

АКТУАЛИЗАЦИЯ НА КЛАСИФИКАЦИЯТА НА ПЛОСКОКЛЕТЪЧНИЯ КОЖЕН КАРЦИНОМ

Пламен Василев

*Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология,
Факултет по медицина, Медицински университет – Варна*

UPDATING THE CLASSIFICATION OF CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Plamen Vasilev

*Department of General and Clinical Pathology, Forensic Medicine, and Deontology,
Faculty of Medicine, Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Класификациите на туморите на Световната здравна организация (СЗО) непрекъснато се осъвременяват с напредването на науката и оповестяването на данните от множество научни изследвания, провеждани в различни научноизследователски центрове и университети по света. В условията на глобализация и съвременния достъп до научна информация можем да очакваме периодичното им ревизиране на все по-кратки периоди. През 2018 г. Световната здравна организация (СЗО) публикува нова допълнена хистопатологична класификация на кожните тумори. Предходната датираше от 2006 г. и дългият 12-годишен период наложи осъвременяване поради необходимостта от описание по недвусмислен и прецизен начин на малигнения процес. Описанията на плоскоклетъчния карцином на кожата (ПКК) в новата класификация са систематизирани подобно на предходната, базирайки се на епидемиология, етиология, патогенеза, хистопатология, клинични изяви, анатомична локализация, стадирание, предиктивни и прогностични фактори. Последователно се разглеждат премалигнените кератози, ин ситу и инвазивните форми на плоскоклетъчния карцином на кожата. Направени са допълнения, премахнати и добавени са хистологични варианти, условно малигнените в предходната класификация кератоакантоми са категорично класифицирани, като плоскоклетъчни карциноми в настоящата.

Ключови думи: плоскоклетъчен, карцином, кожа, класификация

ABSTRACT

The classifications of tumors by the World Health Organization (WHO) are continuously updated to incorporate the latest scientific advancements and findings from numerous studies conducted by scientific research centers and universities around the world. In the era of globalization and easy access to scientific information, we can anticipate more frequent revisions of these classifications. In 2018, the WHO published an updated histopathological classification of skin tumors. The previous edition had been in use since 2006, necessitating an update to accurately and precisely describe the malignant processes involved. Descriptions of squamous cell carcinoma of the skin (cSCC) in the new classification are systematized similarly to the previous one, based on epidemiology, etiology, pathogenesis, histopathology, clinical features, anatomic location, staging, predictive, and prognostic factors. It sequentially covers premalignant keratoses, in situ forms, and invasive forms of squamous cell carcinoma. Adjustments have been made, certain histological variants have been added or removed, and keratoacanthomas, previously considered conditionally malignant, have now been categorically classified as squamous cell carcinomas in the current classification.

Keywords: squamous, carcinoma, skin, classification

УВОД

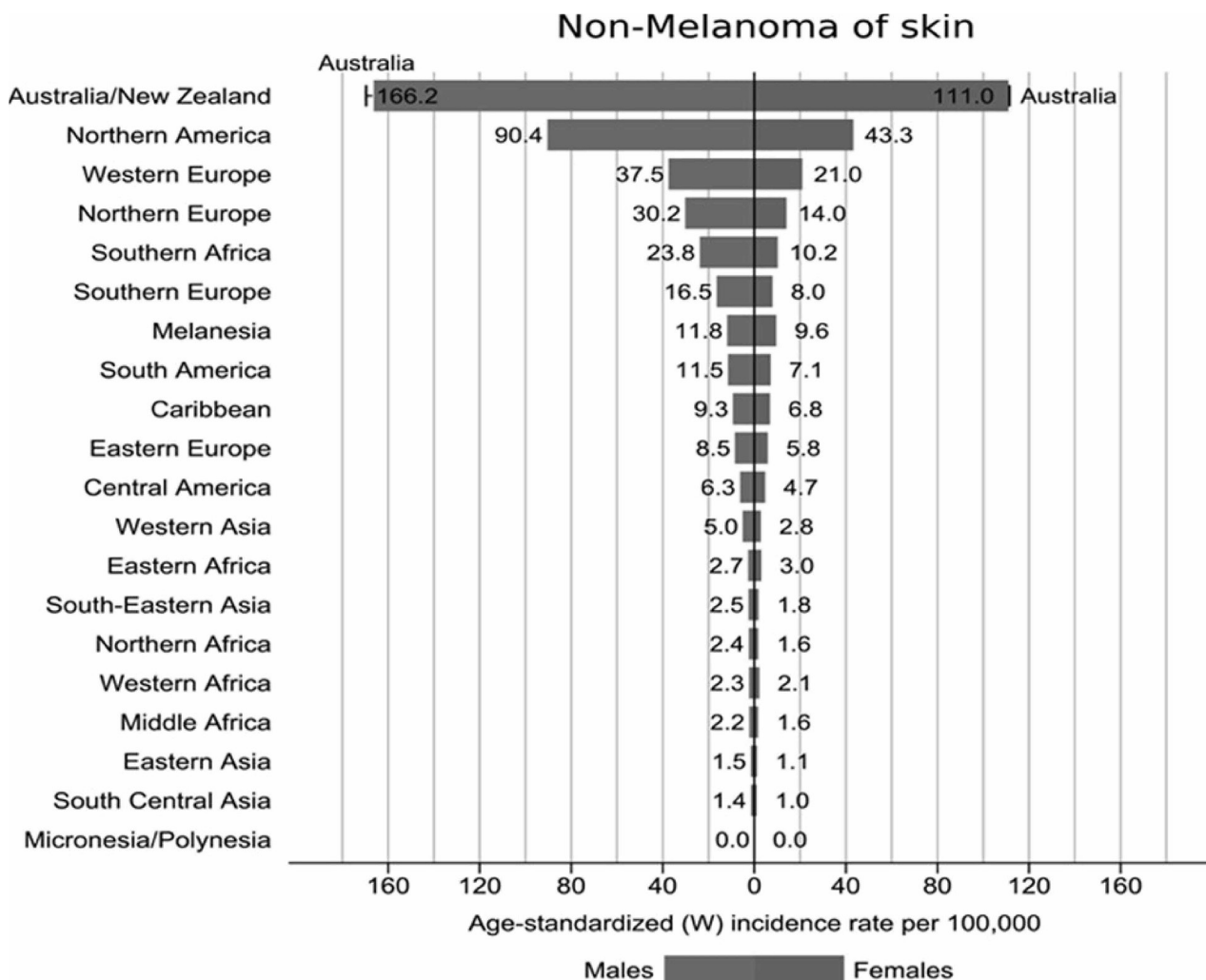
Злокачествените тумори на кожата са на трето място по честота сред останалите малигнени неоплазми (37). Според данни от Globocan 2020 немеланомният кожен рак по брой на новооткрити случаи през 2020 г. се нарежда непосредствено след туморите на гърда, бял дроб, колоректален карцином и простата. От кожните карциноми най-чест е базоцелуларният карцином, следван от плоскоклетъчният карцином (ПКК), който е около 20% от злокачествените кожни заболявания. В сравнение с базоцелуларния карцином плоскоклетъчният карцином има по-агресивно протичане и на него се дължат около 75% от смъртните случаи от карцином на кожата.

Епидемиология на плоскоклетъчния карцином

През последните години честотата на ПКК нараства непрекъснато главно поради застаряване на населението и фокуса върху скрининга на карцинома на кожата (80). Действителната честота на кожния ПКК е до голяма степен неизвестна.

Според Световната здравна организация всяка година в света се откриват между 2 и 3 милиона неопластични немеланомни заболявания на кожата (39). Международната агенция за изучаване на рака (IARC) публикува в Globocan 2020 данни, според които кумулативният риск от развиване на немеланомен кожен рак в Австралия и Нова Зеландия, като най-засегнати региони, е съответно 18,05% за мъжете и 11,66% за жените. Годишно в САЩ се диагностицират повече от един милион нови случая (45). В Европа в различни проучвания честотата на кожния ПКК варира от 9 до 96 на 100 000 сред мъжете и от 5 до 68 на 100000 сред жените (10,19,55). На фиг. 1 е показана честотата на немеланомните злокачествени неоплазми на 100 000 население в различните региони на света по данни от GLOBOCAN 2020 г.

