

Здоровье и общество

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 614.2

Хабриев Р. У.¹, Садыкова Р. Н.^{1,2}, Мингазова Э. Н.^{1,2,3}, Беспятовых Ю. А.^{1,4}

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ С ПОЗИЦИЙ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ

¹ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко» Минобрнауки России, 105064, г. Москва;

²Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России, 123098, г. Москва;

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, г. Казань;

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю. М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства», 119435, г. Москва

Особую актуальность и значимость для целевых стратегий общественного здравоохранения представляют исследования в области молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе канцерогенеза, факторов наследственности различных онкологических заболеваний, в том числе самого распространенного вида рака кожи — базальноклеточной карциномы. Диагностика базальноклеточной карциномы основана на комплексных клинических, рентгенологических и генетических данных обследования. Актуальными остаются дальнейшие исследования в области соматических или наследственных мутаций в генах, ассоциированных с базальноклеточной карциномой, включая *Patched 1* (PTCH1), *Patched 2* (PTCH2), *Smoothed* (SMO) и др. Необходимо стратегия первичной профилактики базальноклеточной карциномы, обсуждения сложных вопросов принятия решения о лечении на уровне первичной медико-санитарной помощи, обучающие курсы и разработка руководств для врачей общей практики, междисциплинарных рекомендаций для эффективной диагностики этого заболевания на ранних стадиях и оказания комплексной медицинской помощи.

Ключевые слова: молекулярно-генетические механизмы; базальноклеточная карцинома (базалиома); факторы наследственности; первичная медико-санитарная помощь; первичная профилактика.

Для цитирования: Хабриев Р. У., Садыкова Р. Н., Мингазова Э. Н., Беспятовых Ю. А. Молекулярно-генетические аспекты базальноклеточной карциномы с позиций здоровьесбережения населения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2023;31(5):946—950. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-5-946-950>

Для корреспонденции: Мингазова Эльмира Нурисламовна, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ «Национальный научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко» Минобрнауки России, e-mail: elmira_mingazova@mail.ru

Khabriev R. U.¹, Sadykova R. N.^{1,2}, Mingazova E. N.^{1,2,3}, Bespyatykh J. A.^{1,4}

THE MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF BASAL CELL CARCINOMA FROM THE POSITION OF POPULATION HEALTH PRESERVATION

¹N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, Moscow, Russia;

²The A. I. Burnazyan State Research Center of Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center of the Institute of Post-graduate Education, 123098, Moscow, Russia;

³The Federal State Budget Institution “The Kazan State Medical University”, 420012, Kazan, Russia;

⁴The Federal State Budget Institution “The Yu. M. Lopuhin Federal Scientific Research Center of Physical Chemical Medicine” of the Federal Medical Biological Agency of Russia, 119435, Moscow, Russia

The exploration of molecular genetic mechanisms that underlie carcinogenesis, hereditary factors of various oncological diseases, including basal cell carcinoma, the most common type of skin cancer is especially actual and significant for target strategies of public health. The diagnosis of basal cell carcinoma is based on complex clinical, radiologic and genetic examination data. The further research in the field of somatic or hereditary mutations in genes associated with basal cell carcinoma, including *Patched 1* (PTCH1), *Patched 2* (PTCH2), *Smoothed* (SMO) continue to be topical. The strategies of primary prevention of basal cell carcinoma, discussions of complex issues of decision-making concerning treatment at primary health care level, training courses and development of guidelines for general practitioners and interdisciplinary recommendations for effective early diagnosis and comprehensive care of basal cell carcinoma are to be suggested.

Key words: basal cell carcinoma; basalioma; prevalence; population; risk factors; genetic predisposition; primary health care

For citation: Khabriev R. U., Sadykova R. N., Mingazova E. N., Bespyatykh J. A. The molecular genetic aspects of basal cell carcinoma from the position of population health preservation. *Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2023;31(5):946—950 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-5-946-950>

For correspondence: Mingazova E. N., doctor of medical sciences, professor, the Chief Researcher of The Federal State Budget Scientific Institution The N. A. Semashko National Research Institute of Public Health of the Minobrnauka of Russia. E-mail: elmira_mingazova@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support

Received 06.03.2023
Accepted 130.05.2023

Здоровье и общество

В настоящее время особую актуальность и значимость для целевых стратегий общественного здравоохранения представляют исследования в области молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе канцерогенеза, факторов наследственности различных онкологических заболеваний, в том числе самого распространенного вида рака кожи — базальноклеточной карциномы (БКК).

