

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

Лапасов О.А., Азизов Б.С.

**БАЗАЛНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ КЛИНИКА, МОРФОЛОГИЯ, РАННЯЯ  
ДИАГНОСТИКА**

**Монография**

**Ташкент 2024**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Проректор по науке и инновации**

**Д.м.н., профессор**

**\_\_\_\_\_ К.Э.Шомуродов**

**«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.**

Лапасов О.А., Азизов Б.С.

**БАЗАЛНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ КЛИНИКА, МОРФОЛОГИЯ, РАННЯЯ  
ДИАГНОСТИКА**

**Монография**

**Ташкент 2024 г.**

**УДК:**

**ББК:**

**Лапасов О.А., Азизов Б.С.**

**Базалноклеточный рак кожи клиника, морфология, ранняя диагностика.**

**Монография.**

**Авторы:**

**Лапасов О.А.**

**Кафедра Дерматовенерологии  
и косметологии ТГСИ., к.м.н.**

**Азизов Б.С.**

**Кафедра Дерматовенерологии  
и косметологии ТГСИ., д.м.н.**

**Рецензенты:**

**1. Доцент кафедры Дерматовенерологии,  
детской дерматологии и СПИДа ТашПМИ,  
д.м.н.**

**Набиев Т.А.**

**2. Доцент кафедры Дерматовенерологии и  
косметологии ТГСИ, д.м.н.**

**Агзамходжаева С.С.**

В монографии автором проанализированы литературные источники отечественной и зарубежной литературы, которая показывает глубину исследований проблемы ранняя диагностика бкрк..... Автор изучил особенности клинико-морфологическая течения и диф.диагностики ранней стадии бкрк. Автор на основании полученных результатов обосновал и предложил метод новый диагностический тест бкрк.

Настоящая монография предназначена для научных сотрудников, докторантов, преподавателей кафедр дерматовенерологического и дерматоонкопатологического, морфологического направления, врачей дерматовенерологов и дерматоонкопатологов, магистров, клинических ординаторов и студентов.

*Монография обсуждено Центральной проблемной комиссией Ташкентского государственного стоматологического института*

*Протокол №1 от «20» января 2024 г.*

*Монография рекомендована к изданию Ученым Советом Ташкентского государственного стоматологического институтат*

*Протокол №2 от «25» января 2024 г.*

ISBN:

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- БКК — базальноклеточная карцинома
- БКРК — базальноклеточный рак кожи
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- ИГХ — иммуногистохимический
- ПКК — плоскоклеточная карцинома
- СКК — сквамозно-клеточная карцинома
- Vcl-2 — b-cell lymphoma 2 (регулятор апоптоза)
- Ver-EP4 — антитело к молекулам адгезии эпителиальных клеток
- CD200 — мембранный гликопротеин 1-го типа
- CD34 — трансмембранный белок, имеющийся у гемопоэтических клеток и тканях, богато снабжаемых сосудами, также являющийся молекулой адгезии для лимфоцитов
- CD44 — интегральный клеточный гликопротеин, ответственный за миграцию, адгезию клеток и межклеточные взаимодействия
- CDP — общие предшественники дендритных клеток
- СК15 — цитокератин 15
- СК20 — цитокератин 20
- Claudin4 — клаудин 4
- EMA — антиген эпителиальной мембраны
- GLI1 — глиома ассоциированный онкоген 1
- HH — hedgehog
- Hif-1 — hypoxia induced factor-1
- Hippo-YAP — внутриклеточный сигнальный путь

hTERT — реверсивная транскриптаза теломераз  
IL-10 — интерлейкин-10  
Krt17 — кератин 17  
LATS1 — большой опухолевый супрессор  
MDR-1 — белок множественной лекарственной устойчивости  
MMP7 — металлопротеиназа 7  
Musashi-1 — РНК- связывающий белок  
MYC — семейство протоонкогенов  
MYCN — протоонкогены нейробластомы  
p16 — супрессор опухоли  
P-cadherin — молекула адгезии  
PDPN — podoplanin (подопланин)  
PHLDA1 — pleckstrin homology like domain family A member 1  
PTCH1, PTCH2 — Patched1/2 (гены/рецепторы сигнальных молекул  
Sonic hedgehog)  
RAS — онкоген  
S100 — белок из группы онкомаркеров/кальций связывающий белок  
SHH — sonic hedgehog (внутриклеточный сигнальный путь)  
SMO — smoothed (мутация, активирующая сигнальный путь)  
SmoM2 — кодировка мутированной формы SMO  
SOX2 — фактор транскрипции плюрипотентных/эмбриональных  
клеток  
SOX9 — фактор транскрипции  
SUFU — белок сигнального пути sonic hedgehog  
Wnt — wingless and Int-1 (сигнальный путь)

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Базальноклеточный рак кожи (БКРК) имеет наибольшую распространенность в группе немеланомных опухолей кожи в структуре онкологической заболеваемости. Верификация диагноза часто вызывает трудности ввиду низкой специфичности клинических проявлений БКРК в дебюте. В начальной стадии БКРК представляет собой розовое пятно с четкими границами и в ряде случаев с шелушением на поверхности, потому спектр дифференциальной диагностики включает как другие неоплазии (актинический кератоз, болезнь Боуэна), так и воспалительные дерматозы (дискоидную красную волчанку, экзему, псориаз, красный плоский лишай). БКРК имеет постоянную тенденцию к росту и опасен разрушением периферических тканей, однако из-за относительно медленной скорости прогрессии редко метастазирует. От того, насколько оперативно поставлен диагноз, всецело зависит объем удаляемых тканей. Наиболее эффективным методом диагностики и лечения на сегодняшний день является эксцизионная биопсия, однако существует ряд ограничений для рутинного применения хирургической манипуляции в данном случае:

1. Опухоль часто имеет акральную локализацию, и потому из эстетических соображений многие пациенты не соглашаются на иссечение новообразования.
2. На начальной стадии даже с применением гистологического исследования не всегда удается верифицировать БКРК.

Стоит отметить, что с введением дерматоскопии в практику врача-дерматовенеролога точность первичной постановки диагноза БКРК выросла. Это связано с тем, что врачи опираются на сосудистый паттерн (древовидные сосуды) при проведении обследования, но помимо разветвленных сосудов зарегистрировано множество других признаков, характерных для БКРК. И поэтому вероятность ошибочной постановки диагноза все еще остается высокой.

Лечение БКРК включает хирургические, крио-/химиотерапевтические методы. На сегодняшний день в перечень терапевтических методов курации больных БКРК входят таргетные препараты, и их количество растет по мере открытия новых мишеней — мутаций, ассоциированных с появлением опухоли. Потому изучение онкогенеза БКРК, а также усовершенствование диагностических мероприятий, направленных на раннее выявление опухоли, существенно снизит сроки лечения, риск осложнений и рецидивов в перспективе.

Ушбу монографияда БКРК касаллигининг клинко-морфологик, дерматоскопик, гистопатологик ва иммуногистокимёвий хусусиятлари ёритилган. Унинг таъхисотида замонавий лаборатор тахлиллар келтирилган. БКРК таъхисотида замонавий диагностика усуллари кенг ёритилган.

Уйлаймизки, ушбу монография дерматология ва дерматоонкопатология амалиётида, шу билан бир қаторда олий ўқув юртларидаги талабалар, магистрларга, клиник ординаторларга тиббий малакасини оширишда ўз хиссасини қўшади.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Базальноклеточный рак кожи: определение, эволюция взглядов на клинические формы и лечение

Базальноклеточный рак кожи (БКРК, син.: базальноклеточная карцинома, БКК) является наиболее часто встречающейся опухолью в структуре злокачественных новообразований кожи. Задолго до его определения в качестве отдельной нозологии были описаны опухоли, соответствующие его морфологии. Уже при первых попытках лечения БКК врачи отмечали, что эксцизионное иссечение опухоли ведет к полному выздоровлению пациента, в то время как неполное удаление приводило к рецидивам, причем более тяжело поддающимся лечению [50, с. 302–306]. Американский египтолог Эдвин Смит в 1930 г. представил данные, собранные из древних папирусов 2500 лет до н.э., с доказательствами применения прижигания при кожных заболеваниях, описания которых в ряде случаев соответствовали БКК. Например, один из расшифрованных им папирусов содержал серию историй болезни, в одной из которых было представлено описание женщины, чья грудь была поражена «неопознанными опухолями» или «длительно не заживающими язвами». Лечение женщины проводилось с помощью деревянной палочки, конец которой зажигали путем трения и прикладывали к ране [39, с. 123]. Спустя 2000 лет, когда господство Египта сменилось греческим, в 46 году н.э. Гиппократ основал «школу медицинской мысли», которая базировалась на идеях наблюдения за симптомами болезни, их динамического изменения, точного их описания и выбора таких методов лечения, которые бы не навредили пациенту. В то время Гиппократ еще не давал определения раку кожи, однако очень интересны следующие его цитаты: «Язвы, существующие год или дольше, приводят к тому, что основная кость разъедается, и в результате образуются шрамы», «что лекарство не вылечит — нож вылечит, что нож не вылечит — прижигание будет, что не излечит прижигание, должно остаться

неизлечимым». Цельс еще 2000 лет назад представлял описание рака кожи следующим образом: «Карцинома возникает в основном в верхних частях тела, в области лица, носа, ушей, губ... наблюдается фиксированная нерегулярная припухлость, иногда также наблюдается онемение». Также он считал, что удаление опухоли возможно лишь на ранних стадиях, в то время как на поздних этапах развития заболевания вмешательство вызовет только раздражение. Что касается методов лечения, он упоминал «некоторые едкие лекарства, прижигание и иссечение скальпелем». В трудах римлянина было зафиксировано, что именно в его время был признан рак кожи и предпринимались попытки его «искоренения», однако не всегда представлялось возможным его полное удаление. Вплоть до XVIII в. прижигание считалось основным методом лечения тогда еще не дифференцированного БКРК, пока известный итальянский хирург Гульельмо да Саличето не написал следующее: «Лечение рака бывает двух видов: во-первых, пораженная часть должна быть радикально и полностью вырезана со всей болезнью с помощью очень острого ножа, затем часть должна быть прижжена горячим железом, а затем применены вещества, которые успокаивают раздражение, вызванное прижиганием».

В 1755 г. Жак Давьель, известный французский хирург, описал 10 пациентов, которым провел полное иссечение опухоли, имеющей долголетнюю историю, но не приводящей к появлению метастазов. Более подробно врач описал историю удаления БКК с верхнего века монахини: «Она началась с небольшого ожога и постепенно увеличивалась, так что очень беспокоила пациента». Восемь лет спустя он повторно осмотрел ее и обнаружил повторно растущее новообразование [25, с. 186–196].

Затем в Дублине в 1827 г. врач Артур Джейкоб описал свои наблюдения «относительно язвы особого характера, поражающей веки и другие участки лица». В качестве особых отличий доктор отмечал «чрезвычайно медлительное прогрессирующее, особенные края и поверхность язвы (края приподняты, гладкие и блестящие, со змеевидным

контуром, иногда образуются в виде ряда небольших бугорков или возвышений), сравнительно незначительные страдания, причиняемые ею, ее неизлечимую природу, если только она будет вовремя удалена и не успеет загрязнить соседние лимфатические железы» [71, с. 232–239].

В 1886 г. английский дерматолог Джордж Тин (George Thin) издал книгу «Раковые поражения кожи» («The cancerous affections of the skin»). При описании раздела о «язвах грызунов» он счел необходимым рассмотреть историю заболевания, потому как разница мнений в накопленных им источниках из Англии, Франции и Германии привела к путанице в номенклатурах, в частности между базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи. Тин счел наиболее эффективным методом лечения опухоли тотальное хирургическое иссечение и скептически относился к едким веществам, за единственным исключением — хлорида цинка. Описывая некоторых больных, врач упоминал о разрушениях тканей, вызываемых БКК: «отвратительные деформации в виде разрушения носа и части костей лица люди скрывали за вулканитовыми масками, что позволяло им появляться среди собратьев и хоть немного получать удовольствие от жизни».

В XIX веке врачи Миддвай из Уэльса упоминали о применении мышьяка в качестве прижигающего средства для лечения рака кожи: «едкие химические средства уже давно популярны в качестве методов борьбы с раком кожи». В 1857 г. врач Эразм Уилсон дал хорошее описание базальноклеточному раку кожи в своем труде «Болезни кожи», назвав его злокачественным бугорком. В качестве самого эффективного метода лечения он считал применение смеси едкого хлорида цинка и отдавал ему предпочтение в сравнении с «выскабливанием» и иссечением. Тилбери Фокс в 1877 г. назвал БКК «язвой грызунов» в своем труде «Атлас кожных заболеваний». Он же считал, что пасту, содержащую хлорид цинка, следует использовать только «в легких случаях, но, если площадь пораженной области превышает площадь шестипенсовика, безопаснее ее удалить ножом» [59, с. 82–83]. В последующем хлорид цинка упоминался в качестве

эффективного средства в борьбе с БКК уже известным американским доктором Моосом. Однако он применял данную смесь не в качестве основной терапии, но для фиксации тканей. При нанесении на кожу хлорида цинка Моос «делал ее мертвой, бескровной, пригодной для точного иссечения» (1978). Уже тогда врачи понимали, что рецидивы опухоли возникают после ее неполного удаления [87, с. 45].

После появления клинической формулировки базальноклеточного рака, впервые в 1875 г. Гебра и Капоши опубликовали отчет о микроскопическом исследовании «язвы грызунов», в котором описали БКК как «скопление эпителиальных клеток в неправильные гнезда или как массу, окруженную эпителиальными клетками» [66, с. 203].

С тех пор многие исследователи были сосредоточены на выявлении различных гистологических типов БКК, определении происхождения и патогенеза опухоли и методах ее лечения, но практически значимой информации представлено не было до 1961 г. В 1961 г. Сандерсон сформулировал концепцию о трехмерном гистологическом представлении опухоли и описал последовательность ее роста: «(I) расширяющиеся твердые массы с границами из столбчатых ячеек, (II) тонкие нити и пластинки клеток, проникающие в окружающие ткани, (III) частичное ограждение прилегающей соединительной ткани выростами опухоли» [103, с. 455–474].

Стоит отметить, что первое описание опухоли, излеченной с помощью лучевой терапии, относится именно к БКК. В 1895 г. Вильгельм Рентген открыл X-лучи, позднее названные в его честь, а в 1898 г. Пьер и Мария Кюри сделали доклад об открытии радия. Разрушительная сила облучения в то время была использована с большим энтузиазмом. Так, пациентка с диагнозом «язва грызуна» десятилетней давности настолько сильно боялась хирургического удаления опухоли, что решилась на облучение. Лечение рентгеновскими лучами проводилось ежедневно в течение 10–12 минут на расстоянии 15–20 м между лампой и пациенткой, затем после 35 сеансов началось исцеление. Вслед за этим режим процедур был изменен, и

пациентка получала облучение в течение 15 минут ежедневно на расстоянии до лампы, равном 10 см. Описанный случай этой пациентки повлек за собой массовое применение рентгеновских лучей для лечения БКК, ведь быстрое излечение без применения скальпеля — лучшее, чего можно было ожидать на тот момент. Потому уже в 1901 г. врач Джеймс Секейра опубликовал серию из подобных 12 случаев, заключив, что радиотерапия является методом выбора при невозможности оперативного разрешения опухолевого процесса. И только лишь через 20 лет стало известно об отсроченных осложнениях, таких как радионекроз, радиодермит (острая язва, возникшая в результате передозировки, обычно покрытая жесткой дифтероидной мембраной, удивительно медленно заживающая, оставляющая пигментированный рубец). Кроме того, из-за отсутствия немедленной реакции, неблагоприятные эффекты рентгеновских лучей могут быть отложены на месяцы или годы, часто надолго относительно того, как была введена последняя доза, атрофия, телеэктазы, пигментация, изъязвления [82, с. 96]. В течение 80 лет путем эмпирического подбора режима и доз радиотерапия совершенствовалась, и за это время были полученные данные о росте опухоли на местах облучения. Примечательно, что радиотерапию применяли даже в качестве эпиляции у детей со стригущим лишаем, после чего у них уже во взрослом возрасте появлялись множественные БКК.

Тем не менее, несмотря на все ошибки в определении и лечении, удаление опухоли по Моосу на сегодняшний день применимо, а слова Джейкоба (1827) и Якоба до сих пор неопровержимы: «язва особого характера», «чем скорее она будет полностью уничтожена ножом или прижиганием, тем больше шансов у пациента избавиться от этой тяжелой и смертельной болезни» [71, с. 232–239].

На долю БКРК приходится порядка 70–80% опухолей в структуре злокачественных новообразований кожи [63, с. 957–966]. К примеру, в сравнении с плоскоклеточным раком кожи (ПКРК) частота встречаемости БКРК выше в 5–7 раз [35, с. 429–435]. В среднем инцидентность БКРК

составляет 106–980 человек на 100 тыс. населения, причем за последние десятилетия отмечается неуклонный рост числа больных. Интересным фактом является преобладание мужчин старше 70 лет среди больных БКРК. Считается, что преобладание мужчин почтенного возраста в половозрастной структуре больных БКРК связано с профессиональными и рекреационными факторами относительно воздействия ультрафиолета (УФ) на кожу. Задokumentированы случаи БКРК у детей, молодых людей и среди индивидуумов среднего возраста [60, с. 157–163].

Ряд исследователей предпринимали попытки переименовать БКРК в трихобластную карциному из-за ее фолликулярного происхождения, а также не включать БКРК в структуру опухолей эпидермиса, классифицировать ее иначе [61, с. 413–421]. Однако такие резкие изменения были плохо восприняты широким мировым дерматологическим сообществом, и даже несмотря на то, что БКРК действительно экспрессирует ряд фолликулярных маркеров [122, с. 687–694], изменения в названии БКРК не были приняты.

## 1.2 Клинические аспекты базальноклеточного рака кожи

БКРК встречается преимущественно у людей с 1–3 фототипами кожи и локализуется на открытых для солнца участках. До 80% новообразований регистрируется на коже головы и шеи, и до 15% опухолей встречается в области спины, груди и плеч. В настоящее время встречаются публикации частных случаев, документирующих вовлечение аногенитальной, околоногтевых, ладонных и подошвенных областей в патологический процесс [26, с. 727–729; 34, с. 503–505; 52, с. 192–194; 91, 823–824; 101, с. 229–233]. Также описаны и более необычные локализации опухоли: венозные язвы, постоперационные шрамы, области акупунктуры, кожа над артериовенозными мальформациями, ринофима, рубцы после полученных термических ожогов, области, получившие дозу радиации, область постановки вакцины БЦЖ и т.д. [78, с. 403–413; 84, с. 593–595; 88, с. 965–968; 104, с. 75–79; 114, с. 282–284]. Как известно, люди старшей возрастной

группы имеют большую предрасположенность к развитию БКРК, однако случаи возникновения новообразований описаны и среди детей. Стоит отметить, что у детей часто наблюдается связь с синдромом Горлина — Гольца (наследственный первично-множественный базальноклеточный рак кожи, аутосомно-доминантный тип наследования), синдромом Базекса (синдром Базекса — Дюпре — Кристола, X-сцепленное наследование, включает множественные БКРК, фолликулярную атрофодерму, гипотрихоз, гипогидроз), пигментной ксеродермой [64, с. 841–851; 69, с. 436–439; 72, с. 1668–1671].

Клинические проявления БКРК очень вариативны и могут быть представлены как тонкой эритематозной бляшкой с телеангиоэктазиями и узлами, так и выраженными деструктивными поражениями с массивными изъязвлениями. Конечно, размер поражения напрямую коррелирует с длительностью существования новообразования. Так, были зарегистрированы клинические случаи, описывающие БКРК размером более 20 см в диаметре [45, с. 999e–1000e; с. 942–952]. Базалиома имеет тенденцию к медленному росту и, несмотря на злокачественность, является неагрессивной опухолью, крайне редко дающей метастазы.

Выделяют следующие клинические формы БКРК: узловую/ульцерирующую (45–60% случаев), диффузную (инфильтративную/морфеоподобную; 4–17%), поверхностную (15–35%), пигментную (1–7%) и фиброэпителиальную (фиброэпителиома Пинкуса) [93, с. 1649–1662; 99, с. 996–998; 107, с. 41–47].

Ульцерирующая форма манифестирует в виде небольшой полупрозрачной папулы [55, с. 12–17], которая может иметь желтую или розовую окраску или даже перламутровый оттенок. Эпидермис заметно истончен, а на поверхности новообразования выделяются телеангиоэктазии. По мере увеличения опухоли в центральной ее части начинает образовываться язва с четким ровным краем. Примечательно, что пациенты

отмечают отсутствие клинического эффекта от любого лечения данной ульцерации.

При узловой форме БКРК изъязвления формируются редко, зачастую она может напоминать простую кожную кисту (simple cutaneous cyst). Опухоль медленно увеличивается и в диаметре может достигать 2 см и более. Узловая БКРК обычно представлена гладким узелком с выраженным сосудистым паттерном (телеангиоэктазии) [46, с. 401–413].

Диффузный вариант может быть представлен несколькими паттернами. Зачастую у пациентов с диффузной БКРК можно увидеть склерозирующие морфеоподобные элементы, представленные светло-розовыми бляшками, склонными к медленному периферическому росту. Часто отмечается наличие шелушения, эрозий и изъязвлений [41, с. 303–317].

Поверхностная форма, как правило, представлена эритематозным пятном с тенденцией к медленному росту и преимущественным расположением на коже лица, шеи, туловища. Клинически поверхностная БКРК может напоминать воспалительные дерматозы [41, с. 303–317; 54, с. 5572].

Солидная БКРК может содержать пигмент и быть ошибочно принятой за меланому. Зачастую именно поверхностные формы могут характеризоваться наличием пигмента [118, с. 202–206]. Гигантская БКК в диаметре может достигать 10 см и более. В большинстве описанных случаев новообразование имело центральную локализацию (на коже туловища). Обычно наличие гигантской БКК сопровождается повышенным риском метастазирования (до 30%), даже несмотря на высокую степень дифференцировки опухолевых клеток с. 942–952].

Другие более редкие клинические формы включают линейную, унилатеральную БКК, полипоидную БКК и БКК «на ножке». Линейная форма не имеет ярких клинических проявлений, локализуется в основном на коже шеи, век. Полипоидная форма имеет преимущественную локализацию в области волосистой части головы, ушей, половых органов, однако в связи с

низкой распространенностью данной формы новообразования доступно немного данных [27, 708–711; 44, с. 282–283; 69, с. 436–439].

БКРК склонна к рецидивированию, частота повторного образования опухоли достигает 8,7% и зависит от расположения, размера, клинической и гистологической формы, а также от эффективности проводимой терапии [75, с. 540–559; 97, с. 1318–1324]. Чаще всего опухоли, расположенные в области носа, глаз, ушей, губ, а также достигающие 2 см в диаметре, рецидивируют. Примечательно, что поверхностные формы БКРК также имеют высокую частоту рецидивов, и причиной тому служит сложность оценки анатомических границ опухоли.

### 1.3 Дерматоскопические особенности базальноклеточного рака кожи

Дерматоскопическое исследование при подозрении на БКРК является рутинным методом диагностики и применяется уже при первичном визите пациента в клинику. С появлением дерматоскопии в практике врача — дерматолога-онколога увеличилась точность диагностики БКРК, причем даже если речь идет о пигментных формах и опухолях малого размера, поскольку их объединяют одни диагностические дерматоскопические признаки. Так, сосудистый паттерн является основным ориентиром, на который стоит первоначально обращать внимание [48, с.15]. Ввиду активнороста новых сосудов в поверхностных слоях дермы в проекции опухоли, чаще всего мы можем обнаружить древовидные извитые, линейные сосуды и сосуды-шпильки вне зависимости от клиничко-гистологического подтипа опухоли. Также существуют и дополнительные дерматоскопические признаки, свойственные БКК: листовидные участки, структуры по типу колеса со спицами, концентрические структуры относят к группе коричневых пигментных, серо-голубые точки, глобулы и гнезда [123, с. 241–247]. Наличие ulcerации на поверхности опухоли также является отдельным дерматоскопическим признаком. Структура представлена большой гомогенной красно-черной областью, иногда с коркой на поверхности элемента.

Для поверхностной формы БКРК наиболее характерными дерматоскопическими признаками являются телеангиоэктазии (короткие, тонкие, линейные сосуды), множественные мелкие эрозии (коричнево-красные корочки), блестящие красно-белые бесструктурные области/фон (полупрозрачные области красно-белого цвета). При пигментных вариантах наиболее часто встречаются множественные серо-голубые точки и глобулы, но также можно обнаружить листовидные структуры (пигментные луковичные расширения по периферии элемента), структуры по типу колеса со спицами (радиальные коричневые/серо-голубые четкие структуры с интенсивным центральным окрашиванием), концентрические структуры (крупные глобулы неправильной формы с интенсивным центральным окрашиванием).

Для определения БКРК узловой формы необходимо ориентироваться на наличие древовидных сосудов, которые зачастую имеют периферическое расположение. Также часто отмечается наличие бело-красных структур и в ряде случаев в центре новообразования можно обнаружить изъязвления. При пигментированной узловой форме БКРК отмечаются крупные серо-голубые овоидные гнезда, листовидные структуры, структуры по типу колеса со спицами и концентрические структуры.

При инфильтрирующих и фиброэпителиальных формах БКК можно дерматоскопически обнаружить разветвленные сосуды/телеангиоэктазии и короткие белые полосы соответственно, а также изъязвления, крайне редко — листовидные структуры.

Морфеаподобная форма характеризуется зачастую гипопигментацией, наличием древовидных сосудов и изъязвлений. В редких случаях присутствия пигмента дерматоскопически определяются крупные серо-голубые овоидные гнезда.

При любой из форм БКРК могут встречаться свободно расположенные точки и глобулы серого или черного цвета с четкими или размытыми границами, а также большие бесструктурные области темно-красного или

черного цвета, клинически соответствующие отложениям пигмента и изъязвлениям.

В целом все дерматоскопические структуры, характерные для БКРК, можно разделить на три группы (смотрите таблицу 1.1).

Таблица 1.1

Дерматоскопические признаки базальноклеточного рака кожи

Группа	Признаки
Пигментные структуры	Крупные серо-голубые овоидные гнезда, множественные серо-голубые точки и глобулы, множественные сгруппированные точки, листовидные структуры, структуры по типу колеса со спицами, концентрические структуры
Сосудистые структуры	Древовидные сосуды, телеангиоэктазии, сосуды-шпильки, точечные и гломерулярные сосуды, штопорообразные сосуды, а также полиморфные сосуды
Непигментированные и несосудистые структуры	Блестящие белые структуры (линии, полосы и пятна), эрозии, блестящий бело-красный бесструктурный фон

На сегодняшний день считают, что ни одна дерматоскопическая структура не является уникальной для определенного гистопатологического подтипа БКРК, и могут встречаться совершенно различные их комбинации [57, с. 351–356; 77, с. 17]. Тем не менее, распространенность встречающихся структур различна среди клинико-гистологических подтипов опухоли. Так, телеангиоэктазии, изъязвления, листовидные структуры и структуры по типу колеса со спицами относительно чаще встречались при поверхностных БКК, в то время как большие овоидные серо-голубые структуры- при узловой форме, древовидные сосуды- при узловой и инфильтрирующей формах [83, с. 19].

Таким образом, нет ни одного дерматоскопического признака, который встречается абсолютно при всех формах БКК, так же как и признака, характерного лишь для одного типа БКК. Однако стоит отметить, что

наибольшую распространенность среди всех описанных структур имеет сосудистый паттерн, а в частности — древовидные сосуды и короткие телеангиоэктазии, которые можно обнаружить в 51–75% случаев. Вторым важным признаком, указывающим на БКК, — это блестящие красно-белые области, которые могут быть обнаружены в 50% случаев. Пигментные структуры встречаются приблизительно в 40% новообразований и, конечно, характерны лишь для пигментных форм. Более простая дерматоскопическая идентификация пигментных структур объясняет высокую частоту верной верификации пигментных форм БКРК в сравнении, например, с красно-белыми образованиями при беспигментных БКК [116, с. 1732–1741].

#### 1.4 Генетический профиль базальноклеточного рака кожи. Современные представления о патогенезе и гистопатологии заболевания

Гистологические подтипы БКРК имеют прогностически различную динамику своей морфологии. Общность структуры опухоли состоит в том, что при каждом гистологическом типе определяются островки опухолевых клеток и окружающая их строма. Клетки опухоли по виду напоминают базальные кератиноциты или клетки волосяного фолликула. Считается, что опухоль происходит из недифференцированной плюрипотентной эпителиальной зародышевой клетки. Эти клетки возникают из межфолликулярных базальных клеток или из зародышевых клеток-предшественников волосяных фолликулов или сальных желез и иммуногистохимически, и ультраструктурно имеют много общих черт с фолликулярными. Опухолевые клетки БКК зависимы от стромы, а также способны к дифференцировке в любой придаток кожи, потому, возможно, их патогенетический механизм является неправильной репетицией эмбриологической дифференцировки. Например, в экспериментальных исследованиях было доказано, что в процессе пересадки дермы с сохранением эпидермиса у реципиента изменяется временная регуляция развития придатков кожи под влиянием донорской дермы.

Воздействие УФ на незащищенную кожу 1–3 фототипов коррелирует с локализацией новообразований. Так, наиболее часто опухоль можно обнаружить на коже лица и шеи (до 80% случаев) [108, с. 2388–2392]. Вероятность образования БКК увеличивается у пациентов, имеющих в анамнезе (в детском и юношеском возрасте) тяжелые солнечные ожоги, а также эпизоды чрезмерного солнечного воздействия (длительное пребывание в тропических и экваториальных широтах, солярий) в первые два десятилетия жизни. PUVA-терапия также является одним из предрасполагающих факторов для развития БКРК [28, с. 22–31]. Повреждения кожи, вызванные радиацией, ожогами, татуировками и другими формами физических травм, системная иммуносупрессия, хроническое отравление мышьяком, ВИЧ-инфекция, лейкемия/лимфома также были описаны в качестве предрасполагающих факторов к развитию БКРК [58, с. 177–184].

Возникновение БКК обусловлено мутациями, активирующими путь hedgehog (НН), который проявляет активность в наибольшей степени в процессе эмбрионального развития человека. Генетические исследования среди пациентов с синдромом Горлина — Гольца, у которых определяются множественные БКК уже в раннем возрасте, выявили наличие герминативных мутаций *PTCH1* (9q22.32), *PTCH2* (1p34.1) и *SUFU* (10q24.32), каждая из которых формирует дефекты сигнального пути НН [37, с. 398–406]. Мутации в гене *PTCH1* или *PTCH2* определяются в двух третях случаев БКК, в то время как мутации гена *SUFU* определяются гораздо реже (до 5%). Приблизительно в 10% случаев БКК обнаруживаются мутации гена *SMO* (9q32.1), которые также формируют неправильную работу сигнального пути hedgehog. Мутации гена *SMO* могут быть связаны с наследственной предрасположенностью к развитию БКРК, однако они не имеют отношения к синдрому Горлина — Гольца. Все мутации инактивирующие, это подтверждает, что каждая из них действительно является геном-супрессором опухоли. *PTCH1* является трансмембранным белком, как и его гомолог

PTCH2. Данные белки служат рецепторами для лиганда sonic hedgehog (SHH). PTCH образует рецепторный комплекс с SMO. При связывании лиганда SHH высвобождается ингибирующая функция PTCH1 при SMO, что приводит к последующей активации фактора транскрипции GLI1. В сигнальном пути HH роль PTCH состоит в угнетении SMO, который в свою очередь ингибирует SUFU, сдерживающий фактор транскрипции GLI1. В целом, по крайней мере, 85% базальноклеточных карцином имеют одну из описанных мутаций в цепи сигнального пути SHH, причем практически во всех обследованных случаях спорадических БКК была выявлена чрезмерная экспрессия фактора экспрессии GLI1, что также подтверждает значимость сигнального пути HH в патогенезе развития БКК [95, с. 43–51; 124, с. 870–913].

