

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Conservative management of skin cancer and reconstructive surgery - literature review

Nojus Mūras¹

¹*Faculty of Medicine, Lithuanian University of Health Sciences. Kaunas, Lithuania*

Abstract

Introduction. Skin cancer is a common malignancy with increasing incidence. It typically begins in the epidermis and appears in three main forms: basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma. In Lithuania, around 1,800 cases are diagnosed annually, including 400 melanomas, with 15% in advanced stages. While surgery is the gold standard, non-surgical options like radiotherapy, photodynamic therapy, and topical medications are increasingly used for smaller, superficial, or specific tumor types

Objective. To review literature on conservative treatment and reconstructive surgery for skin cancer

Methods. A literature review was conducted using the PubMed database with keywords: "Dermatology," "Treatment," "Skin," "Cancer," "Reconstructive," and "Surgery."

Results. Surgery remains the main approach for skin cancer, with linear closure, skin grafting, and tissue transfer commonly used. Linear closure is suited for small defects, while grafting is used for larger areas. More complex cases may require local or regional flaps, such as the paramedian forehead flap for nasal reconstruction. Non-surgical methods include radiotherapy and photodynamic therapy, while topical agents like 5-fluorouracil, imiquimod, and retinoids are not routinely chosen.

Conclusions. Treating facial skin cancer requires a careful choice and combination of surgical and non-surgical methods, based on patient condition, tumor type, and location. Surgical techniques remain preferred for functional and cosmetic outcomes, while radiotherapy and photodynamic therapy are selected when surgery is unsuitable. Local drugs are usually used especially in cases of basal cell carcinoma.

Keywords: dermatological, treatment, skin, cancer, reconstructive, surgery.

Odos vėžio konservatyvus gydymas bei rekonstrukcinė chirurgija - literatūros apžvalga

Nojus Mūras¹

¹*Medicinos fakultetas, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kaunas, Lietuva*

Santrauka

Įvadas. Odos vėžys yra viena dažniausių onkologinių ligų, kurios paplitimas sparčiai auga. Šis piktybinis navikas, dažniausiai prasidedantis epidermyje, turi tris pagrindines formas: bazinių ląstelių karcinoma, plokščialąstelinė karcinoma ir melanoma. Lietuvoje kasmet diagnozuojama apie 1800 odos vėžio atvejų, iš jų 400 – melanomos, o net 15 % atvejų nustatomi pažengusiose stadijose. Nors chirurginis gydymas išlieka aukso standartas, ne chirurginės alternatyvos, tokios kaip spindulinė terapija, fotodinaminė terapija ir vietiniai vaistai, vis dažniau naudojamos mažiems, paviršiniams ar specifinių tipų navikams gydyti.

Tikslas. Išanalizuoti ir apibendrinti literatūrą apie odos vėžio konservatyvų gydymą ir rekonstrukcinę chirurgiją.

Metodai. Atlikta literatūros apžvalga naudojant PubMed duomenų bazę, naudojant raktažodžius: „Dermatologija“, „Gydymas“, „Oda“, „Vėžys“, „Rekonstrukcinis“, „Chirurgija“.

Rezultatai. Chirurginis gydymas išlieka pagrindinė odos vėžio gydymo forma, o dažniausiai naudojami metodai – linijinis užsiūvimas, odos persodinimas ir audinių perkėlimas. Mažiems defektams tinkamas linijinis uždarymas, o didesniems – pilno ar dalinio storio odos persodinimas. Sudėtingesniais atvejais naudojami vietiniai ar regioniniai lopai, tokie kaip paramedianinis kaktos lopas, ypač nosies rekonstrukcijai. Dažniausiai naudojami nechirurginiai metodai yra spindulinė ir fotodinaminė terapija. 5-fluorouracilas, imikvimodas ir retinoidai nėra rutiniai gydymo pasirinkimai.

Išvados. Veido odos vėžio gydymas reikalauja kruopštaus chirurginių ir ne chirurginių metodų pasirinkimo ir jų derinimo, atsižvelgiant į paciento būklę, naviko tipą bei lokalizaciją. Chirurginis gydymas išlieka aukso standartu ir pasirenkamas dažniausiai. Geriausiems funkciniais bei kosmetiniams rezultatams naudojamas linijinis uždarymas, odos persodinimas ir audinių perkėlimas. Kai chirurgine intervencija nėra tinkama, arba chirurginius metodus neleidžia paciento amžius dažniausiai renkamosi iš spindulinės ir fotodinaminės terapijos. Vietiniai vaistai dažniau pasirenkami bazinių ląstelių karcinomos atvejais.

Raktažodžiai: dermatologinis, gydymas, oda, vėžys, rekonstrukcinis, chirurgija

1. Įvadas

Odos vėžys – navikas, apibrėžiamas kaip nekontroliuojamas nenormalių odos ląstelių dauginimasis. Trys pagrindinės odos vėžio rūšys yra bazinių ląstelių karcinoma (BCC), plokščialastelinė karcinoma (SCC) ir melanoma. Nacionalinio Vėžio Instituto duomenimis, kasmet Lietuvoje diagnozuojama apie 1800 naujų odos vėžio atvejų [1], iš kurių apie 400 – melanomos atvejų [2]. 41,8 proc. melanomos ir 53,3 proc. BCC bei SCC navikų Lietuvoje diagnozuojami pirmos stadijos [2]. Visgi, net 15 proc. melanomos atvejų nustatomi trečioje ar ketvirtoje stadijoje.

Odos vėžys yra viena iš labiausiai pavojingų šio dešimtmečio vėžio formų ir penkta pagal dažnumą vėžio forma pasaulyje [3]. Pagal 2022 metų duomenis, odos vėžio atvejų skaičius yra didžiausias JAV (101 388 atvejai; 16,5 atvejo 100 000 gyventojų), Vokietijoje (21 976 atvejai; 12,1 atvejo 100 000 gyventojų), Jungtinėje Karalystėje (19 729 atvejai; 15,3 atvejo 100 000 gyventojų) ir Australijoje (16 819 atvejų; 37 atvejai 100 000 gyventojų). Atsiranda spėjimų, kad odos vėžys ateinančiais dešimtmečiais taps pagrindine mirtingumo priežastimi, aplenkdamas širdies ligas, ir taps didžiausia kliūtimi ilginant gyvenimo trukmę [4]. BCC ir SCC priskiriamos nemelanominiams odos vėžiams (angl. NMSC – non-melanoma skin cancer), dažniausiai sukeltiems ilgalaikio ultravioletinių (UV) spindulių poveikio. BCC pasižymi lėtu augimu ir retai metastazuoja, dažniausiai pasireiškia kaip mazginis darinys [5]. Tuo tarpu SCC yra agresyvesnė ir gali įsiskverbti į gilesnius audinius arba metastazuoti [6]. Šių piktybinių navikų gydymo pagrindas yra chirurginis pašalinimas, o Mohs'o mikrochirurginė technika tapo aukso standartu gydant didelės rizikos pažeidimus dėl geros

kraštų kontrolės ir aplinkinių audinių išsaugojimo [7].

