

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

Гафур-Ахуннов М.А., Ваисов А.Ш., Солметова М.Н.

БАЗАЛИОМА

**Современные аспекты определения, ранней и дифференциальной
диагностики базальноклеточного рака кожи**

(монография)

Ташкент-2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных сокращений	3
Введение	4
Строение кожи в норме	6
Определение базальноклеточного рака кожи	15
История изучения базальноклеточного рака кожи	17
Эпидемиология и некоторые аспекты методологии регистрации БКРК	21
Заболееваемость раком кожи по республике Узбекистан и г. Ташкенту за 2017 год	33
Факторы риска и этиопатогенез БКРК	37
Методы неинвазивной диагностики БКРК	50
Клинико-дерматоскопический анализ базальноклеточного рака кожи	55
Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности БКРК	70
Анализ клинико-морфологического материала по БКРК за 2015-2019 гг.	86
Клинико-морфологический анализ и гистотипирование базальноклеточного рака за 2018-2019 гг.	94
Иммуногистохимическое исследование пролиферативной, про- и антиапоптотической активности базальноклеточного рака кожи	97
Дифференциально-диагностические критерии базальноклеточного рака кожи	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118

Список сокращений

СКМЦ	стволовые клетки с медленным циклом деления
EGF	Epidermal Growth Factor,
ИКЭ	Интерфолликулярные клетки эпидермиса кожи
ЭПЕ	Эпидермальная пролиферативная единица
КМЭ	кожные клетки межфолликулярного эпидермиса
ТД	терминально дифференцированными клетками
УФ	ультрафиолетовое излучение
ИК	инфракрасное излучение
ОКТ	оптическая когерентная томография
ЛКСМ	Лазерная конфокальная сканирующая микроскопия
БКРК	Базальноклеточный рак кожи
ПКРК	Плоскоклеточный рак кожи

Введение

Мы хотим представить вам книгу, посвященную базальноклеточному раку кожи, в большинстве научной литературы, кратко обозначаемой – базалиомой, наименование с самого начала вызывающее ассоциацию с доброкачественным процессом, что в корне неправильно. Возникая в самых уязвимых клетках нашего организма – нежных юных клетках нашей «брони» - коже, БКРК является ярким подтверждением теории канцерогенеза, точнее фотоканцерогенеза. Солнце – источник всего живого на Земле, одаривает её целым спектром лучевого излучения. Так называемый солнечный ветер, по сути мощный поток волновой энергии сложного многокомпонентного по составу, губителен для белковой жизни. Целый ряд природных атмосферных барьеров допускают лишь 1% его энергии, согревающее Землю, обеспечивающее энергетическую базу для формирования зеленой биомассы – основы жизни на Земле. Солнечный спектр в своем коротковолновом сегменте – так называемый ультрафиолет, первым наталкивается на поверхностные клетки многоклеточного организма, обеспечивая не только благоприятный, но в определенном объеме повреждающий эффект. Кожа – как защитный барьер принимает на себя всю нагрузку солнечной энергии, и в контексте нашей книги мы рассмотрим канцерогенные аспекты этого процесса, результатом которого возникает одна из самых распространенных злокачественных опухолей в человеческой популяции - базалиома – опухоль, которую можно назвать «дитём Солнца». В монографии будут описаны поэтапно – исторический экскурс в изучении базалиомы как в клиническом, так и в морфологическом плане; включение её в состав нозологической группы рака кожи, с соответствующей классификацией TNM и МКБ-онко. Будет дана подробная оценка эпидемиологической ситуации по миру. Отдельно будут описаны литературные данные по этиологии и патогенезу возникновения БКРК, с рассмотрением каждого из канцерогенных факторов. Будет дана

современная трактовка диагностических алгоритмов, клинических проявлений и гистологических подтипов. В данной работе будут изучены возможности иммуногистохимии – как метода, определяющего степень агрессивности каждого варианта БКРК, прогностического фактора, определяющего объем радиального лечения, для обеспечения надежного безрецидивного прогноза.

Особое внимание будет дано разработке методов повышения эффективности диагностики на доинтервенционном этапе, а именно дерматоскопии. Будет описана краткая история визуального метода, будут даны современные трактовки дерматоскопических данных характерных для базалиомы. Автор предложит наиболее приемлемый вариант интерпретации дерматоскопических признаков – паттернов, незаменимых инструментов дифференциальной диагностики на дооперационном этапе позволяющих установить с высокой степенью вероятности клинический вариант БКРК, и разработать протокол дальнейшего эффективного лечения.

В монографии будут подробно рассмотрены современные подходы в неинвазивной диагностике БКРК, патоморфологических особенностях опухоли, а также профилактические меры для предупреждения возникновения как первичных опухолей, так и рецидивов.

Строение эпидермиса в норме

Для установления места базальноклеточного рака в общем патологическом ряду заболеваний кожи, необходимо осветить современный взгляд на клеточно-тканевую структуру кожи, сфокусировав внимание на строение базалиоцитов, происхождение и этапы их созревания, сроки жизни и тд. [1]

Кожа - это слой внешней ткани позвоночных, по большей мере имеет мягкую, легко деформирующуюся эластичную структуру, полностью изолирующее внутренние структуры и органы от внешней среды, и выполняющее три основные функции: защита, регуляция и ощущение. Кожа по площади самый большой орган, в среднем достигающий у взрослого человека $1,5-1,6 \text{ м}^2$, и весом в совокупности с подкожной клетчаткой (гиподермой) составляет в среднем $1/6$ от всей массы тела. Толщина кожи человека в зависимости от участка тела: дермы — $0,5-5 \text{ мм}$, эпидермиса — 35 мкм — $1,5 \text{ мм}$.

Как было сказано выше, кожа, биологически являясь наружным покровом позвоночных животных, предназначена для целого ряда жизненно важных функций: кроме задачи защиты тела от широкого спектра воздействий внешней среды, она участвует в процессах дыхания, терморегуляции, а также обменных и многих других процессах. Кожа – это обширное рецептивное поле для различных видов поверхностной чувствительности – а именно, температуры, давления, боли и других. Площадь кожи у некоторых взрослых достигая до 2 м^2 , может составлять в массе $4-6 \%$, а вместе с подкожной клетчаткой («гиподермой») $16-17 \%$ от общей массы тела. Толщина кожи человека в зависимости от участка тела: дермы — $0,5-5 \text{ мм}$, эпидермиса — 35 мкм — $1,5 \text{ мм}$ [6]. Кожа является органом одного из 5 чувств — осязания. [3].

Анатомическая структура кожи представлена 2-мя тканевыми слоями – гиподермой, именуемой обычно подкожно-жировой клетчаткой и собственно

кожей, которая в свою очередь состоит из 2-х слоев: надкожицей и собственно кожей, иначе говоря эпидермисом и дермой, которые разделены базальной мембраной – бесклеточным однородным тонким фиброзным пластом, повреждение которого имеет место как при физическом травмирующем воздействии (различного рода раны, термические и химические ожоги и тд), так и при внутренних патологиях, особенное место при которых играют онкологические неопластические процессы. Злокачественный процесс, в целом характеризующийся неконтролируемым размножением клеток, в случае рака кожи, характеризуется повреждением базальной мембраны и проникновением через образовавшийся дефект опухолевых клеток эпидермиса в подлежащую дерму.

Эпидермис – многослойный эпителий, состоящий из базального слоя пролиферативных клетки и супрабазального слоя более дифференцированных клеток, подвергающихся окончательной дифференцировке после несколько раундов клеточного деления. Общая структура эпидермиса кожи идентична у млекопитающих, на разных участках тела (рис. 1А). [2].

Расслоение эпидермиса начинается во время эмбрионального развития и продолжается на протяжении жизнь. Часть базальных клеток делятся асимметрично, выходят из клеточного цикла и отделяются от базальной мембраны для инициации терминальной дифференцировки. Процесс включает в себя перемещение этого слоя базальных клеток к поверхности кожи. (рис. 1Б). Базальная мембрана служит не только физической границей между эпителиальными и дермальными клетками, но и в качестве платформы стимулятора пролиферации, так как она богата как внеклеточным белковым матриксом (строительным материалом), так и рецепторами к факторам роста, иначе называемыми факторами роста эпидермиса - *Epidermal Growth Factor, EGF*. Последние играют немаловажную роль в пролиферативно-регенеративных процессах, и даже используются в косметологической практике, как основа омолаживающих кремов. Однако теневой стороной

фактора роста эпидермиса является его участие в механизмах возникновения и диссеминации раковых процессов.

Механизм обновления пласта кожных клеток происходит следующим образом: при получении сигнала от активизировавшихся, под воздействием EGF, рецепторов роста, базальные клетки – базалиоциты, делятся (путем идентичного удвоения), и одна из дочерних клеток дифференцируется в кератиоцит, который по ходу продвижения к поверхности кожи, проходит стадию шиповидной гранулярной клетки, формируя одноименные слои эпидермиса, в последствии, потеряв ядро – энуклеировав и ороговав, клетка выполняет функцию прочной и гибкой наружной брони, откуда она в конечном итоге слущивается во внешнюю среду. У людей минимальное время перехода базальных клеток к ороговавшему слою оценивается в 28 дней.

Транскрипционный фактор p63 играет важную роль в поддержании пролиферативного потенциала эпидермальных СКМЦ - стволовая клетка с медленным циклом деления, и его экспрессия тесно контролируется в дальнейшей дифференцировке стволовых клеток в ТА-клетки- транзитно-амплифицирующей (ТА) клетке (зеленая) в базальном слое. В частности, посттрансляционная модификация p63 (т.е. фосфорилирование) служит маркером раннего перехода стволовых клеток в слое интерфолликулярных клеток эпидермиса (ИКЭ) в дифференцирующееся потомство с более ограниченным пролиферативным потенциалом.

Интерфолликулярные клетки эпидермиса кожи (ИКЭК) находятся в первой линии защиты от физических повреждений окружающей среды. В процессе осуществления гомеостаза и заживления ран, (ИКЭК) постоянно омолаживаются стволовыми клетками (СК), способных как к пролиферации, так и к дифференцировке. В последнее время существуют две противоположные теории относительно гомеостаза ИФЭ. Одна группа авторов на основании морфологических и пролиферативных характеристик предполагает, что ИКЭК состоит из очаговой эпидермальной пролиферативной основы, состоящей из 10 транзитно-амплифицирующих

(ТА) клеток и центрально расположенной стволовой клетки в базальном слое. Другие авторы предполагают, что гомеостаз ИКЭЖ проводится одновременно для всей популяции предшественников в базальном слое. Недавнее исследование поставило под сомнение эти две очевидно разные модели и продемонстрировало, что базальный слой ИКЭЖ содержит как СК, так и ТА-клетки, которые вносят особый вклад в знание о клеточном гомеостазе и восстановление кожных тканей. Кроме того, уровни фосфорилирования транскрипционного фактора р63, главного регулятора пролиферативной способности эпидермальных СК можно использовать для отличия самообновляющихся СК от ТА-клеток с более ограниченным пролиферативным потенциалом. Фото с статьи [2].

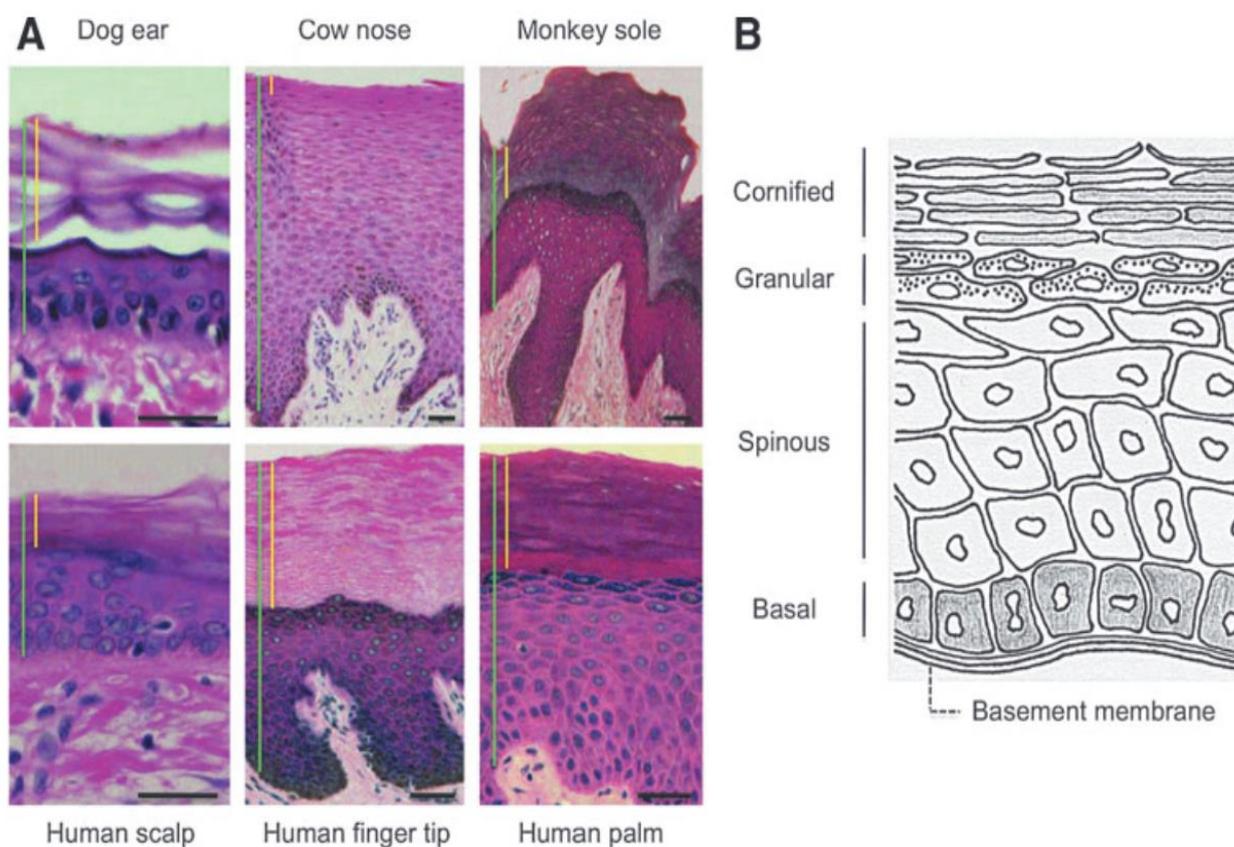


Рис. 1А

Рис.1Б

Рис 1А. Гистология эпидермиса на разных участках тела у различных видов млекопитающих. Представлены изображения срезов, окрашенных гематоксилином-эозином. Дифференцировка интерфолликулярных клеток

эпидермиса (ИКЭ) у различных представителей животного мира – вверху (последовательно) ухо собаки, нос коровы, подошва обезьяны. Внизу – человеческий скальп, кончик пальца, ладонь.

Рис.1Б. Схематическое изображение стратифицированных слоев ИКЭ

Вертикальные полосы зеленого и желтого цвета обозначают весь эпидермис и ороговевшие слои соответственно. [2].

Эпидермальная пролиферативная единица - ЭПЕ Поддержание эпидермального гомеостаза.

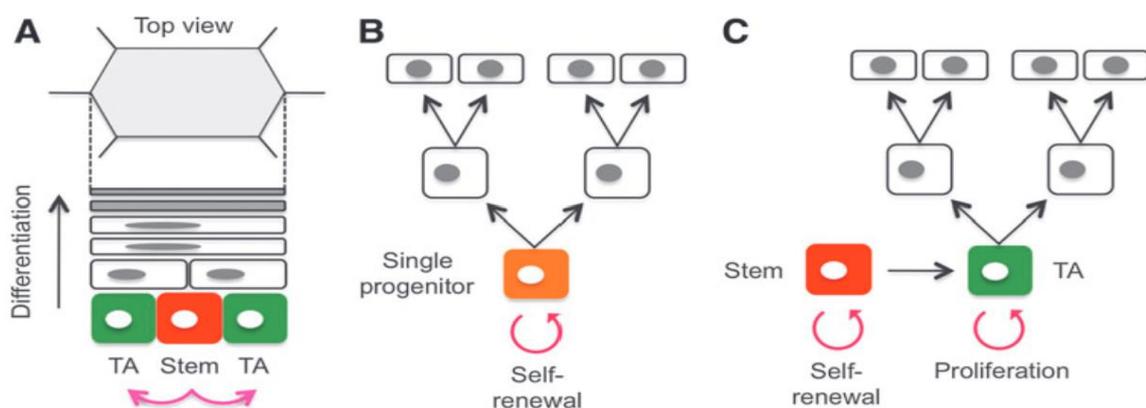


Рис.2А. Схема эпидермальной пролиферативной единицы (ЭПЕ). Расположенная в центре предполагаемая стволовая клетка с медленным циклом (SC) (красная) иногда делится, давая начало дочерней стволовую клетку SC и транзитно-амплифицирующей (ТА) клетке (зеленая) в базальном слое. Клетки ТА проходят несколько циклов клеточного деления, прежде чем окончательно дифференцироваться. Каждая ЭПЕ состоит из *10 базальных клеток, что дает начало все более крупным и плоским супрабазальным клеткам, которые укладываются на поверхности в шестиугольный столбец.

Рисунок 2В. Поддержание эпидермального гомеостаза.

Рис 2С. Схема модели иерархии стволовых/ТА-клеток.

В схеме Рис.2В, модели с одним прародителем, Клейтон и др. использовали индуцибельную репортерную систему AhCreER/R26-floxed-EYFP для мечения эпидермальных клеток. В этой модели гомеостаза кожные клетки межфолликулярного эпидермиса, поддерживаются популяцией с одним

предшественником (оранжевый цвет) без участия пула ТА-клеток, а среднее количество меченых клеток базальных клеток увеличивается линейно со временем [3].

В схеме Рис.2С, Маскре и др. [4], изучая этапы дифференцировки клеток в слое эпидермы, использовали два функционально различных промотора (K14 и Inv), которые нацелены на разные популяции эпидермальных предшественников. Средний размер персистирующих клонов, нацеленных на – инволюктин-тамоксифен зависимые клетки, иначе говоря Эстероген-рецепторные клетки – (Inv-CreER - involucrin CreER = tamoxifen-dependent), и и прикрепленных к базальной мембране, линейно увеличивается со временем, тогда как число выживших клонов постепенно падает, что позволяет предположить, что Промотор Inv отмечает активно пролиферирующие клетки транзиторно-амплифицирующие клетки - ТА (зеленые). Напротив, хотя клоны, нацеленные на кератин-14-K14-CreER, резко увеличиваются в размерах сразу после индукции в базальном слое, их рост быстро замедляется, а выживаемость является долгосрочной, что позволяет предположить, что промотор K14 маркирует как клетки ТА, так и стволовые клетки с медленным циклом (красный). Эта новая модель выступает против теории одного предшественника и поддерживает иерархическую организацию стволовых/ТА-клеток в IFE.

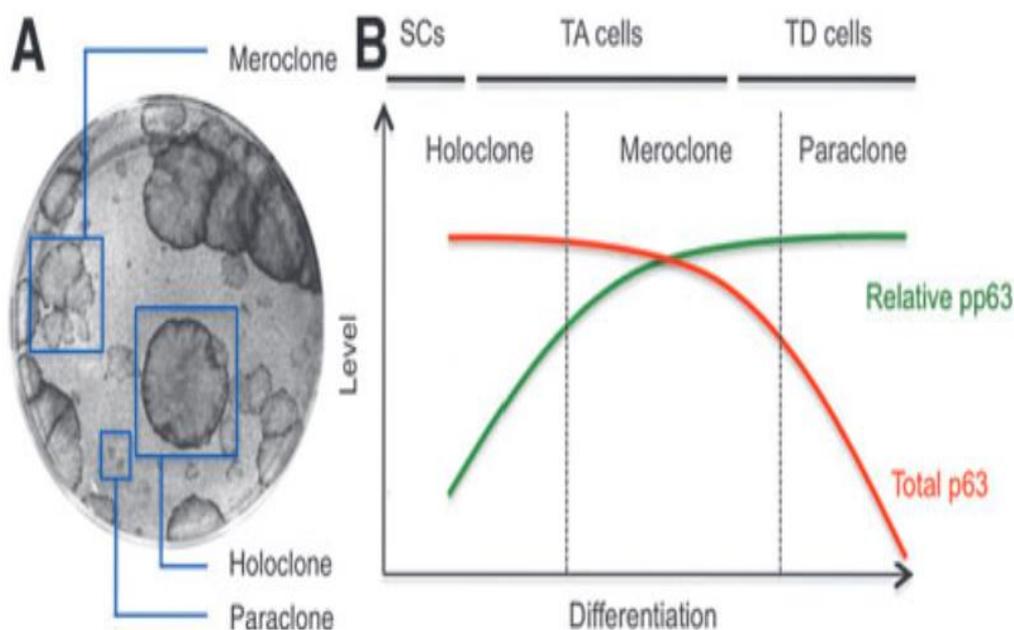


Рисунок 3А. Фосфорилирование р63 во время дифференцировки эпидермальных стволовых клеток (SC).

Рисунок 3В. Увеличение фосфорилирования р63 во время дифференцировки эпидермальных стволовых клеток.

В клоногенной культуре эпидермальных стволовых клеток (Рис.3А) эпидермальные клетки образуют три типа клонов: голоклоны, мероклоны и параклоны в порядке убывания пролиферативного потенциала и возрастания дифференцировки. Голоклоны состоят преимущественно из стволовых клеток, поскольку они морфологически незрелы и обладают наибольшим пролиферативным потенциалом, тогда как мероклон-продуцирующие клетки представляют собой коммитированные потомства (поколение стволовых клеток, продукт первого деления плюропотентной гемопоэтической стволовой клетки с более ограниченным пролиферативным потенциалом). Параклоны состоят из терминально дифференцированных клеток, не способных к пролиферации (Рисунок 3А).

Увеличение фосфорилирования р63 во время дифференцировки эпидермальных стволовых клеток. Экспрессия р63 одинаково высока в голоклонах, в то время как мероклоны экспрессируют пониженные уровни, а

параклоны демонстрируют лишь умеренные уровни p63. До снижения экспрессии p63 фосфорилирование p63 увеличивается в центрально расположенных клетках внутри голоклонов, что, в свою очередь, приводит к образованию мероклон-образующих клеток при последующем пассаже. (Рис. 3В).

Таким образом, уровни фосфорилирования p63 отличают самообновляющиеся эпидермальные стволовые клетки от ГА-клеток с более ограниченным пролиферативным потенциалом, [5] по сравнению с фосфорилированными p63 терминально дифференцированными клетками - ТД.

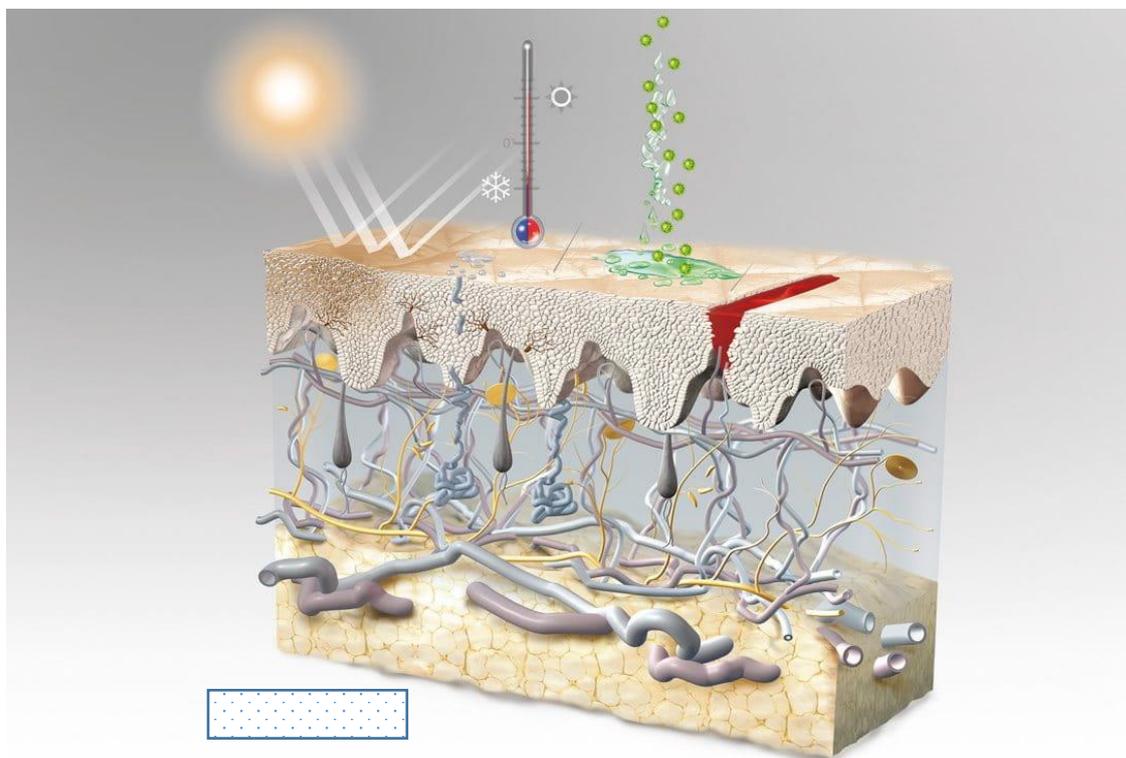


Рис. 4 Повреждение кожи – этапы событий

Каковы же характеристики здоровой кожи? Прежде всего она должна быть чистой, гладкой текстуры, ровной как в плане поверхности, так и в плане ровности окраса. Она должна быть в меру увлажнена, и иметь определенный

порог чувствительности к прикосновению и температуре, а при повреждении естественного барьера, может выполнять защитную функцию.

Поврежденная, не здоровая кожа, становится сухой и дряблой – результат потери влажности. Сухость может даже привести к возникновению трещин в местах наибольшего давления. Появляется повышенная чувствительность к обычным воздействиям внешней среды (солнечная радиация, температурные перепады и др.). Кожа становится уязвимой к ранее не вредным инфекционным агентам, при этом развивается воспалительная реакция, в основе которой лежит древний основополагающий механизм, при котором иммунные клетки берут на себя барьерную функцию кожи и стремятся устранить инфекционные агенты. Как правило именно этот механизм лежит в основе атопического дерматита, при которой реакция на зуд формирует порочных круг расчёсывания и повторного инфицирования. Конечно, кожа, как орган, имеет целый ряд защитных механизмов, для осуществления процессов восстановления и в конечном итоге заживления дефекта кожной поверхности. Именно постоянно делящиеся клетки базального слоя - базалоциты, обеспечивают постепенное обновление эпидермиса клетки. Восстановление кожи, так называемое заживление, его характер, зависит от степени повреждения кожи. Полноценное заживление отмечается при незначительном неглубоком повреждении слоя кожи – эрозии, которое заживает бесследно, т.е. без образования шрама. При более глубоком повреждении, затрагивающее подлежащую дерму включая базальную мембрану, как при язвах, заживление оставляет шрам.

Восстановление кожного покрова путем естественного заживления – многоэтапный процесс:

1. В свежий дефект раны из разорванных капилляров истекает кровь, и формирует защитную корку, закрывающую ранку.
2. Под коркой в раневой области идет процесс «очистки», когда мёртвые и повреждённые клетки, а при глубокой ране и элементы соединительной ткани, удаляются путем растворения, которое обеспечивается энзимами.

3. К раневой области перемещаются иммунные клетки, отвечающие за поглощение погибших кожных клеток, а также вредных бактерий, проникших в раневую поверхность. Из поврежденной тканевой поверхности путем просачивания, проникает лимфа, которая заполняет рану.
4. Следующий этап – этап собственно регенерации – размножение базалоцитов, поставляет новые клетки кожи, питание которых обеспечивает восстановленная капиллярная сеть – сложный процесс, названный эпителизацией поверхностной раны. В дерме же формируются новые соединительнотканые и коллагеновые волокна.

Исследования выявили что роли межфолликулярных стволовых клеток кожи и транзитно-амплифицирующих клеток базального слоя кожи (IFE SC и ТА-клеток), во время заживления ран, вероятно, различны: стволовые клетки продуцируют высокопролиферативные ювенильные ТА-клетки посредством своей активности самообновления, тогда как ТА-клетки играют непосредственную роль в восстановлении поврежденной ткани. Таким образом, гиперпролиферация и неполная дифференцировка супрабазальных клеток – имеют место в незаживающих ранах [5], и могут быть результатом нарушения регуляции функций ТА-клеток. Действительно, активация с-тус - фактора транскрипции, который у человека кодируется геном MYC, способствует патогенезу хронических ран, вызванных усиленной дифференцировкой стволовых клеток в клетки ТА [6, 7]. Поскольку p63 и с-тус имеют общие регуляторные пути влияния на стволовые клетки, такие как сигнальный путь Wnt - один из внутриклеточных сигнальных путей животных, регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей, выяснено их совместное взаимодействие. Примечательно, что сигнальный путь Wnt активируется во время заживления ран, и было бы интересно выяснить, может ли модуляция сигнального пути Wnt контролировать дифференцировку стволовых клеток и/или активность ТА-клеток путем изменения фосфорилирования p63 во время восстановления тканей эпидермиса [8,9].

Определение базальноклеточного рака кожи

Кожа – многофункциональный орган, первостепенная задача которой – быть барьером между внутренней средой макроорганизма и внешней. Для выполнения этой задачи клеточное строение кожи приобрело упорядоченный многослойный характер, где клетки, отслужившие свой срок, либо «погибшие» в строю как бойцы (клетки наружного плоскоклеточного эпителия), постепенно замещаются новыми клетками, родившимися из подлежащего базального «гермионного» слоя клеток базалоцитов [10].

Базалиоциты, относящиеся к полустволовым клеткам, потенциально способных к неограниченному размножению, и расположенные в перифоликулярной зоне, обеспечивают поддержание постоянного пула однослойного строя базалиоцитов (форма палисадника), путем горизонтального деления, в то время как вертикальный тип деления обеспечивает формирование новых клеток – кератиноцитов, собственно и обеспечивающие защитную функцию кожи. Постоянное воздействие канцерогенных факторов приводит к сбою механизмов контроля клеточного деления, одним из следствий которого является возникновение злокачественной опухоли из базалоцитов – базалиомы. Таким образом, мы можем дать определение понятия базальноклеточного рака – это злокачественная опухоль, возникающая из клеток герминогенного (базального) слоя кожи, проявляющаяся в той или иной степени интенсивности неконтролируемого клеточного деления, длительное время (годами) может проявлять себя медленно растущим кожным новообразованием, и, в отличие от плоскоклеточного варианта рака кожи, сравнительно менее склонно к деструкции и метастазированию. Различные клиничко-морфологические варианты БКРК отличаются друг от друга не только по клинической картине, но и по степени агрессивности злокачественного процесса. Их изучение важно для предупреждения порой

фатальных ошибок, при постановлении дифференциального диагноза с доброкачественными и другими злокачественными заболеваниями, среди последних особое место уделяется меланоме, крайне агрессивной злокачественной опухоли, на начальных этапах симулирующую безвредное образование, часто похожее на базалиому.

Таким образом, общепринято понимание того что БКРК возникает под воздействием канцерогенных факторов из базалоцитов.

