

ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.5-006.04-055.1-053.81-036.1

Снарская Е.С., Плиева Л.Р., Максимов И.С.

МЕТАТИПИЧЕСКИЙ РАК КОЖИ У МОЛОДОГО МУЖЧИНЫ

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия;

Злокачественные эпителиальные новообразования кожи занимают ведущее место в структуре онкологических заболеваний в мире. Эпителиальные новообразования кожи в большинстве случаев поражают открытые участки кожного покрова, подверженные действию неблагоприятных факторов внешней среды. Метатипический рак кожи представляет собой вариант базалиомы, совмещающий признаки базально-клеточного и плоскоклеточного рака; характеризуется инфильтративным ростом и распространением с разрушением подлежащих тканей, болезненностью и кровоточивостью, образованием отдаленных метастазов и частым рецидивированием. Метатипический рак кожи чаще встречается у женщин, средний возраст заболевших 70,5 года. В статье приведены исторические данные, результаты собственных клинических исследований и редкий случай развития метатипического рака кожи у молодого человека, с успехом пролеченного рекомбинантным интерфероном- α_2 и проспидином.

Ключевые слова: метатипический рак кожи; клиническая картина; гистология; лечение; проспидин; внутритканевая цитокиноterapia.

Для цитирования: Снарская Е.С., Плиева Л.Р., Максимов И.С. Метатипический рак кожи у молодого мужчины. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016; 19(3): 132-136. DOI:10.18821/1560-9588-2016-19-3-132-136

Snarskaya E.S., Plieva L.R., Maximov I.S.

METATYPICAL BASAL CELL CARCINOMA IN YOUNG MAN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Malignant epithelial skin tumors are leading among oncological diseases worldwide. In most cases epithelial skin tumors affect areas, susceptible to the action of adverse environmental factors. Metatypical basal cell carcinoma is a variant of basal cell carcinoma that combines the features of basal cell and squamous cell carcinomas. It is characterized by infiltrative growth and the destruction of the underlying tissues, pain, bleeding, formation of distant metastases and frequent relapses. Metatypical basal cell carcinoma is more common in women, with the average age is 70.5 years. Historical data, the results of own clinical investigations, rare case of metatypical basal cell carcinoma of the young man, who was successfully treated with recombinant interferon- α_2 and prospidinum are presented.

Keywords: metatypical basal cell carcinoma; clinical picture; histology; treatment; prospidinum; interstitial cytokine therapy.

For citation: Snarskaya E.S., Plieva L.R., Maximov I.S. Metatypical basal cell carcinoma in the young man. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2016; 19(3): 132-136. (in Russian). DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-3-132-136

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 31 March 2016

Accepted 17 May 2016

Злокачественные эпителиальные новообразования кожи занимают первые места в структуре онкологических заболеваний как в нашей стране, так и за рубежом [1]. В России немеланомные злокачественные новообразования кожи у мужчин занимают третье место, уступая раку легких и предстательной железы; у женщин – находятся

Для корреспонденции:

Снарская Елена Сергеевна, доктор мед. наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991, г. Москва, Россия. E-mail: snarskaya-dok@mail.ru.

For correspondence:

Snarskaya Elena S., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Skin and Venereal Diseases VA Rakhmanov I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation. E-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Information about authors:

Snarskaya E.S., <http://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;

Plieva L.R., <http://orcid.org/0000-0003-2553-6680>.

на втором месте после рака молочной железы. В нашей стране заболеваемость раком кожи в южных регионах в 2–3 раза превышает аналогичные показатели в северных областях [1].

Метатипический рак кожи (МТР) (син.: базосквамозная эпителиома, метатипическая базалиома) – эпителиальная опухоль, занимающая промежуточное положение между базально-клеточным и плоскоклеточным раком, что отражено в названии опухоли (мета – между), и характеризующаяся гистологическими чертами базалиомы и плоскоклеточного рака, обладающего способностью к метастазированию [2, 3].

