

ГБУЗ Нижегородский  
областной онкологический  
диспансер,  
Нижний Новгород

# БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ – ОБЗОР СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ

С.В. Гамаюнов, И.С. Шумская

*... Базальноклеточный рак  
кожи (БКРК) является  
наиболее  
распространенной  
опухолью человека и самой  
частой неоплазией,  
встречающейся  
в практике врача любой  
специальности.  
При определении тактики  
лечения необходимо  
учитывать возможные  
варианты течения  
заболевания в зависимости  
от морфологического  
подтипа. Формирование  
настороженного  
отношения к инсоляции  
на популяционном уровне,  
возможно, будет  
способствовать  
реализации первичной  
профилактики БКРК*

## Введение

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) относится к числу наиболее распространенных опухолей человека, составляя до 75% всех эпителиальных немеланомных новообразований кожи. Синонимами БКРК являются: базалиома, базоцеллюлярный рак Кромпехера; Basal-cellearthelioma, Rodent carcinoma. По определению Комитета ВОЗ по гистологическому типированию опухолей кожи БКРК – это местно деструктурирующая, медленно распространяющаяся опухоль, которая редко метастазирует, возникает из эпидермиса или волосяных фолликулов и в которой периферические клетки похожи на клетки базального слоя эпидермиса [24, 40]. Опухоль обычно возникает у пожилых пациентов, особенно у тех, кто часто и интенсивно подвергался воздействию солнечной радиации в течение жизни. Наиболее частой локализацией БКРК являются непокрытые участки кожи, непосредственно подвергающиеся воздействию солнца. Прежде всего, это кожа головы и шеи, наиболее часто — кожа носа и век. Чаще заболевание возникает у мужчин. Как правило, опухоль растет медленно и характеризуется неагрессивным поведением. Основными вариантами лечения БКРК считаются хирургия, лучевая терапия, фотодинамическая терапия. Реже используются криотерапия, местная и системная химиотерапия [40]. Для достижения наилучших результатов терапии необходимо учитывать гистологический тип опухоли, особенности анатомической локализации и ограничения каждого из возможных методов лечения.

## Актуальность проблемы

Немеланомные опухоли кожи не входят в анализ Международного Агентства по Изучению Рака (МАИР, IARC) и часто не учитываются в рутинных анализах раковых регистров. Оценивать заболеваемость приходится на основании статистических данных из разных стран. Показатели значительно различаются от низких в регионах с незначительным уровнем инсоляции до крайне высоких в жарких странах. Так, в Канаде в 2001 году заболеваемость БКРК составила 87 на 100 000 у мужчин и 68 на 100 000 у женщин, а в Германии в 2007 г. этот же показатель составил 91,2 и 96,6 соответственно [7, 19]. В Испании и Новой Зеландии заболеваемость БКРК у лиц обоих полов достигает 195,5 и 299 на 100 000 соответственно [6, 8]. Для сравнения, по данным МАИР, при исключении немеланомных опухолей кожи, в структуре онкологической заболеваемости первое место у мужчин занимает рак легкого с показателем 33,8 на 100 000, а у женщин рак молочной железы – 38,9 на 100 000 [23]. Таким образом, БКРК является наиболее распространенной неоплазией у человека. Более того, в связи с длительным и неагрессивным течением заболевания истинная заболеваемость данным видом опухоли, вероятно, больше регистрируемой [44]. Еще одним важным фактом является практически повсеместный рост заболеваемости, что может быть связано с увеличением продолжительности жизни, разрушением озонового слоя и активацией миграционных процессов [6-8, 19].

В России не ведется отдельного учета заболеваемости БКРК. Показатель заболеваемости (не стандартизованный) всеми немеланомными эпителиальными опухолями кожи, зарегистрированными лечебными учреждениями в 2009 году, составил 42,4 на 100 000 для обоих полов и занял первое место в структуре онкологической заболеваемости. С 2004 по 2009 гг. отмечается прирост заболеваемо-

сти на 6% у мужчин и на 5,7% у женщин. Средний возраст пациентов составил 69,2 года [1].

В последние годы отмечается значительное возрастание интереса к проблеме БКРК, что связано с развитием молекулярной онкологии, активным изучением механизмов канцерогенеза и внедрением новых подходов к лечению. Это получило отражение в увеличении публикаций на данную тему. В базе данных PubMed при запросе информации по БКРК доступно 3807 источников, из которых 1507 опубликованы за последние 5 лет и 293 – с начала 2012 года. В отечественной литературе эта тематика представлена не столь широко.

## Вопросы канцерогенеза

### 1. Факторы риска

Наиболее значимым этиологическим фактором возникновения БКРК, по мнению большинства ученых, является хроническое интенсивное ультрафиолетовое воздействие. Причем, если для меланомы кожи наиболее важной является интенсивность облучения, то для рака кожи ведущее значение имеет хронический характер воздействия. Этим, вероятно, определяется различие в локализации опухолей: меланома возникает чаще на защищенных от солнца участках кожи, в то время как наиболее характерной локализацией БКРК являются открытые для ультрафиолетового облучения зоны [3]. Роль солнца подтверждается географическим распределением заболеваемости. На юге США число случаев БКРК больше в сравнении с северными штатами [30]. Такая же тенденция прослеживается и в России. По данным за 2009 год, наибольшая заболеваемость БКРК отмечена в Чеченской республике, Адыгее и Краснодарском крае, а минимальные показатели – на Чукотке, в Карелии и республике Саха (Якутия) [1].

Другим фактором риска является пол. Заболеваемость у мужчин больше, чем у женщин. Однако это может быть связано с большим воздействием солнечной радиации на мужчин из-за разницы в профессиональной деятельности. В последнее время отмечается рост заболеваемости у женщин, что может быть связано с изменениями моды и образа жизни. Эпидемиологические исследования и выводы в этой области затруднены в связи с существенной недооценкой истинной заболеваемости [44].

БКРК чаще встречается у пожилых пациентов, и заболеваемость увеличивается с возрастом. Более 90% БКРК регистрируется у пациентов старше 60 лет [47, 51].

Индивидуальными факторами риска БКРК могут быть: семейный анамнез рака кожи, 1 и 2 типы кожи, склонность к образованию веснушек в детстве, генетические нарушения (в том числе пигментная ксеродерма) [9].

Другими значимыми экзогенными факторами являются: радиоактивное и рентгеновское излучение, ожоги, рубцы, воздействие на кожу неорганических соединений мышьяка и хроническое воспаление. Хроническая иммуносупрессия (прием цитостатиков при различных заболеваниях, иммуносупрессантов после трансплантации органов, хронический лимфолейкоз) повышает риск раз-

вития рака кожи. Очевидно, что заражение вирусом иммунодефицита человека может способствовать более агрессивному течению БКРК [4].

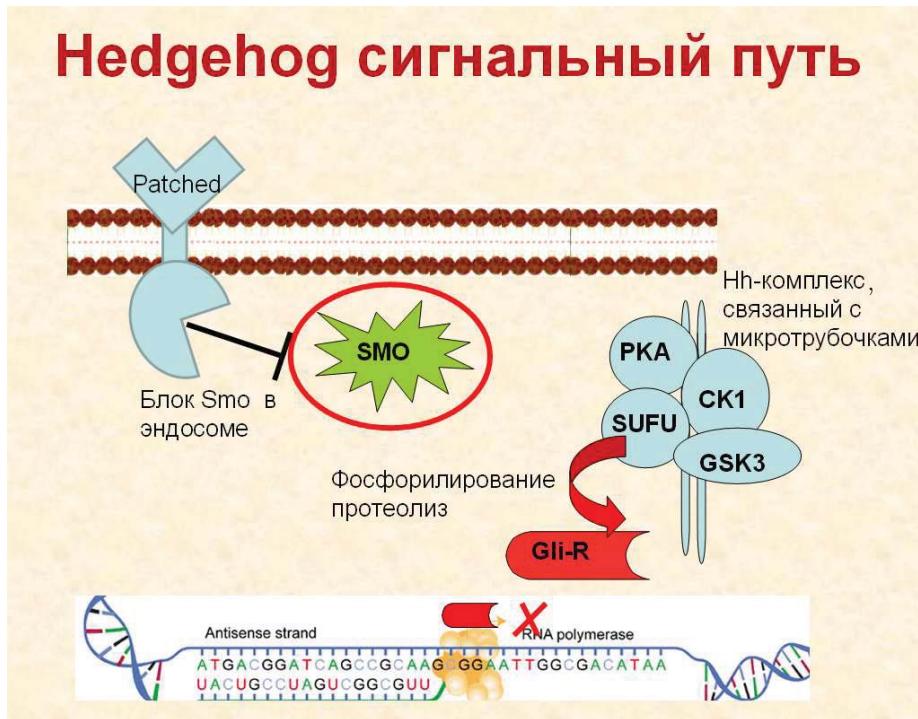
Пигментация кожи и уровень меланина, вероятно, являются протективными факторами. Люди с более темным цветом кожи заболевают реже, а у афроамериканцев БКРК выявляется крайне редко [30, 58].