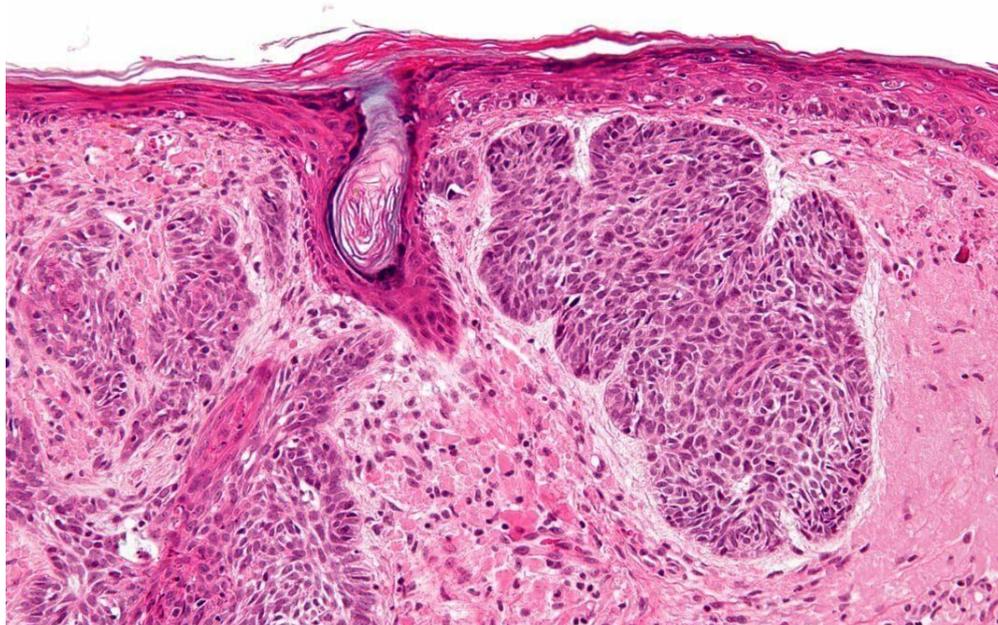


Рис.5 Гистологическая картина базальноклеточного рака кожи, хорошо видна связь опухоли, проникающей в дерму, с клетками базальной мембраны эпидермиса.

История изучения базальноклеточного рака кожи

Онкологическая наука как таковая, можно сказать берет начало с дерматоонкологии – впервые в научной периодике был описан именно рак кожи. В 1775 году знаменитый лондонский хирург Персивалл Потт описал

«рак трубочиста» у мужчин. Как оказалось, это был результатом длительной контакта канцерогенных веществ сажи труб с нежной кожей детей – мальчиков, с 5-6 лет чистивших длинные узкие трубы многоэтажных городских домов Англии, времен первых промышленных революций. Сначала на коже мошонки возникает язва. Затем она прорастает в яичко, которое набухает и твердеет. Опухоль быстро дает метастазы в брюшную полость, что приводит к болезненной смерти. Это был плоскоклеточный рак кожи мошонки.[11]

Спустя более чем полвека, в 1827 г., впервые был описан БКРК лондонским хирургом Джейкобом [15]. Сэр Артур Джейкоб был знаменитым патоморфологом и клиницистом, специализирующимся на норме и патологии глаза, и был первым (1819 г.) кто описал анатомию нервного слоя сетчатки глаза (мембрана Якоба), благодаря чему стал знаменит. В 1826 году был избран профессором в Королевский колледж хирургов в Ирландии. Его деятельность была столь успешна, что его выбирали трижды Президентом колледжа. Будучи на посту профессора офтальмологии, не только лечя, но и изучая заболевания глаза, Джейкобс дал своё знаменитое описание базальноклеточного рака весьма опасной локализации. Опухоль, возникнув в области кожи верхнего века, со временем беспрепятственно проросла в полость черепа, предварительно разрушив все глазные структуры – веки, глаз, орбитальные структуры, и привела к гибели больной.

JACOB'S ULCER

“ Observations respecting an ulcer of Peculiar Character which Attacks the Eyelid and Other Parts of the Face ” appeared in the Dublin Hospital Reports for 1827. Here Jacob describes with



“ Jacob's Ulcer ” and Jacob's cataract needle, from the original illustration, (Dublin Hospital Reports, 1827).

Рис.5 «Язва Джейкоба» из оригинальной иллюстрации (Дублин, “Hospital Reports”, 1827)

Рисунок помещенный с описанием Dublin hospital reports 1827 году, названный “Jakob Ulcer”[16]. Это было первое описание базалиомы, как таковой, в том числе и разрушительной способности базальноклеточного рака, так называемого самого «безобидного» рака современности.

Таким образом характеристика БКРК как «безобидного» появилась в свете последних достижений науки и просвещения, и обусловлена с одной стороны ростом онкологической грамотности населения и своевременности обращаемости за специальной помощью, а с другой, реальными возможностями современной науки и практики в онкодерматологии. Однако, надо не забывать о коварности опухоли, маскирующей на начальных этапах заболевания под тот или иной дерматоз или доброкачественное новообразование. С годами пришло осознание, что БКРК легко поддающееся лечению злокачественная опухоль, имеет свойство к упорному

рецидивированию, тем самым поставив задачу перед диагностами - разработку наиболее точные методы и подходы в ранней и уточняющей дооперационной диагностики, а перед клиницистами разработку и выбор наиболее эффективных методов лечения для получения полного и окончательного излечения.

История развития методов диагностики базалиом, начинается с разработки вариантов клинических форм, в то время как количественная характеристика опухоли, а именно распространённость процесса были уложены в рамки унифицированной классификации злокачественных заболеваний. Онкологи стандартизировали этапы роста базалиомы в стадии онкологического процесса, отраженных в Международной классификации онкологических заболеваний (МКБ-О), идея и проработка которой проводилась Американским объединенным комитетом по раку, Данная классификация идентична как для базальноклеточного, так и для плоскоклеточного рака [12]. Эта настольная книга онкологов, регулярно обновляется под эгидой ВОЗ, с примерной периодичностью в 5 лет. Последнее обновление МКБ-О начато в 2012 и завершено к 2018 году. Крайний срок адаптации – официального приема к практике 2027 год. Однако и эта редакция страдает от недостатка в отношении к БКРК. Опухоль не выделена в отдельную подрубрику, и идет в общей графе Другие новообразования кожи. Классификации гистотипов также требует обновление.

Ранние формы БКРК соответствуют первой стадии процесса, отличаются вариабельностью, не только клинических проявлений, но, что самое немаловажное, агрессивностью течения, подходами в лечении и прогнозом дальнейшего безрецидивного течения. Именно они подразделяться дерматоонкологами на несколько клинических форм, перечень которых варьирует как от страны к стране (США, Бразилия, Россия и т.д.), так и по отдельным авторам. При оценке современного состояния диагностики БКРК, с доскональным определением всех параметров этой самой распространенной опухоли (клинические формы, патоморфологическая типизация и т.д.), а,

следовательно, и эпидемиологической ситуации на международном уровне, многие авторы сталкиваются с проблемой, связанной с отсутствием единства в терминологии. Так один и тот же процесс у разных специалистов имеет разное наименование, что не способствует продвижению как в научном, так и в практическом плане науки о базалиоме, совершенствовать методы диагностики и лечения на международном уровне [13].

Сборный анализ литературы показал 10 видов клинических форм, установленных различными авторами как Старого, так и Нового света.

СТРАНА	ГОД	АВТОР	КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ									
			УЗЛОВЯЯ (синонимы: нодулярная, солидная)	Поверхностная	Микронодулярная	Инфильтративная	морфеяподобная или рубцовая, склерозирующая	Пигментная	Язвенная	Метастатический рак	ФИБРОЭПИТЕЛИОМА ПИКСА	СИНДРОМ ГОРЛИНА-ГОЛБЦА
США	2006	A Neil Crowson	50ДО 79%	15%		ОТ5ДО10%						*
	2015	Alexander G. Marzuka, oth	21	17,4	14,5	7,4	1,1					
Россия	2006	Ш. Х. ГАНЦЕВ	*	*			*		*			
	2014	Е.С.Снарская	76 %	19 %	*		0,5		2	2,5	*	
Болгария	2013	Любомир А. Дурмишев и др	60-80 %	*	*	*	*	*			*	
Франция	2008	Bernard	38.4 %	50.7 %			8.3%	NC	2.6 %		*	
Аргентина	2005	Lascano	66.3 %	29.6 %			3.1%	NC	1.0 %		*	
Бразилия	2006	Mantese	66.5 %	7.4 %			12.5 %	13.6 %	NC		*	
	1995	Sobral Filho	86.9 %	0.6 %			6.8%	5.7 %	NC		*	
	1987	Minelli	75.9 %	1.9 %			8.8%	12.2 %	1.2 %		*	

Таблица №1. Варианты клинической классификации базальноклеточного рака по авторам.

При описании клинических форм мы будем обобщать данные всех авторов, для получения наиболее всестороннее освещения вопроса.

Эпидемиология и некоторые аспекты методологии регистрирования БКРК

В обширной литературе, посвященной БКРК основной темой звучит с одной стороны - его невероятно высокая частота встречаемости, а с другой, отсутствие его регистрации в большинстве стран мира [15].

Эта, внешне безопасная опухоль, наносит наибольший экономический урон в странах прочно привязанных к страховой медицины (США, Германия, Канада, Австралия и др.) и имеет прямую зависимость от географического расположения страны. Для характеристики ситуации по миру с заболеваемостью БКРК, мы будем описывать ситуацию по каждой стране, или группе стран мира по континентам [16,26]. При попытка совокупного обзора заболеваемости БКРК установлен безоговорочный факт: в странах с населением со светлым фенотипом, количество БКРК значительно выше, и постоянным лидером является Австралия с наибольшим в мире показателем - 726 случаев первичного БКРК на 100 тысяч населения в год. По всему миру проводятся прогнозы заболеваемости злокачественными опухолями кожи, которые порой не согласуются друг с другом. Так ряд авторов после предварительных подсчетов установили, что примерно у 50% представителей светлых фенотипов к 60 годам и старше, есть вероятность развития того или иного типа рака кожи, в то время как другая группа авторов предполагают рост распространённости рака кожи в Англии за последние 10 лет XXI века с 173,5 по 265,4 на 100 тысяч населения – т.е. почти на 65%. [17,18,19,20,21]. В тоже время ежегодный прирост заболеваемости раком кожи среди белого населения США, Канады и Австралии ожидается в пределах 3,7%. По другим прогнозам, в США предполагают удвоение заболеваемости раком кожи в течении 20 лет [22].

В Бразилии отмечен прирост на 113% между 2001 по 2006 гг. [23]. В среднем имеется прирост раком кожи составил в пределах 19%.

В свете регистрации БКРК, среди стран Европы, относительно благополучна в Германии. Германский канцер-регистр берет начало еще в 40-х годов прошлого столетия, и стихийно распространялся по стране. Процесс охвата онкоэпидемиологической ситуацией потребовал десятилетия, получил своё логическое завершение в 2013 году. Объединение данных происходит на базе Института Роберта Коха, в официальной аббревиатуре – RKI - (RKI-the center of cancer registry data). Благодаря тотальной регистрации выявилась истинная картина поражение населения БКРК. Так в 2018 году заболеваемость БКРК в абсолютных цифрах составила астрономическое значение – 2.116.000, намного опережая рак молочной железы. В то же время германские коллеги признают очень низким показатель смертности от немеланоцитарного рака кожи (исключая БКРК), которая в структуре общей онкологической смертности составил 0,3%, что намного меньше по сравнению со смертностью от меланомы – 1,6%. Однако ученые Германии утверждают, что картина тотального охвата БКРК неполная, так как данная патология часто регистрируется не всеми местными регистрами, либо регистрация происходит с задержкой во времени. Таким образом, на заболеваемость могут влиять многие факторы. Онкологи Германии подчеркивают важность качества и надежности данных о раке кожи, поскольку эта информация очень ценна для правительств при расчете использования ресурсов для решения проблемы. Также важно понимать элементы, составляющие истинную оценку заболеваемости раком кожи, при которой сложнее проводить сбор данных чем при меланоме. Авторы провели глубокий анализ факторов, влияющих на общую регистрацию рака кожи и оценки заболеваемости в онкологических регистрах Германии, чтобы изучить качество регистрации рака кожи. Интересен процесс регистрации при котором страховые компании выплачивали 119 евро за предоставления информации, за каждый первичный случай злокачественного заболевания, за исключением ранних стадий

немеланоцитарного рака кожи. Подобная «дискриминация», по мнению авторов, является одной из причин заниженных показателей рака кожи, и в том числе и БКРК. Но, они считают большим успехом законодательное закрепление Актом за номером №65 (The §65c Social Code Book V (SGB V).) регистрацию и выдачу данных о первичном раке, однако, они подчеркивают необходимость выделения всех случаев немеланоцитарных раков кожи в отдельную графу, для улучшения показателей не только их диагностики, но и лечения. Таким образом, хотя Германия является одной из стран, собирающих высококачественные данные о раке и является одной из немногих стран, которая приводит данные по немеланомному раку кожи, но отдельной регистрации БКРК не имеется.

Скрининговая программа также получила свое развитие в Германии на фоне чувствительного роста злокачественных опухолей кожи. Скринингу подвергались все население старше 35 лет, каждые 2 года. При этом все выявленные раки тут же заносились в Канцер-регистр, и анализировались в GEKID, (the Association of Population-based cancer registries in Germany). Радикальный подход по выявлению и регистрации рака привел к всплеску показателей заболеваемости. Так за 7 лет наблюдений (с 2007 по 2014 гг.) в Германии показатель стандартизованного по возрасту заболеваемость немеланоцитарного рака кожи вырос более чем на 20%: у женщин с 64,2 до 85,1; а у мужчин с 90,9 до 132,2. При этом БКРК был исключен.[24]

Такая же, регистрация БКРК принята в Скандинавских странах. Хотя единый регистр Скандинавии – так называемый NORDSCAN, один из старейших регистров населения в мире, с более чем 60-летним полным охватом сейчас составляет 26 миллионов человек. Пять стран – Норвегия, Швеция, Финляндия, Исландия и Дания, регулярно собирают данные по злокачественным новообразованиям, в том числе по БКРК, регистрация которого периодически оформляется в общую колонку злокачественные немеланоцитарные заболевания, либо отдельно. Это привело к ряду неточностей, как в каждой стране по отдельности, так и по всем

Скандинавским странам. Исключение составила Финляндия, которая в течении 60 лет постоянно выделяла БКРК: так если в начале ведения NORDCANа заболеваемость на 100 тыс населения составила 10 случаев, то в 2013 году она составила в 6 раз больше – 60 случаев БКРК, при этом оказалось самым маленьким в отличии от остальных Скандинавских стран. К 2015 году показатели заболеваемости на 100 тыс населения в Норвегии - 115, Дании - 105, Швеции – 100 и в Исландия – 77 случаев на 100 тысяч населения (мировой стандартизированный показатель). Интересно, что при регистрации кожного облигатного предрака или Cancer in situ, при перерождении процесса в очевидный злокачественный, повторная регистрация проводится только в Швеции.

В нижеприведенной диаграмме авторы попытались охарактеризовать динамику заболеваемости БКРК по базе NORDCAN, за обозримое время.[25]

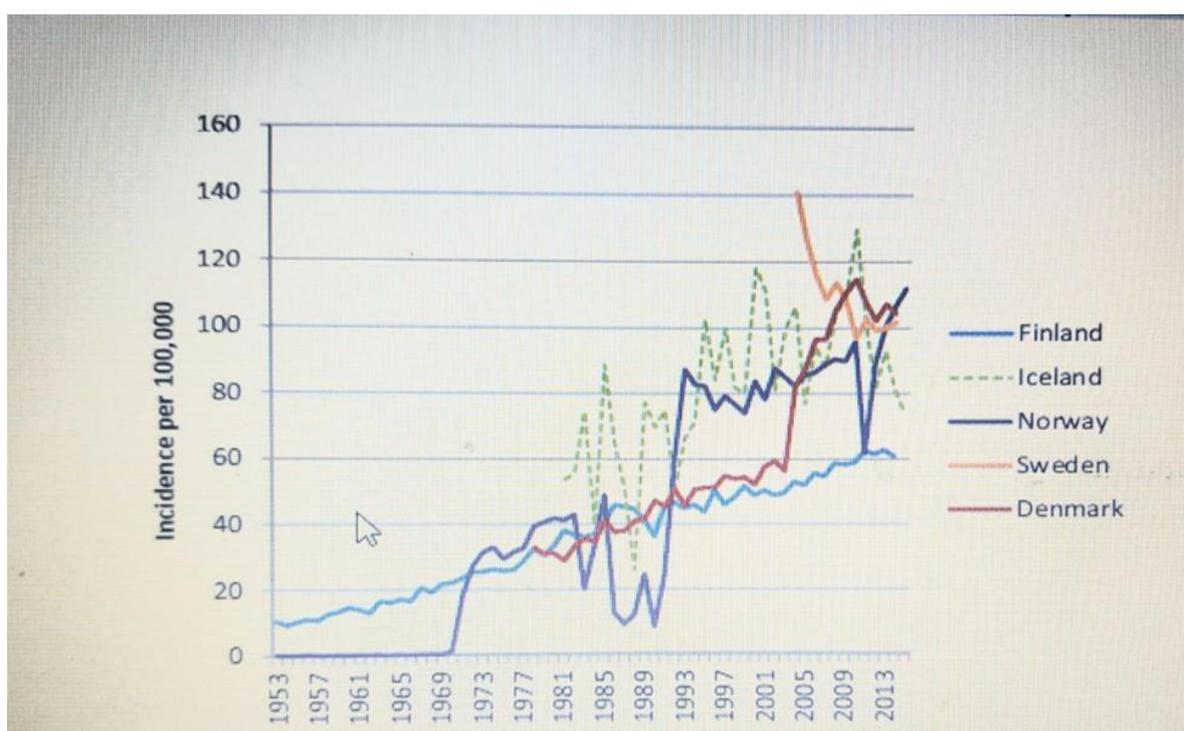


Рис.6 Кривая тренда регистрации первичных случаев БКРК в Скандинавских странах за период 1953-2013 гг.

Европа является географически источником белого населения, народы которого заселили другие земли планеты с различными биоклиматическими условиями. Одной из таких стран, а точнее континентом,

является Австралия. По утверждению известного австралийского эпидемиолога рака Дэвида Уайтмана, этот континент, отличающийся довольно плоским рельефом, расположен ниже других и уступает по солнечности (количеству и интенсивности солнечных дней в году) только Африке, опережая обе Америки. Однако в отличие от этих континентов он почти полностью заселен белым (европейским) населением, биологически не приспособленным к длительному пребыванию под лучами солнца. Это обстоятельство лежит в основе феномена высоких показателей заболеваемости БКРК в Австралии, которые, по мнению Томас Л. Дипген и В.Малер, достигло среди белого населения эпидемических масштабов.

Другим фактором является наличие национального регистра «Medicare», который контролирует динамику злокачественных новообразований по стране, преимущественно по результатам лечения. Все формы рака кожи тотально подвергаются обследованию и лечению.[26,49]

При отсутствии единого SKIN-регистра по стране и невозможности точного контроля рака кожи с помощью обычных методов, в Намбуре, типичном субтропическом сообществе в Квинсленде (Австралия), более 40 лет назад дерматологами были проведены специальные исследования. Приведенная здесь оценка заболеваемости основана на раковых заболеваниях кожи, пролеченных медикаментозно в период с 1985 по 1992 годы, и новых случаев, диагностированных дерматологами в двух клиниках в 1986 и 1992 годах. Кератиноклеточные раки составляли в первой клинике 2 074, во второй - 1579 случаев в расчете 100 тыс. нас. в год, соответственно это самый высокий уровень заболеваемости конкретным раком, о котором когда-либо сообщалось. Плоскоклеточная карцинома встречается вдвое реже, чем базальноклеточная карцинома среди мужчин, и примерно одна треть среди женщин. Хотя, как и ожидалось, светлая кожа, неоднократные солнечные ожоги в анамнезе и незлокачественные солнечные повреждения кожи, диагностированные дерматологами, были тесно связаны с типами рака кожи. При этом не удалось установить связь с профессией связанной с работой на

открытом воздухе, из-за сокрытия вида работы обследуемыми. Однако дерматологи предполагают, что на их долю приходилось более 80 процентов выборки исследования сообщества.[27].

Интересно, что спустя десятилетия (2010-2012гг.) здесь в Квинселенде было проведено широкомасштабное популяционное исследование по раку кожи, которое также проводилось на основе данных страховых полисов. Целью исследования была установка основных локализаций поражения кожи.[28]

Группа австралийских ученых во главе с Дэвидом Уайтманом провела анализ заболеваемости кератиноцитарным раком в Австралии в период 2011-2013 гг. Она составила в стандартизированных показателях для населения старше 20 лет - 1531 на 100 000 человеко-лет; заболеваемость увеличивалась с возрастом и была выше у мужчин, чем у женщин (SIR, 1,43; 95% ДИ, 1,42–1,45). Соотношение заболеваемости БКРК и ПРК составлял 770 на 100 000 и 270 на 100 000 человеко-лет соответственно. В течение 2011–2014 гг. у 3,9% австралийцев был удален один рак кератиноцита, у 2,7% - более одного; в 74% случаев рак кожи был удален у пациентов, у которых было удалено два или более очага поражения. Множественность сильно коррелировала с возрастом; большинство пациентов мужского пола старше 70 лет лечились от множественных поражений. Заболеваемость раком кератиноцитов была в восемь раз выше среди людей, которым в анамнезе делали иссечения, чем среди тех, у кого не было. С годами в Австралии стали дифференцированно подходить к вопросу о заболеваемости кератиноцитарным раком. По данным ВОЗ (2017 г.) в Австралии, стране с наиболее высокими показателями заболеваемости злокачественных новообразований кожи, две трети населения в течении жизни заболевают БКРК.[29]

Если мы переместимся на Американские континенты, то БКРК не могла быть идентифицирована в США до утверждения выпуска в 2011 году Международной классификации болезней девятого пересмотра. БКРК признано онкоэпидемиологами наиболее распространенным злокачественным

новообразованием. К сожалению, повсеместно территориальные Регистры рака не собирают данные об этом раке кожи, поэтому распространенность и заболеваемость трудно оценить [30]. В соответствии с данными Американского онкологического общества, более 2 миллионов человек прошли курс лечения в 2006 г. от немеланомного рака кожи, который в основном представлен БКРК [31], в то время как исследования по предполагаемому истинному количеству НМРК за тот же период предсказало истинное значение в объеме 3,5 миллиона человек [32].

В США популярна оценка пожизненного риска развития рака кожи. Интересно, что еще в 1996 году ученые предполагали возникновение немеланоцитарного рака кожи по стране у каждого пятого взрослого человека в течении жизни. [33]. В 2000-х годах проведено популяционное исследование в Рочестере (штат Миннесота), оценило стандартизованную по возрасту годовую заболеваемость БКРК у мужчин и женщин европеоидной расы - 146 случаев на 100 000 человек. [34].

Еще одно популяционное исследование в Кауаи (Гавайи), выделило комбинированную заболеваемость среди белого населения 422 случая на 100 тыс. человек, самый высокий зарегистрированный уровень заболеваемости в США на время публикации 1993 г. [35]. Оба исследования показали, что скорость увеличивается с возрастом и у мужчин заболеваемость значительно выше, чем у женщин. Заболеваемость среди американцев моложе 40 лет увеличивается, особенно среди женщин. Риск развития последующего БКРК после первоначального диагноза немеланоцитарный рак кожи существенен. Пациенты с одним случаем БКРК в последствии диагностировали один, два или три новых БКРК в 33%, 14% и 7% случаев, соответственно, в течение года. Временные рамки в которые самый высокий риск наблюдался в течение 3-летнего исследования, был отмечен в течении первого года первичного заболевания. Пациенты в анамнезе которого установлен плоскоклеточный рак, также были с повышенным риском развития БКРК (36% случаев в течение 1 года).[36] Другие исследования показали, что 5-летний кумулятивный риск

нового БКРК у пациентов с не менее одним предыдущий БКРК составлял от 41 до 45 процентов, по сравнению с риском только 5 процентов среди светлокожего населения в целом [37,38].

Более свежий метаанализ показал, что риск может быть даже выше. 3-летний совокупный риск составляет 44 процента или как минимум десятикратное увеличение заболеваемости по сравнению с общей сопоставимой популяцией. [39].

Еще на заре 2000-х годов американские авторы предупреждали, что ежегодный прирост БКРК среди белого населения достигает 10%, что предполагает 30% риск заболеть американцу БКРК в течении всей жизни. Таким образом, БКРК одно из самых распространенных заболеваний в США, по оценкам авторитетных специалистов ежегодно достигает отметки 4 миллиона первичных случаев с преимущественным преобладанием у светлокожих, с наличием в анамнезе длительной инсоляции, и занимает до 1/3 в общем объеме ежегодной онкозаболеваемости[40].

Осознание высокого риска качеству жизни жителей страны, в США создаются благотворительные организации оповещающие о приблизительных цифрах риска заболевания. Так, с 1979 года «Skin Cancer Foundation» регулярно освещая онкологическую ситуацию в броских цифрах, подчеркнул лидерство рака кожи в ярких примерах, таких как: вероятность заболеть американцев БКРК равна 50%, а общее число первично зарегистрированных с раком кожи превышает сумму целого ряда других онкологических заболеваний (рак молочной железы, простаты, легкого и толстой кишки). [41].

Не лучше обстановка по БКРК в Канаде – стране с преимущественно светлокожим населением, однако менее подверженной солнечной инсоляции. По данным официального источника World Health Organization Collaborating Centre on Non Communicable Disease Policy: Canadian Cancer Statistics: в 2014 году у 76 100 канадцев диагностирован немеланоцитарный рак кожи, и 440 канадцев умерли от него. На рак кожи приходится около 28% всех новых случаев рака в Канаде. Из всех немеланоцитарных раков только БКРК

составляет 77%. Предполагается, что в течении жизни каждый 8-й канадец заболит БКРК, в то время плоскоклеточным раком каждый 20. По официальной таблице «Расчетные новые случаи и смерти от рака с разбивкой по полу, Канада, 2008 г.», число новых случаев немеланомного рака кожи в 2008 году составило 40 000 мужчин и 33 000 женщин. В 2008 году от немеланомного рака кожи умерло 160 мужчин и 100 женщин[40].

По Южной Америке интересные данные получены из Бразилии, где БКРК также признается наиболее распространенной злокачественной опухолью, и по предварительным оценкам составляет от 70% до 80% от всех злокачественных опухолей. Соотношение частоты встречаемости БКРК и ПКРК среди немеланоцитарных опухолей кожи составило 5:1. Авторы также с сожалением отмечают, что регистрация БКРК не обязательна в их стране, и многие исследования объединяют в своих отчетах случаи БКРК и ПКРК. Количество новых случаев немеланомного рака кожи, по их оценкам, в Бразилии в 2010 г. приблизительно 115 000, что составляет почти 2,2% всех дерматологических визитов; оценочный риск - 56 новых случаев на 100000 мужчин и 61 новый случай на 100000 женщины. Однако показатели варьируют в зависимости от регионального и этнического состава населения, достигнув 85 (случаев на 100 000 жителей) на юге и только 25 в Северной Бразилии. Эти данные могут быть переведены в годовую оценку около 90 000 случаев БКРК по всей стране[16,17].

При освещении проблемы в странах постсоветского пространства, отмечена продолжение тенденции недооценки значения базалиомы как самой распространенной опухоли, хотя по данным авторитетных авторов - Давыдов М.И. и Аксель Е.М., изучая структуру общеонкологической заболеваемости по России, установили что рак кожи в 2007 году занял лидирующую позицию как у мужчин - 3-е место после рака легкого и желудка (9,8%), так и у женщин - второе после рака молочной железы(13,6%).[42].

Авторы сопоставив статистические данные установили, рост заболеваемости раком кожи с 1999 по 2007 г. в 1,3 раза ($p < 0,01$) [44,45].

Относительно недавно (2015 г.), проведенный подробный обзор по эпидемиологии рака кожи, четко осветил ситуацию по миру и России, однако не разделяя БКРК из общей группы злокачественных заболеваний кожи [41].

Другие авторы, проанализировав официальные статистические показатели за 2009 год, установили первенство рака кожи в общей структуре заболеваемости злокачественными патологиями, составившей 42,4 просантимили, на фоне непрерывного динамического роста (до 6%), в течении предидущих 5 лет. Средний возраст колебался в пределах 69 лет [19, 23,42].

Промышленные зоны в Российской федерации составляют особое место, где онкологическая заболеваемость увеличена в 1,5-2 раза. Так если по Челябинской области рак кожи в среднем составил в 2012 году в грубых показателях 53,0 случая на 100 тысяч населения, то в промышленной зоне этого региона она составила 87,0 [43].

По данным Восточно-Европейской Группы по изучению сарком (East-European Sarcoma Group), под руководством академика РАМН М.А.Алиева, в 2015 году по России зарегистрировано 50000 случаев базалиомы, что в грубых показателях составляет 34,7 случаев на 100 тысяч населения.[46].

10-летний обзор по заболеваемости раком кожи в Белоруссии сделали Витебские онкологи. Было отмечено почти удвоение цифр первичной регистрации рака кожи: так в 2001 году они в абсолютных показателях составили 3994, то спустя 10 лет в 2010 году они увеличились почти в 2 раза - 7247 первичных случаев в год. Причем более 2/3 составили женщины – 4388, при общем (грубом) показателе заболеваемости раком кожи на 100 тыс населения - 75. Другое исследование определило прогнозируемую заболеваемость только БКРК на период 2011-2015 гг. в пределах 67,4, плоскоклеточный рак – 13,3, а меланома – 7,9. Во-втором десятилетии в Белоруссии каждый пятый первично зарегистрированный рак, являлся раком кожи.[47]

Очень интересное эпидемиологическое исследование БКРК было проведено на базе «Канцер-регистра» Литвы. Эпидемиологическое исследование базальноклеточного рака (БКРК) в Литве путем анализа заболеваемости среди населения проведено с особым акцентом на изменениях в зависимости от пола и типа рака кожи с течением времени. Использованы данные Литовского онкологического регистра за период 1996-2010 гг. для анализа тенденций и уровня заболеваемости БКРК. В этот анализ был включен только первый случай БКРК у пациента. Стандартизированные по возрасту коэффициенты были рассчитаны для обоих полов. Стандартизация проводилась прямым методом (европейская стандартная популяция). Установлено, что в Литве с 1996 г. общий уровень заболеваемости БКРК в грубых показателях увеличился с 27,4 до 46,0. В 1996 году заболеваемость БКРК была выше среди женщин, чем среди мужчин (28,2 против 27,6 на 100 000 населения соответственно). Заболеваемость БКРК за исследуемый период росла быстрее среди мужчин, чем среди женщин (на 3,3% и 2,6% в год соответственно), а среди обоих полов 2010 году заболеваемость стала почти равной - 46,4 среди мужчин и 47,4 среди женщин на 100 000 человек. Голова и шея были наиболее частыми участками БКРК для обоих полов (31,0 и 32,9 на 100000 среди мужчин и женщин, соответственно). Таким образом, заболеваемость БКРК в Литве ниже, чем в Северной и Западной Европе. Популяционные данные по БКРК из Литвы по возрасту, локализации опухоли и месту жительства близко сопоставимы с существующей литературой из других европейских онкологических регистров[48].

