

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ

Молекулярно-генетические маркеры рецидивирования базальноклеточного рака кожи

АВТОРЫ

Р.Р. Сайтбурханов*, А.А. Кубанов, И.Н. Кондрахина, К.И. Плахова,

ОРГАНИЗАЦИИ

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

РЕЗЮМЕ

Базальноклеточная карцинома является наиболее распространенным злокачественным новообразованием, и в последние десятилетия заболеваемость им быстро растет во всем мире. Это злокачественное новообразование является серьезной проблемой общественного здравоохранения, которая может приводить к инвалидности и серьезному эстетическому ущербу.

Результаты анализа экспрессии генов и протеомного профилирования опухолевых клеток и опухолевого микроокружения свидетельствует о том, что определенные молекулы, участвующие в реализации патогенетических путей базальноклеточного рака кожи, могут представлять собой новые прогностические биомаркеры или служить основой для их разработки.

Цель данного обзора обобщить информацию об известных генах, белках и ферментах, которых можно использовать для диагностики, мониторинга терапии и прогнозирования течения базальноклеточного рака кожи.

Для поиска необходимой литературы использованы базы данных PubMed, MedLine, Web of Science и РИНЦ

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Базальноклеточная карцинома, рецидивирование, биомаркеры

TITLE

Molecular markers of recurrence of basal cell skin cancer.

AUTHORS

*Rifat R. Saytburkhanov, Alexei A. Kubanov, Irina N. Kondrakhina, Xenia I. Plakhova

AFFILIATION

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology
Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

ABSTRACT

Basal cell carcinoma is the most common malignant neoplasm, and its incidence has been rapidly increasing worldwide. This malignancy is a serious public health problem that can lead to disability and severe aesthetic damage.

The results of the analysis of gene expression and proteomic profiling of tumor cells and the tumor microenvironment indicate that certain molecules involved in the pathogenetic pathways of basal cell skin cancer may represent new prognostic biomarkers or serve as the basis for their development.

The purpose of this review is to summarize information on known genes, proteins, and enzymes that can be used to diagnose, monitor therapy, and predict the course of basal cell skin cancer.

The PubMed, MedLine, Web of Science and RSCI databases were used to search for the necessary literature.

KEYWORDS

Basal cell carcinoma, recurrence, biomarker

Ahead of Print

ОСНОВНОЙ ТЕКСТ СТАТЬИ

1. Введение

Базальноклеточная карцинома является наиболее распространенным раком кожи во всем мире, уровень заболеваемости увеличивается почти на 10% ежегодно [1, 2], что представляет собой возрастающую проблему общественного здравоохранения, связанную с негативными психосоциальными и экономическими последствиями [3].

Клинически базальноклеточный рак кожи характеризуется медленным ростом, редкими локальными рецидивами и чрезвычайно низким метастатическим потенциалом [4]. Ранняя диагностика и своевременное лечение имеют решающее значение для предотвращения локальной деструкции тканей и прогрессирования заболевания. Гистопатологическое исследование остается золотым стандартом диагностики базальноклеточного рака кожи и других опухолей кожи, в то время как неинвазивные и минимально инвазивные методы диагностики с каждым годом привлекают все большее внимание, поскольку позволяют избежать выполнения биопсии кожи [5].

Дерматоскопия и отражательная конфокальная микроскопия позволяют проводить быструю неинвазивную микроморфологическую оценку опухолей кожи *in vivo*, а сочетание этих методов может повысить точность диагностики различных подтипов базальноклеточного рака кожи [5, 6].

Факторы риска развития базальноклеточного рака кожи включают фототип Фитцпатрика I - II, веснушки и солнечные ожоги в детстве, семейный анамнез рака кожи, ятрогенную иммуносупрессию, внутреннее или внешнее воздействие канцерогенных химических веществ, особенно мышьяка, и высокое кумулятивное воздействие УФ-излучения. Среди перечисленных факторов УФ-излучение рассматривается большинством исследователей как основной канцероген [1], и около 80% случаев базальноклеточной карциномы возникают на участках, подверженных воздействию солнца, в основном на голове и шее.

Золотым стандартом лечения базальноклеточного рака кожи является хирургическое иссечение с гистологическим контролем краев резекции опухоли. Пятилетние локальные рецидивы первичного базальноклеточного рака кожи колеблются от 1% до 3,2% в результате лечения с помощью микрографической хирургии Мооса и от 2,3% до 10,1% в результате лечения стандартным хирургическим удалением [7]. Считается, что риск метастазирования чрезвычайно низок и составляет всего 0,0028% [8].

Многочисленные клинические факторы и гистологические параметры опухоли связаны с риском рецидива базальноклеточного рака кожи после лечения [9]: анатомическая локализация, наличие иммуносупрессии, предшествующая лучевая терапия в зоне поражения, размер опухоли, гистологический подтип, гистологические признаки наличия сосудистой и периневральной инвазии. Однако, несмотря на прогностические факторы местного рецидива, причина, по которой через 5 лет после операции локально рецидивируют хирургически иссеченные очаги базальноклеточного рака со свободными от опухолевого роста краями, до сих пор не ясна [10].

Канцерогенез является результатом многообразных взаимодействий между геномом хозяина и факторами окружающей среды. Из-за своего морфологического сходства с недифференцированными эпидермальными базальными клетками базальноклеточной рак кожи представляет собой превосходную модель для идентификации дифференциально экспрессируемых генов по сравнению с нормальными клетками [11].

Вопросы патогенеза базальноклеточного рака кожи изучены в достаточно

подробно. Большинство генов, вовлеченных в канцерогенез, обладают мутационной сигнатурой, соответствующей УФ-индуцированному повреждению ДНК. Аберрантная активация передачи сигнального пути Hedgehog является основным патогенетическим путем развития базальноклеточного рака кожи, а изучение его значимых звеньев является первым шагом к разработке и внедрению новых терапевтических подходов для лечения.

