



## Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Список скорочень	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	7
Узагальнення	9
<b>1. Інформація про ці рекомендації</b>	<b>10</b>
<b>2. Вступ</b>	<b>14</b>
<b>2.1. Етіопатогенез</b>	<b>14</b>
<b>2.2. Епідеміологія</b>	<b>15</b>
<b>2.3. Класифікація</b>	<b>17</b>
<b>2.4. Діагностика</b>	<b>21</b>
<b>3. Ведення БКК, що легко піддаються лікуванню</b>	<b>30</b>
<b>3.1. Первинна терапія</b>	<b>30</b>
<b>3.2. Місцева терапія</b>	<b>35</b>
<b>3.3. Деструктивні методи лікування</b>	<b>37</b>
<b>3.4. Фотодинамічна терапія</b>	<b>38</b>
<b>3.5. Комбіновані методи лікування</b>	<b>40</b>
<b>4. Ведення БКК, що важко піддаються лікуванню</b>	<b>41</b>
<b>4.1. Хірургічне лікування</b>	<b>41</b>
<b>4.2. Медикаментозна терапія</b>	<b>42</b>
<b>5. Променева терапія при БКК</b>	<b>45</b>
<b>6. Подальше спостереження</b>	<b>48</b>
<b>7. Діагностика і лікування у пацієнтів із синдромом невоїдних базальноклітинних карцином</b>	<b>50</b>
<b>8. Інформація для пацієнтів</b>	<b>52</b>
Літературні джерела	54

**Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови:**

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоро'я України, голова робочої групи;
Кукушкіна Марія Миколаївна	експерт напрямку онкодерматологія медичної мережі “Добробут”, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Василенко Сергій Сергійович	лікар-хірург-дерматолог клініки персоналізованої медицини «Євродерм» ТОВ «Євродерм» (за згодою);
Галайчук Ігор Йосифович	завідувач кафедри онкології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України;
Калмикова Антоніна В'ячеславівна	лікар-патологоанатом медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб» (за згодою);
Кметюк Ярослав Володимирович	керівник Всеукраїнського центру радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного Управління справами (за згодою);
Ковмір Юлія Валентинівна	представник громадської організації «Афіна. Жінки проти раку» (за згодою);
Олійніченко Олена Геннадіївна	завідувач ПЕТ/КТ блоку Центру ядерної медицини комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою);
Салинко Руслан Миколайович	директор ТОВ “Центр амбулаторної хірургії”, завідувач хірургічною службою МЦ Експерт Хелс (за згодою);
Сілаєва Ольга Святославівна	лікар з променевої терапії вищої категорії, керівник центру променевої терапії Універсальної клініки “Оберіг”;
Сліпецький Роман Ростиславович	асистент кафедри онкології і радіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Гуленко  
Оксана Іванівна

начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я України (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



### **Рецензенти**

Літус Олександр Іванович	завідувач кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної і лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, д.мед.н., професор
Кравець Олег Володимирович	завідувач науково-дослідного відділення пухлини голови та шиї ДНП “Національний інститут раку”, д.мед.н.

**Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2029 рік**

## Список скорочень

5-АЛК	5-амінолевулінова кислота
5-ФУ	5-Фторурацил
ACTRT1	актин-споріднений білок T1 Actin Related Protein T1
Ver-EP4	гістологічне фарбування, яке в основному використовується для діагностики БКК
EADO	Європейська асоціація дерматоонкології
ERBB2	білок, який кодується однойменним геном Erb-b2 receptor tyrosine kinase 2
FBXW7	білок, який кодується однойменним геном F-box and WD repeat domain containing 7
FDA	Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США
GCP	належна клінічна практика Good Clinical Practice
GLI	онкоген, асоційований з розвитком гліом
Hh	сигнальний шлях Hedgehog
H-RAS	білок, який кодується однойменним геном Harvey Rat sarcoma virus
K-RAS	білок, який кодується однойменним геном KRAS proto-oncogene, GTPase
LATS1	білок, який кодується однойменним геном Large tumor suppressor kinase 1
MYCN	білок, який кодується однойменним геном MYCN proto-oncogene, bHLH transcription factor
NCCN	Національна комплексна онкологічна мережа, National Comprehensive Cancer Network,
N-RAS	білок, який кодується однойменним геном NRAS proto-oncogene, GTPase
P53	білок 53
PIK23C	білок, який кодується однойменним геном
PPP6C	білок, який кодується однойменним геном Protein phosphatase 6 catalytic subunit
PTCH1	білок, який кодується однойменним геном «patched» 1
PTCH2	білок, який кодується однойменним геном Patched 2
PTPN14	білок, який кодується однойменним геном Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 14
RB1	білок, який кодується однойменним геном RB transcriptional corepressor 1
RECIST	критерії оцінки відповіді на лікування солідних пухлин
SMO	білок, який кодується однойменним геном Smoothed, frizzled class receptor
STK19	білок, який кодується однойменним геном Serine/threonine kinase 19
SUFU	білок, який кодується однойменним геном suppressor of fused/

	negative regulator of hedgehog signaling
АЛК	5-амінолевулінова кислота
БКК	базальноклітинна карцинома
вБКК	вузлова базальноклітинна карцинома
ВПЛ-БКК	базальноклітинна карцинома, що важко піддається лікуванню
ЕМА	Європейське агентство лікарських засобів
КН	клінічна настанова
КТ	комп'ютерна томографія
ЛПЛ-БКК	базальноклітинна карцинома, що легко піддається лікуванню
МАЛ	метил-5-аміно-4-оксопентаноат
МАЛ-ФДТ	фотодинамічна терапія з метиламінолевулінатом
мБКК	метастатична базальноклітинна карцинома
мпБКК	місцево поширена базальноклітинна карцинома
МРТ	магнітно-резонансна томографія
НМРШ	немеланомні раки шкіри
пБКК	поверхнева базальноклітинна карцинома
ПКК	плоскоклітинна карцинома
ПТ	променева терапія
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
СНБКК	синдромом невоїдних базальноклітинних карцином (синдром Горліна)
УФ	ультрафіолетове опромінення
ФДТ	фотодинамічна терапія

## Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України.