Melanoma yra piktybinis navikas, kilęs iš melanocitų ir pasižymintis didesne metastazavimo rizika [8]. Ankstyvoje diagnostikoje yra itin svarbu nustatyti invazijos gylį (Breslow gylį) ir išopėjimo stadiją, kadangi tai yra pagrindiniai ligos prognostiniai veiksniai [9]. Melanomos gydymo modelis apima plačią vietinę eksciziją ir artimiausių limfmazgių biopsiją, siekiant įvertinti regioninį mazgų įsitraukimą. Pažengusiems atvejams sisteminės terapijos, tokios kaip taikinių terapijos (pvz., BRAF ir MEK inhibitoriai) ar imunoterapijos (pvz., PD-1/PD-L1 inhibitoriai), taikymas reikšmingai padidina pacientų išgyvenamumą [10,11].

Rekonstrukcinė chirurgija yra svarbi, siekiant atkurti tiek funkcinius, tiek estetinius rezultatus. Tokios technikos kaip vietiniai lopai, odos transplantatai ir audinių išplėtimas atsižvelgiant į defekto dydį, vietą bei paciento anatomines ir fiziologines ypatybes [12]. Vietiniai atvartai (angl. flaps), įskaitant pažangiuosius ir rotacinius atvartus, yra pirmo pasirinkimo gydymo galimybės dėl galimybės išnaudoti aplinkinį audinį defektui padengti, taip minimalizuojant randus [12].

2. Metodai: Atlikta literatūros apžvalga naudojant PubMed duomenų bazę, naudojant raktažodžius: „dermatologija“, „gydymas“, „oda“, „vėžys“, „dekonstrukcinis“, „Chirurgija“. Analizei buvo pasirinkti anglų kalba parašyti straipsniai, paskelbti 2014-2024 metais.

3. Rezultatai

Vietinis odos vėžio gydymas apima įvairias nechirurgines metodikas, kurios efektyviai naikina navikines ląsteles, tausojant aplinkinius

audinius. Vietinis gydymas dažnai naudojamas pradinėse vėžio stadijose ir esant paviršiniams navikams, siekiant užtikrinti kuo mažesnę šalutinį poveikį ir greitą gijimą.

3.1. Vietinės gydymo galimybės

5-fluorouracilas

Dažnai naudojamas paviršinių bazinių ląstelių karcinomos (BCC) vietinis gydymas yra 5-fluorouracilas (5-FU). 5-FU yra chemoterapinis vaistas, žinomas kaip pirimidino analogas, kuris veikia inhibuojant fermento timidilato sintazės veiklą, naudojant kofaktorių, vadinamą 5,10-metilentetrahidrofolatu [13]. Timidinas yra būtinas DNR replikacijai, todėl jam sutrikus sukeliama ląstelių apoptozė [14]. 5-FU yra pirmasis vietinis gydymas, kurį FDA (angl. Food and Drug Administration) patvirtino kaip tinkamą paviršinei bazinių ląstelių karcinomai gydyti. Tarp įvairių galimų formų dažniausiai naudojamas ir tarptautiniu mastu patvirtintas yra 5% kremas [14]. Minėto vaisto efektyvumas yra plačiai ištirtas. 29 pacientams su histologiškai patvirtinta BCC ant galūnių arba liemens buvo taikomas 5% 5-FU kremas, kuris buvo naudojamas (tepamas) 2k. per dieną iki 12 sav. [15]. Remiantis histopatologiniu įvertinimu, 27 iš 29 atvejų (93%) pilnai regresavo [14]. Didesnis atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 601 histologiškai patvirtinti BCC pacientai, lygino 5-FU su fotodinamine terapija naudojant metilaminolevulino rūgštį (MAL) ir vietinį imikvimodą (IMQ) [16]. FDT buvo tiriama naudojant 2 seansus su savaitės pertrauka, imikvimodas tepamas 1 k. per dieną, 5 d. per savaitę 6 sav., o 5-FU tepamas 2 k. per dieną 4 sav. Pakartotinis įvertinimas buvo atliktas praėjus 3 ir 12 mėnesių po gydymo pabaigos. Rezultatai parodė, kad 80,1% pacientų, gydytų

5-FU pilnai pasveiko, gydytų imikvimodų - 83,4%, o gydytų FDT – 72,8 proc. Nustatyta, kad 5-FU nėra statistiškai reikšmingai prastesnis už FDT, o IMQ pasirodė net reikšmingai efektyvesnis už FDT gydant BCC. Tiek IMQ, tiek 5-FU sukėlė mažiau sunkių nepageidaujamų reakcijų, palyginti su FDT. Kitas tyrimas, kuriame dalyvavo 932 dalyviai, parodė, kad tepant 5% 5-FU kremą 2 k. per dieną 4 sav., aktinės keratozes pažeidimai gali išnykti vidutiniškai 38% (palyginti su 17 % placebo grupėje.) Be to, pacientams, gydytiems 5-FU, ilgalaikės stebėsenos metu (daugiau nei 42 mėn.) prireikė statistiškai reikšmingai mažiau vietinių gydymo procedūrų [17]. Kaip minėta, klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojamas 5% 5-FU kremas, tačiau mažos apimties tyrime su 21 pacientu buvo nustatyta, kad kasdienis 0,5% 5-FU naudojimas per 4 savaites buvo toks pat efektyvus kaip 5% 5-FU, kai jis buvo tepamas du kartus per dieną tiek pat laiko – net 67% pažeidimų buvo sumažinti naudojant 0,5% kremą, palyginti su 47% naudojant 5% kremą. Mažesnė koncentracija (0,5%) buvo geriau toleruojama, sukėlė mažiau skausmo, paraudimo ir sudirginimo [18]. Taip pat tiriama kombinuotos terapijos. Viena iš jų – 0,5% 5-FU kartu su 10% salicilo rūgštimi, kuri parodė gerus rezultatus gydant aktines keratozes (AK) ant veido ir galvos odos. Naujausiame atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime ši kombinacija leido visiškai išgydyti 55,4% pacientų, turinčių I ir II laipsnio pažeidimus, palyginti su vos 15,1% placebo grupėje [19].

Imikvimodas (IMQ)

Imikvimodas (IMQ), imidazochinolono nukleozidų analogas, iš pradžių buvo sukurtas slopinti herpes simplex viruso replikaciją ir yra pagrįstas adenino dariniu [20]. Kaip

imunomodulatorius veikia kaip tollo tipo receptorių (TLR) 7 ir 8 agonistas, randamas antigenus pateikiančiose ląstelėse, tokiose kaip dendritinės ląstelės ir makrofagai [21]. Ši aktyvacija skatina citokinių, tokių kaip TNF, IFN γ ir IL, išsiskyrimą, stiprinant tiek įgimtą, tiek įgytą imuninį atsaką ir galimai turi antiangiogeninį poveikį [22].