Активация сигнального пути Hedgehog происходит несколькими способами: лигандзависимая или рецептор-индуцированная активация сигнального пути Hedgehog («Canonical Hedgehog pathway») происходит через связывание семейства внеклеточных лигандов HH (т.н. SonicHedgehog (SHH), IndianHedgehog (IHH) и Desert Hedgehog (DHH) с трансмембранным рецептором Patched 1 (PTCH1) и альтернативная активация сигнального пути Hedgehog («Noncanonical Hedgehog pathway») за счет транскрипции или посттрансляционной модификации семейства транскрипционных факторов - GLI (GLI1, GLI2 и GLI3) в результате взаимодействия с сигнальными путями эпидермального фактора роста (EGFR pathway), инсулиноподобного фактора роста (IGF pathway), трансформирующего фактора роста бета (TGF β pathway), атипичной протеинкиназы C (aPKC pathway), фосфоинозитид-3-киназы (PI3K, АКТ и mTOR pathway) и транскрипционного фактора NF- κ B. Совершенствование технологий геномного анализа привели к идентификации новых генов-драйверов базальноклеточного рака кожи, характеризующихся более сложной генетической взаимосвязью, чем предполагалось ранее, так исследователи указывают на тесную взаимосвязь сигнального пути Hedgehog с сигнальными путями Wnt, Hippo-YAP, NOTCH, что, по всей видимости, отражает клинко-патологическую гетерогенность случаев базальноклеточного рака кожи, например, базалиомы с низким или высоким риском рецидива, опухоли у пациентов с синдромом Горлина-Гольца, или базалиомы резистентные к таргетной терапии [1].

С помощью современных геномных и протеомных методов диагностики могут быть выявлены новые биомаркеры и разработаны растворимые и/или тканеспецифические биомаркеры для диагностики, прогнозирования и мониторинга терапии при различных злокачественных новообразованиях, включая базальноклеточной рак кожи и другие немеланомные виды рака кожи [13].

Однако, уровни генных транскриптов не всегда коррелируют с экспрессией белков из-за транскрипционного/трансляционного контроля, и высокопроизводительные протеомные технологии предпочтительны для измерения белков, связанных с патологическими состояниями [12].

Протеомные исследования потенциальных прогностических маркеров рецидива базальноклеточного рака кожи на сегодняшний день включают изучение циклооксигеназы-2, эзрина и матриксных металлопротеиназ-1, 9 и 13 [14].

2. Потенциальные биомаркеры повышенного риска рецидивирования базальноклеточного рака кожи

2.1. Циклооксигеназа 2 в патогенезе базальноклеточного рака кожи

Циклооксигеназа 2 (ЦОГ-2) представляет собой фермент, который опосредует многие физиологические функции, такие как ингибирование апоптоза, усиление ангиогенеза и увеличение подвижности клеток (рис. 1).

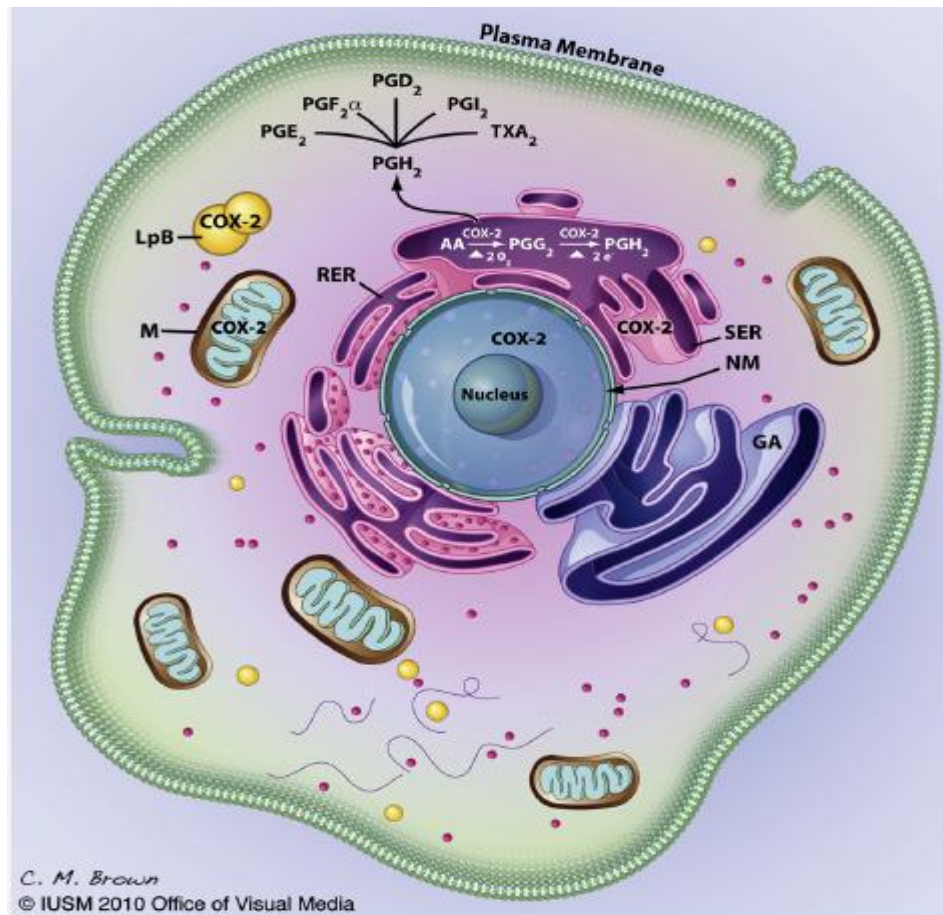


Рисунок № 1. Клеточная локализация и ферментативная активность циклооксигеназы-2.