Сигнальный путь HH входит в так называемый сигнальный каскад Wnt [40, с. e51710; 125, с. 1130–1135]. Активация этого каскада приводит к транслокации белка бета-катенина в ядро, который исполняет роль фактора транскрипции. Так, более чем в 50% случаев БКК определяется сверхэкспрессия бета-катенина с ядерной локализацией. В последних исследованиях было выявлено, что за счет активации системы Wnt/бета-катенин происходит присоединение лиганда SHH к рецептору PTCH1. Так, молекулы SHH и  $\beta$ -catenin имеют очень весомую роль в процессе индукции онкогенеза БКК [121, с. 114–124].

Сигнальный путь Wnt играет решающую роль в пролиферации клеток как в процессе эмбрионального развития, так и у взрослых. Аберрантная активация данного сигнального пути (канонический путь Wnt/ $\beta$ -catenin) может приводить к развитию нескольких видов рака, одним из которых является БКК. Известно, что сигнализация посредством Wnt/ $\beta$ -catenin способствует поддержанию стволовых клеток, а в случае опухоли — деление линии опухолевых клеток. На сегодняшний день считается, что резистентность БКК к проводимой химиотерапии и рецидив опухоли опосредованы именно Wnt/ $\beta$ -catenin сигнальным путем. Так, путь имеет

множество мишеней и генов: hTERT (отвечает за бессмертие клеток, способствует инвазии и метастазированию опухоли), BIRC5/Survivin (ингибирует каспазы 3 и 7, что предотвращает апоптоз клетки), Musashi-1 и Sox2 (маркеры стволовых клеток, формируют пролиферативную активность и лекарственную резистентность), MDR-1, CD44, MMP7, IL-10, а также гены, участвующие в прогрессии клеточного цикла, миграции, инвазии и ремоделировании внеклеточного матрикса [96, с. e331; 106, с. 516–523; 129, с. 1797–1805].

В процессе изучения гистогенеза БКРК было выявлено, что клетка, инициирующая опухоль, повторяет судьбу эпителиоцита — предшественника волосяного фолликула в эмбриональном периоде развития (первые 4 месяца эмбрионального развития) [47, с. 5189–5199; 126, с. 299–305; 127, с. 1282–1294] (смотрите таблицу 1.2).

К механизмам, регулирующим раннюю стадию формирования БКК, относится экспрессия Smo (смотрите рисунок 1.1). Молекула ускоряет и изменяет экспрессию генов. Судьба клетки — предшественницы кератиноцита сменяется, и клетка приобретает морфологию и генетический профиль, обладающий поразительным сходством с фолликулярными клетками-предшественниками. Экспрессия Smo быстро активирует сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -catenin, регулирующий репрограммирование волосяных фолликулов и поддерживающий передачу сигналов пути hedgehog по механизму положительной обратной связи. Так инициируется развитие БКК. Данная схема позволяет отследить и изолировать клетку, являющуюся предшественником БКК, что дает возможность анализировать клеточную и молекулярную структуры БКК с привязкой к конкретному времени.

Дополнительным механизмом развития БКРК является мутация в гене-супрессоре опухоли — TP53. Мутации в TP53 наблюдаются при множестве других опухолях, как например, ПКРК или, реже, при меланоме. В случае БКК мутации TP53 обнаруживаются приблизительно у 2/3 пациентов.

Сравнение эмбриогенеза волосяного фолликула с онкогенезом  
 базальноклеточного рака кожи

Эмбриогенез волосяного фолликула	Гистогенез БКРК
<p>Индукция. Wnt инициирует коммуникацию между мезенхимальными клетками и вышележащим эпидермисом. Последний начинает утолщаться и образует плакод</p>	<p>Инициация. Клетки, инициирующие опухоль, подвергаются быстрому перепрограммированию в эмбриональные предшественники клеток волосяного фолликула, где активация Wnt/<math>\beta</math>-catenin и SmoM2 играют основную роль</p>
<p>Органогенез. Плакод подает сигналы дермальным нижележащим клеткам о пролиферации и образовании «дермального конденсата». После его формирования происходит обратная сигнализация эпителию с помощью SHH о старте пролиферации и росте вниз. Причем Wnt/<math>\beta</math>-catenin и эктодисплазин формируют рецепторный аппарат к восприятию сигнальной молекулы SHH в эпителиоцитах</p>	<p>Активация мутации SmoM2 инициирует межклеточную сигнализацию, опосредованную Wnt/<math>\beta</math>-catenin между эпидермисом и подлежащей дермой. Далее происходит смена клеточного сценария роста с эпителиального на фолликулярный. Базальные кератиноциты пролиферируют и внедряются вглубь дермы</p>
<p>Цитодифференцировка. Клетки фолликулярного эпителия обволакивают дермальный конденсат, после чего завершается формирование волосяного аппарата</p>	<p>Дальнейшая прогрессия и инвазия опухоли</p>

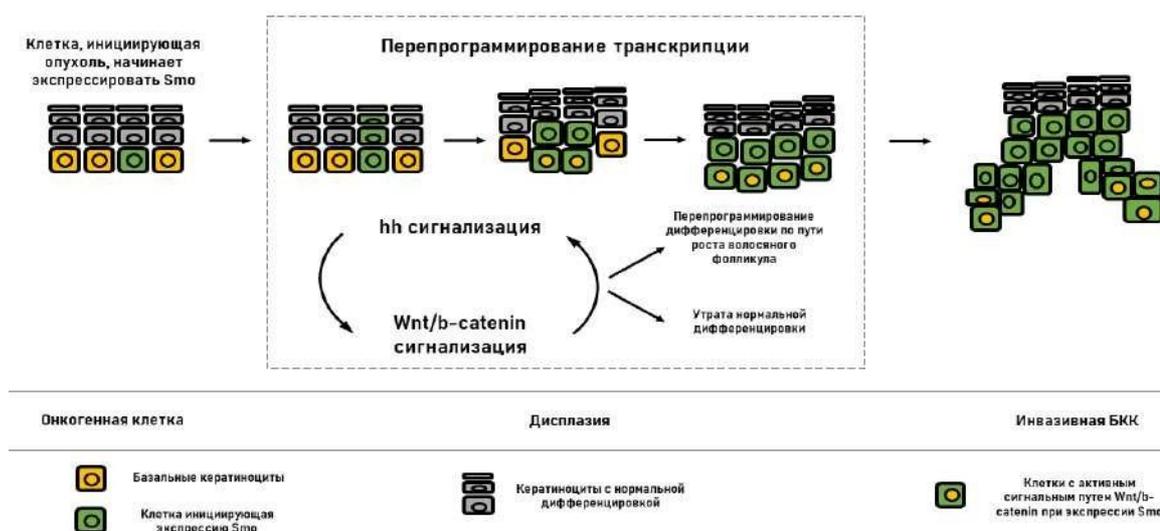


Рис. 1.1. Схема инициации базальноклеточного рака кожи

Поскольку УФ-излучение признано главным провоцирующим фактором БКК, то справедливо утверждение о возникновении спорадических мутаций в генах *PTCH1/2* и *TP53* при его воздействии. Характерные мутации в промотере гена *TERT* способствуют канцерогенезу путем ускорения клеточной пролиферации и замедления процессов старения клеток, и также УФ опосредованы [67, с. 2872–2881; 95, с. 43–51]. Считается, что предрасположенность пациентов к возникновению БКК определяется сниженной способностью к репарации ДНК после вызванных УФ-повреждений. Недавно были выявлены мутации в сигнальных путях RAS и MYC у ряда пациентов с БКК, а также некоторые другие онкогены и супрессоры опухолевого роста, наблюдаемые при других различных новообразованиях. Так, справедливо утверждение о том, что базальноклеточный рак демонстрирует генетический профиль, отличный от окружающих базальных кератиноцитов. Также интересным является различие генетических профилей у разных гистологических типов БКК; например, морфеоподобный вариант отличается более агрессивным течением и демонстрирует совершенно другой генетический профиль, нежели менее злокачественные формы БКК, такие как поверхностная или узловая [74, с. 313–324].

Многочисленные мировые исследования по изучению генетического профиля БКК выделили основные мутации из группы генов-супрессоров опухоли и протоонкогенов, являющихся ключевыми компонентами сигнального пути Hedgehog (*PTCH1*, *SMO*, *TP53*), а также члены семейства RAS-протоонкогенов определяющих онкогенез в случае базальноклеточного рака кожи. Так, УФ-опосредованная абберантная активация HH-пути или потеря гетерозиготности гена *PTCH1* долгое время считались единственными пусковыми мутациями БКК. На сегодняшний день возможности по изучению генетического профиля пациентов улучшились, и в связи с этим детальный анализ больших когорт пациентов с БКРК позволил выявить другие мутации и сигнальные пути, определяющие онкогенез. В последних исследованиях было определено, что мутации *PTPN14*, *LATS1* (эффекторы сигнального пути Hippo-YAP) и *MYCN* также ассоциированы с БКК. Самые последние исследования также определили частые некодирующие мутации регуляторного промотера в последовательностях генов *TERT* и *DPH3-OXNAD1* [53, с. 81–92].

Таким образом, становится ясно, что гораздо более обширная сеть генетических мутаций вовлечена в канцерогенез БКК. В последующем, зная профиль мутаций пациентов, мы сможем судить о типе дифференцировки конкретной опухоли и получить больше информации о ее гистогенезе. Однако практическое применение данной информации заключается в том, что мы получаем мишени для выявления специфических диагностических маркеров и создания таргетной терапии БКРК. Это позволит ускорить процесс диагностики, сделать его более точным, а также повысить эффективность лечения пациентов.

### 1.5 Гистопатология базальноклеточного рака кожи

Каждый подтип базальноклеточного рака кожи представлен агрегатами базалоидных кератиноцитов, окруженных стромальной тканью, и зачастую

эти скопления соединены с эпидермисом. Опухолевая масса представлена мелкими клетками с круглым или овальным крупным ядром интенсивной базофильной окраски и минимальным количеством цитоплазмы. Межклеточные промежутки не идентифицируются. БКК демонстрирует множество моделей роста, которые можно разделить на неагрессивные и агрессивные типы. Причем, характер роста является основным предиктором поведения опухоли.

Обычно можно различить митозы и апоптоз. Выделяют различные гистологические подтипы БКРК:

1. Узловато-кистозный тип составляет приблизительно 75% в структуре гистологических форм БКРК. Опухолевая масса довольно ограничена и представлена скоплениями базалоидных клеток, образующими крупные «дольки». По краю «дольки» можно определить патогномичный признак БКК — периферический «частокол», который представлен сплошным рядом клеток. Строма, окружающая дольки, отличается рыхлостью, бóльшим содержанием муцина и гиалуроновой кислоты, потому при подготовке биоптата БКК к созданию парафиновых блоков на этапе фиксации формалином происходят усадка муцина и отделение опухолевых долек от стромы, что приводит к появлению второго патогномичного гистологического признака — зон ретракции.

2. Аденоидный тип представлен сетчатым расположением базалоидных клеток в сочетании с почти чистой муцинозной стромой.

3. Микронодулярный тип характеризуется наличием небольших множественных скоплений (гнезд) базалоидных клеток. Примечательно, что для этого гистологического варианта характерна меньшая выраженность периферического «частоккола» из базалоидных клеток, а также отсутствие феномена ретракции. Гнезда базалоидных клеток имеют диффузное распространение в дерме и иногда могут проникать в подкожно-жировую клетчатку, что обуславливает повышенную частоту местных рецидивов у пациентов [68, с. 295–298].

4. Инфильтративный тип характеризуется мелкими нерегулярными скоплениями базалоидных клеток с неровными границами и менее выраженными участками периферического «частотола». Отмечается обширное распространение опухолевых масс и даже вовлечение стромы. Стоит отметить, что инфильтративный компонент может встречаться при нодулярном типе БКК.

5. Морфеаподобный тип состоит из нитей и мелких скоплений базалоидных клеток и тем самым схож с инфильтративным. Отличительной особенностью данного типа является более плотная строма, окружающая опухоль, из-за чего клинически опухоль напоминает очаг поражения при ограниченной склеродермии. Для данного гистологического типа БКРК характерно обширное распространение и периневральная инфильтрация [68, с. 295–298].

6. Кератотический тип БКК характеризуется явлением повышенной кератинизации, что проявляется наличием роговых кист в опухолевой массе. Иногда кератотический вариант БКК может быть идентичен семейной форме трихоэпителиомы у пациентов почтенного возраста, потому при малейшем подозрении на БКК следует лечить пациента по протоколу курации БКК [102, с. 728–730].

7. Базосквамозный (метатипический) тип характеризуется наличием очагов плоскоклеточной дифференцировки эпителия. Опухоли данного типа присуща инфильтративная модель роста, и, к сожалению, прогноз пациентов с метатипическим раком кожи хуже, так как повышен риск отдаленного метастазирования [38, с. 830–832; 62, с. 137–143; 112, с. 334–336; 117, с. 23–31].

8. При различных клинических формах БКРК может присутствовать пигментация, которая может быть обусловлена как меланоцитами, так и стромальными макрофагами. Пигментация не играет патологической роли в физиологии новообразования, однако способна препятствовать процессу проведения дифференциальной диагностики между БКК и меланомой.

Механизм повышения пигментообразования при БКК пока не ясен, однако предполагается связь с повышенной экспрессией эндотелина-1, который потенцирует продукцию тирозиназы [81, с. 528–534].

9. Поверхностный тип БКРК гистологически представлен базалоидными дольками, выступающими из нижнего края эпидермиса. Дольки не обособлены, потому порой сложно определить боковые границы опухоли, что связано с распространенностью рецидивов.

10. Ульцерирующий тип обычно сочетается с инфильтрирующими либо с узловыми формами БКК.

11. Плеоморфный (гигантоклеточный) тип характеризуется высокой митотической активностью базалоидных клеток, наличием апоптоза, клеточным плеоморфизмом, а также образованием гигантских клеток в строме. Стоит отметить, что данные признаки не имеют прогностического значения и не влияют на течение и исход заболевания. При плеоморфном типе БКК можно обнаружить большое количество чрезвычайно крупных мононуклеарных либо многоядерных гигантских клеток. В некоторых клетках можно обнаружить интраядерные цитоплазматические инвагинации или базофильные и эозинофильные включения в цитоплазме [85, с. 473–478; 119, с. 296–302].

12. Светлоклеточный тип характеризуется наличием клеток со светлой/прозрачной или мелкозернистой цитоплазмой, что обусловлено выраженной лизосомальной активностью и определяет дегенеративные изменения клеток. Данные изменения носят очаговый характер [31, с. 308–316].

13. Перстневидноклеточный тип представлен базалоидными клетками со сжатыми и смещенными в стороны ядрами, цитоплазма клеток содержит гиалиновые включения, представленные агрегатами промежуточных филаментов образованных ввиду абберрантной кератинизации. Примечательно, что перстневидные клетки могут окрашиваться на s100 и актин гладкой мышечной ткани. Ранее данный тип БКК носил название

«рабдоидная базальноклеточная карцинома» [76, с. 525–529; с. 863–866].

14. Гранулярный тип представлен клетками с обильной цитоплазмой, в которой можно обнаружить множественные эозинофильные включения. Эти включения представляют собой лизосомоподобные гранулы и отражают дегенеративные изменения [43, с. 251–258].

15. БКК с аднексальной дифференцировкой — редкий гистологический тип, характеризуемый направлением дифференцировки БКК на салыные, эккринные и апокринные железы, а также на фолликулярные структуры [70, с. 833–837; 86, с. 383–387].

16. Инфундибулокистозный тип чаще встречается у пациентов почтенного возраста. Изначально данный тип был назван базальноклеточным раком с фолликулярной дифференцировкой. БКК инфундибулокистозного типа представляет собой хорошо очерченную небольшую симметричную поверхностную дермальную пролиферацию базалоидных клеток, скопления которых анастомозируют между собой, строма скудная, периферический «часток» слабо выражен, также можно обнаружить небольшие инфундибулярные кисты. Гистологическая картина при данном типе БКРК может напоминать фолликулярную гамартому или трихоэпителиому [105, с. 323–327].

17. Метапластический тип встречается крайне редко и может проявлять признаки карциносаркомы (стромальные метатипические признаки).

18. Темноклеточный тип БКРК (с матричным типом дифференцировки) также является очень редким гистологическим вариантом новообразования. Опухоль обладает фолликулярной дифференцировкой и представлена темноклеточными скоплениями. За счет этого необходимо проведение дифференциальной диагностики с доброкачественной и злокачественной пиломатриксомой [79, с. 57–60, 63–65; 80, с. 738–749].

19. Келоидный тип БКРК характеризуется наличием толстых коллагеновых пучков (коллаген 1-го типа) в стромальной части опухоли. При

других формах БКРК с локализацией в области ушной раковины также можно обнаружить скопления коллагеновых волокон. Стоит отметить, что не все исследователи согласны с обозначением данного гистологического признака в качестве отличительного [30, с. 1196–1198].

20. Выделяют базальноклеточный рак с утолщенной базальной мембраной, окружающей дольки опухолевых клеток. Данный тип стоит дифференцировать от доброкачественных новообразований придатков [56, с. 568–574].

#### 1.6 Гистология как метод диагностики ранних стадий базальноклеточного рака кожи

Биопсия и патоморфологическое исследование являются «золотым стандартом» диагностики БКРК на сегодняшний день. Методы позволяют с высокой точностью верифицировать диагноз, а если была выполнена эксцизионная биопсия, то провести стадирование опухоли и оценить край резекции. Несмотря на значительные преимущества качества диагностического теста, существует ряд ограничений для его выполнения:

1. COMPLAINTность пациента. Например, пациенты среднего возраста с локализацией новообразования на коже лица.
2. Затраты на проведение манипуляции. Для проведения биопсии необходимо иметь оборудованный кабинет, расходные материалы и квалифицированного специалиста.
3. Наличие компетентного патоморфолога.
4. Достаточный уровень коммуникации между курирующим пациента клиническим дерматовенерологом и патоморфологом. Известно, что наименьший риск формирования ошибочного суждения при постановке диагноза существует при проведении клинико-морфологической корреляции, а не «слепого» патоморфологического исследования или клинического обследования.

Переходя к вопросам, касающимся проведения диагностических мероприятий у пациентов с поверхностной формой БКК в дебюте заболевания, необходимо учитывать малую специфичность клинических и гистологических проявлений новообразования. Потому спектр дифференциальной диагностики может быть чрезвычайно широк, даже при проведении клинкоморфологической корреляции — самого точного из рутинных методов обследования дерматологического пациента на сегодняшний день, и может захватывать как неопластические, так и воспалительные патологические процессы (сквамозно-клеточную карциному, актинический кератоз, болезнь Боуэна, болезнь Педжета в экстрамаммарной локализации, экзему, псориаз, красный плоский лишай и т. д.). Гистологические проявления поверхностной беспигментной БКК на ранней стадии могут отличаться отсутствием патогномоничных гистологических признаков — феномена ретракции опухоли или «палисада», образованного базальными кератиноцитами.

Стоит отметить, что среди различных видов биопсии в процессе диагностики БКРК предпочтение стоит отдавать эксцизионной. Например, в сравнении с бритвенной биопсией частота ошибочной верификации диагноза при подозрении на БКРК на 20% ниже после полного иссечения опухоли и проведения полномасштабного гистологического исследования [115, с. 1490–1502].

По средним подсчетам в год дерматологами-онкологами регистрируются 2,75 млн новых случаев БКК, причем годовой прирост числа заболевших варьирует от 3 до 10% [89, с. 2485]. Среди пациентов с теми или иными злокачественными новообразованиями кожи 8 из 10 имеют диагноз БКРК. А поверхностная БКК является самым частым препаратом, отправляемым на гистологическое исследование дерматологами [128, с. 1074–1176].

БКРК необходимо верифицировать как можно раньше по нескольким причинам. Во-первых, ранняя диагностика позволит как можно раньше

запустить терапевтический алгоритм и предотвратить локальное разрушение тканей, окружающих БКК. Во-вторых, ранний старт терапии существенно снизит итоговую стоимость лечения для пациента. Хирургическое иссечение с проведением гистологического исследования, оценкой края резекции не дает полной гарантии отсутствия рецидивов в дальнейшем периоде наблюдения за пациентом. Также стоит отметить, что ввиду излюбленной локализации БКК на коже лица ряд пациентов не соглашается на проведение диагностической биопсии, видя сомнения курирующего врача. Все эти аспекты диктуют необходимость усовершенствования диагностических мероприятий для пациентов с подозрением на БКРК.

#### 1.7 Иммуногистохимия как метод диагностики базальноклеточного рака кожи на ранних стадиях

К сожалению, в ряде случаев проведения клиничко-гистологической корреляции бывает недостаточно в процессе верификации диагноза при подозрении на БКК. Часто приходится проводить дифференциальную диагностику с трихоэпителиомой, так как и БКК, и трихоэпителиома гистологически представлены гнездами базалоидных клеток. Однако опухоли можно дифференцировать иммуногистохимически с применением маркеров Vcl-2 и CD10. Эпителиальный компонент БКК экспрессирует CD10, что позволяет отличить опухоль от трихоэпителиомы, в то время как положительная экспрессия данного маркера свойственна исключительно строме трихоэпителиомы. Vcl-2 экспрессируется диффузно в гнездах базалоидных клеток, а в случае БКК с фолликулярной дифференцировкой имеет одинаковые с трихоэпителиомой области экспрессии. Таким образом, маркер CD10, экспрессируемый стромой трихоэпителиомы и эпителием БКК, является более надежным критерием в вопросе их дифференциальной диагностики [49, с. 713–717; 90, с. 123–128].

Большую трудность в ряде случаев представляет дифференциальная диагностика БКК и базалоидной сквамозно-клеточной карциномы (бСКК).

По данным G. Villada и соавт., ИГХ-панель ЕМА, p16, SOX2 имеет наибольшую специфичность в вопросе верификации БКК или бСКК. Эпителиальный мембранный антиген ЕМА был положительным исключительно при СКК, SOX2 имел выраженную положительную экспрессию при СКК и слабоположительную периферическую экспрессию в небольшом числе случаев БКК. Подавляющее большинство бСКК имели положительную экспрессию p16. Vcl-2, Ver-EP4, CD44 не имеют специфичности и диагностической значимости при проведении дифференциальной диагностики БКК и СКК [120, с. 126–131; 128, с. 1074–1176].

На сегодняшний день благодаря развитию медицинской генетики, а также ИГХ-методам диагностики стало известно, что БКК представляет собой скопление клеток, ошибочно и неправильно идущих по пути дифференцировки клеток — предшественников волосяных фолликулов. В связи с этим поиск маркеров, специфичных опухоли, сдвинулся в сторону маркеров, экспрессируемых фолликулярными клетками. Стало известно, что БКК свойственна положительная экспрессия следующих «фолликулярных» маркеров: P-cadherin, Krt17, CDP, Lgr5, SOX9. Однако остается неясным, являются ли данные маркеры более репрезентативными для эмбриональной или взрослой стадии формирования волосяного фолликула [73, с. 1282–1294].

## 1.8 Заключение

На сегодняшний день диагностика БКК в дебюте все еще представляет трудную задачу, особенно это касается поверхностной беспигментной формы опухоли. Несмотря на то что описание БКК было представлено еще в древности, до сих пор точная верификация и борьба с опухолью являются актуальной задачей современной клинической практики. Зачастую врачи ограничены лишь дерматоскопией или инцизионной/ эксцизионной биопсией при работе с пациентом с подозрением на БКК. Подозрение на БКК может быть сформировано клинически в случае

прогрессивного течения опухоли, когда значительная часть тканей уже вовлечена в патологический процесс. Дерматоскопия существенно улучшила процесс постановки диагноза БКК. Усилиями многих исследователей был сформирован ряд паттернов и признаков, отметив которые, можно предположить диагноз БКК. Однако вероятность ошибочной диагностики при базальноклеточном раке кожи в начальной стадии также остается высокой. Следующим диагностическим этапом является выполнение гистологического исследования. Два основных признака, на которые опирается врач патоморфолог, — периферический «палисад» из базалоидных клеток и феномен ретракции опухоли, как оказалось, могут отсутствовать у пациентов с недавно манифестировавшим БКРК, что также приводит к ошибочной диагностике.

За последние годы большой скачок совершила медицинская генетика, а также получили большое распространение молекулярно-генетические методы исследования. Так, именно благодаря изучению генетического профиля и экспрессии ряда белковых молекул удалось выяснить, что БКРК имеет большое сходство с фолликулярным эпителием и пытается повторить путь эмбрионального развития клеток — предшественников волосяного фолликула. Из этого следует, что базалиома происходит из одной клетки — базального кератиноцита, накопившего большое число генетических поломок, среди которых произошла мутация гена *Smoothed (Smo)*. Данная клетка начинает подавать сигналы, свойственные эпителиальным клеткам — предшественникам волосяного фолликула, в связи с этим происходят изменения в подлежащей дерме. Последняя начинает подготовку к инвагинации базальных кератиноцитов, а также активирует каскад Wnt/ $\beta$ -catenin и сигнальный путь sonic hedgehog в строме и в надлежащих соседствующих базальных кератиноцитах. В последующем базальные кератиноциты формируют рецепторный аппарат для восприятия лиганда SHH как сигнала к пролиферации. Таким образом происходит инициация

онкогенеза БКК, когда первые клетки уже сформировали опухоль, однако клинически она еще незаметна.

Начальные стадии формирования БКРК клинически и гистологически отличаются малой специфичностью проявлений. Так, представленная эритематозным пятном солидная опухоль может быть ошибочно расценена проявлением воспалительного дерматоза, что зачастую приводит к формированию неправильного лечебного алгоритма и, соответственно, прогрессии заболевания. На сегодняшний день иммуногистохимические и генетические методы обследования пациента обладают наибольшей точностью в вопросах дифференциальной диагностики неопластического процесса в дебюте заболевания. Более того, выявление новых маркеров и мутаций генов в долгосрочной перспективе не только упростит диагностический процесс, но и позволит сформировать новые мишени для таргетной терапии пациентов. В целом изучение клинико-морфологических, иммуногистохимических и генетических аспектов развития БКК призвано увеличить комплаентность пациента, сократить затраты времени и средств на диагностику и лечение заболевания.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика

Научно-исследовательскую базу составили пациенты с клиническими проявлениями базальноклеточного рака кожи. Все участники исследования проходили обследование и лечение на дерматологическом отделении Республиканской кожно-венерологической клинической больницы и ГБУЗ «ЛеноблЦентр» специализированных видов медицинской помощи (Санкт-Петербург).

За период с 2020 по 2022 г. 80 пациентов (49 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 39 до 87 лет были обследованы и включены в исследование. Критерием включения являлась клиническая картина (наличие у них эритематозного пятна розового цвета с неровными четкими границами и возможным незначительным шелушением на поверхности). Высыпания имели преимущественно акральное расположение (кисти и лицо), однако локализация в иных областях являлась допустимой. На начальном этапе всем пациентам были проведены сбор анамнеза, объективный осмотр, дерматоскопия, а также диагностическая биопсия кожи из очага поражения. Последующим этапом исследования стало формирование нового диагностического алгоритма БКК на ранней стадии, а именно разработка нового диагностического теста и определение диагностически значимых ИГХ-маркеров.

На основании данных анамнеза, объективного осмотра и дерматоскопии все пациенты были разделены на четыре группы. В первую группу были включены 35 пациентов с клиническим диагнозом «базальноклеточный рак кожи» (21 мужчина и 14 женщин), во вторую — 20 больных с плоскоклеточным раком кожи (10 мужчин и 10 женщин), в третью — 16 больных актиническим кератозом (10 мужчин и 6 женщин). В четвертую группу с неverified диагнозом были определены 9 пациентов (6 мужчин и 3 женщины).

Следующим этапом была проведена проверка нормальности распределения групп по возрасту с использованием критерия Шапиро — Уилка (смотрите таблицы 2.1–2.4, рисунки 2.1–2.3).

