

Medical sciences (2019) 1–15



Overview of basal cell carcinoma risk factors, diagnostic options, conservative and surgical treatment

Eglė Virbickaitė¹, Ieva Vaitkevičiūtė², Eglė Astauskaitė¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences. Academy of Medicine. Faculty of Medicine.*

² *Jonavos hospital*

ABSTRACT

Basal cell carcinoma is the most common form of non-melanoma skin cancer. The morbidity of this disease increases every year. BCC is slowly progressive and rarely metastatic disease. The main factor of development of disease is the harmful effect of UV radiation. Fair skin type, blond or red hair, blue or green eyes are also involved. Pathogenesis of BCC is characterized by activation of the Hedgehog pathway at mutations in PTCH and SMO. Clinically, BCC mostly occurs in exposed areas of the body – in face and hands. It is diagnosed by using dermatoscopy method, performing skin biopsy and histological examination. In order to predict the tactic of treatment, first of all the recurrence of BCC is determined. Conservative and surgical methods of treatment are available. The prognosis of the disease is positive, the mortality due to BCC occurs rarely.

Keywords: basal cell carcinoma, risk factors, UV radiation, dermatoscopy, biopsy.

Bazalinių ląstelių karcinomos rizikos veiksnių, diagnostikos galimybių, konservatyvaus bei chirurginio gydymo apžvalga

Eglė Virbickaitė¹, Ieva Vaitkevičiūtė², Eglė Astauskaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija

²Jonavos ligoninė

SANTRAUKA

Bazalinių ląstelių karcinoma – BLK – yra labiausiai paplitusi ne melanomos tipo odos vėžio forma. Kasmet sergamumas šia liga didėja. BLK – lėtai progresuojanti ir retai metastazuojanti liga. Pagrindinis ligos išsivystymą skatinantis veiksnys yra UV spinduliacijos žalojantis poveikis. Taip pat įtakos turi šviesus odos tipas, šviesūs ar raudoni plaukai, mėlynos ar žalios akys. BLK patogenezė apibūdinama Hedgehog kelio aktyvinimu, esant PTCH ir SMO mutacijoms. Kliniškai dažniausiai BLK pasireiškia atidengtose kūno vietose – veide, rankose. Ji diagnozuojama naudojant dermatoskopijos metodą, atliekant odos biopsiją ir histologinį ištyrimą. Numatant gydymo taktiką pirmiausia yra išsiaiškinama BLK recidyvo rizika. Galimi konservatyvūs ir chirurginiai gydymo metodai. Ligos prognozė yra gera, mirtingumas dėl BLK pasitaiko retai.

Raktažodžiai: bazalinių ląstelių karcinoma, rizikos faktoriai, UV spinduliuotė, dermatoskopija, biopsija.

IVADAS

Bazalinių ląstelių karcinoma (BLK) - labiausiai paplitusi ne melanomos odos vėžio tipas bei viena iš labiausiai sergamų vėžio formų baltųjų rasėje (1, 2). BLK – odos epidermyje ir aplinkinėse struktūrose esančių bazalinių ląstelių supiktybėjimas (2, 3). Per pastaruosius dešimtmečius šios ligos paplitimas per metus padidėjo 5,5% ir manoma, jog procentas ir toliau didėja. (2) Kliniškai, BLK daugiausia atsiranda saulės apšviečiamose, atidengtose kūno vietose, tokiose kaip veidas. Saulės šviesos UV spinduliuotės poveikis – svarbiausias rizikos veiksnys susirgti BLK (3). Taip pat asmenys, turintys šviesų odos tipą, šviesias akis, yra labiau linkę nudegti tiesioginėje saulės šviesoje ir tokiu būdu turi didesnę riziką susirgti BLK (1, 3 4). Šiuolaikinės pažangios technologijos ir nemažas ligos paplitimas leidžia kruopščiai išanalizuoti BLK patogenezę, kuri yra paremta Hedgehog kelio

aktyvinimu, kuris atsiranda dėl PTCH gene įvykusios gremlino mutacijos ir SMO (ląstelės paviršiaus baltymo) mutacijos (5). To rezultatas – mutacijos sukelia atvirkštinį šių baltymų veikimo principą: PTCH praranda slopinimo funkciją, o SMO nenutrūksta aktyvuojama Hedgehog kelią, kuris lemia nenormalią bazalinių ląstelių proliferaciją ir sutrikusią diferenciaciją (4, 5).

BLK kaip ir kitų odos vėžių diagnostika apima dermatoskopo naudojimą, pažeistos vietos biopsiją bei histopatologiją. Ši vėžio forma retai metastazuoja, o letalių ligos išiečių yra itin mažai, todėl gydymo metodai dažniausiai yra vietiniai (1, 2). Jie parenkami remiantis ligos recidyvo tikimybe, agresyviu augimu, siekimu išsaugoti odos estetiškumą (kosmetiniu aspektu), taip pat atsižvelgus į paciento pageidavimus. (1)

EPIDEMIOLOGIJA

Bazalinių ląstelių karcinoma pirmą kartą buvo paminėta 1900 metais Krompechero kaip epitelio adenoidinė karcinoma (6). Bazalinių ląstelių karcinoma sudaro didžiąją dalį odos vėžio (ne melanomos) formų. Sergamumas šia liga ženkliai auga visame pasaulyje. Amerikoje diagnostikos dažnis ir BLK gydymas per pastaruosius kelis dešimtmečius išaugo 77% (7). Kitose šalyse, pavyzdžiui Singapūre, kaip ir JAV, šios ligos paplitimo ir sergamumo rodikliai auga kasmet (8). Spartaus augimo priežastys yra susijusios su senstančia visuomene, saulės poveikio pokyčiais, supančios aplinkos pokyčiais, migracijos įtaka bei vis didesniu imunosupresantų vartojimu (9, 10). Pastebima, jog moterys iki 40 metų amžiaus – sparčiausiai auganti sergamumo grupė (11).

JAV kiekvienais metais yra diagnozuojama beveik 3 milijonai naujų bazalinių ląstelių karcinomos atvejų. Iš jų apie 3 tūkstančiai baigiasi mirtimi, nepaisant to, jog BLK yra anksti diagnozuojama dėl išvystytų diagnostinių galimybių, lėto ligos progresavimo ir ankstyvo gydymo (8). Atliktame retrospektyviniame tyrime buvo nustatyta, jog per 5 metus BLK recidyvuoja 2 – 3 % sirgusių asmenų (12). Tokios BLK išeitys dažniausiai yra dėl netinkamo gydymo būdo pasirinkimo, pavyzdžiui, atliekamas konservatyvus gydymo būdas vietoj chirurginio. Dėl šios priežasties, agresyvius BLK tipus, kurie perauga odą, aplinkinius audinius, išplinta į kitus organus, reikėtų gydyti chirurgiškai arba taikant mišrų gydymo būdą, kuriame bent vienas gydymo metodas yra chirurginis. Tuo tarpu metastazavusią BLK, kuomet yra gausus atokiųjų organų, ar jų sistemų pažeidimas, rekomenduojamas sisteminis, terapinis gydymas (13, 14).

