

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.1.009>



Лапасов О.А.¹, Заславский Д.В.², Сыдилов А.А.³ ✉, Пягай Г.Б.¹, Козлова Д.В.²,
Гунченко И.В.²

¹ Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

³ Ферганский медицинский институт общественного здоровья, Фергана, Узбекистан

Базальноклеточный рак кожи. Исторические аспекты, актуальные достижения и проблемы на современном этапе

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование: данная работа не имела финансирования.

Подана: 03.02.2022

Принята: 11.03.2022

Контакты: medik-85@bk.ru

Резюме

Базальноклеточный рак кожи по распространенности занимает первое место в структуре злокачественных новообразований кожи. Первые упоминания о нозологии встречаются еще в третьем тысячелетии до нашей эры. На протяжении столетий терапией выбора было местное воздействие на опухоль, которое начиналось с прижигания и переросло в хирургическое иссечение, на сегодняшний день являющееся «золотым стандартом». С развитием диагностических возможностей в медицине специалисты стали изучать клинические формы и гистогенез базальноклеточной карциномы для усовершенствования скорости и точности ее выявления и лечения. Так, в дебюте базальноклеточный рак кожи может быть клинически идентичен плоскоклеточному раку, актиническому кератозу, болезни Боуэна, а также некоторым воспалительным дерматозам. Как известно, базальноклеточный рак крайне редко метастазирует и сопровождается чрезвычайно низкой смертностью, но опасен локальной инвазией и разрушением близлежащих органов и тканей. Ранняя диагностика и своевременное начало курации пациента позволят избежать распространения тканевых повреждений, ускорят лечение и улучшат его качество. Поэтому поиск точных и простых диагностических критериев – это цель изучения базальноклеточного рака кожи современным дерматологическим научным сообществом.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, история медицины, онкология, рак кожи, противоопухолевая терапия

Lapasov O.¹, Zaslavsky D.², Sidikov A.³ ✉, Pyagay G.¹, Kozlova D.², Gunchenko I.²

¹ Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

³ Fergana Medical Institute of Public Health Ministry of Health of Uzbekistan Republic, Fergana, Uzbekistan

Basal Cell Carcinoma. Historical Aspects, Current Achievements and Problems at the Nowadays

Conflict of interest: nothing to declare.

Funding. This research have no funding.

Submitted: 03.02.2022

Accepted: 11.03.2022

Contacts: medik-85@bk.ru

Abstract

Basal cell carcinoma ranks first in terms of prevalence in the statistical structure of skin malignant neoplasms. The first mentions of nosology were found in the third millennium BC. For centuries, the therapy of choice has been local treatment of the tumor, which began with cauterization and developed into surgical excision, which is considered as the gold standard nowadays. With the development of diagnostic capabilities in medicine, specialists began to study the clinical forms and histogenesis of tumors to improve the speed and accuracy of tumor detection and treatment. So, at the onset, basal cell skin cancer can be clinically identical to squamous cell carcinoma, actinic keratosis, Bowen's disease, and inflammatory dermatoses. Basal cell carcinoma rarely metastases and is accompanied by extremely low mortality, but it is dangerous by local invasion and destruction of nearby organs and tissues. Early diagnosis and start of patient supervision will avoid the spread of tissue damage, accelerate and improve the quality of treatment. Therefore, the search for accurate and simple diagnostic criteria is the goal of studying basal cell skin cancer of the modern dermatological scientific community.

Keywords: basal cell carcinoma, history of the medicine, oncology, skin cancer, anticancer therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Базальноклеточный рак кожи (БКРК), базальноклеточная карцинома (БКК), является наиболее часто встречающейся опухолью в структуре злокачественных новообразований кожи. Причем с каждым годом отмечается непрерывная тенденция к росту заболеваемости. На сегодняшний день БКРК определяется как опухоль эпителиального происхождения («немеланоцитарный рак кожи»), возникающая из базальных кератиноцитов, обладающая низкой степенью злокачественности, но сопровождающаяся местно-деструктивным ростом в отношении близлежащих тканей.

Задолго до его определения в качестве отдельной нозологии были описаны опухоли, соответствующие его морфологии.

■ ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

Американский египтолог Эдвин Смит (Edwin Smith) в 1930 г. представил данные, собранные из древних папирусов 2500 лет до н. э., свидетельствующие о прижигании некоторых кожных болезней, описания которых в ряде случаев соответствовали БКК. Например, один из расшифрованных им папирусов содержал серию историй болезни, в одной из которых было представлено описание женщины, чья грудь была поражена «неопознанными опухолями» или «длительно не заживающими язвами». Лечение женщины проводилось с помощью деревянной палочки, конец которой зажигали путем трения и прикладывали к ране [1]. Спустя 2000 лет Гиппократ, еще не давая определения раку кожи, отмечал: «Язвы, существующие год или дольше, приводят к тому, что основная кость разъедается и в результате образуются рубцы», «...что лекарство не вылечит – нож вылечит, что нож не вылечит – прижигание будет, что не излечит прижигание, должно остаться неизлечимым». Цельс (ок. 25 г. до н. э. – ок. 50 г. н. э.) представлял описание рака кожи следующим образом: «Карцинома возникает в основном в верхних частях тела, в области лица, носа, ушей, губ... Наблюдается фиксированная нерегулярная припухлость, иногда также наблюдается онемение». Также он считал, что удаление опухоли возможно только на ранних стадиях, в то время как на поздних этапах развития заболевания вмешательство вызовет только раздражение. Что касается методов лечения, он упоминал «некоторые едкие лекарства, прижигание и иссечение скальпелем». В трудах римлянина было зафиксировано, что именно в его время был признан рак кожи и предпринимались попытки его «искоренения», однако не всегда представлялось возможным его полное удаление. Вплоть до XIII века прижигание считалось основным методом лечения тогда еще не дифференцированного БКРК, пока известный итальянский хирург Саличето (Guglielmo da Saliceto) не написал следующее: «Лечение рака бывает 2 видов: во-первых, пораженная часть должна быть радикально и полностью вырезана со всей болезнью с помощью очень острого ножа, затем часть должна быть прижжена горячим железом, а затем применены вещества, которые успокаивают раздражение, вызванное прижиганием». Описания заболеваний, свойственные БКРК, приводили в своих трудах Жак Давьель (Jacques Daviel) в 1755 г., поведавший о 10 пациентах, имевших долголетнюю историю заболевания, не приведшего к метастазам [2]; врач Артур Джейкоб (Arthur Jacob) в Дублине в 1827 г., заметивший, что необходимо удалять опухоль, пока она не «загрязнила соседние лимфатические узлы» [3]. В 1886 г. английский дерматолог Джорж Тин (George Thin) издал книгу «Раковые поражения кожи». При описании раздела «Язвы грызунов» он считал необходимым рассмотреть историю заболевания, потому как разница мнений в накопленных им источниках из Англии, Франции и Германии привела к путанице в номенклатурах, в частности между базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи. Врач считал наиболее эффективным методом лечения опухоли тотальное хирургическое иссечение и скептически относился к едким веществам, за одним исключением – хлорид цинка. Описывая некоторых пациентов, Джорж Тин упоминал о разрушениях тканей, вызываемых БКК: «Отвратительные деформации в виде разрушения носа и части костей лица люди скрывали за вулканитовыми масками, что позволяло им появляться среди собратьев и хоть немного получать удовольствие от жизни». Уильям Тилбери Фокс (William Tilbury Fox) в 1877 г. назвал БКК «язвой грызунов» в своем труде «Атлас