J. Darier и M. Ferrand [4] обратили внимание на существование двух типов базосквамозных эпителиом. Первый тип они назвали смешанным, для него была характерна локальная кератинизация клеток с образованием жемчужин с коллоидным или паракератотическим центром. Второй тип – промежуточный, характеризовался наружным рядом мелких темно-окрашенных базалоидных клеток и внутренней зоной, состоящей из более крупных светлых

клеток с эозинофильной цитоплазмой. Полагают, что смешанный тип представляет собой кератотическую базалиому, а промежуточный – базалиому с дифференцировкой в два типа клеток. Возможно также, что смешанный тип может быть опухолью-столкновением, когда плоскоклеточный рак соприкасается с базалиомой. Скорее всего, в этих случаях плоскоклеточный рак развивается вторично к базалиоме, которая, как ожоги и трофические язвы, может стимулировать его развитие. Однако при этом нужно исключить возможность псевдокарциноматозной гиперплазии на фоне базалиомы [4–6].

Наиболее полно варианты плоскоклеточной дифференцировки при базалиоме представлены в работе О. Braun-Falco и соавт. [6]. Авторы рассматривают 4 возможных варианта ее развития:

- в результате столкновения двух независимых опухолей – базалиомы и плоскоклеточного рака (ПКР), поскольку они часто локализуются на одинаковых излюбленных зонах кожи. Гистологически при этом видны два отдельных типа клеток, которые граничат друг с другом и слегка смешиваются (опухоль-столкновение);

- при кератотической базалиоме (*син.*; трихобазалиома, смешанный тип базалиом) – базалиоме фолликулярного происхождения, при которой имеются признаки кератинизации, в остальном же не отличающейся от типичных базалиом;

- при аденоидно-плоскоклеточном раке кожи, имеющем соответствующие гистологические и иммуногистохимические признаки плоскоклеточного рака с железистым строением; его легко спутать с железистой базалиомой и можно рассматривать как перекрещивающиеся опухоли;

- при метатипической базалиоме (*син.*: промежуточный тип по J. Darier, M. Ferrand [4]) – уникальной, редкой опухоли, возможно, разновидности рентгенорезистентной базалиомы, которую гистологически трудно дифференцировать от низкодифференцированной базалиомы и ПКР кожи.

Именно эта, четвертая разновидность опухоли, как особый вид базалиомы с элементами плоскоклеточной дифференцировки, за счет своих морфологических особенностей приобретает новые качества и выделяется как особый вид, имеющий высокий инвазивный потенциал и способность к метастазированию [5–9].

В развитии МТР большое значение имеет воздействие ряда экологических факторов – длительная и интенсивная инсоляция, ионизирующее излучение, химические канцерогены, генетические и иммунологические особенности организма, в том числе возрастного характера, которые могут вести к активации онкогенов или к инактивации генов-супрессоров [3]. При МТР, как и при других эпителиальных опухолях (базально-клеточном – БКР и ПКР), выражена иммунная реакция на опухолевую ткань, которая выявляется с помощью прямой реакции иммунофлюоресценции (РИФ) с использованием меченных флюоресцеином иммуноглобулиновых фракций сывороток против IgA, IgM, IgG и C3-компонента комплемента [3, 9–11]. Нами ранее было выявлено, что для МТР характерным признаком является наличие опухоль-ассоциированного вторичного иммунодефицита с признаками целого спектра аутоиммунных нарушений: увеличения содержания антител (АТ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), C5, C5a, дисбалансом спектра цитокинов – стимуляции Th2-ответа с понижением Th1/Th2 на фоне резкого повышения содержания интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-5 (в 2 раза), ИЛ-10 (в 3 раза), ИЛ-10 (в 4 раза), увеличения ИЛ-1β и субпопуляций дендритных клеток при значительном снижении ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-13 (в 4 раза) и выраженной недостаточности адгезионного пула, обеспечивающе-

го стабильность стромы опухоли (снижение выработки адгезинов, селектинов, Е-кадгерина) [13–16]. МТР развивается из зародышевого слоя эпидермиса и эпителия придатков кожи, часто на фоне предшествующей рецидивирующей язвенной формы БКР, и в большинстве случаев является следующим этапом прогрессии опухоли, что было нами продемонстрировано на экспериментальной модели на животных [16]. Также были выявлены и иммуногистохимические особенности МТР кожи, при котором наблюдается интенсивная экспрессия матриксных металлопротеиназ (ММП) – ММП-1 и ММП-9 при выраженном снижении уровня экспрессии их тканевых ингибиторов (ТИМР) – ТИМР-1 и особенно ТИМР-2 вплоть до отрицательной реакции, при этом PCNA (ядерный антиген пролиферирующих клеток) определялся в 85–90% опухолевых клеток, опухолевый белок P53 – в 50–72% опухолевых клеток при положительной реакции на высокомолекулярный цитокератин [15, 16].