Уровень заболеваемости БКК неуклонно растет не только среди населения пенсионного возраста, но и среди работающих групп среднего и старшего возраста, что обуславливает необходимость принятия научно обоснованных мер по профилактике, раннему выявлению и лечению данного заболевания. Многие авторы утверждают, что в настоящее время риск развития БКК увеличивается у лиц всех возрастных групп. Раннее возникновение БКК и ежегодное значимое увеличение уровней распространенности связывают с глобальным изменением климата, повышенным воздействием ультрафиолетового (УФ) излучения, истощением озонового слоя в разных частях мира, а также загрязнением окружающей среды, в том числе ввиду воздействия промышленных предприятий [1, 2].

В рамках проекта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Cancer Gene Census каталогизировано около 600 канцерогенных генов и ведется учет мутаций, ассоциированных с различными типами рака, включая показатели dN/dS, ClinVar и частоту разных вариантов примерно 1,5 тыс. форм рака человека в здоровых популяциях [3].

Также представляют интерес проект «Атлас ракового генома» Национального института рака и программа Национального научно-исследовательского института генома человека США [4, 5].

Известно, что БКК инициируется из популяций стволовых клеток, обнаруженных в выпуклости фолликула и базальном слое межфолликулярного эпидермиса. Их рост и развитие задерживаются, повреждая соседние ткани за счет частичной инвазии с очень небольшой миграцией. Ввиду интереса к генам и сигнальным путям, ассоциированным с канцерогенезом БКК, все больше работ посвящено изучению молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе возникновения этого заболевания [6, 7].

Считается, что с развитием БКК связана аберрантная активация различных сигнальных путей. БКК имеет самую высокую мутационную нагрузку опухоли среди разных типов рака. Специфические генные патологии также характеризуются тенденцией к раннему или усиленному развитию БКК. Соматические или наследственные мутации в генах *Patched 1* (*PTCH1*), *Patched 2* (*PTCH2*), *Smoothed* (*SMO*), супрессоре слияния (*SUFU*) и генах, ассоциированных с глиомой (*GLI*), среди прочих, обычно связаны с БКК. Приблизительно 75% БКК содержат соматические мутации гена *PTCH1*, изменения в генах *SMO* связаны примерно с 20% БКК. Аберрантная активация передачи сигналов *Hedgehog* (НН) является известной предпосылкой для развития

синдрома Горлина—Гольца, редкого наследственного генетического заболевания, характеризующегося множественными БКК в молодом возрасте [8, 9].

Анализ 13 генов, связанных с БКК (*CSMD1*, *CSMD2*, промотор *DPH3*, *PTCH1*, *SMO*, *GLI1*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *TP53*, *ITIH2*, *DPP10*, *STEAP4*, промотор *TERT*) в 57 очагах БКК (26 поверхностных и 31 узелковом) у пациентов ($n=55$) с БКК показал мутации *PTCH1* (распределенные по всей кодирующей последовательности без какой-либо конкретной области «горячей точки») и *TP53* (*p.H179*, *p.S241*, *p.G245* и *p.R280*) в 71,9 и 45,6% случаев БКК соответственно. Высокая частота мутаций была также обнаружена в *CSMD1* (63,2%), *NOTCH1* (43,8%) и *DPP10* (35,1%), а частые мутации в некодирующей ДНК были идентифицированы в областях *TERT* (57,9%) и *DPH3* (49,1%). Мутации *CSMD1* встречались одновременно с изменениями *TP53*. Значительная связь наблюдалась между поверхностным типом БКК и мутациями *PTCH1* и *NOTCH1*. Также мутации *PTCH1* были связаны с прерывистым пребыванием на солнце и возникновением одиночных поражений, а соматические мутации *NOTCH1* чаще встречались на туловище, чем на голове/шее и конечностях [10].

