.

229. True LD, Zhang H, Ye M, Huang C, Nelson PS, Haller PD Von, et al. CD90/THY1 is over-expressed in prostate cancer-associated fibroblasts and could serve as a cancer biomarker. *Mod Pathol.* 2011;23(10):1346–56.
230. Liu AY, Roudier MP, True LD. Heterogeneity in primary and metastatic prostate cancer as defined by cell surface CD profile. *Am J Pathol.* 2004 Nov;165(5):1543–56.
231. Zhao H, Peehl DM. Tumor-Promoting Phenotype of CD90hi Prostate Cancer- Associated Fibroblasts. *Prostate.* 2009;69(9):991–1000.
232. Scognamiglio G, D’Antonio A, Rossi G, Cavazza A, Camerlingo R, Pirozzi G, et al. CD90 expression in atypical meningiomas and meningioma metastasis. *Am J Clin Pathol.* 2014;141(6):841–9.
233. He J, Liu Y, Zhu T, Zhu J, Dimeco F, Vescovi A, et al. CD90 is identified as a candidate marker for cancer stem cells in primary high-grade gliomas using tissue microarrays. *Mol Cell Proteomics.* 2012;11(6):M111.
234. Lung HL, Cheung AKL, Cheng Y, Kwong FM, Lo PHY, Law EWL, et al. Functional characterization of THY1 as a tumor suppressor gene with antiinvasive activity in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer.* 2010 Jul 15;127(2):304–12.
235. Abeysinghe HR, Pollock SJ, Guckert NL, Veyberman Y, Keng P, Halterman M, et al. The role of the THY1 gene in human ovarian cancer suppression based on transfection studies. *Cancer Genet Cytogenet.* 2004 Feb;149(1):1–10.
236. Abeysinghe HR, Li LQ, Guckert NL, Reeder J, Wang N. THY-1 induction is associated with up-regulation of fibronectin and thrombospondin-1 in human ovarian cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005 Sep;161(2):151–8.
237. Manetti M, Guiducci S, Ruffo M, Rosa I, Fausone-Pellegrini, MS Matucci-Cerinic M, Ibba-Manneschi L. Evidence for progressive reduction and loss of telocytes in the dermal cellular network of systemic sclerosis. *J Cell Mol Med.* 2013;17(4):482–96.
238. Mirancea N, Moroşanu AM, Mirancea G V., Juravle FD, Manoiu VS. Infrastructure of the telocytes from tumor stroma in the skin basal and squamous cell carcinomas. *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54(4):1025–37.
239. Koumas L, King AE, Critchley HOD, Kelly RW, Phipps RP. Existence of Functionally Distinct Thy 1 and Thy 1 Human Female Reproductive Tract Fibroblasts. *Am J Pathol.* 2001;159(3):925–35.
240. Koumas L, Phipps RP. Differential COX localization and PG release in Thy-1 ♂ and Thy-1 ♀ human female reproductive tract fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002;283(2):C599–608.
241. Sanders YY, Tollefsbol TO, Varisco BM, Hagood JS. Epigenetic regulation of thy-1 by histone deacetylase inhibitor in rat lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 Jul;45(1):16–23.
242. Armulik A, Genové G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell.* 2011 Aug 16;21(2):193–215.
243. Samaniego R, Estechea A, Relloso M, Longo N, Escat JL, Longo-Imedio I, et al. Mesenchymal contribution to recruitment, infiltration, and positioning of leukocytes in human melanoma tissues. *J Invest Dermatol.* 2013 Sep;133(9):2255–64.