МТР развивается преимущественно во второй половине жизни, в возрасте от 40 до 80 лет, чаще страдают женщины. Частота встречаемости МТР составляет 4,5% в структуре БКР и 8,5% среди ее язвенной разновидности. Средняя продолжительность онкологического анамнеза с момента первичной диагностики базально-клеточного рака кожи до диагностики МТР составляет 7,7 года. Наиболее часто МТР локализуется на лице, особенно в области носа и ушных раковин, несколько реже в области висков, лба, волосистой части головы, шеи, спины, возможна локализация на конечностях, что нетипично для базалиомы, а также на языке, гортани, глотке [14].

При анализе 988 случаев язвенной разновидности БКР и 91 случая МТР по 16 клиническим параметрам, разработанным нами ранее [14], было выявлено, что средний возраст больных язвенной формой БКР составил $55,3 \pm 1,2$ года, МТР – $62,9 \pm 2,0$ года, средняя давность онкологического анамнеза $5,1 \pm 0,5$ года при язвенной разновидности БКР и $7,7 \pm 1,7$ года при МТР. При наличии у 57% больных язвенными формами БКР рецидивирующего характера течения процесса мы не наблюдали случаев их метастазирования на протяжении многих лет, в то время как при МТР из 91 случая в одном (около 1%) были выявлены метастазы в лимфатических узлах и коже. Преимущественная локализация язвенного БКР и МТР почти полностью совпадала. Чаще поражалась кожа головы, носа, щек; несколько реже – периорбитальная зона, виски, лоб и область носогубного треугольника, околоушной зоны, подбородка. Рецидивирующее течение язвенных форм БКР предшествовало диагностике МТР в 60% случаев, особенно при давности онкологического анамнеза более 5 лет. Для МТР были характерны более значительные размеры опухоли, чем при язвенных разновидностях БКР (средний размер опухоли при язвенном БКР составил $1,5 \pm 0,7$ см, а при МТР – $2,5 \pm 0,8$ см), при БКР 66% опухолей соответствовали стадии T1N0M0 при размере опухоли до 1 см, а при МТР 41,7% опухолей соответствовали стадии T1N0M0, при этом размеры опухоли варьировали от 1 до 2 см, в 38,4% случаев МТР величина опухоли была в пределах 2–5 см (T2N0M0), а в 19,9% случаев превышала их. При этом язвенные формы БКР в основной своей массе (804 случая, или 81,3%) имели язвенный дефект I степени, при МТР I степень изъязвления наблюдалась лишь у 16,6% больных, в то время как у 64,8% больных МТР наблюдалась II степень и у 18,6% – III степень изъязвления.

МТР может развиваться на неизменной коже или чаще – как рецидив базалиомы, особенно ее язвенно-нодулярной формы; нередко это 2-й или 3-й рецидив предшествующей опухоли. Обычно очаг МТР бывает солитар-



Рис. 1. Больной А. Метатипический рак кожи левой щеки.

а – до лечения; б – в процессе комплексной терапии (15-й день лечения); в – через 2 мес после комплексной терапии.

ным [15], однако описаны случаи множественных очагов у одного больного [9, 16]. Клиническая картина МТР в 95% случаев представляет собой язвенный опухолевый очаг, размером от 1 до 3 см в диаметре, соответствующий стадиям T1-T2 (по системе TNM); язвенный дефект чаще неправильной формы с неровными обрывистыми или подрытыми краями, дно покрыто темно-коричневой слоистой грубой коркой, довольно легко отторгающейся даже при легкой травматизации, сопровождается кровоточивостью; обнажающееся дно обычно неровное, имеет ярко-розовую сочную поверхность, глубина язвы составляет 2–3 мм, местами выражен некроз. Приподнятые края язвы местами имеют валикообразный характер, зона гиперемии обычно не более 5 мм. Опухоль имеет уплотнение в основании и сопровождается покалыванием, зудом в очаге и даже болезненностью. Типично наличие зоны гиперемии вокруг опухолевого очага, ширина которой не превышает 5 мм [10].