### 2. Сигнальный путь Hedgehog

Серьезным достижением молекулярной биологии стало понимание участия Hedgehog-сигнального пути в канцерогенезе БКРК. Hedgehog ген был выделен при изучении части генома Дрозофилы, ответственного за процессы деления на стадии эмбриогенеза. Потеря секреции белка Hedgehog приводит к формированию эмбрионов в виде колючих шаров, напоминающих ёжика (этим объясняется и название гена, Hedgehog в переводе с английского – *ёжик*) [41]. Hedgehog сигнальный путь играет важную роль во многих процессах во время эмбриогенеза и сохраняет свою активность в последующем, принимая участие в структурировании органов и тканей, клеточной пролиферации и дифференцировке, формировании правой/левой асимметрии и поддержании популяции стволовых клеток. Повреждения данного сигнального пути выявляются при некоторых врожденных дефектах и разных типах опухолей, в том числе и при БКРК [21, 37].

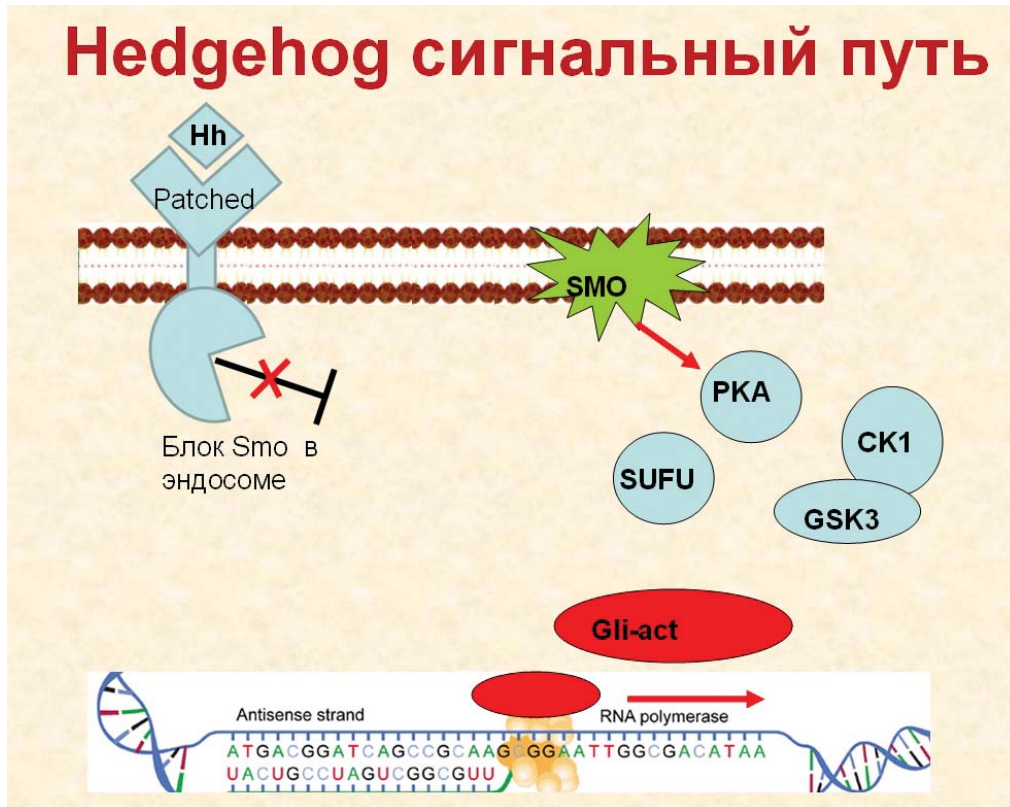
Hedgehog-сигналинг контролирует активность генов, участвующих в процессах морфогенеза. У Дрозофил Hedgehog лиганд (Hh) связывается с трансмембранным рецептором Patched (Ptc), который регулирует активность Hedgehog-комплекса (HSC). В этот комплекс входит трансмембранный белок Smo, протеинкиназы и транскрипционный фактор Ci. В отсутствие Hh-лиганда Ptc-рецептор ингибирует активность Smo, препятствуя его выходу из эндосом. В этом случае протеинкиназы связаны с микротрубочками и активно участвуют в фосфорилировании и частичном протеолитическом расщеплении транскрипционного фактора Ci. Расщепленная форма Ci проникает в ядро, блокируя транскрипцию генов-мишеней (рис.1А). Наличие Hh-лиганда высвобождает Smo из под супрессивного действия Ptc-рецептора. Это приводит к выходу Smo из эндосом в клеточное пространство, потере связи белков комплекса с микротрубочками и, в конечном итоге, образованию нерасщепленной длинной формы транскрипционного фактора Ci. Полная форма Ci является активатором транскрипции генов мишеней (рис.1В) [21, 22, 42].

У млекопитающих Hedgehog-сигнальный путь во многом похож на описанный у Дрозофил, но имеет некоторые отличительные особенности: наличие трех Hedgehog-генов (Sonic, Indian и Desert), двух гомологов Patched рецепторов (Ptch1 и Ptch2) и трех аналогов транскрипционных факторов (активаторы транскрипции Gli1,2 и репрессор транскрипции Gli3). Сигнальный путь тесно связан с рецепторами липопротеинов низкой плотности и актин-связанными протеинами, которые



**Рис.1А. Сигнальный путь Hedgehog**

В отсутствие лиганда трансмембранный рецептор Path блокирует трансмембранный белок SMO в эндосомах. Протеинкиназы Nh-комплекса связаны с микротрубочками и участвуют в процессах фосфорилирования и частичного протеолиза транскрипционного фактора. В результате образуется расщепленная форма транскрипционного фактора Gli-R, которая проникает в ядро и блокирует транскрипцию генов мишеней



**Рис. 1В. Сигнальный путь Hedgehog**

В присутствии Hh-лиганда прекращается блокирующее действие Path-рецептора, SMO выходит из эндосом, что приводит к диссоциации белков Nh-комплекса, потере связи с микротрубочками и образованию полной (нерасщепленной) формы транскрипционного фактора Gli-act. Последний проникает в ядро и активирует транскрипцию генов мишеней

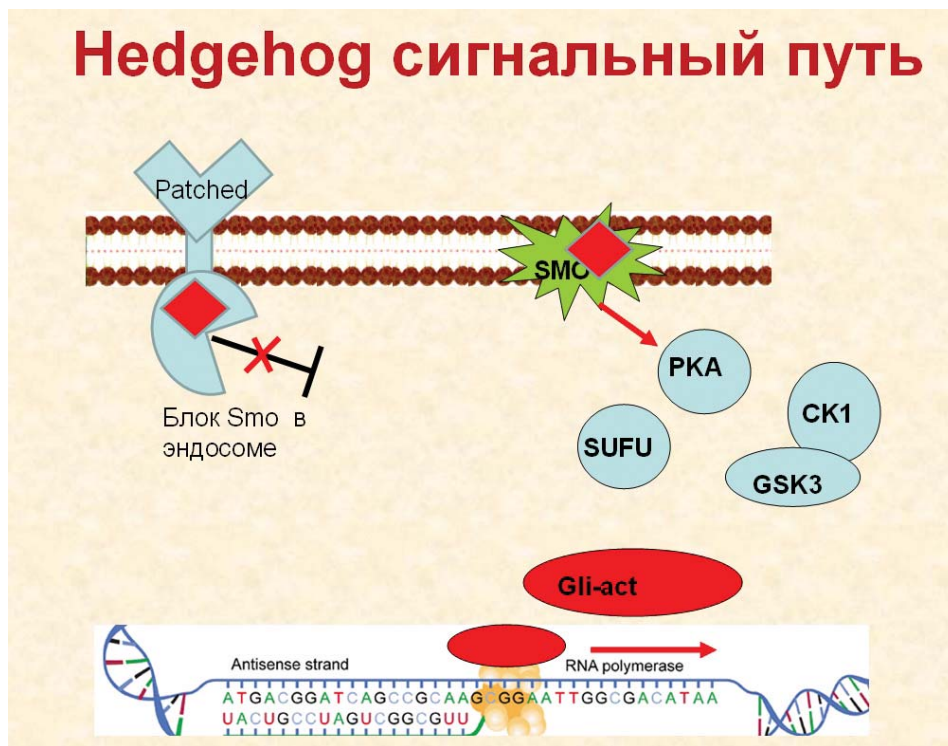
модулируют активность комплекса [10, 21, 32]. Механизмы модуляции этого сигнального пути у млекопитающих до конца не известны и продолжают изучаться в настоящее время.