кожных заболеваний». Он же считал, что пасту, содержащую хлорид цинка, следует использовать только «в легких случаях, но, если площадь пораженной области превышает площадь шестипенсовика, безопаснее ее удалить ножом» [4]. В последующем хлорид цинка упоминался в качестве эффективного средства в борьбе с БКК уже известным американским доктором Фредериком Моосом (Frederic Edward Mohs). Однако он применял данную смесь не в качестве основной терапии, а для фиксации тканей. При нанесении на кожу хлорида цинка Моос «делал ее мертвой, бескровной, пригодной для точного иссечения» (1978). Уже тогда врачи понимали, что рецидивы опухоли возникают после ее неполного удаления [5].

После появления клинической формулировки базальноклеточного рака впервые в 1875 г. Фердинанд фон Гебра и Мориц Капоши (Ferdinand Ritter von Hebra & Moritz Kaposi) опубликовали отчет о микроскопическом исследовании «язвы грызунов», в котором описали БКК как «скопление эпителиальных клеток в неправильные гнезда или как массу, окруженную эпителиальными клетками» (рис. 1) [6].

С тех пор исследователями была разработана концепция трехмерного гистологического роста опухоли [7], а затем предпринимались попытки лучевой терапии БКК с различной степенью эффективности [8]. Спустя 20 лет стало известно об отсроченных осложнениях, таких как радионекроз, радиодермит, атрофия, телеэктазы, пигментация, изъязвления [9]. Тем не менее, несмотря на все ошибки в определении и лечении, удаление опухоли по Моосу на сегодняшний день применимо, а слова Артура Джейкоба (Arthur Jacob, 1827) до сих пор неопровержимы: «язва особого характера», «чем скорее она будет полностью уничтожена ножом или прижиганием, тем больше шансов у пациента избавиться от этой тяжелой и смертельной болезни» [10].

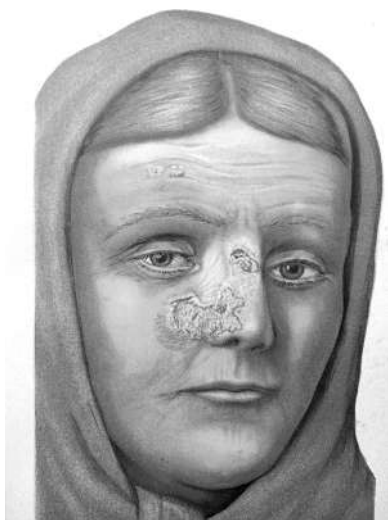


Рис. 1. Tapel. Carcinoma epitheliale multiplex nasi et frontis. Handatlas «Hautkrankheiten», professor Moritz Kaposi, 1898 (Акварель. Множественная эпителиальная карцинома носа и лба, «Атлас кожных болезней», профессор Мориц Капоши, 1898)

Fig. 1. Tapel. Carcinoma epitheliale multiplex nasi et frontis. Handatlas "Hautkrankheiten", professor Moritz Kaposi, 1898 (Aquarelle. Multiple epithelial carcinoma of nose and forehead, from Atlas of cutaneous diseases, professor Moritz Kaposi, 1898)

■ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ – РАСТУЩАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОСТИ

На долю БКРК приходится порядка 70–80% в структуре злокачественных новообразований кожи [11]. К примеру, в сравнении с плоскоклеточным раком кожи частота встречаемости БКРК выше в 5–7 раз [12].

В среднем частота встречаемости БКРК составляет 106–980 чел. на 100 000 населения, причем за последние десятилетия отмечается неуклонный рост числа заболевших. Интересным фактом является преобладание мужчин старше 70 лет среди пациентов с БКРК. Считается, что преобладание мужчин более старшего возраста в половозрастной структуре пациентов с БКРК объясняется профессиональными и рекреационными факторами, связанными с воздействием ультрафиолета на кожу. Задokumentированы случаи БКРК у детей, молодых людей и среди индивидуумов среднего возраста [13].

Базальноклеточная карцинома встречается преимущественно у людей с 1–3-м фототипом кожи и локализуется на открытых для солнца участках. До 80% новообразований регистрируется на коже головы и шеи, и до 15% опухолей встречается в области спины, груди и плеч. В настоящее время встречаются публикации частных случаев, где документируется вовлечение аногенитальной, околоногтевых, ладонных и подошвенных областей в патологический процесс [14–18]. Также описаны и более необычные локализации опухоли: венозные язвы, постоперационные рубцы, области акупунктуры, кожа над артериовенозными мальформациями, ринофима, рубцы после полученных термических ожогов, области, получившие дозу радиации, область постановки вакцины БЦЖ и т. д. [19–23]. Как известно, люди старшей возрастной группы имеют большую предрасположенность к развитию БКРК, однако случаи возникновения новообразований описаны и среди детей. Стоит отметить, что у детей часто наблюдается связь с синдромом Горлина – Гольца (наследственный первично-множественный базальноклеточный рак кожи, аутосомно-доминантный тип наследования), синдромом Базекса (синдром Базекса – Дюпре – Кристола, Х-сцепленное наследование, включает множественные БКРК, фолликулярную атрофодерму, гипотрихоз, гипогидроз), пигментной ксеродермой [24–26].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БКРК

Клинические проявления БКРК очень вариативны и могут быть представлены как тонкой эритематозной бляшкой с телеангиоэктазиями, так и узлами, или выраженными деструктивными поражениями с массивными изъязвлениями. Конечно, размер поражения напрямую коррелирует с длительностью существования новообразования, так, были зарегистрированы клинические случаи, описывающие БКРК размером более 20 см в диаметре [27, 28]. Базалиома имеет тенденцию к медленному росту и, несмотря на злокачественность, является неагрессивной опухолью, крайне редко дающей метастазы.