Таким образом, клинические проявления нодулярно-язвенных вариантов БКР и МТР имели много общего, а более выраженный характер изъязвления опухоли и некоторые другие клинические признаки, длительный анамнез позволяли лишь предположить диагноз МТР в ряде случаев.

Гистологическими особенностями этой эпителиальной опухоли является наличие двух разновидностей клеток, интимно скомпонованных внутри комплексов, из которых наружный слой клеток по периферии опухолевых комплексов состоит из мелких темных базалоидных клеток, однако их «палисадообразное» расположение сохранено лишь местами или полностью разрушено. Внутренний слой представлен более крупными клетками с выраженным ободком эозинфильной цитоплазмы, как бы промежуточными между базалоидными и шиповатыми кератиноцитами. Среди гистологических вариантов преобладают солидный, аденоидный, морфеоподобный и смешанный типы, на фоне которых, как правило, встречаются кератотические участки, напоминающие «роговые жемчужины». Для МТР характерен также клеточный полиморфизм опухолевого пролиферата, инфильтративный характер роста опухоли и наличие местной иммунной реакции в виде лимфоидно-плазмочитарной инфильтрации дермы и подкожной клетчатки. МТР отличается значительными трудностями морфологической дифференциальной диагностики от язвенной формы БКР и ПКР кожи.

Отличительные черты МТР:

- кровоточивость;
- боль, покалывание в очаге;
- агрессивный, быстрый рост;
- преобладание язвенных форм;
- способность к метастазированию.

Среди гистологических вариантов МТР преобладают солидный тип опухоли, с наличием морфеоподобных структур или участков аденоидной дифференцировки [13]. Так выделяют солидный, аденоидный, морфеоподобный и смешанный гистологические типы МТР [17]. На фоне солидного, аденоидного или морфеоподобного вариантов опухоли, как правило, встречаются кератотические участки, напоминающие «роговые жемчужины» при ПКР кожи. Для МТР характерны также клеточный полиморфизм опухолевого пролиферата, инфильтративный характер роста опухоли и наличие в окружающей ткани проявлений местной иммунной реакции в виде лимфоидно-плазмочитарной инфильтрации дермы и подкожной клетчатки [17]. Все исследователи подчеркивают трудности морфологической диагностики МТР и ее отличия от язвенной базалиомы и ПКР [16, 17]. Митотический режим МТР отличается в 2 раза большей активностью, чем при БКР, большинство (90%) опухолей МТР содержат более 30% пролиферирующих клеток и им свойственно появление патологических митозов (многополюсных, моноцентрических, трехгрупповых метафаз и др.). В базальной мембране эпидермиса выявлены участки прерывистой структуры, что связывают с активностью коллагеназы 4-го типа, обладающей способностью растворять базальную мембрану и потенцировать развитие опухоли.

МТР отличается большей агрессивностью, чем базалиома, но меньшей, чем ПКР: МТР метастазирует в 8%, базалиомы – в 0,1% случаев [3, 5, 6]. Метатипическая структура сохраняется и в метастазах опухоли, и метастазирование чаще происходит в регионарные лимфатические узлы, реже наблюдается гематогенное метастазирование, кроме того, возможно распространение опухолевых клеток вдоль периневральных пространств или *per continuitatem* на соседние органы с инвазией сосудов и периневральных пространств [16]. Высказывают предположение, что редкие случаи метастазов при базалиомах образуются исключительно за счет МТР, что подтверждают данные E. Farmer, E. Helwig [8], которые из 17 метастазирующих базалиом выявили 15 базосквамозных (т.е. МТР). В лечении МТР часто используют разрушительные методы воздействия с помощью физических факторов (хирургическое удаление, криотерапия, лазеротерапия, близкофокусная рентгенотерапия, электрокоагуляция и кюретаж). Также применяют лекарственные препараты (цитостатики, иммунокорректоры) и их комбинации. В современной дерматоонкологии в терапии новообразований кожи одним из перспективных методов является использование цитокинов. В настоящее время нами разработан и запатентован комплексный патогенетический метод лечения МТР, включающий в себя внутритканевое

введение рекомбинантного интерферона- $\alpha_2\beta$ (Инtron А, Реаферон) в комбинации с курсом проспирина (патент № 2229306 от 27.05.2004).

