

Плоскоклеточный рак кожи при пигментной ксеродерме

Альбанова В.И.

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва

Плоскоклеточный рак кожи у больных пигментной ксеродермой отличается ранним началом, агрессивным течением и быстрым метастазированием. Возможно предотвращение развития злокачественных опухолей при ранней постановке диагноза и строгом ограничении светового воздействия на кожу. Представлено описание клинического наблюдения ребенка 8 лет с множественными опухолями на лице с разрушением подлежащих костной и хрящевой тканей и метастазами в регионарные лимфатические узлы. Первая опухоль возникла в 4 года, распространение с 5 лет. Проведенное хирургическое лечение, близкофокусная рентгенотерапия, роаккутан, циклофосфан не были эффективны.

Ключевые слова: пигментная ксеродерма; плоскоклеточный рак кожи; лечение; профилактика.

SQUAMOUS-CELL CANCER OF THE SKIN IN PIGMENTED XERODERMA

Albanova V.I.

I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Squamous-cell carcinoma of the skin in patients with pigmented xeroderma is characterized by early onset, aggressive course, and rapid metastatic growth. The development of malignant tumors can be prevented by early diagnosis and stringent limitation of photoexposure of the skin. A clinical case is presented: an 8-year-old child with multiple tumors on the face with destruction of the sublying bone and cartilage tissues and metastases in the regional lymph nodes. The first tumor emerged at the age of 4 years, dissemination started at 5. Surgery, close-focus X-ray therapy, roaccutan, and cyclophosphamide were ineffective.

Key words: pigmented xeroderma; squamous-cell carcinoma of the skin; therapy; prevention.

Среди всех злокачественных опухолей рак кожи составляет около 10%. Страдают преимущественно лица пожилого возраста. Среди причин, вызывающих злокачественные опухоли кожи, на первом месте стоит избыточное ультрафиолетовое облучение (УФО). Это доказывает тот факт, что почти 90% случаев рака кожи развивается на открытых участках тела (лицо, шея), которые наиболее часто подвергаются облучению [1]. В ситуациях, когда репаративная система кожи дефектна и не может восстанавливать поврежденную УФ-излучением ДНК клеток эпидермиса, опухоли возникают значительно раньше, в детском возрасте. Классическим примером является пигментная ксеродерма (ПК) – редкое генетическое заболевание, связанное с отсутствием или малой активностью ферментов, обеспечивающих репарацию ДНК при ее повреждении УФ-излучением. Большая часть случаев – результат мутаций в генах *XPC*, *ERCC2* и *POLH* [2]. При недостаточной защите от УФ-лучей в структуре ДНК происходят повреждения чаще всего в виде создания тиминовых димеров. В нормальной коже происходит эксцизионная репарация нуклеотидов – повреждения распознают-

ся, далее происходит инцизия (надрезание) участка цепи ДНК с обеих сторон от повреждения, затем эксцизия (вырезание) поврежденного участка. Образуемая в молекуле репарируемой ДНК одноцепочечная брешь далее заполняется с помощью ДНК-полимеразы и в завершение разрыв ДНК сшивается. В этом процессе принимают участие не менее 7 различных ферментов. При ПК репарации поврежденного участка не происходит. Со временем поврежденных УФ-лучами участков ДНК становится все больше, что приводит к развитию опухолей. Считается, что для злокачественного перерождения клетки необходимо 5–10 мутаций в ДНК в ключевых генах (*p53*, *pRb*, *mdm2*, *ras* и др.) [3]. Опухоли при ПК развиваются в среднем в восьмилетнем возрасте, что примерно на 50 лет раньше, чем в популяции [4]. Среди опухолей кожи наиболее часто встречается плоскоклеточный рак, но возможно развитие базально-клеточного рака и меланомы. Опубликованы случаи сочетания всех трех типов опухолей у больных ПК [5, 6].

Приводим клиническое наблюдение раннего развития множественных опухолей кожи у ребенка, страдающего ПК.

Мальчик Т., 8 лет, жалобы на постоянную головную боль, боль в правом ухе, снижение слуха на правое ухо, слабость, усталость. Большой проживает в Средней Азии. Ребенок от второй нормально протекавшей беременности, роды в срок, самостоятельные. В семье больных ПК нет, родители ребенка не связаны кровным родством. При рождении масса тела 2900 г, рост 50 см. Ранний неонатальный анамнез без особен-

Сведения об авторе:

Альбанова Вера Игоревна, доктор мед. наук, профессор (albanova@rambler.ru).