По сборным данным частота заболеваемости к первому десятилетию этого века составила по странам:

Страна	Кол-во первич БКРК на 100 тыс населения	Из них		год	Авторы
		мужчин	женщин		
Германия	96	96	95	2007	1978–2007: Тренды роста заболеваемости среди молодых датчан. женщины / Ф.Бирч-Иохансен [и др.] // J. Cancer. – 2010 ноябрь – Том 127, № 9. – С. 2190–2198.
Нидерланды	53	38	46	2006	Эпидемиологии, патогенеза и связанных с ним факторов риска при базальноклеточном раке - обзор. Лир В., Дальке Э., Мюррей К.А. Жр. Кожной Мед Хирург. 2007;11:19-30.
Финляндия	60			2013	Acta Oncologica ISSN: 0284-186X (Print) 1651-226X (Online) Journal homepage: https://www.tandfonline.com/loi/ionc20 Nordic Cancer Registries – an overview of their procedures and data comparability
Исландия	78				
Норвегия	115				
Швеция	102				
Дания	105				
Испания	195			2009	Заболеваемость базальноклеточным раком кожи среди населения испанского Средиземноморья / И. Бьелса [и др.] // Бр. Жр. Дерматол. – 2009 декабрь – Том. 161, N 6. – С. 1341–1346.
Англия	174	96	95	2004	Эпидемиологии, патогенеза и связанных с ним факторов риска при базальноклеточном раке - обзор. Лир В., Дальке Э., Мюррей К.А. Жр. Кожной Мед Хирург. 2007;11:19-30.
Швейцария	52	38	45	2004	Эпидемиологии, патогенеза и связанных с ним факторов риска при базальноклеточном раке - обзор. Лир В., Дальке Э., Мюррей К.А. Жр. Кожной Мед Хирург. 2007;11:19-30.
Австралия*	726			1993	Marks R, Staples M, Giles G. Trends in non-melanocytic skin cancer treated in Australia: the second national survey. Int J Cancer 1993;53:585-90. Маркс Р., Стейплс М., Джэйлз Г. Австралийские исследования немеланоцитного рака кожи - тренды: II национальное исследование. Международный раковый журнал 1993;53:585-90
Новая Зеландия	299			2011	Брохам Н. Динамика заболеваемости немеланомным раком кожи в Новой Зеландии / Н.Д.Брузи, Э. Р. Деннетт, С. Т. Тан // ANZ J.Surg. – 2011 сентябрь – Том. 81, № 9. – С. 633–636.
США*	146			2003	К. С. М. Вонг, Р. К. Стрэндж, Дж. Т. Лир. Базально-клеточная карцинома. Британский медицинский журнал 2003;327:794–8
Канада	87	78	68	2001	Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer-the role of sunlight. Adv Exp Med Biol. 2008;624:89-103. Лейтер У., Гарбе К. роль солнечного света в Эпидемиологии меланомы и немеланомного рака кожи. Adv Exp Med Biol. 2008;624:89-103.
Бразилия	90			2011	В.П. Чинем, Э. А. Миот. Эпидемиология базальноклеточного рака кожи. Аналы Бразил.Дерматолог. март-апрель 2011 г.; 86(2):292-305.
Литва	46,9	46,4	47,4	2010	Р. Юрчуконите 1, И. Винцержевскене, А. Крилавичюте, М. Билайте, Г. Смайлите. Эпидемиология базальноклеточного рака в Литве, 1996-2010 гг. Вр J Dermatol. Ноябрь 2013 г.;169(5):1100-5.
Белоруссия	67,4			2010	Шляхтунов Е.А. и соавторы. Рак кожи: Современное состояние проблемы. Вестник ВГМУ, 2014, ТОМ 13, №3 (Витебск)

Россия	34,7		2015	Бюллетень Журнала 2019 «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» http://eesg.ru
--------	------	--	------	---

Таблица № 2. Сборные данные частоты заболеваемости БКРК по миру:
Примечание:* отдельная территория

Заболеваемость раком кожи по республике Узбекистан и г. Ташкенту за 2017 год

Общепринятым источником информации об онкологической заболеваемости в пределах постсоветского пространства является - Ведомственная статистическая отчетность - Форма ЗДРАВ №7: «Отчет онкологической службы», ежегодная форма, которая формируется в последние месяцы уходящего года, тем самым теряются до 20% первично заболевших онкологических больных. Недоучет первичных случаев обусловлен и рядом бюрократических проволочек, не позволяющих своевременно ввести зарегистрированный первичный случай в официальную статистическую отчетность.

В Узбекистане в последние годы начал развиваться Национальный «Канцер-регистр» (РСНПМЦОиР), что рождает надежду на улучшение состояния регистрации рака кожи, показатели которого намного уступают менее солнечным странам – 3,2 на 100 тыс. населения (табл. 3.1.). В г. Ташкенте с 1999 года начата работа по «Канцер-регистру», методологической основой которого, в отличие от Германского регистра, являются не данные страховой медицины, а данные, получаемые из системы врачей общей практики и сети районной службы онкологов. Данные обновляются каждый квартал, рассчитанные показатели становятся основой для дальнейшего разбора недостатков онкологической службы и разработки дальнейшего перспективного развития службы.

Если по республике рак кожи по графе С-44 в 2017 году составил 3,2, то за тот же период в г. Ташкенте он достиг 17,6.

Данные по первичной регистрации рака кожи по Узбекистану в 2017 г. (абсолютные и интенсивные показатели на 100 тысяч населения)									
регион	население			первичный рак кожи, абс			первичный рак кожи, ИП		
	общее	м	ж	общее	м	ж	общее	м	ж
Республика Узбекистан	32121	16121	16000	1028	473	555	3,2	2,9	3,5
Рес Республика Каракалпакстан	1818	911,8	905,7	44	27	17	2,4	3	1,9
Андижанская область	2963	1496	1466	69	36	33	2,3	2,4	2,3
Бухарская область	1844	921,7	921,8	79	42	37	4,3	4,6	4
Джизакская область	1301	653,7	647,3	47	32	15	3,6	4,9	2,3
Кашкадарьинская область	3089	1559	1530	74	40	34	2,4	2,6	2,2
Навоийнская область	942,8	477,9	464,9	11	5	6	1,2	1	1,3
Наманганская область	2652	1345	1308	43	20	23	1,6	1,5	1,8
Самаркандская область	3652	1832	1820	99	43	56	2,7	2,3	3,1
Сурхандарьинская область	2462	1243	1220	4	3	1	0,2	0,2	0,1
Сырдарьинская область	803,1	403,6	399,5	3	3	0	0,4	0,7	0
Ташкентская область	2829	1415	1414	60	23	37	2,1	1,6	2,6
Ферганская область	3565	1794	1771	37	20	17	1	1,1	1
Хорезмская область	1777	887,6	889,1	32	14	18	1,8	1,6	2
г. Ташкент	2424	1182	1243	426	165	261	17,6	14	21

Таблица № 3. Данные по первичной регистрации рака кожи по Узбекистану 2017 г. (абсолютные и интенсивные показатели на 100 тысяч населения).

Примечание: М-мужчина, Ж-женщина, абс-абсолютный показатель ИП- интенсивный показатель

Таким образом, г.Ташкент, занимая в общереспубликанской структуре населения лишь 7 место (2,4 млн. человек), население которого составляет всего 7,5% всей популяции, вносит в «копилку» первичной регистрации кожи почти половину случаев 41,4%. Являясь бесспорным лидером в заболеваемости раком кожи, г.Ташкент намного опережает такие густонаселенные области как Самаркандская область (население 3,7 млн. человек, заболеваемость РК – 2,7), Кашкадарьинская область (население 3,0 млн. человек, заболеваемость РК – 2,6). Максимально охваченный «Канцер-регистром», г.Ташкент является безусловным лидером по показателям заболеваемости раком кожи, что также обусловлено преобладанием жителей

со светлой кожей – представителей славянской и европейской национальностей (Рис.№3).

Отдельно изучена заболеваемость раком кожи по районам г.Ташкента.

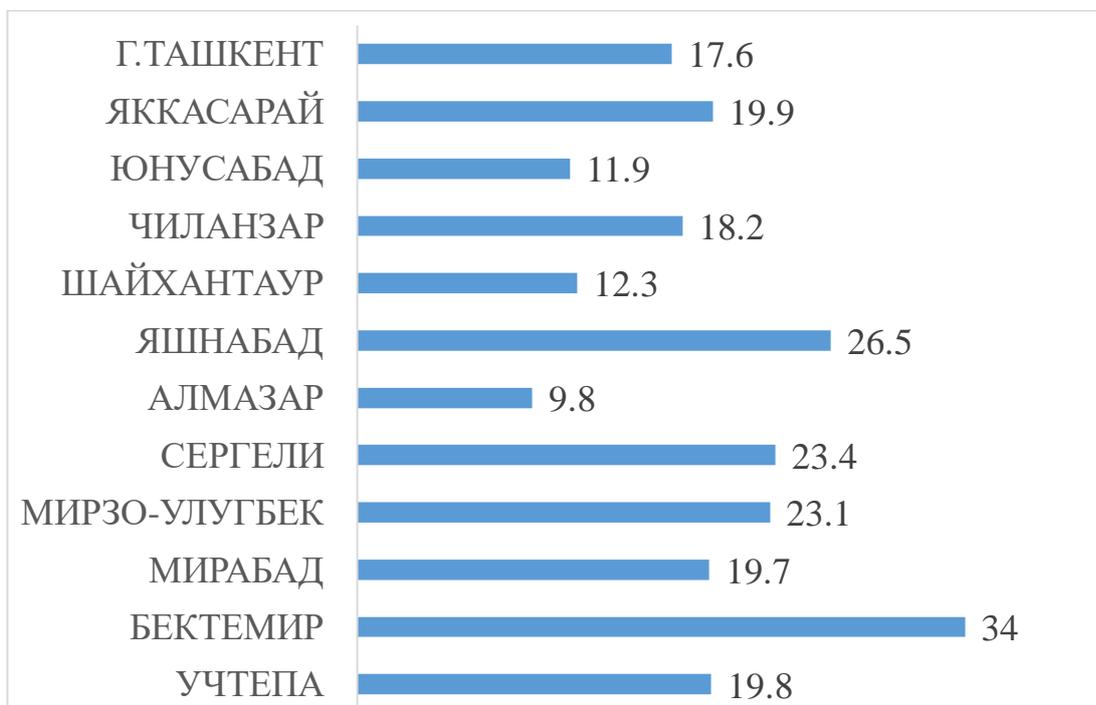


Рис.6 Структура заболеваемости БКРК в разрезе районов г.Ташкента (ип) за 2017 год.

Установлено что в районах города, где преобладает европейское население, показатели заболеваемости и смертности в 2-3 раза перекрывают таковые в районах с преобладанием населения местной национальности. Феномен пиковых показателей заболеваемости в 2017 году в Бектемирском районе обусловлен максимальной полнотой своевременного охвата онкологическим учетом, при минимальном населении в 30 тысяч, и значительным преобладанием представителей европейской расы. В результате первично зарегистрировано в 3,5 раза больше лиц с раком кожи: 34,0 на 100 тыс., чем в Алмазарском районе – 9,8 (340 тыс.), население которого представлено преимущественно лицами титульной нации. При этом район страдает от хронической недоукомплектованности штатов врача-онколога. Изучены и представлены данные братских стран, близких Республике

Узбекистан не только по географическим параметрам, но и по этнической структуре, а также преимущественно по объему получаемой солнечной радиации. Заболеваемость БКРК в г.Ташкенте, как выше было сказано, в 2017 году составила 426 человек, все взрослые старше 18 лет. При стандартизации по возрасту и полу, интенсивный показатель естественно вырастает. Так он у взрослых мужчин показатель заболеваемости БКРК чувствительно уступает таковому у женщин – 13,7 случаев на 100 тысяч взрослого мужского населения и 21,5 женского, что подтверждает данные авторов о лидировании женского БКРК.

район	Мужчины		Женщины	
	абс	ип	абс	ип
Учтепа	16	12	35	29,9
Бектемир	4	31,3	7	50,9
Мирабадский	14	25,5	12	16,3
Мирзо-Улугбекский	27	24,3	34	26,7
Сергели	11	12,1	29	38,1
Алмазарский	9	0	25	12
Яшнабадский	21	21,9	38	38,4
Шайхантаурский	14	5,8	26	14,3
Чиланзарский	24	25,2	19	14,1
Юнусабадский	17	8,4	21	9,3
Яккасарай	8	13,6	15	27
Ташкент	165	13,7	261	21,5

Таблица № 4. Заболеваемость БКРК взрослого населения г.Ташкента в гендерном разрезе за 2017 год.

Графа в официальной отчетности (Форме №7) С-44 – «Другие злокачественные заболевания кожи», включает в себя все разновидности рака кожи, не дифференцируя его плоскоклеточную и базальноклеточную гистологическую форму, последний из которых составляет по данным большинства авторов до 75% от общего объема раков кожи. Подсчет этой столь распространенной опухоли, затруднен во всех странах не имеющих национальную базу данных на онкологических больных [16,17,42]. В г. Ташкенте систематически работает Канцер-регистр на базе программы EXEL Microsoft, обеспечивающий по мере возможности основную информацию по

заболеваемости, смертности, морфологическому подтверждению и видам лечения.

Факторы риска и этиопатогенез БКРК

Кожа – наша бронь защищающая от всех агрессивных факторов внешней среды. В свою очередь на осуществление протекторной функции кожи влияет целый ряд как эндогенных, так и экзогенных факторов. Основной общепринятый канцерогенный фактор БКРК являются солнечные лучи. Солнце, а точнее «инсоляция –облучение поверхности планеты Земля солнечными лучами», имеет жизненноважное и не менее сложное влияние на все сущее на Земле – как на животный и растительный мир, так и на геологические структуры Земли [50].

Томас Фицпатрик – названный благодарными многочисленными учениками – основателем современной дерматологии, является также и одним из основателей учения о фотоканцерогенезе, а именно разработал систему фототипов кожи, характерной для человеческой популяции Земли.

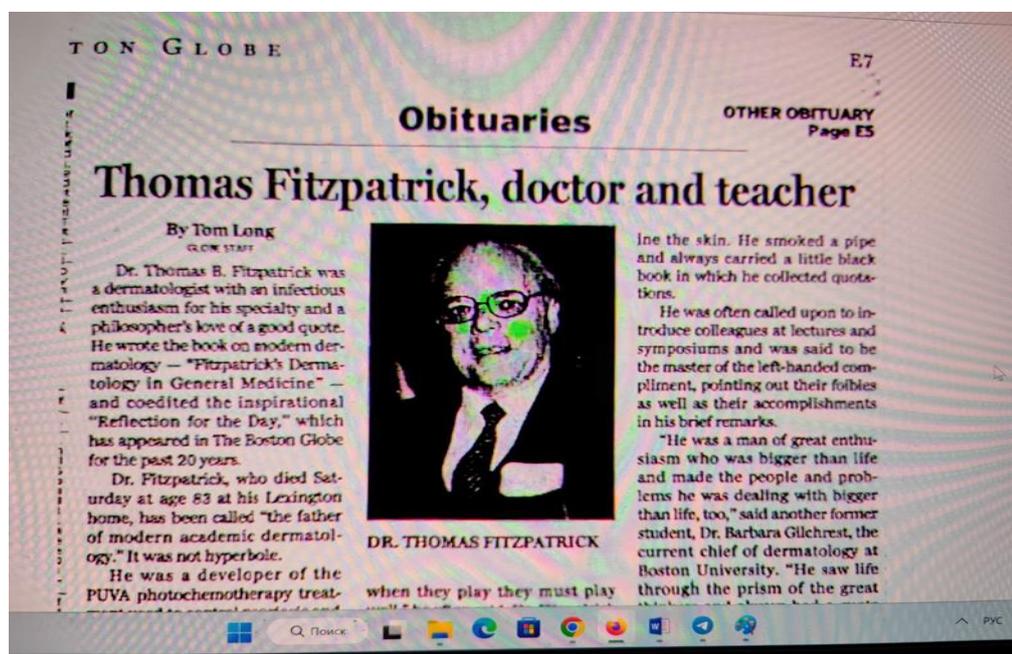


Рис. 7 Газета Boston Globe (Massachusetts), 19 августа, 2023 год.

На чем основан фототип кожи по Фитцпатрику?

Тип кожи (или фототип) по Фитцпатрику описывает способ классификации кожи по ее реакции на воздействие солнечного света, и зависит от количества пигмента меланина в коже. Это определяется конституциональным цветом (белая, коричневая или черная кожа) и действием воздействия ультрафиолета (загар). Бледная или белая кожа легко обгорает, медленно и плохо загорает: она нуждается в дополнительной защите от воздействия солнца. Темная кожа меньше обгорает и легче загорает. Фототип кожи по Фитцпатрику является конституциональной характеристикой, присутствующей при рождении. Установлено, что люди с фоточувствительностью могут легко обгореть на солнце из-за какого-либо заболевания, более того, заживление после травм имеет склонность к развитию поствоспалительной пигментации (коричневые пятна).



Рис.8 Демонстрация I фототипа по Фицпатрику - (кельтский). Люди этого фототипа имеют самый светлый оттенок кожи, часто с веснушками, цвет волос — рыжий или светлый блонд, глаза голубые

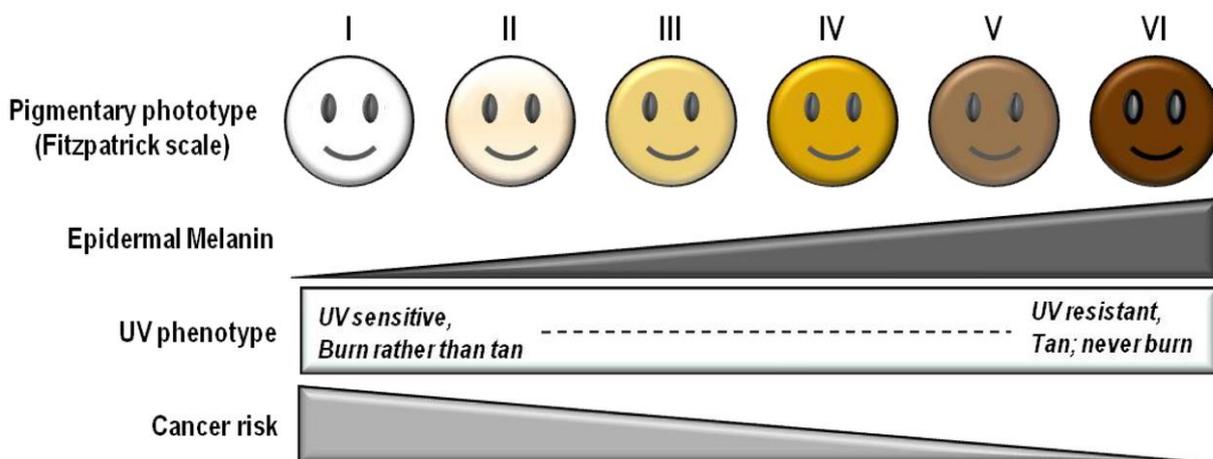


Рис.9 Шкала фототипов по Фицпатрику

Солнечная инсоляция

Общеизвестно, что у солнца есть три вида излучения: видимый спектр (солнечный свет), ультрафиолетовое (УФ) излучение и инфракрасное (ИК), - и формы воздействия этих солнечных лучей на человека разные. Невидимый спектр солнечных лучей состоит из инфра красных лучей – обеспечивающих тепловой эффект и ультрафиолетовые лучи. Именно ультрафиолетовые лучи обеспечивают в основном как созидательный, так и разрушительный эффект Солнца на все живое на Земле [58]. Ультрафиолет составляет всего 5-6% от суммарного объема инсоляции, на пути которой стоит озоновый слой, имеющий неодинаковую толщину, в зависимости от расположения региона: ближе к экватору он тоньше – до 2,5 раза, чем в проекции полюсов Земли, а значит, где ультрафиолетовое излучение менее активно [56]. Как следствие, отмечается географическое преобладание в жарких странах расположенных ближе к Экватору, а в отношении крупных северных стран, на Юге у них встречаемость рака кожи чувствительно больше, с преимущественным поражением открытых Солнцу участков кожи. Таковая тенденция описана авторами как России [56], так и США и Японии [50,51,52,54]. Авторы единодушны в уязвимости в этом плане представителей белой расы.

На фоне определенного ряда лекарственных препаратов (сульфаниламиды, тетрациклины, тиазиды, фенотиазины, гризеофульвин) и трав, содержащих кумарин, авторы отметили повышение чувствительности к УФ-лучам. Авторы подчеркивают важность наличия в анамнезе солнечных ожогов. [41,53].

В понимании механизма фотоканцерогенеза необходимо углубиться в физику Солнца. Ученные доказали что ультрафиолет, ответственный за возникновение солнечных ожогов и кожных раков, составляет всего 5-6% от всего излучения нашего светила. На пути к земной поверхности, в нижних слоях атмосферы, существенная его доля поглощается озоновым слоем , главным поглотитель высокочастотного спектра радиации, причем в низких широтах он тоньше 2-3 раза. Следовательно – в верхних широтах земной атмосферы он пропускает больше УФИ. [51,54,58]

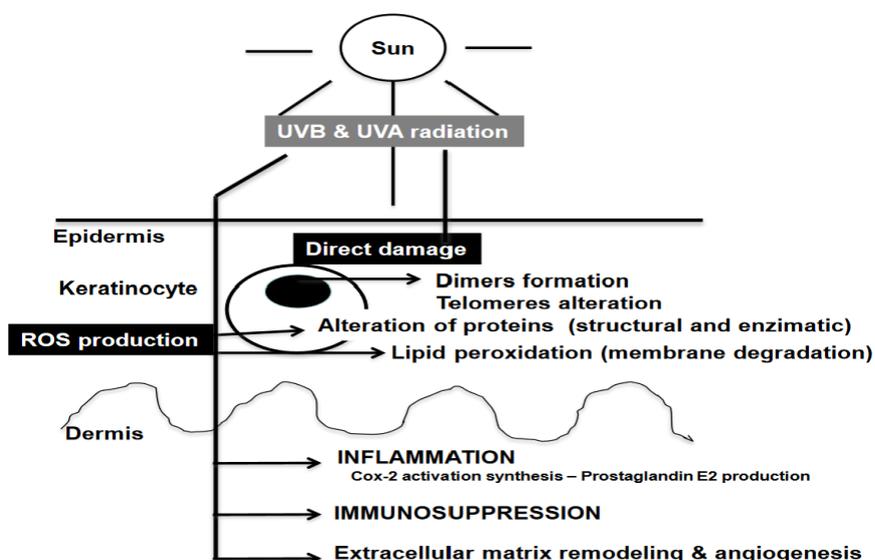


Рис.10 Схематичное изображение основных вредных последствий солнечного ультрафиолета (УФ) [14].

Энергия фотонов, переносимая ультрафиолетом (особенно ультрафиолетовыми волнами В с длиной волны 280–315 нм – УФ-В, по сравнению с ультрафиолетовыми волнами А с длиной волны 315–400 нм – УФ-А), вызывает изменения, которые накапливаются и способствуют

большинству типичных проявлений старения кожи и рака. УФ-В составляет лишь 5% УФ-излучения, которое достигает поверхности земли и имеет небольшую проникающую способность, но проявляет большую биологическую активность. УФ-А составляет оставшиеся 95% падающего света и обладает большей проникающей способностью, способствуя фотостарению, но неся меньше энергии, способствует канцерогенезу в меньшей степени, чем УФ-В.[14].

УФ-излучение в коже, особенно УФ-В, изменяет ДНК, способствуя образованию димеров тимин-тимин и димеров пиримидин-пиримидон, а также генерирует АФК [28,29,30]. Димеры тимин-тимин особенно важны, когда они влияют на ген-супрессор опухоли p53. Мутированный p53 появляется в коже, вызывая хроническое повреждение от солнца, актинический кератоз и рак кожи [31]. Мутация p53 делает клетки устойчивыми к апоптозу, и клетки вступают в митоз, не подвергнувшись репарации ДНК [32]. Кроме того, АФК участвуют в p53-независимых путях апоптоза.

Канцерогенный характер воздействия ультрафиолета обусловлен повреждающим воздействием на генетический материал, прежде всего это обусловлено структурой, а точнее длиной его волны. Ультрафиолетовое излучение — это электромагнитное излучение, занимающее спектральный диапазон между видимым и рентгеновским излучениями. Длины волн УФ-излучения лежат в интервале от 10 до 400 нм ($7,5 \cdot 10^{14}$ — $3 \cdot 10^{16}$ Гц). [56]

Именно столь малый размер длины волны ультрафиолета (1 нанометр – 1 миллиардная доля метра), позволяет ему быть сопоставимым с размерами цепочки ДНК, нанося повреждение на молекулярном уровне, конкретно – оксидантное повреждение ДНК, с последующей мутацией в ключевых генах. Следующий этап фотоканцерогенеза предполагает недостаточность протекторных факторов против трансформации кератиноцитов, с формированием пролиферативных клонов, в конечном итоге

прогрессирующее в клинически доступную опухоль. Таков общий сценарий фотоканцерогенеза при ПКР и БКРК. Ученые исследовали на молекулярном уровне процесс повреждающего воздействия ультрафиолета на ДНК., а именно на его ароматическое кольцо, состоящее из пиримидиновых оснований - аденина и цитозина. Как известно, цепочка ДНК состоит из сочетания пиридинового (аденин-цитозин) и пуринового (гуанин-тимин) основания. Ультрафиолетовый спектр А (320-400 нм) может стать причиной трансверсии, сложной перекрёстной замены пурин-пиримидиновых оснований [58]. Происходит это путём окисдации фотосенсибилизаторов с формированием крайне реактивных форм кислорода: от перекиси водорода до гидрокси- и супероксидных радикалов, которые вызывают не только изменения в ядре, но и в цитоплазме и мембране клеток кожи. Защитным механизмом к перекисной атаке и прекращение развития мутировавшей клетки, предшествует сложная цепь молекулярных изменений, ведущих к апоптозу, и формированию так называемой «световой» мозоли, проявляющееся как утолщение эпидермис и акантоз – за счет неомеланогенеза. Роль меланина как защитника от повреждающих воздействия солнечных лучей трудно переоценить [74].

Меланин – продукт вырабатываемый меланоцитами, «пришельцами» из стромальных структур (из нервного гребня), мигрировавших еще в период эмбриогенеза в область эпидермиса. Учеными подсчитана единица выработки меланина – эпидермальная меланиновая единица - один меланоцит, расположившись ближе к базальным слоям эпидермиса, обеспечивает пигментом 36 кератиноцитов. Имея звездчатую форму, меланоцит снабжает через свои дендритные отростки кератиноциты порциями меланина, который формирует защитный «зонтик» от ультрафиолета вокруг ядра – хранилища драгоценной генетической информации. Сам меланин является конечным продуктом преобразования тирозина. Под действием тирозиназ формируются 2 вида меланина: эумеланин (стойкий) и феомеланин (неустойчивый). Ррасовая принадлежность определяется расположением меланоцитов –

- поверхностно расположены у африканской расы
- менее глубоко расположены у монголоидной расы
- глубоко (в средних слоях эпидермиса) расположены у европоидной расы [57]

Расовые различия обусловлены также в превалировании формы меланина. Так устойчивый меланин характерен для темных типов кожи по Фицпатрику, а преобладание менее устойчивого феломеланина для светлых «меланодефицитных» I-II типов по Фицпатрику. Более того под воздействием длительной инсоляции феломеланин распадается с образованием токсичных и канцерогенных продуктов, вносящих свой вклад в формирование предраковых фотокератозов – результат хронических солнечных ожогов. [21,57,58,59]

Американские ученые подчеркивают, что воздействие ультрафиолетового излучения является основным фактором патогенеза базальноклеточного рака. Однако точное соотношение между риском развития карциномы базальных клеток, а также количество, время и характер воздействие ультрафиолетового излучения остается неясным[54].

Оценка фотоканцерогенеза затруднена из-за трудностей воздействия ультрафиолета у исследуемой популяции часто пожилого возраста. Однако, учитывая эти опасения, многие в популяционных исследованиях использовались проверенные анкеты для оценки воздействия. Несколько исследований показали связь между кумулятивным ультрафиолетовым облучением и риск базальноклеточного рака, хотя степень риска была мала, с вероятностью отношения в диапазоне от одного до полтора [51,54,66].

Сообщается, что развитие базальноклеточной карциномы чаще происходит после веснушек в детстве, а также после сильных солнечных ожогов в детстве. Это контрастирует с историей солнечных ожогов во взрослом возрасте, которые, по-видимому, не связаны с развитием

базальноклеточной карциномы. Рекреационное пребывание на солнце в детстве кажется важным фактором риска; в итальянском исследовании было подсчитано почти пятикратное увеличение риска для средней продолжительности летнего отпуска более восьми недель в детстве (до 20 лет)[61].

Работа на открытом воздухе после возраста 20 лет не было связано с повышенным риском базальноклеточного рака. Это говорит о том, что в детстве и подростковом возрасте может быть критическим периодом для установления риска развития базальноклеточного рака у взрослых и может объяснить почему исследования не смогли обнаружить большого влияния повышенное кумулятивное пребывание на солнце в зрелом возрасте на риск базальноклеточного рака [49]. Ультрафиолетовые лучи воздействуют на окружающую среду, связанное с повышенным риском базальноклеточного рака включает ионизирующая радиация. Однако недавнее исследование, посвященное использованию соляриев, молодыми женщинами с базальноклеточным раком показали незначительное ($P = 0,351$) увеличение среднего количество сравнений продолжительности пребывания в солярии с контрольной популяцией.[59,66].

Наследственность

Рак кожи имеет широкую доказательную базу наследственной предрасположенности, и авторы отследили её в 28% зарегистрированных случаев: у родственников I степени в чем в $\frac{3}{4}$ случаев, у остальных – каждый пятый случай 21,4% [59]. Авторы рассчитали отношение шансов возникновения последующего первичного базальноклеточного рака как 2:10, рассматривая положительный семейный анамнез для рака кожи как его предиктор. [65]

Предрасполагающие генетические факторы

Такие, генетически обусловленные параметры как иммунологические наследственные особенности крови (её группа, резус-фактор, антигены гистосовместимости HLA и др), рассматриваются авторами как генетическими маркерами предрасположенности к злокачественному поражению кожи в будущем.[61]. В основе генетических мутаций при раке кожи лежит патологической активацией клеточного сигнального пути Hedgehog (Hh) (в норме активный только при эмбриональном развитии), имеющих место в стволовых клетках воронки фолликула или межфолликулярного эпидермиса базалацитов (предшественников), путём соединения соединения лиганда Sonic hedgehog со своим рецептором Patched [74]. Начинается каскадная реакция – стволовая клетка вырабатывает и перемещает протеин Smoothed (Smo) на клеточную поверхность, это в свою очередь активирует семейство протеинов SuFu и GLI, которые индуцируют транскрипцию и трансляцию генов-мишеней Hh, запуская процесс деления клеток, основа неконтролируемого роста опухоли. Ученные определили основные виды мутаций характерных для развития РК: Ptch - 11,5–66,7% от всего числа кожных раков ; Smo-мутация - 9,5–25,8% и Sufu (4,8%). Авторы подчеркивают, что подобный механизм лежит в основе возникновения до 90% раков кожи. [29]. Ген PTCH располагается в хромосоме 9q22.3 генома человека [73]. Открытие сигнального пути Hedgehog, и его участие в развитии БКРК, позволило обосновать молекулярным биологам природу возникновения злокачественного новообразования. Само название сигнального пути связано с формой ежа, которое приобретают личинки дрозофил при отсутствии гена 9q22.3, являясь фундаментальным для хордовых (в том числе и для человека), отвечая за симметрию их тел. Доказано вероятность мутации хромосомы 9q22.3 под воздействием УФ-лучей в геноме человека, основа высокой вероятности развития рака кожи у больных с редкими наследственными заболеваниями на фоне фотосенсибилизации

(альбинизм, синдром Базекса, пигментная ксеродерма, синдром невоидного БКРК)[31].

Авторы описывают синдром Горлина-Гольца, редкое аутосомный доминирующее генетическое заболевание, характерное развитием у пациента множественных очагов базально-клеточного рака, сопровождающееся изъязвление ладоней и подошв стоп, а также развитием кисты челюсти, сопровождающиеся аномалиями позвоночника и ребер, кальциноз твердой мозговой оболочки – так называемого мозгового серпа, и катаракты[46]. Этот синдром характеризуется иммунодефицитом, выражающимся в падении активности функциональной активности натуральных киллеров, отвечающих за противоопухолевой иммунитет с 50% до 3%, и может привести множественным поражениям внутренних органов [65]. Таким образом генодерматозы которые повышают риск БКРК, включают прототип пигментная ксеродермия, синдром Расмуссена, синдром Ромбо, синдром Базекса – Кристола – Дюпре, альбинизм и болезнь Дарье, уменьшают пигментацию эпидермиса и, таким образом, увеличивают риск воздействия УФ-излучения онкогенной трансформации или способствующей генотипической нестабильности эпидермиса [55].

Курение и другие причины

Высокая калорийность питания (особенно жир), низкое потребление витаминов являются причиной предрасположенности к БКРК. Надо отметить, что по обобщенным данным более 200 различных исследований групп пациентов с избыточным весом указывают на связь ожирения с 11 видами раковых заболеваний, среди которых нет рака кожи[64]. Однако лишний вес является подавляющей причиной сахарного диабета II типа, резко ухудшающего трофику кожи, основу для развития рака кожи, в том числе БКРК [66]. Курение и люминесцентное освещение похоже не увеличивает риск базальноклеточного рака [60].

С целью установления канцерогенного влияния табакокурения на злокачественные кожные заболевания было проведено больничное исследование «случай-контроль» было проведено с участием 161 пациента с плоскоклеточной карциномой, 301 - с узловой базальноклеточной карциномой, 153 - с поверхностной мультифокальной базальноклеточной карциномой, 125 - со злокачественной меланомой и 386 - контрольной. Не было обнаружено значительной связи между курением и БКРК [43].