Данный метод лечения обладает следующими преимуществами: включением в патогенез опухолевого процесса, отсутствием разрушающего, агрессивного воздействия на окружающие опухоль и подлежащие ткани, а также простотой применения, в том числе и при амбулаторном лечении больных [18].

Приводим наше клиническое наблюдение, редкий случай развития МТР кожи у молодого человека.

Больной А., 39 лет, обратился в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова 05.10.2015 с жалобами на язвенный дефект в области левой щеки.

Анамнез. Впервые в 1995 г. отметил появление небольшого образования на коже левой щеки области, без субъективных ощущений. Дебют дерматоза связывает с проведением сварочных работ без средств индивидуальной защиты. К врачам не обращался. В течение 3 нед самостоятельно применял спиртовой раствор йода – с положительным эффектом в виде рубцевания язвенного дефекта. В последующие 12 лет наблюдалась ремиссия. В 2008 г. отметил уплотнение на коже той же области, а через 2 мес – язвенный дефект в месте уплотнения. Не лечился. Зимой 2012 г. в связи с прогрессирующим увеличением язвенного дефекта на коже щеки обратился к дерматологу по месту жительства, где было рекомендовано применение мази «Левомеколь» в течение 1 мес. Отмечалась умеренная тенденция к эпителизации очага, однако общая площадь поражения становилась больше. В ноябре 2014 г. с диагнозом пиодермии щеки было проведено лечение: полиоксидоний 6 мг в/м 10 инъекций; местно: раствор хлоргексидина, крем Аргосульфан и мазь Фуцикорт в течение 1 месяца. Терапия была без эффекта. В августе 2015 г. больного консультировали в НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского с целью исключения глубокого микоза. Цитологическое исследование от 14.08.2015: все поля зрения сплошь покрыты эритроцитами и нейтрофилами; обнаружены единичные группы клеток базального слоя плоского эпителия с признаками пролиферации; элементы гриба, актиномицеты не обнаружены.

Дерматоз медленно прогрессировал, в связи с чем пациент обратился в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова. Предварительный диагноз: Метатипический рак кожи? Нодулярно-язвенная форма базально-клеточного рака кожи. Для уточнения диагноза провели биопсию очага патологии.

При обращении. Общее состояние больного удовлетворительное, сознание ясное. При осмотре на коже левой щеки области – глубокий язвенный дефект, очаг размером 2,5 × 1,5 см, глубиной около 3–4 мм, с валикообразно приподнятыми подрытыми краями, розовато-синюшного и местами белесовато-перламутрового цвета. В центральной части очаг покрыт темно-коричневой, плотно сидящей коркой. При пальпации отмечается уплотнение основания очага, лимфатические подчелюстные и шейные лимфатические узлы не увеличены, плотно-эластической консистенции, умеренно чувствительные. Вокруг очага выражена зона гиперемии и многочисленные крупноветвистые телеангиоэктазии. Верхний полюс очага представлен участком зоны атрофии бледно-розового цвета (рис. 1, а).

Сопутствующие заболевания не выявлены. Аллергоанамнез и наследственность не отягощены.

В лабораторных анализах: общий анализ крови и мочи, АЛТ, АСТ, билирубин общий, креатинин, белок общий, глюкоза крови – в пределах нормы.

Патоморфологическое заключение №5678/13/14/15: четкие структуры базально-клеточной дифференцировки с узловым и инфильтративным типами роста, с участками плоскоклеточной дифференцировки типа «роговых жемчужин»; опухоль достигает боковых краев резекции биоптата (рис. 2).

Таким образом, на основании клинической картины, результатов гистологического исследования был установлен окончательный диагноз МТР кожи.