JAV maisto ir vaistų administracija 2004 metais patvirtino 5% IMQ kremą akčininei keratozei ir paviršinei bazinių ląstelių karcinomai gydyti, kai chirurgija nėra indikuojama. Iki šiol tai yra vienintelė patvirtinta koncentracija BCC gydymui [23]. Gydymo režimas apima kremo tepimą 5 k. per savaitę 6 savaites [24]. Ankstyvieji tyrimai parodė 82% išgyjimo dažnį, kai kremas buvo tepamas 5 k. per savaitę, ir 79% išgyjimo dažnį, kai kremas buvo tepamas 7 k. per savaitę [24]. Naujausi duomenys, paremti daugiau nei 100 paviršinių bazinių ląstelių karcinomos atvejų, parodė, kad po vienerių metų 83,5% pacientų buvo be ligos, o po penkerių metų – 80,5% [31]. Kitas tyrimas nustatė, kad po trejų metų 85,1% paviršinės BCC ir 81,8% mazginės BCC atvejų buvo išgydyti, o po penkerių metų atitinkamai 83,8% ir 81,1% [26]. Nors minėti rezultatai iš pirmo žvilgsnio atrodo tikrai įspūdingai, iš kitos pusės, žinant, kad chirurginio pašalinimo veiksmingumas siekia apie 98 procentus, pastarasis metodas lieka vis tik ženkliai veiksmingesnis [25]. Chirurginio metodo 5 metų išgyvenamumas taip pat geresnis - siekia net 97,7 proc prieš 82,5 proc. Pirmą kartą imikvimodas (IMQ) lentigo melanomai (s. šlakų tipo melanomai) gydymui buvo panaudotas dar 2000 m., - naudojant imikvomodą 3 k. per sav. 7 mėn.. Pacientui lentigo melanoma visiškai regresavo (per gydymo laiką) ir po 9 mėn. sekimo recidyvų nebuvo nustatyta [27]. Vėlesni tyrimai parodė,

kad 93–100% pacientų, gydytų nuo šlakų tipo melanomos ar melanomos *in situ* kasdieniniu IMQ naudojimu 5–13 savaites, visiškai išsigydydė [28]. Nors daugumoje tyrimų buvo naudojamas IMQ kursas bent 12 sav. (kaip ir klinikinėje praktikoje), tačiau trumpesnis, 6 savaitių, režimas (5–7 dienos per savaitę) rodo 75% pažeidimų ploto atsaką [29]. Kai kurie atvejai parodė veiksmingumą naudojant sumažintą gydymo dažnį, pavyzdžiui, pacientui, gydytam kas trečią dieną 6 sav., buvo pasiekta visiška regresija ir nestebėta recidyvų [30, 31]. IMQ taip pat buvo naudojamas melanoma *in situ* likučiams po operacijos pašalinti. IMQ naudojimas 3 k. per sav. iki 12 sav. parodė, kad 91% pacientų nenustatyta ligos atsinaujinimo per stebėjimo laiką [32]. Dviem pacientams, kurie po operacijos (dėl blogos operacinės žaizdos kraštų kontrolės) turėjo likutinę melanoma *in situ* taip pat pavyko visiškai išsigydyti IMQ pagalba [33]. IMQ buvo tiriamas kaip adjuvantinė terapija melanomai gydyti. Viename tyrime 5 iš 9 melanomos pacientų (svarbu paminėti, kad mokslininkų melanoma apibūdinta, melanoma su “in-transit” metastazėmis: tai yra metastazių tipas, kai odos vėžys plinta per limfagyslę ir pradeda augti daugiau nei 2 centimetrus nuo pirminio naviko, bet jam nepasiekus artimiausio limfmazgio) pasiekė visišką atsaką, kai buvo gydomi IMQ [34]. Dabartinės gairės rekomenduoja IMQ kaip antrą gydymo pasirinkimą Lentigo melanomos atvejais, kai chirurgija nėra įmanoma [35]. Visgi rekomenduojama su imikvimodu elgtis atsargiai, kadangi yra pranešimų apie naujų melanomų atsiradimą vietose, kuriose anksčiau buvo gydoma IMQ [36].

Fotodinaminė terapija (FDT)

Fotodinaminė terapija susideda iš fotosensibilizuojančios medžiagos, tam tikro bangos ilgio šviesos ir deguonies. [37]. FDT naudojamos šviesos bangos ilgis paprastai yra 600–800 nm ilgio diapazone, taip vadinamame „terapiniame lange“ [38]. Šiame bangų ilgių diapazone kiekvieno fotono energija yra pakankamai didelė, kad sužadintų fotosensibilizatorių ir yra pakankamai žema, kad šviesa prasiskverbtų į audinį. Užtepus fotosensibilizuojančią medžiagą ant pažeidimo vietos, inkubacijos laikotarpiu šviesa sukelia fotosensibilizatoriaus foto-oksidacijos reakciją, gaminant reaktyvias deguonies rūšis (ROS), kurios pažeidžia ląstelių membranas ir sukelia ląstelių apoptozę [39]. Dažniausia fotosensibilizuojanti medžiaga klinikinėje praktikoje yra 5-aminolevulino rūgštis (ALA). [40] Patekusi į ląsteles, ALA metabolizuojama į protoporfiriną IX (PpIX), jautrų šviesai junginį. PpIX yra jautrus specifiniams šviesos bangos ilgiams. “[41] Kai jis apšviečiamas šia šviesa, PpIX generuoja reaktyvias deguonies formas, kurios pažeidžia ir sunaikina ląsteles. Kadangi navikinės ląstelės ir taip sukaupia daugiau PpIX, jos labiau paveikiamos šviesos terapijos, todėl tai tampa tiksliniu gydymu. [40]

Paviršinės BCC rodo didesnę atsaką į FDT, palyginti su kitais BCC potipiais, gydymo rezultatai svyruoja nuo 72% iki 100% [42]. Tyrime, kuriame lygintas MAL-FDT su chirurginiu pašalinimu (3 mm kraštais) - recidyvo dažnis (po 12 mėn stebėjimo) buvo 9%, o chirurginio pašalinimo 0% [43]. Tačiau penkerių metų stebėsenos rezultatai, atlikti atsiktinių imčių tyrime su paviršine BCC, parodė, kad FDT buvo mažiau veiksminga nei IMQ ir 5-FU. Naviko regresijos rezultatai buvo sekantys: 62,7% FDT, 80,5% IMQ ir 70,0% 5-

FU [44] FDT taip pat buvo susijusi su daugiau sunkių nepageidaujamų reakcijų, palyginti su IMQ ir 5-FU [44].