Таблица 2.1

Половозрастная характеристика участников исследования по всем группам

Характеристика	БКРК ( <i>n</i> = 35)	ПКРК ( <i>n</i> = 20)	Актинический кератоз ( <i>n</i> = 16)	Неверифицированный диагноз ( <i>n</i> = 9)
Возраст пациентов, лет	48–87 (65,87)	48–78 (61,55)	39 –70 (56,5)	48–67 (58,4)
Пол:				
– мужчины	21	10	10	6
– женщины	14	10	6	3

Таблица 2.2

Статистическое сравнение по возрасту пациентов с БКРК и ПКРК

Средний возраст пациентов, лет		Сопоставительная разница между средними возрастными больных БКРК и ПКРК	Статистическая значимость <i>p</i>
БКРК ( <i>n</i> = 35)	ПКРК ( <i>n</i> = 20)		
65,87	61,55	4,32	0,00000001

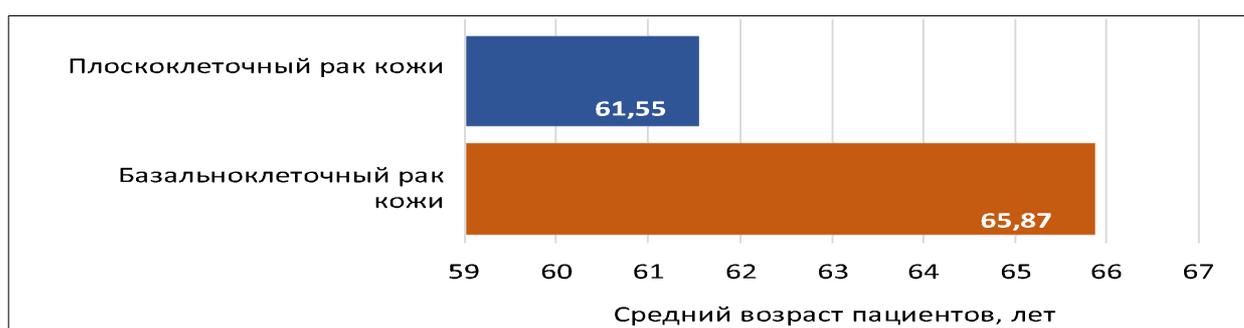


Рис. 2.1. Сравнительная гистограмма возрастной характеристики участников исследования с БКРК и ПКРК

Таблица 2.3

Статистическое сравнение по возрасту пациентов с БКРК и актиническим кератозом

Средний возраст пациентов, лет		Сопоставительная разница между средними возрастными больными БКРК и актиническим кератозом	Статистическая значимость p
БКРК (n = 35)	актинический кератоз (n = 16)		
65,87	56,5	9,37	0,000000003

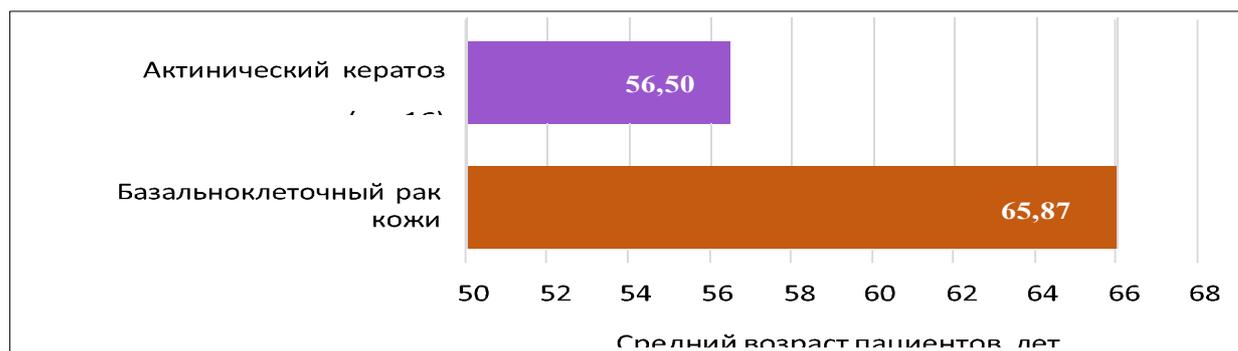


Рис. 2.2. Сравнительная гистограмма возрастной характеристики участников исследования с БКРК и актиническим кератозом

Таблица 2.4

Статистическое сравнение по возрасту пациентов с БКРК и неверифицированным диагнозом

Средний возраст пациентов, лет		Сопоставительная разница между пациентами с БКРК и неверифицированным диагнозом	Статистическая значимость p
БКРК (n = 35)	неверифицированный диагноз (n = 9)		
67,5	58,4	10	0,18

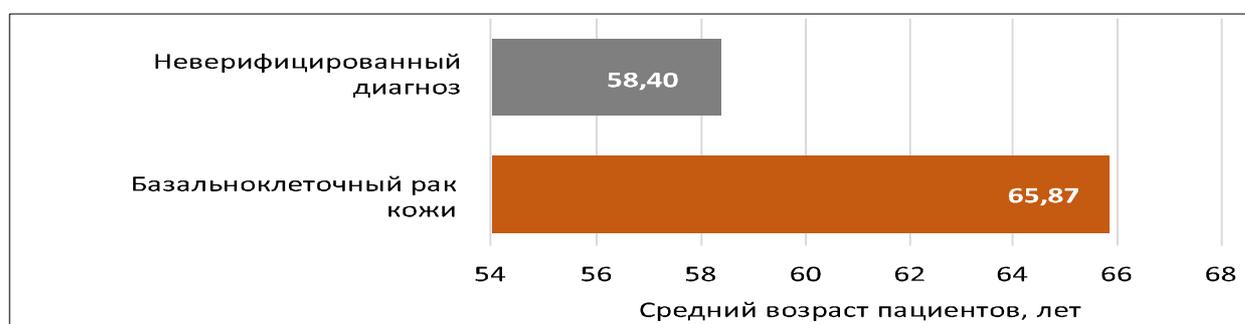


Рис. 2.3. Сравнительная гистограмма возрастной характеристики участников исследования с БКРК и неверифицированным диагнозом

Половозрастные характеристики пациентов с диагнозами «плоскоклеточный рак кожи», «актинический кератоз» и с неверифицированным диагнозом, их сравнение и статистический анализ представлены в приложении 1.

## 2.2 Методы исследования

*Новый метод диагностики БКК.* В каждом конкретном случае клиническая и дерматоскопическая оценки новообразования проводились с использованием дерматоскопа HEINE DELTA 20T Dermatoscope Dermlite DL3N (Heine Optotechnik GmbH & Co.KG, Германия) и 10-кратного оптического увеличения DermLite Foto II Pro (Samsung Electronics Co., Ltd., Yeongtong-Gu, Сувон-Ши, Южная Корея). Всем пациентам была проведена процедура криотерапии. Перед орошением жидким азотом мы обрабатывали очаг поражения спиртом, а чтобы сделать процедуру менее болезненной, применяли раствор лидокаина 2% либо крем ЭМЛА® (Лидокаин 2,5% + Прилокаин 2,5%). Затем крионаконечник (обычно тип С, Cry-AC, Brymill®) помещали на расстоянии 5–10 мм от поверхности кожи и направляли жидкий азот в центр обрабатываемого поля 10 раз (экспозиций, предел охлаждения равен  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , глубина — 5 мм) с временным воздействием до 1–2 минут.

Через 12 часов после процедуры мы проводили динамическую оценку клинических и дерматоскопических признаков относительно изначальных, а затем иссекали новообразование с целью определения гистологических изменений, связанных с процедурой, и верификации диагноза. В случае формирования полупрозрачных или перламутровых папул тест считался положительным.

*Биопсия кожи и гистологическое исследование* были выполнены всем участникам исследования. Манипуляции проводились стандартным способом. Приготовленные срезы были окрашены гематоксилином и эозином. В последующем врач дерматолог-патоморфолог, не имевший доступа к клиническим данным пациентов, проводил анализ

микропрепаратов. Оценка гистологических препаратов осуществлялась на патоморфологическом отделении Республиканской кожно-венерологической клинической больницы г. Ташкент. Основными критериями, подлежащими оценке, были изменения в эпидермисе (степень атипии кератиноцитов), а также наличие «гнезд» опухолевых клеток, степень и тип распространения опухоли, край резекции и воспалительный инфильтрат (смотрите таблицу 2.5).

В эпидермисе и в дерме наличие воспалительных клеток оценивали количественным методом: менее 50 клеток — умеренно выраженный инфильтрат, более 50 клеток — резко выраженный инфильтрат (в четырех полях зрения). В последующем сопоставляли «гистологический» диагноз клиническому, также был определен перечень заболеваний для дифференциальной диагностики (смотрите таблицу 2.6).

Таблица 2.5

Способ оценки патоморфологических изменений пациентов

Патоморфологический критерий	Способ оценки
Феномен ретракции	Качественный
«Палисад» из базальных кератиноцитов	Качественный
Плеоморфные клетки в эпидермисе	Качественный
Апоптотичные опухолевые клетки	Качественный
Роговые кисты	Качественный
Гиперкератоз	Качественный
Количество митозов	Количественный
Опухолевая строма (фиброзные изменения, отложения амилоида, отложения муцина)	Качественный
Инвазия	Качественный
Инфильтрат (из лимфоцитов, из гистиоцитов)	Количественный
Меланоциты	Качественный
Край резекции	Качественный
Ангиоматоз	Качественный

Перечень заболеваний, гистологически схожих с базальноклеточной  
карциномой

Нозологическая группа	Заболевания
Фолликулярные опухоли	Трихоэпителиома, трихобластная карцинома/карциносаркома, трихобластома, десмопластическая трихоэпителиома, базалоидно-фолликулярная гамартома, пиломатрикса/карцинома
Аднексальные опухоли	Аденоидно-кистозная саркома, порокарцинома, себацейная аденома/карцинома, карцинома потовых желез, эккринная сирингофиброаденома

Продолжение таблицы 2.6

Нозологическая группа	Заболевания
Эпителиальные опухоли	Сквамозно-клеточная карцинома, актинический кератоз
Пигментные опухоли	Меланома, пигментная сквамозно-клеточная карцинома <i>in situ</i> , пигментный себорейный кератоз, пигментная трихобластома, пигментная матрикса
Из нервной ткани	Карцинома из клеток Меркеля

*Иммуногистохимическое исследование* было проведено проспективно с 2020 по 2022 г. Для этого были использованы биологические материалы от 33 пациента (парафиновые блоки) с диагнозами «базальноклеточный рак кожи» ( $n = 18$ ), «плоскоклеточный рак кожи» ( $n = 9$ ) и «актинический кератоз» ( $n = 6$ ). Приготовление гистологических срезов из парафиновых блоков производилось на микротоме (MICROMHM-325-2, Германия). Срезы толщиной 3 мкм помещали на стекла с полизиновым покрытием, после чего проводили депарафинизацию препаратов в трех пропорциях ксилола, промывку фосфатно-буферным раствором (ФСБ) на протяжении 3–4 минут, обработку перекисью водорода 0,3% в течение 20 минут и еще одну промывку ФСБ в двух пропорциях. В дальнейшем на микропрепарат наносили первичные антитела, инкубировали при температуре  $+37^{\circ}\text{C}$  45 минут и промывали ФСБ по 5 минут в двух пропорциях. Следующий

этап — нанесение антивидового конъюгата DAKOEnVISION+SYSTEMHRP; инкубировали материал 45 минут при температуре 37 °С, промывали в растворе ФСБ в двух пропорциях в течение 5 минут в каждом случае и затем обрабатывали 3,3-диаминобензидинтетрахлоридом 2–3 минуты. В заключение гистологические срезы докрашивали гематоксилином. Окраска первичными антителами проводилась с учетом рекомендаций фирм-производителей (смотрите таблицу 2.7).

Таблица 2.7

Характеристика иммуногистохимических маркеров, использованных в исследовании

Антитела	Клон	Производитель
Hif-1	MAb1536-SP	R&D systems McKinley Place NE, USA
Podoplanin	AF3670-SP	R&D systems McKinley Place NE, USA

*Интерпретация результатов.* Экспрессию маркеров в рамках проводимого ИГХ-исследования оценивали с помощью определения количества и интенсивности окраски гранул коричневого цвета в эпидермисе и в дерме в разных структурах клеток и интерстиция. Для контроля окрашивания была проведена отрицательная проба — срезы окрашивались без применения первичных антител. Оценка выраженности экспрессии маркеров Hif-1, podoplanin проводилась полуколичественным методом в 4 полях зрения при увеличении  $\times 400$  (производился подсчет числа окрашенных клеток). Так, при окрашивании 1–50 клеток экспрессия расценивалась как слабая «+», 51–100 клеток — как умеренная «++» и более 100 — как выраженная «+++».

*Статистическая обработка данных.* Для статистической обработки данных использовалась программа SPSS Statistics 21.0. На первом этапе все вариационные ряды были подвергнуты проверке на нормальность распределения с применением критерия Шапиро — Уилка. Результаты проверки показали, что распределение было нормальным, потому был

применен непараметрический критерий U-критерий Манна — Уитни для проведения количественной оценки признаков и сравнения двух независимых выборок, имеющих эти признаки. Основа метода заключается в определении размеров зоны перекрещивающихся значений между двумя вариационными рядами (ранжированным рядом значений параметра в первой выборке и таким же во второй выборке). Чем меньше значение критерия, тем вероятнее, что различия между значениями параметра в выборках достоверны.

Оценка корреляций по указанным параметрам в исследуемых группах проводилась с использованием коэффициента Спирмена. Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми. Данные представлены в виде медиан с указанием минимума и максимума («медиана (минимум–максимум)»), среднего  $\pm$  ошибка среднего.

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Клинические характеристики пациентов

Все пациенты — участники исследования имели схожую клиническую картину: процесс поражения кожи носил ограниченный характер и был представлен единичными эритематозными пятнами/бляшками розового цвета с четкими границами с локализацией на коже лица или кистей, реже — туловища. На поверхности элементов определялось незначительное шелушение. У всех пациентов жалобы на субъективные ощущения (зуд/жжение/боль) в области очага поражения отсутствовали.

На основании данных, полученных в ходе объективного осмотра, сбора анамнеза и дерматоскопического исследования, пациентам был выставлен клинический диагноз, который был верно верифицирован в 55% случаев ( $n = 44$ ), а после совокупного анализа результатов осмотра, дерматоскопии, гистологического исследования и результатов проводимой терапии — в 88,75% ( $n = 71$ ). В частности, диагноз «базальноклеточный рак кожи» был выставлен в 43,75% случаев (35/80), «плоскоклеточный рак кожи» — в 25% случаев (20/80), «актинический кератоз» — в 20% (16/80).

На основании полученных данных (объективный осмотр, данные анамнеза, лабораторные исследования) все участники были разделены на 4 группы. В первую группу вошли 35 пациентов с диагнозом «базальноклеточный рак кожи», во вторую группу — 20 пациентов с плоскоклеточным раком кожи, в третью группу — 16 пациентов с актиническим кератозом и в четвертую группу были включены пациенты с неверифицированным диагнозом.

В первую группу вошли 35 пациентов (21 мужчина и 14 женщин, в возрасте от 48 до 87 лет, средний возраст — 65,87 лет). Клинические проявления больных этой группы характеризовались наличием плоского эритематозного пятна/бляшки розового цвета с четкими границами диаметром до 2 см ( $n = 35/35$ , 100%) (смотрите рисунок 3.1).



Рис. 3.1. Клиническое изображение новообразования у пациентки с базальноклеточным раком кожи. Высыпания представлены солидным эритематозным пятном красного цвета с четкими границами

У 16 (46%) пациентов отмечалось шелушение на поверхности элементов. У 17 (48,5%) больных элементы были расположены на коже лица (68,6%), у 6 — в области тыльной поверхности кистей (17,14%), у 12 пациентов новообразование было локализовано на коже туловища (34,3%). Из анамнеза известно, что 27 пациентов (77%) пришли на консультацию по поводу новообразования в течение 1 месяца после того, как отметили его появление, остальные 23% в среднем обратились за помощью через 2 месяца. Также известно, что 4 пациента (11,4%) имели наследственный анамнез. 10 из 35 (28,6%) пациентов отмечали увеличение элементов в размере. 1 пациент ранее уже проходил обследование и лечение по поводу базальноклеточного рака кожи, причем рецидив опухоли произошел на месте первичного новообразования, подвергнутого хирургическому иссечению. Также стоит отметить, что 14 больных первой группы (40%) имели ожоговый анамнез — получали ожог с формированием буллы. Подробные данные в отношении клинических проявлений представлены в таблицах 3.1–3.3 и на рисунках 3.2–3.4.

Таблица 3.1

## Клиническая характеристика пациентов

Клинические признаки	БКРК ( <i>n</i> = 35)	ПКРК ( <i>n</i> = 20)	Актинический кератоз ( <i>n</i> = 16)	Пациенты с неverified диагнозом ( <i>n</i> = 9)	Сопоставительная разница между БКРК и ПКРК, %	Статистическая значимость <i>p</i>
Наследственный анамнез	4 (11,4%)	1 (5%)	0/16 (0%)	2/9 (22%)	6,4	
1–3 фототип	35 (100%)	20 (100%)	16 (100%)	9 (100%)	0	0,07 (<0,5)
4–6 фототип	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0	–
Анамнез инсоляции (наличие ожогов II степени)	14/35 (40%)	7/20 (35%)	3/16 (18,8%)	4/9 (44%)	5	–
Онкологический анамнез	3/35 (8,6%)	1/20 (5%)	2/16 (12,5%)	0/9 (0%)	3,6	0
Рецидив	1/35 (2,9%)	1/20 (5%)	0/16 (0%)	0/9 (0%)	–2,1	0,07
Субъективные ощущения	0/35 (0%)	0/20 (0%)	0/16 (0%)	0/9 (0%)	0	0,07
1 элемент	33/35 (94,3%)	20/20 (100%)	9/16 (56,3%)	9/9 (100%)	–5,7	–

Продолжение таблицы 3.1

Клинические признаки	БКРК ( <i>n</i> = 35)	ПКРК ( <i>n</i> = 20)	Актинический кератоз ( <i>n</i> = 16)	Пациенты с неverified диагнозом ( <i>n</i> = 9)	Сопоставительная разница между БКРК и ПКРК, %	Статистическая значимость <i>p</i>
Более 1 элемента	2/35 (5,7%)	0/20 (0%)	7/16 (43,8%)	0/9 (0%)	5,7	0,00000008
Локализация в области лица	17 (48,6%)	17/20 (85%)	16/16 (100%)	7/9 (77,8%)	–36,4	0,47
Локализация в области конечностей (кисти)	6/35 (17,1%)	3/20 (15%)	0/16 (0%)	1/9 (11%)	2,1	0,009
Локализация в области	12/35 (34,3%)	0/20 (0%)	0/16 (0%)	1/9 (11%)	34,3	0

туловища						
Плоское пятно/бляшка	35/35 (100%)	20/20 (100%)	16/16 (100%)	9/9 (100%)	0	0,47
Экзофитное расположение элемента	0/35 (0%)	0/20 (0%)	0/16 (0%)	0/9 (0%)	0	–
Шелушение на поверхности элемента	16/35 (46%)	16/20 (80%)	16/16 (100%)	3/9 (33%)	–34	–
Прогрессия элемента	10/35 (28,6%)	4/20 (20%)	3/16 (18,8%)	1/9 (11%)	8,6	0,008

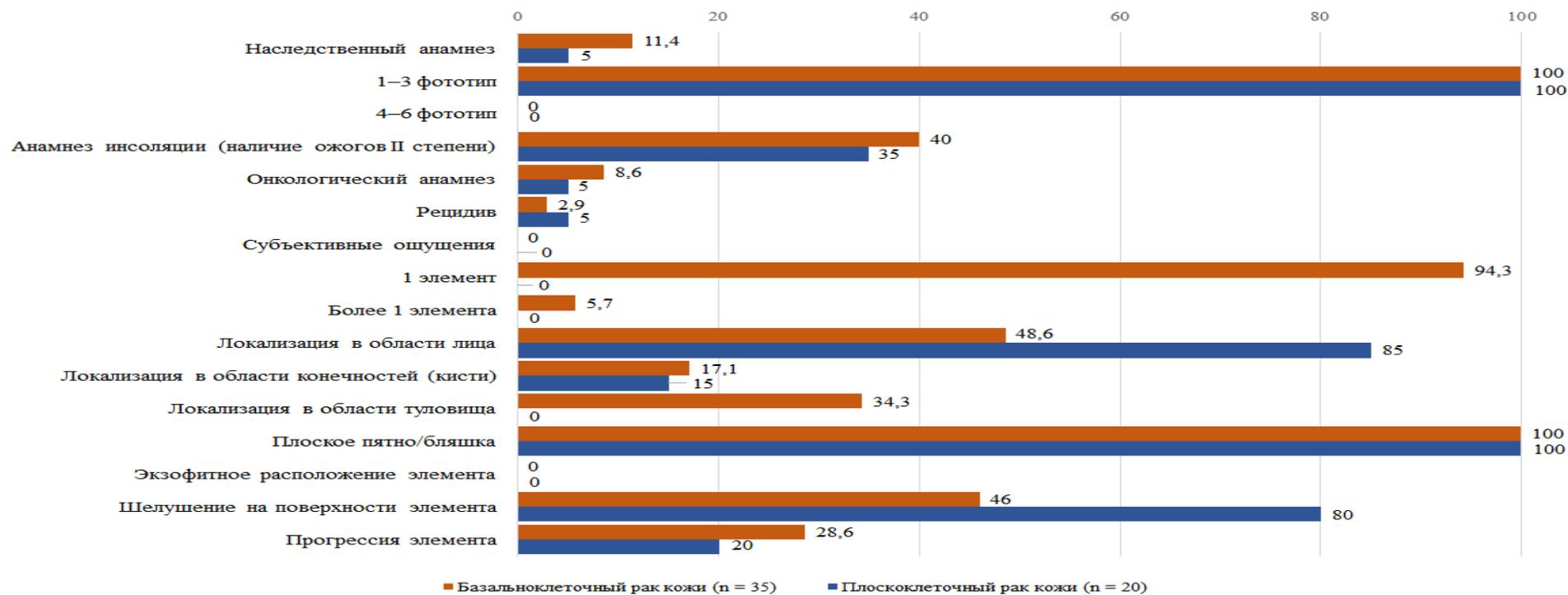


Рис. 3.2. Сравнительная гистограмма клинических проявлений у пациентов с БКРК и ПКРК

Таблица 3.2

Статистическое сравнение клинических проявлений у пациентов с базальноклеточным раком кожи и актиническим кератозом

Клинические признаки	Базальноклеточный рак кожи (n = 35)		Актинический кератоз (n = 16)		Сопоставительная разность между базальноклеточным раком кожи и актиническим кератозом, %	Статистическая значимость p
	абс.	%	абс.	%		
Наследственный анамнез	4	11,4	0	0	11,4	0,47
1–3 фототип	35	100	16	100	0	–
4–6 фототип	0	0	0	0	0	–
Анамнез инсоляции (наличие ожогов II степени)	14	40	3	18,8	21,2	0,04
Онкологический анамнез	3	8,6	2	12,5	–3,9	0,0001
Рецидив	1	2,9	0	0	2,9	0,47
Субъективные ощущения	0	0	0	0	0	–
1 элемент	33	94,3	9	56,3	38	0,005

Продолжение таблицы 3.2

Клинические признаки	Базальноклеточный рак кожи (n = 35)		Актинический кератоз (n = 16)		Сопоставительная разность между базальноклеточным раком кожи и актиническим кератозом, %	Статистическая значимость p
	абс.	%	абс.	%		
Более 1 элемента	2	5,7	7	43,8	–38,1	0,35
Локализация в области лица	17	48,6	16	100	–51,4	0,04
Локализация в области	6	17,1	0	0	17,1	0,47

конечностей (кисти)						
Локализация в области туловища	12	34,3	0	0	34,3	0,47
Плоское пятно/бляшка	35	100	16	100	0	–
Экзофитное расположение элемента	0	0	0	0	0	–
Шелушение на поверхности элемента	16	46	16	100	–54	0,05
Прогрессия элемента	10	28,6	3	18,8	9,8	0,0006

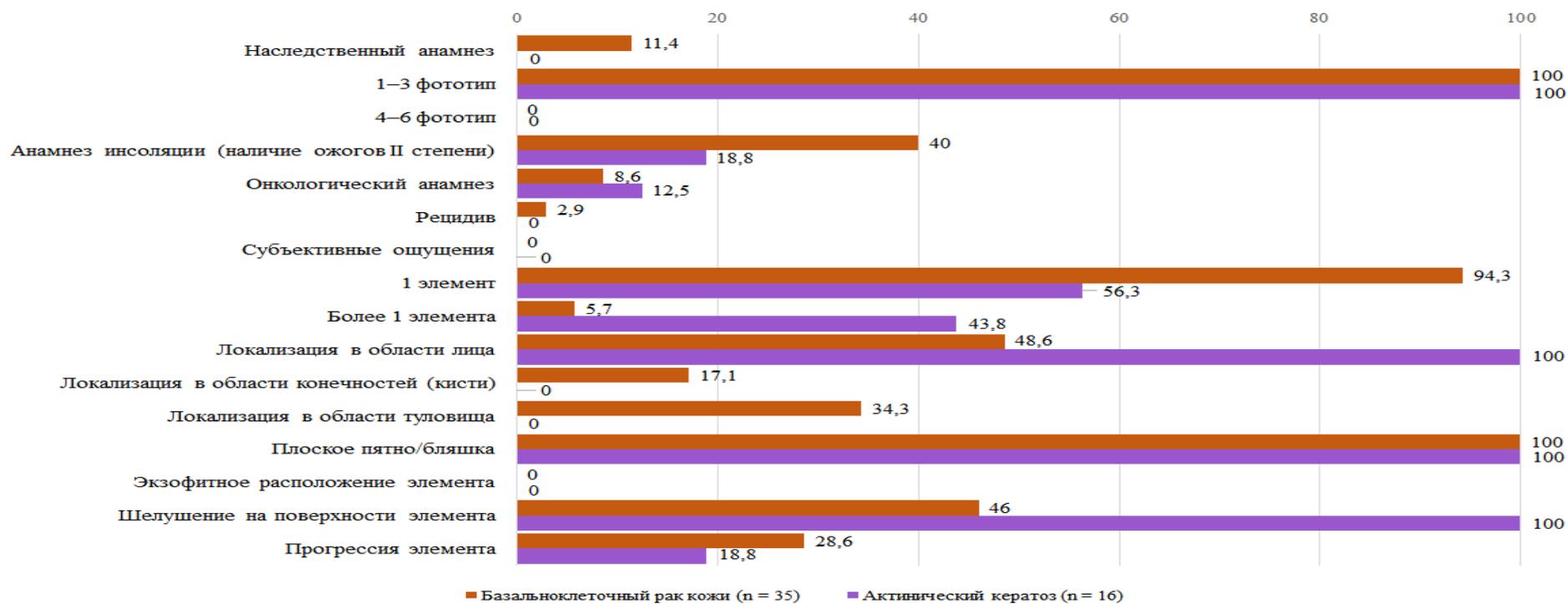


Рис. 3.3. Сравнительная гистограмма клинических характеристик пациентов с базальноклеточным раком кожи и актиническим кератозом

Таблица 3.3

Статистическое сравнение клинических характеристик пациентов с базальноклеточным раком кожи и неверифицированным диагнозом

Клинические признаки	Базальноклеточный рак кожи (n = 35)		Пациенты с неверифицированным диагнозом (n = 9)		Сопоставительная разность между пациентами с БКРК и неверифицированным диагнозом, %	Статистическая значимость p
	абс.	%	абс.	%		
Наследственный анамнез	4	11,4	2	22	-10,6	0,026
1–3 фототип	35	100	9	100	0	–
4–6 фототип	0	0	0	0	0	–
Анамнез инсоляции (наличие ожогов II степени)	14	40	4	44	-4	0
Онкологический анамнез	3	8,6	0	0	8,6	0,47
Рецидив	1	2,9	0	0	2,9	0,47
Субъективные ощущения	0	0	0	0	0	–
1 элемент	33	94,3	9	100	-5,7	0

Продолжение таблицы 3.3

Клинические признаки	Базальноклеточный рак кожи (n = 35)		Пациенты с неверифицированным диагнозом (n = 9)		Сопоставительная разность между пациентами с БКРК и неверифицированным диагнозом, %	Статистическая значимость p
	абс.	%	абс.	%		
Более 1 элемента	2	5,7	0	0	5,7	0,47
Локализация в области лица	17	48,6	7	77,8	-29,2	0,002
Локализация в области	6	17,1	1	11	6,1	0,001

конечностей (кисти)						
Локализация в области туловища	12	34,3	1	11	23,3	0,16
Плоское пятно/бляшка	35	100	9	100	0	–
Экзофитное расположение элемента	0	0	0	0	0	–
Шелушение на поверхности элемента	16	46	3	33	13	0,00002
Прогрессия элемента	10	28,6	1	11	17,6	0,11

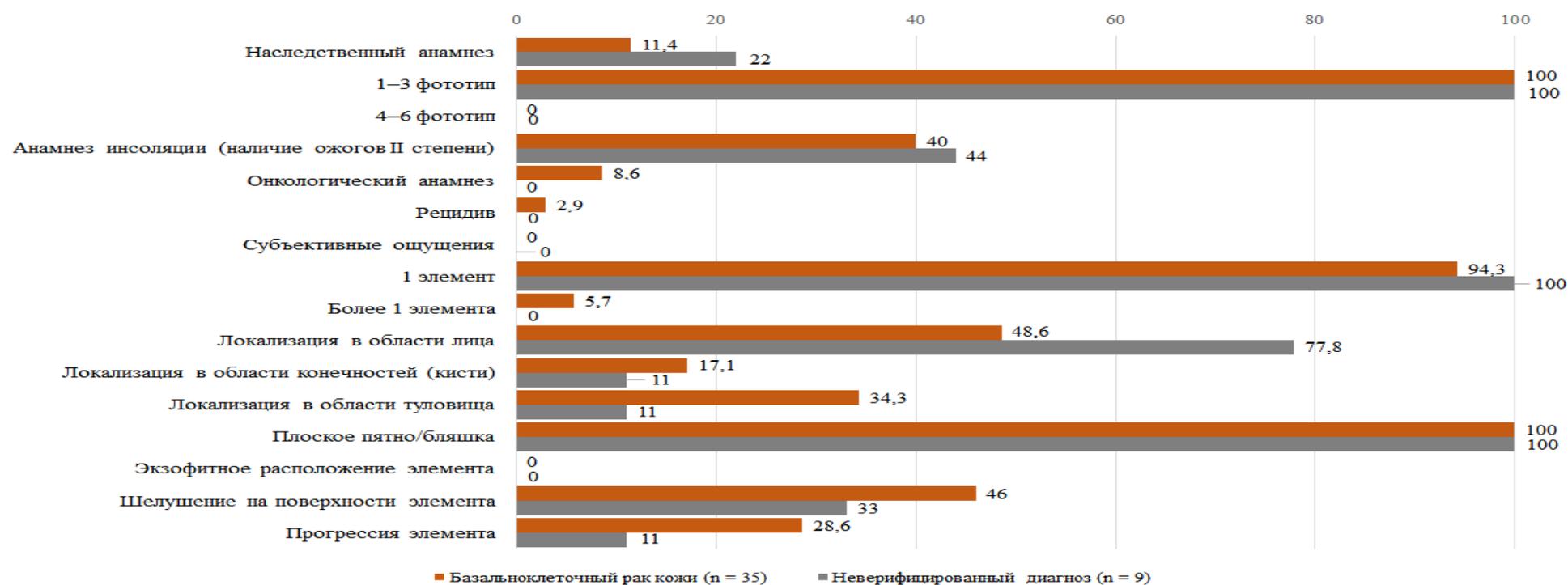


Рис. 3.4. Сравнительная гистограмма клинических характеристик пациентов с базальноклеточным раком кожи и неверифицированным диагнозом

Во вторую группу вошли 20 пациентов (10 женщин и 10 мужчин в возрасте от 48 до 78 лет, средний возраст — 61,55 лет). У пациентов этой группы в 100% (20/20) случаев высыпания были представлены эритематозной бляшкой розового цвета с четкими границами и различной формы. Стоит отметить, что на поверхности элемента отмечалось более интенсивное шелушение, чем у пациентов первой группы, у 16 человек (16/20, 80%) (смотрите рисунок 3.5).



Рис. 3.5. Клиническое изображение. Диагноз — плоскоклеточный рак кожи. Высыпания представлены солидным эритематозным пятном красного цвета с четкими границами. На поверхности элемента определяется шелушение

Высыпания у подавляющего большинства были локализованы на коже лица, в частности в височных и лобной областях (17/20, 85%), у 3 пациентов из 20 новообразование было расположено на тыльной поверхности кистей (15%). У 1 пациента второй группы (5%) был зарегистрирован наследственный анамнез. На момент первичного осмотра четверо пациентов (4/20, 20%) отмечали медленный рост элемента по периферии. У 1 пациентки второй группы ранее был выявлен наследственный рак молочной железы, в связи с чем она получала хирургическое и химиотерапевтическое лечение, а в настоящее время проходит регулярное обследование и состоит на учете у

онколога. Также известно, что 7 пациентов (7/20, 35%) имеют солнечные ожоги в анамнезе и подвергались длительной инсоляции.

В третью группу вошли 16 пациентов (6 женщин и 10 мужчин в возрасте от 39 до 70 лет, средний возраст — 56,5 лет). У всех пациентов этой группы высыпания были представлены эритематозными пятнами красного цвета с интенсивным шелушением на поверхности и гетерогенной окраски. По сравнению с 1-й и 2-й группами, у пациентов третьей группы было зарегистрировано шелушение в 100% случаев (16/16). Никто из участников 3-й группы не предъявлял жалобы на субъективные ощущения в пределах очагов поражения (0/16, 0%). У всех участников этой группы высыпания были локализованы на коже лица (16/16, 100%). Трое отмечали постепенную прогрессию элементов в виде их увеличения в размере (3/16, 18,8%) (смотрите рисунок 3.6).