244. Beaumont K a, Munoz M a, Weninger W. Mesenchymal cells hold the key to immune cell recruitment to and migration within melanoma. *J Invest Dermatol.* Nature Publishing Group; 2013 Sep;133(9):2138–40.
245. Saalbach A, Wetzig T, Haustein UF, Anderegg U. Detection of human soluble Thy-1 in serum by ELISA Fibroblasts and activated endothelial cells are a possible source of soluble Thy-1 in serum. *Cell Tissue Res.* 1999;298(2):307–15.
246. Saalbach A, Haustein UF, Anderegg U. A Ligand of Human Thy-1 is Localized on Polymorphonuclear Leukocytes and Monocytes and Mediates the Binding to Activated Thy-1-Positive Microvascular Endothelial Cells and Fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 2000;115(5):882–8.
247. Saalbach A, Wetzl A, Haustein U, Sticherling M, Simon JC. Interaction of human Thy-1 ( CD 90 ) with the integrin  $\alpha v \beta 3$  ( CD51 / CD61 ): an important mechanism mediating melanoma cell adhesion to activated endothelium. *Oncogene.* 2005;24(29):4710–20.
248. Vuletic M, Jancic S, Ilic M, Azanjac GI, Joksimovic I, Milenkovic S, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and microvascular density assessment in different histotypes of basal cell carcinoma. *J BUON.* 2014;19(3):780–6.
249. Tjiu J-W, Chen J-S, Shun C-T, Lin S-J, Liao Y-H, Chu C-Y, et al. Tumor-associated macrophage-induced invasion and angiogenesis of human basal cell carcinoma cells by cyclooxygenase-2 induction. *J Invest Dermatol.* 2009 Apr;129(4):1016–25.
250. Jee S, Chiu H, Tsai W, Liao Y. Interleukin-6 Induced Basic Fibroblast Growth Factor-Dependent Angiogenesis in Basal Cell Carcinoma Cell Line via JAK / STAT3 and PI3-Kinase / Akt Pathways. *J Invest Dermatol.* 2004;123(6):1169–75.
251. Graells J, Ojeda R, García-Cruz A. Effect of imiquimod as compared with surgery on the cancerization field in basal cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(1):53–9.
252. Torezan L, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2013;88(5):775–86.
253. Narvaez D, Kaniakakis J, Faure M, Claudy A. Immunohistochemical study of CD34-positive dendritic cells of human dermis. *Am J Dermatopathol.* 1996;18(3):283–8.
254. Poblet E, Jiménez F, Godínez JM, Pascual-Martín a, Izeta a. The immunohistochemical expression of CD34 in human hair follicles: a comparative study with the bulge marker CK15. *Clin Exp Dermatol.* 2006 Nov;31(6):807–12.
255. Uezumi A, Ikemoto-Uezumi M, Tsuchida K. Roles of nonmyogenic mesenchymal progenitors in pathogenesis and regeneration of skeletal muscle. *Front Physiol.* 2014;5:68.
256. Poblet E, Jiménez F. CD10 and CD34 in fetal and adult human hair follicles: dynamic changes in their immunohistochemical expression during embryogenesis and hair cycling. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):646–62.
257. Tiede S, Kloepper J, Ernst N, Poeggeler B, Kruse C, Paus R. Nestin in human skin: exclusive expression in intramesenchymal skin compartments and regulation by leptin. *J Invest Dermatol.* 2009;129(11):2711–20.
258. Shi C, Cheng T. Differentiation of dermis-derived multipotent cells into insulin-producing pancreatic cells in vitro. *World J Gastroenterol.* 2004;10(17):2550–2.
259. Zouboulis CC, Adjaye J, Akamatsu H, Moe-Behrens G, Niemann C. Human skin stem cells and the ageing process. *Exp Gerontol.* Elsevier Inc.; 2008;43(11):986–97.