През 2011 г. в България са диагностицирани 4783 нови случая на кожни карциноми при двата пола и през същата година те са били на първо място (13,7%) сред всички злокачествени новообразувания, като средно по 13 души на ден за-



Фиг. 1. Честота на карцинома на кожата (без базоцелуларния карцином) по пол и региони на 100 000 население (GLOBOCAN 2020)

болят от кожен карцином. През същата година заболяемостта от кожни карциноми в България е 30,8/100 000 при мъжете и 20,0/100 000 при жените, а смъртността за същия период е съответно 1,3/100 000 при мъжете и 0,8/100 000 при жените. При селектиране на пациентите в зависимост от хистологичния вариант се оказва, че плоскоклетъчният карцином на кожата е с относителен дял (23,6%), като мъжете са по-засегнатият пол. Средната възраст на пациентите при диагностициране на заболяването не се различава при двата пола - 70,7 г., а най-засегнатата е възрастова група 80–84 г. След 2000 г. в България се наблюдава устойчива тенденция към нарастване на заболяемостта и смъртността от кожен карцином, като заболяемостта е по-изразена при жените, отколкото при мъжете, докато при смъртността тенденцията е обратна. Честотата на смъртните случаи е по-висока при мъжете отколкото при жените. Една позитивна тенденция е откриване на заболяването през ранните му стадии. Анализите показват, че 92,4% от новодиагностицираните кожни карциноми се диагностицират през I и II стадий на заболяването (106).

Етиологични и рискови фактори при плоскоклетъчен карцином на кожата

УВ радиация. Хроничното излагане на ултравиолетови лъчи е най-важният рисков фактор за възникването на кожен ПКК (83). Слънчевата светлина произвежда три основни вида ултравиолетова радиация: UVA, UVB и UVC. Излагане на UVA радиация повишава риска от кожен ПКК, въпреки че тя е по-малко мутагенна от UVB. UVA лъчението предизвиква непряко увреждане на ДНК чрез образуване на реактивни кислородни съединения, които могат да взаимодействат с ДНК, липиди и протеини и да образуват премутагенни агенти. UVB лъчите директно увреждат ДНК и РНК, като предизвикват образуването на циклобутан-пиримидинови димери (CPDs) и 6–4 фотопродукти (6-4PPs), които променят спиралата на ДНК, възпрепятствайки транскрипцията и репликацията (90). Конкретни геномни позиции, поради тяхната структура, са по-уязвими към UVB индуцирано увреждане на ДНК, като например ген *TP53*, който е най-често мутираният ген при кожния ПКК (15). Изследванията *in vivo* показват, че при мишки, изложени на хронична ултравиолетова радиация, се развива инактивираща *TP53* мутация още след първата експозиция (14). UVC лъчите имат най-късата дължина на вълната и се абсорбират напълно от озоновия слой на Земята. Честотата на кожния ПКК зависи не само от изла-

гането на различните видове ултравиолетова радиация, но и от генетичната предиспозиция към увреждане. Чувствителността към ултравиолетовото лъчение и рискът от карцином на кожата зависят от количеството меланин в епидермиса. Рискът може да се определи с помощта на скалата на Фицпатрик. Бяла кожа, която изгаря лесно и не почернява на слънце, е характерна за тип 1 по Фицпатрик и индивиди с такъв тип кожа са с по-висок риск от развитие на карцином на кожата в сравнение с хора тип 6 по Фицпатрик, които имат много пигментирана кожа, която почти никога не изгаря (40). Австралия в резултат на местоположението си, относителната липса на озонов слой и високия дял на англосаксонско население със светла кожа има една от най-високата честота на кожен ПКК (64,91).

Имуносупресия. Ролята на имунната система в развитието на кожния ПКК е известна отдавна поради значително повишената му честота при пациенти с имуносупресия (48). Имуносупресията възниква при някои заболявания като хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) или СПИН, но може да настъпи и в резултат на употреба на някои лекарства. ХЛЛ, която е лимфопротрофиращо злокачествено заболяване се характеризира с пролиферация на функционално некомпетентен В клетъчен клон и е най-честата левкемия в развитите страни, представляваща до 35% от всички левкемии (25). При пациенти с ХЛЛ има 5 до 8 пъти по-висок риск за развитие на кожен ПКК в сравнение с пациенти без ХЛЛ (18,62,80), като рискът от рецидив и смъртността от карцином се увеличава (70,84).

Лекарства. Някои лекарствени препарати повишават риска от ПКК на кожата чрез различни механизми, включващи имуносупресия или парадоксално активиране на пътища, които водят до загуба на апоптоза и пролиферация на кератиноцитите. Имуносупресивните лекарства, използвани най-често при орган-трансплантирани реципиенти (ОТР) за минимизиране на риска от отхвърляне на присадката, повишават стотици пъти риска от развитие на кожен ПКК. В едно дългосрочно проучване се установява, че приблизително 30% от ОТР са развили кожни карциноми, като по-голямата част от тях са плоскоклетъчни. Средно времето от трансплантацията до първия ПКК на кожата е 9,9 години, а общата кумулативна честота се увеличава с времето до 10,6%, 24,8%, 53,9% и 73,9% съответно на 5-ата, 10-ата, 20-ата и 30-ата година след трансплантацията (48). Пациентите, които са претърпели сърдечна или белодробна трансплантация, са

по-податливи към развитието на кожен ПКК отколкото тези с бъбречна трансплантация, което вероятно е свързано с прилагането на по-мощните имunosупресивни режими при трансплантацията на тези органи (51,96). Кожните ПКК при ОТР имат по-висок риск от рецидив, метастази и специфична смърт в сравнение с пациенти без трансплантация (42). Лекарствата циклоспорин и такролимус са често използвани за имunosупресия препарати, които намаляват производството на интерлевкин-2 (IL-2) и експресията на IL-2 рецептора, което води до намалено активиране на Т лимфоцитите. Допълнително циклоспоринът възпрепятства механизми за възстановяване на ДНК и апоптоза на кератиноцитите чрез противодействие на p53 чрез ATF3 (100,102). От началото на 2000 г. има нарастваща употреба на рапамицин и сиролимус, като имunosупресори. Рапамицин е протеин киназа, която играе роля в клетъчната пролиферация и клетъчното оцеляване, както и в модулирането на вродения и придобития имунитет (46,94). BRAF инхибитори като вемурафениб, дабрафениб и енкорафениб, които се използват като монотерапии за пациенти с метастатичен меланом, съдържащ BRAF V600E мутации, са свързани с поява на кожни странични ефекти като сквампролиферативни лезии, актинична кератоза и кожен ПКК. Един метаанализ, включващ седем рандомизирани проучвания, установява, че 18% от пациентите на вемурафениб развиват кожен ПКК (24). При пациенти, приемащи дабрафениб, кожен ПКК се развива в 6 до 26% (11,13). Руксолиниб е инхибитор на (JAK) 1/2-киназата, който се използва за лечение на миелофиброза или истинска полицитемия. Има съобщения, че приемът на JAK1/2 инхибитори води до развитие на множество, бързо прогресиращи ПКК (1,6,67). Честотата на новодиагностицираните карциноми на кожата при пациенти, приемащи руксолиниб, е 17,1 % (47).