PAGRINDINIAI RIZIKOS VEIKSNIAI

UV spinduliuotė

Pats reikšmingiausias ir svarbiausias rizikos faktorius, kuris skatina bazalinių ląstelių karcinomos atsiradimą yra UV šviesos spinduliai (15). Laikas, kurį suaugęs žmogus vaikystėje praleido saulėje, didina riziką susirgti šia liga, taip pat, kaip ir naudojimas įdegi skatinančiais prietaisais, pavyzdžiui soliariumais (15, 16).

Ferrucci M. L. *et al.*, atliktoje studijoje buvo pastebėta, jog moterys, kurios naudojos įdegi skatinančiais prietaisais, turėjo du kartus didesnę tikimybę susirgti BLK. Vėžio išsivystymui svarbus ne vien faktas, jog asmuo turėjo didesnę UV spinduliuotės dažnį, tačiau daug svarbiau tampa UV spinduliuotės intensyvumas apšvitos metu. Populiarijos, kurių gyvenamoji vieta yra arčiau pusiaujo, turi didesnę riziką sirgti BLK, dėl didesnės UV spinduliuotės (17).

UV spinduliuotės tipai: UVA, UVB, UVC turi įtakos mutacijoms, galinčioms sukelti BLK. UVC spinduliai į žemės atmosferą nepatenka. Manoma, kad UVB turi didesnę įtaką vėžio atsiradimui (18). UVA spinduliuotė yra absorbuojama odoje esančio melanino, tada ji per laisvąjį radikalų nešiklį pažeidžia DNR struktūrą, taip sukeldama mutacijas (16). Jų metu įvyksta citozino ir timino translokacija, Tai aktyvuoja onkogenus ir slopina tumoro supresijos genus, dėl ko formuojasi neoplazija (18).

Vartojant fotosensibilizuojančius medikamentus: tetracikliną, tiazidinius diuretikus, NVNU ir retinoidus, bei kartu veikiant padidėjusiai UV spinduliuotei, galimos fototoksinės arba fotoalerginės reakcijos. Jų metu yra pažeidžiamos odos ląstelės, todėl padidėja jų jautrumas tolimesnėms, kartotinėms UV spinduliuotėms. Susidaro „uždaro rato reakcija“, kuomet asmuo jau turintis minėtą odos pažeidimą, paveiktas UV

spinduliuotės, įgauna tiesioginę riziką susirgti BLK (1).

Genų mutacijos

Tyrimai teigia, kad BLK gali sukelti TP53, PTCH, SMOH ir SUFUH genų mutacijos. Asmenys, kurių šeimoje yra sergančių BLK, TP53 geno mutacija yra dažnesnė. Tyrimų metu buvo iškelta hipotezė, jog šiai mutacijai įtakos turi UV spinduliuotė. Kitos genų mutacijos siejamos tiek su nuo UV spinduliuote priklausomais mechanizmais, tiek nuo UV spinduliuote nepriklausomais mechanizmais. PTCH mutacija dažniausiai yra aiškinama Hedgehog ryšių susidarymo patogenezė BLK atsiradimui (19, 20).

Imunosupresija

Pacientams, kurie vartoja imunosupresantus ar yra imunosupresinės būklės, iškyla didesnė tikimybė susirgti keliomis odos vėžio formomis, kurios yra daug agresyvesnės ir turi didesnę tikimybę metastazuoti (16, 21). Šiuo atveju ligos išsivystymo dažnis padidėja net iki 10 kartų (21). Taip pat labai svarbu atkreipti dėmesį į tai, kiek laiko pacientas vartoja imunosupresantus (16). Tikimybė po metų vartojimo susirgti ne melanomos odos vėžio forma padidėja 7%, tuo tarpu po 11 metų šis procentas išauga iki 45% (21).

Odos tipas

Odos tipui nustatyti naudojama odos Fitzpatrick tipų skalė (16). Įrodyta, jog albinizmas ir kuo šviesesnis odos tipas (I ir II) – tuo didesnis jautrumas UV spinduliuotei. Padidėja nudegimų rizika bei tikimybė sirgti odos vėžiu. Pastebėta, kad BLK atsiradimui įtakos turi ne tik odos spalva, bet ir šviesių ar raudonų plaukų, mėlynų, žalių akių asmenys (21, 22)

KITI RIZIKOS VEIKSNIAI

Pigmentinė kseroderma yra autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, kuomet veikiant UV spinduliuotei (saulės šviesa į atviras kūno vietas) yra pažeidžiama DNR reparacinė funkcija dėl genetinės mutacijos (16, 23). Ligos požymiai atsiranda vaikystėje, kuomet pasireiškia neatsparumas saulės UV spinduliuotei (16). Pastaroji pažeidžia odą ir gali sukelti odos karcinomas, tarp jų ir BLK (23).

Bazex – Dupre – Christol sindromas, kuriam būdingas sumažėjęs kūno plaukuotumas, folikulinė atrofoderma ant nugarinio rankų paviršiaus, milijos, trichoepiteliomos ir daugybinės BLK pažeidimai, daugiausia veido srityje (24).

Rombo sindromas yra itin reta autosominiu dominantiniu būdu paveldima būklė, kuriai būdinga BLK, teleangiaktazijos, milijos, sumažėjęs plaukuotumas veido srityje, veido eritema, vermikulatinė atrofoderma. Daugybinė BLK iš aukščiau paminėtų požymių pasireiškia vėliausiai, apie 35 – uosius gyvenimo metus (24).

DIAGNOSTIKA

Bazalinių ląstelių karcinoma dažniausiai pasireiškia veide, rečiau kitose atidengtose kūno vietose (skalpas, kaklas, plaštakos). BLK retai metastazuoja į kitus organus ar jų sistemas ir dažniausiai turi gerą prognozę, kadangi letalios išėitys pasitaiko itin retai (1, 2). Paprastai BLK stebimas galvoje ir kakle, vietiškai ardydamas, grauždamas aplink esančias struktūras (3). Pati BLK turi pagrindinius kelis tipus, kurie tarpusavyje skiriasi klinikiniais bruožais. Yra pastebėti atvejai, kuomet net kelios BLK rūšys pasireiškia kartu (21).