Выделяют следующие клинические формы БКРК: узловую/изъязвленную (45–60%), диффузную (инфильтративную/морфеоподобную; 4–17%), поверхностную (15–35%), пигментную (1–7%) и фиброэпителиальную (фиброэпителиома Пинкуса) [29–31].

Другие более редкие клинические формы включают линейную, унилатеральную БКК, полипоидную БКК и БКК «на ножке». Линейная форма не имеет ярких клинических проявлений, локализуется преимущественно на коже шеи, век. Полипоидная форма имеет преимущественную локализацию в области волосистой части головы, ушей, половых органов, однако в связи с низкой распространенностью данной формы новообразования доступно мало литературных данных о ней [32–34].

Базальноклеточная карцинома склонна к рецидивированию, частота повторного образования опухоли достигает 8,7% и зависит от расположения, размера, клинической и гистологической формы, а также от эффективности проводимой терапии [35, 36]. Чаще всего рецидивируют опухоли, расположенные в области носа, глаз, ушей, губ, а также достигающие 2 см в диаметре. Примечательно, что поверхностные формы БКРК также имеют высокую частоту рецидивов, и причиной тому служит сложность оценки анатомических границ опухоли.

■ ДЕРМАТОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ БКРК

Рутинным методом в диагностике БКРК является дерматоскопия, которая может быть проведена уже на первичном приеме пациента в клинике. С появлением данного метода в арсенале дерматолога-онколога значительно увеличилась точность диагностики БКРК, причем даже тогда, когда речь идет о пигментных формах и опухолях малого размера, так как их объединяют одни диагностические дерматоскопические признаки.

Все дерматоскопические структуры, характерные для БКРК, можно разделить на три группы (табл. 1).

На сегодняшний день считается, что ни одна дерматоскопическая структура не является уникальной для определенного патогистологического подтипа БКРК и могут встречаться совершенно различные их комбинации [37, 38]. Тем не менее распространенность встречающихся структур различна среди клинико-гистологических подтипов опухоли. Так, телеангиоэктазии, изъязвления, листовидные структуры и структуры по типу «колеса со спицами» относительно чаще встречались при поверхностных БКК, в то время как большие овоидные серо-голубые структуры – при узловой форме, древовидные сосуды – при узловой и инфильтрирующей формах [39].

Таким образом, нет ни одного дерматоскопического признака, который встречается абсолютно при всех формах БКК, как нет и признака, характерного лишь для

Таблица 1
Дерматоскопические признаки БКРК
Table 1
Dermoscopic features of BCC

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

одного типа БКК. Однако стоит отметить, что наибольшую распространенность среди всех описанных структур имеет сосудистый паттерн, а в частности – древовидные сосуды и короткие телеангиоэктазии, которые можно обнаружить в 51–75% случаев. Второй важный признак, указывающий на БКК, – это блестящие красно-белые области, которые могут быть обнаружены в 50% случаев. Пигментные структуры встречаются приблизительно в 40% новообразований и, конечно, характерны лишь для пигментных форм. Более простая дерматоскопическая идентификация пигментных структур объясняет высокую частоту верной верификации пигментных форм БКРК в сравнении, например, с красно-белыми образованиями при беспигментных БКК [40].

■ ПРОИСХОЖДЕНИЕ БКРК

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

Воздействие ультрафиолета на незащищенную кожу 1–3-го фототипов коррелирует с локализацией новообразований, так, наиболее часто опухоль можно обнаружить на коже лица и шеи (до 80%) [41]. Вероятность образования БКК увеличивается у пациентов, имеющих в анамнезе (в детском и юношеском возрасте) тяжелые солнечные ожоги, а также эпизоды чрезмерного солнечного воздействия (длительное пребывание в тропических и экваториальных широтах, солярий) в первые два десятилетия жизни. PUVA-терапия также является одним из предрасполагающих факторов для развития БКРК [42]. Повреждения кожи, вызванные радиацией, ожогами, татуировками и другими формами физических травм, системная иммуносупрессия, хроническое отравление мышьяком, ВИЧ-инфекция, лейкомия/лимфома также были описаны в качестве предрасполагающих к развитию БКРК факторов [43].

■ МУТАЦИИ, ПРИВОДЯЩИЕ К РАЗВИТИЮ БКРК. РОЛЬ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛОВ В ОНКОГЕНЕЗЕ

Возникновение БКРК обусловлено мутациями, активирующими путь Hedgehog (НН), который проявляет активность в наибольшей степени в процессе эмбрионального развития человека. Генетические исследования среди пациентов с синдромом Горлина – Гольца, у которых определяются множественные БКРК уже в раннем

возрасте, выявили наличие герминативных мутаций PTCH1 (9q22.32), PTCH2 (1p34.1) и SUFU (10q24.32), каждая из которых формирует дефекты сигнального пути HH [44]. Мутации в гене PTCH1 или PTCH2 определяются в 2/3 случаев БКК, в то время как мутации гена SUFU определяются гораздо реже (до 5%). Приблизительно в 10% случаев БКК обнаруживаются мутации гена SMO (9q32.1), которые также формируют неправильную работу сигнального пути HH. Мутации гена SMO могут быть связаны с наследственной предрасположенностью к развитию БКРК, однако они не имеют отношения к синдрому Горлина – Гольца. Все мутации инактивирующие, это подтверждает, что каждая из них действительно является геном – супрессором опухоли. PTCH1 является трансмембранным белком, как и его гомолог PTCH2. Данные белки служат рецепторами для лиганда Sonic Hedgehog (SHH). PTCH образует рецепторный комплекс с SMO. При связывании лиганда SHH высвобождается ингибирующая функция PTCH1 при SMO, что приводит к последующей активации фактора транскрипции GLI1. В сигнальном пути HH роль PTCH состоит в угнетении SMO, который, в свою очередь, ингибирует SUFU, сдерживающий фактор транскрипции GLI1. В целом, по крайней мере 85% базальноклеточных карцином имеют одну из описанных мутаций в цепи сигнального пути SHH, причем практически во всех обследованных случаях спорадических БКК была выявлена чрезмерная экспрессия фактора экспрессии GLI1, что также подтверждает значимость сигнального пути HH в патогенезе развития БКК [45, 46].