Язви на Марджолин. Язвите на Марджолин са рядка форма на ПКК, който възниква в области на хронично възпаление след изгаряния, венозна стаза и декубитални язви (56). Тази форма на ПКК се характеризира с по-агресивен ход в сравнение със спонтанния ПКК, като рискът от рецидив или метастази е приблизително в 30% от случаите (53,101). Латентният период от първоначалната лезия до развитието на ПКК е дълъг средно 30 години (35,56,105). Връзката между възпалението и туморогенезата е отдавна известна например при малигнените заболявания, възникващи при възпалителни заболявания на чер-

вата и *Helicobacter*-индуциран гастрит (44). Механизмите на възпаление осигуряват подходящ отговор към инфекциите и спомагат за заздравяването на раните, но създават и микросреда, която стимулира туморогенезата чрез активиране на имунни клетки и последващо освобождаване на цитокини и растежни фактори (43).

Експозиция на фактори на околната среда. Друг рисков фактор за поява на ПКК е хроничната експозиция на арсен, която най-често е във връзка със замърсена питейна вода (104). ПКК, който е предизвикан от арсен, може да се развие дори и на места по кожата, които не са изложени на слънце. Йонизиращо лъчение при екологична, терапевтична или диагностичната експозиция също е известен рисков фактор, въпреки че рискът от базоцелуларен карцином в тези случаи е по-чест от този на кожния ПКК, тъй като базалният слой на епидермиса е по-чувствителен отколкото по-повърхностните слоеве (57,63,103). Професионалната експозиция на ароматни въглеводороди като бензол и минерално масло също са доказани като рискови фактори за развитието на ПКК и са от особено значение за професии като пожарогасене и работа в петролната индустрия (78,92).

Наследствени синдроми на костномозъчна недостатъчност. Наследствените синдроми на костномозъчната недостатъчност са редки заболявания, които са резултат от генетични мутации. Такива са анемията на Фанкони и вродената дискератоза, които са свързани с дефекти във възстановяването на ДНК и функцията на теломерите. При пациенти с тези заболявания рискът от ПКК е значително по-голям. Карциномът на кожата се развива приблизително в 10–20% от случаите при пациенти с анемия на Фанкони и вродена дискератоза и обикновено се появява в средна възраст (7,8,81).

Бета човешки папиломен вирус. HPV са хетерогенна група от вируси. α -папилома вирусът (α -HPV) е свързан с ПКК на лигавиците, като карцином на шийката на матката и орофаринкса, докато за β -субтипа (β HPV) се допуска, че е рисков фактор за кожния ПКК. β -HPV е открит за първи път при пациенти с рядкото заболяване на кожата веруциформна епидермодисплазия. Пациентите развиват предракови лезии, подобни на брадавици, които прогресират до ПКК в областите, изложени на UV лъчи. В тези лезии е открит β -HPV субтип (12,36). Има данни, които подкрепят ролята на β -HPV в туморната инициация (50). Нивата на β -HPV ДНК са по-високи в предракови лезии, като актинична керато-

за, докато при нетуморни плоскоклетъчни лезии са значително по-ниски (29,99). Проучванията *in vitro* и *in vivo* доказват, че HPV онкопротеините Е6 и/или Е7 от HPV типове 5, 8 и 38 повишават чувствителността към УВ индуцирана онкогеназа чрез промени в p53 и NOTCH1 сигнализирането (20,23,31,85,93,95,97,98).

Разнообразието на етиологичните фактори и напредването на диагностичните възможности (експресия на специфични протеини, както и директното установяване на геномни промени) налагат периодична ревизия на класификацията на карциномите на кожата, в това число и на ПКК.

На табл. 1. са посочени различните хистологични варианти на плоскоклетъчния карцином,

както и преканцерозите, според последните две класификации на СЗО.

Веруки

Различните разновидности на веруките са посочени и в двете класификации, като в последната се наблюдава тенденция към опростяване. Класифицирането им се базира на анатомична локализация, морфология и тип HPV. Акцентът е само върху вариантите, които представляват потенциални преканцерози при имunosупресирани пациенти.

Премалигнени кератози

Актиничната кератоза в класификацията от 2006 г. се разглежда като прекурсорна лезия на плоскоклетъчния карцином въпреки ниска-

Табл. 1. Класификация на хистологичните типове плоскоклетъчни карциноми и премалигнени кератози на кожа според настоящата и предходната класификации на СЗО

СЗО класификация на кожни ПКК, 2006 г	СЗО класификация на кожни ПКК, 2018 г
<p>Веруки:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Верука вулгарис (обикновена брадавица) 2. Плантарна верука <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Повърхностни плантарни брадавици (мозаични) 2.2. Дълбоки плантарни брадавици (мугмесия) 2.3. Други варианти (ендофитни брадавици, гребеновидни брадавици, големи плантарни брадавици. 3. Верука плана (плоски брадавици, верука плана ювенилис) 4. Верукозна епидермодисплазия 	<p>Веруки:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Верука вулгарис (обикновена вирусна брадавица) 2. Плантарна верука (плантарна брадавица, палмоплантарна брадавица) <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Верука тип „мравуняк“ (мугмесия) 3. Верука плана (плоски брадавици)
<p>Премалигнени кератози:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Актинична кератоза (соларна кератоза) Хистологични варианти: <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Хипертрофична (акантотична) актинична кератоза 1.2. Боуеноидна актинична кератоза 1.3. Атрофична актинична кератоза 1.4. Акантолитична актинична кератоза 1.5. Лихеноидна актинична кератоза 1.6. Пигментна актинична кератоза 2. Арсенична кератоза 3. Кератоза след продължителна ултравиолетова експозиция 	<p>Премалигнени кератози:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Актинична кератоза (соларна кератоза, кератиноцитна интраепителиална неоплазма, сенилна кератоза) Хистологични варианти: <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Хипертрофична (акантотична) актинична кератоза 1.2. Боуеноидна актинична кератоза 1.3. Атрофична актинична кератоза 1.4. Акантолитична актинична кератоза 1.5. Епидермолитична актинична кератоза 1.6. Лихеноидна актинична кератоза 1.7. Пигментна актинична кератоза 2. Арсенична кератоза 3. Кератоза след продължителна ултравиолетова експозиция (след терапия с псорален и UVA (PUVA-терапия)
<p>Ин ситу плоскоклетъчен карцином:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ин ситу плоскоклетъчен карцином-Боуен (интраепидермален карцином, Боуеноидна дисплазия, Боуеноиден карцином ин ситу, вулварна интраепителиална неоплазия) 2. Боуеноидна папулоза (мултицентрична пигментна болест на Боуен, мултифокална индолентна пигментна пенилна папулоза) 	<p>Ин ситу плоскоклетъчен карцином:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ин ситу плоскоклетъчен карцином-Боуен (интраепидермален карцином, Боуеноидна папулоза, кератиноцитна интраепидермална неоплазия (KIN III), вулварна интраепителна неоплазия (VIN III), пенилна интраепителна неоплазия (PeIN III), Еритроплазия на Кейрат, анална интраепителна неоплазия (AIN III))

