

А.Н. Хлебникова¹, А.В. Молочков¹, Л.А. Белова², Е.В. Селезнева¹, Т.Г. Седова³

Факторы, ассоциированные с базалиомой, у жителей Московского региона

¹ФУВ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

²Семейный медицинский центр, г. Москва

³ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, г. Пермь

Проведено изучение факторов, ассоциированных с базалиомой у жителей Московского региона. Было опрошено и осмотрено 169 больных солитарной и множественной базалиомой и 130 лиц контрольной группы. Всего было оценено 48 факторов. Среди высокозначимых факторов были I фототип кожи, актинический кератоз, солнечный хейлит, актинический эластоз, ромбовидные морщины, отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям кожи, лучевая терапия в анамнезе. Меньшее значение имели солнечные ожоги в детстве, проживание в регионах с радиационным загрязнением, наличие профессиональных вредностей. Множественная базалиома чаще развивалась у лиц, имевших различные профессиональные вредности.

Ключевые слова: базалиома, факторы риска, Московский регион, множественная базалиома

Базалиома (син. Базальноклеточный рак – БКР) является наиболее частой злокачественной опухолью кожи, заболеваемость которой растет во всем мире. В Австралии отмечается наибольшая заболеваемость БКР с приростом от 1 до 2% в год, за которым следуют США и Европа [9]. Так, в Европе самая низкая заболеваемость отмечена в Финляндии (49 случаев на 100000 населения), самая высокая в Уэльсе (112 случаев на 100000 населения) [15]. В России не ведется отдельного учета заболеваемости базалиомой. Показатель заболеваемости (не стандартизованный) всеми немеланомными эпителиальными опухолями кожи, зарегистрированными лечебными учреждениями в 2015 году, составил 37,71 случай на 100 000 населения для обоих полов (12,5% среди злокачественных новообразований) и занял первое место в структуре онкологической заболеваемости [1]. С 2005 по 2015 гг. отмечается прирост заболеваемости раком кожи на 2,2% у мужчин и на 2,97% у женщин [1].

Этиология БКР до сих пор неясна, но, по-видимому, имеет многофакторный характер в

результате взаимодействия как эндогенных, так и экзогенных факторов риска. Факторы конституционального риска для БКР включают возраст старше 60 лет, фенотипические признаки (светлая кожа, светлые / рыжие волосы, светлый цвет глаз, склонность к солнечным ожогам и неспособность к загару (фототип I-II) [8, 13]. Повреждения внутриклеточного сигнального пути Hedgehog выявляются при некоторых врожденных дефектах и разных типах опухолей, в том числе и при БКР [12]. В хромосоме 9q22.3 генома человека был обнаружен ген РТСН, мутации которого приводят к развитию БКР [13]. У больных БКР наследственная предрасположенность к развитию опухолей установлена в 28% случаев [5]. Из них более чем в 3/4 случаев онкологическая патология выявлена среди родственников I степени родства [5]. Экзогенными факторами риска развития базалиомы являются ультрафиолетовое, радиоактивное и рентгеновское излучение, воздействие на кожу неорганических соединений мышьяка и хроническое воспаление [2, 13]. Хроническая иммуносупрессия (прием цитостатиков при различных заболеваниях, иммуносупрессантов после трансплантации органов) повышает риск развития рака кожи [2, 11].

Изучение факторов риска развития базалиомы проводили в различных регионах мира: в Европе, Австралии, Северной и Южной Америке, Азии [4, 5, 7, 9, 14]. Поскольку каждый регион имеет различные генетические особенности популяции и вариабельность средовых факторов, результаты подобных исследований могут быть нерепрезентативными в другом регионе [5]. Знание факторов, способствующих развитию новообразования, позволяет проводить профилактические осмотры больных из групп риска, что способствует диагностике опухоли на более ранних этапах ее развития. Учитывая вышесказанное, целью нашего исследования явилось изучение факторов, ассоциированных с базалиомой у жителей Московского региона.