Сигнальный путь HH входит в так называемый сигнальный каскад Wnt [47, 48]. Активация этого каскада приводит к транслокации белка бета-катенина, который выполняет роль фактора транскрипции, в ядро. Так, более чем в 50% случаев БКК определяется сверхэкспрессия бета-катенина с ядерной локализацией. В последних исследованиях было выявлено, что за счет активации системы Wnt/бета-катенин происходит присоединение лиганда SHH к рецептору PTCH1. Так, молекулы SHH и бета-катенин играют очень весомую роль в процессе индукции онкогенеза БКК (рис. 2) [49].

Сигнальный путь Wnt играет решающую роль в пролиферации клеток как в процессе эмбрионального развития, так и у взрослых. Аберрантная активация данного сигнального пути (канонический путь Wnt/бета-катенин) может приводить к развитию нескольких видов рака, одним из которых является БКК. Известно, что сигнализация посредством Wnt/бета-катенин способствует поддержанию стволовых клеток, а в случае опухоли – делению линии опухолевых клеток. На сегодняшний день считается, что резистентность БКК к проводимой химиотерапии и рецидив опухоли опосредованы именно Wnt/бета-катенин сигнальным путем. Так, путь имеет множество мишеней и генов: hTERT (отвечает за бессмертие клеток, способствует инвазии и метастазированию опухоли), BIRC5/Survivin (ингибирует каспазы 3 и 7, что предотвращает апоптоз клетки), Musashi-1 и Sox2 (маркеры стволовых клеток, формируют пролиферативную активность и лекарственную резистентность), MDR-1, CD44, MMP7, IL-10, а также гены, участвующие в прогрессии клеточного цикла, миграции, инвазии и ремоделировании внеклеточного матрикса [50–52].

В процессе изучения гистогенеза БКРК было выявлено, что клетка, инициирующая опухоль, повторяет судьбу эпителиоцита – предшественника волосяного фолликула в эмбриональном периоде развития (первые 4 месяца эмбрионального развития, табл. 2) [53–55].

Таблица 2
Сравнение модели эмбриогенеза волосяного фолликула и гистогенеза БКРК
Table 2
Comparison of the hair follicle embryogenesis and BCC histogenesis

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

Дополнительным механизмом развития БКРК является мутация в гене – супрессоре опухоли – TP53. Мутации в TP53 наблюдаются при множестве других опухолей, как, например, при плоскоклеточном раке кожи или реже – при меланоме. В случае БКК мутации TP53 обнаруживаются приблизительно у 2/3 пациентов.

Так как ультрафиолетовое излучение признано главным провоцирующим фактором БКК, то справедливо утверждение о возникновении спорадических мутаций в генах PTCH1/2 и TP53 при его воздействии. Характерные мутации в промоторе гена TERT способствуют канцерогенезу путем ускорения клеточной пролиферации и замедления процессов старения клеток и также УФ опосредованы [56, 57]. Считается, что предрасположенность пациентов к возникновению БКК определяется сниженной способностью к репарации ДНК после вызванных УФ повреждений. Недавно были выявлены мутации в сигнальных путях RAS и MYC у ряда пациентов с БКК, а также некоторые другие онкогены и супрессоры опухолевого роста, наблюдаемые при других различных новообразованиях. Так, справедливо утверждение о том, что БКРК демонстрирует генетический профиль, отличный от окружающих базальных кератиноцитов. Также интересным является различие генетических профилей у разных гистологических типов БКК, например, морфеоподобный вариант отличается более агрессивным течением и демонстрирует совершенно другой генетический профиль, нежели менее злокачественные формы БКК, такие как поверхностная или узловая [58].

Многочисленные мировые исследования по изучению генетического профиля БКК выделили основные мутации из группы генов – супрессоров опухоли и протоонкогенов, являющихся ключевыми компонентами сигнального пути HH (PTCH1, SMO, TP53), а также членов семейства RAS-протоонкогенов, определяющих онкогенез в случае БКРК. Так, УФ-опосредованная aberrантная активация пути HH или потеря гетерозиготности гена PTCH1 долгое время считались единственными пусковыми

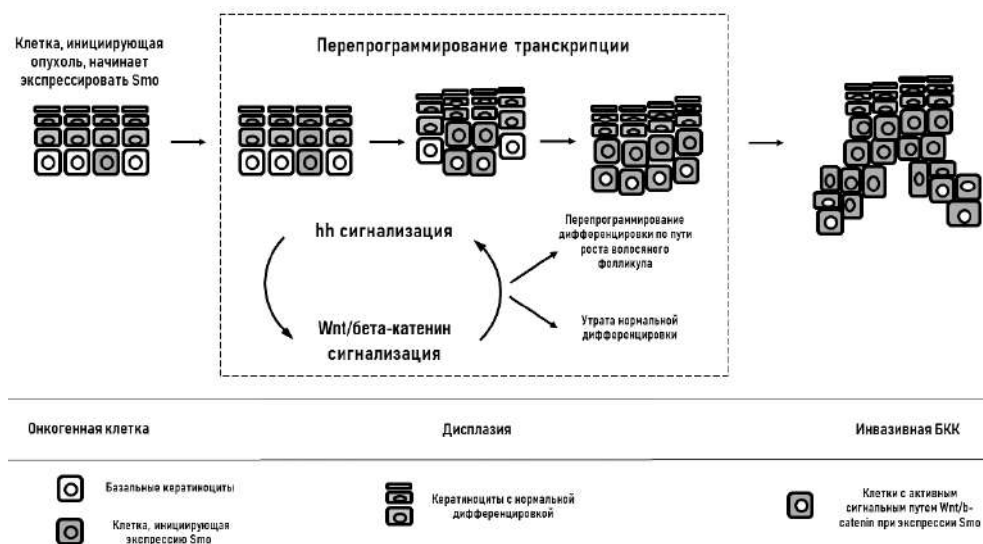


Рис. 2. Схематичное изображение инициации БКК.