Химический канцерогенез

Химический канцерогенез, как при постоянном, так и разовом контакте, играет немаловажное значение в возникновении мутаций. К канцерогенным веществам отнесены в первую очередь наиболее часто встречающиеся полициклические ароматические углеводороды, результат разрушающего воздействия человека на окружающую среду; продукты нефтехимической промышленности, редко или вообще не встречающиеся в дикой природе; вещества с которыми сталкиваются люди на производстве: производные тяжелых металлов, радионуклиды – получаемые при промышленной разработке радиоактивных веществ (уран); ядовитые продукты нефтехимии – различные минеральными масла, смолы. В профпатологической практике часты отмечаются контакты с ядовитыми веществами как мышьяк. В сельско-хозяйственном производстве – контакты с инсектицидами и гербицидами и др. [67]. Профпатологи установили, что контакт с мышьяком предрасполагает к развитию множественных базальноклеточных карцином [60]. Актуальность химического канцерогенеза, особенно злободневна в условиях грубого нарушения экологических норм, часто наблюдаемые в промышленных зонах. Так интересное эпидемиологическое исследование было проведено в 2010 году, среди работников горнодобывающей (в шахтах) и металлургической промышленности (горячие цеха), по влиянию на динамики заболеваемости БКРК в промышленной зоне Челябинской области (Копейск, Россия), вотчине

угледобывающей и металлургической промышленности. Было зафиксировано почти 9-кратное превышение фоновых загрязнений атмосферы канцерогенными веществами, а именно - бензидин, бензол, 3,4-бензпирен, минеральные масла (нефтяные и сланцевые) неочищенные и полностью очищенные, каменноугольная смола, мышьяк и его неорганические соединения, полициклические ароматические углеводороды, и др. [43]. Производственные процессы с использованием фенолформальдегидных и карбамид-формальдегидных смол в закрытых помещениях, производственная экспозиция радона в условиях, переработки каменноугольной, нефтяной и сланцевой смол, газификация угля, производство чугуна и стали. У работников угледобывающей, химической и металлургической промышленности установлено удвоение случаев регистрации множественные очагов БКРК[68].

Иммундефицит и БКРК

Авторы [69] определили степень понижения иммунодефицита, в зависимости от клинической формы БКРК. Так, при язвенных-рецидивирующих формах БКРК, в состоянии иммунодефицита было 64% пациентов. Иммуносупрессия, сопровождающаяся снижением активности Т-киллеров, различной природы происхождения – как вирусного генеза - СПИД, так и больных гемобластозами. Ятрогенная иммуносупрессия необходимая в трансплантологии может повысить риск заболевания в 250 раз, и стать довольно агрессивного течения РК. [69]. Научные изыскания в Нидерландах показали, что частота БКРК у реципиентов трансплантата была в 10 раз выше, чем среди населения в целом [60].

Хронические дерматозы

Хронические дерматозы также зарекомендовали себя как предраковые процессы, предоставляющие обширные, постоянно поврежденные кожные поля для начала процесса малигнизации). Известен целый ряд предраковых облигатных (обязательно озлокачивающиеся) процессов: пигментная

ксеродерма, актинический кератоз, болезнь Боуэна, , экстрамаммарная форма болезни Педжета, эритроплазия Кейра, хронический лучевой дерматит - как побочный результат чрезкожное дистанционное облучение интраорганно расположенной опухоли - обычно при раке молочной железы, раке пищевода и лимфомах периферических лимфоузлов. Более редко встречается раковая трансформация факультативных предраковых дерматозов – папилломатоз кожи, верруциформная эпидермодисплазия, кератоакантома, кожный рог. Особое место в этом ряду занимают хронические дерматозы с патологической регенерацией: обширные рубцы, трофические язвы, хроническая язвенная пиодермия, псориазу, туберкулезная волчанка, эритематоз. Авторы подчеркивают об опасности хронической травмы кожных участков – причины развития в дальнейшем РК у 19,8% больных исследованной группы [38].

Авторы единодушны в том что в возникновении рака кожи, в том числе и БКРК, воздействует целый ряд факторов экзо- и эндогенного характера - ведущий в конечном итоге к запуску канцерогенного процесса. [71,72,73,74].

Методы неинвазивной диагностики БКРК

Будучи самой часто встречающейся опухолью, БКРК, скрываясь под личиной множества дерматологических или доброкачественных онкологических патологий, требует к себе внимательного отношения на до интервенционном этапе. С другой стороны, всегда существует опасность ложноотрицательной диагностики меланомы, одной из самой прогностически опасной злокачественной опухоли кожи, визуально неотличимой от пигментного варианта базалиомы. Имеются множество сообщений [115,116,117,118], описывающие случаи как ложноположительной, так и ложноотрицательной диагностики пигментного БКРК и меланомы. [119]. Авторы подчеркивают важность уточняющей диагностики БКРК в рутинные практики как дерматологов и онкологов, так и специалистов эстетической медицины.

Ультразвуковое сканирование

Данный метод довольно новый и очень редкий метод визуальной диагностики при дерматологических патологиях в РУЗ, использующий облучение интересующий участок посредством ультразвукового датчика с частотой 20 Гц, в основном в режиме [123]. Применяется для определения объема, глубины и характера повреждения кожи [122]. Авторы предлагают ультразвуковое сканирование как метод мониторинга лечебного процесса, как локального процесса (раннее выявление рецидивов), так установление регионарных и отдаленных метастазов [124].

Кожная томография - оптическая когерентная

Один из новых методов диагностики кожных патологий - оптическая когерентная томография (ОКТ) – в основе которого лежит принцип, аналогичный В-режиму ультразвукового сканирования, но с применением низкоинтенсивного света ближнего инфракрасного диапазона с мощностью 1–1,5 мВт [125]. В авторы усматривают высокий потенциал в скрининговых мероприятиях, однако низкая специфичность метода не позволяет его применять в уточняющих этапах диагностики злокачественных опухолей кожи. [117].

Лазерная конфокальная сканирующая микроскопия

Лазерная конфокальная сканирующая микроскопия (ЛКСМ) – единственный из существующих на данный момент неинвазивных методов диагностики, который позволяет получить изображение кожи с разрешением, приближенным к традиционной световой микроскопии. С помощью ЛКСМ проводится послойное изучение горизонтальных плоскостей ткани до 5 мкм с возможностью оценки толщины и архитектоники каждого слоя кожи, анализа их клеточного состава, васкуляризации сосочковой дермы, площади распространения и степени инвазии опухолевого конгломерата до верхних уровней сетчатого слоя дермы. Авторы проводят параллели между данными

ЛКМС с гистологическими типами, которые требуют своей дальнейшей разработки и внедрения [126, 129].

Таким образом, проведенный анализ литературы показал, что базальноклеточный рак кожи является патологией кожи с неординарной клинической картиной, разнообразными гистологическими формами и, соответственно, сложностями в диагностике и эффективности лечения. Поэтому комплексный подход к диагностике и разработке дифференциально-диагностических критериев позволит уменьшить частоту диагностических ошибок и выбрать адекватный метод лечения.

Дерматоскопия

Метод дерматоскопии (дермоскопия, эпилюминисцентная микроскопия), как наиболее доступный и сравнительно простой в применении, позволяющий на основании разработанных критериев не только во время заподозрить, но и в совокупности с клинико-anamnestическими данными с высокой степенью достоверности верифицировать неоплазию кожи. В частности, применение алгоритмов дерматоскопии помогает провести дифференциальный диагноз между доброкачественными и злокачественными опухолями кожи меланоцитарного происхождения, что облегчает верификацию пигментных форм БКРК [119,120,121].

Комплексная оценка клинико-anamnestических данных и результатов эпилюминисцентного исследования новообразования [120] позволяют даже в сложных клинических случаях на основании дерматоскопических признаков БКРК заподозрить данную нозологию непосредственно на приеме врача. Выделяют следующие дерматоскопические критерии БКРК:

- Серо-голубые глобулы
- Структуры в форме кленового листа или напоминающие велосипедные колеса
- Древовидно разветвленные сосуды
- Изъязвления

Технологический прогресс в купе с широкими возможностями IT-технологий облегчил как процесс получения качественной оцифрованной картинки, так и её интерпретирование (искусственный интеллект) и архивирование, ускоряя процесс формирования приемлемых алгоритмов диагностики [121].

Особое внимание следует уделять дифференциальной диагностике между меланомой и пигментной формой БКРК.

Самые большие пигментированные структуры, наблюдаемые при пигментном типе БКРК, имеют сине-серый цвет яйцевидные гнезда, описанные как четко очерченные, слившиеся или близкие сливные пигментированные яйцевидные или удлинённые структуры размером более глобулы и не тесно связаны с пигментированной опухолевой тканью. Гистологически они соответствуют хорошо выраженным, большим опухолевым гнездам с агрегатами пигмента, проникающими в дерму [130,131,132]. Сине-серые яйцевидные гнезда описаны у всех подтипов, за исключением поверхностного типа БКРК [131]. Сине-серые глобулы и точки меньше гнезд, выглядят хорошо очерченными, пигментированными, свободно расположенными, имеют круглую или овальную формы. Они гистопатологически коррелируют с небольшим опухолевым гнездом в сосочковом и / или ретикулярном слое дермы [125]. Сине-серые глобулы и точки можно увидеть при всех типах БКРК. Конкретный тип точек, описанных в БКРК - это точки в фокусе, термин используется для описания свободно расположенных четко очерченных маленьких серых точек, которые появляются резко в фокусе, отражая отложения свободных пигментов вдоль дермо-эпидермального перехода и / или меланофагов в папиллярном или ретикулярном слое дермы [130].

Кленовые листья - это выпуклые отростки, соединенные с общее основание, образуя листообразный узор на периферии опухоли, которые никогда не возникает из пигментированной сети или из смежных сливных пигментированных областей. Гистопатологически они соответствуют многоочаговым опухолевым гнездам содержащие агрегаты пигмента, связанные

друг с другом дольчатыми разрастаниями, локализующимися в эпидермисе и сосочках дерма. Области, похожие на кленовые листья, очень специфичны для БКРК, особенно для поверхностного подтипа [130,131,132]. Структура зоны спицевых колес состоит из четко очерченных радиальные выступы соединены с более сильно пигментированной центральной осью. Выступы обычно коричневые, но иногда синий или серый, а центральная ось темно-коричневая, черная или синяя. Они соответствуют опухолевым гнездам, расположенным в эпидермисе, характеризующийся пальцевидными выступами и центрально расположенная пигментация. Конструкции спицевых колес очень специфичны для БКРК, особенно для поверхностного подтипа [130,132]. Концентрические конструкции считаются вариациями спиц области колес чаще встречаются в поверхностном подтипе БКРК. Они определяются как шаровидные неправильной формы структуры с разным цветом и более темным центральным участком [130,132].

Сильно пигментированные БКРК могут иметь дерматоскопические признаки, связанные с меланоцитарными поражениями, такими как коричневые глобулы, мелкие высыпания или бело-голубая вуаль, что делает дифференциальный диагноз сложным [132,133].

По риску рецидива БКРК можно разделить на (120) гистологические подтипы низкого риска: узловой, поверхностный, инфундибулокистозный, фиброэпителиальный и [134] гистологический высокий риск подтипы: базосквамозная карцинома, склерозирующая / морфоидная, инфильтрирующий, БКРК с саркоматоидной дифференцировкой, микронодулярный [135]. Частота ответа различных подтипов на хирургическое вмешательство и безоперационные методы лечения значительно различаются.

В то время как безоперационные методы лечения, такие как имиквимод и фотодинамическая терапия рекомендуется как варианты первой линии для лечения поверхностного БКРК, хирургическое удаление остается лечение выбора для других подтипов, в том числе узловых, микронодулярный, морфеаподобный и инфильтрирующий БКРК. Хирургия Moch [139] является

золотым стандартом для повторяющихся БКРК с высоким риском, особенно в критических анатомических областях, потому что предлагает самые высокие показатели излечения [134,135]. Как следствие, различиями между низким уровнем риска и подтипы высокого риска имеют важное терапевтическое значение. Было показано, что дерматоскопические структуры коррелируют с морфологическими критериями, наблюдаемым в гистопатологии. Как следствие, разные гистологические подтипы демонстрируют разные дерматоскопические паттерны [130, 131, 132,136, 137, 138]. В дальнейшем более подробное описание дерматоскопии – её история, варианты оборудования, алгоритмы исследования и др. будут подробно описаны в нижеследующих главах.

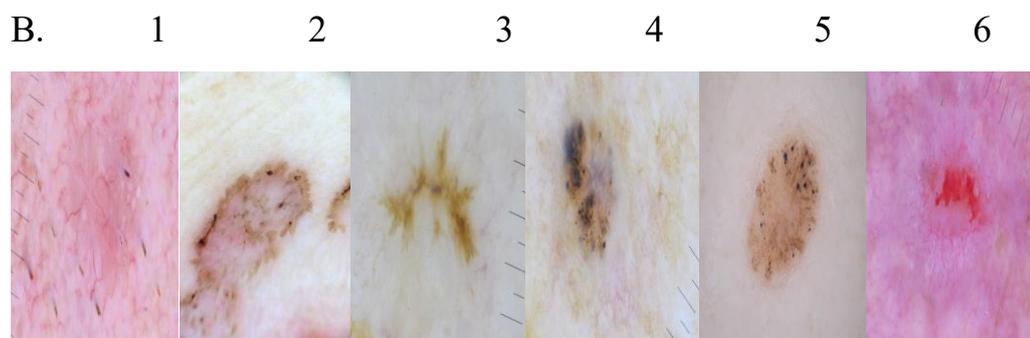
Клинико-дерматоскопический анализ базальноклеточного рака кожи

В нашем исследовании мы использовали дерматоскопический алгоритм описания Menzies и соавторы [137], который основана на отсутствии пигментированной сети и наличие не менее одного из шести положительных морфологических признаков БКРК:

- 1-ветвящиеся «древовидные» телеангиоэктазии,
- 2-области по типу колеса со спицами,
- 3-скопление пигмента в виде кленовый листа,
- 4-сине-яйцевидные гнезда (сине-голубые овоидные структуры),
- 5-сине-серые глобулы,
- 6-изъязвление

А. 1 2 3 4 5 6





Рис№11. Схематические(А) и клинические(В) дерматоскопические признаки базальноклеточного рака кожи.

С использованием данного дерматоскопического алгоритма нами проведена дерматоскопия 70 пациентов, критерием отбора которых явился клинический диагноз базалиома. Из них у 51 пациентов подтвержден дерматоскопически диагноз БКРК. Последующее морфологическое исследование биопсийного материала установило, что в 4 случаях был установлен ложноположительный дерматоскопический диагноз; в 3 случаях установлена трихоэпителиома и в 1 трихофоликулема. Из 70 пациентов только у одного больного был установлен ложноположительный диагноз БКРК, гистологически оказавшийся гиперплазией сальной железы. В результате проведенного исследования, установлена чувствительность и специфичность метода дерматоскопии при диагностике БКРК в пределах - 95,4% и 92,6% соответственно.

Патогномические дерматоскопические признаки БКРК

- ветвящиеся «древовидные» телеангиоэктазии - Дерматоскопический признак, которому соответствует присутствие в исследуемом образовании расширенных, ветвящихся и извивающихся кровеносных сосудов различной длины. Данный признак считается специфическим для базалиомы. Сосуды в базалиоме расположены беспорядочно и разнонаправленны. Направление кровеносных сосудов от периферии образования к центру, равномерное их расположение по краям опухоли, разделение их в виде вилки считается одним

из характерных признаков кератоакантомы. В нашем случае данный дерматоскопический признак был патогномичен для всех клинических форм.

- области по типу колеса со спицами - спицевидные структуры представляют собой хорошо очерченные радиальные выступы от коричневого до серо-сине-коричневого цвета, исходящие от темно-коричневой центральной ступицы. Иногда радиальные выступы не видны, и вместо этого можно увидеть концентрическую глобулу, состоящую из круглой структуры с более темным центром в центре, который окружен коричневым ореолом пигмента. В отсутствие пигментной сети «спицы-колеса» с большой вероятностью указывают на базальноклеточный рак. Однако в наших исследованиях данный признак встретился только при пигментной клинической форме 71,4%.

- скопление пигмента в виде кленовый листа - листовидные области представляют собой серые, коричневые или синие блестящие дискретные луковичные структуры, не связанные с пигментной сеткой (бесструктурные). Они видны на краях пигментированной базальноклеточной карциномы, когда внутри них часто есть более темные участки (синие яйцевидные образования). Некоторые из них могут не очень походить на лист, и в этом случае они более известны как «бесструктурные области». Объединенные молью края солнечных лентиго также иногда кажутся листовыми. В нашем исследовании они были также патогномичны для пигментной клинической формы БКРК в 71,4%.

- сине-яйцевидные гнезда (сине-голубые овоидные структуры) - Голубые яйцевидные образования представляют собой большие дискретные пигментированные круглые, овальные или пулевидные синие образования, характерные для базальноклеточного рака. Когда конструкция имеет радиальные выступы, они называются «участками спиц». Они часто встречаются в листовых или бесструктурных областях. Синие пятна, которые иногда наблюдаются при меланоме, имеют неправильную форму, менее четко очерчены и выглядят не в фокусе. В нашем исследовании этот дерматоскопический признак встречался при всех клинических формах, за

исключением язвенной клинической формы. Редко встречался при солидной форме – 5,6%, довольно часто при пигментной – 71,4%, и был на 100% патогномичен при поверхностной и морфеаподобной формах.

- сине-серые глобулы представляют собой большие точки. Точки и шарики представляют собой локализованный пигмент. Цвет определяет их местонахождение: черные точки возникают из-за свободного меланина в роговом слое, коричневые глобулы возникают из-за узловых гнезд меланоцитов, а синие или серые точки возникают из-за меланофагов в дерме. Встречались при всех клинических формах за исключением пигментной формы. Частота встречаемости варьировала, достигая максимума при поверхностной (100%) и морфеаподобной форме (80%), и минимума при солидной (5,6%) и язвенной клинических формах.

Язвенная форма БКРК – возникает в виде небольшой полупрозрачной папулы, которая может быть желтой, розовой или жемчужной. Эпидермис истончается и растягивается по поверхности опухоли, и часто видно несколько телеангиэктатических сосудов. По мере увеличения поражения развивается центральная эрозия или изъязвление (рис. 3.20). Характерна история никогда не заживающей язвы. Установившаяся язва четко очерчена и, как правило, имеет выпуклый край.

Одной из форм язвенной БКРК отмечен при экзофитном росте с изъязвлением, с периферическим распространением. Дно язвенного образования как правило имеет блестящий гладкий восковый вид с дном плотной консистенции, покрытым истонченным эпителием с телеангиоэктазиями, легко кровоточащим при контакте (рис.12).



Рис.12 Язвенная форма (ulcus rodens) БКРК околоушной области слева.

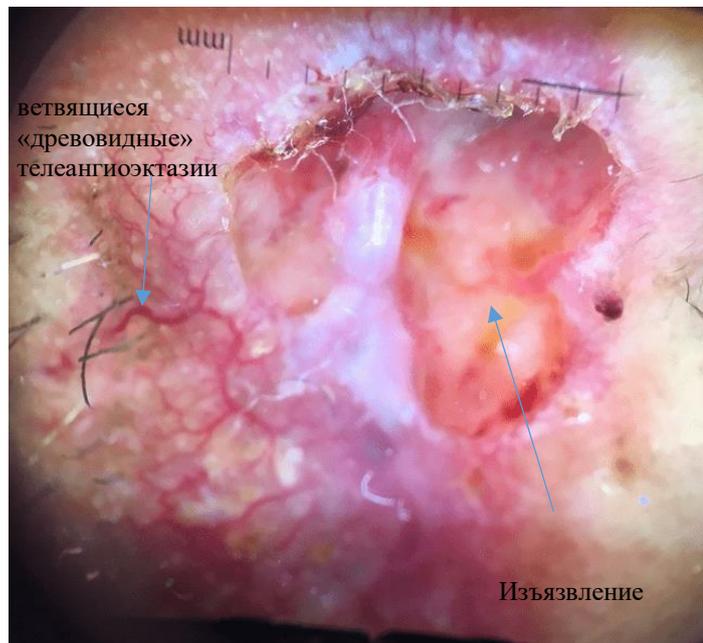


Рис. 13 Дерматоскопическая картина язвенной формы (ulcus rodens) БКРК околоушной области слева.

По мере своего роста, на поверхности опухоли, возникало изъязвление, не склонное к репарационной эпителизации (рис.13). При инфильтративных формах БКРК наибольшей агрессивностью опухолевой прогрессии отличались *ulcus terebrans* и *ulcus rodens*. Дерматоскопическая картина язвенной формы БКРК в 100% случаев обнаруживала сосудистые структуры, сине-серые овоидные гнезда — в 10% и изъязвление — в 95% случаев.

Патоморфологическая картина язвенной формы соответствовала нодулярному или инфильтративному гистотипу БКРК. *Инфильтративный гистотип БКРК* неправильной формой опухоли с нечеткими «расплывчатыми» границами, при этом, гнезда опухолевых клеток, как правило, в несколько слоев толщиной, в виде мелких комплексов, были вытянуты в различных направлениях. Отмечалось базофильная дегенерация и фиброз коллагеновых волокон. Опухолевые структуры были замурованы в собственную обильную строму и погружались вместе с ней глубоко в дерму. Более глубокий инвазивный рост сопровождался прорастанием опухолевых пластов в подкожную жировую клетчатку.

Морфеоформная БКРК это диффузный тип включает несколько паттернов, все из которых связаны с плохо разграниченной клинической границей. Прототипом является морфеоформная или склерозирующая базальноклеточная карцинома. Это плоский беловато-розовый налет, который кажется уплотненным и скованным и медленно увеличивается в течение нескольких лет (рис. 14). Эрозии, корки или изъязвления являются обычным явлением, при этом в центре поражения виден либо зарубцевавшийся, либо заживший регрессированный участок. Морфеоформные базальноклеточные карциномы, как известно, трудно поддаются лечению, поскольку патологическая протяженность опухоли часто значительно превышает клиническую картину.



Рис.14 Морфеоформная БКРК переносица лица

Дерматоскопическая картина морфеаформной формы БКРК в 100% случаев содержала сосудистые структуры в 100% случаев отмечены синесерые овоидные гнезда, в несколько меньшей степени множественные синесерые точки – 80% (рис. 15). Среди сосудистых структур встречались извитые сосуды, сосуды в виде шпильки, сосуды в виде запятой, короткие тонкие телеангиэктазии, сосуды в виде точки, клубочков, линейные нерегулярные сосуды.



Рис. 15 Дерматоскопическая картина морфеаформной БКРК.

При гистологическом исследовании, морфеаформная БКРК, подобно инфильтрирующему типу, состоит из тонких нитей и гнезд базалоидных клеток, демонстрирующих только ограниченный периферический палисад. Окружающая строма плотная и склеротическая, вызывая затвердевший вид, клинически напоминающий морфею (рис. 16). Нередко характерно обширное распространение и периневральная инфильтрация.



Рис. 16. Гистологическая структура морфеаформной БКРК. Окраска гематоксилином и эозином; x100.

Поверхностный БКРК (рис. 17). Поверхностная БКРК представлена в основном на туловище в виде медленно увеличивающегося чешуйчатого красного пятна, которое обычно присутствует в течение многих лет. Поражения, особенно множественные, клинически можно принять за псориаз. Поверхность в центре поражения иногда может быть эрозирована, но чаще она остается нетронутой. При внимательном осмотре иногда обнаруживается ажурная прокатанная тонкая полупрозрачная кайма, что значительно облегчает постановку диагноза. Множественные поверхностные БКРК являются известным осложнением приема мышьяка (а также актинического кератоза и болезни Боуэна).



Рис.17 Поверхностная форма БКРК плечевой области справа.

При поверхностной формы базальноклеточного рака дерматоскопическая картина в 100% случаев содержала сосудистые структуры, сине-серые овоидные гнезда — в 100% и множественные сине-серые точки — в 100% случаев (рис. 18).

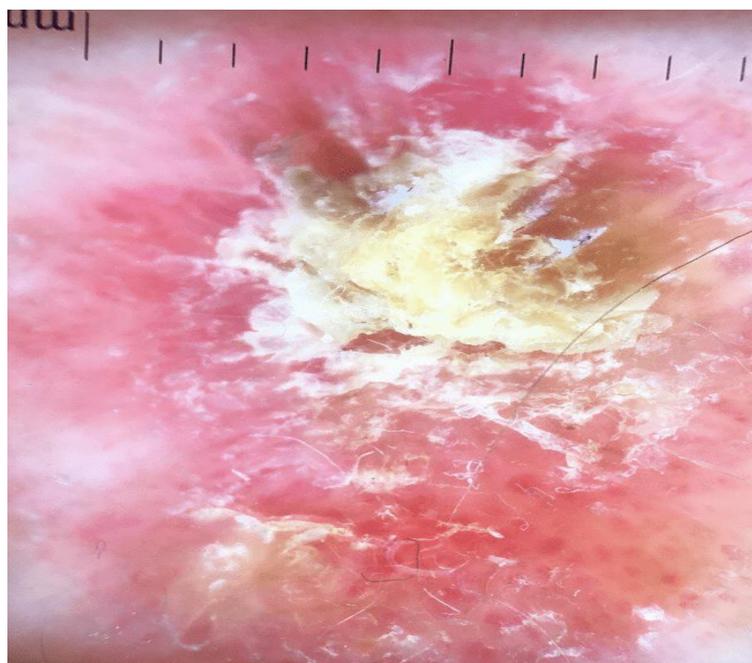


Рис. 18 БКРК поверхностная форма, дерматоскопическая картина

Поверхностная БКРК (ошибочно называемая мультифокальной БКРК) морфологический выглядит как четко изолированные базалоидные дольки, выступающие из нижнего края эпидермиса (рис. 19). Однако на самом деле дольки взаимосвязаны и обычно не дифференцируются, но могут стать инвазивными. Часто бывает довольно сложно определить боковые границы этого варианта, и поэтому рецидивы довольно часты.

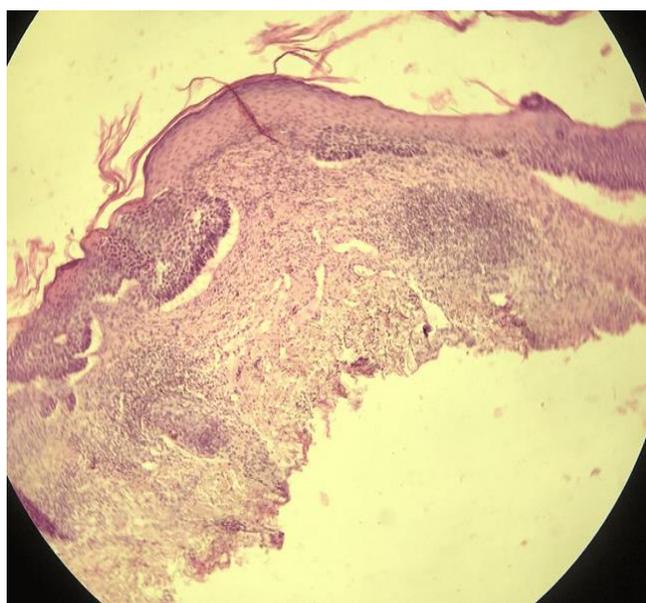


Рис. 19 Патоморфологическая картина поверхностной формы БКРК плечевой области справа.

Пигментная форма БКРК. Как поверхностная, так и узловая форма БКРК может содержать пигмент, который распределен неоднородно или равномерно и поэтому может вызывать клиническую путаницу с меланомой - пигментной базалиомой (рис.20).

Дерматоскопическая картина пигментной БКРК. Ветвящиеся «древовидные» телеангиоэктазии (100%), области по типу колеса со спицами (71,4%), скопление пигмента в виде кленового листа (71,4%), сине-яйцевидные гнезда (сине-голубые овоидные структуры) (71,4%) сине-серые глобулы (0%) и изъязвление (28,6%) чаще всего наблюдались при пигментной форме БКРК (рис. 21).



Рис. 20 Пигментная форма БКРК в области лба лица.

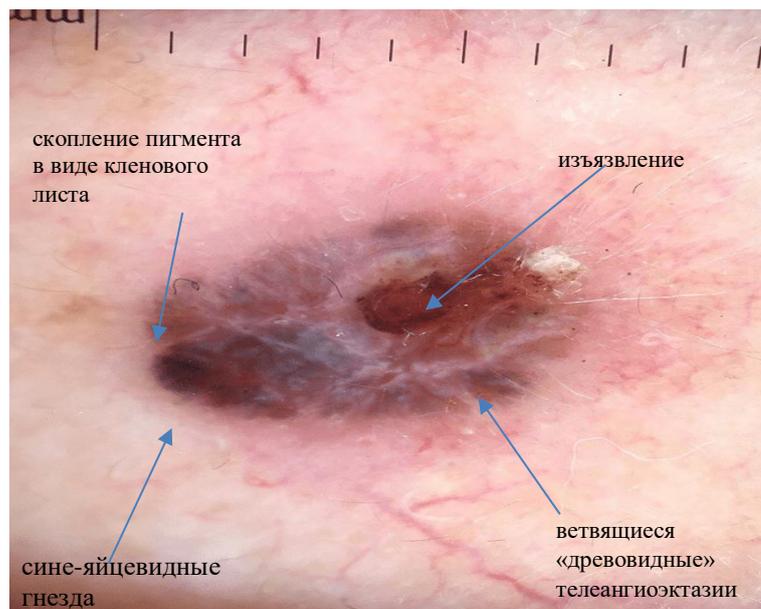


Рис.21 Дерматоскопическая картина пигментной формы БКРК.

Патоморфология пигментной БКРК. Пигментация при базальноклеточной карциноме может присутствовать как в дендритных меланоцитах, так и в стромальных макрофагах (рис.22). Ее единственное значение заключается в неправильной клинической интерпретации опухоли

как меланомы. Иногда может быть очевиден гемосидерин. Механизм увеличения пигментации неясен.

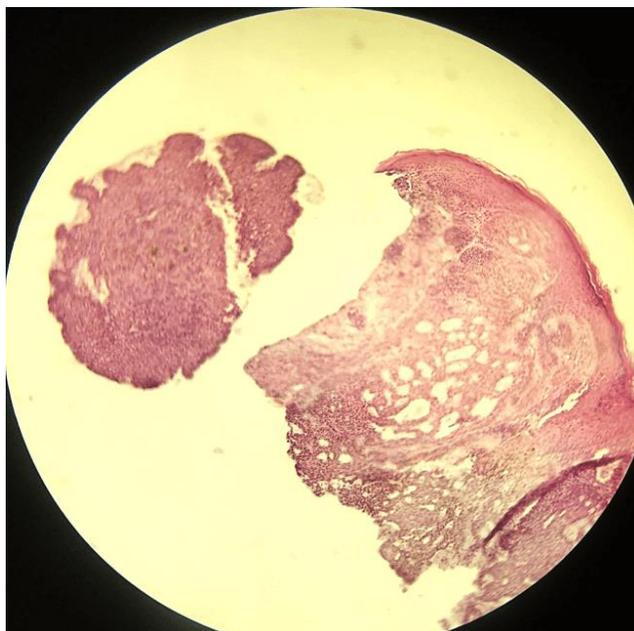


Рис. 22 Патоморфологическая картина пигментной формы БКРК.

Дерматоскопическая картина узловой формы БКРК приведена на рис. 24. При узловой форме БКРК скуловой области лица слева в 100% случаев обнаруживались сосудистые структуры хорошо видные на рис. 23, формирующие древовидные гнезда сине-серого цвета в 5,6%, и в том же объеме (5,6%) случаев отмечены сине-серые точки во множественном количестве (рис.24).

Среди сосудистых структур встречались древовидные сосуды, извитые сосуды, сосуды в виде шпильки, сосуды в виде запятой, короткие тонкие телеангиэктазии, сосуды в виде точки, клубочков, линейные нерегулярные сосуды.



Рис. 23 Узловая форма БКРК скуловой области лица слева.