Corresponding author:

Albanova Vera, MD, PhD, DSc, prof. (albanova@rambler.ru).

ностей. С 6-месячного возраста замечена светобоязнь, с 1,5 лет появились множественные пигментные пятна типа веснушек на лице, волосистой части головы, верхней части туловища, плечах, предплечьях и кистях. Рекомендовано избегать солнечного облучения, применять солнцезащитные средства. В возрасте 4 лет впервые появилась опухоль на правом веке, произведено хирургическое удаление опухоли. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак. Через несколько месяцев после хирургического лечения на лице появилось несколько опухолевидных разрастаний. Ребенок неоднократно находился на стационарном лечении с диагнозом пигментной ксеродермы. Проводилось лечение аевитом, проспидиновой мазью без эффекта. В возрасте 5 и 7 лет (2011 и 2013 гг.) отдельные опухоли хирургически удаляли, гистологически каждый раз диагностирован плоскоклеточный ороговевающий рак. В 7-летнем возрасте проведено лечение роаккутаном в дозе 25 мг/сут, циклофосфаном внутримышечно (в/м) в суточной дозе 150 мг, наружно применяли примочки с раствором этакридина лактата, фукорцин, акридерм гента без положительной динамики. 26.06.13 взяли биопсию кожи из области опухоли на левой половине лица. Гистологическое заключение – плоскоклеточный ороговевающий рак кожи. С 22.12.13 по 03.01.14 проводили рентгенотерапию на близкофокусном аппарате в СОД 30 Гр, констатирован лизис опухолевых образований. С 12.02.13 по 03.03.14 повторный курс в СОД 35 Гр. В августе 2014 г. ребенок был обследован в ФГБУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Проведено наружное лечение: промывание язв раствором мирамистина, асептические повязки с мазями левомеколь, бетадин, атравматические раневые покрытия бранолинд, атрауман с серебром.

Перенесенные заболевания: в возрасте 6 лет мальчик был сбит машиной, получил черепно-мозговую травму, после чего развились посттравматическая энцефалопатия и посттравматический рубцовый выворот нижних век с обеих сторон, также проводили лечение цитомегаловирусной инфекции циклофероном в дозе 1,3 мг подкожно (п/к).

Результаты обследования: УЗИ лимфатических узлов шеи от 31.07.14: справа и слева определяются множественные лимфатические узлы; справа подчелюстные с максимальным размером 17×9 мм, переднешейные – 8,5×4 мм, заднешейные – 11×4 мм, слева подчелюстные – 12×9 мм, переднешейные (единичные) – 6×2 мм, заднешейные – 10,5×3,5 мм. Подкожно визуализируются множественные венозные коллатерали.

КТ головы и головного мозга от 04.08.14 – объемные мягкотканые образования лица с множественной деструкцией прилежащих костных структур. Уменьшение размеров барабанных полостей с обеих сторон. Дополнительный мягкотканый компонент в просвете правого слухового прохода. Патологическое содержимое в единичных ячейках правого сосцевидного отростка. Лимфаденопатия шеи. МРТ головы от 06.08.14. – образование в мягких тканях головы справа с признаками распространения в область правой крылонебной ямки, латеральные отделы правой глазницы, через латеральную стенку в полость правой гайморовой пазухи. МРТ мягких тканей шеи от 07.08.14 – в мягких тканях латеральных отделов шеи и околоушных областей множественные мягкотканые образования округлой и неправильно-округлой формы, достаточно интенсивно накапливающие контрастное вещество; справа размером максимально до 2×1,5×1,1 см, слева диаметром до 1–1,2 см – вероятнее всего, лимфатические узлы.

Консультация ЛОР от 14.08.2014: форма носа рубцово изменена, на коже носа язва с участком некроза; рот практически не открывает из-за болевого синдрома, слизистая оболочка полости рта, язык, твердое небо не изменены; деформация правой ушной раковины с зоной некроза, выраженная болезненность при пальпации. Заключение: постлучевой перихондрит правой ушной раковины. Деформация наружного носа из-за пост-лучевого хондроперихондрита, состояние после лучевой терапии в СОД 65 Гр.

Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции от 31.07.14: без очагово-инфильтративной патологии.

Консультация хирурга от 04.08.14: системы костно-мышечная, дыхательная, пищеварительная, мочевыделительная, кровообращения без особенностей.