Retinoidai

Retinoidai yra vitamino A analogai, kurie veikia keratinocitų augimą ir diferenciaciją, sąveikaudami su branduoliniu receptoriais (retinoinės rūgšties receptoriais, RAR; retinoino X receptoriais, RXR) ir aktyvuodami tikslių genų transkripciją [45]. Pagrindiniai retinoidai apima tretinoiną, izotretinoiną, adapaleną ir tazaroteną. Tretinoinas ir izotretinoinas veikia kaip nespecifiniai RAR agonistai, o adapalenas ir tazarotenas veikia specifinius RAR potipius [46]. Nors nė vienas retinoidas nėra oficialiai patvirtintas odos vėžiui gydyti, jie naudojami neoficialiai eksperimentiniuose tyrimuose [47]. Pavyzdžiui, tazarotenas (0,1% gelis, taikomas kasdien iki 8 mėn.) parodė klinikinį pagerėjimą 11 iš 13 paviršinių BCC ir 5 iš 17 mazginių BCC atvejų [46]. Visgi alternatyvių terapijų atsiradimas sumažino vietinių retinoidų naudojimą BCC gydymui. Retinoinė rūgštis buvo tiriama ant laboratorinių pelių, kurioms nustatyta melanoma [47] Nors buvo pastebėtas naviko dydžio sumažėjimas, visiškai naviko augimo nepavyko sustabdyti [47]. Manoma, kad retinoinė rūgštis gali būti naudinga tais atvejais, kai operacija nenumatoma, arba kaip priešoperacinis gydymo metodas [48]. Nėra įrodymų, kad retinoinė rūgštis galėtų užkirsti kelią metastazėms [49].

3.2. Naujos vietinės bazalinių ląstelių karcinomos (BCC) gydymo priemonės.

Sinekatechinai

Sinekatechinai išgaunami iš žaliosios arbatos lapų ir daugiausia sudaryti iš katechinų, kurių pagrindinis komponentas yra epigalokatechino

galatas (EGCG). Pirminis panaudojimas buvo patvirtintas perianalinių ir išorinių genitalijų karpų gydymui. Manoma, kad sinekatšiniai gali prevenciškai veikti odos vėžio išsivystymą [50]. Visgi atsitiktinės atrankos tyrimas neparodė reikšmingo skirtumo tarp 10 % vietinio sinekatšinių ir placebo paviršinės BCC atveju vertinant histologinį išgijimą [51].

BIL-010t

BIL-010t yra polikloniniai antikūnai, nukreipti į nfP2X7 – ATP valdomo kalcio kanalo P2X7 variantą, aptinkamą vėžio ląstelėse. Siūloma taikyti vietiskai pažengusiai BCC gydyti [50]. Tyrimo metu tepalas, turintis 10% avies anti-nfP2X7, tepamas du kartus per dieną 28 dienas, sumažino pažeidimų dydį 65% pacientų [52].

Patidegibas

Patidegibas (dar žinomas kaip Saridegibas arba IPI-926) yra inhibitorius, gautas iš ciklopamino, teratogeninio agento [53]. Ciklopaminas skatina stabilesnių inhibitorių, tokių kaip vismodegibas ir sonidegibas, kūrimą, kas galimai sumažina vėžio išsivystymo riziką. Efektyvumas būtent odos vėžio atveju dar nėra įvertintas [54].

3.3. Atsirandančios vietinės gydymo priemonės aktininei keratozei, plokščialąstelinei karcinomai gydyti

Vis dar trūksta kliniškai patvirtintų natūralių medžiagų, skirtų lokaliai gydyti aktinę keratozę ir plokščialąstelinę karcinomą. Tačiau kai kurie natūraliai randami produktai ir ekstraktai yra ikiklinikinių arba ankstyvų klinikinių tyrimų fazėje.

Kurkuminas

Kurkuminas yra antioksidacinis ir priešuždegiminis junginys, išgaunamas iš

ciberžolės (*Curcuma longa*). Medžiaga yra žinoma dėl naudos gydant artritą ir kardiovaskulines ligas [56]. Ankstyvas kliniškinis tyrimas, kuriame naudotas vietinis kurkuminas, parodė odos vėžio pažeidimų mažėjimą 10% [56]. Kurkuminas pademonstravo priešnavikinį poveikį pelių plokščialąstelinės karcinomos atvejais [57]. Nepaisant potencialo, kurkuminas pasižymi mažu biologiniu prieinamumu.

Epigalokatechinas-3-galatas (EGCG)

EGCG yra flavonoidas, randamas žaliojoje arbatoje, žinomas dėl savo priešuždegiminių ir antioksidacinių savybių. Jis apsaugo nuo UVB sukeltos kancerogenezės ir demonstruoja apsauginį poveikį pelių odos vėžio modeliuose [58]. Visgi šiuo metu nėra aktyvių klinikinių tyrimų, kuriuose EGCG būtų naudojamas vietiskai AK ar SCC gydymui.

Betulino rūgštis

Betulino rūgštis ir susiję junginiai, tokie kaip betulinas, oleanolio rūgštis, lupeolis ir eritrodliolis, yra pentacikliniai triterpenai. Betulino rūgštis in vitro pademonstravo priešvėžines savybes [59].

3.4. Chirurginis gydymas ir onkologinė rekonstrukcija

Chirurgija yra pagrindinis melanomos gydymo metodas, kurio tikslas – pasiekti ilgalaikę kontrolę ir išgydyti pacientus, kurie neturi regioninių ar tolimų metastazių. [60]

Popirminės biopsijos ir jos patvirtinimo, atliekama platesnė ir gilesnė ekscizija, kad būtų visiškai pašalintas pažeidimas [60]. Tikslas yra užtikrinti aiškius kraštus (pašalinto audinio kraštuose turi nebūti likusių vėžinių ląstelių) ir sumažinti vietinio pasikartojimo riziką. [12]:

- Tikrasis vietinis recidyvas: nuolatinė melanoma, kuri išlieka toje pačioje srityje, dažnai pastebima ankstyvose *in situ* arba radialinio augimo fazėse.
- Palydovinis recidyvas arba metastazės: melanomos išplitimas pirminiame chirurginiame rande arba šalia jo, apimantis gilesnius sluoksnius (derma arba poodiniai riebalai).

Rekomenduojamos chirurginės ribos:

- Invazinei melanomai: rekomenduojamos kraštinės paprastai yra nuo 1 cm iki 2 cm aplink naviką. Minėto dydžio kraštai gali būti koreguojami atsižvelgiant į tokius veiksnius kaip funkcija ir anatomicinė vieta. Išpjovimo turėtų eiti iki pat fascijos, bet neįtraukti jos [61].
- Sergant melanoma *in situ*: paprastai pakanka 0,5–1,0 cm pakraštės. Lentigo maligna (LM tipo) atvejais kartais naudojamos siauresnės ribos (pvz., 0,5 cm) dėl galimo subklinikinio vėžio ląstelių išsiplėtimo [61].
- Esant pirminei invazinei melanomai tose srityse, kuriose sunku pasiekti plačias ribas (pvz., galvos, kaklo), paprastai priimtina naudoti mažesnius nei 1 cm kraštus [62].