<p>Инвазивни плоскоклетъчни карциноми:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Конвенционален плоскоклетъчен карцином 2. Акантолитичен плоскоклетъчен карцином (аденоиден плоскоклетъчен карцином, псевдогландуларен плоскоклетъчен карцином) 3. Вретеновиден плоскоклетъчен карцином 4. Верукозен плоскоклетъчен карцином (орална флоридна папиломатоза, тумор на Акерман, епителиома куникулатим, гигантска островърха кондилома, тумор на Бушке-Льовенщайн, карциноидна кожна папиломатоза) 5. Аденосквамозен карцином 6. Псевдоваскуларен плоскоклетъчен карцином (псевдоангиосаркоматозен плоскоклетъчен карцином, псевдоангиоматозен плоскоклетъчен карцином) 7. Светлоклетъчен плоскоклетъчен карцином 8. Плоскоклетъчен карцином тип пръстен с камък 9. Пигментен плоскоклетъчен карцином 10. Базалоиден плоскоклетъчен карцином 11. Инфламаторен плоскоклетъчен карцином 12. Инфилтративен плоскоклетъчен карцином 13. Дезмопластичен плоскоклетъчен карцином 14. Рабдоиден плоскоклетъчен карцином <p>Кератоакантома: (добре диференциран плоскоклетъчен карцином тип кератоакантом)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Гигантски кератоакантом 2. Кератоакантома центрифугум маргинатум 3. Поднокътен кератоакантом 4. Множествени кератоакантоми: <ol style="list-style-type: none"> 4.1. Еруптивни множествени кератоакантоми (тип Грибовски) 4.2. Самоизлекуващи се множествени кератоакантоми (тип Фъргюсън-Смит) 4.3. Смесен еруптивен кератоакантом (тип Уитън) 4.4. Самоизлекуващ се кератоакантом (тип Зак) 	<p>Инвазивни плоскоклетъчни карциноми:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Конвенционален плоскоклетъчен карцином 2. Акантолитичен плоскоклетъчен карцином (аденоиден плоскоклетъчен карцином, псевдогландуларен плоскоклетъчен карцином) 3. Вретеновиден плоскоклетъчен карцином (псевдосаркоматозен плоскоклетъчен карцином, саркоматоиден плоскоклетъчен карцином) 4. Верукозен плоскоклетъчен карцином (орална флоридна папиломатоза, тумор на Акерман, епителиома куникулатим, гигантска островърха кондилома, тумор на Бушке-Льовенщайн, карциноидна кожна папиломатоза) 5. Аденосквамозен карцином 6. Псевдоваскуларен плоскоклетъчен карцином (псевдоангиосаркоматозен плоскоклетъчен карцином, псевдоваскуларен аденоиден плоскоклетъчен карцином, псевдоангиоматозен плоскоклетъчен карцином) 7. Светлоклетъчен плоскоклетъчен карцином 8. Плоскоклетъчен карцином със саркоматоидна диференциация (карциносарком, метапластичен карцином, псевдосаркоматозен плоскоклетъчен карцином, саркоматоиден плоскоклетъчен карцином) 9. Лимфоепителиома подобен карцином 10. Плоскоклетъчен карцином с подобни на остеокласти гигантски клетки 11. Кератоакантома (високо диференциран плоскоклетъчен карцином, плоскоклетъчен карцином тип кератоакантом, кератоакантомоподобен плоскоклетъчен карцином) <p>Подтипове:</p> <ol style="list-style-type: none"> 11.1. Солитарен кератоакантом 11.2. Множествени кератоакантоми 11.3. Множествени фамилни кератоакантоми тип Фъргюсън-Смит 11.4. Множествен кератоакантом тип центрифугум маргинатум 11.5. Генерализирани еруптивни кератоакантоми на Грибовски 11.6. Поднокътен кератоакантом
--	---

та честота на злокачествена трансформация (68). Посочена е честота на метастазиране от 0,5 до 3% при плоскоклетъчните карциноми, възникващи на базата на актинична кератоза (с изключение на тези на устните) (66,72). Хистологично са обособени шест подтипа: хипертрофична (акантоична) актинична кератоза, боуеноидна актинична кератоза, атрофична актинична кератоза, акантолитична актинична кератоза, лихеноидна актинична кератоза и пигментна актинична кератоза (17,65) и е предложен грейдинг (KIN I, II, III), аналогичен на този при шийката на матката (28). В класификацията от 2018 г. са добавени синоними на актиничната кератоза и е добавен нов

хистологичен вариант - епидермолитична актинична кератоза (82).

Арсеничната кератоза и кератозата след продължителна ултравиолетова експозиция са включени и в двете класификации, като при последната в класификацията от 2018 г. са добавени синоними.

Ин ситу плоскоклетъчен карцином (тип Боуен).

Плоскоклетъчният карцином ин ситу (тип Боуен) е отбелязан със синонимите си и в двете класификации, като в предходната класификация е отбелязано, че термините Боуеноидна дисплазия и Боуеноиден карцином ин ситу обичайно се прилагат при кожни и кожно-лигавич-

ни лезии на външните гениталии. Уточнява се, че терминът плоскоклетъчен карцином ин ситу (тип Боуен) в гинекологичната патология се заменя от термина вулварната интраепителна неоплазия (VIN), като степента на епителиалната атипия при плоскоклетъчния карцином ин ситу (тип Боуен) съответства на (VIN III) (22,71). Клинично се разглеждат два варианта на плоскоклетъчния карцином ин ситу (тип Боуен) в зависимост от анатомичните зони на засягане - локализиран в неокосмената кожа и локализиран в аногениталната област. От последната класификация е отпаднала Боуеноидна папулоза като самостоятелна единица. В класификацията от 2018 г. са разгледани различни форми на ин ситу плоскоклетъчен карцином в зависимост от локализацията: кератиноцитна интраепидермална неоплазия (KIN III), вулварна интраепителна неоплазия (VIN III), пенилна интраепителна неоплазия (PeIN III), еритроплазия на Кейрат, анална интраепителна неоплазия (AIN III), съответно локализирани в кожата на глава, шия, долна устна, ръце, субунгвална и периунгвална зона, в гениталната и перианалната област.

Инвазивни плоскоклетъчни карциноми

Конвенционалният плоскоклетъчен карцином присъства и в двете класификации, като в последната са актуализирани системите за стадирание и диференциране на тумора (39,61).

Акантолитичен плоскоклетъчен карцином (аденоиден ПМК, псевдогландуларен ПМК). Присъства и в двете класификации като инвазивен карцином с локация в областите на главата, шията, лицето и ушите (2,5,52,75,77), трункус и крайници (79), като се отбелязва, че може да има и ин ситу форма. За този вид тумор са характерни специфични модели на растеж с формиране на псевдогландуларни и псевдоваскуларни структури (39). Имунохистохимично акантолитичния ПМК показва реактивност характерна за конвенционалния ПМК - псевдогландуларните пространства са негативни за муцин, СК7 и СЕА (76), а псевдоваскуларните пространства са негативни за CD31 и ERG.

Вретенонидноклетъчен (източеноклетъчен) плоскоклетъчен карцином. Присъства и в двете класификации, като в последната са добавени синонимите: псевдосаркоматозен плоскоклетъчен карцином и саркоматоиден плоскоклетъчен карцином. Тази форма на ПМК се разглежда като рядък, нискодиференциран вариант на ПМК, съставен предимно от източени клетки, частично или напълно загубили морфологично сквамозната си диференциация. Според новата класификация се препоръчва имунохистохимично оцветяване за p63, p40, 34betaE12, СК 5/6 и MNF 116 (16).

сификация се препоръчва имунохистохимично оцветяване за p63, p40, 34betaE12, СК 5/6 и MNF 116 (16). Посочена е високата честота на метастазирание и високата смъртност при локализацията по гланс пенис и препуциум (87).

Верукозен плоскоклетъчен карцином. Разглежда се и в двете класификации. Известен е още като орална флоридна папиломатоза, тумор на Акерман (3,21), епителиома куникулатум (4,88,89), тумор на Бушке-Льовенщайн (50), гигантска островърха кондиллома, карциноидна кожна папиломатоза. Представлява рядък вискодиференциран вариант на кожния ПМК с вълнообразна архитектура, често с локално агресивно поведение и нисък потенциал за метастазирание. Може да засяга и оралната лигавица (тумор на Акерман), дланите и ходилата (епителиома куникулатум), дисталните части на пръстите и аногениталната област (тумор на Бушке-Льовенщайн), перитибиланите области (карциноидна кожна папиломатоза). В изолирани случаи може да засяга лицето, скалпа, гърба и крайниците. Клинично се проявява с хиперкератотични плаки или възли (32). Цитологичната атипия е минимална и принципно този вид тумори не метастазират. Непълното отстраняване на тумора води до рецидив, като рецидивираният тумор показва по-агресивно поведение (39).