К механизмам, регулирующим раннюю стадию формирования БКК, относится экспрессия Smo. Молекула ускоряет и изменяет экспрессию генов, так, судьба клетки-предшественницы кератиноцита меняется, и клетка приобретает морфологию и генетический профиль, обладающий поразительным сходством с фолликулярными клетками-предшественниками. Экспрессия Smo быстро активирует сигнальный путь Wnt/бета-катенин, регулирующий репрограммирование волосяных фолликулов и поддерживающий передачу сигналов пути Hedgehog по механизму положительной обратной связи. Так инициируется развитие БКК. Данная схема позволяет отследить и изолировать клетку, являющуюся предшественником БКК, что дает возможность анализировать клеточную и молекулярную структуру БКК с привязкой к конкретному времени

Fig. 2. Schematic representation of the BCC initiation.

The mechanisms regulating the early stage of BCC formation include the expression of Smo. The molecule accelerates and alters gene expression so that the fate of the keratinocyte progenitor cell is reversed and the cell acquires a morphology and genetic profile that bears a striking resemblance to follicular progenitor cells. Expression of Smo rapidly activates the Wnt/b-catenin signaling pathway that regulates hair follicle reprogramming and supports positive feedback signaling of the Hedgehog pathway. This is how the development of the BPC is initiated. This scheme makes it possible to trace and isolate the cell that is the precursor of BCC, which makes it possible to analyze the cellular and molecular structure of BCC with reference to a specific time

мутациями БКК. На сегодняшний день возможности изучения генетического профиля пациентов улучшились и в связи с этим детальный анализ больших когорт пациентов с базальноклеточным раком кожи позволил выявить другие мутации и сигнальные пути, определяющие онкогенез. В последних исследованиях было определено, что мутации RPTN14, LATS1 (эффекторы сигнального пути Hippo-YAP) и MYCN также ассоциированы с БКК. Также самые последние исследования определили частые не кодирующие мутации регуляторного промотора в последовательностях гена TERT и DPH3-ONXAD1 [59].

■ ВНЕДРЕНИЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ЗНАНИЙ ОБ ОНКОГЕНЕЗЕ БКК В ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ НА ФОНЕ ИМЕЮЩИХСЯ ПРОБЕЛОВ

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

Базальноклеточный рак кожи необходимо верифицировать как можно раньше по нескольким причинам. Во-первых, ранняя диагностика позволит как можно раньше запустить терапевтический алгоритм и предотвратить локальное разрушение тканей, окружающих БКК. Во-вторых, раннее начало терапии существенно снизит итоговую стоимость лечения для пациента. Хирургическое иссечение с проведением гистологического исследования, оценкой края резекции не дает полной гарантии отсутствия рецидивов в дальнейшем периоде наблюдения за пациентом. Также стоит отметить, что ввиду частой локализации БКК на коже лица ряд пациентов не соглашаются на проведение диагностической биопсии, видя сомнения курирующего врача. Все эти аспекты диктуют необходимость усовершенствования диагностических мероприятий для пациентов с подозрением на БКРК [60].

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

1. Комплаентность пациента: например, пациенты среднего возраста с локализацией новообразования на коже лица.
2. Затраты на проведение манипуляции. Для проведения биопсии необходимо иметь оборудованный кабинет, расходные материалы и квалифицированного специалиста.
3. Наличие компетентного патоморфолога.
4. Достаточный уровень коммуникации между курирующим пациента клиническим дерматовенерологом и патоморфологом. Известно, что наименьший риск формирования ошибочного суждения при постановке диагноза существует при проведении клинико-морфологической корреляции, а не «слепого» патоморфологического исследования или клинического обследования [61].

Наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику БКК с аднексальными опухолями, имеющими фолликулярную, себацидную или железистую дифференцировку, а также с плоскоклеточной карциномой. Гистологические и иммуногистохимические отличия опухолей представлены в табл. 3.

К сожалению, в ряде случаев проведения клинико-гистологической морфологической корреляции бывает недостаточно в процессе верификации диагноза при

Таблица 3
Сравнение гистологических и иммуногистохимических характеристик БКК в процессе дифференциальной диагностики
Table 3
Compare of histological and immunohistochemical characteristics of BCC in differential diagnosis

Гистологические и иммуногистохимические маски БКК			
Диагноз	Гистологические сходства	Гистологические отличия	Иммуногистохимические отличия
Фолликулярная индукция дерматофибром	Поверхностная полосовидная базалоидная пролиферация, периферический «палисад», фокальная ретракция опухоли	Наличие подлежащей дерматофибром, очевидность фолликулярной дифференцировки (например, папиллярные мезенхимальные тельца), фоно-вая эпидермальная гиперплазия, мелкие ядра клеток, нет атипии, повышено число митозов или апоптотичных телец	CK20+ (колонирующие клетки Меркеля)
Доброкачественные фолликулярные опухоли, доброкачественные герминативные фолликулярные опухоли	Базалоидные клетки, периферический «палисад», отложения муцина в пределах опухолевых узлов, апоптотичные тельца, соединение с эпидермисом (менее типично, чем для БКК)	Хорошо очерченная симметричная нежная строма с маленькими веретеновидными клетками, папиллярные мезенхимальные тела (редко при БКК), роговые кисты и ассоциированная реакция гигантских клеток (редко при БКК) митотически неактивна, не бывает некроза опухоли, нет клеточной атипии, нет муцина или периферического расщепления	PHLDA1+, CK20+, клетки Меркеля +, AR– (при БКК часто AR+, однако экспрессия часто фокальная), CD10+ (строма), BCL-2+ (периферически, не диффузно), противоречивые сообщения о практической значимости в диагностике
Базалоидная фолликулярная гамартома	Поверхностная дермальная пролиферация базалоидных клеток, соединение с эпидермисом	Кистозные структуры (нетипично для БКК, исключая инфундибулярно-кистозную форму), митотической активности нет, клеточной атипии нет, нет некроза опухоли, периферический распад, смешанный воспалительный инфильтрат в строме	CD34+, CK20+, но дискутабельно в отношении инфундибулоцистной БКК
Опухоли из инфундибулярной части волосяного фолликула	Периферический «палисад» может иметь базалоидную морфологию, соединения с эпидермисом	Митотически неактивна, нет цитологической атипии, нет смешанного воспалительного инфильтрата в строме	BCL-2–, BerEp4–, CK20+ (эластиновое окрашивание, т. е. сеть из эластиновых волокон)
Склерозирующие базалоидные новообразования			
Десмопластическая трихоэпителиома	Нерегулярные гнезда мелких базалоидных клеток, десмопластическая строма	Гранулематозное воспаление, ассоциированное с роговыми кистами, митотической активности нет, нет некроза опухоли, нет цитологической атипии, нет смешанного воспалительного инфильтрата в строме или периферического распада, роговые кисты ассоциированы с гигантоклеточной реакцией (редко при БКК)	PHLDA1+, CK20+, AR–