Bazalinių ląstelių karcinoma būdingiausi klinikiniai bruožai

- Mazginė bazalinių ląstelių karcinoma

Iš visų BLK tipų, mazginė bazalinių ląstelių karcinoma yra pati dažniausia (25). Odoje matomos blizgios, perlinės papulės arba mazgeliai, kurie išoriškai atrodo lygaus paviršiaus, kurio centre galimos teleangektazijos (26, 27). Navikui pradėjus augti, atsiranda opa, kuri didėja ir skverbiasi gilyn, o aplink ją susidaro perlinių papulių volelis (25). Šis pažeidimas dažniausiai stebimas skruostuose, aplink nosį bei akių odos srityje (21).

- Paviršinė bazalinių ląstelių karcinoma

Šis navikas primena daugybinį eriteminį – makulinį bėrimą, tačiau turi aiškias ribas. Dydis vyrauja nuo milimetro iki poros centimetrų (21, 26). Paviršiuje gali būti sausos odos lopinėlių, kurie primintų žvynus, todėl neretai tenka diferencijuoti nuo žvynelinės (27, 28). Diferencinis bruožas – niežulio nebuvimas (21). Dažniausiai pasitaiko daugybiniai pažeidimai krūtinės, pečių, nugaros ir galūnių srityse (27).

- Infiltracinė bazalinių ląstelių karcinoma

Šis pažeidimas išoriškai panašus į neseniai susiformavusį randą, yra baltos, pilkšvos, gelsvos arba rausvos spalvos (27). Paviršius lygus, centre galimos erozijos arba opa (27, 29). Lyginant su mazgine BLK, infiltracinė BLK yra mažiau iškilusi odos paviršiuje, nes neturi perlinių papulių volelio. Tai gana piktybiškas vėžys: laikui bėgant pažeidimas invazuoja į aplinkinius audinius ir įvyksta jų destrukcija (27).

- Pigmentinė bazalinių ląstelių karcinoma

Šis tipas būdingesnis tamsesnį odos tipą turintiems asmenims, pavyzdžiui meksikiečiams (30). Odos pažeidimas beveik niekuo nesiskiria nuo mazginės BLK, tačiau šiuo atveju, stebima daugiau rudų - juodų pigmentinių dėmių, primenančių supiktybėjusius apgamus, melanomas (31).

- Bazalinė – plokščiųjų ląstelių karcinoma

Dažniausiai pasitaiko galvos arba kaklo srityje (27). Šis BLK ypatingas tuo, kad išoriškai yra labiau panašus į plokščiųjų ląstelių karcinomą negu bazalinių (21). Klinikinis bruožas: virš odos iškilęs kietas mazgelis arba darinys, išopėjęs gilyn į odą (16). Vis dėlto, histologiniai radiniai būdingi abiejų tipų vėžiams: tiek bazalinių, tiek plokščiųjų ląstelių karcinoma (27). Būtent dėl šio bruožo ir kilęs pavadinimas, bazalinė – plokščiųjų ląstelių karcinoma. Dėl histologinės įvairovės ši karcinoma yra blogesnės eigos, žymiai agresyvesnė negu kiti BLK tipai (32). Galimas recidyvas bei daugiau nei 5% pasitaiko atokiosios metastazės po gydymo (27).

Dermatoskopija

Tai neinvazinis, didelę klinikinę reikšmę turintis, odos tyrimas, atliekamas įtarus bet kokią odos pažeidimą. Procedūros metu, odos pažeidimo vieta išdidinama apie dešimt kartų, todėl geriau matomas struktūrinis odos vaizdas bei itin nedideli (mikro) pažeidimai. Ilgą laiką tai buvo pirminis diagnostikos metodas iki atsirandant pažangesnei dermatoskopijos technologijai – skaitmeninei dermatoskopijai, kurios veikimo principas remiasi poliarizuotos šviesos spinduliavimu ir odos didinimu. Jos metu odos struktūras galima padidinti net iki 80 kartų (33, 34). Tai ypač svarbu ikinavikinių ir navikinių procesų ankstyvajai diagnostikai, leidžia atskirti melanomą nuo ne melanomos odos vėžio ir įvairius kitus pažeidimus (35). Iš visų BLK, pigmentinę BLK, dermatoskopijos metu yra sunkiausia diagnozuoti, kadangi daugybinės pigmentinės rudos – juodos dėmės gali priminti melonocitų pažeidimą ir tokiu būdu būti klaidingai sutapatinama su melanoma (33).

Biopsija

Biopsija – invazinė procedūra, kurios metu paimamas odos mėginys ir ištiriamas histologiškai. Tai yra pats tiksliausias diagnostinis metodas, ne tik odos pažeidimų diferencinei diagnostikai, bet ir kitų organų bei jų sistemų. Tai vienintelis metodas identifikuoti BLK tipą ir padeda nuspręsti dėl tolimesnės gydymo taktikos parinkimo (36, 37).

Biopsiją galima atlikti daugybe būdų, tačiau odai dažniausiai naudojamos ekscizinė, incizinė, nuskutimo arba odos dūrio (prakalo) biopsijos. Skutimo ir odos dūrio biopsijos yra gana panašios diagnostikos tikslumo prasme, tačiau pirmenybė teikiama skutimo biopsijai, kadangi yra santykinai mažas kosmetinis defektas, taip pat apimami visi odos pažeidimo sluoksniai (36). Tuo tarpu odos dūrio biopsijos tikslumas diagnozuojant agresyvius BLK tipus kartais gali būti klaidingai neigiamas, todėl papildomai operacijos metu atliekama ekscizinė biopsija (38). Atliktuose tyrimuose buvo pastebėta, kad apie 33% agresyvių BLK tipų nebuvo diagnozuota atliekant odos dūrio biopsiją (39). Nepaisant šio netikslumo, odos dūrio biopsija yra lengvai atliekama, mažai pažeidžiamas odos vientisumas, išvengiama aplinkinių audinių paraudimo (38). Incizinė ir ekscizinė biopsija labiau naudojamos tuomet, kai kliniškai stebimas išopėjimas, aplinkinių audinių pažeidimas ar reaktyvacija, vizualiai pažeidimo plotas yra platesnis bei gilesnis (36, 40).

Histologija

BLK histologiškai stebimos bazalinės ląstelės, kuriose yra ovalo formos hiperchromatinis, bazofilinis branduolys, su nedaug citoplazmos, aplinkui supančios ritminės naviko ląstelės branduolių lygiavimosi (palisadingo) struktūros, fibromucininė stroma (27, 41). Navikinės bazalinės

ląstelės turi ryšį su epidermiu. Aplinkinis palisadingas yra išskirtinis BLK bruožas, leidžiantis jį atskirti nuo kitų navikų (27). Taip pat histologiškai gali būti stebimos baltymo amiloido nuosėdos, uždegiminių reakcijų sąlygoti komponentai, kalcifikacija, apoptozinės ląstelės (42). Jeigu histologiškai radiniai panašūs į kelis BLK tipus, kurie primena tiek agresyvaus augimo, tiek vangaus, ir juos sudėtinga atskirti, tuomet navikas yra apibūdinamas kaip BLK, turinti mišrų histologinį vaizdą ir apimantis daugiau negu 2 navikinių ląstelių susidarymo mechanizmus tame pačiame pažeidimo plote ar gylyje, pavyzdžiui, paviršinis pažeidimas, siekiantis epidermį su infiltracija dermoje (36).