Показана субклеточная локализация ЦОГ-2 в эндоплазматическом ретикулуме (ER), ядре, митохондриях (M) и липидных телах (LpB). Показано окисление арахидоновой кислоты (AA) с помощью ЦОГ-2 в эндоплазматическом ретикулуме. Арахидоновая кислота преобразуется в PGG₂. Затем PGG₂ восстанавливается пероксидазной активностью ЦОГ-2 до PGH₂. PGH₂ служит субстратом для клеточно-специфических цитозольных синтаз простагландина (PG), которые, в свою очередь, отвечают за продукцию простагландина E₂ (PGE₂), простагландина D₂ (PGD₂), простагландина F_{2α} (PGF_{2α}), простаглицина (PGI₂) и тромбксана A₂. (TXA₂). Адаптировано из Rizzo M. T. (2011). Cyclooxygenase-2 in oncogenesis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 412(9-10), 671–687. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.12.026>

Исследователями показано, что избыточная экспрессия ЦОГ-2 играет важную роль в канцерогенезе посредством нескольких механизмов, таких как усиление клеточной пролиферации, стимуляция ангиогенеза, ингибирование апоптоза, стимуляция инвазии и подавление иммунного ответа [15]. Клеточная пролиферация является результатом взаимодействия между ЦОГ-2 и различными клеточными сигнальными путями [16]. По данным Tjii, 2006, предполагается связь между сверхэкспрессией ЦОГ-2 и повышенным уровнем фактора роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A), CD31-позитивных сосудов и регуляторов апоптоза Mcl-1 и Bcl2, играющих важную роль в патогенезе базальноклеточного рака кожи [17].

El-Khalawany, 2013, обнаружил, что 90,9% рецидивирующих форм базальноклеточного рака кожи экспрессируют ЦОГ-2 по сравнению с 59,1%

нерецидивирующих форм базальноклеточного рака кожи [14].

Было показано, что ингибирование ЦОГ-2 может смягчить рост опухоли, уменьшить экспрессию маркеров пролиферации клеток и способствовать апоптозу раковых клеток [18].

В исследовании Chen, 2019, установлена повышенная экспрессия ЦОГ-2 как на уровне мРНК, так и на уровне белка в опухолевой ткани и прилегающих нормальных тканях у 180 пациентов с базальноклеточным раком кожи с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени и вестерн-блоттинга соответственно. Уровень экспрессии коррелировал с вероятностью наступления рецидива после проведенного лечения, что позволило сделать вывод о возможности использования уровня ЦОГ-2 в тканях в качестве биомаркера для прогноза риска рецидива базальноклеточного рака кожи [19].

2.2.Эзрин

Эзрин представляет собой белок цитоплазматической мембраны, принадлежащий к семейству белков ERM (эзрин, радиксин и мезин), и действующий как промежуточное звено между плазматической мембраной и актиновым цитоскелетом. Играет важную роль в адгезии, миграции, организации структуры клеточной поверхности, регуляции роста опухоли, прогрессировании и метастазировании различных видов рака [20] и может использоваться в качестве биомаркера [21].

Более высокая частота выявления иммунопозитивности по эзрину наблюдается при рецидивных формах базальноклеточного рака кожи, чем в первичных формах базальноклеточного рака кожи [14].

2.3.Матриксные металлопротеиназы

Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются членами надсемейства метцинциновых протеаз цинк-эндопептидаз и традиционно описываются как молекулы, которые в первую очередь расщепляют белки внеклеточного матрикса [22]. Матриксные металлопротеиназы являются значимыми компонентами микроокружения опухоли, играя важную роль в прогрессировании рака, путем модулирования роста, дифференцировки и миграции клеток. Матриксные металлопротеиназы (Таблица № 1) опосредуют высвобождение и влияют на активность многочисленных молекул, таких как цитокины, факторы роста и молекулы адгезии, которые регулируют функцию клеток из микроокружения опухоли (рис. 2)[23].

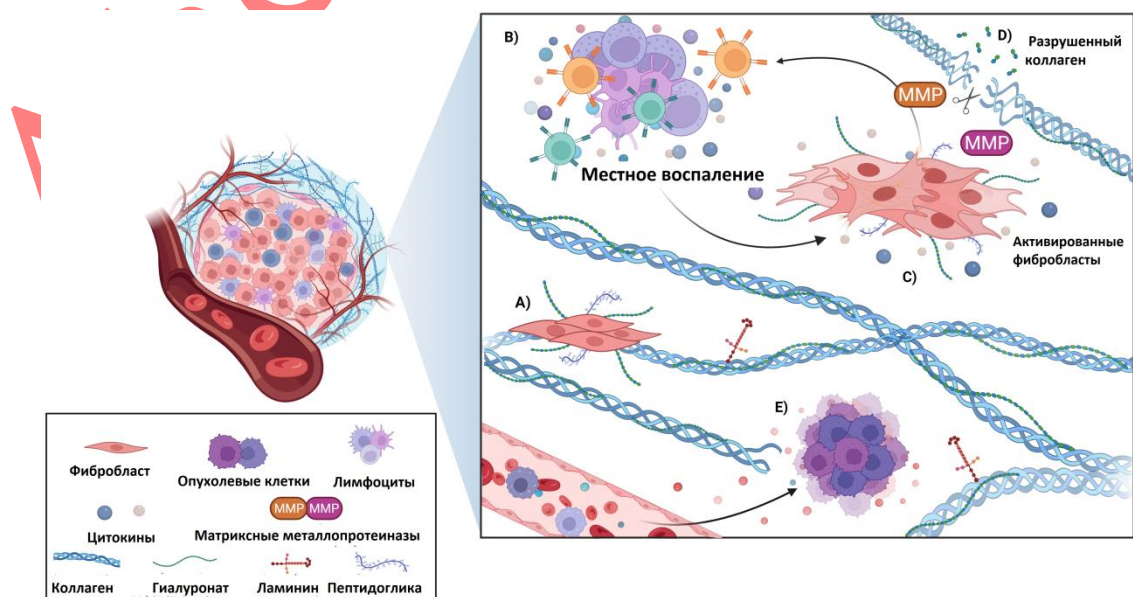


Рисунок № 2. Микроокружение опухоли (на примере базальноклеточного рака кожи)