3.5. Onkologinė rekonstrukcija po chirurginio ne-melanomos odos vėžio pašalinimo remiasi naviko rizikos klasifikacija, defekto dydžiu ir vieta [63]. Rekonstrukcijos laikas, ar jis bus atliekamas iš karto, ar vėliau, nustatomas siekiant užtikrinti visišką naviko pašalinimą, atsižvelgiant į paciento estetinį ir funkcinį poreikius. Tinkamai suplanuota rekonstrukcija sumažina naviko pasikartojimo riziką ir papildomų chirurginių procedūrų poreikį [64].

Rekonstrukcijos laikas:

- **Aukštos rizikos navikai:** Pacientams su aukštos rizikos navikais būtina atidėti rekonstrukciją, kol histologinė analizė patvirtins neigiamus kraštus (t. y. vėžinių ląstelių nebuvimą pjūvio projekcijoje) [65]. Tokiu būdu sumažinama naviko pasikartojimo rizika, kai likusios vėžio ląstelės gali išplisti rekonstrukcijos metu.
- **Žemos rizikos navikai:** Pacientams su žemos rizikos navikais rekonstrukcija gali būti atlikta nesulaukus histologinio patvirtinimo dėl neigiamų kraštų [65].

Veido rekonstrukcijos iššūkiai: Veido defektų rekonstrukcija kelia specifinius iššūkius dėl veido matomumo ir sudėtingos struktūros. Plastikos chirurgas turi atidžiai apsvarstyti tiek estetinį, tiek funkcionalų rezultatą, nes net menki netikslumai gali būti labai pastebimi. Chirurgas taip pat turi atsižvelgti į veido įgaubtas ir išgaubtas struktūras, tokias kaip akys, nosis ir lūpos, kur netinkamas gijimas gali sukelti deformacijas ar funkcinis veido raumenų defektus [66].

Antrinis gijimas. Antrinis gijimas yra procesas, kai žaizda paliekama gyti natūraliai be chirurginio uždarymo (pvz., siūlių ar odos transplantato) [67]. Žaizda gyja iš apačios į viršų, nes formuojasi naujas audinys, kuris užpildo žaizdos ertmę. Jis dažnai taikomas mažiems, paviršiniams defektams tose vietose, kur yra nedidelė rizika, kad žaizdos susitraukimas sukels struktūrinį iškraipymą, pavyzdžiui, tam tikrose kaktos ar skruosto vietose [68]. Nors antrinis gijimas gali palikti hipopigmentuotus randus, ypač ant veido, pažanga biologinių žaizdų gydymo priemonių srityje pagerino kosmetinius rezultatus [69]. Šios

priemonės skatina geresnę gijimą ir leidžia plačiau taikyti antrinę gijimo techniką, įskaitant sritis, kurios tradiciškai reikalautų invazinės rekonstrukcijos [70]. Biologinės injekcinės priemonės pasirodė ypač veiksmingos rekonstruojant izoliuotus lūpų krašto defektus, kurie anksčiau reikalavo invazinių metodų, tokių kaip miomukozinių liežuvių lopų [69].

Šaldytų pjūvių technika ir etapinė ekscizija: ši technika apima chirurgiškai pašalinto audinio histopatologinį ištyrimą operacijos metu. Kai patvirtinami svarūs kraštai, rekonstrukcija gali prasidėti iš karto, taip tausojant audinį ir sumažinant papildomų operacijų poreikį [71].

Palaipsninė (etapinė) chirurginė ekscizija - ši technika apima plonų audinių sluoksnių pašalinimą, kurie tada tiriami mikroskopu, siekiant užtikrinti, kad būtų pašalintos visos vėžinės ląstelės. Tai tikslesnis metodas, turintis mažesnę recidyvų dažnį, tačiau tokia chirurgija užima daugiau laiko ir išlaidų atžvilgiu yra brangesnis procesas [72].

Chirurginių mėginių tvarkymas

Atliekant standartinę chirurginę eksciziją, labai svarbu tinkamai tvarkyti pašalintą audinį siekiant tiksliai įvertinti kraštus. Mėginys turi būti nuplautas fiziologiniu tirpalu, kad būtų pašalintas perteklinis kraujas, ir turi būti pasirūpinta, kad audinys nebūtų pažeistas [21].

Siekiant padėti patologui nustatyti, ar kraštai yra svarūs, mėginys turi būti pažymėtas orientacijai:

- Odos mėginiams galima naudoti siūlą ties 12 valandos padėtimi [21].
- Gilesniems mėginiams siūlai ties 3 arba 9 valandos padėtimi padeda patologui nustatyti priekinę audinio pusę [21]

Jei reikalingas fiksavimas, mėginys dedamas į 10% formalino tirpalą, kurio tūris turėtų būti 10 kartų didesnis už mėginio tūrį, kad būtų užtikrintas tinkamas fiksavimas [21].

3.6. Chirurginės technikos

Linijinis uždarymas pašalinant "šuns ausis" yra dažnai naudojama chirurginė technika uždarant žaizdas arba rekonstruojant defektus, ypač veido srityje. Šis metodas apima tiesioginį žaizdos uždarymą susiuvant kraštus tiesia linija (todėl ir vadinamas „linijiniu uždarymu“), taip pat pašalinant „šuns ausis“ – mažas audinių raukšles arba iškilimus, kurie gali atsirasti pjūvio kampuose, ypač atliekant apvalias ar elipsines ekscizijas [66,68]

Šis metodas yra mėgstamas veido defektų gydymui, nes yra palyginti paprastas ir gali pasiūlyti puikių kosmetinių rezultatų, ypač tose vietose, kur oda yra lankstesnė, pavyzdžiui, ant skruosto, lūpos ir kaktos. Šios sritys lengviau prisitaiko prie linijinio uždarymo be didelės įtampos ar deformacijų. Ši technika ypač naudinga vyresnio amžiaus pacientams, kurių oda dažniausiai yra lankstesnė ir lengviau manipuliuojama, kas užtikrina sklandesnį gijimo procesą [69]. Vienas reikšmingas linijinio uždarymo privalumas yra tam tikrų komplikacijų, tokių kaip atvarto nekrozė, ypatingai mažas dažnis [73]. Atliekant sudėtingesnes technikas, tokias kaip lokoregioninis audinių perkėlimas, gali kilti problemų dėl nepakankamo kraujo tiekimo į perkeltus audinius, todėl rekomenduojama linijinio uždarymo metodika, kurios atveju tokių problemų nėra [73].

Odos persodinimas yra dar vienas dažnai naudojamas metodas veido rekonstrukcijai po

chirurginio naviko pašalinimo. Šiame kontekste yra dvi pagrindinės odos transplantatų rūšys:

Pilno storio odos transplantatai:

- naudojami mažiems, paviršiniams defektams ant veido ir gali suteikti puikius estetinius rezultatus, ypač jei transplantatas yra spalviškai pritaikytas prie aplinkinių audinių [74].