260. Cotsarelis G, Sun T, Lavker RM. Label-Retaining Cells Reside in the Bulge Area of Pilosebaceous Unit Implications for Follicular Stem Cells, Hair Cycle, and Skin Carcinogenesis. *Cell*. 1990;61(1):1329–37.
261. Rutherford R, Moalli M, Franceschi R, Wang D, Gu K, Krebsbach P. Bone morphogenetic protein-transduced human fibroblasts convert to osteoblasts and form bone in vivo. *Tissue Eng*. 2002;8(3):441–52.
262. Toma J, McKenzie I, Bagli D, Miller F. Isolation and characterization of multipotent skin-derived precursors from human skin. *Stem Cells*. 2005;23(6):727–37.
263. Leung Y, Kandyba E, Chen YB, Ruffins S, Kobiela K. Label Retaining Cells (LRCs) with Myoepithelial Characteristic from the Proximal Acinar Region Define Stem Cells in the Sweat Gland. *PLoS One*. 2013;8(9):e74174.
264. Lu CP, Polak L, Rocha AS, Pasolli HA, Chen S, Sharma N, et al. Identification of Stem Cell Populations in Sweat Glands and Ducts: Roles in Homeostasis and Wound Repair. *Cell*. 2012;150(1):136–50.
265. Tiede S, Kloepper J, Bodò E, Tiwari S, Kruse C, Paus R. Hair follicle stem cells: walking the maze. *Eur J Cell Biol*. 2007;86(7):355–76.



**Биографија кандидата др Владимира Петровића**

Владимир С. Петровић рођен је 4. јануара 1980. год. у Нишу, са сталним местом боравка у Нишу. Студије на Медицинском факултету у Нишу (студијска група Медицина) уписао је школске 1998/99. год., а дипломирао септембра 2005. год. са просечном оценом 9,70. Докторске студије - смер Молекуларна медицина уписао је октобра 2006. год. на Медицинском факултету у Нишу.

Током студија др Владимир Петровић је четири године (2000 - 2004. године) радио као демонстратор на Катедри за хистологију и ембриологију, Медицинског факултета у Нишу. У звање сарадника у настави на Катедри за хистологију и ембриологију изабран је новембра 2006. год., а у звање асистента новембра 2009. године.

У периоду од октобра до новембра 2009. године обавио је стручно усавршавање у циљу савладавања метода молекуларне медицине на Медицинској академији у Софији (Бугарска), а од новембра 2011. до августа 2012. године боравио је на Универзитету „Виктор Сегален“ Бордо 2, Бордо (Француска) где се обучавао у изолацији матичних ћелија периферне и плаценталне крви и њиховом узгајању у *in vitro* условима,

Др Владимир Петровић је ангажован у својству истраживача на пројектима Министарства просвете науке и технолошког развоја Републике Србије, 2011-2015 „Антиоксидативна заштита и потенцијали за диференцијацију и регенерацију мезенхималних матичних ћелија из различитих ткива током процеса старења“ (Бр.175061) и „Етиологија, дијагностика, превенција и терапија ендемске нефропатије и са њом повезаних тумора уротела - значај истраживања генома и протеома“ (Бр.175092).

Члан је Лекарске Коморе Србије и Српског Анатоомског Друштва. Служи се енглеским и француским језиком. Аутор је 11 радова објављених *in extenso* у домаћим и страним часописима.



Прилог 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом  
Светлосномикроскопска и имунохистохемијска студија организације  
туморске строме код различитих патохистолошких типова базоскуларног  
карцинома коже човека

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација, ни у целини, ни у деловима, није била предложена за добијање било које дипломе, према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

у Нишу, 11. 2. 2015.

Аутор дисертације: Владимир Петровић

Потпис докторанда:

Владимир Петровић



Прилог 2.

**ИЗЈАВА О ИСОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ ДОКТОРСКЕ  
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Име и презиме аутора: Владимир Петровић

Студијски програм: МОЛЕКУЛАРНА МЕДИЦИНА

Наслов рада: Сведосномическо-патолошка и имунохистохемијска ситуација организације туморске строме код различитих патохистолошких типова базоцелуларног карцинома коже човека

Ментор: доц. др Александар Петровић

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације истоветна електронској верзији, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, 11.2.2015

Аутор дисертације: Владимир Петровић

Потпис докторанда:

Владимир Петровић



Прилог 3.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да, у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, унесе моју докторску дисертацију, под насловом: Светлосномикроскопска и имунохистохемијска студија дифузије туморске строме код различитих патохистолошких типова базалних карцинома коже човека која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да подвучете само једну од шест понуђених лиценци; кратак опис лиценци је у наставку текста).

У Нишу, 11.2.2015

Аутор дисертације: Владимир Петровић

Потпис докторанда:  
Владимир Петровић