Histologiškai BLK turi keletą pancitokeratinių žymenų, teigiami šie: MNF116, Citokeratinas 5/6 ir 17. Siekiant tiksliausiai atskirti plokščiųjų ląstelių karcinomą nuo bazalinių ląstelių karcinomos yra naudojamas BerEP4 monokloninis antikūno dažymas (41, 42).

Alter M. *et al.* parašytame straipsnyje išskyrė Pasaulinės Sveikatos Organizacijos (PSO) bazalinių ląstelių karcinomos klasifikaciją pagal histologinį vaizdą:

- Paviršinė bazalinių ląstelių karcinoma;
- Mazginė bazalinių ląstelių karcinoma;
- Mikro – mazginė bazalinių ląstelių karcinoma;
- Infiltracinė bazalinių ląstelių karcinoma;
- Fibroepitelinė bazalinių ląstelių karcinoma;
- Bazalinė karcinoma karcinoma su kompleksine diferenciacija;
- Bazalinė – plokščiųjų ląstelių karcinoma;
- Keratocitinė bazalinių ląstelių karcinoma (42).

GYDYMAS

BLK gydymo tikslas nesiskiria nuo kitų vėžio gydymo tikslų: pašalinti naviką, visiškai išsaugoti pažeistos vietos funkciją, išskirtinai odos vėžiui – išlaikyti kosmetinį, estetinį išvaizdos pasitenkinimą (43, 44). Yra daugybė BLK gydymo būdų tiek konservatyvaus, tiek chirurginio (43). Gydymo būdo pasirinkimą daugiausia lemia naviko recidyvo rizikos įvertinimas. Jeigu nustatoma didelė recidyvo rizika – atitinkamai parenkamas agresyvesnis gydymo metodas. Paties recidyvo rizikos nustatymas apima klasifikaciją tarp mažos ir didelės rizikos. Faktoriai įeinantys į šią klasifikaciją yra: naviko vieta (vidurinė kūno dalis ir galūnės, atskiros veido dalys, pavyzdžiui, skruostai, vokai, nosis, lūpos ir t.t.), dydis (pagal atitinkamą vietą yra nustatyta dydžio limito riba pagal kurią navikas priklausytų mažos arba didelės rizikos grupei), ribos (ribotas, neribotas), navikas pirminis arba recidyvavęs (mažos rizikos grupei priklauso pirminis navikas, didelės rizikos – recidyvavęs navikas), asmens imunosupresiškas (jeigu žmogus imunosupresiškas, jis priskiriamas didelei rizikos grupei), histologiniai radiniai, (didelei rizikos grupei priklauso tipai, kuriems nustatyta agresyvaus augimo forma), naviko gretimų nervinių struktūrų peraugimas – atitinka didelę riziką (37, 43).

Kuomet yra nustatoma maža rizika recidyvuoti BLK, tuomet dažniausiai yra parenkamas elektrodisekacijos ir kiuretažo metodas arba chirurginis pašalinimas. Taip pat šią grupę galima gydyti renkantis vietinį 5% imikvimodo kremą, kriochirurgiją ir fotodinaminę terapiją. Esant didelei rizikai recidyvuoti, taikomas chirurginis naviko pašalinimas, o esant itin aukštai rizikai – Mohs operacinis metodas (43).

I. Chirurginiai metodai

Pirminė bazalinių ląstelių karcinoma

Šis chirurginis šalinimo metodas yra itin efektyvus gydant pirminę BLK, kuri turi mažą recidyvo riziką. Naujausios metodo atlikimo rekomendacijos: naviko šalinimo ribos turėtų būti nustatomos atsižvelgiant į naviko infiltraciją į aplinkinius audinius. Nors literatūroje ir yra pateikiama „teisingų“ naviko šalinimo ribų, gylio rekomendacijų, tačiau periferinės ir giliosios ribos turėtų priklausyti tik nuo anatomicinės vietos. Daugiausia rekomenduojama naviką šalinti, kartu šalinant poodinius riebalus (43, 45). Atliktuose tyrimuose buvo pastebėta, kad kuomet yra nustatomos pirminės naviko ribos ir jas praplėtus 3 – 4 mm į periferiją, 85% atvejų bus pašalintas visas navikas, tuo tarpu, jeigu periferinės ribos būtų praplėtos iki 5 mm, šis skaičius pakiltų iki 95% (43, 44, 46). Tačiau šiuo metodu galima vadovautis diagnozavus tik mažą gerai apribotą naviką. Taip pat buvo pastebėta, kad toks periferinių ribų išplėtimas turi daugiau naudos nepigmentinių BLK tipo atvejams, tuo tarpu pigmentines BLK pakanka šalinti su mažesnėmis periferinėmis ribomis, kadangi šio tipo navikai yra itin gerai riboti, todėl operacijos metu gana nesudėtinga atskirti sveikus audinius nuo pažeistų (43, 45).

Recidyvavusi bazalinių ląstelių karcinoma

Recidyvavusią BLK yra daug sudėtingiau šalinti negu pirminę, kadangi naviko šalinimo ribos platesnės. Daugybę metų yra rekomenduojama periferines ribas praplėsti 5 – 10 mm, nuo tariamųjų naviko ribų. Pasiekiamos geresnės ligos prognozės, mažėja tikimybė tolimesniems recidyvams (45).

Mohs mikrografinis chirurginis metodas

Šis gydymo metodas yra laikomas auksiniu standartu, didelės recidyvo grupės BLK gydyme (21, 46). Operacijos metu šalinamas navikas sveikų audinių ribose, kaip ir anksčiau minėtas metodas, tačiau Mohs operacijos metu sveiki audiniai yra pašalinami mažiausiai (47). Dėl šios priežasties kosmetinės operacijos išeitys yra itin palankios. Įrodyta, jog šis gydymo metodas yra pranašesnis už kitus (48).

Mohs mikrografinis chirurginis metodas yra atliekamas mikroskopo kontrolėje. Pagrindinis privalumas – operacijos metu yra nuolat histologiškai įvertinamos periferinės naviko ribos. Navikas šalinamas po vieną sluoksnį ir kiekviena pašalinta dalis yra tiriama mikroskopu iki tol, kol pasiekiamos sveikų audinių ribos (47). Kadangi šios procedūros metu yra sunaudojami didesni ekonominiai kaštai, ji atliekama tik esant didelei rizikai BLK recidyvuoti. Taip pat yra įrodyta, jog esant mažai rizikai recidyvuoti, gydymas yra lygiai tiek pat efektyvus, kaip naudojant ir kitas, pigesnes technikas bei metodus, kiek naudojant Mohs būdą (44, 48).