Материалы и методы

В исследование было включено 299 лиц, проживающих в Москве и Московской области, которые составили две группы. Первая группа – 169 пациентов с базалиомой, в возрасте от 25 до 86 лет, средний возраст составил $67,01 \pm 10,6$ лет, среди которых было 57 мужчин (33,7%) и 112 женщин (66,2%). Вторая группа (группа контроля) включала 130 лиц в возрастном интервале от 50 до 84 лет, средний возраст $61,64 \pm 7,8$ лет, среди которых было 32 мужчин (24,6%) и 98 женщин (75,4%) (табл. 1). Набор группы контроля проводили среди лиц, обратившихся на прием к врачу-терапевту. Для выявления факторов, ассоциированных с базалиомой, было проведено анкетирование с использованием опросника, предложенного U. Walter et al. 2004 г. [13]. Интервью включало: демографические данные (проживание в южных регионах, место жительства в возрасте до 10 лет), фенотипические характеристики (такие как фототип кожи по Фитцпатрику, цвет волос, цвет глаз), наследственный анамнез, в частности, отягощенность по онкологическим заболеваниям внутренних органов, кожи, базалиоме; профессиональные вредности (системное и местное воздействие химических канцерогенов, пестицидов, сажи, смол, дегтя, воздействие ионизирующего облучения, высоких и низких температур); время, проводимое пациентом на солнце во время работы и досуга, а также реакцию больного на солнечное излучение. Всего было оценено 48 факторов. Проводился осмотр кожных покровов для определения маркеров ультрафиолетового повреждения кожи. Статистический анализ выполнялся в программе IBM SPSS Statistics (v23). Для анализа качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные значения. Сравнение качественных данных в двух группах проводили с использованием критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера (в случае наличия в одной из подгрупп пяти или менее наблюдений). Дополнительно проводили расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (там, где это было возможно). Факторы, ассоциированные с базалиомой, оценивали как высокозначимые ($OШ > 3$, точный критерий Фишера $\leq 0,01$) и значимые ($OШ > 1$, точный критерий Фишера $\leq 0,05$).

Результаты

У 122 (72,1%) пациентов наблюдали солитарную базалиому, у 47 (27,9%) — множественную. Среди пациентов с солитарной базалиомой было 90 (73,8%) женщин и 32 (26,2%) мужчин. Давность заболевания составляла от 6 мес. до 27 лет (средняя $3,37 \pm 3,9$ лет). Среди больных множественной базалиомой было 24 мужчин (51%) и 23 (49%) женщины. Количество очагов у одного больного варьировало от 1 до 18. Давность заболевания — от 1 года до 28 лет (средняя $6,6 \pm 7,03$ лет).

Факторы, ассоциированные с базалиомой в целом (солитарной и множественной). Среди высокозначимых факторов преобладали связанные с солнечным повреждением: актинический кератоз, солнечный хейлит, актинический эластоз, ромбовидные морщины, лейкодерма, эритема, как реакцию кожи после УФО, последствия солнечного воздействия в виде рубцов. Высокозначимыми оказались

конституциональные и наследственные факторы: I фототип кожи, отягощенность наследственность по онкологическим заболеваниям кожи, наличие базалиомы у родственников первой линии родства. Кроме того, указание на проведение лучевой терапии по поводу базалиомы или опухолей внутренних органов, рак кожи в анамнезе (не уточненный, плоскоклеточный рак, меланома).

Были выявлены ряд факторов, ассоциированных с базалиомой, но значение их было несколько меньше. Фенотипические признаки: светлые волосы (русый, блондин, рыжий), светлые глаза (голубой, светло-карий, зеленый); факторы, связанные с УФО: солнечная геродермия, солнечные ожоги в детстве, пойкилодермия после УФИ. Кроме того, имело значение проживание в регионах с ионизирующей радиацией, профессиональные вредности (системное и местное воздействие химических канцерогенов, пестицидов, смол, сажи, дегтя и др.; воздействие высоких и низких температур; ионизирующего облучения), хроническая механическая травма кожи в анамнезе.