Нн-лиганд вырабатывается специальными Нн-продуцирующими клетками в виде белка предшественника. В аппарате Гольджи происходит аутопротеолитическое отщепление С-конца с формированием активного N-пептида, который подвергается липидной модификации и высвобождается из клетки в экстрацеллюлярный матрикс, где взаимодействует с Ptc-рецепторами Нн-чувствительных клеток. Липидная модификация Нн-лиганда является обязательной и определяет уровень активности лиганда и спектр эффектов [37].

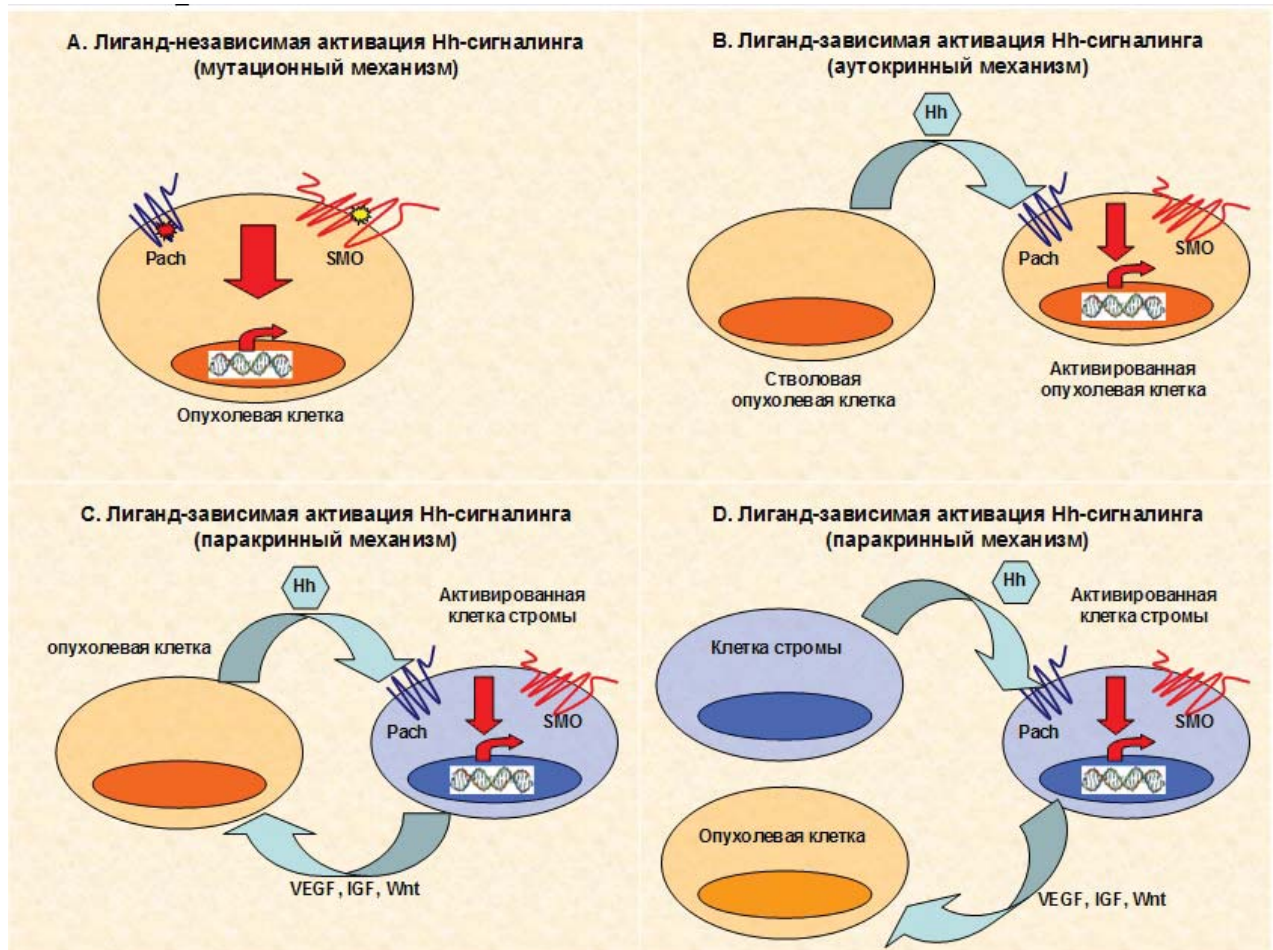
Активность Нн-сигналинга у взрослых существенно снижена в сравнении с периодом эмбриогенеза. Мутации, приводящие к патологической активности этого сигнального пути, определяются в 90% случаев БКРК и некоторых случаях медуллобластомы, что открывает новые подходы к терапии данных заболеваний. Роль патологической активности Нн-сигнального пути в канцерогенезе была впервые описана у пациентов с синдромом Gorlin (синдром базально-клеточных неоплазий), редким генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования [48]. У пациентов обнаружена мутация в гене Ptc1, приводящая к дисфункции рецептора Ptc1 в виде лиганд-независимой активации. Это приводит к стойкому снижению супрессии Smo и, следовательно, патологической активации Нн-сигнального пути (рис.2) [15].

Сейчас изучено несколько различных механизмов активации Нн-сигнального пути (рис.3). Первый механизм ассоциирован с мутациями в различных генах опухолевой клетки, кодирующих протеины Hedgehog каскада. Возможны инактивирующие повреждения Ptc-гена или активирующие мутации Smo-гена. В любом случае возникает лиганд-независимая активация Нн-сигналинга в опухолевой клетке, приводящая к избыточной транскрипции генов-мишеней. Этот механизм пока изучен только для БКРК, медуллобластомы и редких вариантов рабдомиосарком (рис.3А) [43, 45].

Второй механизм – лиганд-зависимая стимуляция Нн-сигналинга, связанная с избыточной продукцией Нн-лиганда. Выделяют несколько подтипов лиганд-зависимой стимуляции: во-первых, аутокринная стимуляция, когда лиганд вырабатывается опухолевыми клетками (возможно, субтипом стволовых опухолевых клеток) и активирует Нн-сигнальный путь других опухолевых клеток из близлежащего окружения. Такая стимуляция выявлена у некоторых опухолей молочной железы, поджелудочной железы, легких, предстательной железы, верхних отделов ЖКТ, колоректальном раке и меланоме (рис.3В). Во-вторых, паракринная стимуляция клеток стромы в результате гиперэкспрессии Нн-лиганда немутированными опухолевыми клетками. В данном случае опухолевые клетки (возможно, также стволовые опухолевые клетки) стимулируют рост опухоли опосредованно через стромальный компонент. Повышенная экспрессия Нн-лиганда приводит к гиперстимуляции Нн-сигнального пути в



**Рис.2. Патологическая активация сигнального пути Hedgehog**  
Инактивирующая мутация Ptc-рецептора или активирующая мутация SMO приводят к лиганд-независимой активации Нн-сигнального пути и избыточной экспрессии генов мишеней



**Рис.3. Механизмы активации сигнального пути Hedgehog**

3А: Лиганд-независимая активация, мутационный механизм. 3В: Лиганд-зависимая активация, аутокринный механизм. 3С и 3D: Лиганд-зависимая активация, паракаринный механизм (пояснения в тексте)

клетках окружения, в результате чего в последних увеличивается экспрессия паракаринных ростовых факторов, в том числе VEGF, Wnt, IGF1 [62]. Повышенная экспрессия Hh-лиганда обнаружена при колоректальном раке, раке предстательной и поджелудочной железы. Этот механизм активации роста опухоли рассматривается как первичный при немутированных опухолевых субтипах (рис.3С). В-третьих, паракаринная стимуляция клеток стромы в результате гиперэкспрессии Hh-лиганда другими клетками стромы. Примером могут служить некоторые В-клеточные лимфомы (рис.3D).

### 3. Роль экспрессии микро-РНК (miR)

Молекулярные основы формирования разных субтипов БКРК не изучены. Вероятно, разница в морфологическом строении и биологическом поведении обусловлена генетическими и эпигенетическими механизмами регуляции. С. Heffelfinger et al. продемонстрировали различия в профиле экспрессии miR при узелковой и инфильтративной формах БКРК [20]. Более агрессивные инвазивные формы характеризовались уменьшением спектра и уровня экспрессии miR. В частности, достоверно ниже был уровень экспрессии miR-183, для которой

показана способность ингибировать инвазивные и метастатические потенциалы некоторых опухолей. В связи с вышесказанным, профиль экспрессии miR может быть интересен для дифференциальной диагностики различных субтипов БКРК и прогнозирования биологического поведения опухоли [16, 20]. Интересными представляются и новые идеи воздействия на опухоль опосредованно через влияние на уровень экспрессии и функциональную активность различных miR.