Окончание таблицы 3

Сирингома	Нерегулярные гнезда из мелких клеток, склеротичная строма	Хорошо очерченная, поверхностная протоковая дифференцировка (клеток протоков), митотически неактивна, нет некроза опухоли, нет цитологической атипии, нет стромы из смешанного воспалительного инфильтрата и периферического распада	CD200+, claudin4+, EMA+, CEA+
Микрокистозная аднексальная карцинома	Беспорядочно расположенные базалоидные клетки, десмопластическая строма, периневральная инвазия (более часто, чем при БКК), роговые кисты (более часто, чем при БКК)	Протоковая дифференцировка с эозинофильным выделяемым из просвета, митотически неактивна, нет смешанного стромального воспалительного инфильтрата или периферического распада	CK15+, EMA+, CEA+, Ber-EP4
Другие кожные карциномы			
Себацейная карцинома (относительно БКК с себацейной дифференцировкой)	«Голубая» опухоль при приближенном рассмотрении, клетки содержат овальные базалоидные ядра, митотически активны, некроз опухоли, может быть «палисад»	Интраэпидермальное педжетоидное распространение, нет периферического распада, может иметь себацейную или дольчатую архитектуру, часто относительно выраженная цитологическая атипия и незначительная базалоидная морфология по сравнению с БКК	Диффузная положительная экспрессия AR, низкий молекулярный вес CK+, EMA+, Ber-EP4–
Плоскоклеточная карцинома	Сквамозная дифференцировка	Внутриэпидермальная локализация, педжетоидное распространение, нет периферического «палисада», смешанный стромальный воспалительный инфильтрат, периферический распад	Ber-EP4– (также отсутствует в сквамозных участках БКК), EMA+ (может быть экспрессирован в сквамозных областях БКК)
Карцинома из клеток Меркеля	Может иметь гнездный, узловой или инфильтративный паттерн роста, отложения муцина в строме, феномен ретракции может быть положительным, некроз опухоли, участки плоскоклеточной дифференцировки	Внутриэпидермальная локализация, педжетоидное распространение, нет либо очаговый периферический «палисад», оформленные ядра, обильная митотическая активность и некроз	CK20+ (по периферии ядер точечный паттерн), нейроэндокринные маркеры ненадежны в качестве сравнительной характеристики

подозрении на БКК. Часто приходится проводить дифференциальную диагностику с трихоэпителиомой, так как и БКК, и трихоэпителиома гистологически представлены гнездами базалоидных клеток. Так, опухоли можно дифференцировать иммуногистохимически с применением маркеров Bcl-2 и CD10. Эпителиальный компонент

БКК экспрессирует CD10, что позволяет отличить опухоль от трихоэпителиомы, в то время как положительная экспрессия данного маркера свойственна исключительно строме трихоэпителиомы. Bcl-2 экспрессируется диффузно в гнездах базалоидных клеток, а в случае БКК с фолликулярной дифференцировкой имеет одинаковые с трихоэпителиомой области экспрессии. Таким образом, маркер CD10, экспрессируемый стромой трихоэпителиомы и эпителием БКК, является более надежным критерием в вопросе их дифференциальной диагностики [62, 63].

Большую трудность в ряде случаев представляет дифференциальная диагностика БКК и базалоидной плоскоклеточной карциномы (БПКК). По данным Villada et al., иммуногистохимическая панель ЕМА, р16, SOX2 имеет наибольшую специфичность в вопросе верификации БКК или БПКК. Эпителиальный мембранный антиген ЕМА был положительным исключительно при плоскоклеточной карциноме (ПКК), SOX2 имел выраженную положительную экспрессию при ПКК и слабоположительную периферическую экспрессию в небольшом числе случаев БКК. Подавляющее большинство БПКК имели положительную экспрессию р16. Bcl-2, Ber-EP4, CD44 не имеют специфичности и диагностической значимости при проведении дифференциальной диагностики БКК и ПКК [64, 65].

Таким образом, на сегодняшний день благодаря развитию медицинской генетики и иммуногистохимическим методам диагностики общепризнано, что БКК представляет собой скопление клеток, ошибочно и неправильно идущих по пути дифференцировки клеток-предшественников волосяных фолликулов. В связи с этим поиск специфичных опухолей маркеров сдвинулся в сторону маркеров, экспрессируемых фолликулярными клетками. Стало известно, что БКК свойственна положительная экспрессия следующих «фолликулярных» маркеров: P-cadherin, Krt17, CDP, Lgr5, SOX9. Однако остается неясным, являются ли данные маркеры более репрезентативными для эмбриональной или взрослой стадии формирования волосяного фолликула [66].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление новых маркеров и мутаций генов в долгосрочной перспективе не только упростит диагностический процесс, но и позволит сформировать новые мишени для таргетной терапии пациентов. В целом изучение клинико-морфологических, иммуногистохимических и генетических аспектов развития БКК позволяет повысить комплаентность пациента, сократить затраты времени и средств на диагностику и лечение заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Breasted J.H. (1930) *The Edwin Smith Surgical Papyrus*. University of Chicago Press, Chicago, Illinois.
2. Daviel J. (1755) *Philosophical Transactions of the Royal Society of London 49 (part II)*, pp. 186–196 (translator J. Parsons).
3. Jacob A. (1827) *Dublin Hospital Reports*, vol. 4, pp. 232–239.
4. Fox W.T. (1877) *Atlas of Skin Diseases*. J & A Churchill, London; pp. 82–83.
5. Mohs F.E. (1978) *Chemosurgery: microscopically controlled surgery for skin cancer*. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois.
6. Hebra F., Kaposi M. (1875) *Diseases of the Skin, New Sydenham Society, London*; vol. 4, p. 203.
7. Sanderson K.V. (1961) *British Journal of Dermatology*, vol. 73, pp. 455–474.
8. Sequeira J. (1901) *British Medical Journal*, pp. 332–334.
9. MacConnac H. (1927) *Jacobi's Atlas of Dermochromes*. Heinemann Medical, London; p. 96.
10. Jacob A. (1827) *Dublin Hospital Reports*, vol. 4, pp. 232–239.
11. Goldenberg G. (2016) Incidence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, vol. 75, no 2, pp. 957–966. doi: 10.1016/j.jaad.2016.06.020