II. Destruktyvūs chirurginiai metodai

Elektrodesikacija ir kiuretažas

Šis gydymo metodas yra taikomas esant mažai BLK recidyvo rizikai (44). Pažeidimus, esančius tik epidermyje, ir kurių ribos siekia iki 8 mm – elektrodesikacijos ir kiuretažo metu galima pašalinti net iki 98,8% (49, 50). Pastebėta, jog geriausi gydymo rezultatai gydant elektrodesikacija ir kiuretažu yra sergant paviršine ir mazgine pirmine BLK, navikams esant galūnėse, ant krūtinės, pilvo ir nugaros srityse (48, 51). Tokie gydymo rezultatai yra todėl, kad gydytojai dažniausiai vengia šia procedūra šalinti BLK esančią veide, dėl kosmetinių priežasčių, kadangi itin dažnai susidaro hipopigmentinis randas (50).

Kita priežastis dėl ko nenaudojama veide – šalinant recidyvuotą BLK kiuretažu ir jam vėl pasikartojus, navikas dažnai pradeda augti tarp rando audinių, o tai dažnai nulemia agresyvesnę eigą, ir tokiu atveju reikalingos platesnės ir gilesnės naviko šalinimo ribos. Tai ypač atsilies paciento estetinio poreikio patenkinimui (48).

Kriochirurgija

Kriochirurgija – metodas, paremtas -50°C iki -60°C BLK ląstelių destrukcija (50). Skirtingai negu Mohs metodas, kurio metu navikas šalinamas pasluoksniui, kriochirurgijos metu, auglys naikinamas giliai kartu su aplinkiniais audiniais. Tiesioginis skysto azoto poveikis navikui yra ekstraląstelinio ir intraląstelinio ledo kristalų susidarymas, kurie pažeidžia ne tik aplinkinius audinius, bet ir užšaldo naviką maitinančias kraujagysles (48). Esant mažos rizikos BLK, praplėtus šalinamojo naviko periferines ribas 3 – 5 mm, pasveikimo procentas siekia 94 – 99 % (44).

Kriochirurgijos gydymo metu susidariusios žaizdos dažniausiai sugyja pakankamai gerai ir pacientai kosmetiniais rezultatais būna patenkinti. Tačiau galimas lokalus skausmas dėl procedūros metu naudotos žemos temperatūros, o ilgesnis audinių sveikimo periodas gali turėti įtakos vietinės infekcijos atsiradimui, dėl to gali atsirasti randai, hiperpigmentacija, hipopigmentacija (žemas paciento kosmetinis pasitenkinimas) (52). Yra atliktų tyrimų, kuriuose buvo vertinami ne gydymo efektyvumas, o vien kosmetinės išeitys (48). Esant didelei rizikai BLK recidyvuoti, kartu su kriochirurgija, gydant BLK, buvo taikomi ir kiti gydymo metodai, ieškant optimalaus pasitenkinimo gydymo efektyvumu ir vizualių estetiškumu. Kartu su kriochirurgija taikant ir pažeistų audinių chirurginį šalinimą, ypač veido srityje, buvo nustatytas geresnis gydymo efektyvumo laipsnis, tačiau paciento pooperacinis

kosmetinis pasitenkinimas buvo žemas (52). Esant paciento išsakytam poreikiui kiek įmanoma labiau išsaugoti estetiškumą, kiti autoriai rekomenduoja didelės rizikos recidyvuoti BLK kriochirurginį gydymą kombinuoti kartu su elektrodeseikacija ir kiuretažu, tokiu atveju, paciento kosmetinis pooperacinis pasitenkinimas bus gana aukštas (48). Tačiau toks gydymo efektyvumas bus nepakankamas (48, 52). Dėl šios priežasties, pastarąjį gydymo metodą nerekomenduojama taikyti rutiniškai, nes siekiant išvengti recidyvo, chirurginis gydymo metodas anksčiau ar vėliau vis vien bus reikalingas, ir tokiu būdu kosmetinis paciento pasitenkinimas bus nepakankamas. Tačiau, esant mažai BLK recidyvo rizikai, kriochirurgija yra gan dažnai taikoma. Gydant veide esančią BLK, rekomenduojama atlikti atšaldymo – atšildymo ciklus du kartus, o esant kitose kūno vietose – tris ciklus (48, 49).

Anglies dioksido (CO₂) lazerinė abliacija

CO₂ lazerinė abliacija nėra populiarus gydymo būdas (53). Veikimo principas: CO₂ lazeriai spinduliuoja infraraudonuosius spindulius, tinkamai nukreipiant lazerį, atliekama koaguliacija ir audinių destrukcija. Kadangi vienas iš BLK gydymo tikslų yra išlaikyti paciento kosmetinį pasitenkinimą, taikant šį gydymo metodą, kosmetiniai rezultatai yra itin geri, ypač gydant mažos rizikos BLK (54). 2016 metais atliktame tyrime buvo pastebėta, jog po gydymo atlikus kontrolinį histologinį tyrimą, CO₂ lazerio efektyvumas nėra pakankamas siekiant visiškai pašalinant naviką (53). Dėl šios priežasties siūloma kartu naudoti refleksinę konfokalinę mikroskopiją, kuri leistų geriau vizualizuoti naviko ribas, kontroliuoti visą CO₂ lazerinės abliacijos procedūrą ir įvertinti jos sėkmę. Ši bendra gydymo technika, manoma, galėtų būti naudinga gydant tuos

pacientus, kuriems kosmetiniai aspektai yra itin svarbūs (53, 55).

III. Nechirurginiai gydymo metodai

Vietinė imunoterapija su Imikvimodu

Imikvimodas yra imuninės sistemos moduliacinis vaistas, kuris atsakingas už imuninių ląstelių ir mediatorių aktyvinimą, migraciją ir skatina navikinių ląstelių apoptozę, ir yra patvirtintas Amerikos Maisto ir Vaistų Administracijos (49, 50). 5% Imikvimodo kremo pirminė indikacija yra gydyti anogenitalines karpas, tačiau 2004 metais buvo patvirtinta nauja indikacija – paviršinių bazalinių ląstelių karcinomos gydymas, esant mažai BLK rizikai recidyvuoti, taip pat pacientams, kuriems anksčiau jau buvo gydytas pirminis BLK (56). Tai yra alternatyvus gydymas, kurio dėka galima išvengti chirurginių procedūrų, ypač pacientams, kuriems chirurginės intervencijos nėra indikuotinos, pavyzdžiui, esant poliligotumui ir polifarmacijai vyresniame amžiuje (50, 56). Alessi S. S. *et al.* atliktoje studijoje buvo pastebėta, jog gydant paviršinį BLK ar mazginį BLK, gydymo efektyvumas siekė virš 85% geros būklės pacientams (56). Didžiausias 5% Imikvimodo kremo privalumas – neabejotinai puikūs kosmetiniai rezultatai, tačiau galimos alerginės odos reakcijos arba nevisiškai pašalintas navikas (49). Rekomenduojamas naudojimo būdas: kremą tepti ant pažeistos vietos vakare prieš miegą, ryte būtina nuplauti, tepama 5 dienas per savaitę apie 6 – 12 savaitių (44).