Микроокружение опухоли состоит из различных типов клеток, таких как иммунные клетки, эндотелиальные клетки (новообразованные кровеносные сосуды), фибробласты и стромальные белки. (А) Фибробласты участвуют в синтезе и деградации элементов внеклеточного матрикса, таких как коллаген, протеогликаны и гиалуроновая кислота. (В) Иммунные клетки и продукция цитокинов и хемокинов способствуют локальному воспалению. (С) Активированные фибробласты могут модулировать противоопухолевый ответ и поддерживать воспалительный процесс. (D) Экспрессия матриксных металлопротеиназ (ММП) обеспечивает деградацию внеклеточного матрикса и способствует прогрессированию опухоли. (Е) Процесс ангиогенеза обеспечивает опухолевые клетки питательными веществами и кислородом и способствуя их росту и инвазии. Адаптировано из Zambrano-Román, M., Padilla-Gutiérrez, J. R., Valle, Y., Muñoz-Valle, J. F., & Valdés-Alvarado, E. (2022). Non-Melanoma Skin Cancer: A Genetic Update and Future Perspectives. *Cancers*, 14(10), 2371. <https://doi.org/10.3390/cancers14102371>

Высвобождение матриксных металлопротеиназ является одним из первых событий в сложном процессе опухолевой инвазии, приводящей к изменениям цитоскелета, которые делают возможной миграцию клеток. Матриксные металлопротеиназы могут играть роль не только в агрессивности опухоли, но и в ее рецидивировании.

В исследовании Rogosic с соавт. (2015), проанализировали 64 образца базальноклеточного рака кожи и оценили экспрессию ММП-1, ММП-2, ММП-9, ММП-13 и Е-кадгерина с помощью иммуногистохимического окрашивания. Они выявили, что экспрессия ММП-1 в опухолевых клетках в пять раз выше при морфеаформном и рецидивирующем базальноклеточном раке кожи, чем при поверхностном, кистозном или микронодулярном. Экспрессия ММП-9 и ММП-13 в стромальных клетках была выявлена при морфеаформной и рецидивной формой базальноклеточного рака кожи [24, 25].

Таблица № 1. Субстраты и мишени матриксных металлопротеиназ [26].

Матриксная металлопротеиназа	Субстрат и мишень
Матриксная металлопротеиназа-1 (коллагеназа -1)	Коллаген типа I, II, III, VII, VIII, X и XI, желатин, нидоген, казеин, агрекан, перлекан, серпин, тенаascin-C, версикан, витронектин, фибронектин, L-селектин, овостатин, основной белок миелина, стромальный клеточный фактор (1SDF-1), пентраксин-3, протеин, связывающий инсулиноподобный фактор роста, предшественник ФНО, VEGF-связывающие белки ЕСМ.
Матриксная металлопротеиназа-9 (желатиназа - В)	Желатин, коллаген типа IV, V, VII, X и XIV, агрекан, эластин, фибронектин, ламинин, нидоген, версикан, декорин, основной белок миелина, казеин, витронектин, интерлейкин-8, галектин-3, рецептор интерлейкина-2, протеин, связывающий инсулиноподобный фактор

		роста, предшественник ФНО, VEGF-связывающие белки ЕСМ, тромбоспондин-2 и пируваткиназа М1/М2.
Матриксная металлопротеиназа-13 (коллагеназа -3)		Коллаген типа I-IV, IX, X и XIV, желатин, плазминоген, фибронектин, остеоонектин, агрекан, перлекан, ламинин, тенасцин, казеин

2.4. Альтернативный фактор сплайсинга

Альтернативный фактор сплайсинга (ASF1, SRSF1) является фактором сплайсинга, который играет роль протоонкогена, стимулируя ангиогенез, рост и пролиферацию клеток [27] (рис. 3).