Гистологическое описание материала 2368/13 от 04.08.14: в доставленном материале фрагмент ткани, покрытый многослойным плоским эпителием с выраженной дисплазией. Вглубь подлежащей ткани от эпителия тянутся тяжи крупных клеток, в которых отмечается яркая ядерная атипия и высокая митотическая активность (преимущественно за счет патологических фигур митозов). Описанные клетки также расположены мелкими скоплениями в толще ткани или тонкими цепочками. Микроокружение формирует элементы воспалительного ряда и небольшое количество гистиоцитов. Визуализируются многочисленные так называемые роговые жемчужины. Проведено иммуногистохимическое исследование с СК34βE12, СК5/6, p53, HPV (6, 11, 16, 18), EGFR, Ki-67. Патологические элементы экспрессируют СК34βE12, СК5/6, p53. Пролиферативная активность по Ki-67 – 100%. Реакции с остальными антителами негативны. Заключение: плоскоклеточная ороговевающая карцинома.

Консультация офтальмолога от 14.08.2014: Vis OD 0,08, Vis OS – оценить не удалось (синехия). В наружном отделе подглазничной области OD объемное образование. Глазная щель резко сужена за счет деформации век. OS – рубцовая деформация век, корнеоконъюнктивальная синехия, полностью закрывающая зрачок. Заключение: образование орбиты OD, деформация век, корнеоконъюнктивальная синехия OS.

После обследования предложена паллиативная терапия.

Локальный статус. Кожа смуглая, волосы темные, фототип III–IV. Множественные темно- и светло-коричневые пятна разного размера (до 3–5 мм), расположенные на волосистой части головы, шеи, верхней части туловища, руках (плечи, предплечья, тыл кистей) (см. **рисунок, а, б**) и ногах (голенни, тыл стоп). На задней поверхности шеи темные пятна чередуются со светлыми, имеются участки гиперкератоза и атрофии кожи (см. **рисунок, в**). На голове кожа атрофичная; диффузное разрежение волос, отсутствие роста волос в теменной и правой височной областях (см. **рисунок, г**).

Кожа лица отечна, особенно вокруг глаз (см. **рисунок, д**). На щеках, подбородке, лбу множественные пигментные пятна округлой и овальной формы разного размера, участки гиперкератоза и желтовато-коричневые корочки. Кожа спинки носа и за правым ухом атрофичная, сухая, лишена пигмента. В правой височной области и на щеке округлая опухоль диаметром 6–7 см с глубокой язвой размером 3×2 см в центре, на дне язвы вялые грануляции и участки некроза, небольшое количество гнойного отделяемого, по краям разрастания опухолевой ткани в виде легко кровоточащего плотного валика, покрытого желтоватой корочкой (см. **рисунок, е**). На лбу справа экзофитная опухоль размером 2×1×1 см с неровной бугристой поверхностью, частично покрытая желто-коричневой корочкой. Сходное образование размером 2×1×1 см имеется в левой лобно-височной области (см. **рисунок, ж**). На правом нижнем веке с переходом на щеку бугристая дольчатая опухоль плотнотканной консистенции с частично изъязвленной и покрытой толстой кровянистой коркой поверхностью размером 3×1×1 см. Часть поверхности опухоли мацерирована из-за постоянного слезотечения (см. **рисунок, д**). Правая ушная раковина деформирована, ее внутренняя поверхность изъязвлена и покрыта корочкой (см. **рисунок, з**). На нижней губе округлое плотное папилломатозное опухолевидное образование, покрытое желтоватой корочкой размером 0,8 см (см. **рисунок, д**).

Таким образом, у ребенка имеются типичные кожные проявления ПК в виде гиперпигментированных пятен, койлодермии, атрофии на открытых участках кожи. Множественные злокачественные экзо- и эндофитные опухоли с изъязвлением, прорастанием в подлежащие ткани с разрушением костных структур на лице. Метастазы опухолей в регионарные



Больной Т. Пигментная ксеродерма.