Fotodinaminė terapija

Fotodinaminės terapijos veikimas pagrįstas fotocheminėmis reakcijomis tarp šviesos, molekulinio deguonies ir fotosensoriaus. Šios reakcijos metu susidaro reaktyvusis deguonis. Tam

tikri jo tipai, skatina audinių, ląstelių destrukciją šiais būdais: tiesiogiai žalodamas ląsteles ar audinius ir juos supančias kraujagysles, taip pat aktyvina uždegime dalyvaujančias medžiagas ir imuninį atsaką (37, 57). Šis gydymo metodas turi teigiamą atsaką gydant mažos rizikos paviršines ir mazgines BLK (44). Tačiau jis turi daugybę pašalinių reakcijų, pavyzdžiui, antrinė odos iritacija, kraujavimas. Daugumoje Europos šalių, fotodinaminė terapija, yra taikoma asmenims, kuriems chirurginės procedūros kontraindikuotinos arba yra siekiama geresnių kosmetinių rezultatų (37, 57). Didžiausias privalumas – didelis paciento kosmetinis pasitenkinimas, pagrindinis trūkumas – galimas dažnesnis BLK recidyvas (apie 30% atvejų) negu taikant chirurginį gydymo metodą (49).

Radioterapija

Radioterapija, kaip ir chirurginis gydymo metodas yra skirtas dažniausiai gydyti asmenis, sergančius didelės rizikos BLK (58). Senyvo amžiaus asmenis, kuriems kiti gydymo metodai yra kontraindikuotini, kuomet BLK yra progresavusi iki tokio lygio, jog chirurginis gydymo metodas yra neįmanomas, radioterapija tampa paliatyvaus gydymo būdu (59). Deja, radioterapija turi daugybę pašalinių reakcijų, tokių kaip dermatitas, odos ir paodžio nekrozė, sveikų aplinkinių audinių supiktybėjimas (dažniau jaunesniems asmenims), „radiaciniai“ randai (60, 61). Yra atlikti keli tyrimai, kurių metu buvo vertinama subjektyvi paciento nuomonė apie randus po chirurginio naviko šalinimo ir radioterapijos. Vis dėlto, kosmetinis pacientų pasitenkinimas buvo žemas abejais atvejais (61).

Gydymas interferonų preparatais

Interferonai yra natūraliai žmogaus organizme esantys baltymai, kurie išskirti

dalyvauja imuniniame atsake, esant uždegiminiam procesui. Yra išskiriama I, II ir III tipo interferonai. I tipo interferonų sukeliama poveikis BLK apima antiproliferacinį, proapoptozinį ir imunomoduliacinį efektą, kurių dėka interferonus galima naudoti, kaip injekciją gydyti BLK pacientams, kuriems negalimas chirurginis gydymas dėl išsekusių homeostazinių rezervų (62). Atliktuose tyrimuose pastebėta, kad gydymas interferonu yra veiksmingas tik sergant mažos rizikos BLK. HEBERPAG yra vienas iš interferonų preparatų atstovų, kuris pirmą kartą užregistruotas 2008 metais Kuboje ir yra indikuotinas gydyti bet kurį BLK tipą (ypač adjuvantinėje terapijoje), nepriklausomai nuo naviko dydžio ir vietos (63). HeberFERON yra naujos kartos interferonas, turintis platesnį vartojimo būdų pasirinkimą. Įrodyta, jog jis yra saugesnis paciento organizmui, geriau toleruojamas, turi potencialiai didesnę antinavikinį poveikį (64).

Gydymas SMO inhibitoriais

2012 m. sausio mėnesį Amerikos Maisto ir Vaistų Administracija patvirtino du SMO inhibitorių atstovus: Vismodegibą ir Sonidegibą (1, 50). Šis gydymo metodas nėra rutiniškai taikomas dėl kelių priežasčių: pirmiausia, viena iš jo indikacijų yra gydyti pažengusių BLK, tuo tarpu esant aukšto lygio diagnostinėms galimybėms ir dėl paties vėžio ypatumų, pažengęs BLK pasitaiko retai (65). Nors SMO inhibitorių veikimo mechanizmas yra paremtas Hedgehog kelio inhibavimu, jo efektyvumas vis dar yra tiriamajame lygmenyje ir naudojamas tik pavieniais atvejais (65, 66). Vis dėlto, manoma, jog ateityje šie inhibitoriai leis išvengti invazinio (operacinio) gydymo metodo. Šis gydymo metodas reikalauja nuolatinio monitoravimo tiriant bendrą kraujo vaizdą, ypatingą dėmesį skiriant kepenų ir inkstų funkciją atspindinčius rodiklius (65). Nustojus

vartoti SMO inhibitorių preparatą, kiek daugiau negu pusei pacientų, pasireiškia šalutinės vaisto nutraukimo reakcijos: dispepsija, alopecija, diarėja, bendras nuovargis, raumenų spazminis skausmas (50, 67). Šiuo metu Vismodegibas vartojamas esant išplitusiai BLK, recidyvavusiai BLK po chirurginio gydymo, ir asmenims, kuriems chirurginis bei radioterapinis gydymas yra kontraindikuotinas, ypač senyvo amžiaus žmonėms (49).

PROGNOZĖ

Asmenų, sergančių BLK ligos prognozė yra labai gera. Išgyvenamumo lygis aukštas tiems, kuriems nepasireiškė metastazės. Dėl šiuolaikinių gydymo technologijų įvairovės, išsaugomas estetinis odos vaizdas, dėl to nenukenčia ir gyvenimo kokybė (37, 48).

Nors BLK auga itin lėtai, laikui bėgant, negydoma liga, gali sukelti tų organų ar jų sistemų funkcijų sutrikimus, kur navikas perauga arba išplinta. Dažniausiai metastazuoja į sritinius limfmazgius, plaučius ir kaulus. Siekiant išvengti BLK, ypatingą dėmesį reikėtų skirti koreguojamųjų rizikos veiksnių šalinimui ir ankstyvajai diagnostikai, atliekant prevencinius tyrimus (48).