Исследования мутаций в кодирующих и фланкирующих областях *PTCH1* и *TP53* и некодирующих изменений в промоторах *TERT* и *DPH3* в 191 опухоли БКК показали мутации в *PTCH1* в 58,6% и *TP53* в 31,4% опухолей. Некодирующие мутации в промоторах *TERT* и *DPH3* были обнаружены в 59,2 и 38,2% опухолей соответственно. В то время как мутации в *PTCH1* имели тенденцию ассоциироваться со снижением возраста пациентов на момент постановки диагноза, мутации в *TP53* были ассоциированы со светлым цветом кожи и увеличением количества невусов, а промоторы в *TERT* и *DPH3* — с кожными новообразованиями в анамнезе. Повышенная экспрессия субъединицы обратной транскриптазы наблюдалась в опухолях с мутациями в промоторной области *TERT* [11].

Демонстрация потери аллеля на хромосоме 9q22 как при спорадических, так и при семейных БКК предполагает потенциальное присутствие ассоциированного гена — супрессора опухоли. Был выявлен патогенный вариант в *PTCH1*, локализованный в области потери аллеля. До 30% спорадических БКК демонстрируют патогенные варианты *PTCH1*. *PTCH2* демонстрирует 57% гомологию с *PTCH1*. Хотя точная роль *PTCH2* остается неясной, есть данные, подтверждающие его участие в сигнальном пути НН. Также сообщается о связи увеличения у человека патогенных вариантов *MC1R* с ростом риска развития БКК. Выявлена более сильная связь между БКК и патогенными вариантами *MC1R* у лиц с диагнозом БКК, поставленным в возрасте до 40 лет, фенотипические характеристики которых традиционно не считались фактором высокого риска БКК. В дополнение к патогенным вариантам в генах, в первую очередь связанных с БКК, другие гены, связанные с раком (например, меланомой, раком мо-

лочной железы, толстой кишки и предстательной железы), могут приводить к повышенному риску БКК. Гены с патогенными вариантами вовлечены в репарацию ДНК; это свидетельствует о том, что дефекты в путях репарации ДНК могут увеличивать риск БКК [12].

Анализ случаев БКК ($n=19$) и контрольной группы ($n=5$) идентифицировал 27 дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ). Пятнадцать генов-хавов были проверены в сети белок-белковых взаимодействий. Они показали заметное обогащение ДЭГ, участвующих в клеточном цикле и сигнальном пути *p53*. *FGF20*, *KIF23* и *NCAPG* были идентифицированы как диагностические маркеры БКК. Анализ инфильтрации иммунных клеток показал их связь с активированной памятью Т-клеток CD4, макрофагами M1 и покоящимися клетками естественных киллеров (NK). Две *miRNAs* и двенадцать *lncRNAs* были использованы для построения сети *lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA* [6].

В другом исследовании при анализе профилей экспрессии генов *GSE7553* и *GSE103439* было получено 313 ДЭГ. Среди них 222 гена имели повышенную экспрессию, а 91 ген — пониженную. Анализ показал повышенную экспрессию генов, кодирующих белки клеточного цикла и митоза. Данные ДЭГ и сигнального пути могут играть ключевую роль в канцерогенезе БКК и указывать на большее количество молекулярных мишеней для лечения заболевания [7].