Больному провели комплексный метод терапии, включающий внутритканевую интерферонотерапию препаратом рекомбинантного интерферона $\alpha_2\beta$ (Инtron А) по 1,5 млн ЕД препара-

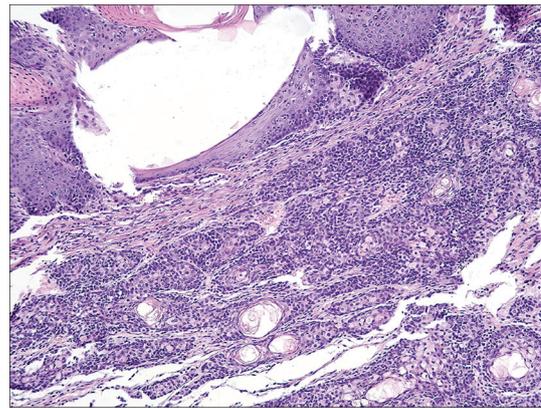


Рис. 2. Тот же больной. Гистологическая картина. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

та 3 раза в неделю (общая курсовая доза 15 млн ЕД) в сочетании с внутримышечными инъекциями цитостатика «Проспирин» (курсовая доза 3 г).

Лечение проводили под контролем общеклинического и биохимического анализов крови. Переносимость терапии была хорошей. В результате проведенного курса терапии, отмечен выраженный клинический эффект в виде полноценной эпителизации очага (рис. 1, б)

Интерес данного клинического наблюдения заключается в редкости развития эпителиальных новообразований в молодом возрасте, особенно МТР кожи. Обращает на себя внимание отсутствие онкологической настороженности у врачей и длительное ведение пациента с ошибочными диагнозами. Примененный метод комплексной терапии, включающий внутритканевую цитокинотерапию рекомбинантным интерфероном $\alpha_2\beta$ (Инtron А) и дерматотропный цитостатик «проспирин», продемонстрировало высокую эффективность, что позволило избежать хирургического лечения с тотальным иссечением окружающих тканей и последующих реконструктивных пластических операций.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Гамаюнов С.В., Шумская И.С. Базально-клеточный рак кожи – обзор современного состояния проблемы. *Практическая онкология*. 2012; 13(2): 92–106.
- Гистологическая классификация опухолей кожи*. Женева: ВОЗ; 1980.
- Снарская Е.С. Метатипический рак кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2002; 5(2): 4–9.
- Беренбейн Б.А. Опухоли кожи. В кн.: Беренбейн Б.А., Студницин А.А., ред. *Дифференциальная диагностика кожных болезней: Руководство для врачей*. 2-е изд. М.: Медицина; 1989: 366–434.
- Карелина Т.В., Казанцева И.А. Некоторые закономерности экспрессии кератиновых белков в базалиомах при метатипическом и плоскоклеточном раке кожи человека. *Архив патологии*. 1991; 53(11): 29–32.
- Молочков В.А., Снарская Е.С. К вопросу о метастазировании базально-клеточного и метатипического рака кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2003; 6(1): 4–7.
- Снарская Е.С., Молочков В.А. *Базалиома*. М.: Медицина; 2003: 122–3.
- Снарская Е.С., Молочков В.А., Пылев Л.Н., Васильева Л.А., Челюканова М.В. Экспериментальный метатипический рак кожи (первая отечественная модель). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2004; 7(6): 66–70.
- Хлебникова А.Н., Казанцева И.А. Гистологические варианты базально-клеточного рака кожи (10,4% случаев метатипического рака). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2000; 3(2): 4–8.
- Снарская Е.С. Современная и перспективная терапия различных форм базально-клеточного и метатипического рака кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014; 17(1): 4–9.