LITERATŪROS SĄRAŠAS:

1. Marzuka AG, Book SE. Basal Cell Carcinoma: Pathogenesis, Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Histopathology, and Management. *Yale J Biol Med.* 2015; 88(2): 167-179.
2. Eva van L, Klara M, Krekels G, Roozeboom M, Ostertag J, Dirksen C, Steijen P, Neumann M, Nelemans P, Kelleners-Smeets N. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer* 2014; 50(17): 3011-3022.
3. Didona D, Paolino G, Bottoni U, Cantisani C. Non melanoma Skin Cancer Pathogenesis Overview. *Biomedicines* 2018; 6(1):6.
4. Bakshi A, Chaudhary S. C, Rana M, Elmets C. A, Athar M. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. *Mol Carcinog* 2017; 56(12): 2543-2557.
5. Pellegrini C, Maturo G. M, Nardo L. D, Ciciarelli V, Garcia-Rodrigo C. G, Fagnoli C. M. Understanding the Molecular Genetics Of Basal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(11): 2485.
6. Goppner D, Leverkus M. Basal Cell Carcinoma: From the Molecular Understanding of the Pathogenesis to Targeted Therapy of Progressive Disease. *J Skin Cancer* 2011.
7. "Skin Cancer Foundation." Basal Cell Carcinoma (BCC). *Skin Cancer Foundation* 2013.
8. Mohan S. V, Chang A. L. S. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep.* 2014; 3(1): 40-45.
9. Weinstock M. A, Fisher D. E. Indoor ultraviolet tanning: what the data do and do not show regarding risk of melanoma and keratinocyte malignancies. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010; 8(8): 867-872.
10. Nan H, Kraft P, Hunter D. J, Han J. Genetic variants in pigmentation genes, pigmentary phenotypes, and risk of skin cancer in Caucasians. *Int J Cancer.* 2009; 125(4): 909-917.

11. Wu T. P, Stein J. A. Nonmelanoma skin cancer in young women. *J Drugs Dermatol.* 2013; 12(5): 568–572.
12. Chren M. M, Linos E, Torres J. S, Stuart S. E, Parvataeni R, Boscardin W.J. Tumor recurrence five years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(5): 1188–1196.
13. Danial C, Lingala B, Balise R, Oro A. E, Reddy S, Colevas A, Chang A. L. Markedly improved overall survival in 10 consecutive metastatic basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2013; 169(3): 673-676.
14. Moser S, Borm J, Mihic-Probst D, Jacobsen C, Kruse Gujer A. L. Metastatic basal cell carcinoma: report of a case and review of the literature. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2014; 117(2): e79-e82.
15. Wehner M. R, Shive M. L, Chren M. M, Han J, Quershi A. A, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e5909.
16. Gordon R. Skin Cancer: An Overview of Epidemiology and Risk Factors. *Seminars in Oncology Nursing* 2013; 29(3): 160-169.
17. Ferrucci L. M, Cartmel B, Molinaro A. M, Leffell D. J, Bale A. E, Mayne S. T. Indoor tanning and risk of early-onset basal cell carcinoma. *J am Acad Dermatol.* 2012; 67(4): 552-562.
18. Lim J. L, Stern R. S. High Levels of Ultraviolet B Exposure Increase the Risk of Non-Melanoma Skin Cancer in Psoralen and Ultraviolet A-Treated Patients. *J Invest Dermatol.* 2005; 124(3): 505-513.
19. Teglund S, Toftgard R. Hedgehog beyond medulloblastoma and basal cell carcinoma. *Biochimica et Biophysica Acta* 2010; 1805(2): 181–208.
20. Reifemberger J, Wolter M, Knobbe C. B, Kohler B, Schonicke A, Scharwachter C, Kumar K, Blaschke B, Ruzicka T, Reifemberger G. Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol.* 2005; 152(1): 43-51.
21. Angus J. Diagnosis and management of nonmelanoma skin cancer. *Prescriber* 2017; 28(5): 33-40.
22. Berking C, Hauschild A, Kolbl O, Mast G, Gutzmer R. Basal Cell Carcinoma – Treatments for the Commonest Skin Cancer 2014; 112(22): 389-395.
23. Hirai Y, Noda A, Kodama Y, Cordova K. A, Cullings H. M, Yonehara S, Fujihara M, Moriwaki S, Nishigori C, Mabuchi K et al. Increased risk of skin cancer in Japanese heterozygotes of xeroderma pigmentosum group A. *J Hum Genet.* 2018; 63(11): 1181-1184.
24. Castori M, Morrone A, Kanitakis J, Grammatico P. Genetic skin diseases predisposing to basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol.* 2012; 22(3): 299-309.
25. Padoveze E. H, Chiacchio N. D, Ocampo-Garza J, Cernea S. S, Belda W, Sotto M. N. Macrophage subtypes in recurrent nodular basal cell carcinoma after Mohs micrographic surgery. *Int J Dermatol.* 2017; 56(12): 1366-1372.
26. Cameron M. C, Lee E, Hibler B. P, Giordano C. N, Barker C. A, Mori S, Cordova M, Nehal K. S, Rossi A. M.

- Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80(2): 321-339.
27. Cameron M. C, Lee E, Hibler B. P, Barker C. A, Mori S, Cordova M, Nehal K. S, Rossi A. M. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80(2): 303-317.
28. Pan Y, Chamberlain A. J, Bailey M, Chong A. H, Hasket M, Kelly J. W. Dermatoscopy aids in the diagnosis of the solitary red scaly patch or plaque – features distinguishing superficial basal cell carcinoma, intraepidermal carcinoma, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59(2): 268-274.
29. Inamura Y, Imafuku K, Kitamura S, Hata H, Shimizu H. Morpheic basal cell carcinoma with ring-form ulceration. *Int J Dermatol.* 2016; 55(7): e415-e416.
30. Deepadarshan K, Mallikarjun M, Abdu N. N. Pigmented Basal Cell carcinoma: A Clinical Variant, Report of Two Cases. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7(12): 3010-3011.
31. Jain M, Madan N. K, Agarwal S, Singh S. Pigmented basal cell carcinoma: Cytological diagnosis and differential diagnoses. *J Cytol.* 2012; 29(4): 273-275.
32. Kececi Y, Argon A, Kebat T, Sir E, Gungor M, Vardar E. Basosquamous carcinoma: Is it an aggressive tumor? *J Plast Surg Hand Surg.* 2015; 49(2): 107-111.
33. Altamura D, Menzies S. W, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer H. P, Sera F, Avramidis M, DeAmbrosis K, Fagnoli M. C, Peris K. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: Morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62(1): 67-75.
34. Husein-ElAhmed H. Sclerodermiform basal cell carcinoma: how much can we rely on dermatoscopy to differentiate from non-aggressive basal cell carcinomas? Analysis of 1256 cases-. *An Bras Dermatol.* 2018; 93(2): 229-232.
35. Sonthalia S, Kaliyadan F. Dermoscopy Overview and Extradiagnostic Applications. *StatPearls* 2019.
36. Haws A. L, Rojano R, Tahan S. R, Phung T. L. Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66(1): 106-111.
37. Tanese K. Diagnosis and Management of Basal Cell Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2019; 20(2): 13.
38. Kadouch D. J, Leeftang M. M, Elshot Y. S, Longo C, Ulrich M, van der Wal A. C, Wolkerstorfer A, Bekkenk M. W, de Rie M. A. Diagnostic accuracy of confocal microscopy imaging vs. punch biopsy for diagnosing and subtyping basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(10): 1641-1648.
39. Roozeboom M. H, Mosterd K, Winnepenninckx V. J, Nelemans P. J, Kelleners-Smeets N. W. Agreement between histological subtype on punch biopsy and surgical excision in primary basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(7): 894-898.
40. Harvey N. T, Chan J, Wood B. A. Skin biopsy in the diagnosis of neoplastic skin disease. *Aust Fam Physician.* 2017; 46(5): 289-294.