Факторы, ассоциированные с солитарной базалиомой

Среди высокозначимых факторов преобладали связанные с УФО: актинический кератоз, актинический эластоз, актинический хейлит, солнечные ожоги в детстве, последствия солнечного воздействия в виде ромбовидных морщин, рубцов, лейкодермы, солнечной геродермии, реакция кожи на УФО в виде эритемы. В группу высокозначимых факторов вошли наследственность по онкологическим заболеваниям кожи, наличие базалиомы у родственников первой линии родства, рак кожи у пациента в анамнезе (не уточненный, плоскоклеточный рак, меланома кожи), профессиональные вредности (системное и местное воздействие химических канцерогенов, ионизирующего облучения, проведение лучевой терапии в анамнезе. В группу факторов, имеющих определенное значение, вошли периодическое или постоянное интенсивное воздействие УФИ в течение первых 10 лет жизни, пойкилодермия, проживание в регионах с радиационным загрязнением.

Факторы, ассоциированные с множественной базалиомой

Высокозначимые факторы: актинический кератоз, актинический эластоз, актинический хейлит, последствия солнечного воздействия в виде рубцов, реакция кожи на УФО в виде эритемы,

наследственность по онкологическим заболеваниям кожи, наличие базалиомы у родственников первой линии родства, рак кожи у пациента в анамнезе, лучевая терапия в анамнезе. Значимые факторы: солнечная геродермия, лейкодерма, пойкилодермия, солнечные ожоги в детстве.

Сравнительный статистический анализ факторов, ассоциированных с солитарной и множественной базалиомой, показал, что достоверно чаще множественная базалиома развивается у лиц имевших профессиональные вредности ($p < 0,01$) (системное и местное воздействие химических канцерогенов, пестицидов, смол, сажи, дегтя и др.; ионизирующего излучения, высоких и низких температур), а также отдельно системное и местное воздействие химических канцерогенов ($p < 0,05$). С солитарной базалиомой достоверно чаще ассоциируются ромбовидные морщины ($p < 0,05$).

Обсуждение

Основным этиологическим фактором развития базалиомы является ультрафиолетовое облучение, причем отмечается четкая корреляция между временем суммарного облучения, особенно полученного в детстве, и риском развития базалиомы. В нашем исследовании наиболее высокую ассоциацию с базалиомой показали факторы, связанные с солнечным повреждением кожи. У четверти пациентов основной группы встречался актинический кератоз, у 19% - проявления актинического эластоза и у 10% - актинический хейлит, причем в контрольной группе последний признак не встречался. Мета-анализ по результатам семи исследований факторов, ассоциированных с базалиомой, проведенных в разных регионах мира, показал, что ассоциация с актиническим кератозом отмечена всеми авторами, при этом наличие АК рассматривается как наиболее значимый фактор [8]. При увеличении количества очагов АК больше 10 риск развития базалиомы возрастает в 5 раз [8]. Наличие актинического хейлита, как высокозначимого фактора, ассоциированного с базалиомой, было установлено в двух исследованиях, проведенных в разных регионах Германии, при этом ОШ составляло 7,1 и 6,77 [7]. Неоднозначные результаты встречаются в литературе относительно клинических проявлений актинического эластоза. Большинство авторов свидетельствуют, что этот признак имеет ассоциацию с базалиомой [8]. В тоже время U. Walther et al. показали, что актинический эластоз может выступать в роли протективного фактора, т.к. риск развития базалиомы на этом фоне у лиц, проживающих в южной Германии, минимальный [14]. Значительную ассоциацию с базалиомой у лиц Московско-

го региона также имели ромбовидные морщины кожи шеи, лейкодерма и рубцы, развившиеся после солнечных ожогов. Аналогичные признаки выделяли исследователи у населения южной Бразилии [5].

Генетические факторы играют немаловажную роль в развитии базалиомы. Лица I/II фототипа находятся в группе риска по развитию опухоли [2]. В нашем исследовании высокую ассоциацию с базалиомой имел I фототип кожи, светлые волосы и светлые глаза. Лица I/II фототипа преобладали среди больных базалиомой в различных регионах Германии и в южной Бразилии [5, 7, 14]. Среди ветеранов американской армии, страдающих базалиомой, наиболее часто встречались лица ирландского, шотландского и английского происхождения [3]. В тоже время среди жителей южной Европы (в частности Греции) базалиома достаточно часто встречалась у лиц III/IV фототипа, и этот признак рассматривался как высокозначимый по риску развития базалиомы для данной популяции [4]. Высокое значение в нашем исследовании имели наследственные факторы, такие как отягощенная наследственность по злокачественным опухолям кожи и наличие базалиомы у родственников первой линии родства. Положительную наследственность по раку кожи, особенно у родственников первой линии родства, отмечали исследователи и в Южной Америке, и в Европе [5,14]. Хотя у ветеранов американской армии семейный анамнез не влиял на риск развития базалиомы [3].