За основу даної клінічної настанови обрано настанову **«Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines»** / **«Діагностика та лікування базальноклітинної карциноми: міждисциплінарні рекомендації на основі європейського консенсусу»**.

З повним текстом документу, методологією його створення, інструментами для впровадження та доказовою базою, на підставі якої сформовані ключові рекомендації можна ознайомитись за посиланням: [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(19\)30362-4/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(19)30362-4/fulltext).

Адаптація КН передбачала внесення в незмінний текст оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Усі документи, які були розглянуті при створенні даної КН, були оцінені за допомогою міжнародного опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II з метою вибору прототипу найкращої методологічної якості.

Слід зазначити, що існують певні перешкоди при призначенні деяких лікарських засобів для лікування базальноклітинної карциноми дітям віком до 12 років через відповідні обмеження, зазначені у затверджених МОЗ України інструкціях для медичного застосування. Відповідно до статті 44<sup>1</sup> Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» незареєстровані лікарські засоби або зареєстровані лікарські засоби за показаннями, не зазначеними в інструкції для медичного застосування чи короткій характеристиці лікарського засобу, в межах програм розширеного доступу пацієнтів до незареєстрованих лікарських засобів або програм доступу суб'єктів дослідження (пацієнтів) до досліджуваного лікарського засобу після завершення клінічного дослідження можуть використовуватися в інтересах лікування особи виключно після отримання її письмової згоди. Стосовно особи віком до 14 років (малолітньої особи) зазначені лікарські засоби можуть використовуватися за наявності письмової згоди її батьків (одного з батьків) або інших законних представників (законного

*представника), а стосовно особи віком від 14 до 18 років - за її письмовою згодою та письмовою згодою її батьків (одного з батьків) або інших законних представників (законного представника), стосовно особи, цивільна дієздатність якої обмежена, - за її письмовою згодою та письмовою згодою її піклувальників (піклувальника), стосовно особи, визнаної у встановленому законом порядку недієздатною, - за письмовою згодою її законного представника. При отриманні згоди на застосування таких лікарських засобів особі та/або її законному представнику має надаватися повна інформація про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати від застосування цих лікарських засобів, наявність чи відсутність альтернативних варіантів лікування.*

*Дана КН – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики та не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.*

*Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.*



***Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines / Діагностика та лікування базальноклітинної карциноми: міждисциплінарні рекомендації на основі європейського консенсусу***

***Узагальнення***

Базальноклітинна карцинома (БКК) є найбільш частою злоякісною пухлиною в європеїдних популяціях. Мультидисциплінарна група експертів Європейського дерматологічного форуму, Європейської асоціації дерматоонкології та Європейської організації з дослідження та лікування раку співпрацювали з метою розробки рекомендацій з діагностики та лікування БКК. Запропонована нова класифікація з поділом на БКК, що легко піддається лікуванню (типові форми), та БКК, що важко піддається лікуванню. Для БКК, що легко піддається лікуванню, діагноз встановлюється на основі клінічних та дерматоскопічних ознаках. У разі сумнівних пухлинних вогнищ та при БКК, що локалізуються у ділянках високого ризику, обов'язковим є патогістологічне підтвердження. Терапією першої лінії при «БКК, що легко піддаються лікуванню» є радикальне хірургічне втручання. При БКК високого ризику, рецидивній БКК і БКК у критичних анатомічних ділянках пацієнтам має пропонуватися хірургічне втручання з мікроскопічним контролем країв резекції. У пацієнтів з поверхневими БКК низького ризику слід розглянути можливість застосування засобів місцевої терапії (5% імівімоде, 5% фторурацил) та деструктивних методик (кюретаж, електрокаутеризація, кріотерапія, лазерна абляція). При поверхневих БКК та тонких вузлових БКК ефективним методом лікування є фотодинамічна терапія. Стратегію терапії «БКК, що важко піддаються лікуванню» слід обговорювати на мультидисциплінарному онкологічному консилиумі. Пацієнтам з місцевопоширеними та метастатичними БКК слід пропонувати інгібітори сигнального шляху Hedgehog – вісмодегіб або сонідегіб. Багатообіцяючим підходом до лікування є імунотерапія за допомогою антитіл до лігандів запрограмованої смерті клітин 1 (PD-1), які наразі вивчаються у клінічних дослідженнях. Променева терапія є прийнятною альтернативою хірургічному втручанню при БКК, які локалізуються на обличчі, особливо у пацієнтів похилого віку. У пацієнтів із синдромом невоїдної базальноклітинної карциноми (СНБКК) необхідно здійснювати ретельне спостереження та регулярні огляди шкіри для діагностування та лікування БКК на ранніх стадіях. У пацієнтів з підтипами БКК високого ризику, з БКК у ділянках високого ризику, з множинними БКК та з СНБКК рекомендується здійснювати тривале спостереження.

***Коментар робочої групи:*** Станом на 01.12.2023 лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою вісмодегіб та сонідегіб в Україні не зареєстровані.

## **1. Загальна інформація**

### ***1.1. Відповідальні товариства***

Ці рекомендації були розроблені від імені Європейського дерматологічного форуму, згідно з рішенням Засідання EDF у січні 2017 року. Європейська асоціація дерматоонкології (EADO) у рамках Керівної програми в Онкології координувала внески авторів. Відповідальний редактор – Жан Жак Гроб (ст. авт.) та координатор — Кетті Періс (перший автор). Щоб гарантувати міждисциплінарний характер цих методичних рекомендацій, вони були розроблені у співпраці з Європейською організацією з дослідження та лікування раку. Двадцять чотири експерти з 11 країн, усі з яких були делегатами національних та/або міжнародних медтовариств, співпрацювали у розробці цієї настанови.

### ***1.2. Фінансування***

Цю роботу автори виконали на громадських засадах і не отримували жодного гонорару чи відшкодування. Члени групи розробки Методичних рекомендацій не мали конкуруючі інтересів.