a – кожа смуглая, множественные темно- и светло-коричневые пятна разного размера на предплечьях; *б* – мелкие гиперпигментированные пятна на тыле кистей; *в* – чередование темных и светлых пятен, участки гиперкератоза и атрофии кожи на задней поверхности шеи; *г* – диффузное разрежение волос, отсутствие роста волос в теменной области волосистой части головы; *д* – кожа лица отечна, множественные мелкие пигментные пятна, участки гиперкератоза и желтовато-коричневые корочки; кожа спинки носа атрофична, лишена пигмента; на нижнем веке бугристая дольчатая опухоль с частично изъязвленной и покрытой толстой кровянистой коркой поверхностью, часть ее мацерирована из-за постоянного слезотечения; нос деформирован; на нижней губе папилломатозное образование, покрытое желтоватой корочкой; *е* – округлая опухоль с глубокой язвой в центре, на дне язвы вялые грануляции, небольшое количество гнойного отделяемого, по краям разрастания опухолевой ткани в виде плотного валика, покрытого желтоватой корочкой; *ж* – в левой лобно-височной области экзофитная опухоль с бугристой поверхностью, частично покрытая желто-коричневой корочкой; *з* – правая ушная раковина деформирована, ее внутренняя поверхность изъязвлена и покрыта корочкой. За ухом участок рубцовой атрофии кожи, лишенный пигмента.

лимфатические узлы. Побочное действие лучевой терапии в виде атрофии кожи, отсутствия роста волос, разрушения хрящевой ткани носа и ушной раковины.

Обсуждение

ПК – редкое, тяжелое, опасное для жизни генетическое заболевание. К настоящему времени известно 8 форм ПК (группы комплементации) – от XP-A до XP-G и XP variant (XP-V), каждая из которых соответствует одному из 8 дефектных генов, из них 7 ответственны за синтез белков, обеспечивающих процесс эксцизионной репарации нуклеотидов, а один – за синтез ДНК-полимеразы η , вовлеченной в репликацию ДНК [2, 7]. ПК характеризуется высокой чувствительностью к солнечному свету, пигментными высыпаниями типа лентиго на открытых участках кожи, пойкилодермией и высоким риском возникновения злокачественных опухолей кожи. У части пациентов наблюдается неврологическая симптоматика. В равной мере заболевают женщины и мужчины, люди разных рас в разных странах.

Первым признаком заболевания в 60% случаев ПК бывает высокая чувствительность к солнечному свету [8]. В возрасте нескольких недель у ребенка появляется эритема лица, похожая на солнечный ожог, но проходит она очень долго – до 2–3 нед. У таких детей даже при минимальном облучении солнцем могут возникнуть пузыри на фоне эритемы (ожог 2-й степени). При отсутствии анамнестических данных о наличии в семье ПК заподозрить заболевание очень трудно. В 40% случаев никаких признаков фоточувствительности нет. Диагноз становится очевидным значительно позже, ближе к 1–2-летнему возрасту, когда появляются гиперпигментированные пятна типа веснушек на облучаемых солнцем участках кожи. Часто одновременно обнаруживают светобоязнь, кератоконъюнктивит, блефарит, что облегчает постановку диагноза. Поражение глаз со временем становится более серьезным – кератит, помутнение роговицы, ее васкуляризация, злокачественные опухоли [9]. У 20% больных с 2 лет и старше развивается неврологическая симптоматика (прогрессирующая глухота, атаксия, гипо- и арефлексия, нарушения зрения) и дефицит интеллекта [10].

Со временем среди гиперпигментированных пятен появляются гипопигментированные, кожа постепенно становится сухой, грубой и атрофичной. Характерны атрофия и гипопигментация кожи спинки носа и отсутствие пигментных пятен под подбородком. Появление множественных гиперкератотических и бородавчатых образований на коже рассматривается как предраковое состояние. В раннем возрасте возникают разные злокачественные образования на пораженных участках кожи – базально-клеточный и плоскоклеточный рак, меланома. Злокачественные эпителиальные опухоли кожи (базально- и плоскоклеточный рак) возникают у больных ПК до 20 лет в 10 000 раз чаще, меланомы – в 2000 раз, чем у здоровых людей той же возрастной группы [8, 10]. Возможно появление предраковых состояний и опухолей на слизистой оболочке полости рта (лейкоплакия, актинический хейлит, рак кончика языка и

губ). Высока вероятность возникновения опухолей внутренних органов, центральной нервной системы. Более раннее развитие опухолей бывает у детей, не проявлявших повышенной чувствительности к свету на первом году жизни, и, возможно, из-за этого запоздалой защитой от воздействия солнечных лучей. Несмотря на раннее появление опухолей около 45% больных доживают до 40-летнего возраста [8].