Dalies storio odos transplantatai:

- naudojami didesniems defektams, ypač ant galvos odos, nes jų surinkimas sukelia minimalias donorinės vietos komplikacijas [70]. Pagrindinė sąlyga bet kurio odos transplantato sėkmei yra tinkama kraujagyslių struktūra po persodintu audiniu, kad būtų užtikrintas jo išlikimas. Jei kraujagyslių tinklas yra nepakankamas, prieš tai gali būti naudojami ląstelinės dermos matricos, siekiant sukurti tinkamą pagrindą transplantatui [70].

Lokalus audinių perkėlimas

Lokalus audinių perkėlimas dažnai naudojamas didelių, sudėtingų veido deformacijų rekonstrukcijai. Šis metodas apima audinių perkėlimą iš sričių, esančių greta defekto, leidžiant pasiekti geresnius kosmetinius ir funkcinius rezultatus [75]. Viršutinės lūpos odos dalies, vadinamos ergotride, rekonstrukcija yra ypač sudėtinga dėl rizikos iškraipyti filtro ir aplinkines struktūras [76]. Tais atvejais, kai linijinis uždarymas nėra įmanomas, gali būti naudojami maži rotaciniai lopai, tokie kaip ergotridės lopas, siekiant išsaugoti natūralią anatomiją [76]. Didelius skruosto defektus sunku rekonstruoti dėl šalia esančių svarbių struktūrų, tokių kaip lūpos, nosis ir akys [77]. Tokiais atvejais dažnai naudojamas cervikofacialinis lopas. Šis lopas leidžia chirurgui priderinti šalia esančio audinio spalvą ir tekstūrą, sumažinant riziką iškraipyti artimiausias anatomines struktūras [77]. Bendras

rekonstrukcinės technikos pasirinkimas priklauso nuo tokių veiksnių kaip defekto dydis ir vieta, poreikis tiksliai atkurti išvaizdą bei bendra paciento būklė. Kiekvienas metodas, nesvarbu, ar tai būtų linijinis uždarymas, odos persodinimas ar audinių perkėlimas, turi savų privalumų, kuriuos galima pritaikyti pagal konkrečius paciento poreikius.

Regioniniai lopai, tokie kaip paramedianinės kaktos lopas, dažnai yra pasirinkamas nosies rekonstrukcijai [78]. Šis lopas plačiai pripažįstamas dėl galimybės suteikti dangą, vidinį apdangalą ir struktūrinę paramą nosiai dviem etapais, dažnai kartu su kremzlių persodiniu. Ši technika laikoma aukso standartu sudėtingoje nosies rekonstrukcijoje, nes ji mažina donorinės vietos nekrozę [79]. Paramedianinės kaktos lopo efektyvumas vertinamas dėl gebėjimo imituoti nosies odos spalvą, tekstūrą ir storį, todėl jis ypač tinka nosies rekonstrukcijai. Be to, ši procedūra turi mažą komplikacijų dažnį, todėl yra saugi ir patikima.

4. Išvados

Odos vėžio gydymas, ypač veido srityje, reikalauja kruopštaus ir individualizuoto požiūrio, siekiant užtikrinti tiek efektyvų naviko pašalinimą, tiek estetinius ir funkcinius rezultatus. Chirurginis gydymas išlieka pagrindinis ir efektyviausias metodas daugeliui odos vėžio atvejų, ypač kai kalbama apie didelius navikus ar sudėtingus veido defektus. Linijinis žaizdos užsiūvimas, odos persodinimas ir audinių perkėlimas yra svarbiausios rekonstrukcijos technikos, kurios leidžia atkurti veido vientisumą ir funkcionalumą. Šios chirurginės technikos pasižymi palyginti žemu komplikacijų dažniu, o tinkamai taikant, galima

pasiekti puikių kosmetinių rezultatų, ypač kai naudojami regioniniai lopai, tokie kaip paramedianinis kaktos lopas nosies rekonstrukcijai. Spindulinė terapija, fotodinaminė terapija ir vietiniai vaistai suteikia efektyvias alternatyvas mažiems, paviršiniams navikams ar tiems navikams, kurių chirurginis pašalinimas galėtų sukelti reikšmingų estetinių ar funkcinių sutrikimų. Šie metodai yra ypač naudingi vyresnio amžiaus pacientams.

Svarbu pabrėžti, kad geriausi gydymo rezultatai dažnai pasiekiami derinant chirurginius ir ne chirurginius metodus. Kiekvienas atvejis reikalauja individualaus vertinimo, atsižvelgiant į paciento amžių, bendrą sveikatos būklę, naviko tipą, dydį ir vietą. Vis daugiau tyrimų rodo, kad tokios metodų kombinacijos, kaip chirurginis gydymas kartu su spinduline ar fotodinamine terapija, gali sumažinti atkryčių dažnį ir užtikrinti ilgesnį išgyvenamumą be komplikacijų. Vietiniai vaistai, tokie kaip imikvimodas, 5-fluorouracilas arba retinoidai dažniau pasirenkami bazinių ląstelių karcinomos atvejais. Naujos plokščialastelinės karcinomos ir aktinės keratozės gydymo galimybės, tai yra kurkiminas, epigalokatechinas-3-galatas ir betulino rūgštis turėtų praeiti papildomus saugumo ir efektyvumo tyrimus. Naujos bazinių ląstelių karcinomos gydymo priemonės (sinekatechinai, BIL-010t ir patidegibas), nors turi daugiau potencialo, vis dar išlieka neištirtos ir klinikinėje praktikoje įprastai nenaudojamos

Literatūros šaltiniai:

1. Odos vėžys [Internet]. Nvi.lt. [cited 2024 Sep 24]. Available from: <https://www.nvi.lt/odos/>
2. Atviri statistiniai duomenys [Internet]. Nvi.lt. [cited 2024 Sep 24]. Available from: <https://www.nvi.lt/naujausi-duomenys/>

3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021;71(3):209–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>
4. Hasan N, Nadaf A, Imran M, Jiba U, Sheikh A, Almalki WH, et al. Skin cancer: understanding the journey of transformation from conventional to advanced treatment approaches. *Mol Cancer* [Internet]. 2023;22(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-023-01854-3>
5. McDaniel B, Badri T, Steele RB. Basal cell carcinoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
6. Combalia A, Carrera C. Squamous cell carcinoma: An update on diagnosis and treatment. *Dermatol Pract Concept* [Internet]. 2020;10(3):e2020066. Available from: <http://dx.doi.org/10.5826/dpc.1003a66>
7. Kimbrough CW, McMasters KM, Davis EG. Principles of surgical treatment of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2014;94(5):973–88, vii. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2014.07.002>
8. Puckett Y, Wilson AM, Farci F, Thevenin C. Melanoma pathology. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
9. Liu Y, Sheikh MS. Melanoma: Molecular pathogenesis and therapeutic management. *Mol Cell Pharmacol*. 2014;6(3):228.
10. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2019;20(11):1366–79. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1080/15384047.2019.1640032>