### ***1.3. Відмова від відповідальності***

Медицина постійно розвивається. Це означає, що всі заяви, особливо щодо діагностичних і лікування, можуть відображати наукові знання, актуальні на момент друку цих рекомендацій. Було застосовано з максимальною обережністю дотримання викладених терапевтичних рекомендацій та дозування препаратів. Тим не менш, виробники пропонують використовувати інструкції для медичного застосування лікарського засобу, при виникненні сумніву, зверніться до фахівця. Відповідно до суспільних інтересів, сумнівні розбіжності повинні бути повідомлені редактори Керівної програми в Онкології. Сам користувач залишається відповідальним за всі діагностичні та терапевтичні застосування ліків та дози. Зареєстровані торговельні марки (захищені назви продуктів) не вказані в цих інструкціях.

Ця робота захищена авторським правом у всіх її частинах.

### ***1.4. Сфера застосування та мета***

Ці рекомендації були написані, щоб допомогти клініцистам у лікуванні пацієнтів з БКК. Ця стаття була ініційована в основному через існуючі успіхи в лікуванні хворих на БКК, які виправдовують новий підхід до класифікації та міждисциплінарність лікувальної стратегії. Використання цих методичних рекомендацій в клінічному житті повинна покращити догляд за пацієнтами.

#### ***1.4.1. Сфера застосування***

Ці методичні рекомендації містять рекомендації щодо діагностики, лікування та спостереження за пацієнтами з БКК, детально розглядаючи всі аспекти лікування БКК що «легко піддаються лікуванню» або «важко піддаються лікуванню».

#### 1.4.2. Мета та формулювання питань

Методичні рекомендації розроблені в першу чергу для тих лікарів, які надають допомогу хворим на БКК. Запропоновано нову систему класифікації на основі складних випадків, таких як метастази пухлинного вузла, які важче застосувати до БКК. Особлива увага приділяється системній терапії прогресуючого БКК, напр. хіміотерапію та імунотерапію. Також є питання профілактики. Формулювання представлено у вигляді питань, які часто виникають у клініцистів у їхній загальній практиці.

#### 1.4.3. Аудиторія та термін дії

Ця настанова допоможе надавачам медичних послуг у веденні своїх пацієнтів відповідно до чинних стандартів надання медичної допомоги та доказової медицини. Вона не замінює національні настанови, прийняті в їх країнах. Ці рекомендації відображають найкращі опубліковані дані, доступні на момент підготовки документу. Необхідно бути обережним при інтерпретації даних так як в результаті майбутніх досліджень можуть змінитися висновки або рекомендації надані в документі. Крім того, може виникнути необхідність відхилитися від цих вказівок для окремих пацієнтів або за особливих обставин. Дотримання настанов не може бути захистом від позовів про недбалість, але відступати від них не слід, так як це буде обов'язково вважатися недбалством. Ці дані вимагають оновлення кожні три роки, але досягнення у медицині можуть вимагати ранішого оновлення.

### 1.5. Принципи методології

Рекомендації щодо лікування БКК базуються на оновлених рекомендаціях EDF [1], німецьких рекомендаціях S2k [2], французькій настанові [3] та настанові Британської асоціації дерматологів [4].

Пошук літератури був проведений авторами за допомогою Medline. Всі діагностичні та лікувальні рекомендації узагальнені в кінці кожного розділу в спеціальних таблицях та класифікуються на основі даних, що ґрунтуються на доказах, або надаються як консенсус експертів та належних доказів немає. Методологія оновлення рекомендацій базується на стандартах інструменту Оцінки керівних принципів дослідження та оцінки (AGREE) II. Рівні доказів класифіковані за Оксфордською класифікацією (табл. 1) та за ступенем рекомендації (табл. 2). Для обговорення використовувався структурований процес консенсусу та узгодження рекомендацій. Зустріч відбулася 11 жовтня 2018 року в Парижі, Франція.

Таблиця 2 Ступені рекомендацій.

Ступінь рекомендації	Опис	Що означає
<b>A</b>	Сильна рекомендація	«необхідно», «обов'язково»
<b>B</b>	Рекомендація	«слід», «рекомендується»
<b>0</b>	Конкретна рекомендація ще не сформульована	«можна», «можливо»

Таблиця 1

Оксфордські рівні доказовості згідно з класифікацією «Рівні доказовості» Оксфордського центру доказової медицини від 2011 року

Запитання	Етап 1 (Рівень 1 <sup>а</sup> )	Етап 2 (Рівень 2 <sup>а</sup> )	Етап 3 (Рівень 3 <sup>а</sup> )	Етап 4 (Рівень 4 <sup>а</sup> )	Етап 5 (Рівень 5)
Наскільки поширеною є проблема?	Місцеві та поточні випадкові аналізи вибірок (або збори даних з реєстрів)	Систематичний огляд аналізів, який дозволяє виконати співставлення з місцевими обставинами <sup>b</sup>	Місцева не випадкова вибірка	Серія випадків	н/з
Чи є точним цей метод діагностики або моніторингу? (Діагностика)	Систематичний огляд досліджень з одномоментним зрізом даних з узгодженим застосуванням еталонних стандартів та «засліплення»	Індивідуальні дослідження з одномоментним зрізом даних з узгодженим застосуванням еталонних стандартів та «засліплення»	Непослідовні дослідження або дослідження без узгодженого застосування еталонних стандартів <sup>b</sup>	Дослідження типу «випадок-контроль» або із застосуванням незадовільних або не-незалежних еталонних стандартів <sup>b</sup>	Обґрунтування на основі механізму
Що буде відбуватися, якщо ми не додамо терапію? (Прогноз)	Систематичний огляд досліджень, в яких використовувалися когорти відстеження природного розвитку захворювання	Дослідження, в яких використовувалися когорти відстеження природного розвитку захворювання	Когортне дослідження або контрольна група в рандомізованому дослідженні <sup>a</sup>	Серія випадків, або дослідження типу «випадок-контроль», або прогностичне когортне дослідження низької якості <sup>b</sup>	н/з
Чи допомагає застосоване втручання? (Користь лікування)	Систематичний огляд рандомізованих досліджень або досліджень типу <i>n-3-1</i> (із послідовним застосуванням порівнюваних стратегій у одного і того ж пацієнта)	Рандомізовані дослідження або обсерваційне дослідження з добре вираженим ефектом	Нерандомізоване контрольоване когортне дослідження / дослідження спостереження <sup>b</sup>	Серія випадків, дослідження типу «випадок-контроль» або дослідження з використанням історичного контролю <sup>b</sup>	Обґрунтування на основі механізму
Якими є часті шкідливі ефекти? (Шкідливі ефекти лікування)	Систематичний огляд рандомізованих досліджень, систематичний огляд гніздових досліджень типу «випадок-	Індивідуальне рандомізоване дослідження або (як	Нерандомізоване контрольоване когортне дослідження / дослідження спостереження	Серія випадків, дослідження типу «випадок-контроль» або дослідження з	Обґрунтування на основі механізму