В большинстве исследований наличие солнечных ожогов в детстве и в возрасте до 20 лет, является значимым фактором для развития базалиомы [14]. При чем, было показано, что у данных лиц в более молодом возрасте (до 50 лет) развивается заболевание [4]. В нашем исследовании также была установлена определенная ассоциативная связь между заболеванием и данным признаком. Кроме того, имело значение проживание в регионах с повышенным фоном ионизирующей радиации и наличие профессиональных вредностей, таких как системное и местное воздействие химических канцерогенов, воздействие высоких и низких температур, ионизирующего облучения. Лучевая терапия по поводу базалиомы, либо опухоли внутренних органов также была ассоциирована с заболеванием, что не противоречит литературным данным [9].

Анализ факторов, ассоциированных отдельно с солитарной и множественной базалиомой, показал, что ведущими в обеих группах являются факторы, связанные с солнечным повреждением (актинический кератоз, актинический эластоз, актинический хейлит, проявления последствий солнечного воздействия), генети-

ческие факторы (I фототип кожи, наследственность по опухолям кожи и наличие базалиомы у родственников первой линии родства). Определенное значение для развития солитарной базалиомы имело постоянное или периодическое интенсивное УФО в течение первых 10 лет жизни, условия труда, связанные с длительным пребыванием на солнце и занятие садоводством. Взаимосвязь профессиональных занятий сельским хозяйством и садоводством с развитием базалиомы была показана у жителей Германии и Греции, с увеличением длительности занятий данными видами деятельности, риск развития базалиомы возрастал [4,7]. Риск развития и солитарной, и множественной базалиомы по нашим данным повышен у людей, проживавших в регионах с радиационным загрязнением. Хотя подобной взаимосвязи у жителей Англии установлено не было [15]. Лица, имеющие в анамнезе злокачественную опухоль внутренних органов, либо перенесшие лучевую или химиотерапию, в нашем исследовании также имели более высокий риск развития как солитарной, так и множественной базалиомы.

Среди факторов риска развития солитарной и множественной базалиомы у лиц, обратившихся в клинику Тегеранского медицинского университета, для развития множественной базалиомы имело значение место рождения в горах, указание на проведение в детстве лучевой терапии по поводу *tingea capitis* волосистой части головы, указание на злокачественную опухоль кожи в анамнезе, наличие изменений кожи в виде лучевого дерматита, хронических язв, шрамов, актинического эластоза [6]. По нашим данным статистически достоверно множественная базалиома, по сравнению с солитарной, чаще развивается у лиц, имевших профессиональные вредности, особенно системное и местное воздействие химических канцерогенов. Солитарная базалиома, по сравнению с множественной, чаще развивается у лиц с ромбовидными морщинами шеи.

Заключение

У жителей Московского региона выявлены факторы, ассоциированные с базалиомой. Заболевание чаще всего диагностируется у лиц с I фототипом кожи, либо имеющих светлые волосы или светлые глаза, имеющих признаки солнечного повреждения кожи (актинический кератоз, солнечный хейлит, актинический эластоз, ромбовидные морщины, лейкодерму), отягощенную наследственность по онкологическим заболеваниям кожи, родственников первой линии родства с базалиомой, указание на проведение лучевой терапии по поводу базалиомы

или опухоли внутренних органов. Для развития базалиомы также имело значение наличие солнечных ожогов в детстве, проживание в регионах с радиационным загрязнением, наличие профессиональных вредностей.