12. Bibbins-Domingo K, Grossman D.C. (2016) Screening for skin cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, vol. 316, pp. 429–435. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.8465>
13. Gallagher R.P., Hill G.B., Bajdik C.D. (1995) Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of non-melanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*, vol. 131, pp. 157–16.
14. Piro G.F., Collier D.U. (1995) Basal cell carcinoma of the palm. *J Am Acad Dermatol*, vol. 33, pp. 823–824.
15. Alcalay J., Goldberg L.H. (1991) Pedal basal cell carcinoma. *Int J Dermatol*, vol. 30, pp. 727–729.
16. Rudolph R.I. (1987) Subungual basal cell carcinoma presenting as longitudinal melanonychia. *J Am Acad Dermatol*, vol. 16, pp. 229–233.
17. Betti R., Bruscapin C., Inselvini E. (1997) Basal cell carcinomas of covered and unusual sites of the body. *Int J Dermatol*, vol. 36, pp. 503–505.
18. de Giorgi V., Salvini C., Massi D. (2005) Vulvar basal cell carcinoma: retrospective study and review of literature. *Gynecol Oncol*, vol. 97, pp. 192–194. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.12.008
19. Schnirring-Judge M., Belpedio D. (2010) Malignant transformation of a chronic venous stasis ulcer to basal cell carcinoma in a diabetic patient: case study and review of the pathophysiology. *J Foot Ankle Surg*, vol. 49, pp. 75–79. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2009.07.015>
20. Ozyazgan I., Kontacs O. (1999) Basal cell carcinoma arising from surgical scars: a case and review of the literature. *Dermatol Surg*, vol. 25, pp. 965–968.
21. Marín-Gutzke M., Sánchez-Olaso A., Berenguer B. (2004) Basal cell carcinoma in childhood after radiation therapy: case report and review. *Ann Plast Surg*, vol. 53, pp. 593–595. doi: 10.1097/01.sap.0000136972.23991.07
22. Kowal-Vern A., Criswell B.K. (2005) Burn scar neoplasms: a literature review and statistical analysis. *Burns*, vol. 31, pp. 403–413. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2005.02.015>
23. Silvis N.G., Zachary C.B. (1990) Occult basal-cell carcinoma within rhinophyma. *Clin Exp Dermatol*, vol. 15, pp. 282–284.
24. Herman A.R., Busam K.J., Greenberg R.A. (2003) Multiple infundibulocystic basal cell carcinomas: case report of unique unilateral presentation. *Dermatol Surg*, vol. 29, pp. 436–439. doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29107.x.
25. Johnson R.L., Rothman R.L., Xie J. (1996) Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science*, vol. 272, p. 166. doi: 10.1126/science.272.5268.1668.
26. Hahn H., Wicking C., Zaphiropoulos P.G. (1996) Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell*, vol. 85, pp. 841–851. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81268-4.
27. Zoccali G., Pajand R., Papa P. (2012) Giant basal cell carcinoma of the skin: literature review and personal experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 26, pp. 942–952. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04427.x.
28. Codazzi D., Bruschi S., Bocchietti M.A. (2012) Giant basal cell carcinoma: a series of 37 cases without metastasis. *Plast Reconstr Surg*, vol. 129, pp. 999–1001. doi: 10.1097/PRS.0b013e31824efe49.
29. Roozeboom M.H., Kreukels H., Nelemans P.J. (2015) Subtyping basal cell carcinoma by clinical diagnosis versus punch biopsy. *Acta Derm Venereol*, vol. 95, pp. 996–998. doi: 10.2340/00015555-2113.
30. Preston D.S., Stern R.S. (1992) Non-melanoma cancers of the skin. *N Engl J Med*, vol. 327, pp. 1649–1662. doi: 10.1056/NEJM199212033272307.
31. Scrivener Y., Grosshans E., Cribier B. (2002) Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol*, vol. 147, pp. 41–47. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04804.x.
32. Alcántara-Reifs C.M., Salido-Vallejo R., González-Menchén A. (2016) Linear basal cell carcinoma: Report of three cases with dermoscopic findings. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, vol. 82, pp. 708–711. doi: 10.4103/0378-6323.190850.
33. Choi J.E., Ko N.Y., Seo S.H. (2007) Polypoid basal cell carcinoma as a new variant of basal cell carcinoma: three Korean cases. *Acta Derm Venereol*, vol. 87, pp. 282–283. doi: 10.2340/00015555-0247.
34. Herman A.R., Busam K.J., Greenberg R.A. (2003) Multiple infundibulocystic basal cell carcinomas: case report of unique unilateral presentation. *Dermatol Surg*, vol. 29, pp. 436–439. doi: 10.1001/archderm.135.10.1227.
35. Robinson J.K., Fisher S.G. (2000) Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection. *J Am Acad Dermatol*, vol. 136, pp. 1318–1324. doi: 10.1001/archderm.136.11.1318.
36. Kim J.Y.S., Kozlow J.H. (2018) Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, vol. 78, pp. 540–559. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.006.
37. Chuprov I.N., Sidikov A.A., Zaslavsky D.V., Nasyrov R.A. (2021) *Dermatootonkopatologiya: Illustrirovannoe rukovodstvo dlya vrachey* [Dermatooncopathology: illustrated guidelines for clinical practitioners]. Moscow: Geotar-media, 528 p. doi: 10.33029/9704-5899-0-DOP-2021-1-528. (in Russian)
38. Emiroglu N., Cengiz F.P., Kemeriz F. (2015) The relation between dermoscopy and histopathology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*, vol. 90, p. 351. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153446
39. Marghoob A.A., Malvey J., Braun R.P. (2012) *An Atlas of Dermoscopy, 2nd edn*. Oxford: CRC Press. doi: 10.3109/9781841847627
40. Suppa M., Micantonio T., Di Stefani A. (2015) Dermoscopic variability of basal cell carcinoma according to clinical type and anatomic location. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 29, pp. 1732–1741. doi: 10.1111/jdv.12980.
41. Segerbäck D., Strozzyk M., Snellman E. (2008) Repair of UV dimers in skin DNA of patients with basal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 17, pp. 2388–2392. doi: 10.1158/1055-9965
42. Archier E., Devaux S., Castela E. (2012) Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 26, pp. 22–23. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04520.x.
43. Foti C., Filotico R., Bonamonte D. (2005) Long-term toxic effects of radiation: sarcomatoid carcinoma and multiple basal cell carcinoma of the limbs in chronic radiodermatitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, vol. 27, pp. 177–184. doi: 10.1081/iph-51771.
44. Bonilla X., Parmentier L., King B. (2016) Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet*, vol. 48, pp. 398–406. doi: 10.1038/ng.3525.
45. Reifemberger J., Wolter M., Knobbe C.B. (2005) Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol*, vol. 152, pp. 43–51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06353.x.
46. Xin M., Ji X., De La Cruz L.K. (2018) Strategies to target the Hedgehog signaling pathway for cancer therapy. *Med Res Rev*, vol. 38, no 3, pp. 870–913. doi: 10.1002/med.21482.
47. Brinkhuizen T., van den Hurk K., Winnepeninckx V.J. (2012) Epigenetic changes in basal cell carcinoma affect SHH and WNT signaling components. *PLoS ONE*, vol. 7. doi: 10.1371/journal.pone.0051710
48. Yang S.H. (2008) Pathological responses to oncogenic Hedgehog signaling in skin are dependent on canonical Wnt/ β 3-catenin signaling. *Nat. Genet*, vol. 40, pp. 1130–1135. doi: 10.1038/ng.192