Рис. 3.6. Клиническое изображение. Диагноз — актинический кератоз. Высыпания представлены множественными эритематозными пятнами красного цвета на коже лица. На поверхности элементов определяется шелушение

Четвертую группу составили пациенты с неverified клиническим диагнозом. Среди них было 6 мужчин и 3 женщины в возрасте от 48 до 67 лет, средний возраст — 58,4 лет. У всех участников группы высыпания носили ограниченный характер и были представлены

эритематозным плоским пятном розового/красного цвета с четкими границами и различной формы (смотрите рисунок 3.7). Шелушение на поверхности элемента отмечалось у 3 пациентов (33%). У 7 пациентов (77,8%) элемент был расположен на коже лица, в то время как у 1 — на коже левой кисти (11%) и у 1 — в области спины (11%). Двое пациентов (2/9, 22%) имели наследственный анамнез. Никто из участников 4 группы не предъявлял жалоб на субъективные ощущения. Один пациент (11%) отмечал рост образования перед первичным визитом в клинику.



Рис. 3.7. Клиническое изображение новообразования у пациентки с неверифицированным диагнозом. Высыпания представлены солидным эритематозным пятном с неровными и слегка приподнятыми краями

Статистическое сравнение данных анамнеза и клинических характеристик пациентов с плоскоклеточным раком кожи, актиническим кератозом и неверифицированным диагнозом представлено в приложении 2.

### 3.2 Результаты дерматоскопического исследования

Всем участникам исследования на этапе первичного визита была проведена дерматоскопия очага поражения. У всех пациентов, принимавших участие в исследовании, был отмечен эритематозный фон очагов поражения (смотрите рисунок 3.8).



Рис. 3.8. Дерматоскопическое изображение пациента — участника исследования. Определяется эритематозный фон высыпного элемента при проведении дерматоскопического исследования

Среди участников первой группы наиболее часто встречающимся признаком были разветвленные (древовидные) сосуды, которые отмечались у 24/35 пациентов (68,6%). Данный признак характеризует сосудистый паттерн новообразования. На эритематозном фоне также в ряде случаев (8/35, 22,9%) отмечались блестящие красно-белые бесструктурные области. Характерные для длительно существующих базалиом телеангиоэктазии были отмечены в 3 случаях из 35 (8,6%) (смотрите рисунок 3.9). Также часто регистрировались короткие белые полосы — в 14 случаях из 35 (40%). Поверхностные белые/желтые чешуйки были найдены у 16 пациентов (45,7%). У одного пациента были обнаружены листовидные области (2,9%). Пигментные структуры — были обнаружены у 1 пациента (2,9%), они включали множественные серо-голубые глобулы, точки и серо-голубые гнезда (смотрите рисунок 3.10).



Рис. 3.9. Дерматоскопическое изображение пациентки с базальноклеточным раком кожи. Определяется выраженный сосудистый паттерн в виде древовидных сосудов, телеангиоэктазий. В центральной части элемента — эрозия



Рис. 3.10. Дерматоскопическое изображение пациента с базальноклеточным раком кожи. Определяются блестящие красно-белые бесструктурные области, эритематозный фон, а также эрозия в центральной части очага поражения

У всех пациентов второй группы в первую очередь был отмечен эритематозный фон очагов поражения (20/20, 100%). Для пациентов этой группы был выделен отдельный дерматоскопический паттерн — «клубничный паттерн (рисунок)». Он отмечался у 18/20 больных (90%). Также примечательно, что у всех без исключения отмечались поверхностные белые/желтые чешуйки (20/20, 100%). У большинства пациентов были зафиксированы концентрические структуры (15/20, 75%), блестящие красно-

белые бесструктурные области (11/20, 55%). У 8 пациентов из 20 были обнаружены короткие белые полосы (40%), у троих — разветвленные сосуды (15%) и сосуды, окружающие волосяной фолликул. Гиперкератотичные волосяные фолликулы обнаруживались у троих пациентов (3/20, 15%), у 6/20 отмечался гиперкератоз/аморфный кератин. Изъязвления были найдены у 4/20 пациентов (20%), у одного — множественные мелкие эрозии (5%) (смотрите рисунок 3.11).



Рис. 3.11. Дерматоскопическое изображение пациента с плоскоклеточным раком кожи. Наблюдается участок эритемы овальной формы с участками гиперкератоза по периферии. На поверхности имеются волокна белесоватого цвета. Края элемента приподняты над уровнем кожи

Среди пациентов третьей группы также главными признаками являлись эритематозный фон очагов поражения и «клубничный паттерн», последний был обнаружен у всех участников группы (16/16, 100%). У 2 пациентов отмечались бесструктурные красно-белые области (2/16, 12,5%). У большинства участников группы были найдены признаки гиперкератоза: поверхностные белые/желтые чешуйки (13/16, 81,25%), гиперкератоз/аморфный кератин (10/16, 62,5%), гиперкератотичные фолликулы (8/16, 50%). У 4 пациентов были зарегистрированы короткие белые полосы (4/16, 25%), у одного (1/16, 6,25%) — множественные мелкие эрозии, у одного — изъязвление (1/16, 6,26%) (смотрите рисунок 3.12).



Рис. 3.12. Дерматоскопическое изображение пациента с актиническим кератозом. Наблюдается участок эритемы с пигментацией и пронизанным в центре волосом («клубничный паттерн»)

Пациенты четвертой группы также демонстрировали эритематозный фон очагов поражения (9/9, 100%). У 5 пациентов отмечались короткие белые полосы (56%), у 4 — красно-белые блестящие бесструктурные области, у 2 — листовидные области (22%), у одного — концентрические структуры (11%). Разветвленные сосуды были найдены у троих пациентов (3/9, 33%), телеангиоэктазии — у 1 (1/9, 11%), а сосуды, окружающие волосяной фолликул, — у 3 пациентов (3/9, 33%). Среди пигментных включений были обнаружены серо-голубые гнезда у 2 пациентов (22%), точки — у 3 пациентов (33%), множественные серо-голубые глобулы — у 2 пациентов (22%). Гиперкератоз был отмечен у 2 индивидуумов (2/9, 22%), поверхностные белые и желтые чешуйки — у 4 человек (44%).

Результаты дерматоскопического исследования и их статистическое сравнение представлены в таблицах 3.4–3.6 и на рисунках 3.13–3.15.

Статистическое сравнение дерматоскопических характеристик пациентов с плоскоклеточным раком кожи, актиническим кератозом и неверифицированным диагнозом представлено в приложении 3.

Таблица 3.4

Результаты дерматоскопического исследования и статистическое сравнение его результатов у пациентов с БКРК и ПКРК

Дерматоскопические признаки	БКРК (n = 35)	ПКРК (n = 20)	Актинический кератоз (n = 16)	Неверифицированный диагноз (n = 9)	Сопоставительная разница между БКРК и ПКРК, %	Статистическая значимость p
Разветвленные (древовидные) сосуды	24/35 (68,6%)	3/20 (15%)	0/16 (0%)	3/9 (33%)	53,6	0,27 <0,5
Короткие белые полосы	14/35 (40%)	8/20 (40%)	4/16 (25%)	5/9 (56%)	0	–
Телеангиоэктазии	3/35 (8,6%)	0/20 (0%)	0/16 (0%)	1/9 (11%)	8,6	0,47 <0,5
Множественные мелкие эрозии	0/35 (0%)	1/20 (5%)	1/16 (6,25%)	1/9 (11%)	–5	0,47 < 0,5
Блестящие красно-белые бесструктурные области	8/35 (22,9%)	11/20 (55%)	2/16 (12,5%)	4/9 (44%)	–32,1	0,08 <0,5
Листовидные области	1/35 (2,9%)	0/20 (0%)	0/16 (0%)	2/9 (22%)	2,9	0,47 <0,5
Серо-голубые (овальные) гнезда	1/35 (2,9%)	0/20 (0%)	0/16 (0%)	2/9 (22%)	2,9	0,47 <0,5

Продолжение таблицы 3.4

Дерматоскопические признаки	БКРК (n = 35)	ПКРК (n = 20)	Актинический кератоз (n = 16)	Неверифицированный диагноз (n = 9)	Сопоставительная разница между БКРК и ПКРК, %	Статистическая значимость p
Структуры типа колеса со спицами	0/35 (0%)	0/20 (0%)	0/16 (0%)	0/9 (0%)	0	–
Концентрические структуры	0/35 (0%)	15/20 (75%)	0/16 (0%)	1/9 (11%)	–75	p = 0,47 <0,5

Точки	1/35 (2,9%)	0/20 (0%)	0/16 (0%)	3/9 (33%)	2,9	p = 0,47 <0,5
Множественные серо-голубые глобулы	1/35 (2,9%)	0/20 (0%)	0/16 (0%)	2/9 (22%)	2,9	p = 0,47 <0,5
Изъязвления	0/35 (0%)	4/20 (20%)	1/16 6,25%)	0/9 (0%)	-20	p = 0,47 <0,5
«Клубничный паттерн»	0/35 (0%)	18/20 (90%)	16/16 (100%)	2/9 (22%)	-90	p = 0,47 <0,5
Сосуды, окружающие волосяной фолликул	0/35 (0%)	3/20 (15%)	0/16 (0%)	3/9 (33%)	-15	p = 0,47 <0,5
Поверхностные белые/желтые чешуйки	16/35 (45,7%)	20/20 (100%)	13/16 (81,25%)	4/9 (44%)	-54,3	p = 0,05 <0,5

Продолжение таблицы 3.4

Дерматоскопические признаки	БКРК (n = 35)	ПКРК (n = 20)	Актинический кератоз (n = 16)	Неверифицированный диагноз (n = 9)	Сопоставительная разница между БКРК и ПКРК, %	Статистическая значимость p
Гиперкератоз/аморфный кератин	0/35 (0%)	6/20 (30%)	10/16 (62,5%)	2/9 (22%)	-30	p = 0,47 <0,5
Гиперкератотичные фолликулы	0/35 (0%)	3/20 (15%)	8/16 (50%)	2/9 (22%)	-15	p = 0,47 <0,5
Эритематозный фон	35/35 (100%)	20/20 (100%)	16/16 (100%)	9/9 (100%)	0	-
Наличие пигмента	1/35 (2,9%)	0/20 (0%)	0/16 (0%)	4/9 (44%)	2,9	p = 0,47 <0,5
Милярные кисты	0/35 (0%)	0/20 (0%)	0/16 (0%)	2/9 (22%)	0	-

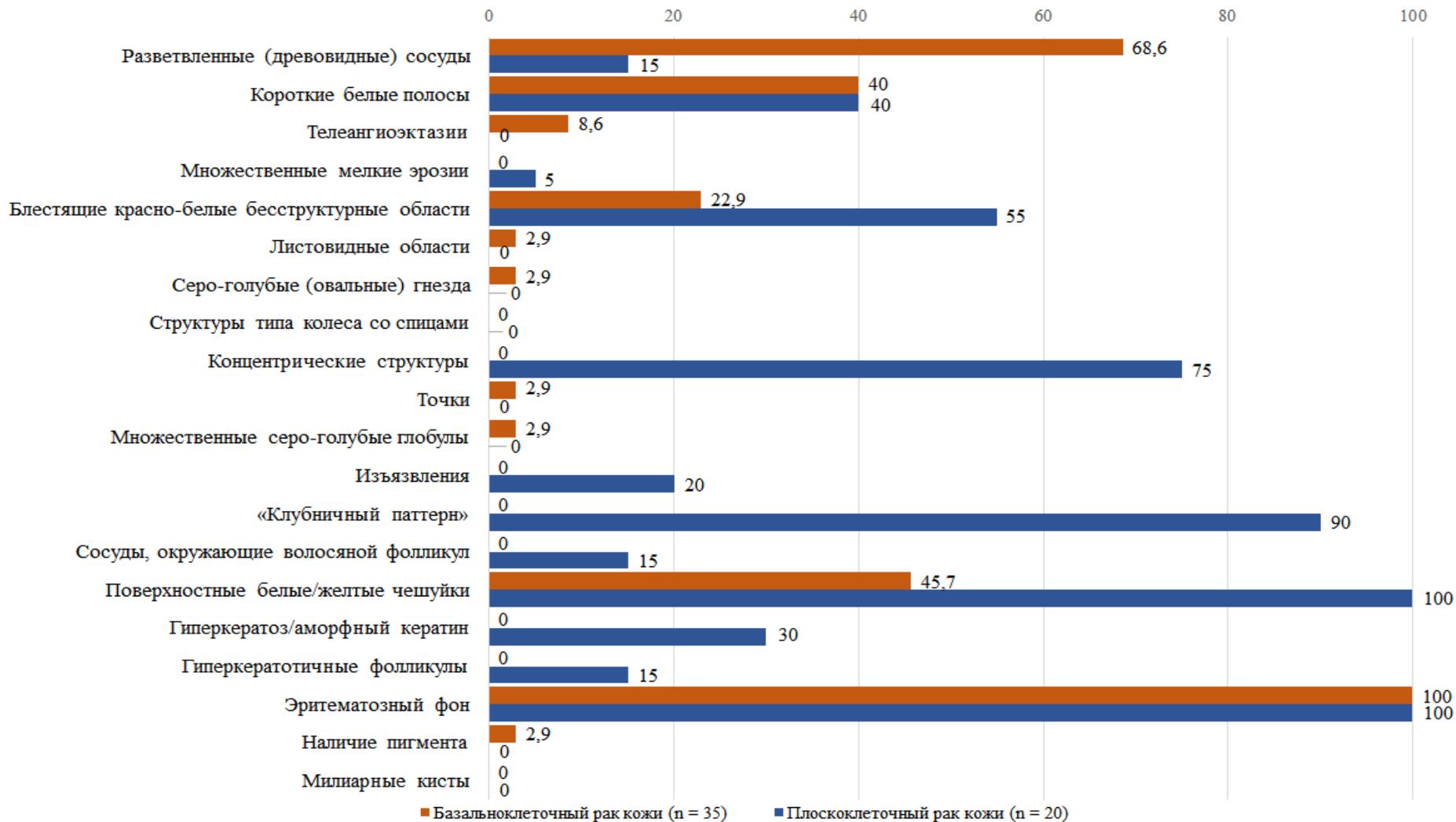


Рис. 3.13. Сравнительная гистограмма дерматоскопических характеристик пациентов с БКРК и ПКРК

Таблица 3.5

Статистическое сравнение результатов дерматоскопического исследования у пациентов с базальноклеточным раком кожи и актиническим кератозом

Дерматоскопические признаки	Базальноклеточный рак кожи ( $n = 35$ )		Актинический кератоз ( $n = 16$ )		Сопоставительная разница между базальноклеточным раком кожи и актиническим кератозом, %	Статистическая значимость $p$
	абс.	%	абс.	%		
Разветвленные (древовидные) сосуды	24	68,6	0	0	68,6	$p = 0,47 < 0,5$
Короткие белые полосы	14	40	4	25	15	$p = 0,0022 < 0,5$
Телеангиоэктазии	3	8,6	0	6,25	2,35	0,00005
Множественные мелкие эрозии	0	0	1	6,25	-6,25	$p = 0,47 < 0,5$
Блестящие красно-белые бесструктурные области	8	22,9	2	12,5	10,4	$p = 0,016 < 0,5$
Листовидные области	1	2,9	0	0	2,9	$p = 0,47 < 0,5$
Серо-голубые (овальные) гнезда	1	2,9	0	0	2,9	$p = 0,47 < 0,5$

Продолжение таблицы 3.5

Дерматоскопические признаки	Базальноклеточный рак кожи ( $n = 35$ )		Актинический кератоз ( $n = 16$ )		Сопоставительная разница между базальноклеточным раком кожи и актиническим кератозом, %	Статистическая значимость $p$
	абс.	%	абс.	%		
Структуры типа колеса со спицами	0	0	0	0	0	–
Концентрические структуры	0	0	0	0	0	–
Точки	1	2,9	0	0	2,9	$p = 0,47 < 0,5$
Множественные серо-голубые	1	2,9	0	0	2,9	$p = 0,47 < 0,5$

глобулы						
Изъязвления	0	0	1	6,25	-6,25	p = 0,47 <0,5
«Клубничный паттерн»	0	0	16	100	-100	p = 0,47 <0,5
Сосуды, окружающие волосяной фолликул	0	0	13	0	0	–
Поверхностные белые/желтые чешуйки	16	45,7	10	81,25	-35,55	p = 0,016 <0,5

Продолжение таблицы 3.5

Дерматоскопические признаки	Базальноклеточный рак кожи (n = 35)		Актинический кератоз (n = 16)		Сопоставительная разница между базальноклеточным раком кожи и актиническим кератозом, %	Статистическая значимость p
	абс.	%	абс.	%		
Гиперкератоз/аморфный кератин	0	0	10	62,5	-62,5	p = 0,47 <0,5
Гиперкератотичные фолликулы	0	0	8	50	-50	p = 0,47 <0,5
Эритематозный фон	35	100	16	100	0	–
Наличие пигмента	1	2,9	0	0	2,9	p = 0,47 <0,5
Милиарные кисты	0	0	0	0	0	–

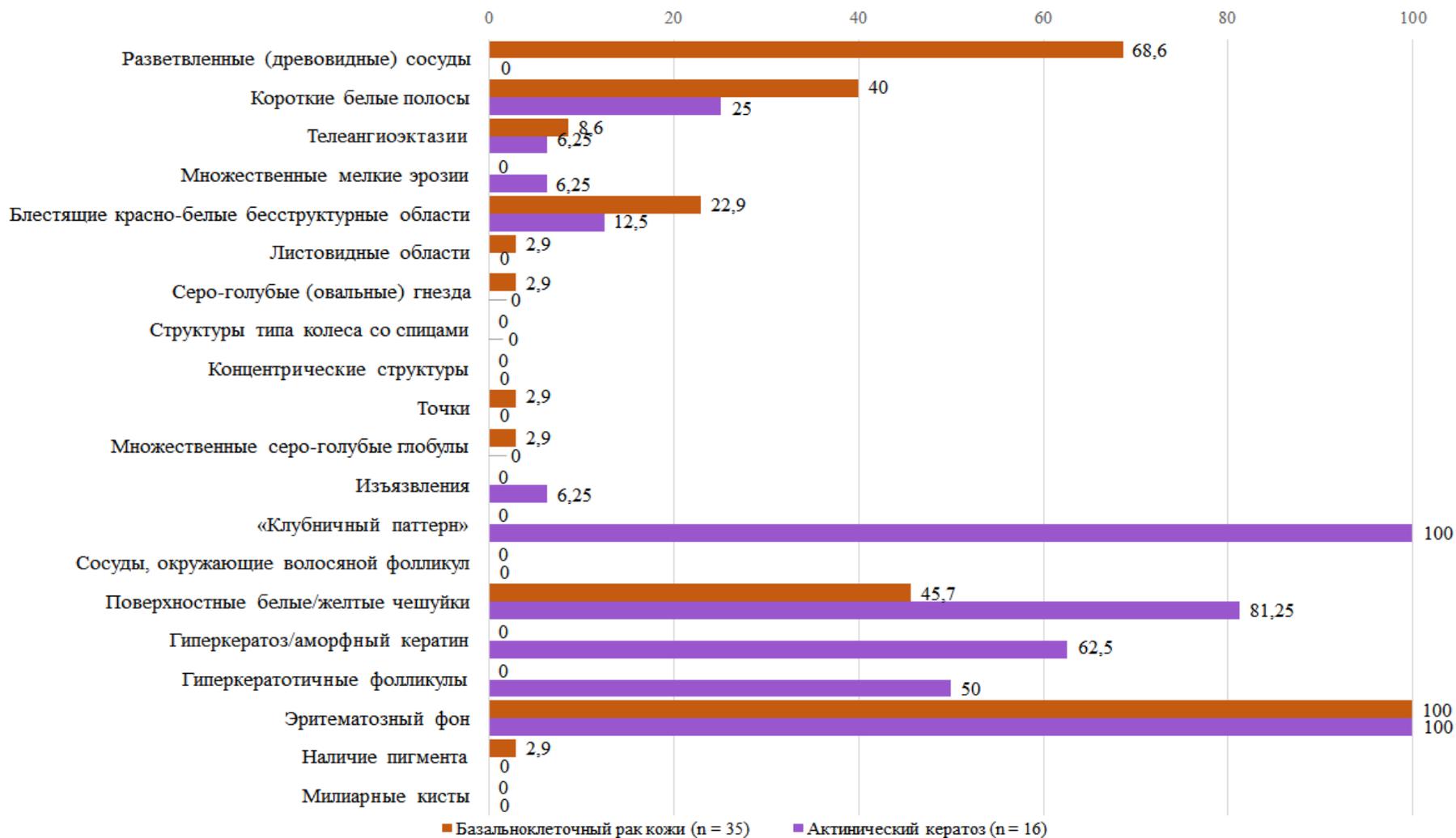


Рис. 3.14. Сравнительная гистограмма дерматоскопических характеристик пациентов с базальноклеточным раком кожи и актиническим кератозом

Таблица 3.6

Статистическое сравнение дерматоскопических характеристик пациентов с базальноклеточным раком кожи и неверифицированным диагнозом

Дерматоскопические признаки	Базальноклеточный рак кожи ( <i>n</i> = 35)		Неверифицированный диагноз ( <i>n</i> = 9)		Сопоставительная разница между БКРК и неверифицированным диагнозом, %	Статистическая значимость <i>p</i>
	абс.	%	абс.	%		
Разветвленные (древовидные) сосуды	24	68,6	3	33	65,6	<i>p</i> = 0,04 <0,5
Короткие белые полосы	14	40	5	56	-16	0,00002
Телеангиоэктазии	3	8,6	1	11	-2,4	0,00000009
Множественные мелкие эрозии	0	0	1	11	-11	<i>p</i> = 0,47 <0,5
Блестящие красно-белые бесструктурные области	8	22,9	4	44	-21,1	<i>p</i> = 0,02 <0,5
Листовидные области	1	2,9	2	22	-19,1	<i>p</i> = 0,35 <0,5
Серо-голубые (овальные) гнезда	1	2,9	2	22	-19,1	<i>p</i> = 0,35 <0,5

Продолжение таблицы 3.6

Дерматоскопические признаки	Базальноклеточный рак кожи ( <i>n</i> = 35)		Неверифицированный диагноз ( <i>n</i> = 9)		Сопоставительная разница между БКРК и неверифицированным диагнозом, %	Статистическая значимость <i>p</i>
	абс.	%	абс.	%		
Структуры типа колеса со спицами	0	0	0	0	0	–
Концентрические структуры	0	0	1	11	-11	<i>p</i> = 0,47 <0,5
Точки	1	2,9	3	33		<i>p</i> = 0,39 <0,5
Множественные серо-голубые	1	2,9	2	22	-19,1	<i>p</i> = 0,35 <0,5

глобулы						
Изъязвления	0	0	0	0	0	–
«Клубничный паттерн»	0	0	2	22	–22	p = 0,47 <0,5
Сосуды, окружающие волосяной фолликул	0	0	3	33	–33	p = 0,47 <0,5
Поверхностные белые/желтые чешуйки	16	45,7	4	44	1,7	0

Продолжение таблицы 3.6

Дерматоскопические признаки	Базальноклеточный рак кожи (n = 35)		Неверифицирован- ный диагноз (n = 9)		Сопоставительная разница между БКРК и неверифицированным диагнозом, %	Статистическая значимость p
	абс.	%	абс.	%		
Гиперкератоз/аморфный кератин	0	0	2	22	–22	p = 0,47 <0,5
Гиперкератотичные фолликулы	0	0	2	22	–22	p = 0,47 <0,5
Эритематозный фон	35	100	9	100	0	–
Наличие пигмента	1	2,9	4	44	–41,1	p = 0,41 <0,5
Милиарные кисты	0	0	2	22	–22	p = 0,47 <0,5

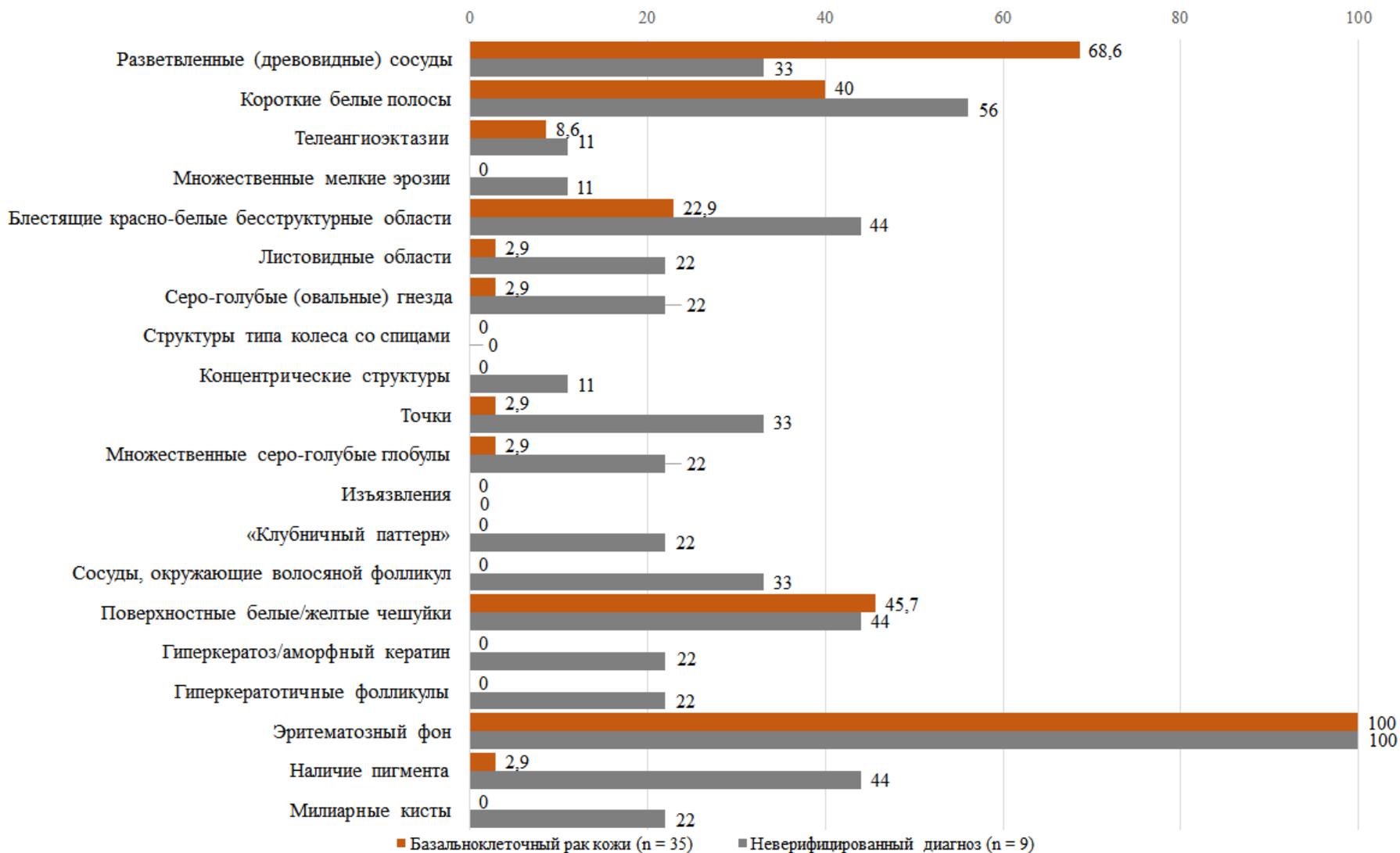


Рис. 3.15. Сравнительная гистограмма дерматоскопических характеристик пациентов с базальноклеточным раком кожи и не верифицированным диагнозом

### 3.3 Результаты нового диагностического теста на определение базальноклеточного рака кожи

Исследование с применением нового диагностического теста на определение БКРК было проведено проспективно. В нем принимали участие 18 пациентов первой группы (10 мужчин и 8 женщин, средний возраст — 63,5 лет) с клиническим диагнозом «базальноклеточный рак кожи», 9 пациентов второй группы (6 мужчин и 3 женщины, средний возраст — 61,9 лет) с клиническим диагнозом «плоскоклеточный рак кожи» и 6 пациентов третьей группы (3 мужчин и 3 женщины, средний возраст — 59,6 лет) с клиническим диагнозом «актинический кератоз».

При оценке тканевых изменений посредством дерматоскопии через 12–24 часов после орошения очага поражения жидким азотом формирование полупрозрачных/перламутровых папул по периферии очага поражения произошло у 16/18 больных первой группы (89%). Причем у 11 пациентов (11/16, 68,75%) отмечались перламутровые папулы, у 5 — полупрозрачные (7/18, 31,25%). Во второй группе у 7 больных из 9 (78%) результат был отрицательным, в то время как у 2 — неспецифический (22%). Пациенты третьей группы показали отрицательный результат (6/6, 100%).

Таким образом специфичность теста составила 88,24%, чувствительность — 88,89%, положительная прогностическая значимость — 88,89%, отрицательная прогностическая значимость — 78,94%. По полученным данным тест можно признать валидным и практически применимым. Результаты представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Результаты нового диагностического теста на определение базальноклеточного рака кожи

Параметр		Наличие болезни		Всего
		Есть	Нет	
Скринированные	положительный	16	2	18
	отрицательный	2	15	17

Всего	18	15	33
Чувствительность	88,89%		
Специфичность	88,24%		
ППЗ	88,89%		
ОПЗ	78,94%		

Примечание: ОПЗ — отрицательная прогностическая значимость (вероятность отсутствия болезни у лиц с отрицательным результатом теста); ППЗ — положительная прогностическая значимость (вероятность обнаружения болезни у лиц с положительным результатом теста).

Для контроля результатов после выполнения теста всем исследуемым была проведена биопсия кожи из очага поражения. В рамках гистологического обоснования механизма работы теста было выявлено, что в его основе лежит феномен ретракции опухоли. В результате орошения новообразования жидким азотом в течение 12–24 часов формируется неспецифическая воспалительная реакция, вследствие которой развивается стромальный отек. На фоне разности в плотности тканей стромы и опухолевых гнезд происходит вытеснение опухолевой ткани вверх и формируется щель между базалоидными гнездами и стромой, что дерматоскопически соответствует образованию полупрозрачных/перламутровых папул.

### 3.4 Результаты гистологического исследования

Гистопатологическое исследование было проведено в дизайне ретроспективного и проспективного исследования с участием всех 80 больных. В процессе анализа гистологических препаратов было проведено изолированное («слепое») патоморфологическое исследование, по результатам которого верно верифицировать диагноз удалось в 88,75% случаев (71/80). В частности, диагноз «базальноклеточный рак кожи» был выставлен в 43,75% случаев (35/80), «плоскоклеточный рак кожи» — в 25% случаев (20/80), «актинический кератоз» — в 20% (16/80). У 9 пациентов диагноз, выставленный патоморфологом, не соответствовал окончательному.