### Клиническая картина

БКРК характеризуется медленным ростом, часто развивается в течение многих месяцев и даже лет. Наиболее активный рост отмечается по периферии очага с явлениями клеточного апоптоза и, в результате, изъязвления в центре опухоли. Поэтому при лечении данного вида опухолей особенно важно полноценное воздействие на периферические зоны роста и четкое определение границ поражения, где располагаются наиболее агрессивные опухолевые клетки. При длительном росте опухоль постепенно распространяется на глубокие слои, разрушая мягкие ткани и кости. Отмечается предрасположенность к инвазии вдоль слоев тканей, по надкостнице и

по ходу нервов. Существует теория, что зоны контакта различных эмбриональных слоев, такие как носогубные складки, являются наиболее уязвимыми для опухолевого роста [40]. Клиническая картина и биологическое поведение опухоли у конкретного пациента определяются гистотипом.

### Гистопатология [3, 40]

БКРК характеризуется клетками с большими овоидными ядрами, состоящими преимущественно из матрикса, и малым количеством цитоплазмы. Ядерно-цитоплазматический индекс значительно больше, чем у нормальных клеток. Опухолевые массы окружены периферическим клеточным слоем с расположением ядер в виде частокола. В этом слое располагаются наиболее агрессивные клетки с большим потенциалом злокачественности.

По макро- и микроскопическому строению БКРК подразделяют на нодулярный (узелковый), язвенный, поверхностный, склеродермоподобный (плоский), инфильтративный, метатипический, пигментный и фиброэпителиому Pinkus. Гистотип опухоли ассоциирован с прогнозом и результатами лечения [35].

**Нодулярный вариант** составляет около 75% всех случаев БКРК. Опухоль представляет собой экзофитное округлое образование розового цвета с легко кровоточащей поверхностью различных размеров (от нескольких миллиметров до 2-3 см). Обнаруживается в типичных зонах локализации БКРК; более 90% нодулярного варианта диагностируется на коже головы и шеи. Характеризуется медленным ростом (рис.4).

**Язвенный вариант** можно рассматривать как результат естественной истории развития нодулярного варианта. Процессы апоптоза опухолевых клеток в центральной зоне приводят к разрушению опухолевого очага с формированием язвы с валикообразными краями, покрытой гнойно-некротическими корочками. Как правило, язвенный вариант характеризует более продвинутые стадии БКРК. Размеры язвы могут составлять от нескольких миллиметров до гигантских язвенных дефектов с глубокой инвазией и разрушением окружающих структур, угрожающих жизни пациента (рис.5).

**Поверхностная форма** характеризуется появлением розового пятна с приподнятыми краями и блестящей поверхностью. Чаще локализуется на туловище и конечностях (до 60%), нередко отмечаются множественные очаги. Характеризуется наиболее доброкачественным течением: местно-деструктивный рост не характерен, возможно длительное существование (десятилетиями) с незначительным медленным увеличением по площади (рис.6).

**Плоская базалиома (склеродермоподобная)** представлена бляшковидным образованием телесного цвета с приподнятыми валикообразными краями и перламутровым блеском. Клинически может напоминать рубец или «заплатку». Составляет примерно 6% от всех БКРК, но в 95% случаев локализуется на коже головы и шеи. Характеризуется более агрессивным течением с возможным инфильт-



Рис.4. Нодулярная форма БКРК



Рис.5. Язвенная форма БКРК



Рис.6. Поверхностная форма БКРК



Рис.7. Плоская (склеродермоподобная) форма БКРК



Рис.8. Инфильтративная форма БКРК



Рис.9. Пигментная форма БКРК (вид при дерматоскопии)  
Видно изъязвление, серо-голубые гранулы (наконечник) и телеангиоэктазии (стрелка). From: Masahiro Nakayama et al. J Skin Cancer. 2011; 2011: 496910. Published online 2010 December 15. doi: 10.1155/2011/496910

ративным ростом в глубоко лежащие мягкие ткани (жировую клетчатку и мышцы). Данная форма редко кровоточит и практически не изъязвляется (рис.7).

**Инфильтративная форма** связана с прогрессией нодулярного и плоского варианта БКРК и характеризуется выраженным инфильтративным компонентом, более плохим прогнозом и склонностью к возникновению рецидивов после проведенного лечения (рис.8).

**Метатипический вариант** характеризуется совмещением признаков базально-клеточного и плоскоклеточного рака. Данный субтип является самым агрессивным, с возможностью роста и распространения, как при плоскоклеточном раке, в том числе с образованием отдаленных метастазов [25].

**Фиброэпителиома Pinkus** обычно локализуется на коже поясничного отдела и напоминает фиброэпителиальные полипы или себорейный кератоз [27].

**Пигментная форма** характеризуется повышенным содержанием пигмента меланина в опухоли, что затрудняет дифференциальную диагностику с меланомой кожи (рис.9).

### Диагностика

Диагностика заключается в обнаружении на коже образований с характерными клиническими признаками БКРК и проведении дифференциальной диагностики с другими опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями кожи. Ключевым этапом является морфологическая верификация процесса при цитологическом исследовании соскоба или гистологическом исследовании биопсийного материала. В связи с наружной локализацией опухоли и легкостью получения материала для исследования морфологическая верификация достигает 99%.

Неинвазивным методом, повышающим точность дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных пигментных образований кожи, является дерматоскопия [50].

Menzies et al. предложили простую диагностическую модель дифференциальной диагностики пигментного БКРК, основанную на дерматоскопических признаках. Диагноз устанавливается при отсутствии пигментной сети и наличии, как минимум, одного из шести морфологических признаков. Позитивные морфологические критерии включают изъязвления, множественные серо-синие глобулы, листовидные поля, телеангиоэктазии, большие серо-синие овоидные гнезда и колесовидные поля, хорошо очерченные с радиальными полосами цвета загара или серо-коричневые (рис.9). Данная модель, как правило, позволяет надежно дифференцировать пигментный БКРК от меланомы и пигментного себорейного кератоза [36, 40].

При установлении диагноза необходимо исследовать региональные лимфатические узлы и исключить наличие отдаленных метастазов. Все больные с БКРК подлежат углубленному обследованию для исключения синхронных злокачественных образований внутренних органов.

## Gorlin-синдром

Gorlin-Goltz синдром (синдром базально-клеточных неоплазий) – редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся множественными отклонениями развития [29]. Ни одно из отклонений не является уникальным для этого синдрома, при этом наиболее частым и характерным считается сочетание трех признаков: множественный БКРК, ямки на ладонях и подошвах и кисты челюсти. Ладонно-подошвенные ямки представляют собой дефект рогового слоя и могут быть розового или темного цвета. Кисты челюсти, как правило, являются первым диагностируемым симптомом. Они могут протекать бессимптомно и выявляться только рентгенологически, но могут быть причиной существенного разрушения кости, вызывая боль, потерю зубов и изменение формы челюсти. Проявления БКРК в большинстве случаев демонстрируют неагрессивное поведение без вовлечения в патологический процесс глубоких тканей и костных структур лица. Gorlin-синдром также может проявляться большими размерами тела, аномалиями развития скелета, фиброматозом мягких тканей, повышенной чувствительностью к радиации и солнечному излучению и медуллобластомой [40]. Описаны случаи ненаследственного синдрома агрессивных множественных базально-клеточных неоплазий с вовлечением в патологический процесс век и решетчатой пазухи [54]. В связи с отсутствием постоянного набора симптомов Gorlin-синдром должен быть заподозрен у всех пациентов с множественным БКРК. Возможно различие набора признаков даже у членов одной семьи, поэтому диагностика может быть сложна у конкретного больного. Как правило, диагноз предполагается у пациентов с неожиданно ранним возрастом возникновения неоплазий или с необычайно большим числом очагов поражения.

Причиной развития Gorlin-синдрома является мутация в гене *Ptch1*, локализованном на q-плече 9 хромосомы, приводящая к дисфункции рецептора *Ptch1* в виде лиганд-независимой активации [18]. Это вызывает патологическую активность Hedgehog-сигнального пути и инициирует канцерогенез [15].

## Классификация

В соответствии с 7-м изданием TNM классификации злокачественных опухолей 2009 года (UICC) БКРК (C44.0,2-7) классифицируется по первичной опухоли (T), статусу регионарных лимфатических узлов (N) и наличию отдаленных метастазов (M). Группировка по стадиям осуществляется с учетом гистологической степени злокачественности (G) и факторов риска [57]:

T – первичная опухоль.

