

Summary

MOLECULAR MECHANISMS OF FLUORIDES INFLUENCE ON MAMMALIAN ORGANISM

Kostenko V.O., Akimov O.Ye., Mischenko A.V., Kovalova I.O., Frenkel' Yu.D.

Key words: fluorides, molecular mechanisms, organs and systems, mammalian organism

The article reviews the literature in order to generalize current data on the effect of fluoride ions on the human and mammalian organism. We concluded that fluoride ions can have a positive effect on the bone system and tooth enamel, the molecular mechanism of which lies in the formation of a more acid-resistant fluoroapatite. However, their positive effect is possible only in micromolar doses. At the same time, even in these concentrations, the generation of free radicals and, as a consequence, activation of MAPK-dependent pathways of apoptosis grows in all other organs and systems. In addition to apoptotic changes in various organs and tissues, there is an intensification of the processes of lipid peroxidation. The functioning of nitric oxide cycle shifts towards the activation of inducible forms of NO-synthase, reducing the arginase dependent pathway of L-arginine metabolism. Fluoride can cause simultaneous development of several types of hypoxia. The development of some of the most threatening effects of fluoride is dose-dependent and requires millimolar concentrations. Taking into account the data of the last decade, the question of effectiveness of water fluoridation as a means of preventing dental diseases arises as discussible. Therefore, studies of the molecular mechanisms of fluorides effects, in spite of the investigations have been already conducted, are a promising direction for broadening the understanding of general mechanisms of fluoride-associated diseases development.

УДК 616.5-006.6-036.22

Кравець К.І., Богомолець О.В.

НАЙПОШИРЕНІШІ НЕМЕЛАНОМНІ РАКИ ШКІРИ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Мета. Оскільки немеланомні раки є найпоширенішою групою злоякісних новоутворень шкіри, метою даної роботи було провести літературний огляд та узагальнити сучасні знання в цій сфері. Окрім клінічної картини, досить важливим є дерматоскопічний аналіз структури новоутворень, який підвищує рівень діагностики на 46-90%, а лікувальна тактика не обмежується лише видаленням. До найрозповсюдженіших варіантів раку шкіри відносяться плоскоклітинний та базально-клітинний. Розрізняють внутрішньоепідермальний та інвазивний плоскоклітинний рак шкіри. До внутрішньо-епідермальної форми належать хвороба Боуена та еритроплазія Кейра. Інвазивний плоскоклітинний рак шкіри може бути екзофітним та ендофітним. Розрізняють декілька підтипів базально-клітинного раку шкіри: виразкова форма, пігментована форма, кістозна форма, склеродермоподібна форма, поверхнева форма, фіброепітеліома Пінкуса, синдром Горліна. Лікування немеланомних раків шкіри поділяється на хірургічне (хірургічне висічення, кріотерапія, лазерна абляція, операція по Мосу) та консервативне (медикаментозне лікування, фотодинамічна терапія). Нещодавні дослідження патогенезу немеланомних раків шкіри запропонували застосування молекулярно-орієнтованої терапії як альтернативи традиційній хіміотерапії. Висновки. З групи немеланомних раків шкіри найчастіше зустрічаються плоскоклітинний та базально-клітинний раки шкіри. Вісімдесят відсотків (80%) новоутворень розвивається на шкірі голови, 20% - на шкірі тулуба. Діагностика на ранніх етапах розвитку новоутворень дозволяє застосовувати лікування з найменшими наслідками для пацієнтів, а світова тенденція направлена на пошуки нових методів лікування.

Ключові слова: немеланомні раки шкіри, базально-клітинний рак шкіри, плоскоклітинний рак шкіри, лікування раків шкіри.

Згідно Національного канцер-реєстру України, в 2016 році група немеланомних раків шкіри (НМРШ) посіла 1 місце серед чоловіків і склала 21,6% від усіх злоякісних новоутворень, і 2 місце серед жінок і склала 17,6% [1]. Основною причиною їх появи вважається сонячне випромінювання [2]. Дань моді та потоншення озонового шару вважаються складовою проблеми. Солярне пошкодження залежить від типу шкіри, кумулятивної експозиції ультрафіолетового опромінення, інтенсивності експозиції, сонячної експозиції в дитинстві. Солярний кератоз та плоскоклітинна карцинома виникають внаслідок хронічного сонячного опромінення. Деякі форми меланоми виникають у працівників закритих приміщень (офіси, фабрики, шахти), які потрапляють на сонце лише під час відпустки і часто згора-

ють. Люди, які отримали опіки в дитячому віці частіше схильні до появи раку шкіри. Доведений підвищений ризик для жителів екваторіальних зон.