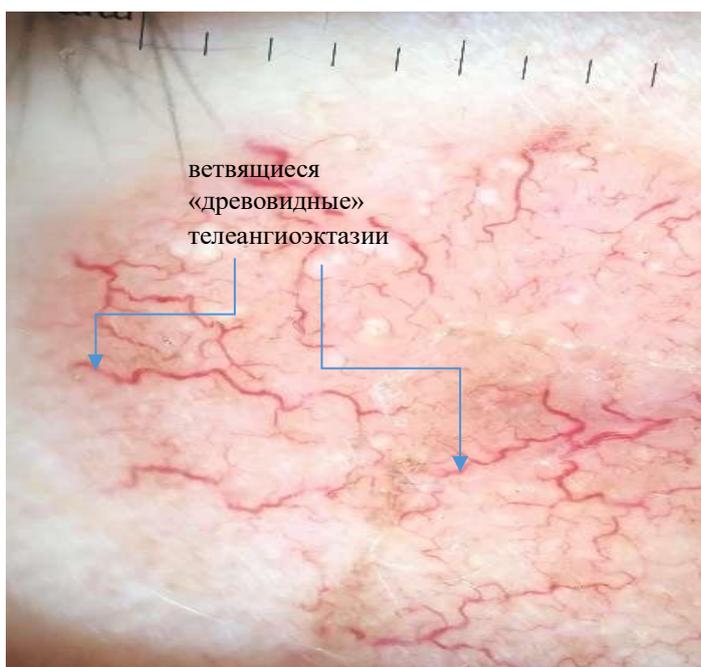


Рис. 24 Дерматоскопическая картина узловой формы БКРК.

Гистологически узловой вариант роста был представлен солидным гистотипом, четко очерченной бляшковидной опухолью, из солидных, аденоидных, кистозных гистологических структур с характерным палисадникообразно расположением периферических опухолевых клеток с ретракционной щелью (рис. 25).

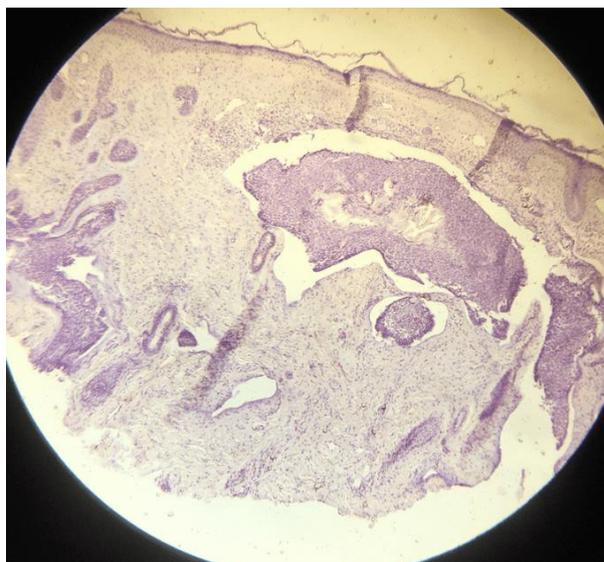


Рис. 25 Гистологическая структура нодулярной БКРК. Окраска гематоксилином и эозином; x100.

При исследовании гистологического среза границы опухолевого узла обычно визуализируются уровни придатков кожи, с характерным экспансивным ростом базалиоцитов с выраженными признаками инвазии и деструкции прилежащих тканей. Опухолевая паренхима как правило представлена базалоидными клетками расположенных в виде гнезд, на фоне скудно представленного стромального компонента, в виде тонких прослоек между опухолевыми эпителиальными комплексами, а также по периферии узла, как показано на рисунке 25.

При анализе встречаемости дерматоскопических критериев, каждая клиническая форма БКРК имела свою частоту (см. табл. 5).

Дерматоскопические признаки БКРК	Клинические формы БКРК (n=53)				
	Солидная	Язвенная	Поверхностная	Пигментная	Морфеаформная
1-ветвящиеся «древовидные» телеангиоэктазии	18 (100%)	20 (100%)	3 (100%)	7 (100%)	5 (100%)
2-области по типу колеса со спицами	-	-	-	5 (71,4%)	-
3-скопление пигмента в виде кленовый листа	-	-	-	5 (71,4%)	-

4-сине-яйцевидные гнезда (сине-голубые овоидные структуры),	1 (5,6%)	-	3 (100%)	5 (71,4%)	5 (100%)
5-сине-серые глобулы	1 (5,6%)	2 (10%)	3 (100%)	0,0	4 (80%)
6-изъязвление	-	19 (95%)	-	2 (28,6%)	-

Таблица № 5. Частота дерматоскопических признаков при различных клинических формах БКРК

Примечание: из 51 больного БКРК у 3-х выявлено первично

Резюме

Проблема эффективной диагностики, как основы дальнейшего эффективного лечения базальноклеточного рака кожи - самой часто злокачественной опухоли кожи в человеческой популяции, приобретает важное значение. В данной главе представлены данные по эпидемиологической ситуации по раку кожи, при этом отмечены ряд методических недостатков, имеющих место при сборе информации, приведших к искусственному многократному занижению республиканских показателей заболеваемости и разброса данных от 3,2 случаев на 100 тысяч населения в 2017 году по Республике РУз и 17,6 – г. Ташкент. В плане исчерпывающего исследования состояния заболеваемости БКРК, выбран г. Ташкент с развитой информационной сетью «Канцер-регистра», позволяющего всесторонне изучить гендерные, возрастные, этнические факторы. Город был тщательно изучен в плане заболеваемости БКРК, выявлены предполагаемые канцерогенные факторы, влияющие на высокие цифры БКРК связанные с экологическими проблемами. Данные «Канцер-регистра» позволили клинически описать все случаи первичного БКРК за 2 года 2018-2019 гг., установлен подавляющее превалирование ранних стадий над запущенными. По результатам пересмотра гистологических препаратов

архива ТГФ РСНПМЦОИР, проведено гистопирование постфактум, для проведения дальнейшего гистотипирования. Для данного исследования были доступны лишь 358 случаев первично зарегистрированных БКРК по г.Ташкенту за 2018-2019 гг. Выбранная группа была подвергнута многоплановому исследованию: в увязке с гендерно-возрастной и этнической характеристиками, стадийности процесса, локализации и длительности анамнеза. Установлены средние величины со среднеквадратическим отклонением каждого показателя. Таким образом, получена среднестатистическая картина БКРК на территории г.Ташкента.

Следующее исследование было посвящено изучению возможности дерматоскопической диагностики БКРК, в контексте выработки стандарта ранней уточняющей диагностики.

В данной главе представлен междисциплинарный подход в клинической, дерматоскопической и морфологической диагностике БКРК, на нескольких отдельных группах больных. Разработана оптимальная система клинических форм БКРК с дермоскопическими паттернами, для применения в ежедневной практике специалистов, позволяющая на доинвазивном этапе определить тактику дальнейшего эффективного лечения.

Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности БКРК

Впервые БКРК, как было отмечено выше, был описан Лондонским хирургом Джейкобом в 1827 г. [75,82], при котором опухоль, зародившись в области верхнего века, разрушила подлежащие ткани с фатальным проникновением в полость черепа. Обстоятельства усложняются коварностью начала заболевания, маскирующегося под тот или иной дерматоз или доброкачественное новообразование. Онкологи стандартизировали этапы развития рака кожи (в том числе и базалиом), в стадиях онкологического процесса, отраженного в Международной классификации онкологических

заболеваний (МКБ-О), создание и совершенствование которой проводилась на базе Американского объединенного комитета по раку [111]. Эта настольная книга онкологов, регулярно обновляется под эгидой ВОЗ, с примерной периодичностью в 5 лет. Последнее обновление МКБ-О начато в 2012 и завершено к 2018 году. Крайний срок официального приема к практике 2027 год. Однако и эта редакция страдает от недостатка в отношении БКРК. Опухоль не выделяется в отдельную подрубрику, и идет в общей графе прочие раки. Классификации гистотипов также требует обновление.

Клинические типы БКРК уже на первой стадии процесса отличаются вариабельностью, не только клинических проявлений, но, что самое немаловажное, агрессивностью течения, подходами в лечении и прогнозом дальнейшего безрецидивного течения. Именно они подразделяются дерматоонкологами на несколько клинических форм, перечень которых варьирует как по авторам [85,86,90,92,93,94,104], так и от страны к стране (США, Бразилия, Россия и т.д.). Отсутствие единой номенклатуры как в определении клинических форм БКРК, так и в подразделение по гистологическим типам, усугублённое рядом объективных факторов искажающих первоначальную картину (поздняя обращаемость больных, патоморфоз после нерадикального лечения и т.д.), усложняют выбор эффективной тактики лечения. Пересмотр, с учетом мирового опыта, клинико-диагностических параметров на основе единой терминологической базы, обеспечит оптимизацию процессов диагностики и лечения опухолей в онкодерматологической практике [77].

Анализ литературы, посвященной БКРК выявил существование 10 видов клинических форм практикующиеся у различных авторов как Старого, так и Нового света.

СТРАНА	ГОД	АВТОР	КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ									
			УЗЛОВАЯ (синонимы: нодулярная, солидная)	Поверхностная	Микронодулярная	Инфильтративная	морфеоподобный или рубцовая, склерозирующая	Пигментная	Язвенная	Метастатический рак	ФИБРОЭПИТЕЛИОМА ПИНКУСА	СИНДРОМ ГОРЛИН-ГОЛБЦА
США	2006	A Neil Crowson	50ДО 79%	15%			ОТ5ДО10%					*
	2015	Alexander G. Marzuka, oth	21	17,4	14,5	7,4	1,1					
Россия	2006	Ш. Х. ГАНЦЕВ	*	*			*		*			
	2014	Е.С.Снарская	76 %	19 %	*		0,5		2	2,5	*	
Болгария	2013	Любомир А. Дурмишев и др	60- 80 %	*	*	*	*	*			*	
Франция	2008	Bernard	38.4 %	50.7 %			8.3%	*	2.6 %		*	
Аргентина	2005	Lascano	66.3 %	29.6 %			3.1%	*	1.0 %		*	
Бразилия	2006	Mantese	66.5 %	7.4 %			12.5 %	13.6 %	*		*	
	1995	Sobral Filho	86.9 %	0.6 %			6.8%	5.7 %	*		*	
	1987	Minelli	75.9 %	1.9 %			8.8%	12.2 %	1.2 %		*	

Примечание: * – в источнике есть описание гистотипа, но цифровые данные не предоставлены

Таблица №6. Виды классификаций клинических форм БКРК в разрезе стран.

При описании клинических форм мы будем обобщать данные всех авторов, для получения наиболее всестороннего освещения вопроса [16,73,79,80,81].

Узловая форма БКРК – наиболее частая форма, достигающая по мнению многих авторов до 80% всех БКРК. Локализуясь на видимых частях тела (90% на голове) [73], представляет собой изначально мелкий экзофитный узелок бледно-розового цвета, окруженный сетью телеангиоэктазий, видимых при дерматоскопии. В отсутствии иммуносупрессивного состояния, отличается медленным ростом. Со временем он увеличивается в размере, в центре появляется впадина (место будущего изъязвления). Язвенная форма является

логичным продолжением узловой, что дало повод многим авторам исключить её из списка клинических форм [73,79,81].

Морфеаподобная, склеродермоформная, рубцующаяся клиническая форма БКРК характерна гнёздами и скоплениями опухолевых очагов окружены толстой фиброзной стромой и представлена в виде инфильтрированного налета со слегка блестящей поверхностью и нечеткими границами. Иммуногистохимия показывает экспрессию альфа-актина гладких мышц в опухолевой строме, отличается более агрессивным ростом, в виде эндофита, «втягивающая» ровную поверхность кожи в подлежащие ткани, разрушая и замещая их злокачественной склерозированной тканью. Логическим продолжением этой клинической формы является инфильтративная БКРК, что дало право авторам не включать её в основной состав таковых [77]. Также авторы часто объединяют морфеаподобную форму с инфильтративной [80]. Однако болгарские коллеги [81] подробно описывают инфильтративную форму. Клинически, это беловатый, компактный, плохо выраженный налет, представляющий собой скрывающееся изъязвление. Наиболее распространенная локализация - в верхней части туловища или лица, редко возникает парестезия или гиперестезия как символ периневральной инфильтрации, особенно когда опухоль локализована на лице. Эта клиническая версия часто недооценивается при оценке границ хирургического удаления [16].

Микронодулярный базальноклеточный рак - клинически обнаружены повышенные или плоские инфильтрированные опухоли. Они редко изъязвляются и имеют желтовато-беловатый цвет, когда они плоские, якобы четкие очертания и толстые при пальпации. Наиболее распространенной локализацией является кожа спины. По гистологии эта опухоль демонстрирует маленькие округлые узелки базалоидных клеток и минимальный частокол [73].

Поверхностный базальноклеточный рак - эта версия встречается в виде эритематозной бляшки от 1 мм до 10 см и более. До 10-30% случаев этого

вида базальноклеточного рака располагается на коже тела. Имеется эритематозная плоскоклеточная бляшка с четкими границами, жемчужным краем, поверхностной эрозией, без тенденции к инвазивному росту. Области регрессии представлены в виде бледных участков с фиброзом. Дифференциальный диагноз включает болезнь Боуэна, псориаз или экзему. Многочисленные поверхностные очаги БКРК часто встречаются в случае воздействия мышьяка [43].

Поверхностная форма БКРК является злокачественной эпителиальной опухолью кожи, обладающей наиболее благоприятным профилем течения и наименее агрессивной морфологической структурой среди всех его известных форм. Медленный многолетний рост, низкий деструктивный потенциал, который в поздних стадиях развития проявляет выраженную склонность к инфильтрации и деструкции с формированием очагов изъязвлений – характерная клиника данной клинической формы БКРК. Авторы выделяют некоторую повышенную агрессивность поверхностных форм с мультицентрической характером роста, при локализации в области туловища – спина, грудная клетка [106]. Поверхностная БКРК чаще локализуется на конечностях и туловище, чем в области головы шеи, выявляется у женщин больше у женщин (почти 2 раза). Авторы рассчитали интенсивный показатель у женщин 371,6 и у мужчин - 185,8. Стадийная структура наиболее благоприятная с преобладанием первичной регистрации ранних форм – до 80,3% в пределах T1N0M0 по TNM-классификации опухолей. При анализе гендерного превалирования локализаций поражения, авторы отмечают что у женщин преобладание поражение БКРК области головы-шеи (72,7% и 61,2%), а у мужчин на теле и конечностях (38,8% и 27,3%).

Педжетоидная эпителиома Литтля рассматривается современными авторами как редкая разновидность БКРК. При этом особенно выражен центробежный рост, с склонностью к трансформации в более агрессивный вариант БКРК – нодулярный. [83,106].

Пигментная форма базальноклеточного рака, в данном случае пигментация может быть обнаружена в различных клинических версиях базальноклеточного рака, включая узловой, микронодулярный, мультифокальный и поверхностный БКРК, а цвет варьируется от темно-коричневого до черного. Клинически данная форма БКРК является камнем преткновения для клиницистов, только тщательное гистологическое исследование может отличить её от меланомы [107,108].

Фиброэпителиома Пинкуса - опухоль обычно возникает как повышенные розовые или эритематозные узелки, которые могут напоминать себорейный кератоз или акрохордон. Повреждения единичные, редко многочисленны, наиболее распространенное место на коже спины и особенно поражает женщин. Дифференциальный диагноз включает актинический кератоз, кератоакантому, себорейный кератоз, плоскоклеточный рак и т.д. Наиболее частая локализация отмечена на открытых к инсоляции участках головы, шеи, конечностях [59]. Наиболее прогностически опасное поражение Н-зоны лица, отличалось высокой частотой рецидивов, и вело к летальному разрушению жизненно важных органов. [77]. Закрытые области туловища поражались чаще поверхностной и нодулярной формой, достигало до 17% всего объема БКРК [109].

Метатипический рак (МТР)— часто называется некоторыми авторами базосквамозный, клинически представляет собой промежуточную форму между нодулярной и поверхностной клиническими формами. Микроскопически кожный препарат представлен полем клеток раковых клеток характерных для БКРК, на фоне которого определяются вкрапления мелких очагов размножения клеток плоскоклеточного рака. Клинически мы также специалист видит промежуточную форму рака кожи между БКРК и ПРК, что обуславливает коварный скрытый дебют, и в дальнейшем быстрый и агрессивный инфильтративный рост с разрушением подлежащих тканей. Эта клиническая форма БКРК отличается от других болезненностью процесса, а сама опухоль кровоточивостью. Прогноз при этой форме БКРК отличается

частым рецидивированием - до 45,7% случаев. [77,83]. Хотя клиницисты часто путают МТР с язвенным БКРК, он от последнего отличается частым метастазированием. Таким образом, дифференцировку между этими клиническими внешне схожими вариантами БКРК возможно только гистологически [109,110]. В последние годы, на фоне роста ВИЧ-инфицированности, отмечено возникновение МТР у более молодого контингента, у которых он протекает в более агрессивном виде [141].

В конце обзора посвященному клиническим видам и течения БКРК, необходимо отметить возможность метастатического поражения. Хотя авторы единодушно принимают аксиому что «базалиома не метастазирует», в литературе казуистически появляются статьи о клиническом случае метастаза БКРК [103].

При анализе литературы посвященной БКРК, авторы подчеркивают прогностическую ценность, в плане биологического поведения опухоли и эффективности различных методов терапии БКРК, не только установления клинических форм, но и определения гистоморфологического типа опухоли.

Патогистологическая классификация БКРК

В отношении патогистологической классификации БКРК, в мире, как и в отдельных странах, нет единой классификации, что объясняется не столько разрозненностью мнений, сколько интенсивным поиском единого универсального стандарта номенклатуры такого клинически разнородного заболевания как БКРК. [83].

В России по данным одних литературных источников принята классификация по Апатенко [84], но последние методические рекомендации за 2018 год дают другую интерпретацию клинических форм БКРК [85], при котором они подразделяют все гистологические формы БКРК на недифференцированные или малодифференцированные БКРК (солидный, пигментированный, поверхностно-мультицентрический):

дифференцированные (аденоидная базалиома, трихобазалиома, базалиома с сальной и плоскоэпителиальной дифференцировкой, и сложные БКРК); особые формы БКРК (склеродермоподобная, фиброэпителиома Пинкуса, базалиома из стенки эпидермальной кисты).

W. Lever и G. Shaumburg 1990 г предложили гистологическую классификацию на основе характерных изменений клеток их типа и направления дифференцировки. Также как выше означенные авторы, гистотипы разделены одноименные группы (дифференцированные, недифференцированные и особые формы). Были исключены редкие формы БКРК, и включены новые варианты опухолей [111]. Другие авторы включают в группу дифференцированных опухолей аденоидный, кератотический, кистозный, гранулярный и адамантиномоподобный варианты; а в недифференцированных включили солидный, пигментный, склеродермоподобный (морфея) и поверхностный [77,111].

Российские специалисты предлагают сохранить разделение БКРК на дифференцированные формы (базалиомы с потовой, сальной и пилоидной дифференцировкой) и недифференцированные (аденоидную, солидную, поверхностную, морфеоподобную), и не исключают возможность переходных форм. (Е.С. Снарская, 2003 г.) [59]

Другие российские специалисты, привлекая к гистотипированию БКРК возможности иммуногистохимии, позволяющие выделять гистологические типы в зависимости от формы роста клеток, их функции и направления дифференцировки, при этом не формируя из них отдельные группы. Авторы выделяют следующие формы гистологических вариантов - поверхностную, мультицентрическую, солидную, аденоидную (либо аденокистозную), солидно-аденоидную, пигментированную, склеродермоподобную, БКРК с сальной дифференцировкой, с пилоидной дифференцировкой (трихобазалиома), с плоскоэпителиальной

(эпидермоидной) дифференцировкой и опухоль сложного строения (с наличием разного типа дифференцировки) (А.Н. Хлебникова (2000 г.) [89].

На основе ИГХ, другие авторы (Wade и A. Ackerman 1998 г.) [95], разработали свой вариант классификации, состоящую из 26 самостоятельных гистологических вариантов БКРК, также не формируя из них отдельные группы.

В 2006 году ВОЗ предложил свой вариант клинико-морфологической классификацией БКРК (Lyon, 2006) [90]: поверхностный, нодулярный (солидный), микронодулярный, инфильтративный, фиброэпителиальный, БКРК с придатковой дифференцировкой, базально-плоскоклеточный (метатипический) рак, кератотический, кистозный, аденоидный, морфеоподобный, инфундибулокистозный, пигментный и другие редкие варианты.

Известный дерматолог Т. Фицпатрика [57], отметив громоздкость предлагаемых клинико-морфологических вариантов классификаций БКРК в повседневной практике, предложил ограничиваться клинической классификацией БКРК, остановившись всего на пяти клинических формах: опухолевую, язвенную, склеродермоподобную, поверхностную и пигментированную. Другие авторы так же солидарные с самодостаточностью только клинической классификации предлагают расширить базу клинических вариантов БКРК (Т.П. Пискалова) [92]: опухолевая с тремя разновидностями (экзофитная, папиллярная и нодулярная), язвенная, поверхностная, пигментная, склеродермоформная (саморубцующаяся) и кистозная. Р. Райчев и В. Андреев [93] выделяли две разновидности поверхностной формы БКРК — педжетоидную и эритематоидную.

Таким образом, в современной практике гистологическая классификация не задействована, и наиболее часто используют клиническую классификацию Б.А. Беренбейна, А.М. Вавилова и В.В. Дубенского (2008 г.), выделяющих поверхностную, опухолевую, язвенную, пигментную и склеродермоподобную формы базалиомы [94].

Обзор гистологических типов базальноклеточного рака

Морфологическая диагностика является краеугольным камнем онкологической диагностики, основанием для разработки лечебной тактики, позволяющим определить прогноз заболевания после проведенного лечения – как безрецидивного, так и безметастатического. В отношении БКРК это положение особенно актуально в плане безрецидивного лечения, так как по опыту многих авторов, агрессивность этой опухоли проявляется в рецидивировании, частота которых иногда достигает до 41%, и вынудило онкодерматологов ввести понятие рецидивный БКРК. [86].

Гистологически под микроскопом специалисты описывают характерную картину - это комплексы, гнезда или тяжи базалоидных клеток со скудной, слабо базофильной цитоплазмой и округлыми или овоидными ядрами с грубым гранулированным хроматином. Тканевой полиморфизм проявляется в образовании относительно хорошо отграниченных опухолевых долек, различных по размеру и форме, с отличительной особенностью: у периферии клеточных комплексов выражена зона радиально расположенных более крупных клеток призматической формы с овальными слегка вытянутыми ядрами, образующими, так называемый, «частокол» или «палисад», наличие которого является одним из главных гистологических признаков базалиомы. Межклеточные мостики при световой микроскопии не определяются, но все же они присутствуют, хотя менее выражены, чем в клеточных комплексах дифференцированного плоскоклеточного рака или базального слоя нормального эпидермиса [73, 77, 79, 81, 85].

По мнению многих авторов именно гистотип БКРК определяет агрессивность, то есть биологическое поведение опухоли [59,73,77,79, 81, 85, 89, 92]. Первые попытки гистотипировать БКРК были начаты почти полвека назад Sloan и соавторы (1977 г.), представил первый вариант гистотипирования БКРК, при которых он выделял следующие гистотипические варианты: узловую (нодулярную), поверхностную, инфильтративную, инфильтративно-нодулярную (Табл. №7). С тех пор было

разработано несколько классификаций гистотипов БКРК, на основе которых ВОЗ разработал общее положение о гистотипировании в которые были добавлены к нодулярному, поверхностному и инфильтративному ещё микронодулярный, фиброэпителиальный, метатипический (базосквамозный), кератиноцитарный, а также БКРК гистотип с аденоидной дифференциацией. Как только вышел стандарт, он подвергся критике. Столь востребованный в современной морфологической практике аденоидный, пигментный и склерозирующие типы (Weedon, Rosai, Patterson-2006), были не включены в классификацию ВОЗ. Не включен в классификацию и метатипический рак по мнению ряда авторов имеющие отношение к БКРК (Weedon, Patterson, Е.С.Снарская -2014). Некоторые авторы рекомендуют выделять кистозный вариант БКРК, более того дополнительно отдельно рассматривают инфильтративно-кистозный тип БКРК (Weedon, Rosai-2004). Patterson в 2006 года редакции предложил базосквамозный гистотип БКРК, в то время как Sexton, Rippey и Weedon настаивают на выделении смешанного варианта БКРК.

Sloan	Sexton	Rippey	Weedon	Rosai	WHO	Patterson
1977	1990	1998	2002	2004	2006	2006
нодулярная	нодулярная	нодулярная,	нодулярная	микронодулярная	нодулярная	нодулярная
поверхностная	поверхностная	поверхностная	поверхностная	поверхностная	поверхностная	поверхностная
инфильтративная	инфильтративная	инфильтративная	including sclerosing	инфильтративная	инфильтративная	инфильтративная
нодулярная с инфильтративными краями	микронодулярная		микронодулярная	микронодулярная	микронодулярная	
			фиброэпителиальная	фиброэпителиальная	фиброэпителиальная	фиброэпителиальная
			базосквамозная	базосквамозная	базосквамозная-метатипическая	базосквамозная

			кератиноцитарная	кератиноцитарная	кератиноцитарная	кератиноцитарная
			пигментная	пигментная		пигментная
			Инфиндибуло-кистозная	Инфиндибуло-кистозная	с придаточной дифференцировкой	
			аденоидная	аденоидная		аденоидная
			кистозная	кистозная		
	склерозирующая		склерозирующая	склерозирующая		склерозирующая
			метатипическая	чисто клеточная		метатипическая
	смешанная	смешанная	смешанная			базосебоцеозная

Таблица №7. Интерпретация гистологического типирования БКРК по авторам.

В ретроспективном исследовании изучения архивного материала (клиника МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Россия, 1997), эмпирически установлена структура встречаемости гистотипов БКРК [104] – солидный - 45,8%, солидно-аденоидный – 13,8%, метатипический – 10,4%, аденоидный и поверхностно-мультицентрический по 9,5%, склеродермоподобный – 6,9%, сальной – 4,3% и пиллоидной дифференцировкой – 3,4%, солидный с участками морфеа – 3,2%,

Как видим имеет место подавляющее преобладание солидного гистотипа 45,5%. В таблице не обозначен пигментный гистотип, в то время как смешанные типы (солидный в сочетании с другими, морфеа), подробно расписаны.

Мы опишем наиболее часто встречающиеся описания морфологических типов БКРК, гистосрез которого получают по рутинной технологии с окрашиванием гематоксили-эозин [79].

Нодулярный (солидный,узловой) гистологический тип

Узловой базальный большие узловатые агрегаты базалоидных кератиноцитов, окрашенных в темно-синие цвета присутствует по всей дерме. Хорошо видны периферические палисадниковые структуры и расщелины [59]. Для этой формы БКРК характерны большие гнезда базалоидные клетки в папиллярной или ретикулярной дерме, сопровождающиеся перетуморальной ретракцией стромы и периферических клеточных «частоколов». Могут присутствовать изъязвления. Кистозные пространства может развиваться внутри более крупных островков опухоли вторично по отношению к некрозу. Если муцин скапливается в этих центральных пространствах, опухоль может быть именуется нодулокистозом.

Поверхностный гистологический тип под микроскопом представлен: базалоидными агрегатами, исходящие из эпидермиса и растущие вдоль оси параллельно эпидермису. Присутствуют периферические частоколы и расщелины. При поверхностном БКРК базалоидные клетки пролиферируют вдоль ось параллельна поверхности эпидермиса и не более глубже сосочкового слоя дермы. Щелевидное втягивание палисадных могут наблюдаться базальные клетки из расположенной ниже стромы. Эти опухоли можно охарактеризовать как мультифокальные, если: присутствуют множественные дискретные очаги пролиферации. Эти фокусы, однако, кажутся соединенными в виде сети, но они мультифокальными.

Морфеоформный гистологический тип: небольшие неправильные (с острыми углами) язычки базалоидных неопластических клеток, толщиной от одной до четырех, вкрапленные в сильно коллагенизированной строме. Типичная архитектурная модель роста морфеоформ БКРК - это нити базалоидных клеток от одной до пяти клеток толстые, простирающиеся между плотными коллагеновыми пучками. В опухоль плохо разграничена и может показывать обширную инвазию ретикулярной дермы и даже проникновение в подкожно-жировая клетчатка. Гистофотографии артефакт ретракции

встречается редко, а периферический палисаддинг отсутствует. В плотно пропластической и сильно коллагенизированной строме небольшие неправильные (остроугольные) языки неопластических базалоидных клеток, часто 1–4 клетки толщиной, встроены в ствол коллагена. Щелевидный ретракция может быть гораздо менее заметной, чем то, что видно на этом конкретный пример.

Инфильтративный гистотип: представлен мелкими агрегатами базалоидных клеток различных размеры и формы, многие с угловатым внешним видом, которые уменьшаются в размере от поверхностной к глубокой части новообразование. При инфильтративном росте БКРК наблюдаем тяжелую стромальную коллагенизация и проплазия стромальных фибробластов. Однако на выступах опухолей в виде «языков», проявляется примесь округлых узелков, крупных узелки с неправильными контурами и небольшими неправильными языками опухолевые клетки внедряются в фиброзную строму. Эти поражения почти неизменно возникают на поврежденной солнцем коже, морфологический признак солнечного эластоза.

Микронодулярный гистотип: маленькие узловатые нерегулярно расположенные агрегаты(гнезда) базалоидных неопластических клеток, окруженные клеточной миксоидной стромой. Между неопластическими агрегатами и стромой имеется очаговая щель.

Метатипический рак кожи, гистологически описан авторами [59] как сочетание озлокачествлённых базаллоидных структур с элементами плоскоклеточного рака – «роговые жемчужины». Отличается выраженной клеточным полиморфизмом и инфильтративными изменениями, что сочетается с агрессивностью роста опухоли. Базаллоидные структуры больше характерны для солидного и морфеоподобного гистотипа [73].

Инфундибулокистозный БКРК: гистоморфология представлена в виде нароста, в препарате полученным от более-менее молодого пациента, на гистопрепаратах имеет место полиповидный контур поверхности; «языки» базалоидной опухоли находятся в непрерывности с нижней поверхностью

эпидермиса на нескольких местах. В отдельных опухолевых гнездах видны цитоплазматические меланизация, важный критерий разделения БКРК от трихоэпителиомы и трихофолликуломы. Видна классическая щель - ретракция стромы.

Смешанный узловый и инфильтративный рост БКРК. Присутствует смесь округлых и неправильных очертаний гнезд опухолевых клеток, внедренных в фиброзную строму. По нашему опыту, это очень распространенная гистологическая форма БКРК.

Иммуногистохимические исследования

В последнее десятилетие иммуногистохимия (ИГХ) играет все более важную роль в рутинной диагностике, выборе тактики лечения и прогноза. Сложность диагностики кожных заболеваний, включая и онкологического характера, делает обязательным знания основных понятий ИГХ, которые требуются сегодняшним дерматопатоологам. Целая книга могла быть посвященным этой теме. В этом разделе будет дан только небольшой обзор использованию обычных иммуномаркеров (антител фенотипирования) в современной дерматопатоморфологической лаборатории.