Tx – первичная опухоль не может быть оценена, T0 – отсутствие данных о первичной опухоли, Tis – карцинома *in situ*, T1 – опухоль не более 2 см, T2 – опухоль более 2 см, T3 – опухоль с инвазией в глубокие структуры (мышца, кость, хрящ, глазница), T4 – опухоль с непосредственным или перинеуральным распространением на осевой скелет или основание черепа. При мультицентричном

поражении категорию T классифицируют по наибольшему очагу поражения, а общее количество очагов указывают в круглых скобках.

N – региональные лимфатические узлы.

Nx – региональные лимфатические узлы не могут быть оценены, N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах, N1 – метастаз не более 3 см в одном лимфатическом узле, N2 – метастаз от 3 до 6 см в одном лимфатическом узле или метастазы в нескольких узлах на стороне поражения, N3 – метастазы более 6 см.

M – отдаленные метастазы.

M0 – нет отдаленных метастазов, M1 – есть отдаленные метастазы.

G – гистологическая степень злокачественности.

Gx – степень дифференцировки не может быть определена, G1 – высокодифференцированная опухоль, G2 – умеренно дифференцированная опухоль, G3 – низкодифференцированная опухоль, G4 – недифференцированная опухоль.

### Признаки высокого риска

Глубина инвазии: более 4 мм, уровень IV по Кларку, перинеуральная инвазия, инвазия в лимфатические сосуды.

Анатомическая локализация: кожа уха или не покрытая волосами часть губы.

Дифференцировка: низкодифференцированная и недифференцированная опухоль.

Группировка по стадиям указана в табл.1. При наличии двух и более признаков высокого риска I стадию расценивают как II. Правила классификации рака кожи века (C44.1) несколько отличаются более жесткими параметрами оценки критерия T (см. TNM классификацию злокачественных опухолей 7-й редакции) [57].

## Лечение

Основными методами лечения БКРК являются: хирургическое лечение, электрокоагуляция, фотодинамическая терапия и лучевая терапия. Реже применяются криодеструкция, лазерная терапия, мази с 5-фторурацилом и системная химиотерапия. При выборе метода лечения у конкретного пациента необходимо учитывать гистоморфологический вариант опухоли, размеры и локализацию очага, возраст и состояние здоровья пациента, возможные ограничения каждого метода, стоимость лечения, материально-техническое обеспечение учреждения и предпочтения пациента. Целью любого вида терапии БКРК является уверенность в полном удалении опухоли, сохранение функционального состояния органов и достижение удовлетворительных косметических результатов [40, 56].

## 1. Хирургическое лечение

### Микрографическая хирургия по Mohs

Метод микрографической хирургии по Mohs считается одним из стандартов помощи в большинстве случаев БКРК и плоскоклеточного рака кожи [40]. Метод разработан доктором Фридериком Моха из Университета



штата Висконсин в 1936 году и опубликован в 1941 году [38]. Суть метода заключается в последовательном удалении опухоли, используя прижизненную фиксацию кожных тканей *in situ* с помощью пасты, содержащей хлорид цинка. В последующем технику модифицировали и стали применять на неизмененных тканях, что привело к снижению болевых ощущений, дискомфорта и беспокойства пациентов в сравнении с применением химической фиксации. После удаления видимой на глаз опухоли она тщательно маркируется в соответствии с циферблатом. Далее выполняются горизонтальные серийные срезы с гистологическим исследованием. Позитивные края с наличием опухолевых гнезд наносятся на карту с последующим повторным иссечением соответствующих участков. После повторного иссечения вновь выполняется гистологическое исследование серийных срезов, и весь цикл повторяется до достижения «отрицательных» краев резекции. Следует выделить основные преимущества данной хирургической техники. Во-первых, благодаря строгому контролю достижения «чистых» краев резекции это наиболее эффективный метод удаления БКРК с 5-летней безрецидивной выживаемостью 95-98%. Во-вторых, микрографическая хирургия позволяет максимально сохранить невовлеченные в опухолевый процесс ткани, что особенно важно при поражении кожи вокруг глаз, носа, ушей, рта, кожи пальцев и гениталий. В-третьих, эта методика сопоставима по стоимости с простым хирургическим иссечением с интраоперационным исследованием границ резекции по замороженным срезам. Метод Mohs оказывается даже дешевле при включении в анализ затрат на реконструктивный этап операции [12].

### Хирургическое иссечение

Поскольку основной задачей является полное удаление опухоли, при хирургическом иссечении обязательным является изучение краев резекции. Это позволяет хирургу убедиться в отсутствии продолженного опухолевого роста. Края резекции могут зависеть от размера опухоли, анатомической локализации, клинических проявлений, наличия изъязвления, видимой глубины инфильтрации. В общей практике принято отступать в пределах 5 мм от видимой границы опухоли [40]. Некоторые авторы демонстрируют адекватность 2 мм границ для хорошо ограниченных небольших по размеру опухолей, исключая рецидивные, склеродермоподобные и

инфильтративные формы [28]. После хирургического лечения частота рецидива выше при рецидивных опухолях, поражениях большого размера (более 10 мм и особенно более 30 мм) и при локализации опухоли на коже носа, век и ушей [14, 49]. В этих ситуациях хирург должен знать не только гистологическое строение опухоли и анатомические особенности зоны поражения, но и возможные варианты реконструкции данных структур после глубоких резекций [40]. При местно-деструкующем росте требуется выполнение обширных резекций с последующим реконструктивно-пластическим этапом.

### Электрокоагуляция и кюретаж

Эти методы являются наиболее часто используемыми при лечении БКРК. В случае экзофитной формы роста обычно выполняют удаление основной массы с коагуляцией ложа опухоли. К преимуществам этих методов относятся их простота, низкая стоимость и быстрое достижение непосредственного результата. Среди недостатков необходимо отметить отсутствие гистологического контроля полноты воздействия, возможность формирования грубых гипертрофических рубцов и зон гипопигментации, что существенно ухудшает косметические результаты лечения. Однако при надлежащем отборе пациентов удовлетворительные результаты и локальный контроль могут быть достигнуты в 95% случаев. Большие размеры поражения, инфильтративная и склеродермоподобная формы, рецидивный БКРК являются противопоказаниями для выбора электрокоагуляции в качестве метода лечения [55]. Поражения более 10 мм с локализацией на коже лба, волосистой части головы, уха и скуловой области и образования более 6 мм на коже носа, носогубной складки, угла глаза и века являются опухолями с высоким риском рецидива после выполнения электрокоагуляции (риск рецидива в течение 5 лет 22,7% и 17,6% соответственно) [55].

### 2. Лучевая терапия

Историю лучевой терапии традиционно начинают с 8 ноября 1895 года, когда в лаборатории Вильгельма Конрада Рентгена было сделано открытие излучения, впоследствии названного рентгеновским. С 1896 года начинается использование рентгеновских лучей в терапии заболеваний кожи, а в 1901 году французские врачи Э. Бенъе и А. Данло впервые с лечебной целью использо-

Таблица 1.  
Распределение по стадиям карциномы кожи в соответствии с TNM Classification of Malignant Tumours, 7<sup>th</sup> edition [TNM Classification of Malignant Tumours, 7<sup>th</sup> edition, Wiley-Bleekwell, 2009]

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1,2,3	N1	M0
Стадия IV	T1,2,3	N2,3	M0
	T4	Nany	M0
	Tany	Nany	M1

вали радиоактивное излучение. Лучевая терапия может использоваться как самостоятельный метод лечения БКРК с высоким лечебным потенциалом, так и в качестве дополнительного метода воздействия с целью улучшения локального контроля. Применение адъювантной лучевой терапии наиболее актуально при неблагоприятных клинических проявлениях: периневральное распространение, инвазия в скелетные мышцы, инвазия в кости и хрящи, метастазы в лимфатические узлы и экстранодальное распространение [33]. По данным разных авторов в зависимости от клинической ситуации эффективность лучевой терапии составляет 92-99% [40, 46, 53]. Выбирая между различными вариантами лучевой терапии, необходимо помнить о возможных ограничениях (ограниченность глубины воздействия при близкофокусной рентгенотерапии, опасность лучевого повреждения смежных структур и сложности планирования фигурных полей при дистанционной лучевой терапии, необходимость соблюдения правил работы с открытыми источниками излучения при внутритканевой терапии). Следует отметить, что практически все задачи адекватного планирования можно решить при использовании современных лучевых установок. Общим недостатком всех методов лучевой терапии являются побочные кожные реакции, такие как острый и хронический лучевой дерматит, дистрофия кожи, изменения пигментации, появление эритематозных полей (проявления пойкилодермии). Непосредственные хорошие косметические результаты со временем могут значительно ухудшаться. Также желательно избегать лучевой терапии у молодых пациентов из-за возможных отсроченных эффектов радиационного воздействия [34]. Следует помнить, что лучевая терапия является одним из самых дорогих методов лечения в онкологии.