Якими є рідкісні шкідливі ефекти? (Шкідливі ефекти лікування)	контроль», дослідження типу <i>n-3-1</i> (із послідовним застосуванням порівнюваних стратегій у одного і того ж пацієнта) із пацієнтом, щодо якого ставиться запитання, з добре вираженим ефектом, або обсерваційне дослідження з добре вираженим ефектом Систематичний огляд рандомізованих досліджень або дослідження типу <i>n-3-1</i> (із послідовним застосуванням порівнюваних стратегій у одного і того ж пацієнта)	виняток) обсерваційне дослідження  Рандомізоване дослідження або (як виняток) обсерваційне дослідження з добре вираженим ефектом	(післяреєстраційний нагляд), якщо доступна достатня кількість даних, щоб можна було виключити часті шкідливі ефекти. (Для оцінки віддалених шкідливих ефектів необхідна достатня тривалість спостереження) <sup>b</sup>	використанням історичного контролю <sup>b</sup>
Чи є цінним цей метод (раннього виявлення)? (Скринінг)	Систематичний огляд рандомізованих досліджень	Рандомізоване дослідження	Нерандомізоване контрольоване когортне дослідження / дослідження спостереження <sup>b</sup>	Серія випадків, дослідження типу «випадок-контроль» або дослідження з використанням історичного контролю <sup>b</sup>  Обґрунтування на основі механізму

<sup>a</sup> Рівень може бути знижений з огляду на якість досліджень, неточність та непрямі доказові дані (PICO дослідження не відповідає питанням, поставленим PICO), через неузгодженість між дослідженнями або через те, що абсолютний розмір ефекту є дуже малим; рівень може бути підвищений, якщо відмічається великий або дуже великий розмір ефекту.

PICO – P (пацієнт, популяція або проблема [Patient, Population, Problem]), I (втручання [Intervention]), C (порівняння [Comparison]), O (клінічний наслідок [Outcome]).

<sup>b</sup> Як і завжди, систематичний огляд загалом є кращим, ніж індивідуальне дослідження.

## 2. Вступ

### 2.1. Етіопатогенез

#### 2.1.1. В чому полягає гістогенез БКК?

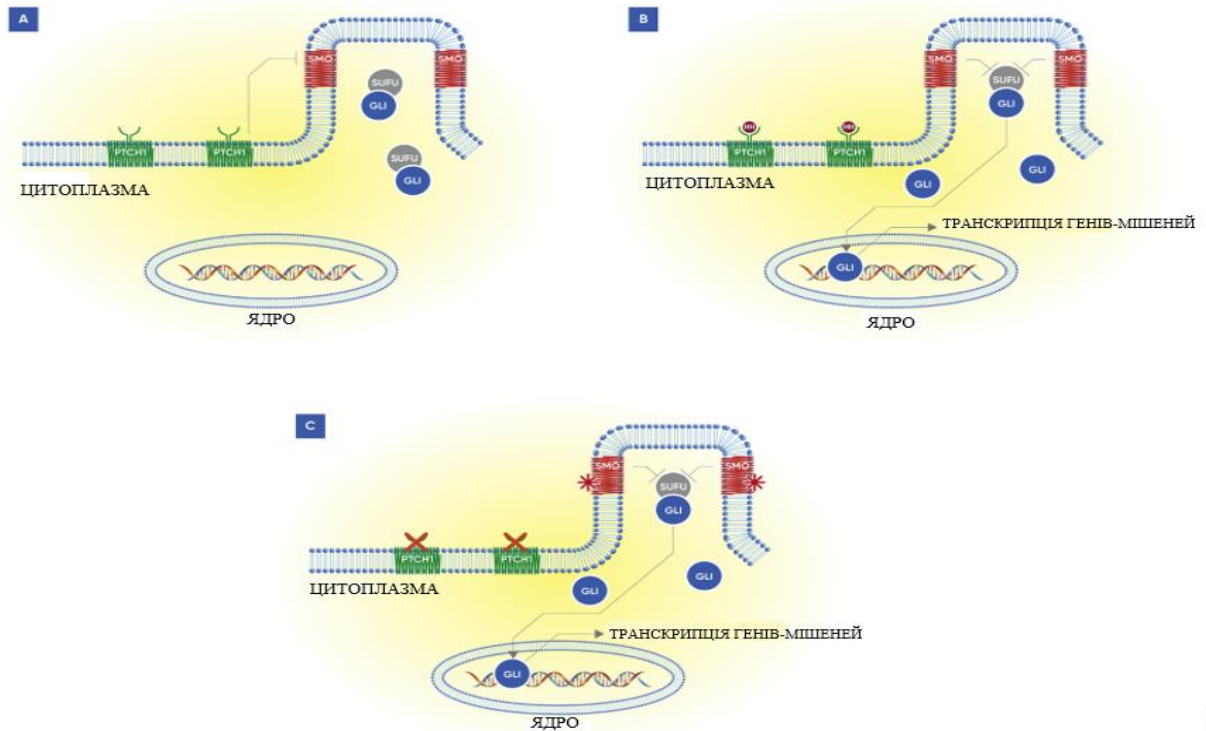
БКК – це карцинома шкіри, яка розвивається з клітин епідермісу. Формулювалися різні гіпотези щодо клітин, з яких походить БКК. Вважається, що більшість БКК виникають зі стовбурових клітин волосяних фолікулів [5,6], хоча деякі автори стверджують, що стовбурові клітини БКК знаходяться в міжфолікулярному епідермісі та у волосяному перешийку, а не в ділянці потовщення волосяного фолікулу [7]. Наразі вважається, що в залежності від канцерогенного фактора, що спричинив розвиток пухлини, мішенню його дії і, у подальшому, джерелом розвитку БКК можуть виступати стовбурові клітини, що знаходяться в різних компартментах. Слід зазначити, що лінії клітин БКК складно вирощувати, що вказує на те, що їхня ізоляція та проліферація вимагають поки що не ідентифікованих факторів зовнішнього середовища або клітинних факторів.