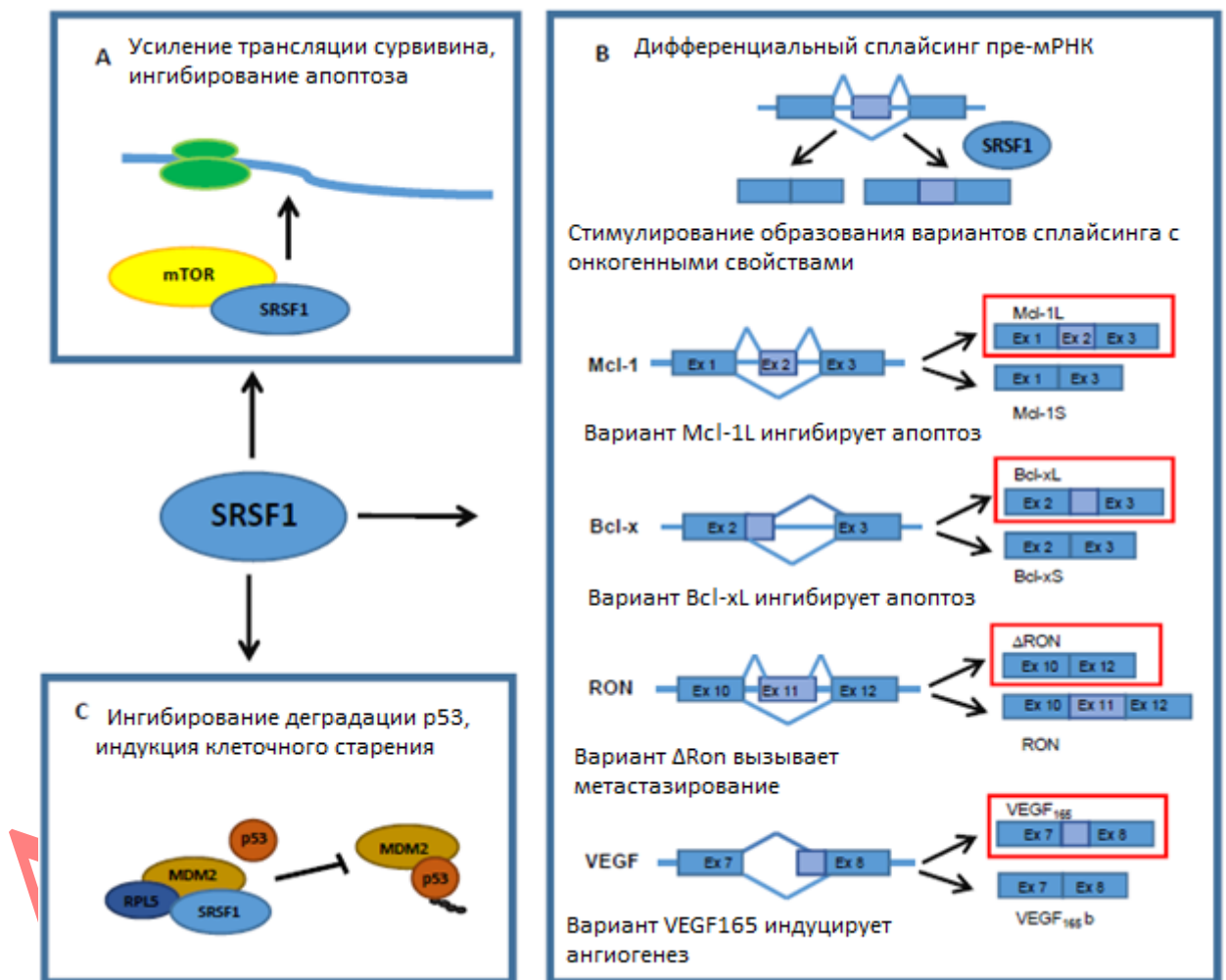


Рисунок № 3. Плейотропное действие SRSF1 на неопластический процесс;

А - SRSF1 посредством взаимодействия с киназой mTOR усиливает трансляцию антиапоптотического белка сурвивина, ингибирующего апоптоз,

Б - SRSF1 регулирует дифференциальную сборку пре-мРНК, индуцируя синтез вариантов сплайсинга с онкогенными свойствами. При участии SRSF1 создаются антиапоптотические изоформы белков из семейства Bcl2, регулирующих апоптоз: Mcl-1L и Bcl-xL, проангиогенный вариант основного регулятора ангиогенеза VEGF165 и изоформа рецептора Ron (ΔRon), стимулирующая миграцию клеток и их инвазию,

C - SRSF1 присоединяется к комплексу убиквитинлигазы MDM2 и рибосомного белка PRL5, ингибируя деградацию p53 и стимулируя процесс, известный как онкоген-индуцированное старение. Адаптировано из Sokół, E., Bogusławska, J., & Piekietko-Witkowska, A. (2017). The role of SRSF1 in cancer. Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online), 71(0), 422–430. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.3825>

Было обнаружено, что белок влияет на ангиогенез опухоли, стимулируя образование проангиогенной формы сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGFA) [28].

Иммуногистохимическая экспрессия альтернативного фактора сплайсинга также коррелирует с плохим прогнозом при диффузных глиомах взрослых, а также с повышенной пролиферацией клеток при раке предстательной железы [29].

При базальноклеточном раке кожи выявлена статистически значимая корреляция между более высокими уровнями экспрессии альтернативного фактора сплайсинга и повышенным риском местного рецидива после лечения. Для тех пациентов, которые демонстрируют высокие уровни этого белка, может потребоваться более частое наблюдение после лечения.

Несмотря на то, что были идентифицированы различные клинические и гистологические параметры высокого риска рецидивирования, точные патогенетические механизмы, лежащие в основе локального рецидива базальноклеточного рака кожи, даже при наличии свободных от опухоли хирургических краев, еще предстоит выяснить. Было высказано предположение, что сигнальный путь YAP играет ключевую роль в поддержании стволовых клеток и пролиферации базальноклеточного рака кожи, негативно регулируя сигнальный путь Hippo, который выполняет функцию ингибирования опухоли [1].

Если сигнальный путь Hippo не подавляется, сигнальный путь YAP вместе с другими факторами транскрипции может стимулировать экспрессию протоонкогенов с конечной индукцией клеточной пролиферации, роста, эпителиально-мезенхимального перехода и апоптоза [1].

Предполагается, что альтернативный фактор сплайсинга, действующий как фактор сплайсинга/РНК-связывающий белок, может избирательно регулировать транскрипцию белков, участвующих в пути YAP/Hippo.

2.5. Альфа-актин гладких мышц.

Инвазивный потенциал опухоли зависит, помимо прочего, от подвижности клеток и их способности мигрировать в окружающие ткани. Микрофиламенты, содержащие α -актин гладких мышц (α -SMA), в значительной степени ответственны за подвижность клеток (рис. 4) [30].