В первом системном анализе кодирующих и не кодирующих мутаций в БКК использование полноэкзомного секвенирования 27 пар опухоль / нормальные образцы БКК при анализе соматических мутаций как в последовательностях, кодирующих белок, так и в связанных с генами некодирующих областях, включая 5'UTR, 3'UTR и смежные с экзон интронные последовательности, подтвердило предыдущие выводы относительно генов, мутировавших в кодирующих последовательностях, включая *PTCH1*, *TP53* и *MYCN*. Также некоторые гены, специфически мутировавшие в некодирующих областях, были идентифицированы как сильнодействующие факторы рака, из которых *BAD* имел горячую точку мутации в 3'UTR, *DHODH* имел горячую точку мутации в последовательности Козака в 5'UTR, а *CHCHD2* часто содержал мутации в 5'UTR. Все эти гены функционально вовлечены в процессы, связанные с раком (например, апоптоз, митохондриальный метаболизм и синтез пиримидинов *de novo*) или в патогенез рака, вызванного УФ-излучением. Была выявлена частая делеция *chr9q*, охватывающая *PTCH1*, и незарегистрированное частое увеличение числа копий *chr9p*, охватывающие гены, кодирующие лиганды иммунных контрольных точек *PD-L1* и *PD-L2* [13].

В плане онкогенеза представляет интерес синдром невоидной базальноклеточной карциномы (СНБКК), аутосомно-доминантного генетического заболевания со множественными БКК в возрасте до

30 лет, вызванными мутациями в *PTCH1*, *PTCH2* и *SUFU* [14, 15].

Полноэкзомное секвенирование и секвенирование РНК образцов крови двух братьев, у которых первые признаки СНБКК развились только после 40 лет, и двух других братьев и сестер без СНБКК выявили потерю гетерозиготности (ЛОН) *PTCH1* в 8 из 9 опухолей, которые постоянно включали один и тот же гаплотип на хромосоме 9. Этот гаплотип содержал мутацию зародышевого сайта сплайсинга в *PTCH1* (NM_001083605:exon9:c.763-6C>A). Все БКК содержали дополнительные соматические мутации (LoF) в оставшемся аллеле *PTCH1*, которые обычно не наблюдаются в других случаях СНБКК, что говорит о гипоморфной природе герминальной мутации *PTCH1* в этой семье. Все БКК имели одинаковую мутационную нагрузку опухоли по сравнению с БКК неродственных пациентов с СНБКК, но при этом содержали большее количество повреждающих мутаций *PTCH1*. Данные свидетельствуют о том, что последовательность из трех генетических совпадений приводит к позднему развитию БКК у двух братьев с СНБКК: гипоморфная зародышевая мутация, за которой следуют соматическая ЛОН и дополнительные мутации, завершающие инактивацию *PTCH1*. Эти генетические события соответствуют более позднему возникновению первой БКК и большому количеству повреждающих мутаций *PTCH1* по сравнению с обычными случаями СНБКК [15].

Ввиду ограниченности клинических и генетических данных об пациентах азиатского происхождения с СНБКК, характеризующихся множественными БКК, вызванными *PTCH1*, *PTCH2* и *SUFU*, представляет интерес изучение клинических фенотипов и генетического спектра корейских пациентов с СНБКК. Генетический анализ ($n=15$) показал, что 73,3% больных несут 9 патогенных вариантов только гена *PTCH1*. Варианты неопределенной значимости и, вероятно, доброкачественные также были выявлены у 13,3 и 13,3% пациентов соответственно. БКК были обнаружены в большинстве (93,3%) случаев, количество БКК увеличивалось с возрастом. Показано, что патогенные варианты *PTCH1* были основной причиной СНБКК у корейских пациентов [14].

БКК также является характерным признаком других специфических генетических состояний, включая синдромы Базекса—Дюпре—Кристола и Ромбо. Множественные БКК на лице, шее и голове являются признаком пигментной ксеродермы, наследственного заболевания эксцизионной репарации нуклеотидов, приводящей к злокачественным новообразованиям кожи в первое десятилетие жизни. Пигментная ксеродерма предполагает наличие у больных повышенной чувствительности к солнечному свету, что приводит к значительному увеличению риска развития БКК наряду с плоскоклеточным раком и меланомой [8, 9, 12].