Ультрафіолетове (УФ) світло розподіляється по діапазнам: УФА (315-400 нм), УФВ (280-315 нм), УФС (200-280 нм). Озоновий шар не пропускає УФ світло нижче рівня 290 нм. Тільки УФА досягає дерми, увесь інший спектр поглинається епідермісом. УФ світло викликає пошкодження на клітинному рівні. УФВ викликає мутацію гена-супресора пухлин, відіграючи головну роль у патогенезі [3]. УФ-випромінювання викликає пряме пошкодження ДНК, але це також може призвести до утворення реактивних видів кисню та реактивних азотних проміжних сполук, які потім викликають непрямі окислювальні пошкодження

ДНК [4]. Фотозахист шкіри необхідний для зупинки цих процесів. УФ випромінювання викликає міцеву та системну імуносупресію, на що вказує зменшення кількості клітин Лангерганса, зниження реакції гіперчутливості сповільненого типу до алергенів. Раки шкіри часто виникають у пацієнтів з імуносупресією, їх перебіг відзначається агресивністю [5;6;7].

До найрозповсюдженіших варіантів раку шкіри відносяться плоскоклітинний та базальноклітинний раки шкіри. Хоча БКК та ПКК є найбільш поширеними типами раку шкіри, вони легко лікуються при ранньому виявленні (приблизно 95% випадків).

Плоскоклітинний рак шкіри (ПКРШ) – злоякісне новоутворення з кератиноцитів зі здатністю до метастазування у 2-3% випадків [8;4]. П'ятирічне виживання складає 40-50%, виживання протягом першого року складає 44-56%. Притаманний літнім людям, вдвічі частіше виникає у чоловіків. Серед причин виникнення виділяють: УФ випромінювання, рентгенівське опромінення, смола, дьоготь, сажа, миш'як, рубці, генетичні захворювання (альбінізм, пігментна ксеродерма), захворювання слизових оболонок (червоний плесканий лишай, склерозуючий лишай), вірус папіломи людини (ВПЛ), PUVA-терапія, імуносупресія [8; 9]. Часто розвивається на фоні актинічного кератозу [10]. Було виявлено, що у пацієнтів після трансплантації серця та легенів ПКРШ розвивається частіше, а у пацієнтів після трансплантації печінки – рідше [11]. Виявлено також численні ген-супресори пухлинного росту та онкогени, важливі для фотокарциногенезу: p53, PTCH1, RAS, BRM, GADD45, p16, c-Fos, Bcl-2, матричні металлопротеїнази (MMPs) та невідповідність генів репарації. Найбільш важливим та найкраще вивченим геном, який асоціюється з НМРШ є ген-супресор пухлинного росту p53, який визначається у 50-100%.

Розрізняють внутрішньо епідермальний та інвазивний ПКРШ. До внутрішньоепідермальної форми належать хвороба Боуена та еритроплазія Кейра. Інвазивний ПКРШ може бути екзофітним та ендофітним.

Клінічно новоутворення з'являється у вигляді бляшки, збільшуючись у розмірах, набуває вузлової форми. Поверхня може бути вкрита роговими масами або виразковою. Виразка часто вкривається кірочкою, під нею – гнійна основа. Краї щільні та приподняті, в порівнянні з базаліомою, часто вивернуті і нерівні. Новоутворення росте зі швидкістю кератоакантоми, значно швидше за базально-клітинний рак шкіри.

ПКРШ з'являється на відкритих ділянках шкіри – на обличчі, вушних раковинах, нижній губі, тильній стороні долоней, передпліччі, голенях. Як правило, на оточуючій шкірі ознаки фотопшкодження шкіри. ПКРШ може метастазувати у лімфатичні вузли та мати летальні наслідки. На прогноз впливає декілька факторів: наявність

новоутворень-попередників (напр., на фоні хвороби Боуена, актинічного кератозу ПКРШ рідко метастазує; його поява на чистій шкірі або після рентгенівського опромінення частіше асоціюється з метастазами), локалізація новоутворення (на вушній раковині та червоній каймі губи часто метастазує, також при розташуванні на зовнішніх статевих органах, перианально), прийом імуносупресантів (новоутворення агресивніші), ступінь диференціації (високо диференційовані пухлини мають кращий прогноз, аніж низько диференційовані), глибина інвазії (більша глибина інвазії має гірший прогноз).