С 2000-х годов появились попытки увязать гистотипы БКРК с иммуногистохимическими характеристиками [96,97,100,101,144,145], более востребованные в уточняющей диагностики меланомы. Новый перспективный метод - иммуногистохимия (ИГХ), объективно описывая биологические свойства опухоли, важен как для уточняющей диагностики, при дифференцировке между доброкачественной и злокачественной патологией кожи, плоскоклеточным раком и меланомой, также и при определении эффективной тактики ведения больного, для обеспечения окончательного излечения, без угрозы рецидивов. В последнее время для морфологической диагностики применяют метод иммуногистохимии (ИГХ), позволяющие выявить маркеры пролиферации (Ki-67, PSNA), обнаружить ген-супрессор

опухоли p53, а также другие онкогены. При агрессивных формах роста (склеродермоподобной) определить поведение опухоли поможет ИГХ выявление белков базальной мембраны, уточняющих ее целостность. Наличие разрывов в базальной мембране свидетельствует о худшем прогнозе. Прогностическим маркером является и E-cadherin, с которым связывают способность клеток к адгезии и количество молекул которого снижено при инфильтративных формах рака. [86]. Существует множество литературных исследований, в которых изучали экспрессию Ki67 в биоптатах БКРК. В большинстве исследований значения Ki67 были переменными в широких пределах, но большая часть БКРК была положительной на этот маркер [98,99,100]. Koseoglu R.D. и соавт. (2009 г.) указывает на уровень пролиферации Ki67, связанный с гистопатологическими параметрами БКРК, который имел более высокие значения при инфильтративных поражениях и имеющих обширный фиброз [101]. Ещё Nealy E и соавт. (1995 г.) указал на выраженную иммуноэкспрессию Ki67 в БКРК, ассоциировавшаяся с рецидивом опухоли [102]. Вариабельность иммуноэкспрессии Ki67 в различных исследованиях можно объяснить неоднородностью опухоли, которая иногда присутствует в БКРК и, требует внесения в рабочий протокол патоморфологических исследований для оценки агрессивности поражения, для обоснования индивидуального подхода в терапии БКРК. В обширной литературе нет однозначного мнения о дифференциально-диагностической ценности иммуномаркеров пролиферации Ki67 и апоптоза p53 и bcl-2 в случае БКРК, что бывает необходимым при гистотипировании БКРК [100].

Анализ клиническо-морфологического материала по БКРК

за 2015-2019 гг.

С целью разностороннего исследования состояния онкологических показателей БКРК, было изучено, по данным Канцер-регистра г.Ташкента, эпидемиологические особенности распространения БКРК в течении 5 лет-2015-2019 гг. Материалом для исследования послужили данные

ретроспективного обсервационного некомбинированного когортного исследования (современный дизайн медицинского исследования-2019), полученные данные из Канцер-Регистра г.Ташкента, включавшие паспортные данные онкологических больных, жителей г.Ташкента, зарегистрированных в 2015-2019 гг. на основе гистологически подтвержденного диагноза БКРК.

За пятилетний срок на учет в Канцер-регистр первично зарегистрировано 1241 случаев БКРК из них 1206 – солитарные опухоли и 35 первично-множественные БКРК. в целом у 1215 пациентов установлено первичное БКРК.

При раскладе 1241 случаев БКРК в возрастном срезе подтверждаются закономерности, освещенные в литературе: предрасположенность в пожилом и старческом возрасте, преобладание женщин над мужчинами, подверженность светлых фототипов (по Фицпатрику).

В литературе авторы единогласно считают абсолютный приоритет БКРК – взрослый возраст. Официально жизненные периоды взрослых подразделяются в соответствии с Возрастной Классификацией Всемирной организации здравоохранения установлено:

18 - 44 лет - молодой возраст,

45 - 59 лет - средний возраст;

60 - 74 года - пожилой возраст,

75 - 90 лет - старческий возраст;

старше 90 лет - долгожители.

В нашем исследовании все пациенты с БКРК распределены в соответствии с гендерно-возрастными различиями.

ВОЗРАСТ	20-29Л		30-39Л		40-49Л		50-59Л		60-69Л		70-79Л		80-89Л		90 Л	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
2015			2	1	3	2	12	18	27	39	33	56	15	32	1	5
2016	2	2	2	2	5	2	8	14	19	33	18	31	6	29	3	3
2017	2	2	3	6	3	5	16	23	33	36	44	55	19	36	3	13

2018	1		3	1	4	8	22	15	45	38	42	47	33	56	8	3
2019			1	3	2	1	9	12	15	31	33	33	10	29	3	9

Таблица № 8. Гендерная структура первично-зарегистрированных БКРК по возрастной шкале (ВОЗ).

При раскладе 1241 случаев БКРК в возрастном срезе подтверждаются закономерности, освещенные в литературе: предрасположенность в пожилом и старческом возрасте, преобладание женщин над мужчинами, подверженность светлых фототипов (по Фицпатрику). Узбекистан – страна молодых, так в 2019 году опубликован средний возраст Узбекистанца – 26,5 лет, в то время как в Германии он составляет 46,5 лет. По данным Worldometer проведено сопоставление демографических показателей нашей страны с одной из ведущих стран мира Германией [143]:

Демографические показатели	Узбекистан	Германия
население 2019 г.	32,9 млн	83,6 млн
Средний возраст	26,5	45,9
Средняя продолжительность жизни	72	82
уровень рождаемости на одну женщину	2,4	1,6
объем населения от 65 и старше	4,8	21,7

Таблица № 9. Демографические показатели возраста и рождаемости населения Узбекистана и Германии.

Как видим демографический потенциал Узбекистана заложен в высокой рождаемости, в то время как высокий уровень немецкой страховой

медицины обеспечивает высокий показатель средней продолжительности жизни – Узбекистан 75 года, Германия – 82 года. Все эти обстоятельства объясняет двойное опережения среднего возраста по Германии по сравнению с Узбекистаном: 45,9 лет и 26,5 лет. Одной из объяснения парадокса низких показателей заболеваемости БКРК в Узбекистане, является меньшая подверженность общемировой тенденции старения населения.

При анализе заболеваемости БКРК отмечены существенные различия в гендерных кривых возрастных пиков.

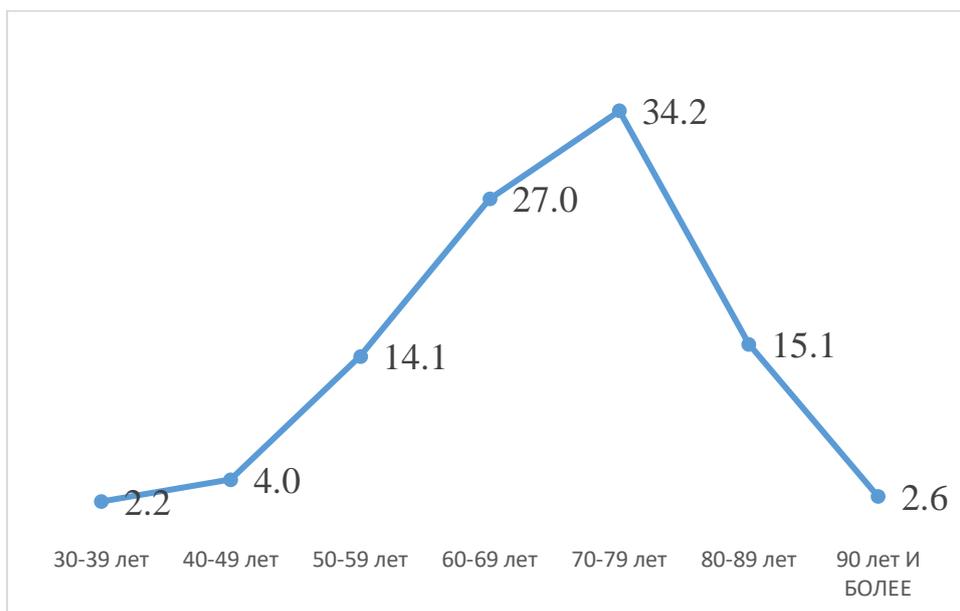


Рис.№ 23 Возрастная структура мужчин - жителей г.Ташкента зарегистрированных с БКРК 2015-2019 гг. (%).

Средний возраст пациентов составил $70,39 \pm 2,01$, а для мужчин и женщин ($68,45 \pm 11,31$) и ($71,56 \pm 4,8$) лет соответственно.

Как видно, на диаграммах возрастной пик у обеих полов приходится на возрастной интервал 70-79 лет. Однако у женщин он имеет более пологий тип, и частота встречаемости в возрастной группе 80-89 лет более высокая, чем у мужчин.

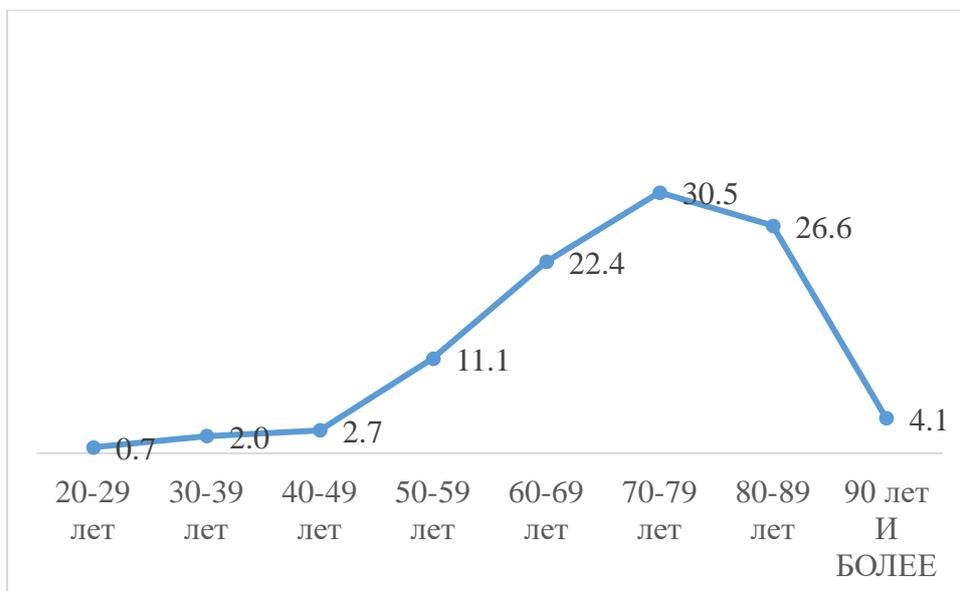


Рис.№ 24 Возрастная структура женщин - жительниц г.Ташкента зарегистрированных с БКРК 2015-2019 гг. (%).

При раскладе 1241 случаев БКРК в возрастном срезе подтверждаются закономерности, освещенные в литературе: предрасположенность к БКРК в пожилом и старческом возрасте, преобладание женщин над мужчинами, уязвимость светлых фототипов (по Фицпатрику).

БКРК имеет важную этническую составляющую, а именно, подверженность лиц европейской нации к фотоканцерогенезу. В случае популяции г.Ташкента – многонациональной столице Узбекистана, это проявляется в пике заболеваемости БКРК среди русского населения – 47,3% и представителей татарской нации – 12,8%. Сложный фототип среди узбекского населения, с преобладанием его «светлого» варианта среди горожан узбекской национальности (до 68% по данным ГОРСТАТ 2013 г.), обусловило второе место по встречаемости в зависимости от национальной принадлежности (Рис.25).

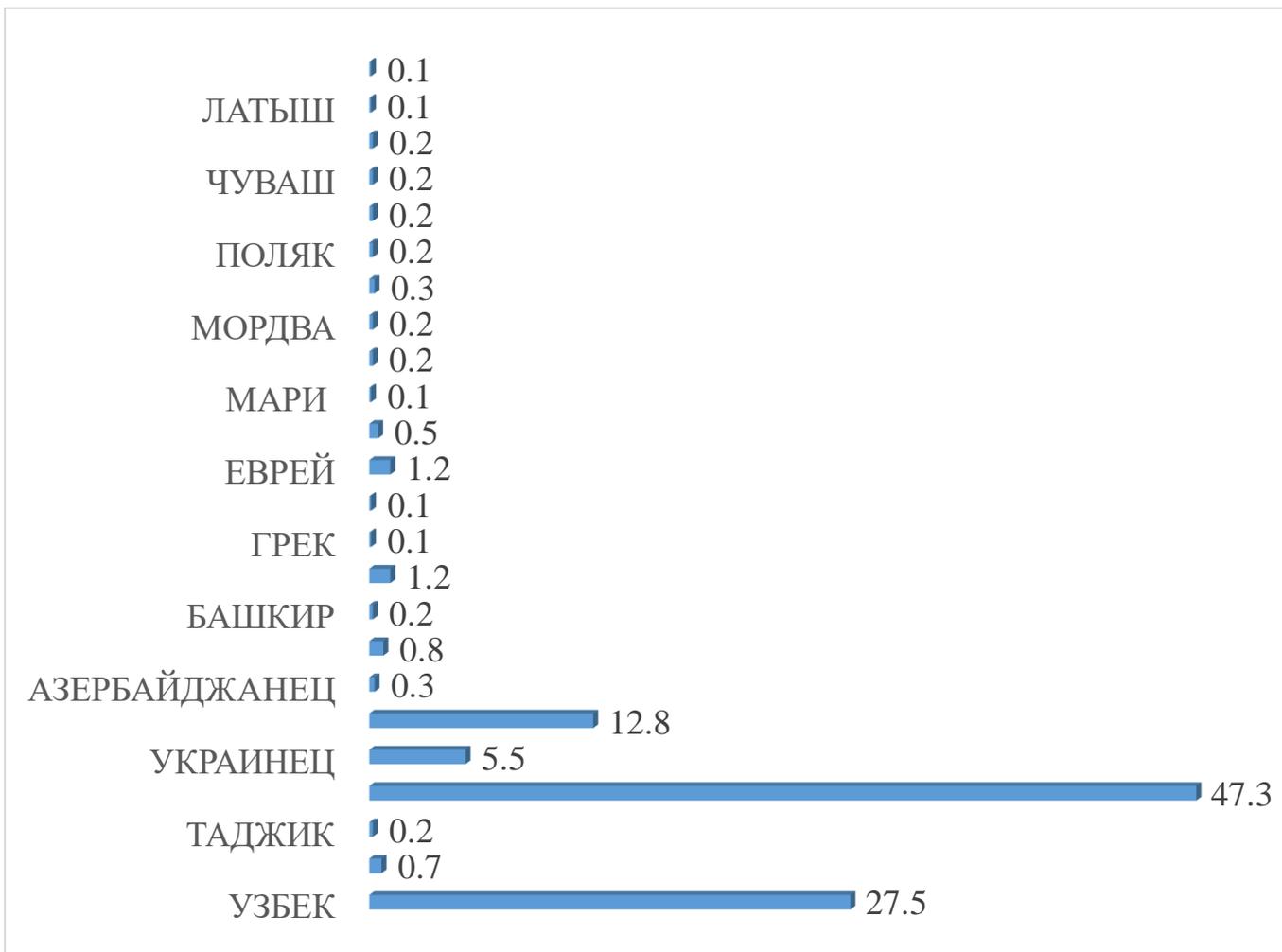


Рис.25 Этнический срез первичных больных БКРК 2015-2019 гг.

Город Ташкент 2015-2019 годов представлял собой мегаполис с населением в пределах 2,4 миллиона человек, состоящий из 11 районов, в которых преобладали различные этносы. Рис.26 Среднегодовая частота заболеваемости БКРК в зависимости от района г.Ташкента.

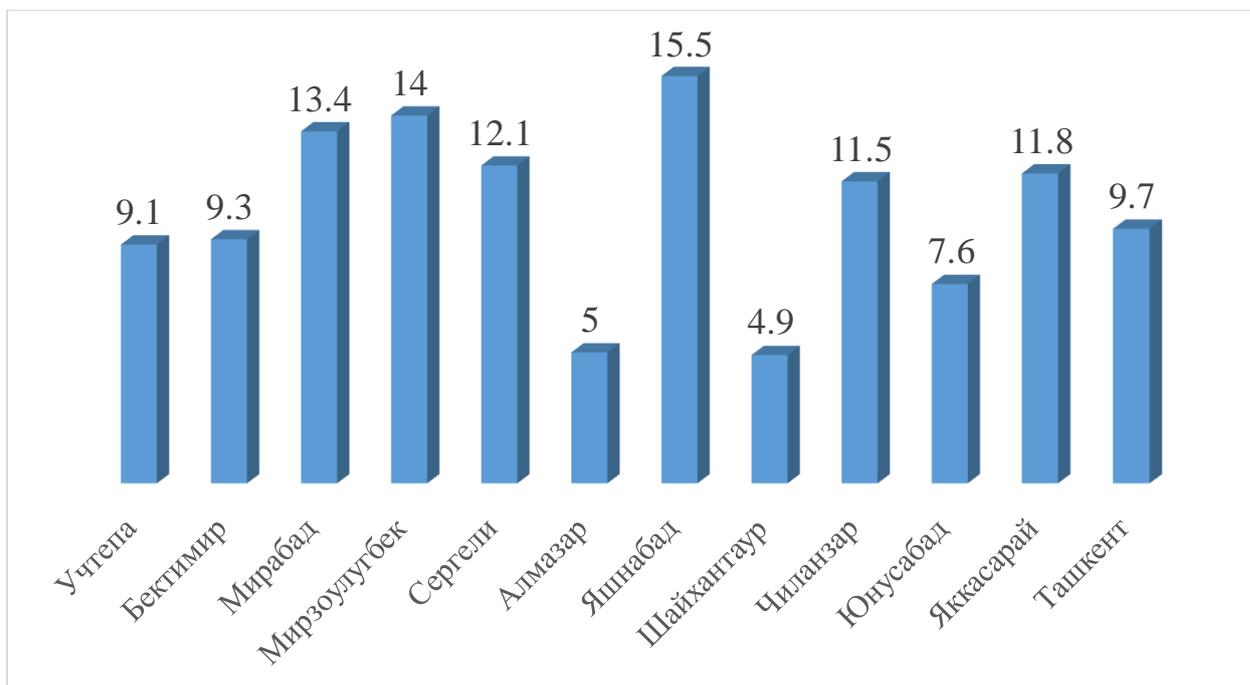


Рис.26 Среднегодовая частота заболеваемости БКРК в зависимости от района г.Ташкента.

При совокупном анализе изучаемой группы в зависимости от места проживания пациента, установлено закономерное лидерование более урбанизированных районов с преобладанием представителей белой расы (русские, украинцы, татары и т.д.), с чувствительным превалированием пожилого и старческого населения: так лидеры по заболеваемости БКРК – Яшнабадский (15,8%), Мирзоулугбекский (14,0%) и Мирабадский (13,4%), традиционно являются место наиболее густого расселения русской диаспоры. Если первые два района отличались средоточием промышленных предприятий, в которых проходят крупные дорожные артерии с плотным транспортным потоком, то последний Мирабадский – является самым «старым» в геронтологическом отношении районом, где средний возраст (45,4) колеблется выше общеташкентского (28,6 лет) [143]. В то же время как Алмазарский (5,0%) и Шайхантаурский (4,9) районы средоточие титульного населения, живущее в традиционных домах, в отдалённости от источников загрязнения, в относительной экологически чистых условиях, с обилием тенистых деревьев. В этих районах отсутствуют загруженные крупные автомагистрали и промышленные предприятия, чувствительная часть

населения занимается кустарными национальными ремеслами, и, соответственно, БКРК и другие виды раков за обозримое прошлое (форма Здрав №7 1997-2019 гг.) всегда составляли самый низкий процент по сравнению с другими районами города.

При ретроспективном статистическом анализе клинического материала на первично зарегистрированных пациентов с БКРК за 5 лет, обращали внимание на размер максимального диаметра опухоли, который укладывался в систему TNM и её локализацию. Размер первичной опухоли был отражен в соответствии с классификацией TNM, где размер опухоли до 2 см в наибольшем измерении соответствует I стадии, II стадия – опухоль до 5 см, III стадия более 5 см, IV стадия опухоль вовлекает прилежащие структуры.

Годы	Абсолютные значения первично зарегистрированных случаев БКРК				
	I ст	II ст	III ст	IV ст	всего
2015 год	26 (14,9%)	130 (78,0%)	9 (5,4%)	2 (1,8%)	167 (100,0%)
2016 год	53 (27,3%)	109 (58,8%)	26 (13,4%)	1 (0,5%)	194 (100,0%)
2017 год	64 (20,0%)	227 (71,3%)	27 (7,8%)	2 (0,9%)	335 (100,0%)
2018 год	44 (15,6%)	202 (74,1%)	25 (9,2%)	2 (1,0%)	294 (100,0%)
2019 год	54 (18,9%)	188 (71,2%)	20 (7,7%)	4 (2,1%)	285 (100,0%)
итог	241 (19,2%)	856 (70,9%)	107 (8,6%)	11 (1,3%)	1276 (100,0%)

Таблица № 10. Распределение больных БКРК в зависимости от стадии в динамике (2015-2019 гг.).

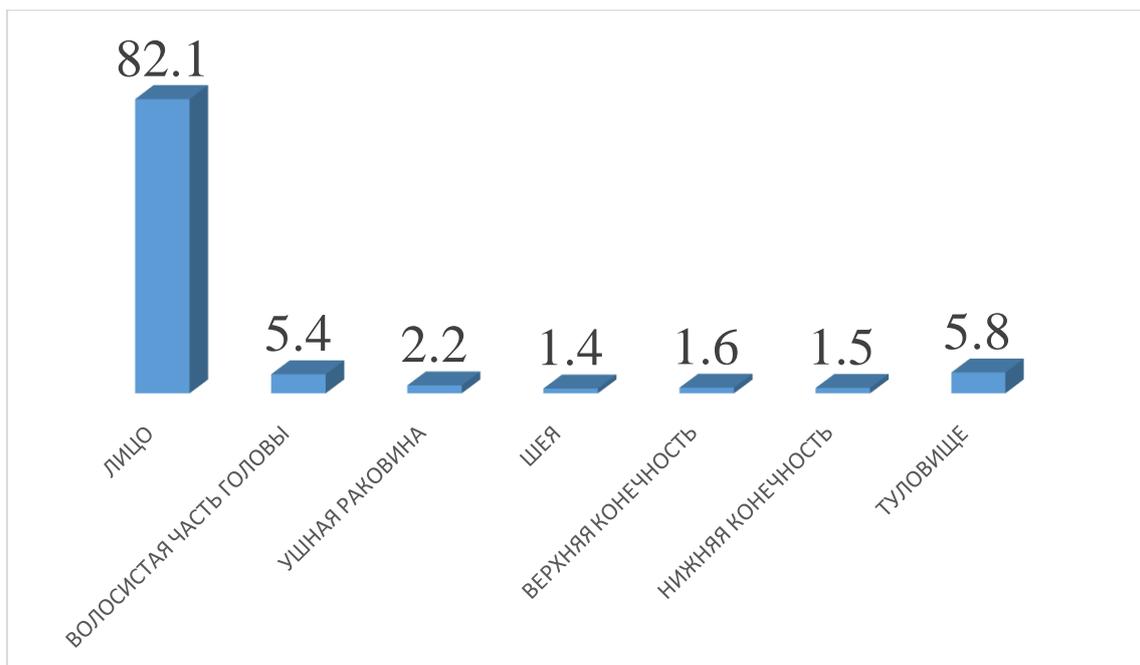


Рис.27 Структура первичных больных БКРК 2015-2019 гг.в зависимости от локализации.

При анализе структуры БКРК в зависимости от локализации, мы получили ожидаемые результаты, в подавляющем большинстве поражалась кожа лица – 82,0%, как известно имеющее немаловажное социальное значение.

Клинико-морфологический анализ и гистотипирование базальноклеточного рака за 2018-2019 гг.

Группу для исследования составили больные БКРК, прошедшие по «Канцер-регистру» г.Ташкента и обозначенные в журналах патологоанатомической лаборатории ТГФ РСНПМЦОИР в 2018-2019 гг. Извлеченные из гистологического архива готовые гистопрепараты, были пересмотрены автором, для уточнения и подтверждения гистотипа БКРК. Выделены препараты БКРК за 2018-2019 гг. доступные к гистотипированию и не подлежащие гистотипированию. Была проведена по фамильная сверка данных больных БКРК прошедших по патологоанатомическим журналам за 2-х летний срок с соответствующими данными «Канцер-регистра» г.Ташкента.

II группу исследования составили больные БКРК, прошедшие по «Канцер-реестру» г.Ташкента и обозначенные в журналах патологоанатомической лаборатории ТГФ РСНПМЦОИР в 2018-2019 гг. Извлеченные из гистологического архива готовые гистопрепараты, были пересмотрены диссертантом. Выделены препараты БКРК за 2018-2019 гг. доступные к гистотипированию и не подлежащие гистотипированию. Была проведена по фамильной сверке данных больных БКРК прошедших по патологоанатомическим журналам за 2-х летний срок с соответствующими данными «Канцер-реестра» г.Ташкента. Гистологический профиль БКРК за 2018-2019 гг., из зарегистрированных 539 случаев БКРК в 422 случаях гистологическое подтверждение получено на базе патологоанатомического отделения Ташкентского городского филиала РСНПМЦОИР. Если в 2018 году таковые составили 235 случаев (86,1% от прошедших по «Канцер-реестру» г.Ташкента 273 случаев БКРК), то в 2019 году 187 случаев (70,3% от прошедших по «Канцер-реестру» г.Ташкента 266 случаев БКРК). Не прошедшие по патологоанатомической лаборатории случаи, были исследованы на базе других лабораторий, гистологическое заключение которых стало основанием регистрации случая БКРК в «Канцер-реестре». Собственный гистологический материал патологоанатомической лаборатории ТГФ РСНПМЦОИР был исследован автором, и подвергнут гистотипированию согласно стандартам, ВОЗ 2018 г.

В 2018 году исследовано 235 случаев первичного БКРК. При этом установлено преобладание солидного варианта гистотипа составил 32,3%, чем 7,7% смешанного варианта гистотипа опухоли. В 2018 году гистотипированию подвергнуто 187 случаев первичного БКРК, установлено преобладание солидного и базосквамозного гистотипов – 24,6% и 5,3% соответственно. 52,9% больных БКРК не удалось гистотипировать.

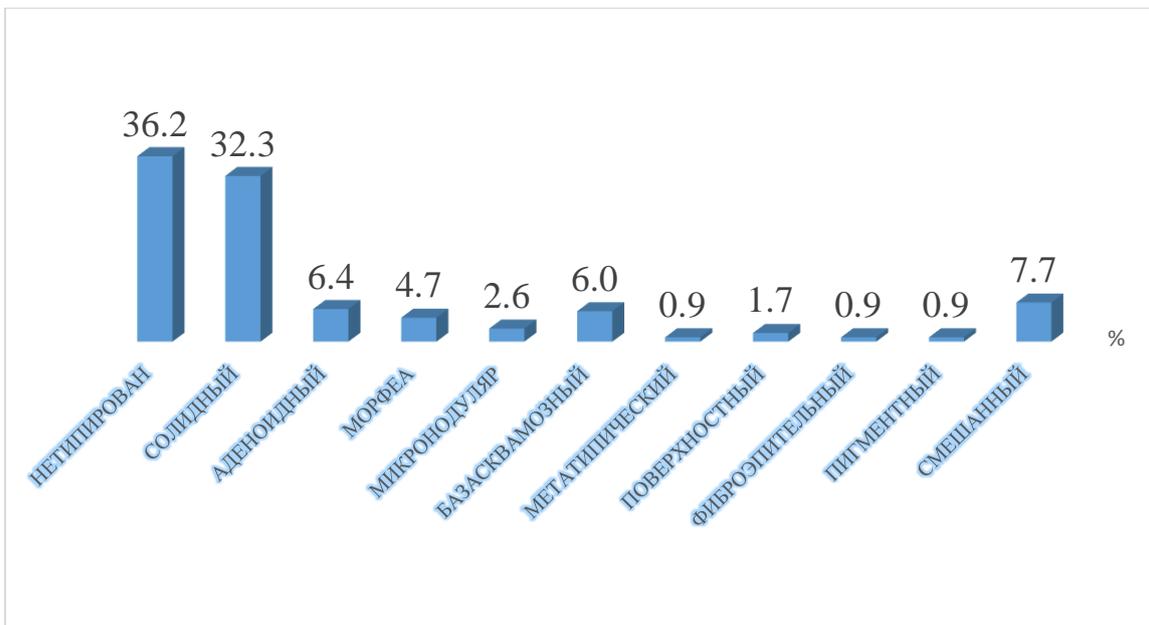


Рис.№28 Гистологическая структура БКРК первичных больных 2018 года в зависимости от определенного гистотипа (%)

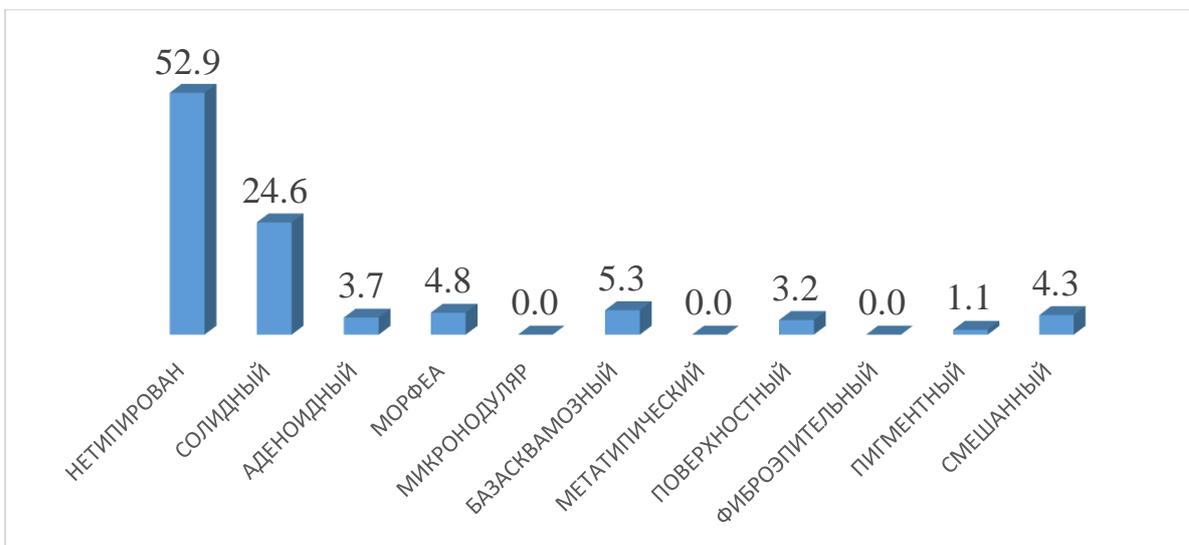


Рис.№29 Гистологическая структура БКРК первичных больных 2019 года в зависимости от определенного гистотипа (%)

Иммуногистохимическое исследование пролиферативной, про- и антиапоптотической активности БКРК

Иммуногистохимические исследования злокачественных заболеваний обращены непосредственно к биологическим свойствам перерожденной клетки, обуславливающей её неукротимый характер размножения и диссеминации. Механизм канцерогенеза сложен и обусловлен участием многочисленных факторов клеточного и гуморального иммунитета.

В группу исследования на предмет диагностической ценности иммуногистохимии при БКРК были включены пациенты с впервые выявленными случаями на приеме дерматоонколога РКБВБ. Из 5-ти клинических форм БКРК установлено только четыре, за исключением поверхностной формы (см. рис 30).



Рис. 30 Структура исследованной группы пациентов (в %) с БКРК в зависимости от клинической формы (n=20).

Из 20 больных у 7 (35%) выявлен солидный БКРК, у 7 (35%) - язвенный, у 4 (20%) - пигментный, у 2 (10%) - морфеаформные формы и только больных с поверхностной формой не зарегистрировано. Из 10 принятых в литературе гистотипов, в наше исследование включены 5 гистотипов: солидный, пигментный, солидно-аденоидный, морфеаформный, смешанный (табл. 4.1). Поверхностный, микронодулярный и метатипические формы гистотипов БКРК не включены в исследование из-за отсутствия клинических случаев.

Гистотип	Клинические формы					всего
	солидная кл форма	язвенная кл форма	поверхностная	Пигментная кл форма	морфеа	
пигментный	1 (5%)			4 (20%)		5 (25%)
морфеа	1 (5%)	2 (10%)			2 (10%)	5 (25%)
солидный	4 (20%)	3 (15%)				7 (35%)
солидно-аденоидный	1 (5%)	1 (5%)				2 (10%)
смешанный		1 (5%)				1 (5%)
итого	7 (35%)	7 (35%)	0	4 (20%)	2 (10%)	20 (100%)

Таблица № 11. Распределение больных в зависимости от клинических форм и гистоструктуры опухоли БКРК



Рис. 31 Соотношение частоты встречаемости различных гистотипов при узловой клинической форме БКРК (абс) (n=7).

Узловая форма БКРК отличается наличием папулы с телеангиоэктазиями. Как видно из рисунка 4.2, эквивалентность клинической формы и гистотипа отмечалось только у 57,1% пациентов с солидным вариантом клинической формы. В то время как единичные случаи других разновидностей гистотипов составили в среднем 14,3%, за исключением

смешанного гистотипа, который при узловой клинической форме БКРК у нас не встретился.