41. Mackiewicz-Wysocka M, Bowszyc-Bmochowska M, Strzelecka-Weklar D, Danczak-Pazdrowska A, Adamski Z. Basal cell carcinoma – diagnosis. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2013; 17(4): 337-342.
42. Alter M, Hillen U, Leiter U, Sasche M, Gutzmer R. Current diagnosis and treatment of basal cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015; 13(9): 863-865.
43. Bichakjian C. K, Aasi S. Z, Alam M, Lurie H. R, Andersen J. S, Blitzblau R, Bordeaux J, Bowen G. M, Chen P. L, Contreras C. M. Basal Cell Skin Cancer. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* 2018.
44. Kim D, Kylee J. B, Kus B. S, Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review. *Hematology/Oncology Clinics Of North America* 2019; 33(1): 13-24.
45. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N, BCC subcommittee of Guidelines Committee of the European Dermatology Forum. Update of the European Guidelines for basal cell carcinoma management*. *Eur j Dermatol*. 2014; 24(3): 312-329.
46. Cole S. J, Howes R, Meehan C, Cole R. High-risk basal cell carcinoma excision in primary care: a retrospective observational study of compliance with NICE guidance. *BMJ Open*. 2018; 8(11).
47. Wong E, Axibal E, Brown M. Mohs Micrographic Surgery. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America* 2019; 27(1): 15-34.
48. Telfer N. R, Colver G. B, Morton C. A. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2008; 159(1): 35-38.
49. Wiznia L. E, Federman D. G. Treatment of Basal Cell Carcinoma in the Elderly: What Nondermatologists Need to Know. *Am J Med*. 2016; 129(7): 655-660.
50. McDaniel B, Badri T. Basal Cell Carcinoma. *StatPearls* 2018.
51. Rodriguez-Vigil T, Vazquez-Lopez F, Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(1): 91-95.
52. Tchangué-Fossuo C. N, Eisen D. B. A systematic review on the use of cryotherapy versus other treatments for basal cell carcinoma. *Dermatol Online J*. 2018; 24(11).
53. Hibler B. P, Sierra H, Cordova M, Philips W, Rajadhyaksha M, Nehal K. S, Rossi A. M. Carbon Dioxide Laser Ablation of Basal Cell Carcinoma with Visual Guidance by Reflectance Confocal Microscopy: A Proof of Principle pilot Study. *Br J Dermatol*. 2016; 174(6): 1359-1364.
54. Humphreys T. R, Malhotra R, Scharft M. J, Marcus S. M, Starkus L, Calegari K. Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma In Situ With a High-Energy Pulsed Carbon Dioxide Laser. *Arch Dermatol*. 1998; 134(10): 1247-1252.
55. Sierra H, Damanpour S, Hibler B, Nehal K, Rossi A, Rajadhyaksha M. Confocal Imaging of Carbon Dioxide Laser-Ablated Basal Cell Carcinomas: An Ex-vivo Study on the Uptake of Contrast Agent and

- Ablation Parameters. *Lasers Surg Med.* 2016; 48(2): 133-139.
56. Alessi S. S, Sanches J. A, de Oliveira W. R, Messina M. C, de Almeida Pimentel E. R, Neto C. F. Treatment of cutaneous Tumors with Topical 5% Imiquimod Cream. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(10): 961-966.
57. Straten D, Mashayekhi V, Brujin H, Oliveira S, Robinson D, Hamblin M. Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions. *Cancers (Basel)* 2017; 9(2): 19.
58. Rishi A, Huang S, O'Sullivan B, Goldstein D. P, Lu L, Ringash J, Waldron J, Wells W, Sun A, Hope A, et al. Outcome following radiotherapy for head and neck basal cell carcinoma with „aggressive“ features. *Oral Oncol.* 2017; 72: 157-164.
59. Piccinno R, Bernardon S, Gaiiani F. M, Rozza M, Caccialanza M. Dermatologic radiotherapy in the treatment of extensive basal cell carcinomas: a retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2017; 28(5): 426-430.
60. Puig S, Berrocal A. Management of high-risk and advanced basal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2015; 17(7): 497-503.
61. Cho M, Gordon L, Rembielak A, Woo T. C. Utility of radiotherapy for treatment of basal cell carcinoma: a review. *Br J Dermatol.* 2014; 171(5): 968-973.
62. Ismail A, Yusuf Nabih. Type I interferons: Key Players in Normal Skin and Select Cutaneous Malignancies. *Dermatol Res Pract.* 2014: 2014.
63. Bello-Rivero I, Garcia-Vega Y, Valenzuela-Silva C, Bello-Alvarez C, Vazquez-Blomquist D, Lopez-Saura P. Development of a new formulation of interferons (HEBERPAG) for BCC treatment. *Journal of Cancer Research & Therapy* 2013; 1(10): 235-243.
64. Bello-Rivero I, Garcia-Vega Y, Duncan-Roberts Y, Vazquez-Blomquiste D, Santana-Milian H, Besada-Perez V, Rios-Cabrera M. HeberFERON, a new formulation of IFNs with improved pharmacodynamics. Perspective for cancer treatment. *Semin Oncol.* 2018; 45(1-2): 27-33.
65. Fecher L. A, Sharfman W. H. Advanced basal cell carcinoma, the hedgehog pathway, and treatment options – role of smoothed inhibitors. *Biologics.* 2015; 9: 129-140.
66. Bakshi A, Chaudhary S. C, Rana M, Elmets C. A, Athar M. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. *Mol Carcinog.* 2017; 56(12): 2543-2557.
67. Sekulic A, Migden M. R, Basset-Seguín N, Garbe C, Gesierich A, Lao C. D, Miller C, Mortier L, Murrel D. F, Hamid O, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer.* 2017; 17: 332.