Методов лечения заболевания не разработано, поэтому основное внимание отводится мерам, направленным на снижение риска повреждения ДНК УФ-лучами и развития опухолей. Первоочередные задачи – строгая и полная изоляция больного от УФ-облучения. Защитные меры включают покрытие стекол в автомобиле и в помещениях, где проживает больной, пленкой, не пропускающей солнечных лучей, исключение галогеновых и энергосберегающих ламп, ламп дневного света. На улицу можно выходить только поздно вечером и ночью. При выходе в дневное время кожу защищают одеждой из плотного материала или специальной ткани, а открытые участки смазывают солнцезащитными средствами с высоким SPF, надевают темные очки. Поскольку больные должны вести жизнь в темноте, обязательно назначение витамина D, который в нормальной коже вырабатывается под воздействием солнечного света.

Описанный больной проживает в богатой солнечными днями стране. К сожалению, данные матери рекомендации по защите от солнца не были строгими. Ребенок вел нормальную, обычную для детей своего возраста жизнь. Защита от УФ-лучей сводилась только к нанесению солнцезащитных кремов. Ранняя манифестация клинических признаков в виде светобоязни не насторожила педиатра. Диагноз ПК был поставлен после появления типичных пигментных пятен на втором году жизни, но и тогда строгих мер защиты от инсоляции не было принято. Несмотря на то, что у больного диагноз не вызывал никакого сомнения, госпитализировали его в обычную хорошо освещенную палату, осматривали при дневном свете, одежда не была закрытой, темных очков постоянно больной не носил. В описанном случае первая опухоль появилась очень рано (в 4 года), что закономерно, учитывая слабость превентивных мер.

Даже после хирургического удаления первой опухоли и гистологического подтверждения ее злокачественного характера никаких серьезных мер, исключая инсоляцию, предпринято не было. Возникшие множественные опухолевые очаги не уменьшались, несмотря на проведенное лучевое лечение, химиотерапию, применение системных ретиноидов. Ко времени осмотра опухолевые очаги прорастали мягкие ткани, разрушили часть лицевого скелета, неузнаваемо изменив лицо мальчика. Опухоли метастазировали в регионарные лимфатические узлы. Онкологами констатирована возможность только паллиативной терапии.

Как правило, опухоли, локализующиеся на открытых участках кожи, протекают менее агрессивно, чем на закрытых [11]. Но опухоли при ПК отличаются быстрым ростом и ранним метастазированием, поэтому очень важно их раннее распознавание и удаление.

Назначение изотретиноина в некоторых случаях предотвращает развитие рака кожи [12]. Поскольку эффективного лечения ПК не существует, превентивные мероприятия и налаженное диспансерное наблюдение приобретают первостепенное значение. Если диагноз поставлен в первые месяцы жизни, превентивные меры могут предотвратить развитие опухолей. Ко времени развития полной клинической картины заболевания вредное воздействие УФ-лучей становится непоправимым и значительно утяжеляет прогноз. В наблюдении необходим мультидисциплинарный подход. Регулярное (не менее 1 раза в квартал) наблюдение дерматолога проводится с целью контроля за строгим соблюдением мер защиты от УФО, а также своевременного выявления и удаления предраковых образований на коже и опухолей. Пациенты должны избегать табачного дыма и других окружающих канцерогенных воздействий. К ним относятся все другие виды облучения (ионизирующее, рентгеновское, гамма); афлатоксины – микотоксины, выделяемые некоторыми видами аспергилл (часто содержащихся в арахисе, кукурузе, семенах тыквы, залежалых сборах трав, а также в молоке животных, употребляющих зараженный корм), устойчивы к тепловой обработке; химические вещества (асбест, продукты нефтепереработки, топливо, растворители, диоксины, нитраты, нитриты, пероксиды и др.). Необходимы регулярные осмотры у офтальмолога. Назначают ношение темных очков с боковыми щитками; препараты типа искусственной слезы (глазные капли «искусственная слеза», гипромеллоза); глюкокортикоиды (глазные капли дексаметазон, максидекс, дексапос, офтан-дексаметазон), успокаивающие капли и мази на ночь (корнерегель, системн, хиломакс-комод, офтагель и др.). Наблюдение невролога необходимо для раннего выявления и коррекции неврологических нарушений. Замкнутый образ жизни, отсутствие общения со сверстниками, невозможность посещения детских учреждений и школы, свободного выбора профессиональной деятельности имеют серьезные психосоциальные последствия, поэтому желательна и необходима помощь психолога [13].

Диагноз ПК ставят на основании клинической картины, но его целесообразно дополнять молекулярно-генетическими и функциональными исследованиями для более полной информации о генетическом дефекте (определение группы комплементации, типа и локализации мутации внутри гена), что в дальнейшем может быть использовано в определении течения заболевания и индивидуализированном терапевтическом подходе [14].