Рис. 32 Соотношение частоты встречаемости различных гистотипов при язвенной клинической форме БКРК (abc) (n=7).

При язвенной клинической форме и гистотипу, как показано на рисунке 4.3, речи об эквивалентности не может быть по определению. Язвенная клиническая форма БКРК отличается наличием очага изъязвления в опухолевой структуре. Максимально эта клинически форма была установлена при солидном гистотипе – 42,9%, меньше при морфеоформной клинической форме – 28,6%, и минимально при смешанной и солидных формах – 14,3% при каждой форме. Пигментная клиническая форма не встречалась при данном гистотипе.

Пигментная клиническая форма БКРК отличается наличием пигментации в опухолевой структуре (рис. 33).



Рис. 33 Соотношение частоты встречаемости различных гистотипов при пигментной клинической форме БКРК (abc) (n=4).

Морфеоподобная клиническая форма БКРК отличается наличием рубцового очага в опухолевой структуре. Полная эквивалентность (100%), была достигнута при пигментной и морфеоподобной форме, которые имели чувствительно малое количество исследований (рис. 34).



Рис. 34 Соотношение частоты встречаемости различных гистотипов при морфоформной клинической форме БКРК (абс) (n=2).

В этом исследовании мы проанализировали экспрессию Ki67 в различных гистопатологических вариантах БКРК. Полученные результаты показали различия Ki67 в отношении гистопатологического типа опухоли. Самые высокие значения Ki67 отмечено для морфеоформного типа БКРК. Пигментный гистотип БКРК, являющийся дифференциально-диагностическим партнером меланомы, показал высокий процент иммуномаркеров агрессивности Ki67 - 100%, и средние показатели при окрашивании иммуномаркерами меньшей биологической агрессии bcl-2 и p53 (20,0 и 60,0%) (табл. 12).

Экспрессия иммуногистохимических маркеров зависимости от гистологической формы БКРК приведена в приложении 8.

Исследование ИГХ маркера Ki67 проведено у 20 больных. На исследование брали 5 гистологических подтипов опухоли.

Нами изучена экспрессия ИГХ маркера Ki-67 с учетом митотической активности гистологических форм, и они были неоднозначными. Наиболее высокие показатели экспрессии отличию морфеоформной (40% при наличии +2, +3), а также при солидно-аденоидной гистологической формы опухоли (50% - при наличии экспрессии +2, +3).

Экспрессии К67	(-)	1 (+)	2 (+)	3 (+)	4 (+)
пигментный	0	100,0	0	0	0
морфеа	20,0	0	40,0	40	0
солидный	0	71,4	14,3	14,3	0
солидно-аденоидный	0	0,0	50,0	50,0	0
смешанный	0	100,0	0,0	0,0	0
средний показатель	5	5,0	20,0	20,0	0

Таблица № 12 Распределение больных в зависимости от показателей гистологической формы БКРК и иммуногистохимических маркеров при экспрессии Ki-67.

В нашем исследовании самые высокие значения Ki67 были идентифицированы в солидно-аденоидной и морфеоформной формах БКРК, для которых характерно наличие десмопластической стромы (рис. 35).

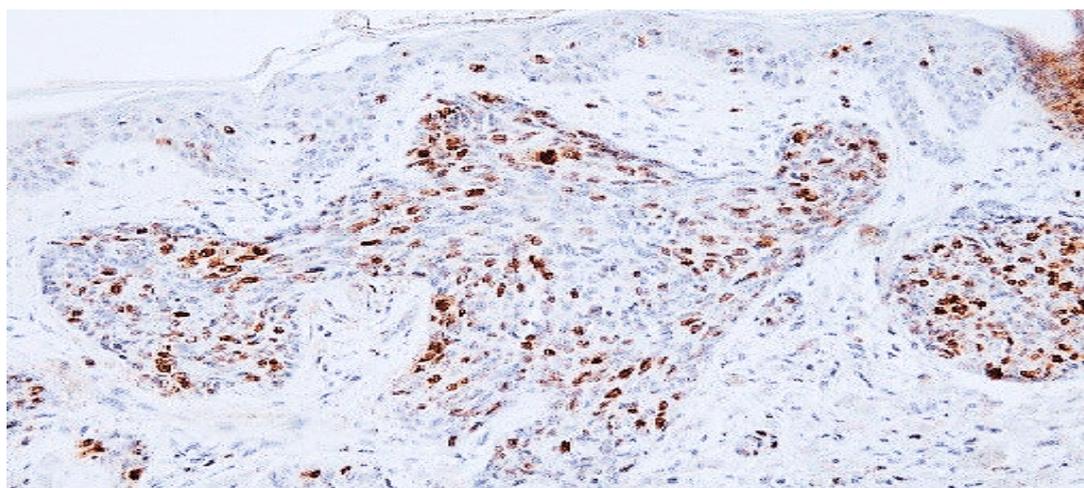


Рис. 35 Окрашивание антителами к Ki-67, х 200. Исследование иммуногистохимического маркера Ki67.

При гистологических формах (пигментный, солидный и смешанный) отличались незначительной экспрессией Ki-67(+1). При этом ни в одной гистологической форме опухоли БКРК высокой экспрессии (+4) не отмечено. Результаты исследования показывают, что высокая митотическая активность опухолевых клеток не отмечена ни в одной гистологической форме, а умеренная и незначительная митотическая активность была характерна для морфеаформной и солидно-аденоидной гистологической формы (рис. 36).

Максимальной интенсивности экспрессии иммуногистохимических маркеров не достигнуто ни при одном гистотипе – 4(+) – 0%. В данной группе исследования максимально интенсивный показатель экспрессии составил 3(+), и наибольший показатель 50% и 40% всех гистосрезов был отмечен при солидно-аденоидном и морфеоподобном гистотипах.

Таким образом, установлен наиболее агрессивный гистотип в плане пролиферативной активности. Солидный гистотип дал интенсивное окрашивание в 3(+) в 14,3% гистосрезках. Участки с интенсивностью экспрессии в 2(+) отмечены только при трёх гистотипах и достигнут максимума в половине случаев солидно-аденоидного – 50% и в меньшем проценте случаев морфеаформной (40%) и солидной формах (14,3%).



Рис. 36 Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67.

Самая низкая экспрессия в пределах 1(+) отмечена во всех гистотипах, и достигла тотального значения при пигментном и смешанном гистотипах, несколько меньшего при солидном – 71,4%. Солидно-аденоидный и морфеаформный не дали никакой реакции на иммуномаркер Ki67, однако морфеаформный дал отрицательное окрашивание в 20% гистосрезах (рис. 36).

Исследование иммуногистохимического маркера bcl2

Для определения различий в уровне антиапоптотической активности каждого гистотипа, было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к bcl-2.

При анализе установлено, что первое впечатление от результатов проведенного опыта – чувствительно низкий уровень реакции тканей всех гистотипов БКРК – интенсивной окраски 3(+) и 4(+) экспрессии не было достигнуто вообще (табл. 13).

гистоструктура опухоли	Экспрессия bcl-2				
	(-)	1(+)	2(+)	3(+)	4(+)
пигментный	60	20	20	0	0
морфеа	100	0	0	0	0
солидный	57,1	42,9	0	0	0
солидно-аденоидный	100	0	0	0	0
смешанный	0	0	100	0	0
средний показатель	70	20	10	0	0

Таблица № 13 Распределение больных в зависимости от показателей гистологической формы БКРК и иммуногистохимических маркеров при экспрессии bcl-2.

В то же время отрицательная экспрессия отмечена во всех гистотипах, за исключением смешанного, который проявил себя наиболее агрессивно в

плане антиапоптоза гистотипом БКРК, достигнув 100% окрашивания при интенсивности 2(+).

Средний показатель интенсивности 1 иммуномаркирования 1(+), достигнуто лишь при пигментном (20%) и солидно-аденоидном (42,9%) гистотипах.

В нормальной коже экспрессия bcl-2 была ограничена базальным кератиноцитами, которые проявляли цитоплазматическое окрашивание с перинуклеарным усилением. (см. рис. 37).

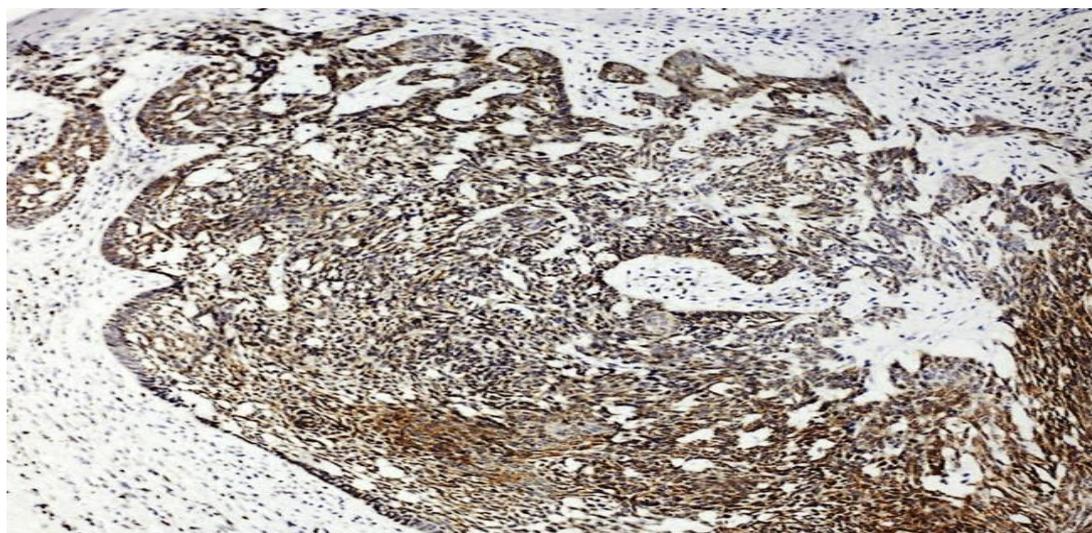


Рис. 37 Антиапоптотическая активность в солидно-аденоидном типе БКРК (коричневое окрашивание). Иммуногистохимическая реакция с антителами к bcl-2, x100.

Общей особенностью реакции явилась мозаичность ее проявления в пределах одного образования из любой исследуемой группы.

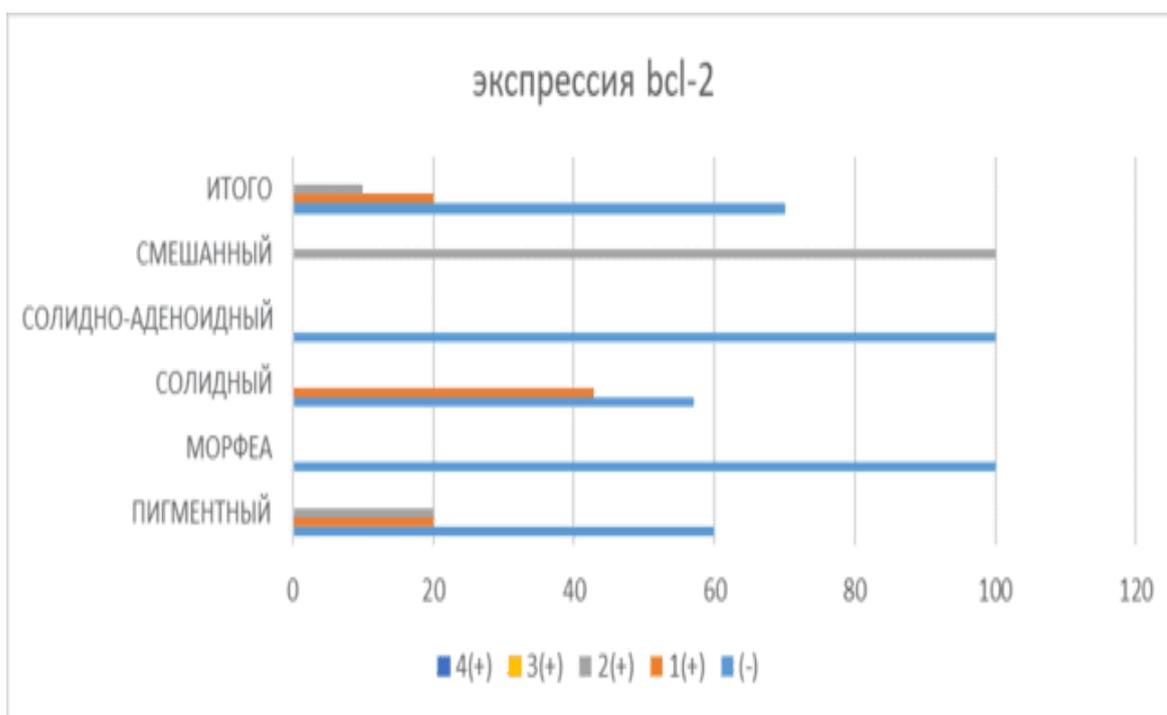


Рис. 38 Иммуногистохимическая реакция с антителами к bcl-2.

Исследование экспрессии протоонкогена bcl-2 показало максимальное значение при смешанном гистотипе БКРК, проявлялась как в виде интенсивной и равномерной окраски ядер, так и в виде тонкого ободка. В большинстве опухолевых гнезд положительно окрашивались группы клеток базального палисадообразного слоя, что составило для пигментной формы 20% и показало сильно позитивную экспрессию. Менее выраженная экспрессия отмечалась при морфеаформном и смешанном типе БКРК - 80% и 100% соответственно, как показано на рисунке 38.

Исследование иммуногистохимического маркера p53

При иммуногистохимической реакции с антителами к p53 (проапоптотическая активность) его экспрессия в различных вариантах БКРК имела качественные и количественные отличия (табл. 14).

Экспрессии p-53	(-)	1(+)	2(+)	3(+)	4(+)
пигментный	20	3	5	0	0
морфеа	20,0	4,0	0	0	
солидный	20,0	4,0	0	0	

солидно-аденоидный	57,1	3	0	0	
смешанный	0	1		0	
средний показатель	40	11	2,5	0	0

Таблица № 14 Распределение больных в зависимости от гистологической формы БКРК и иммуногистохимических маркеров при экспрессии p-53

Экспрессия p-53 отличается фестончатостью реакции по всему объему опухолевой ткани, интенсивность окрашивания иммуномаркером отличается разнообразием – от интенсивного до нежного окрашивания, типа тонкого «нимба», на фоне некоторого преобладания равномерного окрашивания. Максимальная интенсивность окраски иммуномаркером отмечена в центральных отделах исследуемой опухоли с плотно усеянными гнездами клеток БКРК, где имелась субтотальная экспрессия p53 (рис. 39).

В опухолевых пластах солидного варианта отмечалась слабо позитивная экспрессия p53 (42,9%), окрашивались почти исключительно в палисадообразных структурах.

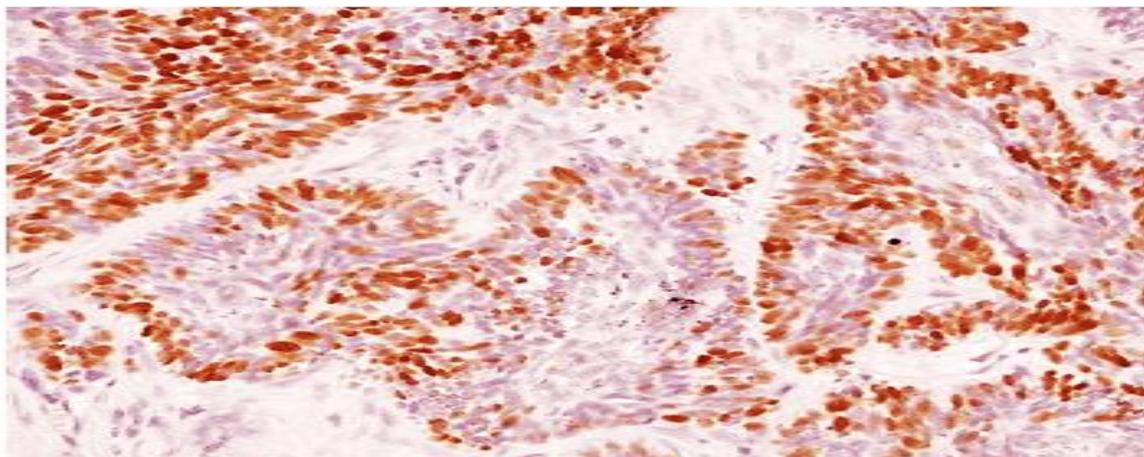


Рис. 39 Проапоптотическая активность в солидно-аденоидном типе БКРК (коричневое окрашивание). Иммуногистохимическая реакция с антителами к p53; x 200.

Пигментный гистологический тип БКРК отличался умеренным показателем иммуногистохимической реакцией p-53 – в пределах 20%, с

относительно однородным распределением красителя по всему иммуносрезу. В морфеаформном варианте отмечалось слабо положительная экспрессия p53 присутствовала в 80% клеток с акцентом на периферию ядра.

При анализе данных таблицы 13 и 14, по аналогии с иммунореакцией с bcl-2, полное отсутствие интенсивности маркирования в 3(+) и 4(+), что наряду с высоким показателем отрицательного маркирования во всех гистотипах, за исключением смешанного, говорит об относительно низкой проапоптотической активности при БКРК в целом. Общим фоном иммунотипирования при p-53 явилось в основном отрицательное маркирование, рассматриваемое нами как маркер степени агрессивности опухоли, пик которого отмечен при солидно-аденоидном типе, что отражено на рисунке 40.

В ходе иммуногистохимических исследований выявились достоверные различия в биологическом поведении всех разновидностей БКРК, отраженные в колебаниях показателей пролиферативной, проапоптотической и антиапоптотической активности, в зависимости от его гисттипа: минимальные значения экспрессией Ki-67 установлены при пигментном варианте; средние значения всех иммуномаркеров при солидном и солидно-аденоидном; иммуномаркеры биологической агрессивности Ki67 и bcl-2 были максимальны при морфеаформном гистотипе БКРК.

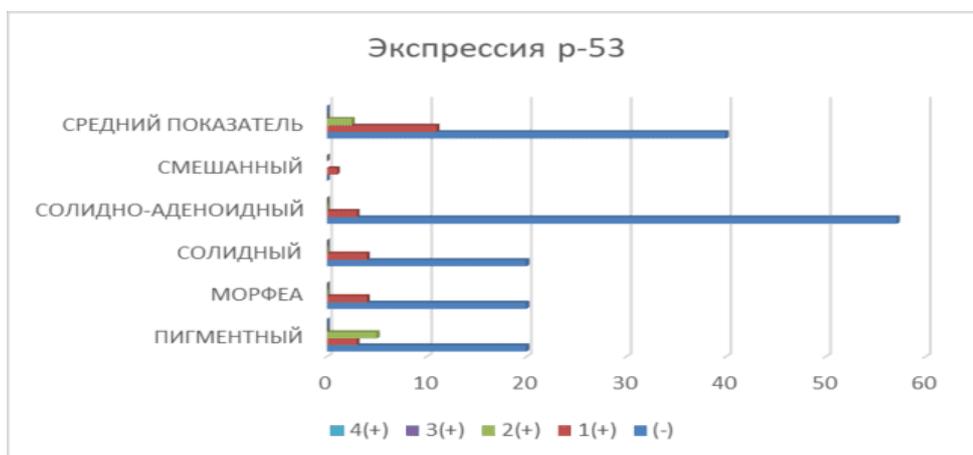


Рис.40 Иммуногистохимический профиль реакции с антителами к p-53.

Как видим агрессивность морфеаформного БКРК получила своё отражение в снижении антиапоптотической активности bcl-2, на фоне относительно высоких показателей проапоптотических (p53) и пролиферативных маркеров (Ki-67).

Проведенное нами иммуногистохимическое исследование при БКРК, выявленного на приеме в дерматологической клинике – наша «первая ласточка» в области отечественных исследований, которые подтвердили данные мировых исследований по ИГХ базальноклеточного рака, и позволят в дальнейшем дать путевку в рутинную практику дифференциальной диагностики новообразований кожи, как онкологов, так и дерматологов.

Резюме

Данная глава посвящена разработке новых взглядов и стандартов диагностики БКРК, завершается разработкой внедрения иммуногистохимического метода в практику дерматоонкологов, как обязательной процедуры, определяющей лечебный подход и прогноз биологического поведения опухоли. В условиях дефицита информации и материалов для исследования автор провёл исследования с биологическим материалом дерматологической клиники с наиболее популярными в сегодняшней медицине иммуномаркерами. Каждая гистологическая форма имела свой спектр биологических характеристик как в проапоптотической и антиапоптотической, так и в пролиферативной активности:

- Пигментный гистотип БКРК – отличался минимальными значениями экспрессией Ki-67;

- Солидный и солидно-аденоидный гистотипы БКРК – характеризовался средними значениями всех маркеров;

- Морфеаформный БКРК – отличающийся наиболее агрессивным биологическим поведением, показал максимальные значения - Ki67 и bcl-2, на фоне чувствительного понижения уровня проапоптотических (p53).

Представленные в этой главе иммуногистохимические исследования при БКРК подтвердили данные мировых исследований по ИГХ базальноклеточного рака и помогут в дальнейшем проводить дифференциальную диагностику новообразований кожи, как онкологам, так и дерматологам.

Данное научное исследование потребовало разработки методического подхода в унификации гистологических типов, востребованных в клинической практике. Совпадение одноименных клинических и гистологических форм по наиболее часто встречающимся клиническими формами достигло лишь 57,1 и 42,9% (солидная и пигментная клинические формы). В результате научных изысканий установлена умеренная реакция всех гистотипов на иммуномаркер Ki-67, что описывает биологическое поведение всего семейства БКРК как опухоли с умеренным потенциалом к бурному неопластическому размножению. В то же время слабая реакция на иммуномаркер bcl-2, характеризующая её как опухоль с низкой антиапоптотической активностью, затрагивает природу БКРК, проявляя агрессивность в плане пролиферативной активности, в минимальной степени влияя на апоптоз.

Низкие показатели проапоптотической активности, в свою очередь, подчеркивают высокий потенциал к рецидивированию у всех гистотипов, наиболее выраженный при солидно-аденоидном типе.

Дифференциально-диагностические критерии базальноклеточного рака кожи

В этой главе проведен анализ корреляционных связей между основными клиническими формами, локализацией, дерматоскопическими признаками, гистологическими типами и иммуногистохимическими маркерами каждого случая БКРК.

В предыдущих главах мы подробно останавливались на клинимо-морфологических, клинимо-дерматоскопических и иммуногистохимических особенностях БКРК. Для оценки дерматоскопических признаков разработана оригинальная шкала, позволяющая определить выраженность каждого признака при различных клинических формах БКРК, состоящих из 6-ти пунктов, по степени выраженности дерматоскопических признаков (в % соотношении) (табл. 15).

Из представленной таблицы видно, что из 6-ти признаков, выявленных при дерматоскопии БКРК (по Menzies), не все признаки были достоверно выраженными для каждой клинической формы опухоли БКРК и они отличались в %-ом соотношении. Разработанная дерматоскопическая шкала имеет следующие особенности:

0% - при нулевом выражении означает отсутствие всех дерматоскопических характеристик для БКРК

1 - означает незначительное присутствие дерматоскопических признаков БКРК - до 25%

2 - умеренное присутствие дерматоскопических признаков БКРК до 50%

3 - хорошо выраженное присутствие дерматоскопических признаков БКРК до 75%

4 - значительное присутствие дерматоскопических признаков БКРК до 100%.

Градация шкалы	Шкала оценки дерматоскопических признаков	
1	0%	отсутствие признака
2	до 25%	незначительное присутствие признака
3	до 50%	умеренное присутствие признака
4	более 50%	хорошо выраженное присутствие признака

Таблица № 15. Шкала оценки дерматоскопических признаков

Для определения выраженности дерматоскопических признаков БКРК при различных его клинических формах проведен анализ с оценкой по шкале каждого признака в отдельности. При этом установлено, что для узловой клинической формы характерным дерматоскопическим признаком является «ветвящиеся древовидные сосуды» - 100% +4, а по шкале менее выраженным оказался признак «сине-яйцевидные гнёзда» (+2) и «сине-серые гнёзда» (+2) (прилож. 9).

При клинически язвенной форме наиболее характерными дерматоскопическими признаками являлись «ветвящиеся древовидные сосуды» (+4) и изъязвления (+4); менее выраженными являлись дерматоскопические признаки «сине-голубые гнёзды» (+3).

При поверхностной клинической форме БКРК наиболее характерными дерматоскопическими признаками являлись «древовидные сосуды» (+4), «сине-серые гнёзда» (+4) и «сине-голубые гнёзды» (+4).

При пигментной клинической форме наиболее выраженными оказались дерматоскопические признаки «ветвящиеся древовидные сосуды» (+4) и «сине-яйцевидные гнёзда» (+4). Также хорошо были выражены области по типу «колесо со спицами» (+3), скопление пигмента в виде «кленового листа» и «изъязвления» по (+3).

Для склерозирующей клинической форме более выраженными дерматоскопическими признаками оказались «ветвящиеся древовидные сосуды» (+4), «сине-яйцевидные гнёзда» (+4), и хорошо выраженный признак «сине-серые гнёзда» (+3).

Следует отметить, что у всех дерматоскопических признаках БКРК при любой клинической форме значительно выражено присутствие изменений, характерных для «ветвящихся древовидных сосудов» - дерматоскопический аналог телеангиоэктазий. При некоторых клинических формах БКРК, а именно поверхностной, пигментной и склерозирующей клинических формах, наиболее часто встречался дерматоскопический признак «сине-яйцевидные гнёзда». При поверхностной и склерозирующей формах значительно часто встречался дерматоскопический признак - «сине-серые глобулы».

При остальных клинических формах БКРК особых патогномичных дерматоскопических признаков не встречалось.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что при определённых клинических формах имеется выраженность дерматоскопических признаков различного характера и выраженности (табл. 5.2). Это необходимо учитывать в ранней диагностике и дифференциальной диагностики БКРК.

гистотип	Клинические формы					всего
	солидная кл форма	язвенная кл форма	поверхностная	Пигментная кл форма	морфеа	
пигментный	1(14,3%)	0	-	4(100%)	-	5(25%)
морфеа	1(14,3%)	2(28,6%)	-	-	2(100%)	5(25%)
солидный	4(57,1%)	3(42,9%)	-	-	-	7(35%)
солидно-аденоидный	1(14,3%)	1(14,3%)	-	-	-	2(10%)
смешанный	0	1(14,3%)	-	-	-	1(5%)
итого	7(100%)	7	0	4(100%)	2(100%)	20(100%)

Таблица №16. Клинико-патоморфологическая корреляция БКРК

Среди дерматоскопически обследованных пациентов с БКРК изучены особенности клинических форм опухоли в зависимости от локализации в

различных частях тела больных БКРК (табл. 17). При этом установлено, что из 53 случаев БКРК в:

3 (5,6%) случаях локализовались на коже верхних конечностей,

2 (3,8%) - на коже нижних конечностей,

48 (90,6%) - на коже головы-шеи, которые в свою очередь подразделялись:

- лицо -70,8% (34),

- волосистая часть головы - 8,34% (4),

- нос и ушная раковина - 20,86% (10).

№	Клинические формы (n=53)	Верхние конечности	Нижние конечности	Голова и шея			Всего
				лицо	Волосистая часть головы	Нос и ушная раковина	
1	Солидная	1	0	13	1	4	19
2	Язвенная	0	2	14	0	3	19
3	Поверхностная	1			2		3
4	Пигментная			5		2	7
5	Морфеаформная	1		2	1	1	5
	Всего	3	2	34	4	10	53

Таблица № 17. Распределение больных в зависимости от локализации и клинических формы опухоли

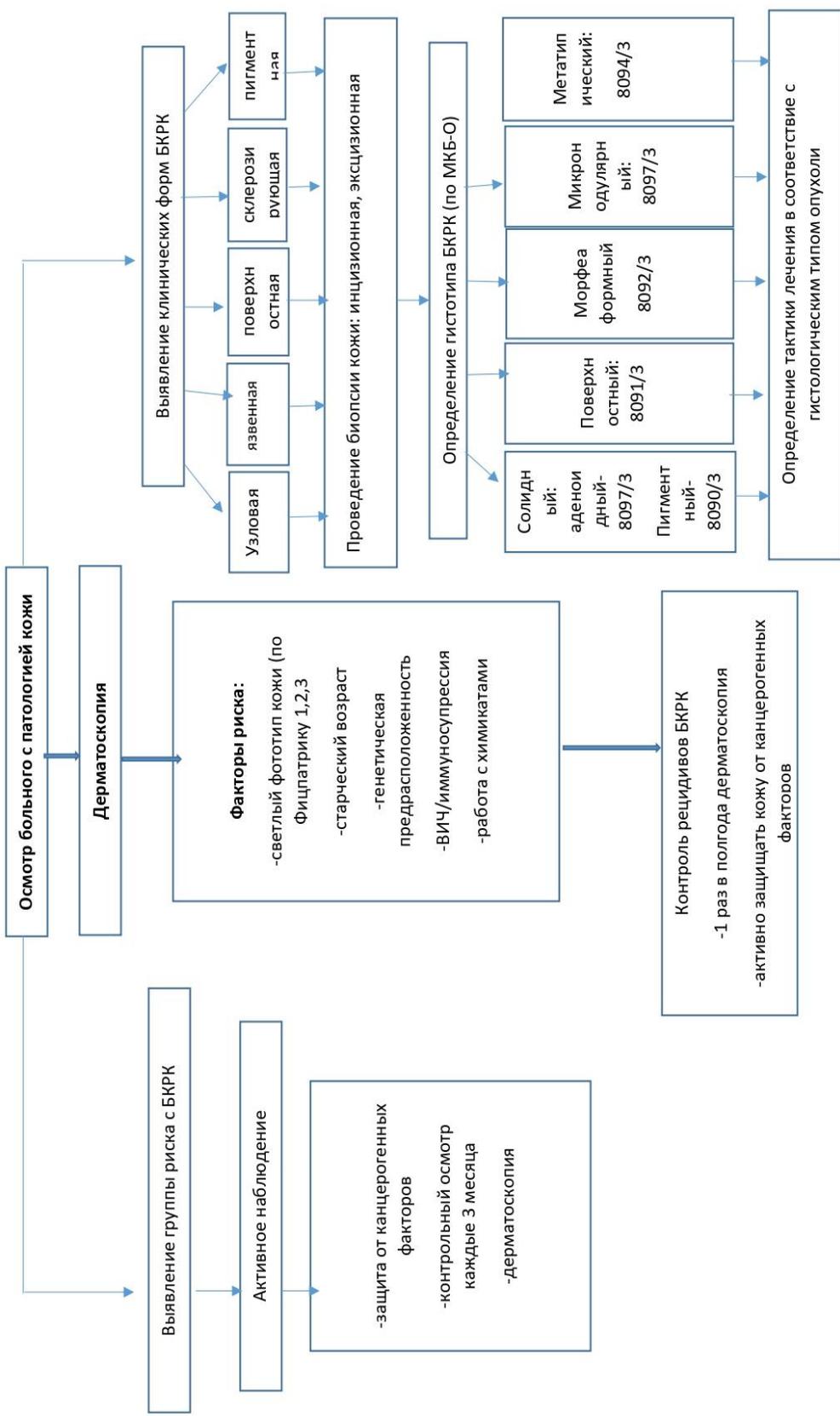
Язвенная форма опухоли наиболее часто локализовалась на коже лица (73,7%), реже на коже носа и ушной раковины (15,8%) и нижних конечностей (10,5%). Для солидной (узловой) клинической формы была характерна локализация опухоли в области лица (68,1%), реже на коже носа и ушной раковины (21,0%), волосистой части головы (5,2%) и верхних конечностей (5,2%). Для поверхностной формы опухоли было характерно поражение кожи волосистой части головы (66,7%) и верхних конечностей (33,3%). Для

пигментной формы наиболее характерной локализацией являлась кожа лица (71,4%) и нос, ушная раковина (28,6%). При морфеаформной в 40% случаев опухоль локализовалась на лице, в волосистой части головы (20%), на носу (20%) и только в 20% на коже верхних конечностей. Анализ этих особенностей имеет важное значение в диагностике и дифференциальной диагностике БКРК.