Дерматоскопічна структура ПКРШ:

- кератинові перлини – округлі або втягнутої форми структури з нечіткими межами, які можуть розташовуватись по всій площі утворення;

- структури у вигляді листя конюшини – структури білого кольору, які мають вигляд чотирьох листків і за формою нагадують листя конюшини або пелюстки троянди. Можна побачити лише за допомогою поляризованого світла у дерматоскопі;

- гломерулярні судини – щільно закручені у клубочок судини, які можуть займати всю площу утворення;

- судини у вигляді шпильок на білому фоні – дрібні або великі судини у вигляді шпильок для волосся. Білий фон утворює оточуючий кератин.

Гістологічна картина високодиференційованої плоскоклітинної карциноми представлена інфільтрованими острівцями пухлини з диференціацією плоских клітин із сформованими десмосомами та гіперкератозом. Мітотична активність не збільшена, плеоморфізм мінімальний. Низькодиференційовані пухлини характеризуються вираженим плеоморфізмом, діагноз встановлюється за наявності невеликих ділянок кератинезації та десмосом.

Базально-клітинний рак шкіри (БКРШ) – злоякісна пухлина шкіри, яка розвивається з базальних клітин епідермісу та має місцево деструктивні властивості. Розрізняють декілька підтипів: виразкова форма, пігментована форма, кістозна форма, склеродермоподібна форма, поверхнева форма, фіброепітеліома Пінкуса, синдром Горліна.

До появи базаліом схильні особи з 1,2 фототипами шкіри, сонячними опіками в анамнезі, особи похилого віку, при наявності раку шкіри в сімейному анамнезі. Ген-рецептор меланокортину 1, MC1R, асоціюється зі світлою шкірою, червоним волоссям та підвищеним ризиком розвитку меланоми та немеланомних раків шкіри [12;13]. Обидва фактори, ген MC1R та засмага у приміщенні, були використані для прогнозування ризику раннього розвитку базаліоми у статистичних моделях [13]. Підвищений ризик з віком пацієнта може бути частково обумовлений зниженою здатністю відновлювати пошкодження ДНК ультрафіолетовим випромінюванням, що призводить до накопичення канцерогенних фото

продуктів. Окрім УФ пошкодження, велику роль у патогенезі поодиноких базаліом відіграють мутації в гені ptc 1 (PTCH1) на хромосомі 9q22. Втрата гетерозиготності PTCH1 є найчастішою генетичною перебудовою при БКРШ, що спостерігається у 53-69% випадків. Невоїдний бально-клітинний синдром (синдром Горліна –Гольця) є аутосомно-домінантним розладом, викликаним мутаціями в гені PTCH1, що призводить до порушення активації сигналу hedgehog та підвищеного ризику розвитку БКРШ. PTCH1 кодує білок, який функціонує як рецептор для лігандів сигнального шляху hedgehog, які, будучи мутуваними, призводять до неконтрольованого росту клітин і пухлиногенезу БКРШ. Сигнальний шлях hedgehog є генетичною основою для розробки цілеспрямованої терапії БКРШ. Ген-супресор пухлинного росту p53 є ще одним важливим фактором в патогенезі БКРШ. P53 відіграє вирішальну роль у репарації ДНК та регуляції клітинного циклу [14]. Зазначені показники мутації p53 становлять від 44% до 56% в БКРШ.

Базаліоми часто формуються на шкірі обличчя (у 80%) і рідко на шкірі тулуба (20%). Гістологічно пухлина складається з острівків базальних клітин базального шару епідермісу та аднексальних структур.

Клінічно пацієнти звертають увагу на рану, що не загоюється і періодично кровить. Базаліому часто пропускають, оскільки ранка не болить і не турбує. Це притаманно особам похилого віку, можливо через нездатність добре бачити. Базаліома рідко метастазує, але володіє деструктивною здатністю та інвазивним ростом. Надзвичайно важливим є її розвиток у зонах природних отворів (очі, ніс, вуха). Якщо невчасно діагностувати утворення, воно глибоко інфільтрує тканини, порушуючи роботу органів. Оскільки воно розташовується на обличчі, його необхідно помічати суміжним спеціалістам при зверненні пацієнта на консультацію. Розрізняють кілька форм БКРШ: виразкова, пігментна, нодулярна, склеродермоподібна, поверхнева, фіброепітеліома Пінкуса.