11. Castellani G, Buccarelli M, Arasi MB, Rossi S, Pisanu ME, Bellenghi M, et al. BRAF mutations in melanoma: Biological aspects, therapeutic implications, and circulating biomarkers. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023;15(16). Available from:

<http://dx.doi.org/10.3390/cancers15164026>

12. Koizumi S, Inozume T, Nakamura Y. Current surgical management for melanoma. *J Dermatol* [Internet]. 2023;51(3):312–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.17086>

13. Thomas DM, Zalberg JR. 5-fluorouracil: a pharmacological paradigm in the use of cytotoxics. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 1998;25(11):887–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1681.1998.tb02339.x>

14. Cullen JK, Simmons JL, Parsons PG, Boyle GM. Topical treatments for skin cancer. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2020;153:54–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X19301930>

15. Kim S, Woo YR, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Clinical efficacy of 5-fluorouracil and bleomycin in dermatology. *J Clin Med* [Internet]. 2024;13(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm13020335>

16. Arits AH, Mosterd K, Essers BAB, Spoorenberg E, Sommer A, De Rooij MJM, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2024 Sep 24];14(7):647–54. Available from:

<https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-basal-cell-carcinoma-at-low-risk-of-recurrence/abstract-text/23683751/pubmed>

17. Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, Swetter SM, Chen SC, Jacob SE, et al. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2015 [cited 2024 Sep 24];151(9):952. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2289130>

18. Loven K, Stein L, Furst K, Levy S. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther* [Internet]. 2002;24(6):990–1000. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918\(02\)80012-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918(02)80012-1)

19. Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, Willers C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. *Br J Dermatol* [Internet]. 2011;165(5):1101–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10387.x>

20. Schön MP, Schön M. Imiquimod: mode of action. *Br J Dermatol* [Internet]. 2007;157 Suppl 2:8–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08265.x>

21. Voiculescu VM, Lisievici CV, Lupu M, Vajaitu C, Draghici CC, Popa AV, et al. Mediators of inflammation in topical therapy of skin cancers. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2019;2019:8369690. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/8369690>

22. Bubna AK. Imiquimod - Its role in the treatment of cutaneous malignancies. *Indian J Pharmacol* [Internet]. 2015;47(4):354–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7613.161249>
23. Alessi SS, Sanches JA, Oliveira WR de, Messina MC, Pimentel ER de A, Festa Neto C. Treatment of cutaneous tumors with topical 5% imiquimod cream. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2009;64(10):961–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322009001000005>
24. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2004;50(5):722–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2003.11.066>
25. Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, Colver GB, Perkins W, Miller PSJ, et al. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;15(1):96–105. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70530-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70530-8)
26. Imiquimod for the treatment of basal cell or squamous cell carcinoma: A review. In: *CADTH Report / Project in Briefs*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011.
27. Ahmed I, Berth-Jones J. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. *Br J Dermatol* [Internet]. 2000;143(4):843–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03787.x>
28. Kirtschig G, Meurs T, Doorn R. Twelve-week treatment of lentigo maligna with imiquimod results in a high and sustained clearance rate. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2015;95(1):83–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-1861>
29. Florin V, Desmedt E, Vercambre-Darras S, Mortier L. Topical treatment of cutaneous metastases of malignant melanoma using combined imiquimod and 5-fluorouracil. *Invest New Drugs* [Internet]. 2011;30(4):1641–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-011-9717-2>
30. Researchgate.net. [cited 2024 Sep 26]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/266625909_Successful_Treatment_of_Lower_Eyelid_Melanoma_in_Situ
31. Verga E, Chohan B, Verdolini R. Malignant melanoma treated with topical imiquimod: A bespoke treatment that spared the amputation. *Case Rep Dermatol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Sep 26];11(1):1–6. Available from: <https://karger.com/cde/article/11/1/1/55996/Malignant-Melanoma-Treated-with-Topical-Imiquimod>
32. Pandit AS, Geiger EJ, Ariyan S, Narayan D, Choi JN. Using topical imiquimod for the management of positive in situ margins after melanoma resection. *Cancer Med* [Internet]. 2015;4(4):507–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.402>
33. Researchgate.net. [cited 2024 Sep 26]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/265343532_Use_of_imiquimod_for_residual_acral_melanoma
34. Kidner TB, Morton DL, Lee DJ, Hoban M, Foshag LJ, Turner RR, et al. Combined intralesional Bacille Calmette-Guérin (BCG)

- and topical imiquimod for in-transit melanoma. *J Immunother* [Internet]. 2012;35(9):716–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/CJI.0b013e31827457bd>
35. Chuang K-C, Chang C-R, Chang S-H, Huang S-W, Chuang S-M, Li Z-Y, et al. Imiquimod-induced ROS production disrupts the balance of mitochondrial dynamics and increases mitophagy in skin cancer cells. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2020;98(3):152–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.03.009>
36. Paul SP. Melanoma arising after imiquimod use. *Case Rep Med* [Internet]. 2014;2014:267535. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/267535>
37. Wilson BC, Patterson MS. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Phys Med Biol* [Internet]. 2008;53(9):R61-109. Available from: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/53/9/R01>
38. Benov L. Photodynamic therapy: current status and future directions. *Med Princ Pract* [Internet]. 2014;24 Suppl 1(Suppl 1):14–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000362416>
39. Cohen D, Lee P. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancers. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2016 [cited 2024 Sep 26];8(10):90. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/8/10/90>
40. Wachowska M, Muchowicz A, Firczuk M, Gabrysiak M, Winiarska M, Wańczyk M, et al. Aminolevulinic acid (ALA) as a prodrug in photodynamic therapy of cancer. *Molecules* [Internet]. 2011;16(5):4140–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules16054140>
41. Kim TE, Chang J-E. Recent studies in photodynamic therapy for cancer treatment: From basic research to clinical trials. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 26];15(9):2257. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/9/2257>
42. Tandon Y, Brodell RT. Local reactions to imiquimod in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Online J*. 2012;18(9):1.
43. Szeimies R-M, Dirschka T, Fargnoli MC, Gilaberte Y, Hædersdal M, Chavda R, et al. A review of MAL-PDT for the treatment strategy of actinic keratosis: Broader clinical perspectives beyond the data and guideline recommendations. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2023;13(7):1409–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13555-023-00936-w>
44. Collier NJ, Haylett AK, Wong TH, Morton CA, Ibbotson SH, McKenna KE, et al. Conventional and combination topical photodynamic therapy for basal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2018 [cited 2024 Sep 26];179(6):1277–96. Available from: <https://academic.oup.com/bjd/article-abstract/179/6/1277/6731035?login=false>
45. Peris K, Fargnoli MC, Chimenti S. Preliminary observations on the use of topical tazarotene to treat basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1999;341(23):1767–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199912023412312>
46. Bardazzi F, Bianchi F, Parente G, Guareschi E, Landi C. A pilot study on the use of topical tazarotene to treat squamous cell carcinoma in situ. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2005;52(6):1102–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962203029906>