Были выделены три основные группы исследуемых: базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи и актинический кератоз.

У всех пациентов первой группы определялся патогномоничный для БКРК признак — «палисад» из базальных кератиноцитов (35/35, 100%), также у подавляющего большинства были выявлены искусственные щели, или феномен ретракции опухоли (32/35, 91,4%). В одном случае у пациента определялась клеточная атипия/полиморфизм (1/35, 2,9%), также нечасто выделялись апоптотичные клетки (5/25, 14,3%) и митозы (8/35, 22,9%). У большинства пациентов опухоль была ограничена сосочковой дермой (29/35, 82,9%), а инвазия в ретикулярную дерму наблюдалась у 6 индивидуумов (6/35, 19,4%). У одного пациента было зарегистрировано наличие меланоцитов (1/35, 2,9%). Гиперкератоз определялся у половины обследованных (16/35, 45,7%). Еще один характерный для БКРК признак — опухолевая неоваскуляризация поверхностных слоев дермы — был выявлен в 31 случае (31/35, 88,6%). У всех пациентов соотношение опухолевой паренхимы к строме составило  $>1$  (35/35, 100%), в 8 случаях отмечался стромальный фиброз дермы (8/35, 22,8%). У большинства пациентов воспалительный инфильтрат был представлен лимфоцитами (30/35, 85,7%), гистиоцитами (30/35, 85,7%), в одном случае отмечались меланофаги (1/35, 2,9%). У 29 участников группы толщина опухоли составила менее 1 мм (29/35, 82,6%), у 6 — до 2 мм (6/35, 19,4%), инфильтративный рост также отмечался у 6 больных (6/35, 19,4%). Стоит отметить, что «палисад» из базальных кератиноцитов и наличие искусственной щели являются патогномоничными признаками БКРК, и они определялись у подавляющего большинства больных первой группы (смотрите рисунок 3.16).

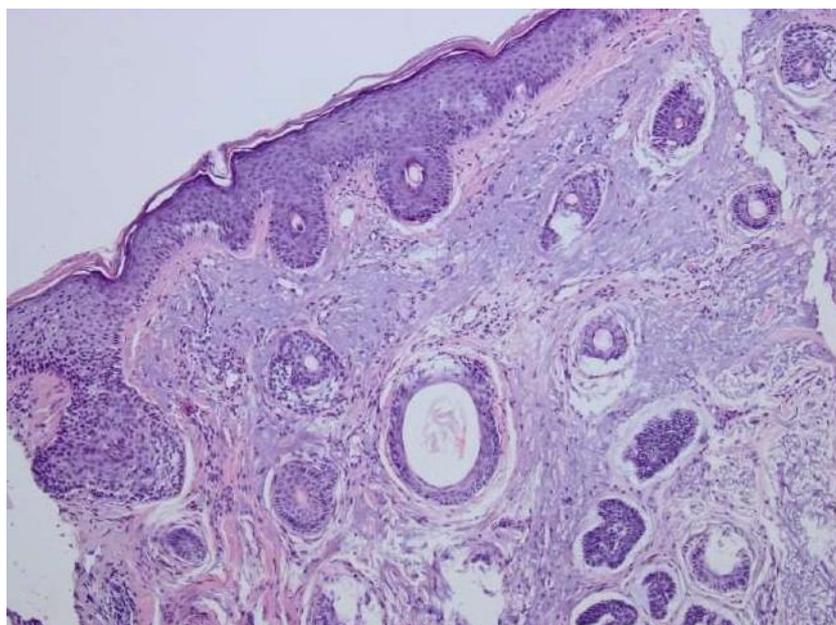


Рис. 3.16. Диагноз — базальноклеточный рак кожи. В эпидермисе определяются «палисад» из кератиноцитов базального слоя, инвазия опухоли в дерму, присутствует стромальная реакция, а также феномен ретракции. В дерме определяются гнезда базалоидных клеток. В дерме и строме опухоли присутствует воспалительный инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов

Тканевые изменения пациентов второй группы включали: клеточную атипию/полиморфизм (20/20, 100%); наличие апоптотичных клеток (3/20, 15%), наличие митозов (5/20, 25%); ограничение сосочковой дермой (16/20, 80%), наличие инвазии в ретикулярную дерму (4/20, 20%), изъязвление — умеренную и выраженную деструкцию эпидермиса в 5 случаях из 20 (25%); гиперкератоз (20/20, 100%); роговые кисты (4/20, 20%); опухолевую неоваскуляризацию поверхностных слоев дермы (3/20, 15%); стромальный фиброз дермы в 4 случаях из 20 (20%); диффузный дермальный фиброз (1/20, 5%); инфильтрат был представлен лимфоцитами и гистиоцитами в каждом конкретном случае (20/20, 100%); толщину опухоли до 1 мм (16/20, 80%); толщину опухоли до 2 мм (4/20, 20%); соотношение опухолевой паренхимы к строме  $>1$  (20/20, 100%); инфильтративный рост (20/20, 100%). Отличительным гистологическим признаком пациентов второй группы было наличие анаплазии/полиморфизма кератиноцитов различной степени (смотрите рисунок 3.17).

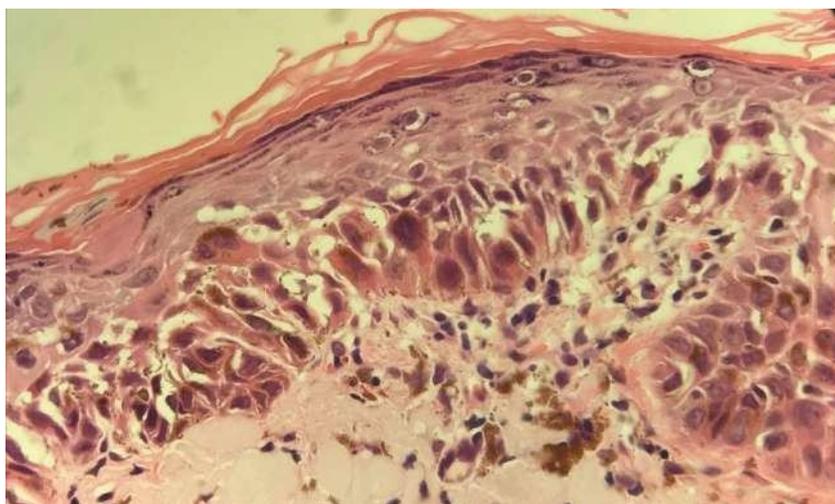


Рис. 3.17. Диагноз — плоскоклеточный рак кожи. В эпидермисе определяются орто/паракератоз, неравномерный акантоз, нарушение стратификации кератиноцитов, апоптоз и плеоморфизм кератиноцитов

При анализе гистологических препаратов пациентов третьей группы были обнаружены следующие признаки: клеточная атипия/полиморфизм (16/16, 100%); апоптотичные клетки (2/16, 12,5%); наличие митозов (9/16, 56,25%); ограничение сосочковой дермой (16/16, 100%); изъязвление — умеренная и выраженная деструкция эпидермиса была обнаружена в 1 случае (1/16, 6,25%); гиперкератоз (16/16, 100%); опухолевая неоваскуляризация поверхностных слоев дермы (2/16, 12,5%); воспалительный инфильтрат представлен лимфоцитами и гистиоцитами у всех пациентов (16/16, 100%); толщина опухоли до 1 мм (16/16, 100%) (смотрите рисунок 3.18).

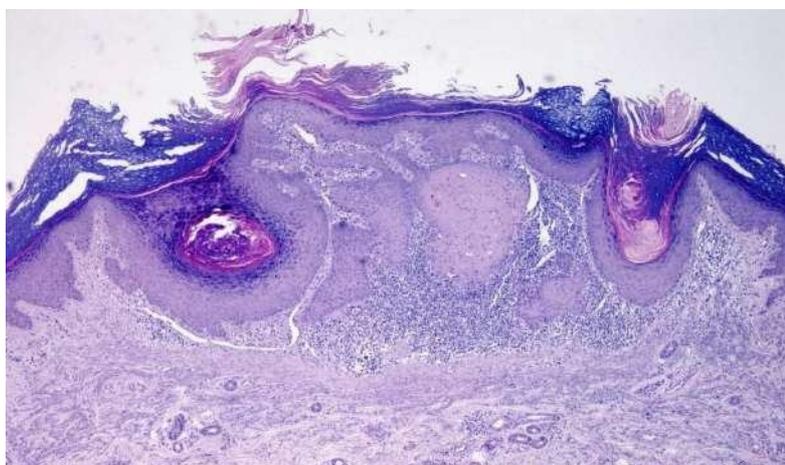


Рис. 3.18. Диагноз — актинический кератоз, лихеноидный вариант. В эпидермисе наблюдаются ортокератоз с фолликулярными пробками, неравномерный акантоз, нарушение стратификации и апоптоз кератиноцитов

Окончательный диагноз, сформированный на основании результатов объективного осмотра, гистологического исследования и ответа на проводимую терапию, позволил верифицировать нозологии четвертой группы исследуемых: 4 пациента имели пигментную форму БКК, у двоих была обнаружена болезнь Боуэна (22%), у одного — лихеноидный кератоз (11%), у 2 больных был выявлен экзематид (22%).

Обобщенные данные представлены в таблицах 3.8–3.11 и на рисунках 3.19–3.21.

Сравнительная характеристика гистологических признаков пациентов с плоскоклеточным раком кожи, актиническим кератозом и недифференцированным диагнозом представлена в приложении 4.

Таблица 3.8

## Гистологические признаки пациентов экспериментальных групп

Гистологические признаки	БКРК (n = 35)	ПКРК (n = 20)	Актинический кератоз (n = 16)	Неверифицированный диагноз (n = 9)
«Палисад» из базальных кератиноцитов	35/35 (100%)	0/20 (0%)	0/16 (0%)	2/9 (0%)
Артифициальная щель/феномен ретракции	32/35 (91,4%)	0/20 (0%)	0/16 (0%)	0/9 (0%)
Клеточная атипия/полиморфизм	1/35 (2,9%)	20/20 (100%)	16/16 (100%)	5/9 (0%)
Апоптотичные клетки	5/25 (14,3%)	3/20 (15%)	2/16 (12,5%)	2/9 (22%)
Наличие митозов	8/35 (22,9%)	5/20 (25%)	9/16 (56,25%)	3/9 (33%)
Ограничение сосочковой дермой	29/35 (82,9%)	16/20 (80%)	16/16 (100%)	9/9 (100%)
Инвазия в ретикулярную дерму	6/35 (19,4%)	4/20 (20%)	0/16 (0%)	0/9 (0%)
Наличие меланоцитов	1/35 (2,9%)	0/20 (0%)	0/16 (0%)	4/9 (44%)
Изъязвление (умеренная и выраженная деструкция эпидермиса)	0/35 (0%)	5/20 (25%)	1/16 (6,25%)	1/9 (11%)
Гиперкератоз	16/35 (45,7%)	20/20 (100%)	16/16 (100%)	5/9 (56%)
Роговые кисты	0/35 (0%)	4/20 (20%)	0/16 (0%)	2/9 (22%)

## Продолжение таблицы 3.8

Гистологические признаки	БКРК (n = 35)	ПКРК (n = 20)	Актинический кератоз (n = 16)	Неверифицированный диагноз (n = 9)
Опухолевая неоваскуляризация поверхностных слоев дермы	31/35 (88,6%)	3/20 (15%)	2/16 (12,5%)	1/9 (11%)
Стромальный фиброз дермы	8/35 (22,8%)	4/20 (20%)	0/16 (0%)	2/9 (22%)
Диффузный дермальный фиброз	0/35 (0%)	1/20 (5%)	0/16 (0%)	0/9 (0%)

Воспалительный инфильтрат представлен:				
– лимфоцитами	30/35 (85,7%)	20/20 (100%)	16/16 (100%)	9/9 (100%)
– гистиоцитами	30/35 (85,7%)	20/20 (100%)	16/16 (100%)	9/9 (100%)
– меланофаги	1/35 (2,9%)	0/20 (0%)	0/16 (0%)	2/9 (22%)
– лейкоциты	0/35 (0%)	0/20 (0%)	0/16 (0%)	0/9 (0%)
Толщина опухоли до 1 мм	29/35 (82,6%)	16/20 (80%)	16/16 (100%)	9/9 (100%)
Толщина опухоли до 2 мм	6/35 (19,4%)	4/20 (20%)	0/16 (0%)	0/9 (0%)
Толщина опухоли более 2 мм	0/35 (0%)	0/20 (0%)	0/16 (0%)	0/9 (0%)
Соотношение опухолевой паренхимы к строме >1	35/35 (100%)	20/20 (100%)	Не применимо	Не применимо
Инфильтративный рост	6/35 (19,4%)	20/20 (100%)	0,16 (0%)	0/9 (0%)

Таблица 3.9

Сопоставление гистологических признаков в группах исследуемых с базальноклеточным и плоскоклеточным раком  
кожи

Гистологические признаки	БКРК (n = 35)		ПКРК (n = 20)		Сопоставительная разница между БКРК и ПКРК, %	Статистическая значимость p
	абс.	%	абс.	%		
«Палисад» из базальных кератиноцитов	35	100	0	0	100	0,47
Артифициальная щель/феномен ретракции	32	91,4	0	0	91,4	0,47
Клеточная атипия/полиморфизм	1	2,9	20	100	-97,1	0,45
Апоптотичные клетки	5	14,3	3	15	-0,7	–
Наличие митозов	8	22,9	5	25	-2,1	–
Ограничение сосочковой дермой	29	82,9	16	80	2,9	–
Инвазия в ретикулярную дерму	6	19,4	4	20	-0,6	–

Наличие меланоцитов	1	2,9	0	0	2,9	0,47
Изъязвление (умеренная и выраженная деструкция эпидермиса)	0	0	5	25	-25	0,47
Гиперкератоз	16	45,7	20	100	-54,3	0,05
Роговые кисты	0	0	4	20	-20	0,47

Таблица 3.9

Гистологические признаки	БКРК ( <i>n</i> = 35)		ПКРК ( <i>n</i> = 20)		Сопоставительная разница между БКРК и ПКРК, %	Статистическая значимость <i>p</i>
	абс.	%	абс.	%		
Опухолевая неоваскуляризация поверхностных слоев дермы	31	88,6	3	15	73,6	0,31
Стромальный фиброз дермы	8	22,8	4	20	2,8	–
Диффузный дермальный фиброз	0	0	1	5	-5	0,47
Воспалительный инфильтрат представлен:						
– лимфоцитами	30	85,7	20	100	-14,3	–
– гистиоцитами	30/35	85,7	20	100	-14,3	–
– меланофаги	1/35	2,9	0	0	2,9	0,47
– лейкоциты	0/35	0	0	0	0	–
Толщина опухоли до 1 мм	29	82,6	16	16	66,6	0,29
Толщина опухоли до 2 мм	6	19,4	4	20	-0,6	–
Толщина опухоли более 2 мм	0	0	0	0	0	–
Соотношение опухолевой паренхимы к строме >1	35	100	20	100	0	–
Инфильтративный рост	6	19,4	20	100	-80,6	0,29

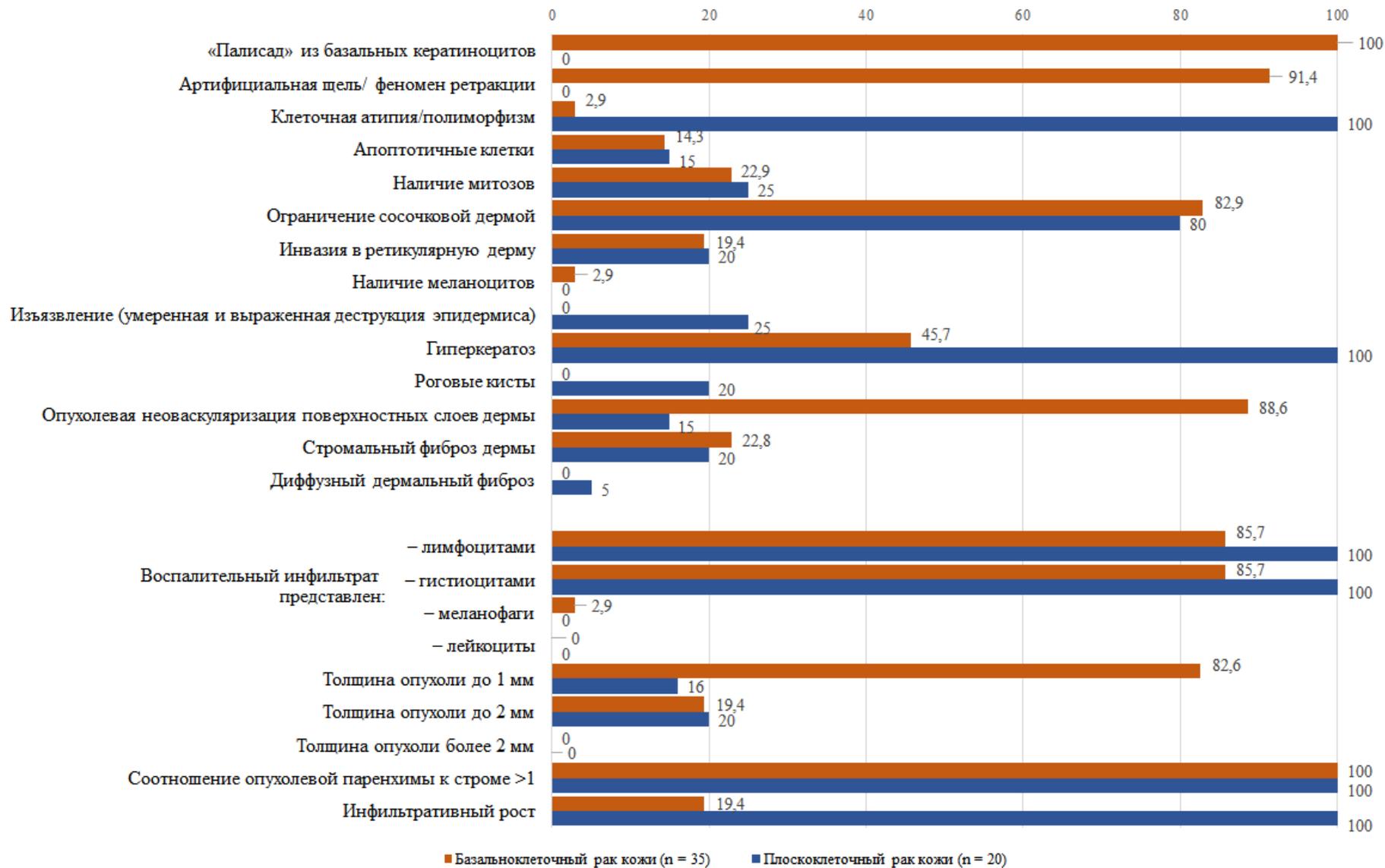


Рис. 3.19. Сравнительная гистограмма гистологических признаков между группами пациентов с БКРК и ПКРК

Таблица 3.10

Сопоставление гистологических признаков между пациентами с базальноклеточным раком кожи и актиническим кератозом

Гистологические признаки	БКРК (n = 35)		Актинический кератоз (n = 16)		Сопоставительная разница между БКРК и актиническим кератозом, %	Статистическая значимость p
	абс.	%	абс.	%		
«Палисад» из базальных кератиноцитов	35	100	0	0	100	0,47
Артифициальная щель/феномен ретракции	32	91,4	0	0	91,4	0,47
Клеточная атипия/полиморфизм	1	2,9	16	100	-97,1	0,45
Апоптотичные клетки	5	14,3	2	12,5	1,8	0
Наличие митозов	8	22,9	9	56,25	-33,35	0,09
Ограничение сосочковой дермой	29	82,9	16	100	-17,1	0,00000001
Инвазия в ретикулярную дерму	6	19,4	0	0	19,4	0,47
Наличие меланоцитов	1	2,9	0	0	2,9	0,47
Изъязвление (умеренная и выраженная деструкция эпидермиса)	0	0	1	6,25	-6,25	0,47

Продолжение таблицы 3.10

Гистологические признаки	БКРК (n = 35)		Актинический кератоз (n = 16)		Сопоставительная разница между БКРК и актиническим кератозом, %	Статистическая значимость p
	абс.	%	абс.	%		
Гиперкератоз	16	45,7	16	100	-54,3	0,05
Роговые кисты	0	0	0	0	0	-
Опухолевая неоваскуляризация поверхностных слоев дермы	31	88,6	2	12,5	76,1	0,34

Стромальный фиброз дермы	8	22,8	0	0	22,8	0,47
Диффузный дермальный фиброз	0	0	0	0	0	–
Воспалительный инфильтрат представлен:						
– лимфоцитами	30	85,7	16	100	–14,3	0
– гистиоцитами	30/35	85,7	16	100	–14,3	0
– меланофаги	1/35	2,9	0	0	2,9	0,47
– лейкоциты	0/35	0	0	0	0	–

Продолжение таблицы 3.10

Гистологические признаки	БКРК (n = 35)		Актинический кератоз (n = 16)		Сопоставительная разница между БКРК и актиническим кератозом, %	Статистическая значимость p
	абс.	%	абс.	%		
Толщина опухоли до 1 мм	29	82,6	16	100	–17,4	0,000000001
Толщина опухоли до 2 мм	6	19,4	0	0	19,4	0,47
Толщина опухоли более 2 мм	0	0	0	0	0	0
Соотношение опухолевой паренхимы к строме >1	35	100	0	0	100	0,47
Инфильтративный рост	6	19,4	0	0	19,4	0,47



Рис. 3.20. Сравнительная гистограмма гистологических признаков пациентов с БКРК и актиническим кератозом

Таблица 3.11

Статистическое сравнение гистологических признаков пациентов с БКРК и неверифицированным диагнозом

Гистологические признаки	БКРК (n = 35)		Неверифицированный диагноз (n = 9)		Сопоставительная разница между БКРК и неверифицированным диагнозом, %	Статистическая значимость p
	абс.	%	абс.	%		
«Палисад» из базальных кератиноцитов	35	100	2	22	78	0,26
Артифициальная щель/феномен ретракции	32	91,4	0	0	91,4	0,47
Клеточная атипия/полиморфизм	1	2,9	5	56	-53,1	0,43
Апоптотичные клетки	5	14,3	2	22	-7,7	0,0009
Наличие митозов	8	22,9	3	33	-10,1	0,00005
Ограничение сосочковой дермой	29	82,9	9	100	-17,1	0,00000001
Инвазия в ретикулярную дерму	6	19,4	0	0	19,4	0,47
Наличие меланоцитов	1	2,9	4	44	-41,1	0,41
Изъязвление (умеренная и выраженная деструкция эпидермиса)	0	0	1	11	-11	0,47
Гиперкератоз	16	45,7	5	56	-10,3	0,000001

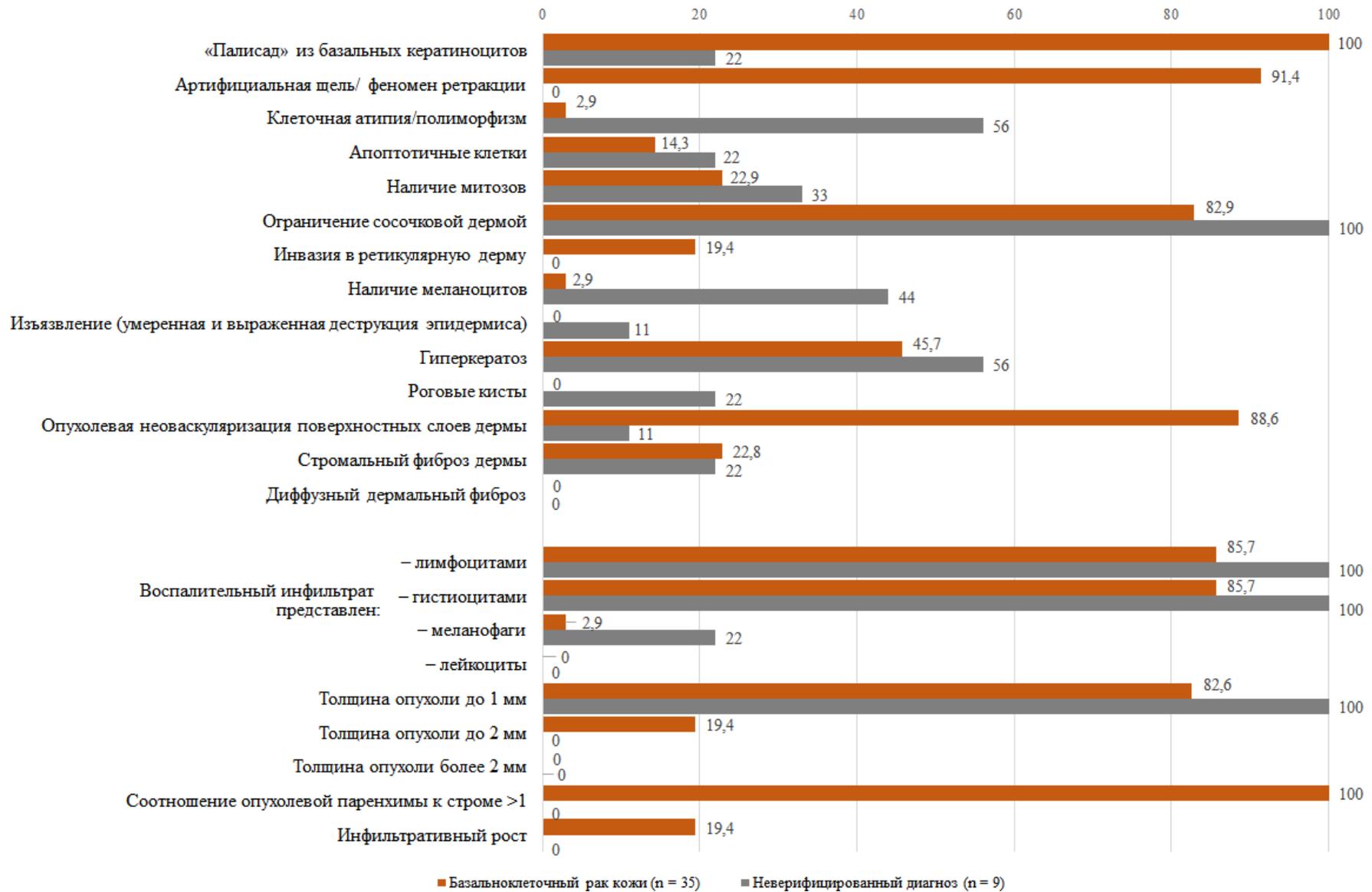
Продолжение таблицы 3.11

Гистологические признаки	БКРК (n = 35)		Неверифицированный диагноз (n = 9)		Сопоставительная разница между БКРК и неверифицированным диагнозом, %	Статистическая значимость p
	абс.	%	абс.	%		
Роговые кисты	0	0	2	22	-22	0,47
Опухолевая неоваскуляризация	31	88,6	1	11	77,6	0,36

поверхностных слоев дермы						
Стромальный фиброз дермы	8	22,8	2	22	0,8	0
Диффузный дермальный фиброз	0	0	0	0	0	–
Воспалительный инфильтрат представлен:						
– лимфоцитами	30	85,7	9	100	–14,3	0
– гистиоцитами	30/35	85,7	9	100	–14,3	0
– меланофаги	1/35	2,9	2	22	–19,1	0,35
– лейкоциты	0/35	0	0	0	0	–

Продолжение таблицы 3.11

Гистологические признаки	БКРК ( <i>n</i> = 35)		Неверифицированный диагноз ( <i>n</i> = 9)		Сопоставительная разница между БКРК и неверифицированным диагнозом, %	Статистическая значимость <i>p</i>
	абс.	%	абс.	%		
Толщина опухоли до 1 мм	29	82,6	0	100	–17,4	0,00000001
Толщина опухоли до 2 мм	6	19,4	0	0	19,4	0,47
Толщина опухоли более 2 мм	0	0	0	0	0	–
Соотношение опухолевой паренхимы к строме >1	35	100	0	0	100	0,47
Инфильтративный рост	6	19,4	0	0	19,4	0,47



∞ Рис. 3.21. Сравнительная гистограмма гистологических проявлений пациентов с БКРК и неверифицированным диагнозом

### 3.5 Результаты иммуногистохимического исследования

По результатам ИГХ-исследования у всех пациентов первой группы ( $n = 18/18, 100\%$ ) была зарегистрирована положительная экспрессия маркеров Hif-1 и podoplanin (PDPN). В эпидермисе зафиксирована выраженная экспрессия маркера Hif-1 у пациентов с БКРК в 14 случаях из 18 (77,8%; смотрите рисунок 3.22), в то время как у 4/18 (22,2%) пациентов — умеренно положительная (смотрите рисунок 3.23). В дерме экспрессия маркера определялась как выраженная в 8/18 (44,4%) случаях (смотрите рисунок 3.24), как слабopоложительная — в 7/18 (38,9%) случаях и не определялась в 3/18 (16,7%) случаях.