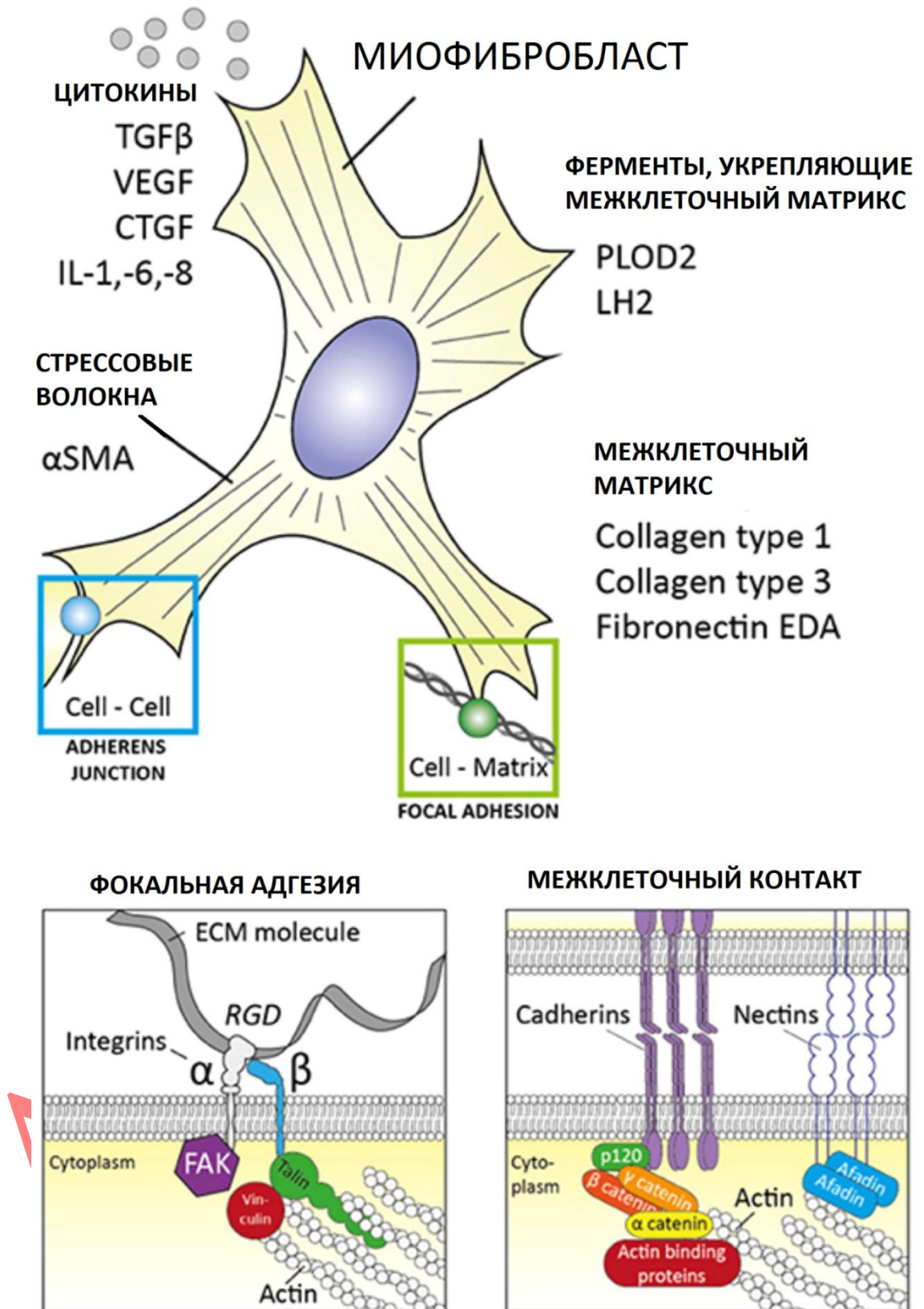


Рисунок № 4. Свойства миофибробласта

Миофибробласты продуцируют факторы экстрацеллюлярного матрикса и содержат сократительные стрессовые волокна, состоящие из α-SMA. Они тесно взаимодействуют с соседними клетками и внеклеточным матриксом. Адаптировано из Teh, N., &Leow, L. J. (2021). *The Role of Actin in Muscle Spasms in a Case Series of Patients*

with Advanced Basal Cell Carcinoma Treated with a Hedgehog Pathway Inhibitor. Dermatology and therapy, 11(1), 293–299. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00464-x>

Качественные и количественные изменения экспрессии α -SMA в опухолевых клетках и строме могут коррелировать с агрессивностью роста опухоли [31].

Экспрессия α -SMA в опухолевых клетках и строме является прогностическим фактором рецидивирующего течения базальноклеточного рака кожи. В группе первичных опухолей положительная экспрессия стромального α -SMA коррелирует с более высокой частотой рецидивов. В случае рецидива базальноклеточного рака кожи положительная экспрессия α -SMA в опухолевых клетках является предрасполагающим к локальному рецидиву фактором [32].

В литературе сообщается о корреляции между α -SMA и агрессивными подтипами базальноклеточного рака кожи, которые чаще рецидивируют [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ экспрессии генов и протеомного профилирования опухолевых клеток и их микроокружения в различных биологических образцах, тканях или жидкостях, убедительно свидетельствует о том, что определенные молекулы, участвующие в патогенетических путях рака кожи, могут представлять собой новые прогностические биомаркеры при базальноклеточном раке кожи. Полученные исследователями данные нуждаются в дальнейшем изучении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов

Все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи.

Работа с литературой, сбор и анализ литературных данных — Р.Р. Сайтбурханов; анализ литературных данных, формирование структуры статьи — И.Н. Кондрахина; отбор литературных данных, редактирование статьи, подготовка к публикации — К.И. Плахова, А.А. Кубанов.

Источник финансирования.

Работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сайтбурханов, Р. Р., Кубанов, А. А., Кондрахина, И. Н., и Плахова, К. И. (2021). Современное представление о патогенезе базальноклеточного рака кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*, 97(5), 38-51. doi: [10.25208/vdv1277](https://doi.org/10.25208/vdv1277) [Saitburkhanov R. R., Kubanov, A. A., Kondrakhina, I. N., i Plakhova, K. I. (2021). Sovremennoe predstavlenie o patogeneze bazal'nokletochnogo рака kozhi. Vestnik dermatologii i venerologii, 97(5), 38-51. In Russ]
2. Lomas, A, Leonardi-Bee, J, & Bath-Hextall, F (2012). A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *The British journal of dermatology*, 166(5), 1069–1080. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x>
3. Hoorens, I, Vossaert, K, Ongenaes, K, & Brochez, L. (2016). Is early detection of basal cell carcinoma worthwhile? Systematic review based on the WHO criteria for screening. *The British journal of dermatology*, 174(6), 1258–1265. <https://doi.org/10.1111/bjd.14477>
4. Verkouteren, J., Ramdas, K., Wakkee, M., & Nijsten, T. (2017). Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *The British journal of dermatology*, 177(2), 359–372. <https://doi.org/10.1111/bjd.15321>
5. Longo, C., Lallas, A., Kyrgidis, A., Rabinovitz, H., Moscarella, E., Ciardo, S., Zalaudek, I., Oliviero, M., Losi, A., Gonzalez, S., Guitera, P., Piana, S., Argenziano, G., & Pellacani, G. (2014). Classifying distinct basal cell carcinoma subtype by means of dermatoscopy and reflectance confocal microscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(4), 716–724.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.04.067>
6. Ghita, M. A., Caruntu, C., Rosca, A. E., Kaleshi, H., Caruntu, A., Moraru, L., Docea, A. O., Zurac, S., Boda, D., Neagu, M., Spandidos, D. A., & Tsatsakis, A. M. (2016). Reflectance confocal microscopy and dermoscopy for *in vivo*, non-invasive skin imaging of superficial basal cell carcinoma. *Oncology letters*, 11(5), 3019–3024. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4354>
7. Morgan, F. C., Ruiz, E. S., Karia, P. S., Besaw, R. J., Neel, V. A., & Schmults, C. D. (2020). Factors predictive of recurrence, metastasis, and death from primary basal cell carcinoma 2 cm or larger in diameter. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(3), 832–838. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.09.075>
8. Snow, S. N., Sahl, W., Lo, J. S., Mohs, F. E., Warner, T., Dekkinga, J. A., & Feyzi, J. (1994). Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases. *Cancer*, 73(2), 328–335. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940115\)73:2<328::aid-cnrcr2820730216>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940115)73:2<328::aid-cnrcr2820730216>3.0.co;2-u)
9. Кубанов, А. А., Сайтбурханов, Р. Р., Плахова, К. И., и Кондрахина, И. Н. (2021). Возможности нехирургических методов лечения базальноклеточного рака кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*, 97(6), 20-32. doi: [10.25208/vdv1294](https://doi.org/10.25208/vdv1294)
10. Vornicescu, C., Şenilă, S. C., Bejinariu, N. I., Vesa, Ş. C., Boşca, A. B., Chirilă, D. N., Melincovici, C. S., Soriţău, O., & Mişu, C. M. (2021). Predictive factors for the recurrence of surgically excised basal cell carcinomas: A retrospective clinical and immunopathological pilot study. *Experimental and therapeutic medicine*, 22(5), 1336. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10771>
11. Asplund, A., GryBjörklund, M., Sundquist, C., Strömberg, S., Edlund, K., Ostman, A., Nilsson, P., Pontén, F., & Lundberg, J. (2008). Expression profiling of microdissected cell populations selected from basal cells in normal epidermis and basal cell

- carcinoma. *The British journal of dermatology*, 158(3), 527–538. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08418.x>
12. Sallam R. M. (2015). Proteomics in cancer biomarkers discovery: challenges and applications. *Disease markers*, 2015, 321370. <https://doi.org/10.1155/2015/321370>
 13. Bulman, A., Neagu, M., & Constantin, C. (2013). Immunomics in Skin Cancer - Improvement in Diagnosis, Prognosis and Therapy Monitoring. *Current proteomics*, 10(3), 202–217. <https://doi.org/10.2174/1570164611310030003>
 14. El-Khalawany, M. A., & Abou-Bakr, A. A. (2013). Role of cyclooxygenase-2, ezrin and matrix metalloproteinase-9 as predictive markers for recurrence of basal cell carcinoma. *Journal of cancer research and therapeutics*, 9(4), 613–617. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.126456>
 15. Telliez, A., Furman, C., Pommery, N., & Hénichart, J. P. (2006). Mechanisms leading to COX-2 expression and COX-2 induced tumorigenesis: topical therapeutic strategies targeting COX-2 expression and activity. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 6(3), 187–208. <https://doi.org/10.2174/187152006776930891>
 16. Patel, M. I., Subbaramaiah, K., Du, B., Chang, M., Yang, P., Newman, R. A., Cordon-Cardo, C., Thaler, H. T., & Dannenberg, A. J. (2005). Celecoxib inhibits prostate cancer growth: evidence of a cyclooxygenase-2-independent mechanism. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 11(5), 1999–2007. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-1877>
 17. Tjiu, J. W., Liao, Y. H., Lin, S. J., Huang, Y. L., Tsai, W. L., Chu, C. Y., Kuo, M. L., & Jee, S. H. (2006). Cyclooxygenase-2 overexpression in human basal cell carcinoma cell line increases antiapoptosis, angiogenesis, and tumorigenesis. *The Journal of investigative dermatology*, 126(5), 1143–1151. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700191>
 18. Patel, M. I., Subbaramaiah, K., Du, B., Chang, M., Yang, P., Newman, R. A., Cordon-Cardo, C., Thaler, H. T., & Dannenberg, A. J. (2005). Celecoxib inhibits prostate cancer growth: evidence of a cyclooxygenase-2-independent mechanism. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 11(5), 1999–2007. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-1877>
 19. Chen, Y., & Liu, J. (2019). The prognostic roles of cyclooxygenase-2 for patients with basal cell carcinoma. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 47(1), 3053–3057. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1643731>
 20. Park, H. R., Min, S. K., Min, K., Jun, S. Y., Seo, J., Kim, K. H., & Choi, J. (2010). Differential expression of ezrin in epithelial skin tumors: cytoplasmic ezrin immunoreactivity in squamous cell carcinoma. *International journal of dermatology*, 49(1), 48–52. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04191.x>
 21. Schlecht, N. F., Brandwein-Gensler, M., Smith, R. V., Kawachi, N., Broughel, D., Lin, J., Keller, C. E., Reynolds, P. A., Gunn-Moore, F. J., Harris, T., Childs, G., Belbin, T. J., & Prystowsky, M. B. (2012). Cytoplasmic ezrin and moesin correlate with poor survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Head and neck pathology*, 6(2), 232–243. <https://doi.org/10.1007/s12105-011-0328-1>
 22. Quintero-Fabián, S., Arreola, R., Becerril-Villanueva, E., Torres-Romero, J. C., Arana-Argáez, V., Lara-Riegos, J., Ramírez-Camacho, M. A., & Alvarez-Sánchez, M. E. (2019). Role of Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis and Cancer. *Frontiers in oncology*, 9, 1370. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01370>