#### 2.1.2. Що ми знаємо про етіологію та генетику БКК?

Головним канцерогенним фактором є ультрафіолетове (УФ) опромінення, що пояснює, чому більшість пухлин локалізуються у ділянках, які зазнають впливу сонця. Дійсно, БКК є однією з найбільш мутагенних пухлин у людей (65 мутацій/мегабазу) [8,9] і має великий відсоток УФ-індукованих мутацій (транзицій С:Т або СС:ТТ у дипіримідинових сайтах) [10]. На генетичному рівні головним драйвером є активація сигнального шляху Hedgehog (Hh) з інактивуючими мутаціями гену PTCH1, які виявляються у 90% спорадичних БКК, та активуючими мутаціями гену SMO, які виявляються у приблизно 10% випадків (Рис. 1). Зміни сигнального шляху Hh також виявляються при інших Hh-залежних пухлинах, таких як медулобластома і нейробластома [11]. Усі ці пухлини розвиваються у пацієнтів із синдромом невоїдної базальноклітинної карциноми (СНБКК; також відомим як синдром Горліна) – рідкісним генетичним розладом, який обумовлює схильність до виникнення численних БКК внаслідок зародкових мутацій у гені PTCH1 і, рідше, у генах PTCH2, SMO і SUFU (див. розділ 7). Мутації в сигнальному шляху Hh відсутні в дуже малому числі випадків БКК. Також виявляються інші драйверні мутації в генах, асоційованих з розвитком онкологічних захворювань, таких як MYCN, PPP6C, STK19, LATS1, ERBB2, PIK23C, N-RAS, K-RAS і H-RAS, а також втрата функції генів RPTN14, RB1 і FBXW7. Також часто відмічаються мутації в гені P53 [10]. Проте на сьогоднішній день не було виявлено якого-небудь конкретного генетичного профілю, який би асоціювався з певним патогістологічним підтипом пухлини.

Схильність до утворення БКК у пацієнтів може бути обумовлена й іншими генетичними захворюваннями. Серед них найбільш відомим є пігментна ксеродерма, яка розвивається внаслідок зародкових мутацій у генах, які відповідають за репарацію ДНК [12]. У таких пацієнтів розвиваються численні пухлини, в тому числі БКК, а також меланома і плоскоклітинна карцинома (ПКК), часто у ранньому віці. БКК також спостерігається при синдромі Базекса-

Дюпре-Крістоля – генодерматозі з підвищеним ризиком розвитку ракових пухлин, який має Х-зчеплений доміантний тип успадкування. Нещодавно в родинах, де відмічається цей синдром, була продемонстрована наявність в гені *ACTRT1* та в його гені-посилувачі мутацій, які призводять до активації сигнального шляху Hh [13]



**Рис. 1.** Загальний огляд фізіологічного та онкогенного сигнального шляху Hedgehog.

А) За відсутності ліганду Hh рецептор *PTCH1* постійно інгібує *SMO*, блокуючи передачу сигналу Hh.

В) Якщо ліганд Hh зв'язується з *PTCH1*, інгібування *SMO* знімається. Активованій *SMO* інгібує зв'язування *SUFU* з *GLI*, який після цього здатний проникнути у ядро, що призводить до експресії генів-мішеней, які беруть участь у виживанні та проліферації клітини.

С) Втрата функції *PTCH1* (червоний хрестик) або активуючі мутації *SMO* (чорна зірочка) індукує активацію онкогенного сигналу за відсутності лігандів Hh.

## 2.2. Епідеміологія

БКК становить 75% усіх випадків раків шкіри і є найбільш частою злоякісною пухлиною у європеїдній популяції. Середній ризик розвитку БКК протягом життя у світлошкірих осіб становить приблизно 30% [14]. За повідомленнями частота виникнення БКК зростає у багатьох країнах світу, що пояснюється збільшенням тривалості життя в загальній популяції та більшим поширенням видів поведінки, пов'язаної з перебуванням на сонці.

### 2.2.1. Якою є частота розвитку БКК в Європі?

Епідеміологію БКК складно точно описати, оскільки через велику кількість випадків часто не виконується рутинне документування БКК в реєстрах онкологічних захворювань. Крім того, не усі випадки БКК направляються для патогістологічної діагностики; також існує значна регіональна варіабельність між повідомлюваними показниками частоти БКК. Ці відмінності можуть бути обумовлені різним географічним розташуванням (широтою) досліджуваних популяцій, різними досліджуваними періодами та різними методами реєстрації БКК [14]. Оскільки більшість реєстрів онкологічних захворювань документують лише перший патогістологічно підтверджений випадок БКК в одного пацієнта, реальна частота БКК може бути значно вищою [15].