Полноэкзомное секвенирование пациента 72 лет с множественными БКК, прогрессирующими до крупных язвенных поражений, для определения ро-

Здоровье и общество

ли *PTCH1* выявило гомозиготную нонсенс-мутацию *PTCH1* в опухолевой ткани, которая не присутствовала в клетках крови или в неповрежденной коже. Гетерозиготные миссенс-мутации были идентифицированы в трех ассоциированных с раком генах (*EPHB2*, *RET* и *GALNT12*) в клетках крови, а также в пораженной и неповрежденной коже. В целом показано, что *PTCH1*, *EPHB2*, *RET* и *GALNT12* потенциально могут способствовать синергической злокачественной трансформации, проявляющейся в виде множественных необычно больших БКК [16].

Исследователи обращают все больше внимания на связи факторов риска БКК, включая УФ-излучение и химические канцерогены, с генетическими мутациями [14, 17, 18].

Определенные генетические изменения могут влиять на раннее развитие БКК на не подвергавшихся УФ-излучению участках, таких как кожа головы. Сообщается о связи генетических полиморфизмов в глутатион-S-трансферазе (*GSTT1*) и цитохроме P450 (*CYP1A1*) с БКК с множественным стволом, а также мутаций *NOTCH1* — с поверхностным подтипом и расположением БКК на туловище [14].

Наблюдение в течение 6 лет за взрослыми ($n=7000$), которые подвергались воздействию неорганического мышьяка (As), показало развитие БКК у 1,7%. Сравнительный анализ транскриптомных данных из самых первых случаев ($n=26$) БКК и здоровой ткани кожи в контрольной группе ($n=16$) выявил, что гены «пути клеточной карциномы», «сигнального пути Hedgehog» и «сигнального пути Notch» были сверхэкспрессированы в БКК, подтверждая результаты более ранних исследований. При этом избыточная экспрессия генов была менее заметна у пациентов с высокой экспозицией мышьяка [коэффициент креатинина в моче (UACR) >192 мкг/г], чем у пациентов с низким UACR. Также высокий уровень UACR был связан с нарушением пути репликации ДНК, клеточным ответом на различные механизмы восстановления повреждений ДНК и иммунным ответом. Транскриптомные данные не убедительно свидетельствовали о большом потенциале ингибиторов иммунных контрольных точек [17].

Длина теломер является наследственным признаком, связанным с различными заболеваниями, включая рак. Изучение случаев БКК кожи ($n=528$) показало статистически значимую корреляцию между воздействием мышьяка и длиной теломер, с одной стороны, и риском БКК — с другой. Люди с более короткими теломерами подвергались повышенному риску БКК, причем самый высокий риск был в группе с наибольшим воздействием, далее следовали те, кто находился в группе среднего воздействия и группе низкого воздействия. Показано, что при воздействии мышьяка уменьшение длины теломер предрасполагает людей к повышенному риску БКК, при этом эффект является синергическим у лиц с самым высоким воздействием мышьяка и самыми короткими теломерами [18].

Таким образом, анализ литературы показал, что диагноз БКК основывается на комплексных клинических, рентгенологических и генетических данных обследования. Актуальными остаются дальнейшие исследования в области соматических или наследственных мутаций в генах, ассоциированных с БКК, включая *Patched 1* (*PTCH1*), *Patched 2* (*PTCH2*), *Smoothed* (*SMO*) и др.

Для корректных стратегий выявления, лечения и мониторинга БКК, а также эффективной интерпретации нескольких наборов клинических диагностических критериев для выявления носителей патогенных вариантов БКК и факторов повышенного наследственного риска ее развития необходима междисциплинарная команда с участием работников первичной медико-санитарной помощи, дерматологов, дерматопатологов, хирургов, генетиков и других специалистов.