Аденосквамозен карцином. Присъства в двете класификации и представлява рядък тумор, който показва смесена плоскоклетъчна и гландуларна диференциация и има агресивно поведение. Клинично се представя като уплътнена кератотична плака и е неразличим от типичния ПМК. Хистологично се състои от различни по големина и свързани помежду си гнезда от анапластични сквамозни клетки показващи цитоплазмена кератинизация и понякога кератинови кисти и десмопластична строма. Туморната маса е свързана с епидермиса, което показва неговият епидермален произход. Гландуларната диференциация заема от 5 до 80% от площта на тумора и може да включва и дуктусни и гландуларни структури (41). Имунохистохимично гландуларните елементи могат да бъдат верифицирани със СК7 и СЕА. Често тези тумори показват изразена ядрена атипия, висок митотичен индекс и инфилтративен модел с прорастване в подкожие, мускули, нерви и кости. Често се наблюдават рецидиви и метастази (39).

Псевдоваскуларен ПМК. Представен е в двете класификационни системи, като в тази от 2006 г. се разглежда като отделен хистологичен вариант на плоскоклетъчния карцином, докато в класификацията се препоръчва имунохистохимично оцветяване за p63, p40, 34betaE12, СК 5/6 и MNF 116 (16).

сификацията от 2018 г. е поставен в групата на другите редки плоскоклетъчни тумори. Наричан е още псевдоангиосаркоматозен ПКК, псевдоваскуларен аденоиден ПКК, псевдоангиоматозен ПКК (58). Представлява много рядък тумор с инфилтративен растеж, съставен от повлекла от кератин и р63-позитивни клетки, формиращи луменоподобни интерцелуларни пространства, наподобяващи структурата на ангиосарком. При последния неопластичните клетки се позитивни за васкуларните маркери: CD31, CD34 и ERG. Стромата на псевдоваскуларния ПКК може да показва миксоидни промени (39).

Светлоклетъчен плоскоклетъчен карцином. В последната класификация е представен като самостоятелен вариант на плоскоклетъчния карцином, докато в предходната се разглежда като рядък вариант на плоскоклетъчния карцином. За този тумор хистологично е характерно, че клетките имат обилна светла цитоплазма. Туморът попада в тази категория, когато повече от 25% от общата му площ е заета от клетки с подобна морфология (30). Хистологично туморът съдържа малигнени сквамозни епителни клетки с цитоплазмена вакуолизация и фокална кератинизация. Светлата цитоплазма в по-голямата си част се дължи на гликоген, който може да бъде доказан с PAS реакция (34). Идентифицирани са също случаи на светлоклетъчен ПКК без наличие на гликоген в цитоплазмата (59), като в тези случаи светлият вид вероятно се дължи на дегенеративни промени или артефакти. В редки случаи цитоплазмените вакуоли могат да притиснат ядрата. В тези случаи лезията е описвана като ПКК тип пръстен с камък (33,38,69,74). Може да бъде инвазивен или ин ситу (9) и се локализира най-често в областите на главата и шията. Може да възникне и в областта на гланс пенис и тогава поведението му да бъде агресивно (86). Клинично не се различава от конвенционалния ПКК.

Редки хистологични варианти на плоскоклетъчен карцином. В предпоследната класификация са споменати като редки тумори следните хистологични варианти на плоскоклетъчния кожен карцином: **пигментен плоскоклетъчен карцином, базалоиден плоскоклетъчен карцином, инфламаторен плоскоклетъчен карцином, инфилтративен плоскоклетъчен карцином, дезмопластичен плоскоклетъчен карцином, рабдоиден плоскоклетъчен карцином.** Тези хистологични варианти са отпаднали от класификацията от 2018 г. В нея се разглеждат следните редки варианти на плоскоклетъчния

кожен карцином, които не фигурират в предходната класификация:

Плоскоклетъчен карцином със саркоматоидна диференциация, известен още като карциносарком, метапластичен карцином, псевдосаркоматозен ПКК и саркоматоиден ПКК. Представлява много рядък вариант с локализация, характерна за конвенционалния ПКК, и показва бърз растеж. Хистологично е представен от морфологичните белези на ПКК с добавена саркоматозна компонента. Може да се наблюдава хондробластна, остеобластна, рабдомиосаркоматозна или миоидна диференциация.

Подобен на лимфоепителиома карцином е много рядко срещан тумор, който хистологично се характеризира с острови от нискодиференцирани туморни клетки сред лимфоцити и различно количество плазмоцити. Лезията наподобява недиференцирания назофарингеален карцином (лимфоепителиома). Имунохистохимично pancytokeratin, СК 5/6, р63 потвърждават наличието на епителни елементи, които могат да бъдат маскирани от лимфоидната компонента (39).

Плоскоклетъчен карцином с подобни на остеокласти гигантски клетки е рядък вид тумор при който епителните компоненти са с умерена към ниска диференциация. Инфламаторната строма съдържа многоядрени бенигнни гигантски клетки, наподобяващи остеокласти и показващи имуноекспресия на остеокластни и хистиоцитни маркери (27). Някои псевдоваскуларни ПКК и ПКК с подобни на остеокласти гигантски клетки демонстрират агресивно поведение (73).

Кератоакантом

В класификацията от 2006 г. кератоакантомът (добре диференциран плоскоклетъчен карцином - тип кератоакантом) е поставен в групата на акантомите, дефинирани като доброкачествени тумори на епидермалните кератиноцити. Въпреки това е посочено, че някои автори го разглеждат като вариант на плоскоклетъчния карцином, което в известен смисъл води до объркване. В класификацията от 2018 г. кератоакантомът е поставен в групата на плоскоклетъчния карцином, като негов вариант и е посочено клиничното му поведение. В двете класификации присъстват както съвпадащи, така и различаващи се подварианти. В 70% от случаите се среща по кожата на лицето, а в останалите случаи - по кожата на гърба на ръцете и предмишниците при мъжете и по кожата на краката при жените. Според последната класификация се разглеждат следните варианти на кератоакантома (39):

Солитарен кератоакантом. Това е най-честият вариант на кератоакантома. Представлява симетричен куполообразен тумор, покрит с кератин. Еволюира бързо и за няколко месеца може да претърпи обратно развитие. По размер варира от няколко милиметра до 20 см. Гигантските кератоакантоми, над 5 см, проявяват предпочитание към носа и гърба на ръката и могат да разрушат подлежащите тъкани. В развитието на кератоакантома се наблюдават 3 стадия: пролиферативен стадий, представен като бързо нарастваща еритематозна папула или възел с гладка повърхност; зрял стадий - безцветно-жълтеникав възел с централно разположена кратеровидна кератинова сърцевина, и регресивен стадий - кератотичен възел с постепенно елиминиране на кератиновата материя и образуване на хипопигментиран ръбец) (39).

Множествени кератоакантоми. Тези редки тумори могат да бъдат спорадични или наследствени. СПорадичните множествени кератоакантоми могат да бъдат асоциирани с прурито нодуларис и са локализиращи предимно по долните крайници на възрастни жени (39).

Множествени фамилни кератоакантоми тип Фъргюсън-Смит. Известни са още като множествена самоизлекуваща се плоскоклетъчна епителиома, описана за пръв път в Шотландски фамилии и с автозомно-доминантен модел на унаследяване (54). Пациентите могат да имат стотици кератоакантоми с характеристиките на солитарен кератоакантом.

Множествена кератоакантома центрифугум маргиналум. Тези редки кожни тумори показват ануларен и коралоподобен модел на растеж. Засягат дорзалната повърхност на ръцете и могат да достигнат на големина до 20 см (39).

Генерализирани еруптивни кератоакантоми на Грибовски. Изключително рядко състояние описано в някои фамилии. Характеризира се появата на стотици до хиляди еруптивни добре отграничени папули някои с кератинов център, засягащи предимно неизложени на слънце места по кожата (60).

Субунгвален кератом. Бързо растящ и локално деструктивен тумор с произход дисталното нокътно ложе. Най-често се засягат палеца, показалеца и средния пръст (39).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Периодичното преразглеждане и актуализация на класификацията на кожните тумори е резултат от публикуваните нови научни и клинични данни. Практическото значение се изразява в

прецизиране на диагностичния процес, правилното определяне на прогнозата и избора на адекватни терапевтични стратегии.