Найвища частота БКК відмічається в Австралії, а після неї – в США і Європі [16,17]. Серед європейських країн в Англії середній показник частоти за період 2000-2006 рр. становив 76,21/100 000 людино-років [18]. У двох шотландських дослідженнях (1995-1997 рр.) нескоригований річний показник частоти був у діапазоні від 89 до 163,8/100 000 [19,20]. У Нідерландах (1973-2009 рр.) стандартизовані за віком показники частоти зростали приблизно в чотири рази для чоловіків і жінок – до 165 і 157 на 100 000 людино-років відповідно [21]. За даними Реєстру раку шкіри провінції Трентіно в Італії (1993-1998 рр.) показник частоти становив 88 на 100 000 людино-років [22]. Дані Реєстру раку Німеччини (1998-2010 рр.) показали збільшення частоти БКК у 2,4 разу [23]. Рівні смертності внаслідок БКК загалом є низькими. 5-річна абсолютна виживаність у пацієнтів з БКК у Німеччині становила 87,1%, і рівень виживаності загалом був на 3-6% вище, ніж виживаність у загальній популяції, – навіть через 5 і 10 років після встановлення діагнозу [24].

Занедбані стадії БКК включають місцевопоширену БКК (мпБКК), з безпосереднім місцевим розповсюдженням пухлини та, в окремих випадках, зі значним руйнуванням тканин, і метастатичну БКК (мБКК) [25]. Ретроспективне когортне дослідження в США показало, що мпБКК зустрічалася не часто і становила 0,8% усіх випадків БКК (скоригований за віком показник частоти: 1,83 на 100 000 осіб, що при проєкції на все населення США становить 4399 випадків). Частота виникнення мпБКК і мБКК була вищою у пацієнтів, старше 65 років, та в осіб чоловічої статі [26]. В іншому дослідженні, проведеному в США, відмічалися більш високі рівні цього показника: скоригований за віком показник частоти для мпБКК становив 10 на 1 000 000 осіб [27]. мБКК з патогістологічно підтвердженими метастазами БКК є надзвичайно рідкісними, з розрахунковим показником частоти 0,0028% – 0,55% [28,29]. Проте існує ризик недостатнього документування таких випадків, оскільки навіть у пацієнтів з великими первинними пухлинами БКК у минулому обстеження з метою стадіювання, як правило, не виконувалися [30]. Систематичний огляд 100 опублікованих випадків мБКК показав, що у 50% визначались регіонарні метастази та у 50% – віддалені метастази. Пацієнти з віддаленими метастазами були більш молодими (середній вік: 58,0 років), ніж пацієнти з регіональними метастазами (66,3 років). Спостерігалася коротша виживаність у пацієнтів з



мБКК та віддаленими метастазами (медіана виживаності: 24 місяці), ніж у пацієнтів з регіонарними метастазами (медіана виживаності: 87 місяців) [30].

**Коментар робочої групи:** Згідно з даними Національного канцер-реєстру загальна кількість нових випадків немеланомних раків шкіри (далі - НМРШ) у 2021 році склала 11 109; захворюваність - 15,7 на 100 тисяч населення (стандартизований показник, світовий стандарт), смертність 0,5 на 100 тисяч населення (стандартизований показник, світовий стандарт). Питома вага НМРШ серед усіх злоякісних новоутворень склала 8,3% у чоловіків та 10,1% у жінок. На момент встановлення діагнозу I, II, III та IV стадію було встановлено у 66,3%, 26,4%, 1,9% та 0,2% пацієнтів з НМРШ відповідно, у 2,7% стадія не була визначена. Наприкінці 2022 року на диспансерному обліку в Україні перебувало 115 080 хворих з НМРШ\*.

\* - Рак в Україні, 2021-2022. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 24 - Київ, 2023.

### 2.2.2. Що нам відомо про фактори ризику?

БКК найчастіше розвивається у дорослих осіб, особливо в популяції людей похилого віку, хоча останнім часом вона часто відмічається у дорослих людей, молодших 50 років. БКК є більш частою у чоловіків, ніж у жінок, зі співвідношенням випадків у чоловіків та у жінок приблизно 2:1 [31]. Було відмічено, що у жінок віком молодше 40 років кількість випадків перевищує таку у чоловіків у цій віковій групі [32,33]. Це може пояснюватися змінами в одязі жінок та поведінці, пов'язаної з перебуванням на сонці. Головними факторами ризику розвитку БКК є дія УФ-опромінення, низький рівень пігментації (світлий колір шкіри, руде волосся), похилий вік, наявність генодерматозів, наявність БКК у сімейному анамнезі та імуносупресія. Реципієнти трансплантатів органів є групою пацієнтів, яким слід приділяти особливу увагу в цьому відношенні. Популяційні дослідження свідчать про збільшення ризику розвитку БКК після трансплантації у 6-16 разів, при цьому більш високий ризик відмічається у реципієнтів трансплантатів нирок [34,35]. Проте оскільки головний ризик для реципієнтів трансплантатів органів представляє розвиток ПКК, у цих пацієнтів співвідношення БКК/ПКК є зворотнім.

### 2.3. Класифікація

За своїм природним перебігом БКК зазвичай є раком шкіри, що характеризується повільним ростом, починаючись з маленької, ледь видимої плями або папули, що росте, як правило, протягом років без будь-яких проявів агресивності до розмірів вузлика або бляшки, іноді зі звиразкуванням, що залишає достатньо часу для діагностики захворювання та його належного лікування.

У клінічній практиці розпізнають кілька типових форм БКК, таких як поверхнева (пБКК), вузлова (вБКК), морфеаподібна, виразкова (ulcus rodens, роз'їдаюча виразка) (Рис. 2). Проте типові форми БКК характеризуються великим поліморфізмом і іноді важко віднести до одного з цих стандартних підтипів.

Однак БКК не слід помилково вважати в цілому «індолентним раком» (низького ступеня злоякісності), оскільки таку репутацію вони можуть заслужити лише у тому разі, якщо піддаються ранньому і правильному лікуванню.