Необходимы стратегии первичной профилактики БКК, обсуждения сложных вопросов принятия решения о лечении на уровне первичной медико-санитарной помощи, обучающие курсы и разработка руководств для врачей общей практики, междисциплинарных рекомендаций для эффективной диагностики БКК на ранних стадиях и комплексной медицинской помощи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kavoussi H., Ebrahimi A., Rezaei M., Najafi F., Zarpoosh M., Kavoussi R. Comparison of Demographic and Clinicopathological Characteristics of Basal Cell Carcinoma on the Nose and Other Sites of the Face: A Cross-Sectional Study. *Iran J. Otorhinolaryngol.* 2021;33(118):257—62. doi: 10.22038/ijorl.2021.47720.2575
2. Ciążyńska M., Narbutt J., Woźniacka A., Lesiak A. Trends in basal cell carcinoma incidence rates: a 16-year retrospective study of a population in central Poland. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2018;35(1):47—52. doi: 10.5114/ada.2018.73164
3. Catalogue of Somatic Mutations In Cancer. Режим доступа: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
4. Chang K., Creighton C. J., Davis C., Donehower L. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat. Genet.* 2013;45(10):1113—20. doi: 10.1038/ng.2764
5. The Cancer Genome Atlas Program. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Режим доступа: <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>
6. Xie D., Chen X., Wu H., Ning D., Cao X., Wan C. Prediction of Diagnostic Gene Biomarkers Associated with Immune Infiltration for Basal Cell Carcinoma. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2022;15:2657—73. doi: 10.2147/CCID.S390770
7. Dai J., Lin K., Huang Y., Lu Y. Identification of critically carcinogenesis-related genes in basal cell carcinoma. *Oncotargets Ther.* 2018;11:6957—67. doi: 10.2147/OTT.S170504
8. Ramelyte E., Nägeli M. C., Hunger R., Merat R. Swiss Recommendations for Cutaneous Basal Cell Carcinoma. *Dermatology.* 2023;239(1):122—31. doi: 10.1159/000526478
9. Hoashi T., Kanda N., Saeki H. Molecular Mechanisms and Targeted Therapies of Advanced Basal Cell Carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(19):11968. doi: 10.3390/ijms231911968
10. Di Nardo L., Pellegrini C., Di Stefani A. Molecular alterations in basal cell carcinoma subtypes. *Sci. Rep.* 2021;11(1):13206. doi: 10.1038/s41598-021-92592-3
11. Maturo M. G., Rachakonda S., Heidenreich B., Pellegrini C. Coding and noncoding somatic mutations in candidate genes in basal cell carcinoma. *Sci. Rep.* 2020;10(1):8005. doi: 10.1038/s41598-020-65057-2