### 3. Фотодинамическая терапия

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является относительно новым трехкомпонентным (фотосенсибилизатор, лазерный свет, кислород) методом лечения злокачественных опухолей посредством реализации фотодинамической реакции. Начало светолечения связывают с именем датского физиотерапевта Нильса Рюберга Финсена, который приобрел мировую известность после публикации в 1893-1894 годах статей об использовании красного света для лечения последствий оспы, а в 1903 году удостоился Нобелевской премии «за заслуги в деле лечения болезней – особенно туберкулезной волчанки – с помощью концентрированного светового излучения». В этот же период студент Мюнхенского университета О. Raab описал способность видимого света повреждать живую ткань в присутствии фотосенсибилизатора. В 1903 году была проведена первая фотодинамическая терапия рака кожи с использованием эозина в качестве фотосенсибилизатора. Вскоре после этого появились первые сообщения о фототерапии рака [5, 60]. Основателем клинической ФДТ считают американского онколога Томаса Догерти. Дальнейшее развитие метода долгое время было ограни-

чено качеством используемых фотосенсибилизаторов, прежде всего их токсичностью и сложностями использования (большой период полувыведения требовал продолжительного, в течение нескольких недель, соблюдения светового режима). Стремительное развитие фотодинамической терапии связано с появлением в 90-х годах прошлого столетия фотосенсибилизаторов нового поколения с минимальной токсичностью, высокой эффективностью накопления в опухоли и коротким (12 часов) периодом полувыведения.

Введенный в организм фотосенсибилизатор накапливается в опухолевой ткани с наличием градиента концентрации опухоль/норма. После локального облучения опухоли лазерным светом с определенной длиной волны (соответствующей спектру поглощения фотосенсибилизатора) происходит возбуждение фотосенсибилизатора с переходом его на новый энергетический уровень. В последующем молекула фотосенсибилизатора либо переходит в основное состояние с излучением кванта света (флюоресценцией), либо реализуется фотохимическая реакция. Выделяют два типа фотохимических реакций. При первом типе реакции возбужденный фотосенсибилизатор начинает взаимодействовать с окружающими биологическими молекулами, приводя к фотоинициированной аутооксидации. Второй тип фотохимической реакции характеризуется переносом энергии с фотосенсибилизатора на окружающий кислород, с формированием особой формы синглетного кислорода, характеризующегося выраженной окислительной способностью. Последний взаимодействует с различными биомолекулами, прежде всего входящими в состав биологических мембран, вызывая их повреждение. Короткий период жизни синглетного кислорода (менее 40 нс) и небольшой радиус действия (менее 20 нм) определяют локальность воздействия. Реализация фотохимической реакции вызывает метаболические и структурные нарушения в клетке, приводящие к запуску сигнальных каскадов, направленных на инициализацию механизмов самоуничтожения (апоптоз) [5].

Фотодинамическая терапия опухолей реализуется посредством трех основных механизмов: повреждение сосудистого русла опухоли (рассматривается как основной), непосредственная цитотоксичность в результате фотохимической реакции и формирование иммунного ответа на клетки опухоли, находящиеся в состоянии апоптоза.

Непосредственная эффективность ФДТ в зависимости от морфологической формы, размеров опухоли и качества используемых фотосенсибилизаторов составляет 73-95%. К безусловным преимуществам метода следует отнести амбулаторный характер проведения процедуры, низкий уровень болевых ощущений (в большинстве случаев не требуется обезболивания), легкость при формировании фигурных полей, возможность комбинирования с другими методами терапии, отсутствие лимитирующих доз фотосенсибилизатора и светового воздействия и, как следствие, возможность многократного

повторения процедуры, удобство применения при множественном характере поражения и лучшие косметические результаты (вследствие сохранения структуры коллагеновых волокон, что способствует формированию оптимальных рубцов). К недостаткам метода относится ограниченная глубина проникновения лазерного света (4-8 мм в зависимости от длины волны) и, безусловно, стоимость фотосенсибилизаторов [5, 17, 31, 52].

Дальнейшее развитие метода будет связано с синтезом новых фотосенсибилизаторов, обладающих следующими характеристиками: способность к более избирательному накоплению в опухоли (с большим градиентом опухоль/норма), большая способность индукции синглетного кислорода, возбуждение на большей длине волны (для увеличения глубины проникновения лазерного излучения) и меньшая стоимость.

#### 4. Криодеструкция

Одним из вариантов лечения БКРК является криодеструкция. Первое упоминание о лечении опухолей холодом относится к 1851 году, когда Amott при лечении злокачественных опухолей использовал смесь льда и солевого раствора, который обеспечил температуру охлаждения  $-24^{\circ}\text{C}$ . В 1961 г. Соорег описал аппарат с жидким азотом в качестве хладагента (точка кипения  $-196^{\circ}\text{C}$ ), который подавался к опухоли через криозонд. Для уничтожения опухолевых клеток требуется, как минимум, два цикла замораживания с достижением температуры тканей  $-50^{\circ}\text{C}$ . Недостатком криотерапии является отсутствие гистологического контроля полноты воздействия. Из достоинств необходимо отметить амбулаторный характер выполнения процедуры, низкий уровень болевых ощущений, удовлетворительные косметические результаты и стоимость. Следует избегать применения криотерапии при локализациях опухоли на коже волосистой части головы и носогубных складках из-за высокого риска рецидива. Избыточно агрессивная криотерапия может быть причиной рецидива заболевания из-за индукции роста опухоли в зоне фиброзного рубца. После проведения данного вида лечения необходим длительный регулярный контроль специалиста для исключения рецидива [11, 26, 39]. Для достижения равномерности снижения температуры тканей, увеличения глубины «промораживания» и получения лучших косметических результатов изучается роль мягких магнитных лекарственных форм и магнитоуправляемой теплопередачи при проведении криотерапии [2].

#### 5. Химиотерапия

##### Местная химиотерапия

Для местного лечения БКРК могут быть использованы ежедневные длительные (в течение 3-4 недель) аппликации 30% проспидиновой мази или эмульсии фторурацила. Метод обладает ограниченной эффективностью при небольших поверхностных поражениях, в связи с чем не получил широкого распространения [4].

##### Системная химиотерапия

Для лечения распространенных форм БКРК могут быть использованы платиносодержащие режимы химиотерапии, эффективность которых достигает 70%:

1. Цисплатин  $75\text{ мг/м}^2$  в/в капельно в 1-й день. Доксрубицин  $50\text{ мг/м}^2$  в/в капельно в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели.

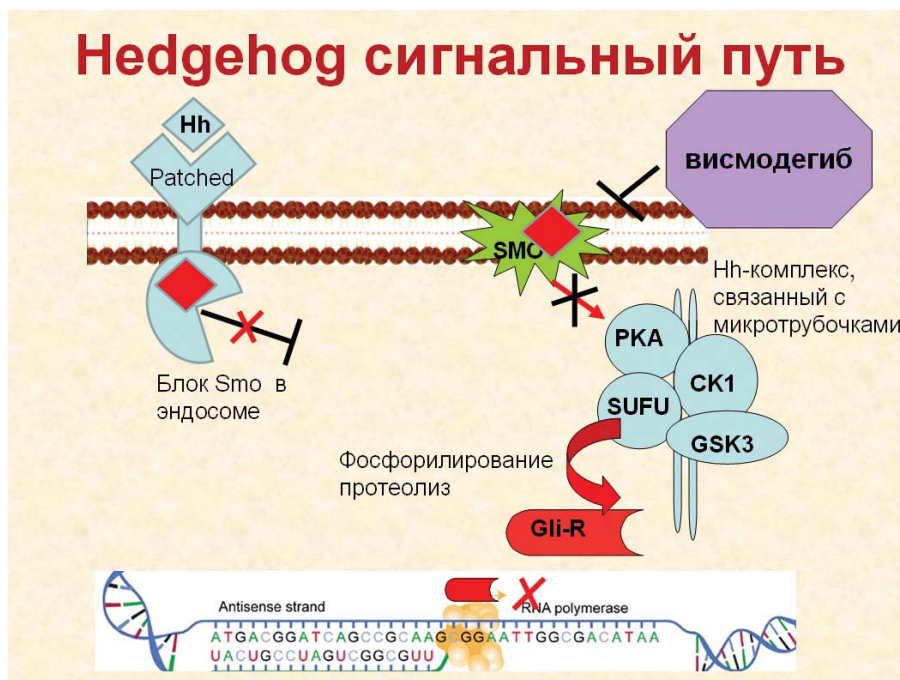
2. Цисплатин  $25\text{ мг/м}^2$  в/в капельно с 1-го по 5-й день. Метотрексат  $15\text{ мг/м}^2$  в/в капельно в 1, 8, 15-й день. Блеомицин  $15\text{ мг/м}^2$  в/в капельно в 1, 3, 5, 8, 10, 12-й день. Интервал между курсами 3 недели [4].