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

- Gamayunov S.V., Shumskaya I.S. Basal cell skin cancer – a review of the current state of the problem. *Practical Oncology. Russian journal (Prakticheskaya onkologiya)*. 2012; 13(2): 92–106. (in Russian)
- The histological classification of tumors of the skin. Geneva: WHO; 1980. (in Russian)
- Snarskaya E.S. Metatypical skin cancer. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2002; 5(2): 4–9. (in Russian)
- Darier J., Ferrand M. Dermatofibromes progressifs et recidivants ou fibrosarcomes de la peau. *Ann. Dermatol. Syphiligr. (Paris)*. 1924; 5(6): 545–62.
- Lever W.F., Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin*. 6th ed. Philadelphia; 1983.
- Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2000: 1481–2.
- von Domarus H., Stevens P.J. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1984; 10(6): 1043–60.
- Farmer E.R., Helwig E.B. Metastatic basal cell carcinoma: a clinicopathologic study of seventeen cases. *Cancer*. 1980; 46(4): 748–57.
- Tarallo M., Cigna E., Frati R., Delfino S., Innocenzi D., Fama U., et al. Metatypical basal cell carcinoma: a clinical review. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2008; 27: 65. doi: 10.1186/1756-9966-27-65.
- Cigna E., Tarallo M., Sorvillo V., Piperno A., Scuderi N., Metatypical carcinoma of the head: a review of 321 cases. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2012; 16(14): 1915–8.
- Berenbein B.A. Tumors of the skin. In: Differential diagnosis of skin diseases. Pod red. Berenbein B.A., Studnitsin A.A., eds. Moscow: Medicina; 1989: 366–434. (in Russian)
- Karelina T.V., Kazanceva I.A. Some patterns of expression of keratin proteins in basal cell carcinoma and metatypical and squamous human skin cancer. *Archives of pathology. Russian Journal (Arkhiv patologii)*. 1991; 53(11): 29–32. (in Russian)
- Molochkov V.A., Snarskaya E.S. On the question of metastatic basal cell skin cancer and metatypical skin cancer. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2003; 6(1): 4–7. (in Russian)
- Snarskaya E.S., Molochkov V.A. *Basal cell skin cancer*. Moscow: Medicina; 2003: 122–3. (in Russian)
- Snarskaya E.S., Molochkov V.A., Pylev L.N., Vasilyeva L.A., Chelyukanova M.V. Eksperimental metatypical carcinoma of the skin (the first Russian model). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2004; 7(6): 65–70. (in Russian)
- Khlebnikova A.N., Kazantseva I.A. Histological variants of basal cell skin cancer (10.4% of cases metatypical skin cancer). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2000; 3(2): 4–8. (in Russian)
- Snarskaya E.S. Modern and promising therapy of different forms of basal cell skin cancer and metatypical skin cancer. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2014; 17(1): 4–9. (in Russian)

Поступила 31.03.16
Принята к печати 17.03.16

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 616.5-02:615.277.31-036.1-08

Шатохина Е.А.^{1,2}, Котенко К.В.¹, Круглова Л.С.²

КОЖНЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И КОРРЕКЦИЯ

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва, Россия;

²Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы, 107564, г. Москва, Россия

Таргетные препараты, используемые в онкологии, на сегодняшний день являются наиболее эффективными, но тяжелые кожные побочные эффекты вынуждают уменьшать дозу или прервать курс, значительно снижая противоопухолевый эффект. В обзоре литературы приведены данные о механизмах развития токсических реакций и наиболее часто встречающиеся по сведениям различных исследований клинических проявлениях (папуло-пустулезная реакция, ладонно-подошвенный синдром). Описаны основные принципы коррекции данных состояний. Приведены примеры корреляции дозы противоопухолевого препарата и степени выраженности кожных реакций.

Ключевые слова: обзор; таргетная терапия; ингибиторы тирозинкиназы; моноклональные антитела; кожные токсические реакции.

Для цитирования: Шатохина Е.А., Котенко К.В., Круглова Л.С. Кожные токсические реакции при таргетной терапии: клинические проявления и коррекция. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016; 19(3): 136-140. DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-3-136-140

Shatokhina E.A.^{1,2}, Kotenko K.V.¹, Kruglova L.S.²

CUTANEOUS TOXIC EFFECTS OF TARGETED THERAPY: CLINICAL MANIFESTATIONS AND CORRECTION

¹Federal State Institution of Additional Postgraduate Education Central State Medical Academy Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, 121359, Russian Federation;

²Moscow Scientific and Practical Center of dermatology and cosmetology Moscow Health Department, Moscow, 107564, Russian Federation

Targeted therapy used in oncology today is the most effective, but frequent cutaneous side effects force to reduce dose or interrupt treatment, significantly reducing the anti-tumor effect. The data on the pathogenesis of toxic skin reactions and the most frequent clinical manifestations (papular-pustular reaction, hand-foot syndrome) according to various studies are presented. The basic principles of correction are described. Examples of anticancer drug doses correlation and severity of skin reactions are presented.

Keywords: target therapy; tyrosine kinase inhibitors; monoclonal antibodies; toxic skin reactions.

For citation: Shatokhina E.A., Kotenko K.V., Kruglova L.S. Cutaneous toxic effects of targeted therapy: clinical manifestations and correction. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2016; 19(3): 136-140. (in Russian). DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-3-136-140

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 13 March 2016

Accepted 17 May 2016