12. Genetics of Skin Cancer (PDQ®) — Health Professional Version. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Режим доступа: <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/skin-genetics-pdq>
13. Nawrocka P. M., Galka-Marciniak P., Urbanek-Trzeciak M. O., et al. Profile of Basal Cell Carcinoma Mutations and Copy Number Alterations — Focus on Gene-Associated Noncoding Variants. *Front. Oncol.* 2021;11:752579. doi: 10.3389/fonc.2021.752579
14. Kim M., Kim J. W., Shin J. W., Na J. I., Huh C. H. Basal cell carcinoma of the scalp shows distinct features from the face in Asians. *Sci. Rep.* 2022;12(1):10183. doi: 10.1038/s41598-022-14533-y
15. Hasan Ali O., Yurchenko A. A., Pavlova O., Sartori A. Genomic profiling of late-onset basal cell carcinomas from two brothers with nevroid basal cell carcinoma syndrome. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35(2):396–402. doi: 10.1111/jdv.16767
16. Dasgeb B., Youssefian L., Saeidian A. H., Kang J. Genetic Predisposition to Numerous Large Ulcerating Basal Cell Carcinomas and Response to Immune Therapy. *Int. J. Dermatol. Venereol.* 2021;4(2):70–5. doi: 10.1097/JD9.0000000000000170
17. Kibriya M. G., Jasmine F., Munoz A., Islam T. Interaction of Arsenic Exposure and Transcriptomic Profile in Basal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(22):5598. doi: 10.3390/cancers14225598
18. Srinivas N., Rachakonda S., Hielscher T., Calderazzo S. Telomere length, arsenic exposure and risk of basal cell carcinoma of skin. *Carcinogenesis*. 2019;40(6):715–23. doi: 10.1093/carcin/bgz059
6. Xie D., Chen X., Wu H., Ning D., Cao X., Wan C. Prediction of Diagnostic Gene Biomarkers Associated with Immune Infiltration for Basal Cell Carcinoma. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2022;15:2657–73. doi: 10.2147/CCID.S390770
7. Dai J., Lin K., Huang Y., Lu Y. Identification of critically carcinogenesis-related genes in basal cell carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2018;11:6957–67. doi: 10.2147/OTT.S170504
8. Ramelyte E., Nägeli M. C., Hunger R., Merat R. Swiss Recommendations for Cutaneous Basal Cell Carcinoma. *Dermatology*. 2023;239(1):122–31. doi: 10.1159/000526478
9. Hoashi T., Kanda N., Saeki H. Molecular Mechanisms and Targeted Therapies of Advanced Basal Cell Carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(19):11968. doi: 10.3390/ijms231911968
10. Di Nardo L., Pellegrini C., Di Stefani A. Molecular alterations in basal cell carcinoma subtypes. *Sci. Rep.* 2021;11(1):13206. doi: 10.1038/s41598-021-92592-3
11. Maturo M. G., Rachakonda S., Heidenreich B., Pellegrini C. Coding and noncoding somatic mutations in candidate genes in basal cell carcinoma. *Sci. Rep.* 2020;10(1):8005. doi: 10.1038/s41598-020-65057-2
12. Genetics of Skin Cancer (PDQ®) — Health Professional Version. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Available at: <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/skin-genetics-pdq>
13. Nawrocka P. M., Galka-Marciniak P., Urbanek-Trzeciak M. O., et al. Profile of Basal Cell Carcinoma Mutations and Copy Number Alterations — Focus on Gene-Associated Noncoding Variants. *Front. Oncol.* 2021;11:752579. doi: 10.3389/fonc.2021.752579
14. Kim M., Kim J. W., Shin J. W., Na J. I., Huh C. H. Basal cell carcinoma of the scalp shows distinct features from the face in Asians. *Sci. Rep.* 2022;12(1):10183. doi: 10.1038/s41598-022-14533-y
15. Hasan Ali O., Yurchenko A. A., Pavlova O., Sartori A. Genomic profiling of late-onset basal cell carcinomas from two brothers with nevroid basal cell carcinoma syndrome. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35(2):396–402. doi: 10.1111/jdv.16767
16. Dasgeb B., Youssefian L., Saeidian A. H., Kang J. Genetic Predisposition to Numerous Large Ulcerating Basal Cell Carcinomas and Response to Immune Therapy. *Int. J. Dermatol. Venereol.* 2021;4(2):70–5. doi: 10.1097/JD9.0000000000000170
17. Kibriya M. G., Jasmine F., Munoz A., Islam T. Interaction of Arsenic Exposure and Transcriptomic Profile in Basal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(22):5598. doi: 10.3390/cancers14225598
18. Srinivas N., Rachakonda S., Hielscher T., Calderazzo S. Telomere length, arsenic exposure and risk of basal cell carcinoma of skin. *Carcinogenesis*. 2019;40(6):715–23. doi: 10.1093/carcin/bgz059

Поступила 06.03.2023
Принята в печать 30.05.2023

REFERENCES

1. Kavoussi H., Ebrahimi A., Rezaei M., Najafi F., Zarpoosh M., Kavoussi R. Comparison of Demographic and Clinicopathological Characteristics of Basal Cell Carcinoma on the Nose and Other Sites of the Face: A Cross-Sectional Study. *Iran J. Otorhinolaryngol.* 2021;33(118):257–62. doi: 10.22038/ijorl.2021.47720.2575
2. Ciężżyńska M., Narbutt J., Woźniacka A., Lesiak A. Trends in basal cell carcinoma incidence rates: a 16-year retrospective study of a population in central Poland. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2018;35(1):47–52. doi: 10.5114/ada.2018.73164
3. Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. Available at: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
4. Chang K., Creighton C. J., Davis C., Donehower L. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat. Genet.* 2013;45(10):1113–20. doi: 10.1038/ng.2764
5. The Cancer Genome Atlas Program. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Available at: <https://www.can->