49. Wang G.Y., Wang J., Mancianti M.L., Epstein E.H. Jr (2011) Basal cell carcinomas arise from hair follicle stem cells in Ptch1(+/-) mice. *Cancer Cell*, vol. 19, pp. 114–124. doi: 10.1016/j.ccr.2010.11.007.
50. Scott G.A., Laughlin T.S., Rothberg P.G. (2014) Mutations of the TERT promoter are common in basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.*, vol. 27, pp. 516–523. doi: 10.1038/modpathol.2013.167.
51. Yu M., Zloty D., Cowan B. (2008) Superficial, nodular, and morpheiform basal-cell carcinomas exhibit distinct gene expression profiles. *J Invest Dermatol.*, vol. 128, pp. 1797–1805. doi: 10.1038/sj.jid.5701243
52. Rendl M., Lewis L., Fuchs E. (2005) Molecular dissection of mesenchymal-epithelial interactions in the hair follicle. *PLoS Biol.*, vol. 3, p. 331. doi: 10.1371/journal.pbio.0030331
53. Youssef K.K., Lapouge G., Bouvrée K., Rorive S., Brohée S., Appelstein O., Blanpain C. (2012) Adult interfollicular tumour-initiating cells are reprogrammed into an embryonic hair follicle progenitor-like fate during basal cell carcinoma initiation. *Nature Cell Biology*, vol. 14, no 12, pp. 1282–1294. doi: 10.1038/ncb2628
54. Youssef K.K. (2010) Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nat. Cell Biol.*, vol. 12, pp. 299–305. doi: 10.1038/ncb2031
55. Collins C.A., Kretschmar K., Watt F.M. (2011) Reprogramming adult dermis to a neonatal state through epidermal activation of β -catenin. *Development*, vol. 138, pp. 5189–5199. doi: 10.1242/dev.064592
56. Heitzer E., Lassacher A., Quehenberger F. (2007) UV fingerprints predominate in the PTCH mutation spectra of basal cell carcinomas independent of clinical phenotype. *J. Invest. Dermatol.*, vol. 127, pp. 2872–81. doi: 10.1038/sj.jid.5700923
57. Reichenberger J., Wolter M., Knobbe C.B. (2005) Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br. J. Dermatol.*, vol. 152, pp. 3–51.
58. Kim J. (2010) A Myc network accounts for similarities between embryonic stem and cancer cell transcription programs. *Cell*, vol. 143, pp. 313–324. doi: 10.1016/j.cell.2010.09.010.
59. De Zwaan S.E., Haass N.K. (2009) Genetics of basal cell carcinoma. *Australasian Journal of Dermatology*, vol. 51, no 2, pp. 81–92. doi: 10.1111/j.1440-0960.2009.00579.x
60. Sidikov A.A., Nasyrov R.A., Zaslavsky D.V., Chuprov I.N., Koval Yu.G., Olovyanshnikov I.O., Sadykov A.I., Skrek S.V., Sibgatullin R.R., Metallidi M.V. (2020) *Sposob diagnostiki Bazalno-kletochnogo raka kozhy v nachalnoy stadii* [Diagnostic technique for basal skin cancer in initial stage]. Patent No RU 2725050 C1. (in Russian)
61. Rodionov A.N., Zaslavsky D.V., Chuprov I.N., Nasyrov R.A., Zaitsev V.S., Ibragimov K.U., Sidikov A.A., Skrek S.V. (2014) *Dermatopatologiya vospalitelnykh zabolevaniy kozhy* [Dermatopathology of the skin diseases], Tashkent, Baktria Press. (in Russian)
62. Córdoba A., Guerrero D., Larrinaga B., Iglesias M.E., Arrechea M.A., Yanguas J.I. (2009) Bcl-2 and CD10 expression in the differential diagnosis of trichoblastoma, basal cell carcinoma, and basal cell carcinoma with follicular differentiation. *Int J Dermatol.*, vol. 48, no 7, pp. 713–717. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04076.x.
63. Pham T.T., Selim M.A., Burchette J.L. Jr, Madden J., Turner J., Herman C. (2006) CD10 expression in trichoepithelioma and basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol.*, vol. 33, no 2, pp. 123–128. doi: 10.1111/j.0303-6987.2006.00283.x.
64. Yu L., Galan A., McNiff J.M. (2009) Caveats in BerEP4 staining to differentiate basal and squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol.*, vol. 36, no 10, pp. 1074–176. doi: 10.1111/j.1600-0560.2008.01223.x.
65. Villada G., Kryvenko O.N., Campuzano-Zuluaga G., Kovacs C., Chapman J., Gomez-Fernandez C. (2016) A Limited Immunohistochemical Panel to Distinguish Basal Cell Carcinoma of Cutaneous Origin From Basaloid Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, vol. 1. doi: 10.1097/PAI.0000000000000394
66. Youssef K.K. (2012) Adult interfollicular tumour-initiating cells are reprogrammed into an embryonic hair follicle progenitor-like fate during basal cell carcinoma initiation. *J nature cell biology*, vol. 14, no 12, pp. 1282–1294. doi: 10.1038/ncb2628.