Виразкова форма. З'являється у вигляді папули, яка набуває нодулярної форми і в центрі формується виразка. Краї чітко окреслені, приподняті та закручені, перлинового кольору. Судини розташовуються уздовж країв, через що новоутворення може набувати червоного кольору. Однак при компресії судини зникають і з'являється перлиновий колір. Гістологічно пухлина складається із розрізнених острівків маленьких клітин темного кольору, однакових ядер, слабо вираженої цитоплазми. Острівки пухлини завжди асоціюються з активно проліферуючою сполучнотканинною стромою, що є невід'ємною частиною пухлини.

Пігментована форма. Має схожі клінічні ознаки з виразковою формою, але краї пігментовані темним кольором, що надає схожі ознаки з меланомою. Гістологічно характеризується відкла-

данням меланіну як в клітинах пухлини, так і за їх межами.

Нодулярна форма. Починає виразкуватися на пізніх етапах свого розвитку. Клінічно – це папула, яка розвивається у дольчатий вузол перлинового забарвлення з гладкою телеангіектатичною поверхнею. Часто досягає невеликих розмірів, через що можна прийняти за доброякісне новоутворення. Гістологічно в структурі відмічаються кістозні вогнища. Така структура характерна для аденоїдної форми базаліоми.

Склеродермоподібна форма. Важко діагностується. Можна сплутати з рубцем, оскільки не має структури пухлини. Клінічно виглядає як щільна бляшка з гладкою поверхнею. Важливими ознаками є телеангіектатичні судини та перлиновий колір. Гнізда пухлини інфільтрують тканини за межами клінічно видимих країв бляшки, в глибину сягають дерми та підшкірно-жирової клітковини. Через це важко розпізнати межі пухлини і видалення часто неповне. Гістологічно надмірна проліферація сполучної тканини надає структурі пухлини склеродермоподібну структуру, мітотична активність присутня.

Поверхнева форма. Поодинокі плями на тулубі або кінцівках, яку часто плутають з псоріазом або екземою. Клінічно – це пляма червоного кольору з кірочками на поверхні з чіткими межами, трішки припіднята над рівнем шкіри. Можлива наявність тонкого піднятого краю. Може бути пігментованою. З часом може переростати у нодулярну або виразкову форму. Гістологічно представлена поодинокими вогнищами.

Фіброепітеліома Пінкуса. Утворення у вигляді бляшки або вузла червоного кольору з бородавчатою поверхнею. Часто асоціюється з поверхневою формою або базально-клітинною папіломою і часто неправильно діагностується. Гістологічно довгі розгалужені тяжі. Вони анастомозують та оточують фіброзну строму, формуючи складну сітчасту структуру. Рідко фіброепітеліома Пінкуса розвивається в інвазивну форму.

Дерматоскопічна структура БКРШ:

- сіро-блакитні овоїдні гнізда – великі округлі пігментовані структури з чіткими межами, що можуть зливатись між собою. Зазвичай синього кольору;

- сіро-блакитні глобули – окремі глобули, значно менші від овоїдних гнізд, сірого, блакитного або коричневого кольору;

- листовидні структури – округлі структури по периферії утворення, які за формою нагадують клиновий лист. Колір від коричневого до сіро-блакитного;

- структури у вигляді спиць колеса – структури у вигляді променів, об'єднаних в центрі. За формою нагадують спиці колеса. Варіантом структур у вигляді спиць колеса є округлі структури з темною центральною частиною. Колір коричневий або чорний;

- деревовидні судини – чітко виражені, крупні, розгалужені судини, які розташовуються за всі-

єю площею. За формою нагадують гілки дерев;

Лікування немеланомних раків шкіри можна поділити на хірургічне (хірургічне висічення, кріотерапія, лазерна абляція, операція по Мосу) та консервативне (медикаментозне лікування, фотодинамічна терапія).