Летальность в результате развития злокачественных опухолей при ПК остается высокой даже при их своевременном выявлении. Надежды возлагаются на местное применение ферментов репарации ДНК – бактериофаг-T4-эндонуклеазы (Bacteriophage T4 endonuclease) и фотолиазы (Photolyase).

Особенность данного случая состоит в отсутствии каких-либо серьезных протективных мер, несмотря на своевременную постановку диагноза, раннее развитие и тяжелое течение опухолевого процесса, множественность опухолей, их быстрый

рост и метастазирование. Очевидно и семья, и врачи опасность содержания ребенка на свету без должной защиты была недооценили.

Ранняя постановка диагноза и строгое соблюдение правил защиты от солнечного света и других источников излучения предотвращают развитие опухолей и способны продлить жизнь больного, но защита должна быть пожизненной.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Литвиненко В.М. Рак кожи – причины возникновения, классификация, способы лечения и профилактики. *Наука, техника и образование*. 2014; 1: 115–9.
- [Litvinenko V.M. Skin cancer – causes of, classification, methods of treatment and prevention. *Nauka, tehnika i obrazovanie*. 2014; 1: 115–9]. (in Russian)
2. Mareddy S., Reddy J., Babu S., Balan P. Xeroderma pigmentosum: man deprived of his right to light. *Sci. World J.* 2013; 2013: 534752. doi: 10.1155/2013/534752. eCollection 2013.
3. Дворников А.С., Рыбко В.А., Ковалева О.В., Книжник А.В., Архипова К.А., Каинов Я.А. и др. К вопросу о патогенезе и ранней диагностике паранеопластических процессов в дерматологии. *Вестник РГМУ*. 2007; 6: 50–4.
- [Dvornikov A.S., Rybko V.A., Kovaleva O.V., Knizhnik A.V., Arkhipova K.A., Kainov Ya.A., et al. To the question of the pathogenesis and early diagnosis of paraneoplastic processes in dermatology. *Vestnik RGMU*. 2007; 6: 50–4]. (in Russian)
4. Kraemer K.H., Lee M.M., Andrews A.D., Lambert W.C. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer: the xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch. Dermatol.* 1994; 130(8): 1018–21.
5. Grampurohit V.U., Dinesh U.S., Rao R. Multiple cutaneous malignancies in a patient of xeroderma pigmentosum. *J. Cancer Res. Ther.* 2011; 7(2): 205–7. doi: 10.4103/0973-1482.82932.
6. Mohanty P., Mohanty L., Devi B.P. Multiple cutaneous malignancies in xeroderma pigmentosum. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2001; 67(2): 96–7.
7. Masutani C., Kusumoto R., Yamada A., Dohmae N., Yokoi M., Yuasa M., et al. The XPV (xeroderma pigmentosum variant) gene encodes human DNA polymerase eta. *Nature*. 1999; 399(6737): 700–4.
8. Bradford P.T., Goldstein A.M., Tamura D., Khan S.G., Ueda T., Boyle J., et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J. Med. Genet.* 2011; 48(3): 168–76. doi: 10.1136/jmg.2010.083022.
9. Ramkumar H.L., Brooks B.P., Cao X., Tamura D., Digiovanna J.J., Kraemer K.H., Chan C.C. Ophthalmic manifestations and histopathology of xeroderma pigmentosum: two clinicopathological cases and a review of the literature. *Surv. Ophthalmol.* 2011; 56(4): 348–61. doi: 10.1016/j.survophthal.2011.03.001.
10. Kraemer K.H., Lee M.M., Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch. Dermatol.* 1987; 123(2): 241–50.
11. Ганцев Ш.Х., Юсупов А.С. Плоскоклеточный рак кожи. *Практическая онкология*. 2012; 2: 80–91.
- [Gantsev Sh.H., Yusupov A.S. Plancellular skin cancer. *Prakticheskaya onkologiya*. 2012; 2: 80–91]. (in Russian)
12. DiGiovanna J.J. Retinoid chemoprevention in patients at high risk for skin cancer. *Med. Pediatr. Oncol.* 2001; 36(5): 564–7.
13. Lehmann A.R., McGibbon D., Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011; 6: 70. doi: 10.1186/1750-1172-6-70.
14. Lehmann J., Schubert S., Emmert S. Xeroderma pigmentosum: diagnostic procedures, interdisciplinary patient care, and novel therapeutic approaches. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2014; 12(10): 867–72. doi: 10.1111/ddg.12419.