Благодарности: Статията е резултат на изследвания по проект 21013, извършени в рамките на научноизследователската дейност към МУ-Варна, финансирана целево от държавния бюджет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aboul-Fettouh N, Nijhawan RI. Aggressive squamous cell carcinoma in a patient on the Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *JAAD Case Rep.* 2018 Apr 30;4(5):455-457. doi: 10.1016/j.jdc.2018.01.001. PMID: 29984281; PMCID: PMC6031591.
2. Ackerman AB, Guo Y, Vitale P (1992). *Clues to Diagnosis in Dermatopathology II.* ASCP Press: Chicago
3. Ackerman LV (1948) Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery.* 23(4):670-8. PMID: 18907508
4. Aird I, Johnson HD, Lennox B, Stansfeld AG (1954). Epithelioma cuniculatum: a variety of squamous cell carcinoma peculiar to the foot. *Br J Surg.* 42(173):245-50. PMID: 13219306
5. Alain G, Tousignant J, Rozenfarb E (1993). Chronic arsenic toxicity. *Int J Dermatol* 32: 899-901
6. Aleisa AI, Plante JG, Hisa L-LB. "A case of aggressive squamous cell carcinoma with lymphovascular invasion during treatment with the Janus kinase inhibitor tofacitinib." *JAAD Case Reports* 6.8 (2020): 727-730.
7. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. (2009). Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology,* 113(26), 6549-6557.
8. Alter BP, Giri N, Savage SA, Peters JA, Loud JT, Leathwood L, Rosenberg PS. (2010). Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *British journal of haematology,* 150(2), 179-188.
9. Al-Arashi MY, Byers HR (2007). Cutaneous clear cell squamous cell carcinoma in situ: clinical, histological and immunohistochemical characterization. *J Cutan Pathol.* 34(3):226-33. PMID: 17302606
10. Andersson EM, Paoli J, Wastensson G. Incidence of cutaneous squamous cell carcinoma in coastal and inland areas of Western Sweden. *Cancer Epidemiology, Volume 35, Issue 6, 2011, Pages e69-e74, ISSN 1877-7821, https://doi.org/10.1016/j.canep.2011.05.006.*
11. Anforth R, Fernandez-Peñas P, Long GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet*

- Oncol. 2013 Jan;14(1):e11-8. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70413-8. PMID: 23276366.
12. Antonsson A, Forslund O, Ekberg H, Sterner G, Hansson BG. (2000). The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensalic nature of these viruses. *Journal of virology*, 74(24), 11636-11641.
 13. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, Lebbe C, O'Hagan A, Arya N et al. (2013). Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 31(26), 3205-3211.
 14. Benavides F, Oberyzyz TM, VanBuskirk AM, Reeve VE, Kusewitt DF. The hairless mouse in skin research. *J Dermatol Sci*. 2009 Jan;53(1):10-8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2008.08.012. Epub 2008 Oct 19. PMID: 18938063; PMCID: PMC2646590.
 15. Benjamin CL, Ananthaswamy HN. (2007). p53 and the pathogenesis of skin cancer. *Toxicology and applied pharmacology*, 224(3), 241-248.
 16. Bice TC, Tran V, Merkle MA, Newlands SD, van der Slot PG, Wu S et al. (2015) Disease-specific survival with spindle cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 153(6):973-80. PMID: 26203085
 17. Bhawan J (1988). Histology of epidermal dysplasia. *J Cutan Aging Cosm Dermatol* 1: 95-103
 18. Brewer JD, Shanafelt TD, Call TG, Cerhan JR, Roenigk RK, Weaver AL et al. Increased incidence of malignant melanoma and other rare cutaneous cancers in the setting of chronic lymphocytic leukemia. *Int J Dermatol*. 2015 Aug;54(8):e287-93. doi: 10.1111/ijd.12564. Epub 2015 Mar 13. PMID: 25772131.;
 19. Brewster DH, Bhatti LA, Inglis JH, Nairn ER, Doherty VR. Recent trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992-2003. *Br J Dermatol*. 2007 Jun;156(6):1295-300. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07892.x. PMID: 17535229.
 20. Brimer N, Lyons C, Wallberg AE, Vande Pol SB. (2012). Cutaneous papillomavirus E6 oncoproteins associate with MAML1 to repress transactivation and NOTCH signaling. *Oncogene*, 31(43), 4639-4646.
 21. Burkhardt A. (1986). Verrucous carcinoma and carcinoma cuniculatum-forms of squamous cell carcinoma? *Hautarzt*. 37(7):373-83[German] PMID: 3744823
 22. Caglar H, Tamer S, Hreshchshyn MM (1982). Vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 60: 346-349
 23. Caldeira S, Zehbe I, Accardi R, Malanchi I, Dong W, Giarre M et al. (2003). The E6 and E7 proteins of the cutaneous human papillomavirus type 38 display transforming properties. *Journal of virology*, 77(3), 2195-2206
 24. Chen P, Chen F, Zhou B. (2019). Systematic review and meta-analysis of prevalence of dermatological toxicities associated with vemurafenib treatment in patients with melanoma. *Clinical and experimental dermatology*, 44(3), 243-251.
 25. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2005 Feb 24;352(8):804-15. doi: 10.1056/NEJMra041720. PMID: 15728813.
 26. Chu MB, Slutsky JB, Dhandha MM, Beal BT, Armbrecht ES, Walker RJ et al. (2014) Evaluation of the definitions of "high-risk" cutaneous squamous cell carcinoma using the American Joint Committee on Cancer staging criteria and National Comprehensive Cancer Network guidelines. *J Skin Cancer*. 2014:154340. PMID: 25309755
 27. Chung HJ, Wolpowitz D, Scot G, Gilmore E, Bhavan J (2016). Squamous cell carcinoma with osteoklast-like giant cells: a morphologically heterologous group including carcinosarcoma and squamous cell carcinoma with stromal changes. *J Cutan Pathol*. 43(2): 148-57. PMID: 26272477
 28. Cockerell CJ (2000). Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am. Acad Dermatol* 42: 11-17.
 29. Conforti C, Paolini F, Venuti A, Dianzani C, Zalaudek I. (2019). The detection rate of human papillomavirus in well-differentiated squamous cell carcinoma and keratoacanthoma: is there new evidence for a viral pathogenesis of keratoacanthoma?. *British Journal of Dermatology*, 181(6), 1309-1311.
 30. Corbalán-Vélez R, Ruiz-Macia JA, Brufau C, López-Lozano JM, Martínez-Barba E, Carapeto FJ. Las células claras en el carcinoma espinocelular cutáneo [Clear cells in cutaneous squamous cell carcinoma]. *Actas Dermosifiliogr*. 2009 May;100(4):307-16. Spanish. PMID: 19463234.
 31. Cornet I, Gheit T, Franceschi S, Vignat J, Burk RD, Sylla BS et al. HPV Variant Study Group. (2012). Human papillomavirus type 16 genetic variants: phylogeny and classification based on E6 and LCR. *Journal of virology*, 86(12), 6855-6861
 32. Costache M, Desa LT, Mitrache LE, Patraşcu OM, Dimitru A, Costache D et al. (2014). Cutaneous verrucous carcinoma – report of three cases with review of literature. *Rom J Morphol Embryol*. 55(2):383-8. PMID: 24969990
 33. Cramer SF, Heggeness LM (1989). Signet-ring squamous cell carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 91(4):488-91. PMID: 2467552
 34. Dalton SR, LeBoit PE (2008). Squamous cell carcinoma with clear cells: how often is there evidence of tricholemmal differentiation? *Am J Dermatopathol*. 30(4):333-9. PMID: 18645304