##### Ингибиторы Hedgehog сигналинга

Расшифровка сигнального пути Hedgehog и изучение его роли в канцерогенезе при БКРК открыли новые возможности терапии данного заболевания. С мутациями генов Hedgehog сигналинга (прежде всего Ptch1 и SMO) ассоциировано большинство случаев БКРК [15]. 29 сентября 2006 года компания Genentech подала заявку на исследование нового лекарственного препарата GDC-0449 (Vismodegib), который относится к классу малых молекул и ингибирует SMO, подавляя лиганд-зависимую и лиганд-независимую гиперактивность сигнального пути Hedgehog (рис.10). Von Hoff et al. оценили фармакокинетику, безопасность и эффективность препарата Vismodegib у пациентов с местно-распространенным или метастатическим БКРК. Было доложено о получении ответа у 18 пациентов из 33 и регистрации только 1 нежелательного эффекта 4 степени при длительном ежедневном применении препарата более 19 месяцев [59]. Благодаря низкой токсичности и избирательному механизму действия Vismodegib обладает потенциальными преимуществами в сравнении со стандартной химиотерапией и может представлять интерес при использовании в комбинации с другими подходами к терапии БКРК [13]. В марте 2012 года на основании результатов исследования ERIVANCE BCC study Vismodegib стал первым лекарственным препаратом, одобренным FDA для использования у взрослых пациентов с распространенным раком кожи.

Мультицентровое клиническое исследование включало 96 пациентов с метастатическим или местно-распространенным БКРК, из которых у 21% диагностирован Gorlin's синдром. В качестве первичной конечной точки была выбрана частота ответа опухоли на проводимую терапию, которая составила 30% частичных ответов при метастатической форме БКРК и 43% полных и частичных ответов при местно-распространенном раке.

Одобрены показаниями к применению стали: метастатический БКРК, рецидивный БКРК после хирургического лечения, местно-распространенный БКРК у пациентов, не подлежащих хирургическому или лучевому лечению. В настоящее время проводятся клинические исследования II-фазы по применению препарата Vismodegib у пациентов с операбельными формами БКРК. Препарат назначается по 1 капсуле 150 мг ежедневно до



**Рис.10. Механизмы действия препарата висмодегиб**

Являясь ингибитором SMO, препарат блокирует патологическую активность Hedgehog-сигналинга при лиганд-независимом и лиганд-зависимом механизмах

прогрессирования заболевания или проявления непримлемой токсичности.

Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме Vismodegib являются мышечные спазмы, алоpecia, изменение или утрата вкусовых ощущений, потеря веса, усталость, тошнота, рвота, диарея, констипационный синдром, потеря аппетита и артралгии. Редкие случаи токсичности 3/4 степени были представлены гипонатриемией, которая купировалась после отмены препарата. Прием препарата может стать причиной внутриутробной гибели плода или развития тяжелых врожденных дефектов. В связи с этим перед назначением лечения женщины должны быть обследованы на наличие беременности и оба пола должны быть предупреждены о необходимости контрацепции во время приема препарата.

### Профилактика

Исходя из анализа факторов риска, наиболее обоснованной мерой профилактики представляется ограничение повреждающего действия на кожу ультрафиолетового облучения. Ограничение инсоляций в дневные часы, широкое применение защитных кремов, использование защитных элементов одежды (например, шляпа с широкими полями или козырьком) и отказ от злоупотребления искусственными способами получения загара (солярии), возможно, будут способствовать снижению риска возникновения первичного БКРК.

Применение индивидуальных средств защиты кожных покровов необходимо при работе с химическими реагентами и источниками излучения. Также важно избегать многократного повреждения кожных покровов и адекватно санировать очаги хронического воспалительного процесса.

Wang H.C. и соавторы продемонстрировали хемопротективный потенциал диаллил трисульфидов (DATS), активных компонентов эфирного масла чеснока, на клетки базально-клеточного рака. Авторы описали DATS-опосредованную дозозависимую индукцию апоптоза. Механизм запускается посредством внутриклеточного накопления активных форм кислорода с последующим повреждением митохондриальных мембран, повышением экспрессии проапоптотических белков p53 и Bax, снижением антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-x1 и активацией эндонуклеаз и каспазных каскадов [61].

### Заключение

БКРК является наиболее распространенной опухолью человека и самой частой неоплазией, встречающейся в практике врача любой специальности. Различные варианты хирургического и нехирургического лечения являются высокоэффективными при небольших размерах поражения, что определяет актуальность онкологической настороженности и информированности о клинической картине БКРК всех специалистов при первичном осмотре пациента. При определении тактики лечения необходимо учитывать возможные варианты течения заболевания в зависимости от морфологического подтипа. Дальнейшие успехи в терапии распространенных форм БКРК, вероятно, будут связаны с развитием молекулярной онкологии и внедрением в практику новых таргетных препаратов. Формирование настороженного отношения к инсоляции на популяционном уровне, возможно, будет способствовать реализации первичной профилактики БКРК.

## Литература

1. 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.
2. Королёв Ю.В., Коченов В.И., Цыбусов С.Н. Криогенное лечение базалиом и начальных форм рака кожи с магнитоуправляемой теплопередачей при замораживании и применением мягких магнитных лекарственных форм (ММЛФ) в послеоперационном лечении. Новое в практической медицинской криологии. – М., 2004. – С. 57-58.
3. Онкология: учебник с компакт-диск / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 560 с.
4. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704 с.
5. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романенко Ю.С. и др. Клинические аспекты фотодинамической терапии. – Калуга: Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2009. – 205 с.
6. Bielsa I, Soria X, Esteve M. et al. Skin Cancer Study Group of Barcelona Nord. Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area // Br. J. Dermatol. – 2009. – Vol.161(6). – P.1341-1346.
7. Birch-Johnsen F, Jensen A, Mortensen L. et al. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women // J. Cancer. – 2010. – Vol.127(9). – P.2190-2198.
8. Brougham N.D., Denmett E.R., Tan S.T. Changing incidence of non-melanoma skin cancer in New Zealand // ANZ J. Surg. – 2011. – Vol.81(9). – P.633-636.
9. Buljan M, Bulat V, Situm M. et al. Variations in clinical presentation of basal cell carcinoma // Acta. Clin. Croat. – 2008. – Vol.47(1). – P.25-30. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18714644>].
10. Callaban C.A., Ofstad T., Horng L. et al. MIM/BEG4, a Sonic Hedgehog-responsive gene that promotes Gli-dependent transcription // Genes. Dev. – 2004. – Vol.18. – P.2724-2729.
11. Ceilley R.J., del Rosso J.Q. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma // International Journal of Dermatology. – 2006. – Vol.45(5). – P.489-498. [PubMed].
12. Cook J., Zitelli J.A. Mohs micrographic surgery: a cost analysis // Journal of the American Academy of Dermatology. – 1998. – Vol.39(5). – P.698-703. [PubMed].
13. De Smaele E., Ferretti E., Gulino A. Vismodegib, a small-molecule inhibitor of the hedgehog pathway for the treatment of advanced cancers // Current Opinion in Investigational Drugs. – 2010. – Vol.11(6). – P.707-718. [PubMed].
14. Dubin N., Kopf A.W. Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas // Archives of Dermatology. – 1983. – Vol.119(5). – P.373-377. [PubMed].
15. Epstein E.H. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog // Nat. Rev. Cancer. – 2008. – Vol.8. – P.743-754.
16. Epstein E.H. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog // Nature Reviews Cancer. – 2008. – Vol.8(10). – P.743-754.
17. Farazi T.A., Spitzer J.J., Morozov P. et al. miRNAs in human cancer // J. Pathol. – 2011. – Vol.223(2). – P.102-115. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21125669>].
18. Foley P., Freeman M., Menter A. et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for primary nodular basal cell carcinoma: results of two randomized studies // International Journal of Dermatology. – 2009. – Vol.48(11). – P.1236-1245. [PubMed].
19. Gailani M.R., Bale S.J., Leffell D.J. et al. Developmental defects in Gorlin syndrome related to a putative tumor suppressor gene on chromosome 9 // Cell. – 1992. – Vol.69(1). – P.111-117. [PubMed].
20. Hayes R.C., Leonfellner S., Pilgrim W. et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer in New Brunswick, Canada, 1992 to 2001 // J. Cutan. Med. Surg. – 2007. – Vol.11(2). – P.45-52.
21. Heffelfinger C., Ouyang Z., Engberg A. et al. Correlation of Global MicroRNA Expression With Basal Cell Carcinoma Subtype // PabMed Central Journal list. G3 (Bethesda). – 2012. – Vol.2(2). – P.279-286. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3284335/?tool=pubmed>].
22. Hooper J.E., Scott M.P. Communicating with Hedgehogs // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. – 2005. – Vol.6. – P.306-317.
23. Huangfu D., Anderson K.V. Signalling from Smo to Ci/Gli: Hedgehog pathways from Drosophila to vertebrates // Development. – 2006. – Vol.133. – P.3-14.
24. Incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2008. Global cancer statistic. IARC. [<http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>].
25. Jacobs G.H., Rippey J.J., Altini M. Prediction of aggressive behavior in basal cell carcinoma // Cancer. – 1982. – Vol.49(3). – P.533-537. [PubMed].
26. Joshi P., Kulkarni M.J., Abhyankar A. et al. Detection by (18)F-FDG PET of unsuspected extensive bone marrow metastases in a case of basosquamous carcinoma of the cheek // Hell. J. Nucl. Med. – 2011. – Vol.14(3). – P.307-308.
27. Kokoszka A., Scheinfeld N. Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma // Dermatologic Surgery. – 2003. – Vol.29(6). – P.566-571. [PubMed].
28. Kwan W., Wilson D., Moravan V. Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 2004. – Vol.60(2). – P.406-411.
29. Lalloo M.T., Sood S. Head and neck basal cell carcinoma: treatment using a 2-mm clinical excision margin // Clinical Otolaryngology and Allied Sciences. – 2000. – Vol.25(5). – P.370-373. [PubMed].