Основою лікування НМРШ вважається хірургічне видалення пухлини, яке забезпечує непоганий косметичний результат та високу ефективність (рецидиви БКРШ протягом 5 років <2%) [15]. Лазери викликають коагуляційний некроз, абляцію та гіпертерімію, що призводить до знищення пухлини. Багато досліджень показали, що лазери є новим, ефективним варіантом лікування НМРШ [16]. Кріохірургія спричинює локальне обмороження, некроз та деструкцію тканин, і застосовується серед пацієнтів з БКРШ з низьким ризиком метастазування [17]. Це швидка процедура невисокої вартості. Мікροхірургія по Мосу - це ефективна методика, що забезпечує низький рівень місцевих рецидивів НМРШ. Використання мікροхірургії по Мосу протягом останніх десяти років стало неухильно зростати у світі, при цьому дана операція становить приблизно одну третину всіх хірургічних втручань для НМРШ. Мікροхірургія по Мосу забезпечує 100% обстеження країв резекції, що гарантує остаточне видалення пухлини, економію здорових тканин, максимальне збереження здорових тканин та зниження загальних витрат [18;19]. Променева терапія може успішно застосовуватись для лікування НМРШ [20], це альтернативне лікування [21]. Проте, променева терапія не є лікуванням вибору для реципієнтів трансплантації органів, у яких підвищений ризик розвитку додаткових пухлин в зоні лікування. Цей метод зазвичай призначений для пацієнтів, яким не показано хірургічне втручання. Фотодинамічна терапія використовує світову активацію фотосенсибілізатора, локалізованого в тканинах в киснезалежних процесах, який ініціює оксидантний стрес, запалення та загибель клітин. Основною перевагою є використання спектру випромінювання вузького джерела, який може відповідати максимальному поглинанню фотосенсибілізаторів [22]. Хоча фотодинамічна терапія схвалена для лікування актинічного кератозу (передракового ураження ПКРШ), вона асоціюється зі значно вищими показниками рецидивів БКРШ і ПКРШ, ніж стандартні методи лікування.

Пероральна терапія при НМРШ застосовується у пацієнтів з високим ризиком рецидивуючих та агресивних форм. Пероральна терапія, яка показала принаймні часткову ефективність, включає ретиноїди (ізотретиноїн, еретинітат, ацітретин, ретиноева кислота в комбінації з інтерфероном- α та цисплатином), 5-фторурацил, капецитабін, нестероїдні протизапальні препарати, дифторметилорнитин, епігаллокатечін галлат, силімарин, куркумін та лікопін [23]. Гальмування сигнального шляху hedgehog в лікуванні прогресуючих та метастатичних форм НМРШ призвело

до появи нового покоління фармацевтичних препаратів - візмодегіб і сонедегіб [24].

Топічна терапія - варіант лікування НМРШ. Оскільки цей метод не є інвазивним, може застосовуватись на широкій площі шкіри і не викликати формування патологічних рубців. Місцеві методи лікування кращі, ніж інвазивні процедури, особливо у випадку мультифокальних уражень, нечітких країв ураження, ризику формування келоїдних рубців при локалізації в деяких областях, таких як обличчя та декольте, оскільки косметичні результати, як правило, відмінні [25]. Топічна терапія (5-фторурацил, іміквімод та диклофенак) являє собою ефективний альтернативний метод для лікування НМРШ, які обмежуються епідермісом [26].

Ще кілька років тому терапевтичний підхід до лікування пацієнтів із прогресуючими або метастатичними НМРШ був виключно представлений традиційною хіміотерапією. Зростаюча захворюваність НМРШ викликала зацікавленість, що сприяло розробці нових терапевтичних засобів. Нещодавні дослідження патогенезу НМРШ запропонували застосування молекулярно-орієнтованої терапії як альтернативи традиційній хіміотерапії [26;27].

Як видно з огляду літератури, діагностика та лікування немеланомних раків шкіри не втрачають своєї актуальності. Діагностика на ранніх етапах розвитку новоутворень дозволяє застосовувати лікування з найменшими наслідками для пацієнтів, а світова тенденція направлена на пошуки нових методів лікування.