Множественная базалиома чаще развивалась у лиц, имевших различные профессиональные вредности, а также подвергавшихся системному и местному воздействию химических канцерогенов. Фактором, достоверно ассоциированным с солитарной базалиомой, по сравнению с множественной, являлись ромбовидные морщины шеи.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. - 2017. - С. 250.
- Молочков В.А. Базалиома: клиника, диагностика, лечение, профилактика // *Дерматология. Приложение к журналу Consilium medicum*. - 2013. - Т. 4. - С. 40-44.
- Chuang T-Y, Brashear R. Risk factors of non-melanoma skin cancer in United States veterans patients: a pilot study and review of literature // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* - 1999. - Vol. 12(2). - P. 126-132.
- Dessinioti C., Tzannis K., Sypsa V. et al. Epidemiologic risk factors of basal cell carcinoma development and age at onset in a Southern European population from Greece // *Exp. Dermatol.* - 2011. - Vol. 20. - P. 622-626.
- Gon A., Minelli L. Risk factors for basal cell carcinoma in a southern Brazilian population: a case control study // *Intl. J. Dermatol.* - 2011. - Vol. 50. - P. 1286-1290.
- Hallaji Z., Rahimi H., Mirshams-Shahshahani M. Comparison of risk factors of single basal cell carcinoma with multiple basal cell carcinomas // *Indian. J. Dermatol.* - 2011. - Vol. 56(4). - P. 398-402.
- Kaskel P., Lange U., Huber M.A. et al. Ultraviolet exposure and risk of melanoma and basal cell carcinoma in Ulm and Dresden, Germany // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* - 2015. - Vol. 29(1). - P. 134-142.
- Khalesi M., Whiteman D.C., Doi S.A. et al. Cutaneous markers of photo-damage and risk of basal cell carcinoma of the skin: A meta-analysis // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 2013. - Vol. 22(9). - P. 1483-1489.
- Kricker A., Weber M., Sitas F. et al. Early Life UV and Risk of Basal and Squamous Cell Carcinoma in New South Wales, Australia // *Photochem. Photobiol.* - 2017. - Vol. 93(6). - P. 1483-1491.
- Kumar S., Mahajan B.B., Sandeep Kaur S. et al. A study of basal cell carcinoma in South Asians for risk factor and clinicopathological characterization: a hospital based study // *J. Skin. Cancer.* - Vol. 2014. - Article ID 173582. - 9 p.
- Tessari G., Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management // *Dermatol. Surg.* - 2012. - Vol. 38(10). - P. 1622-1630.
- Saran A. Basal cell carcinoma and carcinogenic role of aberrant Hedgehog signaling // *Future Oncol.* - 2010. - Vol. 6(6). - P. 1003-1014.

13. Sehgal V.N., Chatterjee K., Pandhi D., Khurana A. Basal cell carcinoma: pathophysiology // *Skinmed.* – 2014. - Vol. 12(3). - P. 176-181.
14. Walther U., Kron M., Sander S. et al. Risk and protective factors for sporadic basal cell carcinoma: results of a two-centre case-control study in southern Germany: Clinical actinic elastosis may be a protective factor // *Br. J. Dermatol.* – 2004. – Vol. 151(1). - P. 170–178.
15. Wheeler B.W., Kothencz G., Polard A.S. Geography of non-melanoma skin cancer and ecological associations with environmental risk factors in England // *Br. J. Cancer.* - 2013. - Vol. 109(1). – P. 235-241.

Поступила в редакцию 26.02.2018 г.

*A.N. Khlebnikova¹, A.V. Molochkov¹, L.A. Belova²,
E.V. Selezneva¹, T.G. Sedova³*

**Factors associated with basalioma
in inhabitants of the Moscow region**

¹M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research
Clinical Institute, Moscow

²Family Medical Center, Moscow

³E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm

There were studied the factors associated with basalioma in inhabitants of the Moscow region. 169 patients with solitary and multiple basalioma and 130 controls were examined. 48 factors were assessed. Among the high-importance factors there were I skin phototype, actinic keratosis, solar cheilitis, actinic elastosis, rhomboid wrinkles, weighed heredity in oncological skin diseases, radiation therapy in the anamnesis. Less important factors were as follows: sunburn in childhood, living in regions with radiation pollution, the presence of occupational hazards. Multiple basalioma more often developed in persons who had various occupational hazards.

Key words: basalioma, risk factors, Moscow region, multiple basalioma