35. Das KK, Chakaraborty A, Rahman A, Khandkar S. (2015). Incidences of malignancy in chronic burn scar ulcers: experience from Bangladesh. *Burns*, 41(6), 1315-1321.
36. de Koning MN, Weissenborn SJ, Abeni D, Bouwes Bavinck JN, Euvrard S, Green AC et al. (2009). Prevalence and associated factors of betapapillomavirus infections in individuals without cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of general virology*, 90(7), 1611-1621.
37. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol*. 2002 Apr;146 Suppl 61:1-6. doi: 10.1046/j.1365-2133.146.s61.2.x. PMID: 11966724.
38. El Demellawy D, Onuma K, Alowami S (2011). Signet ring squamous cell carcinoma-the forgotten variant: case report and review of the literature. *J Cutam Pathol*. 38(3):306-8. PMID: 19751229
39. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, editors (2018) WHO classification of skin tumors. 4th ed. Lyon: IARC
40. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988 Jun;124(6):869-71. doi: 10.1001/archderm.124.6.869. PMID: 3377516.
41. Fu GM, McCalmont T, Yu SS (2009). Adenosquamous carcinoma of the skin: a case series. *Arch Dermatol*. 145(10):1152-8. PMID: 19841403
42. Garrett GL, Lowenstein SE, Singer JP, He SY, Arron ST. Trends of skin cancer mortality after transplantation in the United States: 1987 to 2013. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jul;75(1):106-12. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1155. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27067869.
43. Greten FR, Grivennikov SI. (2019). Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity*, 51(1), 27-41.
44. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140(6), 883-899.
45. Guy GP Jr, Machlin SR, Ekwueme DU, Yabroff KR. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002-2006 and 2007-2011. *Am J Prev Med*. 2015 Feb;48(2):183-187. doi: 10.1016/j.amepre.2014.08.036. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25442229; PMCID: PMC4603424.
46. Hackstein H, Taner T, Zahorchak AF, Morelli AE, Logar AJ, Gessner A et al. Rapamycin inhibits IL-4-induced dendritic cell maturation in vitro and dendritic cell mobilization and function in vivo. *Blood*. 2003 Jun 1;101(11):4457-63. doi: 10.1182/blood-2002-11-3370. Epub 2003 Jan 16. PMID: 12531798.
47. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L et al. (2016). Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*, 30(8), 1701-1707.
48. Harwood CA, Mesher D, McGregor JM, Mitchell L, Leedham-Green M, Raftery M, Cerio R, Leigh IM, Sasieni P, Proby CM. A surveillance model for skin cancer in organ transplant recipients: a 22-year prospective study in an ethnically diverse population. *Am J Transplant*. 2013 Jan;13(1):119-29. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04292.x. Epub 2012 Oct 16. PMID: 23072567.
49. Howley PM, Pfister HJ. Beta genus papillomaviruses and skin cancer. *Virology*. 2015 May;479-480:290-6. doi: 10.1016/j.virol.2015.02.004. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25724416; PMCID: PMC4424140.
50. Indinnimeo M, Impagnatiello A, D'Ettorre G, Bernardi G, Moschella CM, Gozzo P et al. (2013) Buschke-Löwenstein tumor with squamous cell carcinoma treated with chemo-radiation therapy and local surgical excision: report of three cases. *World J Surg Oncol*. 11:231. PMID: 24040860
51. Jensen P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, Fauchald P, Simonsen S. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Feb;40(2 Pt 1):177-86. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70185-4. PMID: 10025742.
52. Johnson WC, Helwig EB (1966). Adenoid squamous cell carcinoma (adenocanthoma). A clinicopathologic study of 155 patients. *Cancer* 19: 1639-1650
53. Kadir AR. "Burn scar neoplasm." *Annals of burns and fire disasters* 20.4 (2007): 185.
54. Kang HC, Quigley DA, Kim IJ, Wakabayashi Y, Ferguson-Smith MA, D'Alessandro M et al. (2013). Multiple self-healing squamous epithelioma (MSSE): rare variants in an adjacent region of chromosome 9q22.3 to know TGFB1 mutations suggest a digenic or multilocus etiology. *J Invest Dermatol*. 133(7):1907-10. PMID: 23358096
55. Katalinic A, Kunze U, Schäfer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol*. 2003 Dec;149(6):1200-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05554.x. PMID: 14674897.
56. Kerr-Valentic MA, Samimi K, Rohlen BH, Agarwal JP, Rockwell WB. Marjolin's ulcer: modern analysis of an ancient problem. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Jan;123(1):184-191. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181904d86. PMID: 19116552.
57. Kishikawa M, Koyama K, Iseki M, Kobuke T, Yonehara S, Soda M et al. (2005). Histologic characteristics of skin cancer in Hiroshima and Nagasaki: background incidence and radiation

- effects. *International journal of cancer*, 117(3), 363-369.
58. Koh SH, Oh SJ, Chun H, Kim SJ (2014). Pseudoangiosarcomatous squamous cell carcinoma developing on a burn scar: case report and review of literature. *Bums*. 40(7): e47-52. PMID: 24768344
 59. Kuo T (1980). Clear cell carcinoma of the skin. A variant of the clear cell carcinoma that simulates sebaceous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 4(6): 573-83. PMID: 6163367
 60. Kwiek B, Schwartz RA (2016). Keratoakanthoma (KA): an update and review. *J Am Acad Dermatol*. 74(6): 1220-33. PMID: 26853179
 61. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Skin Tumors*. IARC Press: Lyon 2006
 62. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers. *Br J Cancer*. 1996 Dec;74(11):1847-50. doi: 10.1038/bjc.1996.642. PMID: 8956805; PMCID: PMC2077229.
 63. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER et al. (2000). Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Archives of dermatology*, 136(8), 1007-1011.)
 64. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012 May;166(5):1069-80. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x. PMID: 22251204.
 65. Longley BJ, Metcalfe DD (2000). A proposed classification of mastocytosis incorporating molecular genetics. *Hematol Oncol Clin North Am* 14: 697-701, viii.
 66. Lund HZ (1965). How often does squamous cell carcinoma of the skin metastasize? *Arch Dermatol* 92: 635-637
 67. March-Rodriguez Á, Bellosillo B, Álvarez-Larrán A, Besses C, Pujol RM, Toll A. Rapidly Growing and Aggressive Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in a Patient Treated with Ruxolitinib. *Ann Dermatol*. 2019 Apr;31(2):204-208. doi: 10.5021/ad.2019.31.2.204. Epub 2019 Feb 28. PMID: 33911570; PMCID: PMC7992689.
 68. Marks R, Rennie G, Selwood TS (1988). Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1: 795-797
 69. McKinley E, Valles R, Bang R, Bocklage T (1998). Signet-ring squamous cell carcinoma: a case report. *J Cutan Pathol*. 25(3):176-81. PMID: 9550318
 70. Mehrany K, Weenig RH, Lee KK, Pittelkow MR, Otley CC. Increased metastasis and mortality from cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):1067-71. doi: 10.1016/j.jaad.2005.08.055. PMID: 16310071.
 71. Mene A, Buckley CH (1985). Involvement of the vulval skin appendages by intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 92: 634-638.
 72. Moller R, Reymann F, Hou-Jensen K. (1979). Metastases in dermatological patients with squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 115: 703-705
 73. Nagore E, Sanchez Motilla JM, Perez-Vallez A, Martinez-Lahuerta C, Alegre V, Aliaga A (2000). Pseudovascular squamous cell carcinoma of the skin. *Clin Exp Dermatol*. 25(3): 2006-8. PMID: 10844496
 74. Nakajima K, Kaneko T, Aizu T, Nakano H, Matsuzaki Y, Sawamura D (2013). Signet-ring cutaneous squamous cell carcinoma arising on the back of the finger. *Case Rep Dermatol*. 5(2): 215-8. PMID: 24019773
 75. Nappi O, Pettinato G, Wick MR (1989). Adenoid (acantholytic) squamous cell carcinoma of the skin. *J Cutan Pathol* 16: 114-121
 76. Patel V, Squires SV, Liu DY, Fraga GR 2014. Cutaneous adenosquamous carcinoma: a rare neoplasm with biphasic differentiation. *Cutis*. 94(5):231-3. PMID: 25474451
 77. Petter G, Haustein UF (2000). Histologic subtyping and malignancy assessment of cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 26: 521-530
 78. Pukkala E, Martinsen JI, Weiderpass E, Kjaerheim K, Lynge E, Tryggvadottir L et al. (2014). Cancer incidence among firefighters: 45 years of follow-up in five Nordic countries. *Occupational and environmental medicine*, 71(6), 398-404.)
 79. Pyne JH, Myint E, Barr EM, Clark SP, David M, Na R. Acantholytic invasive squamous cell carcinoma: tumor diameter, invasion depth, grade of differentiation, surgical margins, perineural invasion, recurrence and death rate. *J Cutan Pathol*. 2017 Apr;44(4):320-327. doi: 10.1111/cup.12869. Epub 2017 Jan 16. PMID: 27991679.
 80. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Feb;78(2):237-247. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.059. PMID: 29332704.
 81. Risitano AM, Marotta S, Calzone R, Grimaldi F, Zatterale A; RIAF Contributors. Twenty years of the Italian Fanconi Anemia Registry: where we stand and what remains to be learned. *Haematologica*. 2016 Mar;101(3):319-27. doi: 10.3324/haematol.2015.133520. Epub 2015 Dec 3. PMID: 26635036; PMCID: PMC4815723.
 82. Rossi R, Mori M, Lotti T (2007). Actinic keratosis *Int J Dermatol* 46(9):895-904. PMID: 17822489

83. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H et al. The multicentre south European study ,Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer*. 1996 Jun;73(11):1447-54. doi: 10.1038/bjc.1996.275. PMID: 8645596; PMCID: PMC2074492.
84. Royle JA, Baade PD, Joske D, Girschik J, Fritschi L. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. *Br J Cancer*. 2011 Sep 27;105(7):1076-81. doi: 10.1038/bjc.2011.313. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21847118; PMCID: PMC3185934.
85. Rozenblatt-Rosen O, Deo RC, Padi M, Adelmant G, Calderwood MA, Rolland T et al. Interpreting cancer genomes using systematic host network perturbations by tumour virus proteins. *Nature*. 2012 Jul 26;487(7408):491-5. doi: 10.1038/nature11288. PMID: 22810586; PMCID: PMC3408847.
86. Sanches DF, Rodriguez IM, Piris A, Canete S, Lezcano C, Velazquez EF et al. (2016). Clear cell carcinoma of the penis: an HPV – related variant of squamous cell carcinoma: a report of three cases. *Am J Surg Pathol*. 40(7):917-22. PMID: 26848799
87. Santchez DF, Soares F, Alvarado-Cabrero I, Canete S, Fernandez-Nestosa MJ, Rodriguez IM et al. (2015) Pathological factors, behavior and histological prognostic risk groups in subtypes of penile squamous cell carcinoma (SCC). *Semin. Diagn. Pathol*. 32(3):222-31 PMID: 25677263
88. Schön MP, Heisterkamp T, Ahrens C, Megahed M, Ruzicka T, (2000). Presternal verrucous carcinoma. *Hautarzt*. 51(10):766-9.[German] PMID: 11153364
89. Schwarz RA (1995) Verrucous carcinoma of the skin and micoso. *J Am Acad Dermatol*. 32(1):1-21. PMID:7822496
90. Sinha RP, Häder DP. UV-induced DNA damage and repair: a review. *Photochem Photobiol Sci* 1, 225–236 (2002). <https://doi.org/10.1039/b201230h>
91. Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust*. 2006 Jan 2;184(1):6-10. doi: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00086.x. PMID: 16398622.
92. Stenehjem JS, Robsahm TE, Bråtveit M, Samuelsen SO, Kirkeleit J, Grimsrud TK. Ultraviolet radiation and skin cancer risk in offshore workers. *Occup Med (Lond)*. 2017 Oct 1;67(7):569-573. doi: 10.1093/occmed/kqx110. PMID: 29048595.
93. Tan MJA, White EA, Sowa ME, Harper JW, Aster JC, Howley, PM. (2012). Cutaneous β -human papillomavirus E6 proteins bind Mastermind-like coactivators and repress Notch signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(23), E1473-E1480.
94. Thomson AW, Turnquist HR, Raimondi G. Immunoregulatory functions of mTOR inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2009 May;9(5):324-37. doi: 10.1038/nri2546. PMID: 19390566; PMCID: PMC2847476.
95. Uberoi A, Lambert PF (2017). Rodent papillomaviruses. *Viruses*, 9(12), 362.
96. Veness MJ, Quinn DI, Ong CS, Keogh AM, Macdonald PS, Cooper SG et al. (1999), Aggressive cutaneous malignancies following cardiothoracic transplantation. *Cancer*, 85: 1758-1764. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990415\)85:8<1758::AID-NCR16>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990415)85:8<1758::AID-NCR16>3.0.CO;2-F)
97. Viarisiso D, Decker KM, Aengeneyndt B, Flechtenmacher C, Gissmann L, Tommasino M. (2013). Human papillomavirus type 38 E6 and E7 act as tumour promoters during chemically induced skin carcinogenesis. *Journal of General Virology*, 94(4), 749-752.
98. Wallace NA, Robinson K, Howie HL, Galloway DA. (2012). HPV 5 and 8 E6 abrogate ATR activity resulting in increased persistence of UVB induced DNA damage. *PLoS pathogens*, 8(7), e1002807.
99. Weissenborn SJ, Nindl I, Purdie K, Harwood C, Proby C, Breuer J et al. (2005). Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *Journal of Investigative Dermatology*, 125(1), 93-97.
100. Wu X, Nguyen BC, Dziunycz P, Chang S, Brooks Y, Lefort K et al. Opposing roles for calcineurin and ATF3 in squamous skin cancer. *Nature*. 2010 May 20;465(7296):368-72. doi: 10.1038/nature08996. PMID: 20485437; PMCID: PMC3050632.
101. Xiang F, Song HP, Huang YS. Clinical features and treatment of 140 cases of Marjolin's ulcer at a major burn center in southwest China. *Exp Ther Med*. 2019 May;17(5):3403-3410. doi: 10.3892/etm.2019.7364. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30988718; PMCID: PMC6447797.
102. Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, Canning MT, Brown DA. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol*. 2005 Nov;125(5):1020-5. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23858.x. PMID: 16297204.
103. Yoshinaga S, Hauptmann M, Sigurdson AJ, Doody MM, Freedman DM, Alexander BH et al. Nonmelanoma skin cancer in relation to ionizing radiation exposure among U.S. radiologic technologists. *Int J Cancer*. 2005 Jul 10;115(5):828-34. doi: 10.1002/ijc.20939. PMID: 15704092.

104. Yu HS, Liao WT, Chai CY. (2006). Arsenic carcinogenesis in the skin. *Journal of biomedical science*, 13, 657-666.
105. Yu N, Long X, Lujan-Hernandez JR, Hassan KZ, Bai M, Wang Y et al. Marjolin's ulcer: a preventable malignancy arising from scars. *World J Surg Oncol*. 2013 Dec 17;11:313. doi: 10.1186/1477-7819-11-313. PMID: 24341890; PMCID: PMC3896958.
106. З. Валерианова 2014. Национална болница по онкология National Oncological Hospital
Български национален раков регистър
Bulgarian National Cancer Registry
https://www.sbaloncology.bg/assets/files/rakov_registar/rakov_registyr_2017.pdf

Адрес за кореспонденция:

Пламен Василев
Катедра по обща и клинична патология, съдебна
медицина и деонтология
ул. „Проф. Марин Дринов“ 55
Варна, 9002
e-mail: drpvas@gmail.com