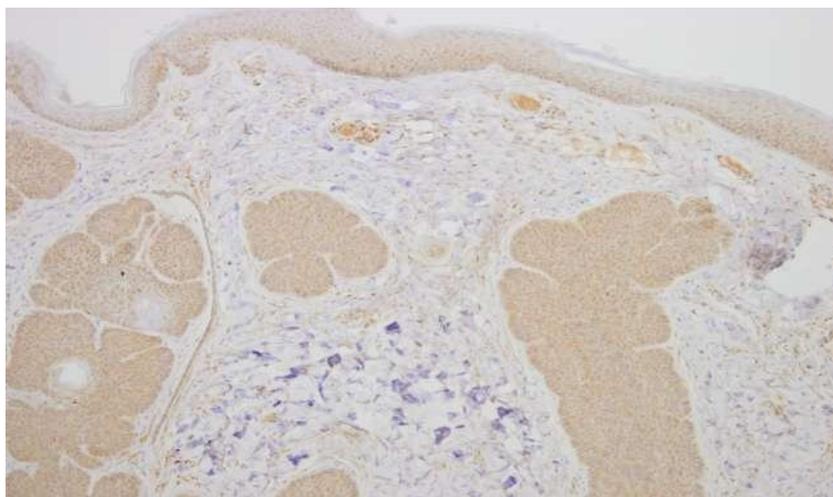


Рис. 3.22. Диагноз — базальноклеточный рак кожи. Резко выраженная положительная экспрессия опухолевых структур в дерме и базальном слое эпидермиса. Микрофотография, ИГХ-исследование с применением антител к Hif-1,  $\times 200$

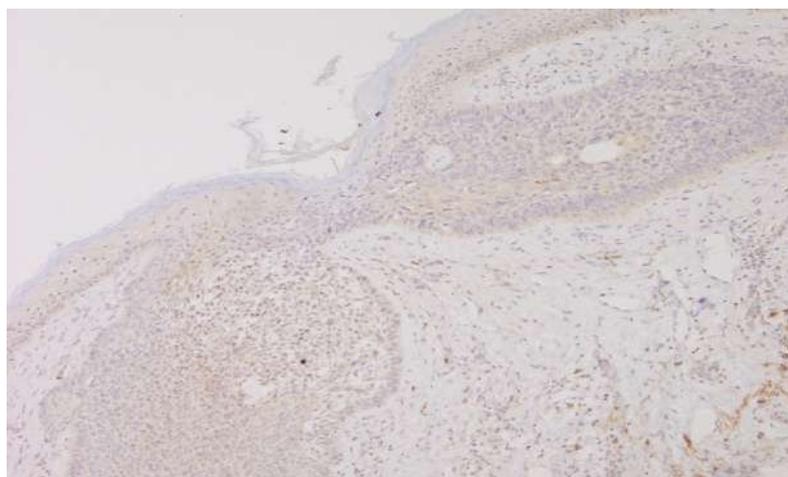


Рис. 3.23. Диагноз — базальноклеточный рак кожи. Умеренная положительная экспрессия опухолевых гнезд. Микрофотография, ИГХ-исследование с применением антител к Hif-1,  $\square$ 200

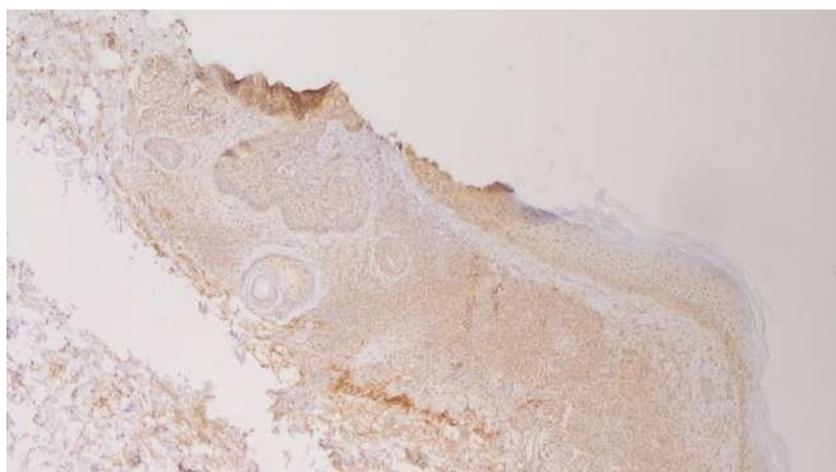


Рис. 3.24. Диагноз — базальноклеточный рак кожи в начальной стадии. Выраженная положительная экспрессия в эпидермисе и дерме. Микрофотография, ИГХ-исследование с применением антител к Hif-1,  $\square$ 100

Также у всех пациентов первой группы ( $n = 18/18, 100\%$ ) была выявлена положительная экспрессия различной степени выраженности маркера PDPN. У 13/18 (72,2%) пациентов определялась фокальная умеренная экспрессия PDPN в базальном слое эпидермиса (смотрите рисунок 3.25), в то время как у 5/18 (27,8%) пациентов — маркер в эпидермисе не определялся. У всех пациентов с БКРК была выявлена умеренная экспрессия PDPN в дерме в эндотелии лимфатических сосудов. У 7 пациентов (38,9%) определялась

слабовыраженная экспрессия PDPN в центральных участках гнезд базалоидных клеток, которые были расположены в дерме (смотрите рисунок 3.26, таблицы 3.12, 3.13,).

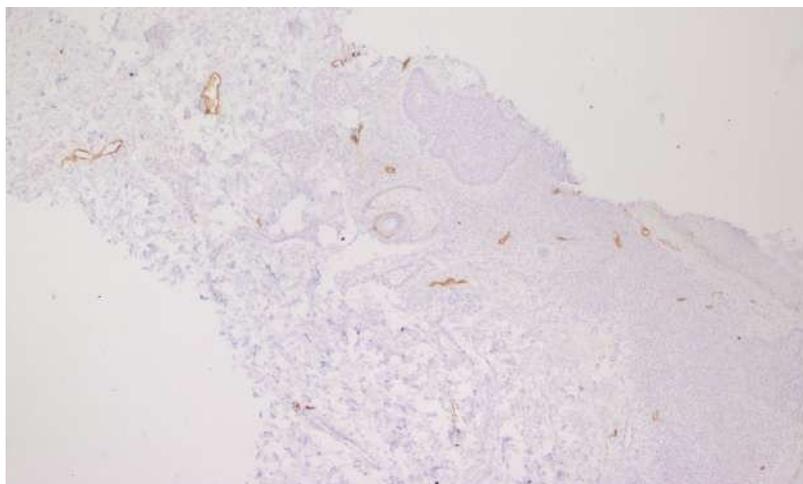


Рис. 3.25. Диагноз — базальноклеточный рак кожи в начальной стадии. Умеренно выраженная экспрессия лимфатических сосудов различного калибра в дерме. Микрофотография, ИГХ-исследование с применением антител к podoplanin,  $\times 100$

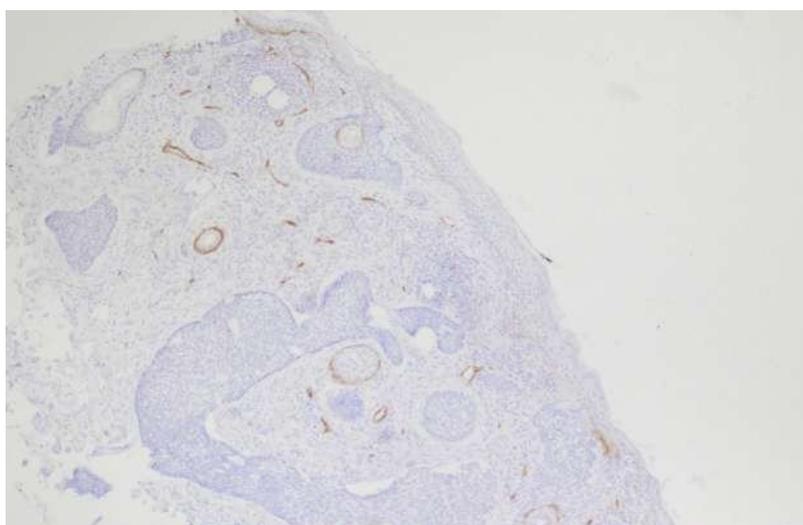


Рис. 3.26. Микрофотография. Диагноз — базальноклеточный рак кожи. Слабоположительная экспрессия маркера в сосочковой и ретикулярной дерме в эндотелии лимфатических сосудов. ИГХ-исследование с применением антител к podoplanin,  $\times 100$

Таблица 3.12

Экспрессия гистохимических маркеров в эпидермисе у пациентов с базальноклеточным раком кожи ( $n = 18$ )

ИГХ- маркеры	Выраженность экспрессии маркеров в эпидермисе			
	–	+	++	+++
Hif-1	0	0	4	14
Podoplanin	5	13	0	0

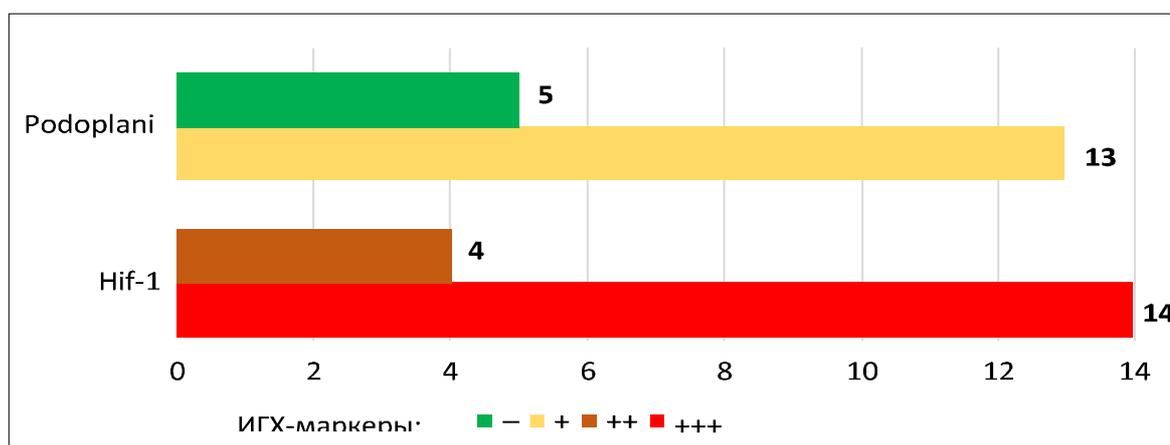


Рис. 3.27. Экспрессия маркеров Hif-1 и podoplanin в эпидермисе у пациентов с базальноклеточным раком кожи

Таблица 3.13

Экспрессия гистохимических маркеров в дерме у пациентов с базальноклеточным раком кожи ( $n = 18$ )

ИГХ- маркеры	Выраженность экспрессии маркеров в дерме			
	–	+	++	+++
Hif-1	3	7	0	8
Podoplanin	0	18	0	0

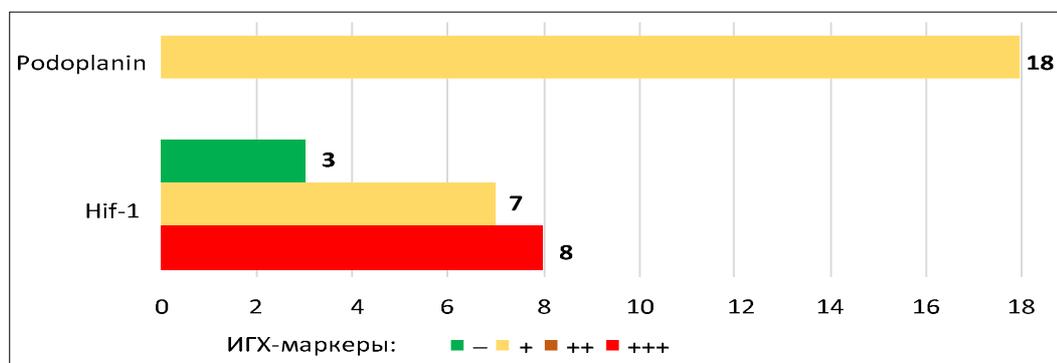


Рис. 3.28. Экспрессия маркеров Hif-1 и podoplanin в дерме у пациентов с базальноклеточным раком кожи

У пациентов с ПКРК в эпидермисе реакция с антителами к антигенам Hif-1 была отрицательной в подавляющем большинстве случаев и определялась как слабоположительная только у 1 индивидуума (1/9, 11%). В дерме у всех пациентов второй группы ( $n=9$ , 100%) была получена отрицательная экспрессия маркера Hif-1. PDPN экспрессировался в дерме у всех пациентов с диагнозом ПКРК ( $n=9/9, 100%$ ). Реакция определялась как слабоположительная и была выявлена в области лимфатических сосудов ретикулярной и сосочковой дермы. В эпидермисе экспрессия PDPN была отрицательной в 9 из 9 случаев (100%) (смотрите таблицы 3.14, 3.15, рисунки 3.29, 3.30).

Таблица 3.14

Экспрессия гистохимических маркеров в эпидермисе у пациентов с плоскоклеточным раком кожи ( $n=9$ )

ИГХ- маркеры	Выраженность экспрессии маркеров в эпидермисе			
	–	+	++	+++
Hif-1	8	1	0	0
Podoplanin	9	0	0	0

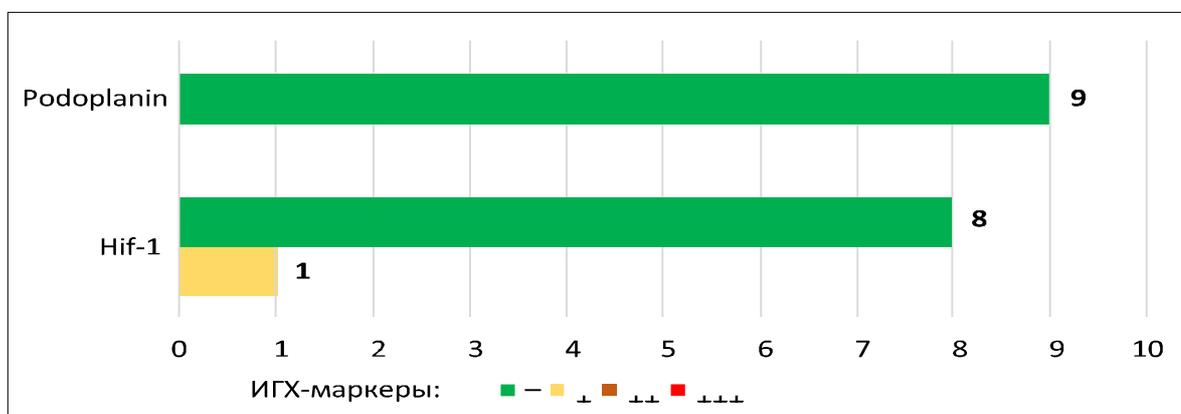


Рис. 3.29. Экспрессия гистохимических маркеров в эпидермисе у пациентов с плоскоклеточным раком кожи

Таблица 3.15

Экспрессия гистохимических маркеров в дерме у пациентов с плоскоклеточным раком кожи ( $n=9$ )

ИГХ- маркеры	Выраженность экспрессии маркеров в дерме			
	–	+	++	+++
Hif-1	9	0	0	0

Podoplanin	0	9	0	0
------------	---	---	---	---

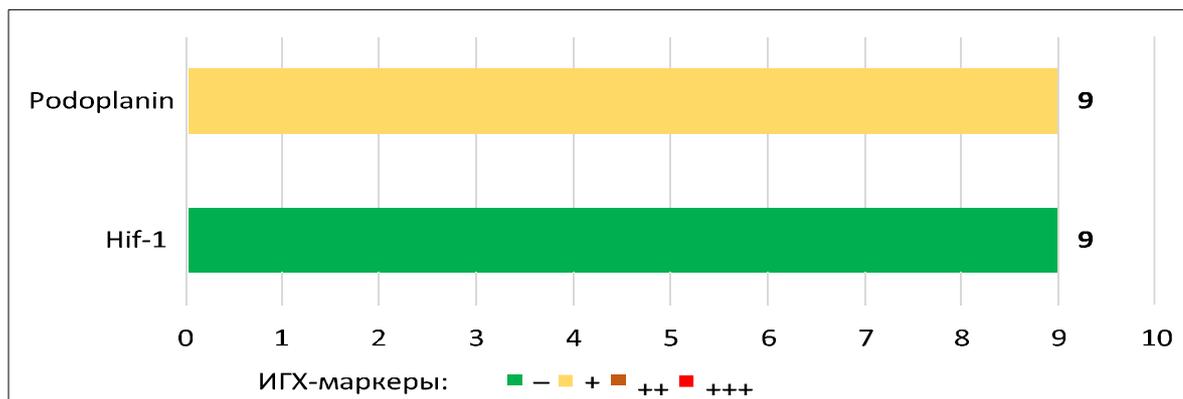


Рис. 3.30. Экспрессия гистохимических маркеров в дерме у пациентов с плоскоклеточным раком кожи

У пациентов третьей группы с диагнозом «актинический кератоз» экспрессия маркера Hif-1 в эпидермисе и дерме была отрицательной в 6/6 случаев (100%). Экспрессия маркера PDPN была слабоположительной в дерме у всех обследуемых этой группы (6/6, 100%) и располагалась в области эндотелия лимфатических сосудов в сосочковой и ретикулярной дерме. В эпидермисе реакции с PDPN не было зафиксировано ни в одном случае у пациентов с диагнозом «актинический кератоз» ( $n = 0/6$ , 0%) (смотрите таблицы 3.16, 3.17, рисунки 3.31, 3.32).

Сопоставительные данные между группами и их статистическая значимость приведены в таблицах 3.18–3.23 и в приложении 5.

Таблица 3.16

Экспрессия гистохимических маркеров в эпидермисе у пациентов с актиническим кератозом ( $n = 6$ )

ИГХ- маркеры	Выраженность экспрессии маркеров в эпидермисе			
	–	+	++	+++
Hif-1	6	0	0	0
Podoplanin	0	0	0	0

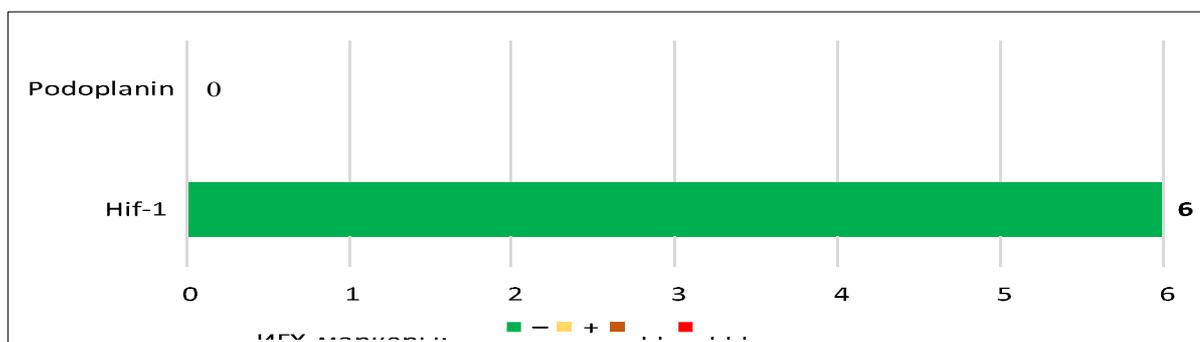


Рис. 3.31. Экспрессия гистохимических маркеров в эпидермисе у пациентов с актиническим кератозом

Таблица 3.17

Экспрессия гистохимических маркеров в дерме у пациентов с актиническим кератозом ( $n = 6$ )

ИГХ- маркеры	Выраженность экспрессии маркеров в дерме			
	–	+	++	+++
Hif-1	6	0	0	0
Podoplanin	0	6	0	0

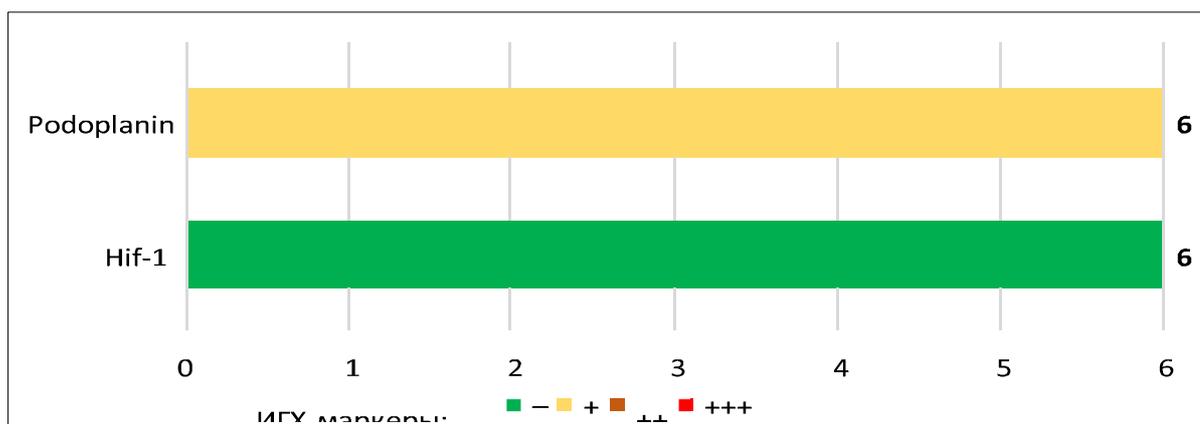


Рис. 3.32. Экспрессия гистохимических маркеров в дерме у пациентов с актиническим кератозом

Таблица 3.18

Сопоставление степени выраженности маркеров в эпидермисе у пациентов с БКРК и ПКРК

ИГХ-маркеры	Эпидермис								Статистическая значимость $p$
	базальноклеточный рак кожи ( $n = 18$ )				плоскоклеточный рак кожи ( $n = 9$ )				
	–	+	++	+++	–	+	++	+++	
Hif-1	0	0	4	14	8	1	0	0	$p = 0,47$ $p = 0,047^*$

										$p = 0,47^{**}$ $p = 0,47^{***}$
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-------------------------------------

Продолжение таблицы 3.18

ИГХ-маркеры	Эпидермис								Статистическая значимость $p$
	базальноклеточный рак кожи ( $n = 18$ )				плоскоклеточный рак кожи ( $n = 9$ )				
	-	+	++	+++	-	+	++	+++	
Podoplanin	5	13	0	0	9	0	0	0	$p = 0,21$ $p = 0,047^*$

Примечание: «-» — отсутствие экспрессии; «+» — слабовыраженная экспрессия; «++» — умеренно выраженная экспрессия; «+++» — резко выраженная экспрессия; статистическая значимость:  $p$  — при отсутствии экспрессии; \* — при слабовыраженной экспрессии, \*\* — при умеренно выраженной экспрессии, \*\*\* — резко выраженной экспрессии.

Таблица 3.19

Сопоставление степени выраженности экспрессии ИГХ-маркеров в дерме у пациентов с БКРК и ПКРК

ИГХ-маркеры	Дерма								Статистическая значимость $p$
	базальноклеточный рак кожи ( $n = 18$ )				плоскоклеточный рак кожи ( $n = 9$ )				
	-	+	++	+++	-	+	++	+++	
Hif-1	3	7	0	8	9	0	0	0	$p = 0,32$ $p = 0,32^*$ $p = 0,47^{***}$
Podoplanin	0	18	0	0	0	9	0	0	-

Примечание: «-» — отсутствие экспрессии; «+» — слабовыраженная экспрессия; «++» — умеренно выраженная экспрессия; «+++» — резко выраженная экспрессия; статистическая значимость:  $p$  — при отсутствии экспрессии; \* — при слабовыраженной экспрессии, \*\*\* — при резко выраженной экспрессии.

Таблица 3.20

Сопоставление степени выраженности экспрессии ИГХ-маркеров в эпидермисе у пациентов с БКРК и актиническим кератозом

ИГХ-маркеры	Эпидермис								Статистическая значимость $p$
	базальноклеточный рак кожи ( $n = 18$ )				актинический кератоз ( $n = 6$ )				
	–	+	++	+++	–	+	++	+++	
Hif-1	0	0	4	14	6	0	0	0	$p = 0,47$ $p = 0,46^{**}$ $p = 0,48^{***}$
Podoplanin	5	13	0	0	0	0	0	0	$p = 0,46$ $p = 0,047^*$

Примечание: «–» — отсутствие экспрессии; «+» — слабовыраженная экспрессия; «++» — умеренно выраженная экспрессия; «+++» — резко выраженная экспрессия; статистическая значимость:  $p$  — при отсутствии экспрессии; \* — при слабовыраженной экспрессии, \*\* — при умеренно выраженной экспрессии, \*\*\* — при резко выраженной экспрессии.

Таблица 3.21

Сопоставление степени выраженности экспрессии ИГХ-маркеров в дерме у пациентов с БКРК и актиническим кератозом

ИГХ-маркеры	Дерма								Статистическая значимость, $p$
	базальноклеточный рак кожи ( $n = 18$ )				актинический кератоз ( $n = 6$ )				
	–	+	++	+++	–	+	++	+++	
Hif-1	3	7	0	8	6	0	0	0	$p = 0,32$ $p = 0,47^*$ $p = 0,48^{***}$

Продолжение таблицы 3.21

ИГХ-маркеры	Дерма								Статистическая значимость, $p$
	базальноклеточный рак кожи ( $n = 18$ )				актинический кератоз ( $n = 6$ )				
	–	+	++	+++	–	+	++	+++	
Podoplanin	0	18	0	0	0	6	0	0	–

Примечание: «–» — отсутствие экспрессии; «+» — слабовыраженная экспрессия; «++» — умеренно выраженная экспрессия; «+++» — резко выраженная экспрессия;

статистическая значимость: p — при отсутствии экспрессии, \* — при слабовыраженной экспрессии, \*\*\* — при резко выраженной экспрессии.

Таблица 3.22

Сопоставление степени выраженности экспрессии ИГХ-маркеров в эпидермисе у пациентов с ПКРК и актиническим кератозом

ИГХ-маркеры	Эпидермис								Статистическая значимость p
	плоскоклеточный рак кожи (n = 9)				актинический кератоз (n = 6)				
	–	+	++	+++	–	+	++	+++	
Hif-1	8	1	0	0	6	0	0	0	p = 0,0000001 p = 0,46*
Podoplanin	9	0	0	0	0	0	0	0	p = 0,47

Примечание: «–» — отсутствие экспрессии; «+» — слабовыраженная экспрессия; «++» — умеренно выраженная экспрессия; «+++» — резко выраженная экспрессия; статистическая значимость: p — при отсутствии экспрессии; \* — при слабовыраженной экспрессии.

Таблица 3.23

Сопоставление степени выраженности экспрессии ИГХ-маркеров в дерме у пациентов с ПКРК и актиническим кератозом

ИГХ-маркеры	Дерма								Статистическая значимость, p
	плоскоклеточный рак кожи (n = 9)				актинический кератоз (n = 6)				
	–	+	++	+++	–	+	++	+++	
Hif-1	9	0	0	0	6	0	0	0	–
Podoplanin	0	9	0	0	0	6	0	0	–

Примечание: «–» — отсутствие экспрессии; «+» — слабовыраженная экспрессия; «++» — умеренно выраженная экспрессия; «+++» — резко выраженная экспрессия.

Клиническое наблюдение 1. Пациентка М., 48 лет, поступила в клинику с жалобами на высыпания в правой щечной области в виде эритематозного пятна диаметром 6 мм, существующего в течение 4 месяцев. По словам больной, элемент медленно увеличивался в размере и приобретал

более интенсивную окраску, в то же время не вызывал каких-либо субъективных ощущений (боли, зуда, жжения).

Наследственность по кожным заболеваниям не отягощена. Из анамнеза известно, что женщина работает кондуктором автобуса, причем ее правая половина тела часто подвергалась инсоляции во время работы в связи с расположением рабочего кресла. Также известно, что в течение последних 14 лет женщина курит (индекс курения — 5,6), алкоголь употребляет не более 1 раза в неделю. Аллергологический анамнез: реакция на шерсть животных в виде слезотечения, чихания. Среди сопутствующих заболеваний со стороны кожи и подкожножировой клетчатки у больной отмечались ксероз, распространенный экзематид.

При появлении высыпного элемента в носовой области пациентка стала самостоятельно применять крем «Локоид» локально на очаг поражения, нерегулярно, однако не отметила положительного эффекта от проводимой терапии и обратилась на консультацию к дерматологу-онкологу. На первичном приеме пациентке были проведены общее картографирование, дерматоскопия, а также новый диагностический тест на выявление БКРК в начальной стадии с помощью криотерапии. По данным объективного осмотра, высыпания были представлены солидным эритематозным пятном бледно-красного цвета с четкими границами овальной формы диаметром 6 мм (смотрите рисунок 3.33).



Рис. 3.33. Клиническое изображение. На коже в правой щечной области определяется эритематозное пятно красного цвета с четкими границами диаметром 6 мм

По результатам дерматоскопии были выявлены короткие телеангиоэктазии, разветвленные сосуды на эритематозном фоне, а также бесструктурная область красного цвета (смотрите рисунок 3.34).

В дальнейшем очаг поражения был обработан спиртом. Для того чтобы процедура была безболезненной, пациентке нанесли крем с содержанием лидокаина с экспозицией под пленку на 20 минут. Затем на расстоянии 5–10 мм от поверхности кожи помещали крионаконечник и совершали 10 экспозиций жидким азотом. Пациентку пригласили на повторную консультацию на следующий день для оценки дерматоскопических изменений в области очага поражения и дальнейшего выполнения диагностической биопсии кожи. При втором визите было проведено повторное картографирование (смотрите рисунок 3.35), а также дерматоскопия очага поражения и иссечение с последующим гистологическим исследованием.



Рис. 3.34. Дерматоскопическое изображение очага поражения. В области очага определяются короткие телеангиоэктазии, разветвленные сосуды, бесструктурная область красного цвета



Рис. 3.35. Клиническое изображение. Пациентка М. после проведения криотерапии

По данным дерматоскопии по периферии очага поражения образовались полупрозрачные папулы (смотрите рисунок 3.36).



Рис. 3.36. Дерматоскопическое изображение. Определяется формирование полупрозрачных папул в периферической части очага поражения

По данным гистологического исследования у пациентки был верифицирован диагноз «базальноклеточная карцинома» (смотрите рисунок 3.37).

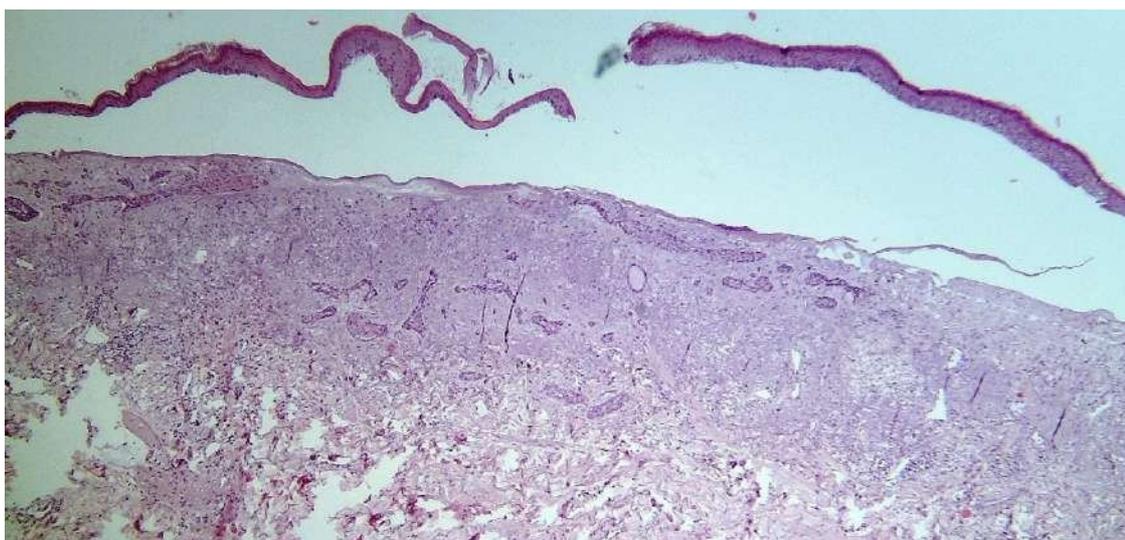


Рис. 3.37. Микрофотография. Диагноз — базальноклеточная карцинома, поверхностная беспигментная форма. T1N0M0. Край резекции чистый.

Окраска гематоксилином и эозином. □ 100

Так как опухоль была иссечена полностью в рамках проведения диагностического обследования, пациентка получила рекомендации по уходу за послеоперационной раной и была поставлена на учет у дерматолога-онколога. В течение года пациентка проходила повторные осмотры для оценки состояния рубца и контроля за исходом иссечения новообразования. За период наблюдения у пациентки не возникло рецидива опухоли.

Клиническое наблюдение 2. Пациент С., 56 лет, обратился в клинику кожных болезней с жалобами на высыпания в носовой области, существующие в течение 2 месяцев. По словам пациента, высыпания не сопровождались чувством зуда, жжения или болезненности. Самостоятельно пациент не использовал для лечения никаких топических либо системных лекарственных средств, к специалистам по данному вопросу не обращался.