В нашем наблюдении иммуногистохимическое исследование проведено у 20 больных с БКРК, по результатам которого проведен анализ экспрессии иммуногистохимических маркеров (Ki67, p-53, bcl-2), в зависимости от клинических форм опухоли. Результаты анализа оценены в зависимости от экспрессии определенных маркеров и оценивали по Y.Rajsam и соавт. (2013). Результаты анализа показали, что ни в одном из случаев при различных клинических формах БКРК не было 100% экспрессии (выраженно положительный +4) всех выбранных иммуномаркеров. Исключением явился единичный случай при морфеаподобной форме, отмечалась высокая экспрессия гена Ki67 (+3). При других клинических формах экспрессия гена Ki67 составила от 14,3% до 57,1%, что отмечено при узловой и язвенной форме БКРК, соответственно, но это оказалось относительно низкой. Это говорит о том, что только при морфеаформной форме отмечается высокая митотическая активность БКРК, при других клинических формах митотическая активность оказалось низкой.

При анализе экспрессии гена супрессора p-53 при всех клинических формах БКРК не было получено максимально положительных показателей в опухолевых клетках. Для этого гена было характерна отрицательная, слабо положительная и умеренно положительная степень экспрессии. Это характеризует БКРК как биологически неагрессивную опухоль, в клетках которой уровень максимальной экспрессии данного гена не превышал 50%. Это необходимо учитывать при выборе эффективной тактики лечения и в научном обосновании прогноза заболевания, формируя комплексный подход в уточняющей диагностике БКРК. Аналогичным образом был изучен ген bcl-

2. При этом результаты анализа показали отсутствие изменения (экспрессии) этого гена, что было характерно для всех клинических форм, особенно для узловой формы (85%). Это свидетельствует о том, что узловая клиническая форма БКРК прогностически более благоприятна по сравнению с другими. При остальных клинических формах экспрессия этого гена не превышает 57,1%.



Алгоритм диагностики базальноклеточного рака кожи

Резюме

Иммуногистохимическое исследование БКРК относительно новое направление в дерматоонкологии, хотя уже были опубликованы исследования по иммуногистохимии иммунокомпетентных клеток, с целью отражения иммунного ответа (Чупров, 2001). Кроме того, множество авторов исследовали возможности ВЕРЕР4 иммуноокрашивания с целью определения агрессивного потенциала опухоли. Однако в повседневной практике столь часто встречающейся опухоли, необходимы иммуномаркеры легко доступные как в экономическом, так и в ментальном отношении. В Республике выбраны оптимальные иммуномаркеры, применяемые в рутинной практике, описывающие пролиферативные, апоптотические и потенциал исследуемой опухоли, имеющие прогностический характер для формирования персонафицированного эффективного подхода в дальнейшей лечебной тактике.

Проведенные нами иммуногистохимические исследования при БКРК, у выявленных на приеме в дерматологической клинике пациентов, подтвердили данные мировых исследований по ИГХ базальноклеточного рака, и имеют значение в дифференциальной диагностике новообразований кожи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Более половины пациентов с БКРК в наших исследованиях выявлены при обращении в дерматологические отделения при запущенных формах, что подтверждает необходимость повышения настороженности врачей первичного звена в отношении БКРК.

2. Дерматологическим больным рекомендовано проводить комплексное обследование по дерматоскопическим критериям ранней диагностики БКРК, а также методологии гистотипирования БКРК с учетом патоморфологического и иммуногистотипического исследования.

3. Для своевременного выявления больных БКРК на всех уровнях предложен алгоритм обследования дерматологических больных на предмет раннего выявления рака кожи, а именно его базальноклеточного варианта.

Литература:

1. Кожа / Калантаевская А. К., Кожевников П. В., Браун А. А., Нивинская М. М., Паршикова С. М., Фролов Е. П. // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия
2. Makoto Senoo. Epidermal Stem Cells in Homeostasis and Wound Repair of the Skin. *Advances in wound care*. 2012. Volume 2. Number 6. P-273-283.
3. Clayton E, Doupe´ DP, Klein AM, Winton DJ, Simons BD, and Jones PH: A single type of progenitor cell maintains normal epidermis. *Nature* 2007; 446: 185.
4. Mascre´ G, Dekoninck S, Drogat B, Youssef KK, Brohe´e S, Sotiropoulou PA, Simons BD, and Blanpain C: Distinct contribution of stem and progenitor cells to epidermal maintenance. *Nature* 2012; 489: 257 Маскре и др.
5. Morasso MI and Tomic-Canic M: Epidermal stem cells: the cradle of epidermal determination, differentiation and wound healing. *Biol Cell* 2009; 97: 173.
6. Stojadinovic O, Brem H, Vouthounis C, Lee B, Fallon J, Stallcup M, Merchant A, Galiano RD, and Tomic-Canic M: Molecular pathogenesis of chronic wounds: the role of beta-catenin and c-myc in the inhibition of epithelialization and wound healing. *Am J Pathol* 2005; 167: 59.
7. Scha´fer M and Werner S: Transcriptional control of wound repair. *Annu Re Cell Dev Biol* 2007; 23: 69.
8. Wu N, Rollin J, Masse I, Lamartine J, and Gidrol X: p63 regulates human keratinocyte proliferation via MYC-regulated gene network and differentiation commitment through cell adhesionrelated gene network. *J Biol Chem* 2012; 287: 5627.
9. Arwert EN, Hoste E, and Watt FM: Epithelial stem cells, wound healing and cancer. *Nature Rev Cancer* 2012; 12: 170.

11. Халявкин А.В. Один из возможных механизмов формирования асимметричных делений стволовых клеток на примере образования вертикальных делений полустволовых базальных клеток интерфолликулярного эпидермиса. Материалы IV Национального конгресса по регенеративной медицине. Москва, 20-23 ноябрь 2019 года, Гены и клетки. Том 14. Приложение.С. 246-247 с.
12. A.Neil Crowson. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Modern Pathology* (2006) 19, S127–S147
13. Эдж С.Б., Берд Д.Р., Комптон С.К., Фриц А.Г., Грин Ф.Л., Тротти А., редакторы. *AJCC Руководство по постановке рака*. 6-я печать. 6-е изд. Берлин: Springer; 2010.
14. Е.С. Снарская. Российский журнал кожных и венерических болезней. Современная и перспективная терапия различных форм базальноклеточного и метатипического рака кожи. № 1, 2014. С-4-9.
15. Ricardo Bosch, Neena Philips, Jorge A. Suárez-Pérez, Angeles Juarranz, Avani Devmurari, Jovinna Chalensouk-Khaosaat, TSalvador González. Mechanisms of Photoaging and Cutaneous Photocarcinogenesis, and Photoprotective Strategies with Phytochemicals. *Antioxidants* 2015, 4, 248-268
16. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol* 2017; 177:359.
17. Valquiria Pessoa Chinem, Hélio Amante Miot. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. Mar-Apr 2011; 86(2):292-305.
18. Okida F, Pouza CET, Madalosso G, Pouza CET, Scaff A, Romiti N. Estudo da prevalência de casos de câncer da pele e análise da eficácia da proteção solar na prevenção de lesões causadas por radiação ultravioleta em uma amostra da população. *An Bras Dermatol*. 2001; 77: 403-12.
19. Machado Filho CDAS, Fagundes DS, Sender F, Paschoal LHC, Costa MCC, Carazzato SG, et al. Neoplasias malignas cutâneas: estudo epidemiológico. *An Bras Dermatol*. 1996; 71:479-84.

20. Bulliard JL, Panizzon RG, Levi F. Epidemiology of epithelial skin cancers. *Rev Med Suisse*. 2009; 5:882, 4-8.
21. van Hattem S, Aarts MJ, Louwman WJ, Neumann HA, Coebergh JW, Looman CW, et al. Increase in basal cell carcinoma incidence steepest in individuals with high socioeconomic status: results of a cancer registry study in The Netherlands. *Br J Dermatol*. 2009; 161:840-5.
22. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol*. 2002; 146 Suppl 61:1-6.
23. Lear W, Dahlke E, Murray CA. Basal cell carcinoma: review of epidemiology, pathogenesis, and associated risk factors. *J Cutan Med Surg*. 2007; 11:19-30.
24. Souza RJSP, Mattedi AP, Rezende ML, Corrêa MP, Duarte EM. Estimativa do custo do tratamento de câncer de pele tipo melanoma no Estado de São Paulo - Brasil. *An Bras Dermatol*. 2009;84:237-43.
25. Sunnia Gupta¹, Ralf Reintjes¹, Nirohshah Trialonis-Suthakharan. Analysis of the methodology of skin cancer incidence registration in German cancer registries. *Annals of Cancer Epidemiology*, 2019, 3:8.
26. Eero Pukkala, Gerda Engholm, Lise Kristine Højsgaard Schmidt, Hans Storm, Staffan Khan, Mats Lambe, David Pettersson, Elínborg Ólafsdóttir, Laufey Tryggvadóttir, Tiina Hakanen, Nea Malila, Anni Virtanen, Tom Børge Johannesen, Siri Larønningen & Giske Ursin. Nordic Cancer Registries – an overview of their procedures and data comparability. *Acta Oncologica*. Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ionc20>
27. Гамаюнов С.В., Шумская С.В. Базально-клеточный рак кожи – обзор современного состояния проблемы. *Практическая онкология*. 2012;13(2):92-106.
28. A Green¹, D Battistutta, V Hart, D Leslie, D Weedon. *Am J Epidemiol* . 1996, Dec 1; 144(11):1034-40. Skin cancer in a subtropical Australian population: incidence and lack of association with occupation. The Nambour Study Group

29. Padmini Subramaniam, Catherine M. Olsen, Bridie S. Thompson, David C. Whiteman, Rachel E. Neale. Anatomical Distributions of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma in a Population-Based Study in Queensland, Australia. *JAMA Dermatology* February 2017 Volume 153, Number 2, P.175-182
30. Nirmala Pandeya, Catherine M Olsen and David C Whiteman. The incidence and multiplicity rates of keratinocyte cancers in Australia. *Med J Aust* 2017; 207 (8): 339-343
31. Alexander G Marzuka, Samuel E Book. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015 Jun 1; 88(2):167-79.
32. Cancer Facts & Figures 2010. American Cancer Society [internet]. Available from:
[tp://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2010 /index](http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2010/index)
33. Rogers Hw, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR, Feldman SR, Fleischer AB, et al. incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol.* 2010; 146(3):283-7.].
34. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf Aw. Lifetime risk for development of skin cancer in the U.S. population: current estimate is now 1 in 5. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35(6):1012-3].
35. Chuang TY, Popescu A, Su wP, Chute CG. Basal cell carcinoma. A population-based incidence study in Rochester, Minnesota. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22(3):413-7.].
36. Reizner GT, Chuang TY, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER. Basal cell carcinoma in Kauai, Hawaii: the highest documented incidence in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29(2 Pt 1):184-9.
37. Schreiber MM, Moon TE, Fox SH, Davidson J. The risk of developing subsequent nonmelanoma skin cancers. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 23(6 Pt 1):1114-8.
38. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin

- among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. JAMA. 1992; 267(24):3305-10.
39. Marghoob A, Kopf AW, Bart RS, Sanfilippo L, Silverman MK, Lee P, et al. Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 1993; 28(1):22-8.].
40. Marcil i, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. Arch Dermatol. 2000; 136(12):1524-30.
41. Loraine D. Marrett, PhD, Prithwish De, MHSc PhD, Parisa Airia, MD MSc, Dagny Dryer, MD, and for the steering committee of Canadian Cancer Statistics 2008. Cancer in Canada in 2008. CMAJ. 2009 January 6; 180(1): 79.
42. Вавринчук А.С., Марочко А.Ю. Рак кожи: Факторы риска, эпидемиология в России и в мире // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6.
43. Давыдов М.И., Аксель Е.М. (ред.) Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – июль#сент. 2011. – т.22 №3(85), приложение 1.
44. Писклакова Т.П., Екимова О.И. Клиническая характеристика и факторы риска развития базально-клеточного рака кожи у населения промышленного городского округа. Российский журнал кожных и венерических болезней. № 2, 2015, стр.7-10.
45. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмед — технологий» 2009.
46. Организационная технология взаимодействия кожно-венерологической и онкологической служб по оказанию специализированной помощи больным с предопухоловой и злокачественной патологией кожи. Мин. здрав. РФ, метод.указ. № 2003/60. М 2003.

47. Бюллетень Журнала 2019 «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» <http://eesg.ru>
48. Шляхтунов Е.А. и соавторы. Рак кожи: Современное состояние проблемы. Вестник ВГМУ, 2014, ТОМ 13, №3 (Витебск)
49. R Jurciukonyte I, Vincerzevskiene, A Krilaviciute, M Bylaite, G Smailyte. Epidemiology of basal cell carcinoma in Lithuania, 1996-2010 Br J Dermatol. 2013, Nov; 169(5):1100-5.
50. Marks R, Staples M, Giles G. Trends in non-melanocytic skin cancer treated in Australia: the second national survey. Int J Cancer 1993; 53:585-90.
51. Basal and squamous cell skin cancer guideline. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Jenkintown, Pa. National Comprehensive Cancer Network, 2005.
52. 37. Rytkonen M.J. Not all maps are equal: GIS and spatial analysis in epidemiology. International Journal of Circumpolar Health. – 2004. – Vol. 63. — № 1. – P. 9–24.
53. Telfer N.R., Colver G.B., Morton C.A. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. Dermatology Center, Salford Royal Hospitals NHS Foundation Trust – Manchester: Salford Royal Hospitals NHS Foundation Trust, 2012.
54. Малишевская Н.П., Стародубов В.И., Малишевская Е.Г. Эпидемиологические и клинико-морфологические особенности базальноклеточного рака кожи нетипичной локализации // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 2. – С. 9–11.
55. Rogers H.W., Weinstock, M.A., Feldman, S.R. [et al.] Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US Population, 2012. JAMA Dermatology. — 2015, doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1187
56. Babu, N. Aravindha; Rajesh, E.; Krupaa, Jayasri; Gnananandar, G. Genjdermatosis. Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences. 2015, 7 (Suppl 1): S203–S206.

57. Рябцев А. Н. Ультрафиолетовое излучение // Физическая энциклопедия / Гл. ред. А. М. Прохоров. — М.: Большая Российская энциклопедия, 1998. — Т. 5. — С. 221. — 760 с. — ISBN 5-85270-101-7.
58. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику: Атлас-справочник. М.: Практика; 2007: 286—8, 318—400
59. Снарская Е.С.. Фотоканцерогенез и профилактика рака кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. № 5, 2012, стр. 10-13
60. Снарская Е.С., Молочков В.А. Базалиома. М.: Медицина; 2003.
61. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, Sera F, Iavarone I, Baliva G, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population. Arch Dermatol 2002;137:1162-8.
62. Заридзе Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака //Здоровье Украины. — 2004. — № 103. — С. 34–36.
63. Мутовин Г.Р. Основы клинической генетики / М.: Высшая школа, 2001. — 170 с.
64. Kessel D. Luo Y. Mitochondrial photodamage and PDT-induced apoptosis. Photochemistry and Photobiology. 1998; Vol. 42. № 2: 89–95.
65. J Clin Oncol . 2001 Jan 1;19(1):231-8. doi: 10.1200/JCO.2001.19.1.231. Relation between smoking and skin cancer De Hertog SA, C A Wensveen, M T Bastiaens, C J Kielich, M J Berkhout, R G Westendorp, B J Vermeer, J N Bouwes Bavinck, Leiden Skin Cancer Study
66. De Hertog SA 1, C A Wensveen, M T Bastiaens, C J Kielich, M J Berkhout, R G Westendorp, B J Vermeer, J N Bouwes Bavinck, Leiden Skin Cancer Study 2001 Jan 1;19(1):231-8.
67. Cole C. Sunscreen Protection in the ultraviolet A region: how to measure the effectiveness. Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine. — 2001. — Vol. 17. — P. 2–10.
68. Hayashida M.Z., Fernandes, V.M., Fernandes, D.R. [et al.] Epidemiology and clinical evolution of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients: a

- single-center experience in São Paulo, Brazil. *International Journal of Dermatology*. — 2015. doi: 10.1111/ijd.12632.
69. Marilyn F. Vine, Darrah Degnan, and Carol Hanchette. *Environ Geografhic information systems: their use in environmental epidemiological research. Environmental Health Perspective* – 1997. – Vol. 105, № 6. – P. 598–605.
70. Cobb, A.W., Miller S.J., Maloney. *Cutaneous Oncology*. — Oxford, 1998. — P. 51–60.
71. De Roos K.P., Beljaards R.C. The Delphi panel in the economic evaluation of photodynamic therapy for actinic keratosis and basal cell carcinoma: poor results? *British Journal of Dermatology*. — 2007. — № 156 (6). — P. 1393
72. Ghetian C. B., Parrott R., Volkman J. E. [et al.] Cancer registry polices in the United States and Geographic information systems applications in comprehensive cancer control. *Health Policy*, 2008. — Vol. 87. — № 2. — P. 185–193
73. Giuffrida T.J., Jimenez G., Nour K. Histologic cure of basal cell carcinoma treated with cryosurgery. *Journal of American Academy of Dermatology*. — 2003. — Vol. 49. — № 3. — P. 483–486.
74. A.Neil Crowson. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Modern Pathology* (2006) 19, P.127–147.
75. Волгин В.Н., Соколова Т.В. Роль некоторых экзогенных и эндогенных факторов в формировании базально-клеточного рака кожи. *Воен мед журн* 2008; 12: 52—53.
76. L. B. Somerville-Large. The first irish ocular- pathologist. *Br J Ophthalmol*: first published as 10.1136/bjo.32.9.601 on 1 September 1948. Downloaded from <http://bjo.bmj.com/> on November 14, 2021 at Uzbekistan:BMJ-PG Arthur Jacob- (1790-1874) By Dublin
77. Observations respecting an ulcer of peculiar character, which attacks the eye-lids and other parts of the face / by Arthur Jacob. Contributors Jacob, Arthur, 1790-1874 Royal College of Surgeons of England Publication/Creation [Dublin] : [publisher not identified], [1827] Persistent URL

78. Е.С. Снарская. Современная и перспективная терапия различных форм базально-клеточного и метатипического рака кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. № 1, 2014. С-4-9.
79. A Neil Crowson. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Modern Pathology* (2006) 19, P.127–147
80. Alexander G. Marzuka, MDA,b and Samuel E. Book, Mda. Basal Cell Carcinoma: Pathogenesis, Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Histopathology and Management. *Yale journal of biology and medicine* (2015), pp.167-179.
81. Ш. Х. Ганцев. ОНКОЛОГИЯ. Учебник для студентов медицинских вузов. 2006
82. Любомир А. Дурмишев, Дарена Русинова, Иван Ботев. Клинические варианты, стадии и лечение базально-клеточного рака. *Индийский Dermatol Интернет Ж.* Январь-март 2013 года; 4 (1): 12–17.
83. Valquiria Pessoa Chinem, Hélio Amante Miot. Epidemiology of basal cell carcinoma. *Epidemiologia do carcinoma basocelular. An Bras Dermatol.* 2011;86(2):292-305.
84. Снарская Е.С. Лечение базально-клеточного рака кожи внутритканевым введением препаратов интерферона. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005; 1: 8—16.
85. Апатенко А.К. Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи. М: Медицина; 1973
86. В.Н. Волгин, Т.В. Соколова, М.С. Колбина, А.А. Соколовская. Базально-клеточный рак кожи: эпидемиология, этиология, патогенез, клиническая картина (часть 1). *Вестник дерматологии и венерологии* 2013; (2): 6—14.
87. Титов К.С., Михеева О.Ю., Краноруцкий А.В. Злокачественные эпителиальные опухоли кожи. Методические рекомендации / ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.М.: Типография 2018 г. –56 с.

88. Lever W.F., Shaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. 7-th eds. Lippincott. Philadelphia; 1990.
89. Снарская Е.С., Молочков В.А. Базалиома. М 2003: 55—83
90. Хлебникова А.Н., Казанцева И.А. Гистологические варианты базальноклеточного рака кожи. Рос журн кож и вен бол 2000; 2: 4—8
91. International classification of diseases for oncology (ICD-O) 3rd edition, 1st revision. 2013
92. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Т. Фицпатрику (атлас-справочник). Изд. 2-е. М: Практика 2007].
93. Писклакова Т.П. К вопросу о классификации базально-клеточного рака кожи II Матер. науч.практ. конф.: Актуальные пробл дерматоонкол М 2002: 93—94.
94. Rajchev R., Andreev V. Oshibki diagnostiki i lechenija zlokachestvennyh opuholej. Sofija: Medicina i fizkul'tura; 1964. [Райчев Р., Андреев В. Ошибки диагностики и лечения злокачественных опухолей. София: Медицина и физкультура; 1964].
95. Дубенский В.В., Дубенский Вл.В. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога. Вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза, диагностики. Вестн дерматол и венерол 2008; 6: 22—40
96. А.Ибрагим. Клинико-лабораторная оценка показателей интерферонового статуса у больных с базально-клеточным раком и его коррекция индукторами интерферона. Диссертация на соискание к.м.н. I МГМУ им.И.М.Сеченова. Москва 2019.
97. Rippey JJ. Why classify basal cell carcinomas? Histopathology 1998; 32: 393–398.
98. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 1118–1126.

99. Kramer E, Herman O, Frand J, Leibou L, Schreiber L, Vaknine H. Ki67 as a biologic marker of basal cell carcinoma: a retrospective study. *Isr Med Assoc J*, 2014, 16(4):229-232.
100. Khodaeiani E, Fakhrjou A, Amirnia M, BabaeiNezhad S, Taghvamanesh F, Razzagh-Karimi E, Alikhah H. Immunohistochemical evaluation of p53 and Ki67 expression in skin epithelial tumors. *Indian J Dermatol*, 2013, 58(3):181-187.
101. Abdelsayed RA, Guijarro-Rojas M, Ibrahim NA, Sanguenza OP. Immunohistochemical evaluation of basal cell carcinoma and trichepithelioma using Bcl-2, Ki67, PCNA and P53. *J Cutan Pathol*, 2000, 27(4):169-175
102. Koseoglu RD, Sezer E, Eyibilen A, Aladag I, Etikan I. Expressions of p53, cyclinD1 and histopathological features in basal cell carcinomas. *J Cutan Pathol*, 2009, 36(9):958-965.
103. Healy E, Angus B, Lawrence CM, Rees JL. Prognostic value of Ki67 antigen expression in basal cell carcinomas. *Br J Dermatol*, 1995,133(5):737-741.
104. Stephen Th. Spates, J. Ramsey Mellette, James Fitzpatrick. Metastatic Basal Cell Carcinoma. *Dermatologic Surgery*. Volume 29, Issue 6 June 2003, Pages 650-652
105. Методы диагностики базально-клеточного рака кожи. А.И.Юрченко, Н.И. Индилова, Н.Н. Потекаев, Л.В.Червонная, С.Б. ткаченко, А.А. Колобяков, Т.С. Кузьмина. *Кл. дерматология и венерология* 2, 2012, стр.24-27.
106. Эдж С.Б., Берд Д.Р., Комптон С.К., Фриц А.Г., Грин Ф.Л., Тротти А., редакторы. *AJCC Руководство по постановке рака*. 6-я печать. 6-е изд. Берлин: Springer; 2010.

107. Снарская Е.С., Ибрагим Абдулла. Поверхностная форма базально-клеточной карциномы кожи: биологическое поведение, морфология и клинические варианты. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017; 20(6), стр. 332-341.
108. Jain M, Madan NK, Agarwal S, Singh S. Pigmented basal cell carcinoma: Cytological diagnosis and differential diagnoses. J Cytol 2012;29:273-5.
109. Abudu B, Cohen P R (April 02, 2019) Pigmented Basal Cell Carcinoma Masquerading as a Melanoma. Cureus 11(4): e4369. doi:10.7759/cureus.4369
110. Ellen S. Haddock . Philip R. Cohen. Fibroepithelioma of Pinkus Revisited. Dermatol Ther (Heidelb) (2016) 6:347–362
111. Georgi Tchernev,^a Julian Ananiev,^b José Carlos Cardoso,^c and Uwe Wollina. Metatypical Basal Cell Carcinomas: a Successful Surgical Approach to Two Cases with Different Tumor Locations. Journal ListMaedica (Bucur)v.9(1); 2014
112. W. F. Lever, G. Schaumburg-Lever Published 1 February 1955 Medicine Medical Journal of Australia. Histopathology of the Skinю P.320.
113. O.Warszawik-Hendzel, M. Olszewska, M.Maj, A. Rakowska, J. Czuwara, L. Rudnicka. Non-invasive diagnostic techniques in the diagnosis of squamous cell carcinoma. J Dermatol Case Rep.2015 Dec 31; 9(4): 89–97.
114. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. Arch Dermatol. 2001;137:1343–1350.

115. Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, Agero AL, Scope A, Rajadhyaksha M, Halpern AC, Marghoob AA. Differences between polarized light dermoscopy and immersion contact dermoscopy for the evaluation of skin lesions. *Arch Dermatol.* 2007;143:329–338.
116. Pigmented basal cell carcinoma: a rare case report. Singh K, Sharma A, Chatterjee T. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28244464>. *Indian J Cancer.* 2016; 53:380–381.
117. Pigmented basal cell epithelioma: a comparison of its incidence and characteristics in the Latin-American and Anglo-American populations. Smith LM, Garrett HD, Hart MS. *AMA Arch Dermatol.* 1960; 81:95–102.
118. Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC. *Arch Dermatol.* 2005;141:745–750.
119. Boya Abudu, Philip R Cohen. Pigmented Basal Cell Carcinoma Masquerading as a Melanoma. *Cureus.* 2019 Apr; 11(4): e4369. Published online 2019 Apr 2. doi: 10.7759/cureus.4369
120. В.И. Сафанков. Методы неинвазивной диагностики базальноклеточного рака кожи. *Дерматологія та венерологія* —№ 4 (58) — 2012. Стр-27-33 Диагностические возможности дерматоскопии в дерматологии / А.С. Малышев,
121. В.И. Прохоренков, Т.А. Яковлева и др. // *Сибирский журнал дерматологии и венерологии.* – 2009. – № 10 (11). – С. 35–37.
122. Дубенский В.В. Цифровая дерматоскопия в диагностике пигментных новообразований кожи / В.В. Дубенский // *Тезисы 1 Форума медицины и красоты.* – М., 2008. – С. 16.
123. Варданян К.Л. Инновационные неинвазивные методы оценки морфофункционального состояния кожи / К.Л. Варданян, С.Б. Ткаченко, Е.А.

- Василевская, Т.С. Кузьмина, Е.В. Иванова.// Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2009. – №1: 3–8
124. Кубанова А.А. Высокочастотный ультразвук в дерматологии / А.А. Кубанова, В.А. Смольяникова, Н.Г. Служаева // Тезисы 2 Всероссийского конгресса дерматовенерологов. – Санкт-Петербург, 2007.
125. Schmid-Wendtner M., Burgdorf W. Ultrasound scanning in dermatology // Arch Dermatol. – 2005. – 141: 217–224.
126. Петрова Г.А. Оптическая когерентная томография – эффективный метод прижизненного исследования структуры кожи в норме и при патологии /Г.А. Петрова, Е.Н. Дерпалюк, Н.Д. Гладкова, Н.К. Никулин, В.М. Геликонов, Г.В. Геликонов, Р.Р. Иксанов, В.А. Каменский// Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2005. – №2: 8–16.
127. Кузьмина Т.С. Сравнительная характеристика классического гистологического исследования и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии как методов изучения морфофункционального состояния кожи / Т.С. Кузьмина, К.Л. Варданян, Е.А. Василевская, С.Б.Ткаченко, Н.Н. Потекаев, Н.И. Индилова// Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – №1: 23–27.
128. Raasch B.A., Buettner P.G., Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution // Br J Dermatol. – 2006. – 155(2): 401–407
129. Nori S., Gonzales S. et al. Sensitivity and specificity of reflectance-mode confocal microscopy for in vivo diagnosis of basal cell carcinoma: A multicentre study // J Am Acad Dermatol. – 2004. – №6: 923–930.
130. Gangley R. et al. The diagnostic accuracy of in vivo confocal scanning laser microscopy compared to dermoscopy of benign and malignant melanocytic lesions: A prospective study // Dermatology. – 2007. – 215: 365–372
131. Lallas A, Apalla Z, Ioannides D, Argenziano G, Castagnetti F, Moscarella E, et al. Dermoscopy in the diagnosis and management of basal cell carcinoma. Future Oncol. (2015) 22:2975–84. doi: 10.2217/fon.15.193

132. Wozniak-Rito A, Zalaudek I, Rudnicka L. Dermoscopy of basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol.* (2018) 43:241–7. doi: 10.1111/ced.13387
133. Alvarez-Salafranca M, Ara M, Zaballos P. Dermoscopy of basal cell carcinoma: an updated review. *Actas Dermosifiliogr.* 112:330–8. doi: 10.1016/j.ad.2020.11.011.
134. Rotaru M, Nati AE, Avramoiu I, Grosu F, Malaescu GD. Digital dermoscopic follow-up of 1544 melanocytic nevi. *Rom J Morphol Embryol.* (2015) 56:1467– 72
135. Wong CSM, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *BMJ.* (2003) 327:794–8. doi: 10.1136/bmj.327.7418.794
136. Peris K, Fagnoli MC, Garbe C, Kaufman R, Bastholt L, Basset Seguin N, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer.* (2019) 118:10–34. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.003
137. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Sera F, et al. Dermoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* (2010) 62:67–75. doi: 10.1016/j.jaad.2009.05.035
138. Pan Y, Chamberlain AJ, Bailey M, Chong AH, Haskett M, Kelly JW. Dermoscopy aids in the diagnosis of the solitary red scaly patch or plaque-features distinguishing superficial basal cell carcinoma, intraepidermal carcinoma, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* (2008) 59:268–74. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.013
139. Lallas A, Tzellos T, Kyrgidis A, Apalla Z, Zalaudek I, Karatolias A, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for discriminating superficial from other subtypes of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* (2014) 70:303–11. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10
140. Chen E. L.A., Srivastava D., Nijhawan R.I. Mohs Micrographic Surgery: Development, Technique, and Applications in Cutaneous Malignancies. *Semin Plast Surgv.*32(2); 2018 May

141. Коровин С.И., Литус А.И., Б.В. Литвиненко, М.Н. Кукушкина, А.Ю. Паливец. Дерматоскопия меланомы кожи, прикладное значение и перспективы клиническая онкология, № 8 (4), 2012. с-1-4
142. Солметова М.Н., Гафур-Ахунов М.А., Ваисов А.Ш. Редкая форма базальноклеточного рака кожи: клинический случай вич-ассоциированного метатипического рака кожи. «Перспективы развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматоонкопатологии» 1-я Международная 1-2 апреля 2021 г.научно-практическая конференция. Сборник тезисов. Ташкент, 1-2 апреля 2021 г.
143. Солметова М.Н., Сыдииков А.А., Юлдашева Д.Ю., Ибрагимов О.Д., Мухамедов Б.И., Аллаева М.Д., Ибрагимова Н.С., Пягай Г.Б., Маликова Н.Н., Ибрагимов К.У., Ашуров Д.Д. Онкодерматологические больные в рутинной практике дерматологического учреждения. «Перспективы развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматоонкопатологии» 1-я Международная 1-2 апреля 2021 г.научно-практическая конференция. Сборник тезисов. Ташкент, 1-2 апреля 2021 г.
144. WORLDOMETER: Uzbekistan Demographics. Новости, аналитика и мнения из Узбекистана. 24.09.19
145. Hendrix JD, Parlette HL. Micronodular Basal Cell Carcinoma: A Deceptive Histologic Subtype With Frequent Clinically Undetected Tumor Extension. Arch Dermatol. 1996;132(3):295–298. doi:10.1001/archderm. 1996.03890270071010
146. Betti R., Menni S., Radaelli G., Bombonato K., Crosti C. Micronodular basal cell carcinoma: A distinct subtype? Relationship with nodular and infiltrative basal cell carcinomas. Journal of Dermatology. Volume37, Issue7, July 2010, Pages 611-616