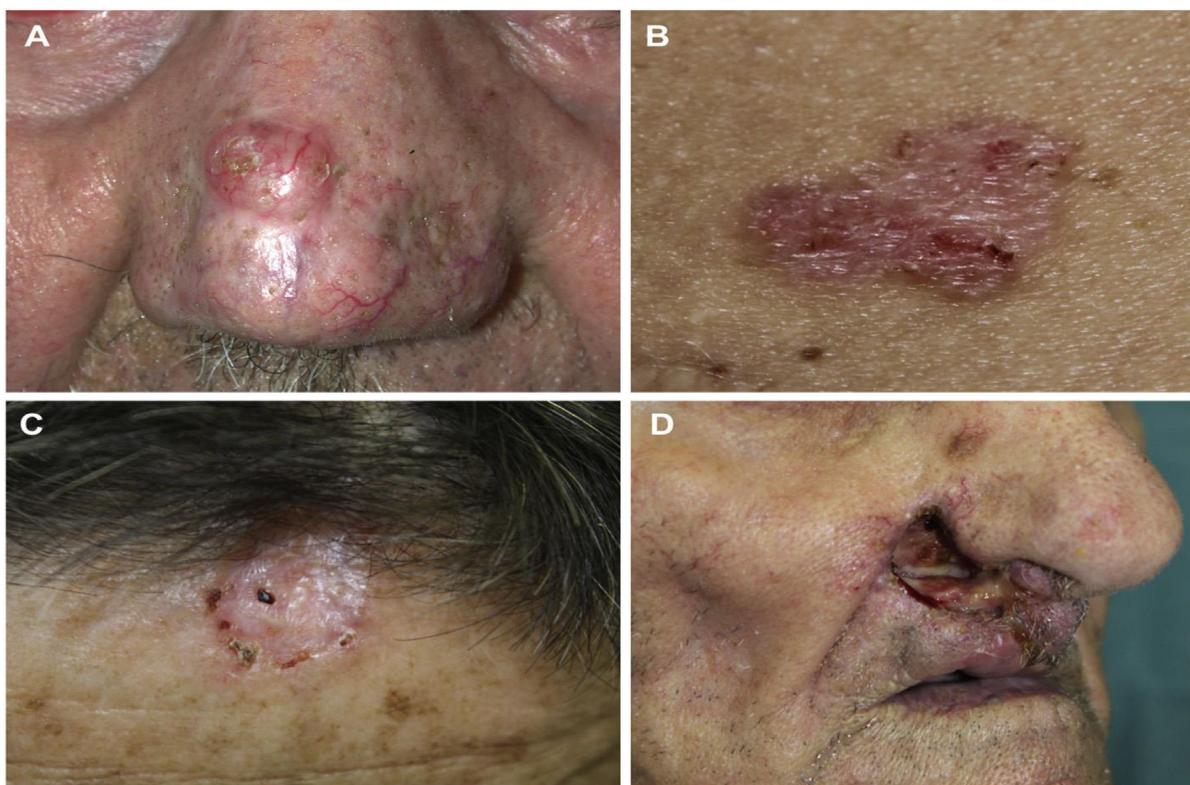


Рис. 2. Клінічні підтипи БКК. А) Вузлова, В) поверхнева, С) морфеоподібна (склеродермоподібна) і D) виразкова (ulcus rodens, роз'їдаюча виразка) БКК.

Як правило, ця пухлина спричиняє деструктивний ріст та інвазію в навколишні тканини, у той час, як частота метастазів є дуже низькою. Якщо вогнища БКК не лікуються протягом років або якщо відмічаються неоднократні рецидиви після хірургічного втручання чи абляційних процедур, вони стають прогресуючими «місцевопоширеними». «Занедбані БКК» – це приблизний термін, який почав використовуватися, коли пацієнтів, які не були кандидатами для хірургічного втручання чи променевої терапії, відбирали для досліджень з вивчення таргетних інгібіторів Hh. Хоча чіткого визначення цього терміну немає, вказівка на «занедбані стадії» передбачає, що (1) пацієнт мав це захворювання протягом тривалого часу без лікування або проводилось неодноразове неефективне лікування з подальшими рецидивами, (2) відмічається значна деструкція тканин у навколишній анатомічній ділянці, (3) стало складним або неможливим лікування пухлини за допомогою стандартного хірургічного втручання (нерезектабельна пухлина) чи променевої терапії.

Ми вважаємо, що більш практичним та зручним у користуванні підходом до класифікації БКК є її поділ на «БКК, що легко піддається лікуванню», що включає найбільш типові форми БКК, та «БКК, що важко піддається лікуванню» (надано). Більш ніж 95% випадків БКК легко піддаються лікуванню за

допомогою стандартного хірургічного втручання або ряду альтернативних абляційних методів лікування принаймні у перші місяці або роки після встановлення діагнозу. БКК, що важко піддаються лікуванню, включають усі місцевопоширені БКК, а також типові форми БКК, які з будь-якої причини є проблемними у лікуванні. Причинами цього можуть бути: (1) технічна складність збереження функції та естетики через розмір або локалізацію пухлини (очі, ніс, губи та вуха); (2) погане визначення меж пухлини, що часто асоціюється з інфільтративним/морфеаподібними підтипами, або з рецидивом в анамнезі; (3) неоднократні рецидиви в анамнезі з локалізацією на обличчі (що часто вимагає більш обширних резекцій тканин); (4) променева терапія в анамнезі; (5) небажання пацієнта прийняти наслідки хірургічного втручання, та (6) наявність у пацієнта супутніх захворювань, які заважають проведенню хірургічного втручання.

Найбільш важкі форми БКК є досить гетерогенними. Намагаючись класифікувати «БКК, що важко піддаються лікуванню» (ВПЛ-БКК) на інші категорії, які є релевантними для клінічної практики, робоча група EADO спланувала дослідження на основі групування реальних випадків міжнародними експертами різних спеціальностей із математичним моделюванням результатів (надано). Була створена класифікація з 5 групами, що загалом описує 5 різних ситуацій у рамках клінічної практики, а саме: типові форми БКК, але які є складними для лікування з будь-якої причини, пов'язаної з самою пухлиною або з пацієнтом; БКК, які є складними для лікування через кількість вогнищ БКК; місцевопоширені БКК не в критичних ділянках; місцевопоширені ВПЛ-БКК в критичних ділянках; та надзвичайно занедбані ВПЛ-БКК. На основі цих результатів наразі розглядається класифікація EADO для усіх БКК. Крім того, подібно до усіх інших солідних пухлин, для БКК необхідна система стадіювання, але підхід «пухлина / ураження лімфовузлів / метастази» не відповідає природному перебігу цієї пухлини, яка не дотримується цього трьох етапного процесу, тобто спочатку первинна пухлина, потім ураження лімфатичних вузлів, і потім віддалені метастази. Криві виживаності без прогресування або загальної виживаності не є значущими для цих пухлин, які не піддаються вимірюванню за допомогою Критеріїв оцінки відповіді на лікування при солідних пухлинах (RECIST) і можуть руйнувати великі анатомічні ділянки без впливу на виживаність.