Из анамнеза известно, что пациент в юном возрасте болел угревой болезнью, в дальнейшем в возрасте 44 лет ему был выставлен диагноз «гипертоническая болезнь 2 степени». Курит в течение 37 лет (индекс курения — 18,5), имеет хроническую обструктивную болезнь легких, употребляет алкоголь 1 раз в неделю. Также известно, что в течение последних 12 лет пациент работал сварщиком, причем большая часть работы происходила на открытом пространстве, в связи с чем он часто подвергался инсоляции. В ходе первичного осмотра пациенту были проведены общее картографирование (смотрите рисунок 3.38), дерматоскопическое исследование (смотрите рисунок 3.39) и новый диагностический тест на определение БКРК в дебюте с помощью криотерапии.



Рис. 3.38. Клиническое изображение. Высыпной элемент в носовой области представлен эритематозным пятном красного цвета округлой формы с четкими границами и диаметром 5 мм



Рис. 3.39. Дерматоскопическое изображение. В очаге поражения определяется сосудистый паттерн на общем эритематозном фоне, а также эрозия в центральной части очага

Пациент был приглашен на повторный визит на следующий день для оценки дерматоскопических изменений (смотрите рисунок 3.40) и выполнения эксцизионной диагностической биопсии.



Рис. 3.40. Дерматоскопическое изображение, зафиксированное через 20 часов после проведения криотерапии. В периферической части очага поражения отмечается формирование перламутровых папул

По результатам гистологического исследования был выставлен диагноз «базальноклеточный рак кожи» (смотрите рисунок 3.41).

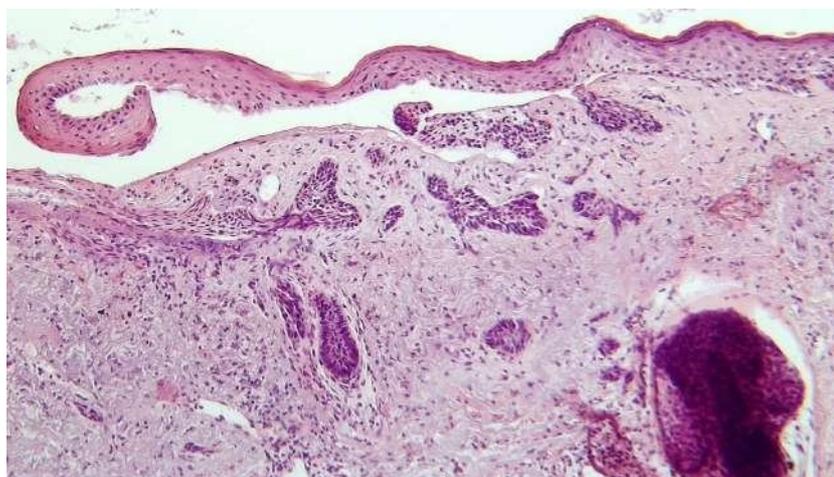


Рис. 3.41. Микрофотография. Диагноз — базальноклеточный рак кожи. В базальном слое эпидермиса отмечается наличие «палисада» из базалоидных клеток, также дермальная инвазия базалоидных гнезд. T1N0M0. Край резекции чистый. Окраска гематоксилином и эозином,  $\square$ 100

Ввиду того что опухоль пациента была полностью иссечена в рамках проведения диагностических мероприятий, он был поставлен на учет к врачу — дерматологу-онкологу на 1 год. В ходе наблюдения за пациентом рецидива не возникло.

Клиническое наблюдение 3. Пациентка Г., 64 года, обратилась в клинику кожных болезней с жалобами на высыпания в области правого плеча. Со слов больной, отметила появление высыпания 3 месяца назад, в дальнейшем элемент незначительно увеличивался в размерах, а на его поверхности появилась геморрагическая корочка. Субъективных ощущений (зуда, жжения, болезненности) пациентка не отмечала. Из анамнеза известно, что пациентка перенесла трансплантацию печени в возрасте 53 лет в связи с циррозом печени и на сегодняшний день регулярно получает иммуносупрессивную терапию. Также известно, что она находится на пенсии, не работает. Наследственный анамнез по заболеваниям кожи отягощен: у матери был выявлен БКРК на коже спины, она получала лечение в виде хирургического иссечения новообразования.

В ходе первичного осмотра пациентке были проведены общее картографирование (смотрите рисунок 3.42), дерматоскопическое исследование (смотрите рисунок 3.43), а также выполнен новый

диагностический тест на определение БКРК с помощью процедуры криодеструкции.



Рис. 3.42. Клиническое изображение. Высыпания представлены в виде солидного эритематозного пятна с четкими неровными границами и диаметром 4 мм. На поверхности элемента определяется геморрагическая корочка



Рис. 3.43. Дерматоскопическое изображение. Определяется слабовыраженный эритематозный фон, а также эрозия в центральной части элемента

Пациентка была приглашена в клинику на следующий день для оценки дерматоскопических изменений в очаге поражения (смотрите рисунок 3.44), а также выполнения эксцизионной диагностической биопсии.



Рис. 3.44. Дерматоскопическое изображение. В периферической части очага поражения определяется формирование полупрозрачных папул

По результатам гистологического исследования был верифицирован диагноз «базальноклеточный рак кожи», поверхностная беспигментная форма, TisN0M0, край резекции чистый (смотрите рисунок 3.45).

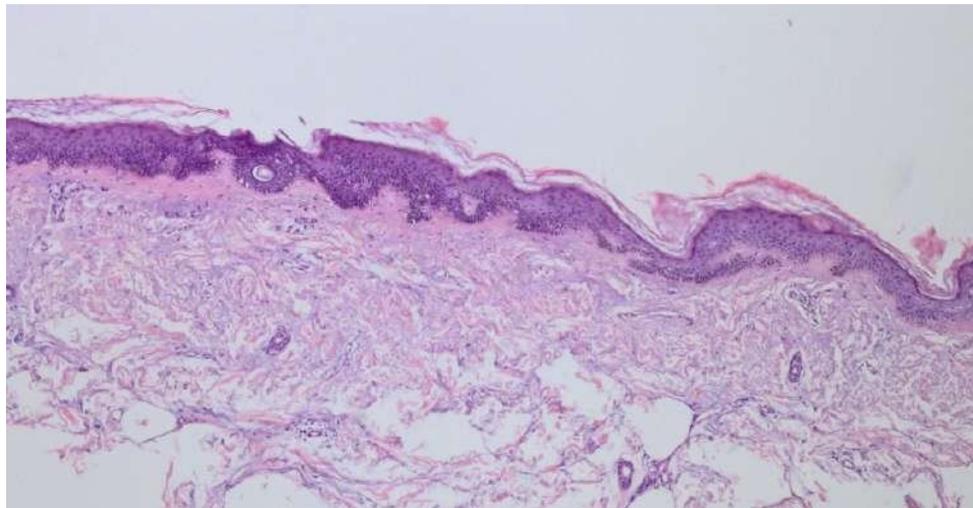


Рис. 3.45. Микрофотография. В базальном слое эпидермиса определяется «палисад» базалоидных клеток, выражена стромальная реакция в сосочковом слое дермы субэпидермально. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

Так как опухоль была иссечена в ходе проведения диагностических мероприятий полностью, пациентка получила все необходимые рекомендации по уходу за послеоперационной раной и была поставлена на учет у врача — дерматолога-онколога на год. За период наблюдения у пациентки не было рецидива опухоли.

#### ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность изучения БКРК продиктована тем, что данная опухоль является самой распространенной, и инцидентность в настоящее время растет. В структуре кератиноцитарных опухолей на долю БКК приходится 80%. По данным эпидемиологических исследований, соотношение частоты СКК/ПКК и БКРК было иным: ранее преобладала СКК по частоте, и соотношение составляло 5:1. На сегодняшний день инцидентность БКРК значительно возросла, и соотношение БКРК к СКК уже составляет 2:1 [111, с. 202–207]. Главными независимыми факторами риска возникновения БКК на сегодняшний день считаются мужской пол и возраст [42, с. 303–317]. Так, соотношение мужчин и женщин с БКРК составляет 1,5–2:1, что соответствует полученным нами результатам [29, с. 976–981]. По данным литературы, в сравнении СКК/ПКК, БКРК подвержено относительно более молодое население, однако по результатам нашего исследования средний возраст больных БКРК был выше, чем в группе больных СКК. Так, в среднем возникновению БКК подвержены лица в возрасте от 40 до 70 лет, однако по данным F. Bath-Nextall и соавт., инцидентность среди более молодого населения растет [33, с. 705].

Клиническая картина у пациентов с БКРК в подавляющем большинстве случаев представлена эритематозным пятном/бляшкой розового цвета с четкими границами. Один или несколько элементов имеют непрерывную тенденцию к росту, не сопровождаются какими-либо субъективными ощущениями. В свою очередь, маловыраженный симптомокомплекс может приводить к задержке от момента появления новообразования до обращения пациента в клинику. Потому второй актуальной проблемой в изучении БКК являются экономические затраты на лечение пациентов, и они напрямую зависят от длительности курации больного [100, с. 2050312116646030]. Обнаружение опухоли в дебюте существенно сократит объем и сроки лечения. Это диктует необходимость повышения онкологической настороженности населения, а также

оптимизации диагностического алгоритма заболевания [98, с. 96–103]. Сложность диагностики БКРК на ранних стадиях определяется малой специфичностью клинических проявлений новообразования. В нашем исследовании критерием включения в исследовательскую группу было наличие бессимптомного эритематозного пятна, клинически и дерматоскопически идентичного БКК. Несмотря на большое число описанных клинических форм БКК, дебют заболевания в подавляющем большинстве случаев характеризуется описанными выше проявлениями. Самым распространенным клиническим вариантом БКРК является узловатая форма [113, с. 1118–1126]. Непосредственно в нашем исследовании преобладали пациенты с поверхностной формой БКК, что было подтверждено гистологически. Поверхностная форма БКК — вторая по частоте встречаемости в сравнении с узловатой формой. Длительность заболевания подавляющего большинства участников исследования не превышала 2 месяцев до первичного визита в клинику. Участниками исследования были лица с 1–3 фототипом, причем по данным литературы, индивидуумы со светлой кожей более подвержены возникновению кератиноцитарных опухолей [107, с. 41–47]. Высыпания у участников нашего исследования располагались преимущественно на коже лица (48,6%), реже — на коже кистей (17,4%). Стоит отметить, что поражение кожи туловища у пациентов первой группы происходило сравнительно чаще, чем в группах сравнения, и составило 34,3%. Поверхностный тип БКРК отличает гораздо более частое поражение кожи конечностей и туловища по сравнению с другими клиническими типами БКК [109, с. 1021–1041]. В группах сравнения у 17/20 пациентов с ПКРК и 16/16 пациентов с актиническим кератозом высыпания были локализованы на коже лица; у 3/20 пациентов с ПКРК — на коже кистей. Также мы посчитали важным выяснить анамнез пациентов в отношении получения солнечных ожогов II степени в течение жизни и их отношение к инсоляции. Выяснилось, что 14/35 пациентов с диагнозом БКРК, 7/20 пациентов с ПКРК и 3/16 пациентов с актиническим кератозом

подвергались регулярной и интенсивной инсоляции и имели ожоги II степени в течение жизни. По данным литературы, более сильную связь с получением ожогов и подвержением интенсивному солнечному излучению имеют ПКРК и актинический кератоз [32, с. 17–22]. Также пациенты были опрошены на предмет наличия наследственного анамнеза. 4/35 пациентов с БКК, 1 пациент с ПКК и 2 пациента из группы с неверифицированным диагнозом отмечали опухоли у старших родственников. У 3/35 пациентов с БКК имелся онкологический анамнез, причем у одного пациента был зарегистрирован рецидив удаленной ранее БКК, и у одного пациента с диагнозом ПКК также был рецидив опухоли. Стоит отметить, что в настоящее время клинические формы БКК подразделяют по уровню риска рецидивирования. Низкий риск имеют нодулярная, поверхностная, пигментная, инфундибулярная и фиброэпителиальная формы. Высоким риском сопровождаются базально-сквамозная, склерозирующая/морфеоподобная, инфильтративная, с саркоматоидной дифференцировкой, микронодулярная формы [1, с. 10]. Подавляющее большинство участников исследования имели единичное новообразование, однако в группе пациентов с диагнозом «актинический кератоз» 7/16 (43,8%) имели множественные поражения. Прогрессия элементов имела место менее, чем у трети пациентов каждой группы.

Всем участникам исследования была проведена дерматоскопия новообразований. Так, обычно при диагностике БКК методом дерматоскопии в первую очередь следует ориентироваться на сосудистый паттерн. Разветвленные/древовидные сосуды являются патогномоничным признаком заболевания. Также следует отметить, что сосуды формируют и эритематозный фон новообразования. Гистологически признак соответствует опухолевой неоваскуляризации в поверхностной дерме. Однако при поверхностной форме БКК не всегда можно ориентироваться на сосудистый паттерн, а в случае недавно манифестировавших новообразований их проявления максимально не специфичны. В нашем исследовании древовидные сосуды были обнаружены у 24/35 больных, а

телеангиоэктазии — у 3/35. Наиболее частым признаком был эритематозный фон новообразования (35/35, 100%), который был зарегистрирован у всех участников протокола. Часто отмечались признаки шелушения (16/35, 45,7%) и изменения подлежащей дермы — короткие белые полосы (14/35, 40%), блестящие красно-белые бесструктурные области (8/35, 22,9%). Примечательно, что в нашем исследовании не было зарегистрировано пациентов с изъязвлением, несмотря на то что изъязвления в подавляющем большинстве случаев сопровождается БКК [51, с. S127–S147]. У пациентов с ПКК и актиническим кератозом отличительным признаком при проведении дерматоскопии являлся «клубничный паттерн». Эритематозный фон был зарегистрирован у всех пациентов с ПКК и актиническим кератозом. По сравнению с БКК, у пациентов с ПКК и актиническим кератозом шелушение было более выраженным; также в небольшом числе случаев (3/20 и 8/16) определялись гиперкератотичные фолликулы; гиперкератоз/аморфный кератин был выявлен у 6/20 пациентов с ПКК и у 10/16 пациентов с актиническим кератозом.

Внедрение дерматоскопии в рутинную практику существенно повысило частоту верно верифицированных диагнозов, однако в дебюте формирования кератиноцитарные опухоли могут не иметь достаточной специфичности [36, с. 574–597]. Так, объективного осмотра, сбора анамнеза и дерматоскопии очага поражения бывает недостаточно для верификации диагноза. В этом случае врач полагается только на неспецифические клинические признаки, такие как история болезни, наблюдение за пациентом и локализация высыпаний. Однако всех этих данных может быть недостаточно для постановки окончательного диагноза. Дифференциальная диагностика поверхностной беспигментной БКК очень обширна и включает множество различных доброкачественных и злокачественных опухолей, таких как актинический кератоз, себорейный кератоз, болезнь Боуэна, а также воспалительные дерматозы, например псориаз, экзема и дискоидная красная волчанка [94, с. 198–205; 107, с. 41–47]. Все эти заболевания могут

клинически характеризоваться наличием эритематозных пятен различного размера, формы и локализации, что увеличивает вероятность ошибочной диагностики при первичном осмотре. Биопсия кожи — наиболее информативный диагностический метод — не всегда выполним ввиду инвазивности, потому как в большинстве случаев БКК локализована в области лица и шеи, и для ряда пациентов может быть неприемлем.

В рамках усовершенствования диагностического алгоритма при подозрении на БКК мы предлагаем новый диагностический тест на определение БКК, основанный на орошении очага поражения жидким азотом и проведении повторной дерматоскопии спустя 12–24 часа от проведения манипуляции. Новый диагностический тест был проведен 18 больным БКРК, 9 пациентам с ПКРК и 6 пациентам с актиническим кератозом. Формирование полупрозрачных/перламутровых папул произошло у 16 из 18 пациентов. 2 пациента из группы сравнения показали неспецифический результат. При оценке валидности теста мы установили его высокую специфичность, чувствительность, положительную и отрицательную прогностическую значимость [65, с. 2]. Преимуществами нового теста являются его малая инвазивность, простота выполнения, быстрый конечный результат и его интерпретация: формирование полупрозрачных/ перламутровых папул по периферии очага свидетельствует о БКК. Для обоснования механизма работы теста мы провели всем обследованным биопсию кожи с последующим гистологическим исследованием. Возможный механизм их образования заключается в том, что отек ткани выталкивает и оттесняет базалоидные структуры с зонами ретракции, плотно прилегающими к эпидермису. Из-за набухания сосочкового слоя дермы по периферии элемента постепенно образуются папулы. Жидкий азот имеет удельную плотность  $0,808 \text{ г/см}^3$  и температуру кипения  $77,4 \text{ К}$  ( $-195,75 \text{ }^\circ\text{C}$ ). Попадая на кожу, он вызывает некроз эпидермиса и, как следствие, отек тканей дермы (вторая стадия воспаления — экссудация). Папулы в форме периферического «палисада» могут быть обнаружены даже на поздних

стадиях БКК, поскольку гистологическая картина новообразования представлена скоплением опухолевидных структур грушевидной формы под эпидермисом.

Всем участникам исследования было проведено гистологическое исследование кожи. У пациентов с БКРК в каждом конкретном случае определялся патогномичный для нозологии признак — «палисад» из базальных кератиноцитов. Кератиноциты гомогенные, гиперхромные, со скудной цитоплазмой и крупным ядром. У всех пациентов второй и третьей групп была выявлена клеточная атипия/полиморфизм. Именно эти признаки длительное время составляют опору при проведении дифференциальной диагностики БКК, ПКК и актинического кератоза. Однако важным аспектом является локализация новообразования. В подавляющем большинстве случаев описанные опухоли возникают на коже лица, а при условии снижения среднего возраста больных и большой популяризации эстетической сферы жизни в современности лишь небольшое число пациентов готовы пойти на диагностическую/эксцизионную биопсию кожи, даже будучи информированными о подозрении на злокачественное новообразование кожи. Это существенно затрудняет проведение полноценной диагностики, а соответственно, влияет и на тактику ведения пациента и сроки его выздоровления (смотрите рисунок 4.1).

Малоинвазивные диагностические тесты имеют потенциальное преимущество в сравнении с рутинными и могут восполнить пробелы при верификации диагноза в данном случае. Также стоит отметить, что проведение гистологического исследования у пациентов с недавней манифестацией БКК, когда новообразование представлено эритематозным пятном, может быть малоинформативно ввиду того, что специфические признаки новообразования еще не сформировались. Так, помимо гистологического исследования необходим подбор более точных дифференциально-диагностических критериев в рамках гистохимического исследования.



Рис. 4.1. Влияние результатов клинико-морфологической корреляции у пациентов с базальноклеточным раком кожи на формирование терапевтической тактики

Ввиду того что главным предметом исследования был базальноклеточный рак кожи в начальной стадии, причем среди исследуемых образцов были представлены новообразования, не имеющие специфических признаков, которые могли бы помочь в диагностике, было произведено детальное изучение вопросов онкогенеза опухоли, чтобы задействовать молекулярные — гистохимические методы исследования. При объективном осмотре и дерматоскопическом исследовании у пациентов с подозрением на БКК сосудистый паттерн является наиболее значимым. Так, неоваскуляризация при инициации БКК связана с возникновением гипоксии в тканях, которая является еще одним звеном патологического процесса при БКК. Конечно, рост новых сосудов происходит уже на начальных этапах развития опухоли, даже когда ее еще нельзя зрительно идентифицировать. Потому выбор маркера был сделан в пользу Hif-1 (hypoxia inducible factor-1). По результатам гистохимического исследования маркер определялся в эпидермисе, где наиболее активно проходил опухолевый процесс. Строма

опухоли была окрашена сравнительно редко, однако в ряде случаев слабоположительная экспрессия была получена и в ретикулярной дерме. Поэтому можно сделать вывод о том, что компенсаторно стартует процесс неоваскуляризации, а значит, при прогрессии опухоли ярко выделяется сосудистый паттерн. У пациентов групп сравнения с ПКРК и актиническим кератозом экспрессия Hif-1 не была выявлена в дерме, однако отмечалась у 1 пациента с ПКРК. По данным I. Seleit и соавт., Hif-1 является медиатором, обеспечивающим клеточную адаптацию к гипоксии, которая необходима в условиях неконтролируемой быстрой пролиферации кератиноцитов [110, с. EC09–EC16]. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что при БКРК происходит сравнительно более интенсивная пролиферация и прогрессия опухоли, чем ПКРК актиническом кератозе, к тому же, учитывая разницу в полученной экспрессии, маркер можно применять в качестве дополнительного диагностического исследования.

Для оценки прогрессии опухолевого процесса, а также потенциального диагностически значимого был выбран podoplanin (PDPN) — маркер лимфатических сосудов. На основании полученных результатов гистохимического исследования маркер не имел специфичности к определенной опухоли и экспрессировался в дерме (в эндотелии лимфатических сосудов) у всех участников исследования. Однако примечательной находкой оказалась экспрессия PDPN в центральных участках гнезд базалоидных клеток, которые вдавались в ретикулярную дерму. J.A. Plaza и соавт. провели сравнительную оценку экспрессии маркера при БКРК и доброкачественной опухоли — трихоэпителиоме, которую часто дифференцируют клинически и гистологически от БКК. Результаты проведенного исследования позволяют все же отнести маркер PDPN к диагностически значимым, однако при дифференцировке БКРК от доброкачественных новообразований следует использовать также другие ИГХ-маркеры, которые нашли свое применение в развитых стадиях заболевания [92, с. 683–687]. Наиболее часто приходится проводить

дифференциальную диагностику БКК с аднексальными опухолями, имеющими фолликулярную, себацейную или железистую дифференцировку, а также с СКК. Гистологические и ИГХ-отличия опухолей представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1

Сравнение гистологических и иммуногистохимических характеристик БКРК в процессе дифференциальной диагностики

Диагноз	Гистологические сходства	Гистологические отличия	ИГХ-отличия
Фолликулярная индукция (трудности перевода) дерматофибромы	Поверхностная полосовидная базалоидная пролиферация, периферический «палисад», фокальная ретракция опухоли	Наличие подлежащей дерматофибромы, очевидность фолликулярной дифференцировки (например, папиллярные мезенхимальные тельца), фоновая эпидермальная гиперплазия, мелкие ядра клеток, нет атипии, повышено число митозов или апоптотичных телец	СК20+ (колонирующие клетки Меркеля)
Доброкачественные фолликулярные опухоли, доброкачественные герминативные фолликулярные опухоли (трудности перевода — hair-germ)	Базалоидные клетки, периферический «палисад», отложения муцина в пределах опухолевых узлов, апоптотичные тела, соединение с эпидермисом (менее привычно, чем для БКК)	Хорошо очерченная симметричная деликатная строма с маленькими веретеновидными клетками, папиллярные мезенхимальные тела (редко при БКК), роговые кисты и ассоциированная реакция гигантских клеток (редко при БКК), митотически неактивна, не бывает некроза опухоли, нет клеточной атипии, нет муцина или периферического расщепления	PHLDA1+, СК20+, клетки Меркеля+, AR-, (при БКК часто — AR+, однако экспрессия часто фокальная), CD10+ (строма), Vcl-2+ (периферически, не диффузно), противоречивые сообщения о практической значимости в диагностике

Продолжение таблицы 4.1

Диагноз	Гистологические сходства	Гистологические отличия	ИГХ-отличия
Базалоидная	Поверхностная дермальная	Кистозные структуры (нетипично для БКК,	CD34+, СК20+, но

фолликулярная гамартома	пролиферация базалоидных клеток, соединение с эпидермисом	исключая инфундибулярно-кистозную форму), митотической активности нет, клеточной атипии нет, отсутствует некроз опухоли, периферический распад, смешанный воспалительный инфильтрат в строме	дискутабельно в отношении инфундибулоцистной БКК
Опухоли из фолликулярного инфундибулума	Периферический «палисад» может иметь базалоидную морфологию, соединения с эпидермисом	Митотически неактивны, нет цитологической атипии, нет смешанного воспалительного инфильтрата в строме	Vcl-2-, Ber-Ep4, CK20+ (эластиновое окрашивание, т. е. сеть из эластиновых волокон)

Продолжение таблицы 4.1

Диагноз	Гистологические сходства	Гистологические отличия	ИГХ-отличия
Склерозирующие базалоидные новообразования			
Десмопластическая трихоэпителиома	Нерегулярные гнезда мелких базалоидных клеток, десмопластическая строма	Гранулематозное воспаление, ассоциированное с роговыми кистами, митотической активности нет, нет некроза опухоли, нет цитологической атипии, нет смешанного воспалительного инфильтрата в строме или периферического распада, роговые кисты ассоциированы с гигантоклеточной реакцией (редко при БКК)	PHLDA1+, CK20+, AR–
Сирингома	Нерегулярные гнезда из мелких клеток, склеротичная строма	Хорошо очерченная, поверхностная дуктальная дифференцировка (клеток протоков), митотически неактивна, нет некроза опухоли, нет цитологической атипии, нет стромы из смешанного воспалительного инфильтрата и периферического распада	CD200+, claudin4+, EMA+, CEA+

Продолжение таблицы 4.1

Диагноз	Гистологические сходства	Гистологические отличия	ИГХ-отличия
Микрокистозная аднексальная карцинома	Беспорядочно расположенные базалоидные клетки, десмопластическая строма, периневральная инвазия (более часто, чем при БКК), роговые кисты (более часто, чем при БКК)	Дуктальная дифференцировка с эозинофильным люминальным выделяемым, митотически не активна, нет смешанного стромального воспалительного инфильтрата или периферического распада	СК15+, ЕМА+, СЕА+, Вег-ЕР4
Другие кожные карциномы			
Себацейная карцинома (относительно БКК с себацейной дифференцировкой)	«Голубая» опухоль при приближенном рассмотрении, клетки содержат овальные базалоидные ядра, митотически активны, некроз опухоли, может быть «палисад»	Интраэпидермальное педжетоидное распространение, нет периферического распада, может иметь себацейную или лобулярную архитектуру, часто относительно большая цитологическая атипия и меньшая базалоидная морфология по сравнению с БКК	Диффузная положительная экспрессия АR, низкий молекулярный вес СК+, ЕМА+, Вег-ЕР4–

Продолжение таблицы 4.1

Диагноз	Гистологические сходства	Гистологические отличия	ИГХ-отличия
Плоскоклеточная карцинома	Сквамозная дифференцировка	Внутриэпидермальная локализация, педжетоидное распространение, нет периферического «палисада», смешанный стромальный воспалительный инфильтрат, периферический распад	Вег-EP4– (также отсутствует в сквамозных участках БКК), ЕМА+ (может быть экспрессирован в сквамозных областях БКК)
Карцинома из клеток Меркеля	Может иметь гнездные, узловые или инфильтративные ростовые паттерны, отложения муцина в строме, феномен ретракции может быть положительным, некроз опухоли, участки сквамозной дифференцировки	Внутриэпидермальная локализация, педжетоидное распространение, отсутствующий либо очаговый периферический «палисад», оформленные ядра, обильная митотическая активность и некроз	СК20+ (по периферии ядер точечный паттерн), нейроэндокринные маркеры не надежны в качестве сравнительной характеристики

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Базальноклеточный рак кожи — самое часто встречающееся новообразование в практике врача-дерматовенеролога. Многообразие клинических и гистологических форм опухоли определяет сложность процесса диагностики. В дебюте БКК может клинически иметь вид ряда опухолей или даже воспалительного дерматоза, и в данном случае неверная верификация диагноза отсрочит лечение пациента и будет причиной иссечения большего объема тканей, а также увеличения риска рецидива. На сегодняшний день ранняя диагностика БКК является проблемой, потому как опухоль не имеет специфических признаков в дебюте, а также необходимо учитывать, что преобладающей локализацией БКК являются открытые участки — лицо, кисти, и это диктует необходимость поиска малоинвазивных и точных методик диагностики и лечения новообразования. На сегодняшний день не существует малоинвазивных методик обследования при подозрении на БКК за исключением дерматоскопического исследования. Проведение динамического дерматоскопического исследования до криотерапии новообразования и через 12–24 часов после нее позволило выявить достоверные диагностические признаки БКК, что было подтверждено гистологически.

## ВЫВОДЫ

1. Изучение клинических и гистопатологических проявлений базальноклеточного рака кожи в начальной стадии показало их малую специфичность. Клинически для новообразования характерно наличие на коже солидного эритематозного пятна в различных локализациях, что значительно затрудняет верификацию диагноза. Опорным гистологическим признаком является наличие «палисада» из базалоидных клеток, тесно прилегающих к эпидермису, феномен ретракции опухоли и стромальная реакция не всегда выявляются.

2. Дерматоскопически для базальноклеточного рака кожи в начальной стадии характерен эритематозный фон ввиду того, что активный процесс неоваскуляризации еще не визуализируется в виде древовидных сосудов или телеангиоэктазий, составляющих специфичный для данной опухоли сосудистый паттерн.

3. Проведение серийной дерматоскопии новообразования до и после орошения опухоли жидким азотом у пациентов с базальноклеточным раком кожи в дебюте позволяет зафиксировать динамические изменения дерматоскопической картины в виде формирования полупрозрачных/перламутровых папул по периферии элемента. По результатам исследования специфичность теста составляет 88,24%, чувствительность — 88,89%, положительная прогностическая значимость — 88,89%, отрицательная прогностическая значимость — 78,94%, соответственно. По полученным данным тест можно признать валидным и практически применимым.

4. Положительная экспрессия маркера Hif-1 в эпидермисе и опухолевых структурах у больных базальноклеточным раком кожи и отрицательная при плоскоклеточном раке кожи и актиническом кератозе указывает на то, что данные ИГХ-параметры применимы в качестве дифференциально-диагностических критериев. Экспрессия маркера podoplanin не имеет специфичности для конкретного новообразования, однако позволяет строить прогноз об отрицательной динамике течения заболевания в виде инвазии опухоли.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для верификации диагноза у больных с подозрением на базальноклеточный рак кожи целесообразно проведение нового диагностического теста новообразования.

2. В процессе дифференциальной диагностики базальноклеточного рака кожи целесообразно проведение дерматоскопического исследования, клинико-морфологической корреляции, однако при недостаточности данных можно прибегнуть к ИГХ-методу исследования.