Література

1. Рак в Україні, 2015-2016 / Національний інститут раку // Бюлетень національного канцер-реєстру України. - 2017. - №18. - 123с.
2. Bauer A. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature / A. Bauer, T. Diepgen, J. Schmitt // Br J Dermatol. - 2011. - Vol. 165. - №3. - P. 612-625.
3. Narayanan D. Ultraviolet radiation and skin cancer / D. Narayanan, R. Saladi, J. Fox // Int J Dermatol. - 2010. - Vol. 49. - №9. - P.978-986.
4. Chen A. Non-melanoma skin cancer: carcinogenesis and chemoprevention / A.Chen, G.Halliday, D.Damian // Pathology. - 2013. - Vol. 45. - P.331-341.
5. Wisgerhof H. Subsequent squamous- and basal-cell carcinomas in kidney-transplant recipients after the first skin cancer: cumulative incidence and risk factors / H.Wisgerhof, J.Edelbroek, J.de Fijter // Transplantation. - 2010. - Vol.89. - №10. - P.1231-1238.
6. Forchetti G. Overview on non-melanoma skin cancers in solid organ transplant recipients / G. Forchetti, M. Suppa, V. Del Marmol // Ital Dermatol Venereol. - 2014. - Vol.149. - №4. - P.383-387.
7. Tessari G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management / G.Tessari, G.Girolomoni // Dermatol Surg. - 2012. - Vol.38. - №10. - P.1622-1630.
8. Feller L. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the head and face / L. Feller, R. Khammissa, B.Kramer, M.Altini // Head Face Med. - 2016. - Vol.12. - P.11.
9. D'Orazio J. UV radiation and the skin / J. D'Orazio, S. Jarrett, A. Amaro-Ortiz, T. Scott // Int J Mol Sci. - 2013. - Vol.14. - P.12222-12248.
10. Askew D. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis - a systematic review of randomized controlled trials / D. Askew, S. Micksan, H. Soyer, D. Wilkinson // Int J Dermatol. - 2009. - Vol.48. - P.453-463.
11. Geissler E. Skin cancer in solid organ transplant recipients: are mTOR inhibitors a game changer? / E. Geissler // Transplant Res. - 2015. - Vol.4. - P.1.

12. Cust A. *MC1R* genotype as a predictor of early-onset melanoma, compared with self-reported and physician-measured traditional risk factors: an Australian case-control-family study / A. Cust, C. Goumas, K. Vuong // *BMC Cancer*. – 2013. – Vol.13. – P.406.
13. Molinaro A. Indoor tanning and the *MC1R* genotype: risk prediction for basal cell carcinoma risk in young people / A. Molinaro, L. Ferrucci, B. Cartmel // *Am J Epidemiol*. – 2015. – Vol.181. – №11. – P.908–916.
14. Biegung K. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression / K. Biegung, S. Mello, L. Attardi // *Nat Rev Cancer*. – 2014. – Vol.14. – №5. – P.359–370.
15. Madan V. Non-melanoma skin cancer / V. Madan, J. Lear, R. Szeimies // *Lancet*. – 2010. – Vol.375. – P.673–685.
16. Savas J. Lasers for non-melanoma skin cancers / J. Savas, J. Ledon, K. França, A. Chacon, K. Nouri // *Handbook of Lasers in Dermatology*. – London. - Springer, 2014. - P. 293-306.
17. Cockerell C. Basal cell carcinoma / D. Rigel, J. Robinson, M. Ross, R. Friedman, C. Cockerell, H. Lim, H. Stockfleth // *Cancer of the Skin*. - Philadelphia, Elsevier Saunders. – 2011. - P.99-124.
18. Sayer H. Actinic keratosis, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma / J. Bologna, J. Jorizzo, J. Schaffer // *Dermatology*. - Philadelphia, Elsevier Saunders. - 2012. - Vol 2. - P.1773-1795.
19. Snow S. Mohs surgery / S. Snow, J. Gunkel // *Dermatology*. Philadelphia, Elsevier Saunders. – 2012. - Vol 2. - P.2445-2459.
20. Cognetta A. Superficial X-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients / A. Cognetta, B. Howard, H. Heaton, E. Stoddard, H. Hong, W. Green // *J Am Acad Dermatol*. – 2012. – Vol.67. – P.1235-1241.
21. Fort M. Role of radiation therapy in melanomas: systematic review and best practice in 2016 // M. Fort, S. Guet, S. Husheng, E. Calitchi, Y. Belkacemi // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2016. – Vol.99. – P.362-375.
22. Erkiert-Polguj A. Light-emitting diodes in photodynamic therapy in non-melanoma skin cancers - own observations and literature review / A. Erkiert-Polguj, A. Halbina, I. Polak-Pacholczyk, H. Rotsztein // *J Cosmet Laser Ther*. – 2016. – Vol.18. – P.105-110.
23. Rudnick E. Oral therapy for nonmelanoma skin cancer in patients with advanced disease and large tumor burden: a review of the literature with focus on a new generation of targeted therapies / E. Rudnick, S. Thareja, B. Cherpelis // *Int J Dermatol*. – 2016. – Vol.55. – P.249-258.
24. Hanna A. Hedgehog signaling: modulation of cancer properties and tumor microenvironment / A. Hanna, L. Shevde // *Mol Cancer*. – 2016. – Vol.15. – P.24-35.
25. Micali G. Medical approaches to non-melanoma skin cancer / G. Micali, F. Lacarrubba, K. Bhatt, M. Nasca // *Expert Rev Anticancer Ther*. – 2013. – Vol.13. – P.1409-1421.
26. Micali C. Topical pharmacotherapy for skin cancer: Part I. Pharmacology / C. Micali, F. Lacarrubba, M. Nasca, R. Schwartz // *J Am Acad Dermatol*. – 2014. – Vol.70. – №965. - P.e1-e12.
27. Savoia P. New perspectives in the pharmacological treatment of non-melanoma skin cancer // P. Savoia, O. Cremona, P. Fava // *Curr Drug Targets*. – 2016. – Vol.17. – P.353-374.