47. Ramchatesingh B, Martínez Villarreal A, Arcuri D, Lagacé F, Setah SA, Touma F, et al. The use of retinoids for the prevention and treatment of skin cancers: An updated review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(20). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232012622>
48. Jin Y, Teh SS, Lau HLN, Xiao J, Mah SH. Retinoids as anti-cancer agents and their mechanisms of action. *Am J Cancer Res*. 2022;12(3):938–60.
49. Niles RM. The use of retinoids in the prevention and treatment of skin cancer. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2002;3(3):299–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.3.3.299>
50. Villani A, Potestio L, Fabbrocini G, Scalvenzi M. New emerging treatment options for advanced basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Adv Ther* [Internet]. 2022;39(3):1164–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-022-02044-1>
51. Kessels J, Voeten L, Nelemans P, Cleutjens J, Hillen LM, Mosterd K, et al. Topical sinecatechins, 10%, ointment for superficial basal cell carcinoma: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2017;153(10):1061–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.2529>
52. Gilbert SM, Gidley Baird A, Glazer S, Barden JA, Glazer A, Teh LC, et al. A phase I clinical trial demonstrates that nfP2X7 -targeted antibodies provide a novel, safe and tolerable topical therapy for basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* [Internet]. 2017 [cited 2024 Sep 26];177(1):117–24. Available from: <https://academic.oup.com/bjd/article/177/1/117/6601938>
53. Cosio T, Di Prete M, Di Raimondo C, Garofalo V, Lozzi F, Lanna C, et al. Patidegib in dermatology: A current review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(19). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms221910725>
54. Epstein EH, Lear J, Saldanha G, Tang JY, Harwood C. Hedgehog pathway inhibition by topical patidegib to reduce BCC burden in patients with basal cell nevus (Gorlin) syndrome. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(15_suppl):e21626–e21626. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e21626
55. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J* [Internet]. 2012;15(1):195–218. Available from: <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-012-9432-8>
56. Kuttan R, Sudheeran PC, Josph CD. Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy. *Tumori* [Internet]. 1987;73(1):29–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/030089168707300105>
57. Sa G, Das T. Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death. *Cell Div* [Internet]. 2008;3(1):14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1747-1028-3-14>
58. Lu Y-P, Lou Y-R, Xie J-G, Peng Q-Y, Liao J, Yang CS, et al. Topical applications of caffeine or (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) inhibit carcinogenesis and selectively increase apoptosis in UVB-induced skin tumors in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2002;99(19):12455–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.182429899>
59. Pflugfelder A, Andonov E, Weide B, Dirschka T, Schempp C, Stockfleth E, et al. Lack of activity of betulin-based Oleogel-S10 in the treatment of actinic keratoses: a randomized, multicentre, placebo-controlled double-blind

- phase II trial. *Br J Dermatol* [Internet]. 2015;172(4):926–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13342>
60. Department of Plastic & Reconstructive Surgery, Galway University Hospital, Galway, Ireland, Joyce KM. Surgical management of melanoma. In: *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*. Codon Publications; 2017. p. 91–100.
61. Wollina U. Melanoma surgery-An update. *Dermatol Ther* [Internet]. 2022;35(12):e15966. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15966>
62. Sawyer JD, Wilson ML, Neumeister MW. A systematic review of surgical management of melanoma of the external ear. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [Internet]. 2018;6(4):e1755. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/GOX.0000000000001755>
63. Chen A, Albertini JG, Bordeaux JS, Chen MW, Cook JL, Davidson C, et al. Evidence-based clinical practice guideline: Reconstruction after skin cancer resection. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2021;85(2):423–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.015>
64. Gamboa AC, Lowe M, Yushak ML, Delman KA. Surgical considerations and systemic therapy of melanoma. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2019;100(1):141–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.012>
65. Elsevierpure.com. [cited 2024 Sep 26]. Available from: <https://utsouthwestern.elsevierpure.com/en/publications/current-basal-and-squamous-cell-skin-cancer-management>
66. Kim GW, Bae YC, Bae SH, Nam SB, Lee DM. A clinical review of reconstructive techniques for patients with multiple skin cancers on the face. *Arch Craniofac Surg* [Internet]. 2018;19(3):194–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.7181/acfs.2018.02012>
67. Diaddigo S, Dagi A, Trujillo O. Practice patterns and outcomes of skin cancer reconstruction of the head, neck, and face by surgical specialty: An NSQIP analysis. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2024;92(4S Suppl 2):S117–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/SAP.00000000000003850>
68. Ferry AM, Sarrami SM, Hollier PC, Gerich CF, Thornton JF. Treatment of non-melanoma skin cancers in the absence of Mohs micrographic surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [Internet]. 2020;8(12):e3300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/GOX.00000000000003300>
69. Sanniec K, Harirah M, Thornton JF. Lip reconstruction after Mohs cancer excision: Lessons learned from 615 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2020;145(2):533–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/PRS.00000000000006509>
70. Mendez BM, Thornton JF. Current basal and squamous cell skin cancer management. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2018;142(3):373e–87e. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/PRS.00000000000004696>
71. Nicoletti G, Brenta F, Malovini A, Musumarra G, Scevola S, Faga A. Study to determine whether intraoperative frozen section biopsy improves surgical treatment of non-melanoma skin cancer. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2012;1(2):390–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.3892/mco.2012.51>

72. Hüsler R, Schlittler FL, Kreutziger J, Streit M, Banic A, Schöni-Affolter F, et al. Staged surgical therapy of basal cell carcinoma of the head and neck region: an evaluation of 500 procedures. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2008;138(49–50):746–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2008.12424>
73. Researchgate.net. [cited 2024 Sep 28]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/49723030_The_Rationale_for_Direct_Linear_Closure_of_Facial_Mohs%27_Defects
74. Fulchiero GJ Jr, Taylor RS, Thornton JF. Expandable desiccated ear wicks aid in skin graft reconstruction of the external auditory canal after Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* [Internet]. 2010;36(6):942–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2010.01574.x>
75. Thornton JF, Reece EM. Submental pedicled perforator flap: V-Y advancement for chin reconstruction. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2008;122(2):468–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/PRS.0b013e31817d62ec>
76. Becker S, Lee MR, Thornton JF. Ergotrid flap: a local flap for cutaneous defects of the upper lateral lip. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2011;128(5):460e–4e. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/PRS.0b013e31822b6741>
77. Rapstine ED, Knaus WJ 2nd, Thornton JF. Simplifying cheek reconstruction: a review of over 400 cases. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2012;129(6):1291–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/PRS.0b013e31824eca7>
78. Thornton JF, Griffin JR, Constantine FC. Nasal reconstruction: an overview and nuances. *Semin Plast Surg* [Internet]. 2008;22(4):257–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1095885>
79. Sanniec K, Malafa M, Thornton JF. Simplifying the forehead flap for nasal reconstruction: A review of 420 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2017;140(2):371–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/PRS.00000000000003540>