3. В случае затруднения при проведении дифференциальной диагностики между базальноклеточным раком кожи в начальной стадии, плоскоклеточным раком кожи и актиническим кератозом рекомендуется применять ИГХ-исследование с использованием маркера Nif-1.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чупров, И.Н. Дерматоонкопатология : иллюстрированное руководство для врачей / И.Н. Чупров, А.А. Сыдилов, Д.В. Заславский, Р.А. Насыров. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 528 с.
2. Балаханов С.И. Иорданишвили А.К., Черныш В.Ф., Рыжак К.А., Дьяконов М.М. Возрастные особенности клинического течения базальноклеточного рака кожи лица // Человек и его здоровье. — 2014- №4-С. 35-38
3. Бекмуратова Э.И., Нурматова И.Б., Нугманов В, Кодирова М. Особенности спонтанной продукции цитокинов у больных базальноклеточным раком кожи : тезисы науч.работ. межд. Научно-практич. Конф. «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины( Ташкент, 20-21 ноября 2015г) // Дерматоглифика при определении генетической предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа. Ташкент,2015. —Т. 27№3. — С.120
4. Беляев А.М. и др. Обзор современных методов лечения плоскоклеточного рака кожи: обзор—Вопросы онкологии.-2019. —Т. 65, №1.- С. 7-15
5. Гаваюнов С.В., Шумская И.С. Базальноклеточный рак кожи- обзор современного состояния проблемы. // практическая онкология.-2012. - №2. С.96-99
6. Гаранина О.Е., Лебедева О.Е., Шлишко И.Л.,Клеменова И.А., Донченко Е.В., Дардык М.В. и др. Ранняя диагностика злокачественных новообразований кожи: новый взгляд на решение проблемы. // Клиническая дерматология и венерология.- 2018.- №17(5). —С.101-8
7. Дзыбова Э.М., Варданян К.Л., Василевская Е.А. Плоскоклеточный рак кожи: клиника, диагностика, методы лечения и профилактики. // Клиническая дерматология и венерология. 2015.-№14(4). — С.4-14

8. Дубенский В.В., Гармонов А.А. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога. Вопросы эпидемиологии , этиопатогенеза и диагностика\ \ Вестник дерматологии и венерологии.- 2014-С1 18-26
9. Забунян Г.А., Овсиенко П.Г. Визуализация рака губы и базально-клеточного рака кожи в высокочастотном электрическом поле\ \ Политематической сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета -2015. -№ 114.-С. 1539-1546
10. Кабанова М.А., Волгин В.Н., Попова Н.М., Сачек О.И., Шелепова Е.А. Клинические проявления базальноклеточного рака кожи и результативность лечения пациентов.\ \ Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. -2018.-№2.-С.25-36
11. Каприн А.А., Гаокин В.Н., Иванров С.А., Каплан М.А., Романко Ю.С., Молочков А.В., Молочков В.А., Сухова Т.Е., Кунцевич Ж.С., Молочкова Ю.В., Третьякова Е.И., Прокофьев А.А. Изучение результативности фотодинамической терапии базально-клеточной карциномы с использованием фотосенсибилизаторов различных классов\ \ Санкт-Петербургские дерматологические чтения: матер. IX Рос.Научно-практ. Конф.2015. – С. 66-67
12. Косташ О.В., Кабин Ю.В., Капустин В.В., Сравнительная оценка коэффициентов жесткости эластографии сдвиговой волной у пациентов с метастатическим поражением лимфатический узлов при меланоме кожи и раке щитовидной железы : тез. VIII Съезда Рос. Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) с межд. Участием. ( г.Москва, 2-5 октября 2019- года) Ч.I\ \ Ультразвуковая и функциональная диагностика- 2019.- №2. –С. S43
13. Кубанов А.А., Сыроева Т.А. и др. Алгоритм обследования пациентов с новообразованиями кожи\ \ Лечащий врач.-2018.- №3. С. 83-88
14. Кузнецова Е.В., Снарская Е.С., Завалишина Л.Э., Ткаченко С.Б. Иммуногистохимическое исследование особенностей экспрессии матриксных металлопротеиназ 1,9 в коже с дерматогелиозом, очагах

- актинического кератоза и базально-клеточного рака кожи\\ архив патологии.- 2016. Т.78, №6. С.17-22
15. Модестов А.А., Семёнов Э.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Еремина Е.Н., Гаас Е.Н. Новые подходы к организации скрининга злокачественных новообразований кожи. \\ Сибирской онкологической журнал.- 2017. - № 16(2). –С 61-5
  16. Москалева О.Л., Саламова И.В., Мордовцева В.В. Возможности дерматоскопии и иммуногистохимии в диагностике меланоцитарных новообразований кожи: матер. Весенней сессии XX междисциплинарного симпозиума « Новое в дерматовенерологии, косметологии, гинекологии, андрологии» \\ Вестник последипломного медицинского образования. -2014.- №1.- С 39-40
  17. Писклакова Т.П. Базально-клеточный рак кожи : новые возможности патогенетической терапии\\ клиническая дерматология и венерология.- 2014.- Т. 12. №6. С.4-8
  18. Самуленко А., Мордовской А., Поляков А. Современная стратегия лечения базальноклеточного рака кожи головы и шеи.\\ Врач.-2017.- №12. С.5-8.
  19. Седова Т.Г., Елькин В.Д.,Казанцева И.А. Заболеваемость и клинкоморфологические особенности базально-клеточного рака кожи в Перми. Клиническая дерматология и венерология.-2011.–Т9,№3. С-27-31
  20. Снарская Е., Ибрагим Абдула Противорецидивная цитокиноterapia базальноклеточной карциномы у пожилых : научно издание \\ Врач. – 2018. – Т.29, №6. С.7-12
  21. Солметова М.Н. И др. Распространенность онкологических заболеваний кожи в г.Ташкенте и опыт их совместного лечения в Ташкентском городском онкологическом диспансере:\\ Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.-2017. Т.78 №2.- С. 28-30.

22. Тарасенко Г.Н., Коленько Н.Г. Базально-клеточный рак кожи : современные клинико-диагностические особенности и роль ранней диагностики—Российский журнал кожных и венерических болезней.-2020. Т.23. №1. – С.12-16
23. Юрченко А.И., Индилова Н.И., Потекаев Н.Н., Червонная Л.В.,Ткаченко С.Б., Колобьяков А.А., Кузьмина Т.С. Методы диагностики базально-клеточного рака кожи\\ клиническая дерматология и венерология.-2012. –Т. 10. №2. –С 24-27
24. Якимова Т.П., Якимов Д.Ю., Шевченко О.В. Базальноклеточный рак кожи: современные проблемы\\ Украинский радиологичний журнал.-2014. – Т. 22 №1.
25. A dissertation cancer of the eye-lids, nose, great angle of the eye, and its neighbouring parts, commonly called the noli-me-tangere, deemed hither to incureable by both antients and moderns, but now shewn to be as curable as other distempers. Addressed to the Royal Society of London by Mons.Daviel, consulting surgeon in ordinary, and oculist to the King; Master of Arts, and of surgery at Marseilles; Royal Professor and demonstrator of anatomy of the same city; member of the academy of sciences of Tou /  
J. Daviel — DOI doi.org/10.1098/rstl.1755.0031 // Royal Society of London. — 1755. — Vol. 49 (part I). — P. 186–196.
26. Alcalay, J. Pedal basal cell carcinoma / J. Alcalay, L.H. Goldberg // Int. J. Dermatol. — 1991. — Vol. 30, № 10. — P. 727–729.
27. Alcántara-Reifs, C.M. Linear basal cell carcinoma: Report of three cases with dermoscopic findings / C.M. Alcántara-Reifs, R. Salido-Vallejo, A. González-Menchen [et al.] // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. — 2016. — Vol. 82, № 6. — P. 708–711.
28. Archier, E. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review / E. Archier, S. Devaux, E. Castela [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2012. — Vol. 26, suppl. 3. — P. 22–31.

29. Asgari, M.M. Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups 1998-2012 / M.M. Asgari, H.H. Moffet, G.T. Ray [et al.] // JAMA Dermatology. — 2015. — Vol. 151, № 9. — P. 976–981.
30. Balestri, R. Keloidal basal cell carcinoma: should it be considered a distinct entity? / R. Balestri, C. Misciali, C. Zampatti [et al.] // J. Dtsch. Dermatol. Ges. — 2013. — Vol. 11, № 12. — P. 1196–1198.
31. Barr, R.J. Clear cell basal cell carcinoma: an unusual degenerative variant / R.J. Barr, K.S. Alpern, D.J. Santa Cruz [et al.] // J. Cutan. Pathol. — 1993. — Vol. 20, № 4. — P. 308–316.
32. Bashline, B. Skin Cancer: Squamous and Basal Cell Carcinomas // FP Essent. — 2019. — Vol. 481. — P. 17–22.
33. Bath-Hextall, F. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review / F. Bath-Hextall, J. Bong, W. Perkins, H. Williams H. // BMJ. — 2004. — Vol. 329 (7468). — P. 705.
34. Betti, R. Basal cell carcinomas of covered and unusual sites of the body / R. Betti, C. Bruscin, E. Inselvini, C. Crosti // Int. J. Dermatol. — 1997. — Vol. 36, № 7. — P. 503–505.
35. Bibbins-Domingo, K. US Preventive Services Task Force, Screening for skin cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement / K. Bibbins-Domingo, D.C. Grossman, S.J. Curry [et al.] // JAMA. — 2016. — Vol. 316, № 4. — P. 429–435.
36. Bichakjian, C.K. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / C.K. Bichakjian, T. Olencki, S.Z. Aasi [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. — 2016. — Vol. 14, № 5. — P. 574–597.
37. Bonilla, X. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma / X. Bonilla, L. Parmentier, B. King [et al.] // Nat. Genet. — 2016. — Vol. 48, № 4. — P. 398–406.

38. Bowman, P.H. Basosquamous carcinoma / P.H. Bowman, J.L. Ratz, T.G. Knoepp [et al.] // *Dermatol Surg.* — 2003. — Vol. 29, № 8. — P. 830–832.
39. Breasted, J.H. The Edwin Smith Surgical Papyrus / J.H. Breasted. — Chicago, Illinois : University of Chicago Press, 1930. — 634 p.
40. Brinkhuizen, T. Epigenetic changes in basal cell carcinoma affect SHH and WNT signaling components. / T. Brinkhuizen, K. van den Hurk, V.J. Winnepenninckx [et al.] // *PLoS ONE.* — 2012. — Vol. 7. — P. e51710.
41. Cameron, M.C. Basal cell carcinoma: epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations / M.C. Cameron, E. Lee, B.P. Hibler [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019. — Vol. 80, № 2. — P. 303–317.
42. Cameron, M.C. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations / M.C. Cameron, E. Lee, B.P. Hibler [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2019. — Vol. 80, № 2. — P. 303–317.
43. Cardis, M.A. Granular cell differentiation: A review of the published work / M.A. Cardis, J. Ni, J. Bhawan // *J. Dermatol.* — 2017. — Vol. 44, № 3. — P. 251–258.
44. Choi, J.E. Polypoid basal cell carcinoma as a new variant of basal cell carcinoma: three Korean cases / J.E. Choi, N.Y. Ko, S.H. Seo [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* 2007. — Vol. 87, № 3. — P. 282–283.
45. Codazzi, D. Giant basal cell carcinoma: a series of 37 cases without metastasis / D. Codazzi, S. Bruschi, M.A. Bocchiotti, E. Robotti // *Plast Reconstr. Surg.* — 2012. — Vol. 129, № 6. — P. 999e–1000e.
46. Cohen, P.R. Red Dot Basal Cell Carcinoma: Literature Review of a Unique Clinical Subtype of Basal Cell Carcinoma / P.R. Cohen, M. Torres- Quiñones, N.S. Uebelhoer // *Dermatol. Ther (Heidelb).* — 2021. — Vol. 11, № 2. — P. 401–413.

47. Collins, C.A. Reprogramming adult dermis to a neonatal state through epidermal activation of  $\beta$ -catenin / C.A. Collins, K. Kretzschmar, F.M. Watt // *Development*. — 2011. — Vol. 138, № 23. — P. 5189–5199.
48. *Comprehensive Atlas of dermatoscopy cases* / ed. by H. Cabo, A. Lallas. — Springer, 2018. — 228 p.
49. Córdoba, A. Bcl-2 and CD10 expression in the differential diagnosis of trichoblastoma, basal cell carcinoma, and basal cell carcinoma with follicular differentiation / A. Córdoba, D. Guerrero, B. Larrinaga [et al.] // *Int. J. Dermatol.* — 2009. — Vol. 48, № 7. — P. 713–717.
50. Crouch, H.E. History of basal cell carcinoma and its treatment / H.E. Crouch // *J. R. Soc. Med.* — 1983. — Vol. 76, № 4. — P. 302–306.
51. Crowson, A.N. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications / A.N. Crowson // *Mod. Pathol.* — 2006. — № 19, suppl. 2. — P. S127–S147.
52. de Giorgi, V. Vulvar basal cell carcinoma: retrospective study and review of literature / V. de Giorgi, C. Salvini, D. Massi [et al.] // *Gynecol Oncol.* — 2005. — Vol. 97, № 1. — P. 192–194.
53. de Zwaan, S.E. Genetics of basal cell carcinoma / S.E. de Zwaan, N.K. Haass // *Australas J. Dermatol.* — 2010. — Vol. 51, № 2. — P. 81–92; quiz 93–94.
54. Dika, E. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review / E. Dika, F. Scarfi, M. Ferracin [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2020. — Vol. 21, № 15. — P. 5572.
55. Dourmishev, L.A. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma / L.A. Dourmishev, D. Rusinova, I. Botev // *Indian Dermatol. Online J.* — 2013. — Vol. 4, № 1. — P. 12–17.
56. El-Shabrawi, L. Basal cell carcinoma with thickened basement membrane: a variant that resembles some benign adnexal neoplasms / L. El-Shabrawi, P.E. LeBoit // *Am. J. Dermatopathol.* — 1997. — № 19. — P. 568–574.

57. Emiroglu, N. The relation between dermoscopy and histopathology of basal cell carcinoma / N. Emiroglu, F.P. Cengiz, F. Kemeriz // *An. Bras. Dermatol.* — 2015. — № 90. — P. 351–356.
58. Foti, C. Long-term toxic effects of radiations: sarcomatoid carcinoma and multiple basal cell carcinoma of the limbs in chronic radiodermatitis / C. Foti, R. Filotico, D. Bonamonte [et al.] // *Immunopharmacol Immunotoxicol.* — 2005. — Vol. 27, № 1. — P. 177–184.
59. Fox, W.T. Atlas of skin diseases: consisting of a series of coloured illustrations together with descriptive text and notes upon treatment / W.T. Fox. — London : J & A Churchill, 1877. — P. 82–83.
60. Gallagher, R.P. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of non-melanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma / R.P. Gallagher, G.B. Hill, C.D. Bajdik C.D. [et al.] // *Arch. Dermatol.* — 1995. — Vol. 131, № 2. — P. 157–163.
61. Gallagher, R.P. Trends in basal cell carcinoma. Squamous cell carcinoma and melanoma of the skin / R.P. Gallagher, B. Ma, D.I. McLean [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1990. — № 23. — P. 413–421.
62. Garcia, C. Basosquamous carcinoma / C. Garcia, E. Poletti, A.N. Crowson // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2009. — № 60. — P. 137–143.
63. Goldenberg, G. Incidence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States: A retrospective cohort study / G. Goldenberg, T. Karagiannis, J.B. Palmer [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2016. — Vol. 75, № 5. — P. 957–966, e2.
64. Hahn, H. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome / H. Hahn, C. Wicking, P.G. Zaphiropoulos [et al.] // *Cell.* — 1996. — Vol. 85, № 6. — P. 841–851.
65. Hassanzadeh, J. Assessing the validity of diagnostic tests / J. Hassanzadeh, A. Rezaianzadeh // *Iran J. Med. Sci.* — 2012. — Vol. 37, № 1. — P. 2.

66. Hebra F., Kaposi M. Diseases of the Skin. — London : New Sydenham Society, 1877. — Vol. IV ; P. 203.
67. Heitzer, E. UV fingerprints predominate in the PTCH mutation spectra of basal cell carcinomas independent of clinical phenotype / E. Heitzer, A. Lassacher, F. Quehenberger F. [et al.] // J. Invest. Dermatol. — 2007. — № 127. — P. 2872–2881.
68. Hendrix, J.D. Jr. Micronodular basal cell carcinoma. A deceptive histologic subtype with frequent clinically undetected tumor extension / J.D. Hendrix Jr., H.L. Parlette // Arch. Dermatol. — 1996. — Vol. 132, № 3. — P. 295– 298.
69. Herman, A.R. Multiple infundibulocystic basal cell carcinomas: case report of unique unilateral presentation / A.R. Herman, K.J. Busam, R.A.Greenberg [et al.] // Dermatol. Surg. — 2003. — Vol. 29, № 4. — P. 436– 439.
70. Hutcheson, A.C. Basal cell carcinomas with unusual histologic patterns / A.C. Hutcheson, A.C. Fisher, P.G. Lang Jr. // J. Am. Acad. Dermatol. — 2005. — Vol. 53, № 5. — P. 833–837.
71. Jacob, A. Dublin Hospital Reports / A. Jacob. — Dublin : Hodges and McArthur, 1827. — Vol. 4 ; P. 232–239.
72. Johnson, R.L. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome / R.L. Johnson, R.L. Rothman, J. Xie [et al.] // Science. — 1996. — № 272 (5268). — P. 1668–1671.
73. Youssef, K.K. Adult interfollicular tumour-initiating cells are reprogrammed into an embryonic hair follicle progenitor-like fate during basal cell carcinoma initiation / K.K. Youssef, G. Lapouge, K. Bouvrée [et al.] // Nat. Cell Biol. 2012. — Vol. 14, № 12. — P. 1282–1294.
74. Kim, J. Myc network accounts for similarities between embryonic stem and cancer cell transcription programs / J. Kim, A.J. Woo, J. Chu [et al.] // Cell. — 2010. — Vol. 143, № 2. — P. 313–324.

75. Kim, J.Y.S. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma / J.Y.S. Kim, J.H. Kozlow, B. Mittal [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2018. — Vol. 78, № 3. — P. 540–559.
76. Kim, Y.C. Signet ring cell basal cell carcinoma: a basal cell carcinoma with myoepithelial differentiation / Y.C. Kim, D.P. Vandersteen, Y.J. Chung, N.H. Myong // *Am. J. Dermatopathol.* — 2001. — Vol. 23, № 6. — P. 525–529.
77. Kittler, H. *Dermatoscopy. An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis* / H. Kittler, C. Rosndahl, A. Cameron, P. Tschandi. — Austria : Facultas Verlags-und Buchhandels AG facultas. wuv Universitätsverlag, 2011. — 394 p.
78. Kowal-Vern, A. Burn scar neoplasms: a literature review and statistical analysis / A. Kowal-Vern, B.K. Criswell // *Burns.* — 2005. — Vol. 31, № 4. — P. 403–413.
79. Kwitten, J. Shadow basal cell carcinoma with acantholysis / J. Kwitten // *Cutis.* — 2002. — Vol. 69, № 1. — P. 57–60, 63–65.
80. Kyrpychova, L. Basal cell carcinoma with matrical differentiation: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular biological study of 22 cases / L. Kyrpychova, R.A. Carr, P. Martinek [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2017. — Vol. 41, № 6. — P. 738–749.
81. Lan, C.C. Pigmentation in basal cell carcinoma involves enhanced endothelin-1 expression / C.C. Lan, C.S. Wu, C.M. Cheng [et al.] // *Exp. Dermatol.* — 2005. — Vol. 14, № 7. — P. 528–534.
82. MacConnac, H. *Jacobi's Atlas of Dermochromes* / H. MacConnac. — London : Heinemann Medical, 1927. — P. 96.
83. Marghoob, A.A. *An Atlas of Dermoscopy* / A.A. Marghoob, J. Malvey, R.P. Braun. — 2<sup>nd</sup> ed. — Oxford : CRC Press, 2012. — 384 p.
84. Marín-Gutzke, M. Basal cell carcinoma in childhood after radiation therapy: case report and review / M. Marín-Gutzke, A. Sánchez-Olaso, B. Berenguer [et al.] // *Ann. Plast. Surg.* — 2004. — Vol. 53, № 6. — P. 593–595.

85. Meehan, S.A. Basal cell carcinoma with tumor epithelial and stromal giant cells: a variant of pleomorphic basal cell carcinoma / S.A. Meehan, B.M. Egbert, R.V. Rouse // *Am. J. Dermatopathol.* — 1999. — Vol. 21, № 5. — P. 473–478.
86. Misago, N. Basal cell carcinoma with ductal and glandular differentiation: a clinicopathological and immunohistochemical study of 10 cases / N. Misago, T. Satoh, Y. Narisawa // *Eur. J. Dermatol.* — 2004. — Vol. 14, № 6. — P. 383–387.
87. Mohs, F.E. Chemosurgery: microscopically controlled surgery for skin cancer / F.E. Mohs. — Illinois : Charles C Thomas, Springfield, 1978. — 378 p.
88. Ozyazgan, I. Basal cell carcinoma arising from surgical scars: a case and review of the literature / I. Ozyazgan, O. Kontacs // *Dermatol. Surg.* 1999. — Vol. 25, № 12. — P. 965–968.
89. Pellegrini, C. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma / C. Pellegrini, M.G. Maturo, L. Di Nardo [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2017. — Vol. 18, № 11. — P. 2485.
90. Pham, T.T. CD10 expression in trichoepithelioma and basal cell carcinoma / T.T. Pham, M.A. Selim, J.L. Burchette Jr. [et al.] // *J. Cutan. Pathol.* — 2006. — Vol. 33, № 2. — P. 123–128.
91. Piro, G.F. Basal cell carcinoma of the palm / G.F. Piro, D.U. Collier // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1995. — Vol. 33, № 5, pt. 1. — P. 823–824.
92. Plaza, J.A. Immunolabeling pattern of podoplanin (d2-40) may distinguish basal cell carcinomas from trichoepitheliomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 cases / J.A. Plaza, P.F. Ortega, C. Bengana [et al.] // *Am. J. Dermatopathol.* — 2010. — Vol. 32, № 7. — P. 683–687.
93. Preston, D.S. Non-melanoma cancers of the skin / D.S. Preston, R.S. Stern // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — № 327. — P. 1649–1662.
94. Prieto-Granada, C. Basal cell carcinoma: epidemiology, clinical and histologic features, and basic science overview / C. Prieto-Granada,

- P. Rodriguez-Waitkus // *Curr. Probl. Cancer.* — 2015. — Vol. 39, № 4. — P. 198–205.
95. Reifenberger, J. Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas / J. Reifenberger, M. Wolter, C.B. Knobbe [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 2005. — № 152. — P. 43–51.
96. Rendl, M. Molecular dissection of mesenchymal-epithelial interactions in the hair follicle / M. Rendl, L. Lewis, E. Fuchs // *PLoS Biol.* — 2005. — Vol. 3, № 11. — P. e331.
97. Robinson, J.K. Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection / J.K. Robinson, S.G. Fisher S.G. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2000. — Vol. 136, № 11. — P. 1318–1324.
98. Rogers, H.W. A relative value unit-based cost comparison of treatment modalities for nonmelanoma skin cancer: effect of the loss of the Mohs multiple surgery reduction exemption / H.W. Rogers, B.M. Coldiron // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2009. — Vol. 61, № 1. — P. 96–103.
99. Roozeboom, M.H. Subtyping basal cell carcinoma by clinical diagnosis versus punch biopsy / M.H. Roozeboom, H. Kreukels, P.J. Nelemans [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* — 2015. — Vol. 95, № 8. — P. 996–998.
100. Rowell, D. A comparison of the direct medical costs for individuals with or without basal or squamous cell skin cancer: a study from Australia / D. Rowell, L.G. Gordon, C.M. Olsen [et al.] // *SAGE open medicine.* 2016. — № 4. — P. 2050312116646030.
101. Rudolph, R.I. Subungual basal cell carcinoma presenting as longitudinal melanonychia / R.I. Rudolph // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1987. — Vol. 16, № 1, pt. 2. — P. 229–233.
102. San Juan, E.B. Aggressive trichoepithelioma versus keratotic basal cell carcinoma / E.B. San Juan, A.L. Guana, L.H. Goldberg [et al.] // *Int. J. Dermatol.* 1993. — Vol. 32, № 10. — P. 728–730.
103. Sanderson, K.V. The architecture of basal-cell carcinoma / K.V. Sanderson // *Br. J. Dermatol.* — 1961. — № 73. — P. 455–474.

104. Schnirring-Judge, M. Malignant transformation of a chronic venous stasis ulcer to basal cell carcinoma in a diabetic patient: case study and review of the pathophysiology / M. Schnirring-Judge, D. Belpedio // *J. Foot Ankle Surg.* — 2010. — Vol. 49, № 1. — P. 75–79.
105. Schulman, J.M. Multiple hereditary infundibulocystic basal cell carcinoma syndrome associated with a germline SUFU mutation / J.M. Schulman, D.H. Oh, J.Z. Sanborn [et al.] // *JAMA Dermatol.* — 2016. — Vol. 152, № 3. — P. 323–327.
106. Scott, G.A. Mutations of the TERT promoter are common in basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma / G.A. Scott, T.S. Laughlin, P.G. Rothberg // *Mod Pathol.* — 2014. — Vol. 27, № 4. — P. 516–523.
107. Scrivener, Y. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype / Y. Scrivener, E. Grosshans, B. Cribier // *Br. J. Dermatol.* — 2002. — Vol. 147, № 1. — P. 41–47.
108. Segerbäck, D. Repair of UV dimers in skin DNA of patients with basal cell carcinoma / D. Segerbäck, M. Strozyk, E. Snellman, K. Hemminki // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* — 2008. — Vol. 17, № 9. — P. 2388–2392.
109. Seidl-Philipp, M. Known and new facts on basal cell carcinoma / M. Seidl-Philipp, N. Frischhut, N. Höllweger [et al.] // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* — 2021. — Vol. 19, № 7. — P. 1021–1041.
110. Seleit, I. Evaluation of Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$  and Glucose Transporter-1 Expression in Non Melanoma Skin Cancer: An Immunohistochemical Study / I. Seleit, O.A. Bakry, D.R. Al-Sharaky [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* — 2017. — Vol. 11, № 6. — P. EC09–EC16.
111. Sella, T. Incidence trends of keratinocytic skin cancers and melanoma in Israel 2006-11 / T. Sella, I. Goren, V. Shalev [et al.] // *Brit. J. Dermatol.* — 2015. — Vol. 172, № 1. — P. 202–207.
112. Sendur, N. Cutaneous basosquamous carcinoma infiltrating cerebral tissue / N. Sendur, G. Karaman, E. Dikicioglu [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2004. — Vol. 18, № 3. — P. 334–336.

113. Sexton, M. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms / M. Sexton, D.B. Jones, M.E. Maloney // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1990. — Vol. 23, № 6, pt. 1. — P. 1118–1126.
114. Silvis, N.G. Occult basal-cell carcinoma within rhinophyma / N.G. Silvis, C.B. Zachary // *Clin. Exp. Dermatol.* — 1990. — Vol. 15, № 4. — P. 282–284.
115. Stanoszek, L. Histologic Mimics of Basal Cell Carcinoma / L. Stanoszek, G. Wang, P. Harms — DOI 10.5858/arpa.2017-0222-RA // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2017. — Vol. 141, № 11. — P. 1490–1502.
116. Suppa, M. Dermoscopic variability of basal cell carcinoma according to clinical type and anatomic location / M. Suppa, T. Micantonio, A. Di Stefani [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2015. — Vol. 29, № 9. — P. 1732–1741.
117. Tan, C.Z. Basosquamous Carcinoma: Controversy, Advances, and Future Directions / C.Z. Tan, K.E. Rieger, K.Y. Sarin // *Dermatol. Surg.* — 2017. — Vol. 43, № 1. — P. 23–31.
118. Tan, W.P. Melanization in basal cell carcinomas: microscopic characterization of clinically pigmented and non-pigmented tumours / W.P. Tan, A.W. Tan, H.L. Ee [et al.] // *Australas J. Dermatol.* — 2008. — Vol. 49, № 4. — P. 202–206.
119. Tschén, J.P. Pleomorphic basal cell carcinoma: case reports and review / J.P. Tschén, P.R. Cohen, K.E. Schulze [et al.] // *South Med. J.* — 2006. — Vol. 99, № 3. — P. 296–302.
120. Villada, G. A Limited Immunohistochemical Panel to Distinguish Basal Cell Carcinoma of Cutaneous Origin From Basaloid Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck / G. Villada, O.N. Kryvenko, G. Campuzano-Zuluaga [et al.] // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* — 2018. — Vol. 26, № 2. — P. 126–131.

121. Wang, G.Y. Basal cell carcinomas arise from hair follicle stem cells in Ptch1(+/-) mice / G.Y. Wang, J. Wang, M.L. Mancianti, E.H. Epstein Jr. // *Cancer Cell*. — 2011. — Vol. 19, № 1. — P. 114–124.
122. Weissferdt, A. Cutaneous basal cell carcinoma with distant metastasis to thorax and bone: a clinicopathological and immunohistochemical study of 15 cases / A. Weissferdt, N. Kalhor, C.A. Moran // *Virchows Arch*. — 2017. — Vol. 470, № 6. — P. 687–694.
123. Wozniak-Rito, A. Dermoscopy of basal cell carcinoma / A. Wozniak-Rito, I. Zalaudek, L. Rudnicka // *Clin. Exp. Dermatol*. — 2018 — Vol. 43, № 3. — P. 241–247.
124. Xin, M. Strategies to target the Hedgehog signaling pathway for cancer therapy / M. Xin, X. Ji, L.K. De La Cruz [et al.] // *Med. Res. Rev*. — 2018. — Vol. 38, № 3. — P. 870–913.
125. Yang, S.H. Pathological responses to oncogenic Hedgehog signaling in skin are dependent on canonical Wnt/beta3-catenin signaling / S.H. Yang, T. Andl, V. Grachtchouk [et al.] // *Nat. Genet*. — 2008. — Vol. 40, № 9. — P. 1130–1135.
126. Youssef, K.K. Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma / K.K. Youssef, A. Van Keymeulen, G. Lapouge [et al.] // *Nat. Cell Biol*. — 2010. — Vol. 12, № 3. — P. 299–305.
127. Youssef, K.K. Adult interfollicular tumour-initiating cells are reprogrammed into an embryonic hair follicle progenitor-like fate during basal cell carcinoma initiation / K.K. Youssef, G. Lapouge, K. Bouvrée [et al.] // *Nat. Cell Biol*. — 2012. — Vol. 14, № 12. — P. 1282–1294.
128. Yu, L. Caveats in BerEP4 staining to differentiate basal and squamous cell carcinoma / L. Yu, A. Galan, JM. McNiff // *J. Cutan. Pathol*. — 2009. — Vol. 36, № 10. — P. 1074–1176.
129. Yu, M. Superficial, nodular, and morpheiform basal-cell carcinomas exhibit distinct gene expression profiles / M. Yu, D. Zloty, B. Cowan [et al.] // *J. Invest. Dermatol*. — 2008. — Vol. 128, № 7. — P. 1797–1805

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	17
1.1 Базальноклеточный рак кожи: определение, эволюция взглядов на клинические формы и лечение .....	17
1.2 Клинические аспекты базальноклеточного рака кожи.....	22
1.3 Дерматоскопические особенности базальноклеточного рака кожи .....	25
1.4 Генетический профиль базальноклеточного рака кожи. Современные представления о патогенезе и гистопатологии заболевания.....	28
1.5 Гистопатология базальноклеточного рака кожи .....	34
1.6 Гистология как метод диагностики ранних стадий базальноклеточного рака кожи .....	39
1.7 Иммуногистохимия как метод диагностики базальноклеточного рака кожи на ранних стадиях .....	41
1.8 Заключение .....	42
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	45
2.1 Общая характеристика .....	45
2.2 Методы исследования .....	48
<b>ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	53
3.1 Клинические характеристики пациентов .....	53
3.2 Результаты дерматоскопического исследования.....	60
3.3 Результаты нового диагностического теста на определение базальноклеточного рака кожи.....	74
3.4 Результаты гистологического исследования .....	75
3.5 Результаты иммуногистохимического исследования .....	90
<b>ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	109
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	123
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	124
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	125

Лапасов О.А., Азизов Б.С.

**БАЗАЛНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ КЛИНИКА, МОРФОЛОГИЯ,  
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА**

**Монография**