Реферат

САМЫЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ НЕМЕЛАНОМНЫЕ РАКИ КОЖИ

Кравец К.И., Богомолец О.В.

Ключевые слова: немеланомные раки кожи, базально-клеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, лечение раков кожи.

Поскольку немеланомные раки являются самой распространенной группой злокачественных новообразований кожи, целью данной работы было провести литературный обзор и обобщить современные знания в этой сфере. Кроме клинической картины, достаточно важен дерматоскопический анализ структуры новообразований, который повышает уровень диагностики на 46-90%, а лечебная тактика не ограничивается только удалением. К наиболее распространенным вариантам рака кожи относятся плоскоклеточный и базально-клеточный. Различают внутриэпидермальный и инвазивный плоскоклеточный рак кожи. К внутриэпидермальной форме относятся болезнь Боуэна и эритроплазия Кейра. плоскоклеточный рак кожи может быть экзофитным и эндофитным. Различают несколько подтипов базально-клеточного рака кожи: язвенная форма, пигментированная форма, кистозная форма, склеродермоподобная форма, поверхностная форма, фиброэпителиома Пинкуса, синдром Горлина. Лечение немеланомных раков кожи делится на хирургическое (хирургическое иссечение, криотерапия, лазерная абляция, операция по Мосу) и консервативное (медикаментозное лечение, фотодинамическая терапия). Последние исследования патогенеза немеланомных раков кожи предложили применения молекулярно-ориентированной терапии как альтернативы традиционной химиотерапии. Выводы. Из группы немеланомных раков кожи чаще всего встречаются плоскоклеточный и базально-клеточный раки кожи. Восемьдесят процентов (80%) новообразований развивается на коже головы, 20% - на коже туловища.

Summary

THE MOST COMMON NON-MELANOMA SKIN CANCERS

Kravets K., Bogomolets O.

Key words: Non-melanoma skin cancers, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, skin cancer treatment.

Aim. Non-melanoma cancers are the most common group of malignant neoplasms of the skin. The purpose of this work was to provide a literary review and generalize current knowledge in this field. In addition to the clinical picture, dermoscopic analysis of tumours structure is important as it increases the correctness of diagnosis by 46-90%, and the therapeutic tactics is not limited by excision. The most common variants of skin cancer are squamous and basal-cell carcinomas. Squamous cell carcinoma is subdivided into intraepidermal and invasive forms. The intraepidermal form includes Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat. An invasive squamous cell carcinoma can be exophytic and endophytic. There are several subtypes of basal-cell carcinoma: ulcerative form, pigmented form, cystic form, morphea form, superficial form, fibroepithelioma of Pincus, Gorlin's syndrome. Treatment of non-melanoma skin cancers can include surgery (surgical cutting, cryotherapy, laser ablation, Moses surgery) and conservative approach (drug treatment, photodynamic therapy). Recent studies of non-melanoma skin cancer pathogenesis describe using molecular-based therapy as an alternative to traditional chemotherapy. Conclusions. Squamous cell and basal cell carcinomas of the skin are the most common non-melanoma skin cancers. Eighty percent (80%) of tumours develop on the scalp, 20% - on the body trunk. Early diagnostics enables to treat patients with the least sequelae, and the global trend is aimed at finding new treatments.