30. *Levanat S, Gorlin RJ, Fallet S. et al.* A two-hit model for developmental defects in Gorlin syndrome // *Nat. Genet.* – 1996. – Vol.12. – P.85-87.
31. *Levine H.* Cutaneous carcinoma of the head and neck: management of massive and previously uncontrolled lesions // *Laryngoscope.* – 1983. – Vol.93(1). – P.87-105. [PubMed]
32. *Lin A, Habn SM.* Photodynamic therapy: a light in the darkness? // *Clinical Cancer Research.* – 2009. – Vol.15(13). – P.4252-4253. [PubMed].
33. *McCarthy RA, Barth JL, Chintalapudi M.R. et al.* Megalin functions as an endocytic sonic hedgehog receptor // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol.277. – P.25660-25667.
34. *McGuire J.F., Ge N.N., Dyson S.* Nonmelanoma skin cancer of the head and neck I: histopathology and clinical behavior // *American Journal of Otolaryngology.* – 2009. – Vol.30(2). – P.121-133. [PubMed].
35. *Mendenhall W.M., Amdur R.J., Hinerman R.W. et al.* Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck // *Laryngoscope.* – 2009. – Vol.119(10). – P.1994-1999. [PubMed].
36. *Menkar G.M., Chiu D.S.* Basal cell carcinoma. In: Sober JA, Haluska FG, editors // *Skin Cancer.* Hamilton, Ga, USA: BC Decker; 2001. – pp. 60–71.
37. *Menzies S.W., Westerhoff K., Rabinovitz H. et al.* Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma // *Archives of Dermatology.* – 2000. – Vol.136(8). – P.1012-1016. [PubMed].
38. *Miao-Hsueh Chen, Christopher W. Wilson, Pao-Tien Chuang.* SnapShot: Hedgehog Signaling Pathway // *Cell* 130, July 27, 2007.
39. *Mobs F.E.* Chemosurgery: a microscopically controlled method of cancer excision // *Archives of Surgery.* – 1941. – Vol.42. – P.279-295.
40. *Nakai N, Takenaka H, Katoh N. et al.* Basal cell carcinoma with a skip lesion on the nose after repeated cryotherapy // *Journal of Dermatology.* – 2010. – Vol.37(4). – P.390-392. [PubMed].
41. *Nakayama M, Tabuchi K, Nakamura Y. et al.* Basal Cell Carcinoma of the Head and Neck // *J. Skin. Cancer.* – 2011. – P. 496910. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3010650>].
42. *Nusslein-Volhard C, Wieschaus E.* Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila* // *Nature.* – 1980. – Vol.287. – P.795-801.
43. *Ogden S.K., Ascano M.Jr., Stegman M.A. et al.* Regulation of Hedgehog signalling: a complex story // *Biochem. Pharmacol.* – 2004. – Vol.67. – P.805-814.
44. *Pasca di Magliano M., Hebrok M.* Hedgehog signaling in cancer formation and maintenance // *Nat. Rev. Cancer.* – 2003. – Vol.3. – P.903-911.
45. *Richmond-Sinclair N.M., Pandeya N., Ware R.S. et al.* Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2009. – Vol.129(2). – P.323-328. [PubMed].
46. *Richmond-Sinclair N.M., Pandeya N., Ware R.S. et al.* Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2009. – Vol.129(2). – P.323-328. [PubMed].
47. *Romer J, Curran T.* Targeting medulloblastoma: small-molecule inhibitors of the Sonic hedgehog pathway as potential cancer therapeutics // *Cancer Res.* – 2005. – Vol.65. – P.4975-4978.
48. *Seegenschmiedt M.H., Oberste-Beulmann S, Lang E. et al.* External beam radiotherapy for basal cell carcinoma. Local control and cosmetic outcome // *Strahlentherapie und Onkologie.* – 2001. – Vol.177(5). – P.240-246. [PubMed].
49. *Seretis K, Thomaidis V, Karpouzis A. et al.* Epidemiology of surgical treatment of nonmelanoma skin cancer of the head and neck in Greece // *Dermatologic Surgery.* – 2010. – Vol.36(1). – P.15-22. [PubMed].
50. *Shib C.S., Hale GA, Gronewold L. et al.* High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for children with recurrent malignant brain tumors // *Cancer.* – 2008. – Vol.112. – P.1345-1353.
51. *Silverman M.K., Kopf A.W., Bart R.S. et al.* Recurrence rates of treated basal cell carcinomas: part 3: surgical excision // *Journal of Dermatologic Surgery and Oncology.* – 1992. – Vol.18(6). – P.471-476. [PubMed].
52. *Soyer H.P., Kenet R.O., Wolf I.H. et al.* Clinicopathological correlation of pigmented skin lesions using dermoscopy // *European Journal of Dermatology.* – 2000. – Vol.10(1). – P.22-28. [PubMed].
53. *Staples M.P., Elwood M., Burton R.C. et al.* Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985 // *Medical Journal of Australia.* – 2006. – Vol.184(1). – P.6-10. [PubMed]
54. *Surrenti T., de Angelis L., Di Cesare A. et al.* Efficacy of photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: an open-label trial // *European Journal of Dermatology.* – 2007. – Vol.17(5). – P.412-415. [PubMed].
55. *Swanson E.L., Amdur R.J., Mendenhall W.M. et al.* Radiotherapy for basal cell carcinoma of the medial canthus region // *Laryngoscope.* – 2009. – Vol.119(12). – P.2366-2368. [PubMed].
56. *Tabuchi K, Okubo H, Takahashi K. et al.* Nevroid basal cell carcinoma syndrome: report of an aggressive case with ethmoid sinus invasion // *Auris Nasus Larynx.* – 2003. – Vol.30(4). – P.421-423. [PubMed].

57. Telfer N.R., Colver G.B., Bowers P.W. Guidelines for the management of basal cell carcinoma // British Journal of Dermatology. – 1999. – Vol.141(3). – P.415-423. [PubMed].
58. Tifkcioglu Y.O., Karaaslan O., Aksoy H.M. et al. Basal cell carcinoma in Turkey // Journal of Dermatology. – 2006. – Vol.33(2). – P.91-95. [PubMed].
59. TNM Classification of Malignant Tumours, 7<sup>th</sup> edition, Wiley-Bleckwell, 2009.
60. Urbach F., Davies R.E., Forbes P.D. Ultraviolet radiation and skin cancer in man // Carcinogenesis Advances and Biology of the skin. Oxford, UK: Pergamon Press. – 1965. – Vol.7. – P.195-214.
61. Von Hoff D.D., LoRusso P.M., Rudin C.M. et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma // New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol.361(12). – P.1164-1172. [PubMed].
62. Von Tappeiner H., Jesionek A. Therapeutic experiments with fluorescent substances // Miinch. Med. Wochenschr. – 1903. – Vol.47. – P.2042-2044.
63. Wang H.C., Hsieh S.C., Yang J.H. et al. Diallyl Trisulfide Induces Apoptosis of Human Basal Cell Carcinoma Cells via Endoplasmic Reticulum Stress and the Mitochondrial Pathway // Nutr. Cancer. – 2012 Apr 20. [PubMed].
64. Yauch R.L., Gould S.E., Scales S.J. et al. A paracrine requirement for hedgehog signaling in cancer // Nature. – 2008. – Vol.455. – P.406-410.