23. Niland, S., Riscanevo, A. X., &Eble, J. A. (2021). Matrix Metalloproteinases Shape the Tumor Microenvironment in Cancer Progression. *International journal of molecular sciences*, 23(1), 146. <https://doi.org/10.3390/ijms23010146>
24. Vanjaka-Rogošić L, Puizina-Ivić N, Mirić L, Rogošić V, Kuzmić-Prusac I, Babić MS, Vuković D, Mardešić S. Matrix metalloproteinases and E-cadherin immunoreactivity in different basal cell carcinoma histological types. *ActaHistochem*. 2014 Jun;116(5):688-93. doi: 10.1016/j.acthis.2013.12.007. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24485332.
25. Chu, C. Y., Cha, S. T., Chang, C. C., Hsiao, C. H., Tan, C. T., Lu, Y. C., Jee, S. H., &Kuo, M. L. (2007). Involvement of matrix metalloproteinase-13 in stromal-cell-derived factor 1 alpha-directed invasion of human basal cell carcinoma cells. *Oncogene*, 26(17), 2491–2501. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210040>
26. Tampa, M., Georgescu, S. R., Mitran, M. I., Mitran, C. I., Matei, C., Caruntu, A., Scheau, C., Nicolae, I., Matei, A., Caruntu, C., Constantin, C., &Neagu, M. (2021). Current Perspectives on the Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Basal Cell Carcinoma. *Biomolecules*, 11(6), 903. <https://doi.org/10.3390/biom11060903>
27. Lei, S., Zhang, B., Huang, L., Zheng, Z., Xie, S., Shen, L., Breitziq, M., Czachor, A., Liu, H., Luo, H., Chen, Y., Liu, K., Sun, H., Zheng, Q., Li, Q., & Wang, F. (2021). SRSF1 promotes the inclusion of exon 3 of SRA1 and the invasion of hepatocellular carcinoma cells by interacting with exon 3 of SRA1pre-mRNA. *Cell death discovery*, 7(1), 117. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00498-w>
28. Barbagallo, D, Caponnetto, A, Barbagallo, C, Battaglia, R, Mirabella, F, Brex, D, Stella, M, Broggi, G, Altieri, R, Certo, F, Caltabiano, R, Barbagallo, G, Anfuso, C D, Lupo, G, Ragusa, M, Di Pietro, C., Hansen, T. B., &Purrello, M. (2021). The GAUGAA Motif Is Responsible for the Binding between circSMARCA5 and SRSF1 and Related Downstream Effects on GlioblastomaMultiforme Cell Migration and Angiogenic Potential. *Internationaljournalofmolecularsciences*, 22(4), 1678. <https://doi.org/10.3390/ijms22041678>
29. Broggi, G., Lo Giudice, A., Di Mauro, M., Asmundo, M. G., Pricoco, E., Piombino, E., Caltabiano, R, Morgia, G, & Russo, G I (2021). SRSF-1 and microvessel density immunohistochemical analysis by semi-automated tissue microarray in prostate cancer patients with diabetes (DIAMOND study). *TheProstate*, 81(12), 882–892. <https://doi.org/10.1002/pros.24185>
30. Law, A M, Oliveri, C V, Pacheco-Quinto, X, &Horenstein, M G (2003). Actin expression in purely nodular versus nodular-infiltrative basal cell carcinoma. *Journal of cutaneous pathology*, 30(4), 232–236. <https://doi.org/10.1046/j.0303-6987.2003.054.x>
31. Christian, M M, Moy, R L, Wagner, R F, & Yen-Moore, A (2001). A correlation of alpha-smooth muscle actin and invasion in micronodular basal cell carcinoma. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 27(5), 441–445. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2001.00200.x>
32. Iwulska, K, Wyszynska-Pawelec, G, Zapala, J, &Kosowski, B (2021). Differences in actin expression between primary and recurrent facial basal cell carcinomas as a prognostic factor of local recurrence. *Postepy dermatologii i alergologii*, 38(3), 490–497. <https://doi.org/10.5114/ada.2021.107935>

33. ShamsiMeymandi, S, Dabiri, S, ZeynadiniMeymand, A., Iranpour, M, Khalili, M, Alijani, S, &Aflatoonian, M (2019). Evaluation of Immunohistochemical Findings and Clinical Features Associated with Local Aggressiveness in Basal Cell Carcinoma. *Iranian journal of pathology*, 14(3), 193–196.
<https://doi.org/10.30699/ijp.2019.82907.1781>

Контактная информация

Автор, ответственный за переписку:

*Рифат Рафаилович Сайтбурханов — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6132-5632>; eLibrary SPIN: 1149-2097, e-mail: rifat03@yandex.ru

*Rifat R. Saytburkhanov — dermatovenereologist; address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6132-5632>; eLibrary SPIN: 1149-2097, e-mail: rifat03@yandex.ru

Соавторы:

Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Кондрахина Ирина Никифоровна, к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954> eLibrary SPIN: 8721-9424 , e-mail: kondrakhina77@gmail.com

Irina N. Kondrakhina — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954> eLibrary SPIN: 8721-9424 , e-mail: kondrakhina77@gmail.com

Ксения Ильинична Плахова — д.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plahova@cnikvi.ru

Xenia I. Plakhova — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plahova@cnikvi.ru