### *2.3.1. Як ми визначаємо БКК з високим ризиком рецидиву?*

БКК також можна класифікувати відповідно до ризику рецидивів як БКК високого ризику і БКК низького ризику. Усі ВПЛ-БКК мають високий ризик рецидивів у зв'язку зі складністю їхнього лікування, що часто призводить до компромісів щодо оптимального лікування та рекомендованих відступів тканин при резекціях. Більшість БКК, що легко піддаються лікуванню (ЛПЛ-БКК), мають низький ризик рецидивів. Проте деякі БКК, що очевидно легко піддаються лікуванню, все одно можуть мати ризик рецидивів, наприклад: пухлини, які локалізуються в ділянці 'Н'-зони обличчя, що впливає на характер інвазії

пухлини; пухлини, які мають агресивні гістологічні характеристики (агресивні гістологічні підтипи, периневральне та/або периваскулярне ураження); та пухлини, які розвинулися у пацієнтів з імуносупресією. Усі БКК, які лікуються за допомогою абляційних процедур без патогістологічного контролю замість хірургічної резекції, мають високий ризик рецидивів. Проте слід зазначити, що не усі рецидиви мають однакові клінічні наслідки. Рецидив інвазивної БКК на повіках, носі, губах і вухах значно збільшує ризик руйнівних наслідків, у той час, як рецидив поверхневої БКК (пБКК) на спині буде легко пролікований.

**Коментар робочої групи:** Для зручності визначення групи ризику можна використовувати таблицю X. Наявність навіть одного фактору високого ризику відносить пухлину до групи високого ризику\*

\* - Schmults, C. D., Blitzblau, R., Aasi, S. Z., et al. (2023). Basal cell skin cancer, version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 21(11), 1181-1203. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1416>

Таблиця X. Стратифікація для визначення варіантів лікування місцевої форми БКК на основі факторів ризику рецидиву

<b>Група ризику</b>	<b>Низький ризик</b>	<b>Високий ризик</b>
Локалізація/розмір	Тулуб, кінцівки < 2 см	Тулуб та кінцівки > 2 см; Голова, шия, кисті, стопи, претібіальна та аногенітальна ділянки (будь-якого розміру)
Краї	Чіткі межі	Відсутність чітких меж
Первинна чи рецидивна пухлина	Первинна	Рецидивна
Імуносупресія	(-)	(+)
Місце попередньої променевої терапії	(-)	(+)

#### **Патоморфологія**

<b>Підтип</b>		
	– поверхнева, – нодулярна, включаючи кератотичну та пігментні варіанти, – інфундибуло-кістозна форма (БКК з аднексальним диференціюванням)	агресивні форми – базосквамозна, – інфільтративна, – склерозуюча/ морфеаформна, – мікронодулярна, БКК з – саркоматоїдним

	– фіброепітеліома Пінкуса	диференціюванням
Периневральна інвазія*	(-)	(+)

\* периневральна інвазія - периневральна інвазія нервів, що мають назву чи нервів  $\geq 0.1$  мм в діаметрі, чи нервів, що розташовуються глибше дерми, чи пухлинні клітини безпосередньо інтраневралью

## 2.4. Діагностика

### 2.4.1. Коли діагностика БКК за клінічними даними чи даними дерматоскопії є достатньою?

У системному огляді досліджень, в яких порівнювалися результативність оцінки за допомогою огляду неозброєним оком та за допомогою дерматоскопії, чутливість збільшувалася з 66,9% до 85%, а специфічність – з 97,2% до 98,2% [36]. За об'єднаними даними цих досліджень чутливість і специфічність дерматоскопії для діагностики БКК становили 91,2% і 95% відповідно. Чутливість і специфічність дерматоскопії були вищими у разі пігментованих БКК у порівнянні з непігментованими. Чутливість збільшувалася, коли дерматоскопія виконувалася експертами та коли діагностика проводилася безпосередньо пацієнту в порівнянні з фотографіями дерматоскопічних зображень. Головна цінність дерматоскопії полягає в диференціальній діагностиці БКК та меланоми, плоскоклітинної карциноми шкіри, в тому числі хвороби Боуена, і доброякісних пухлин.

Також було встановлено, що дерматоскопія, крім клінічної діагностики, є корисним методом для преоперативного визначення підтипу БКК та для неінвазивної оцінки відповіді пухлини на місцеве лікування [37,38]. Проте доказові дані, отримані у таких дослідженнях, є обмеженими, і у разі сумнівних вогнищ підтип БКК має оцінюватися патогістологічно [39].

Дерматоскопічними критеріями БКК є відсутність пігментної сітки, наявність розгалужених судин (по типу "деревоподібних"), короткі дрібні поверхневі телеангіектазії, множинні мікроерозії, виразка, сіро-блакитні грудки різного розміру (овоїдні гнізда, глобули, точки), "листовидні" структури (лінійні структури, які з'єднуються у спільній основі, зміщеної від центру), структури по типу "спиці у колесі" (лінійні структури, що сходяться в одній точці), концентричні структури (грудки всередині грудки) (Рис. 3) [40]. Множинні мікроерозії найбільше асоційовані з пБКК [38,41], у той час, як білі безструктурні зони (рубцеподібні ділянки) з тонкими лінійними судинами, є предикторами агресивних підтипів (морфеаподібних та інфільтративних БКК).

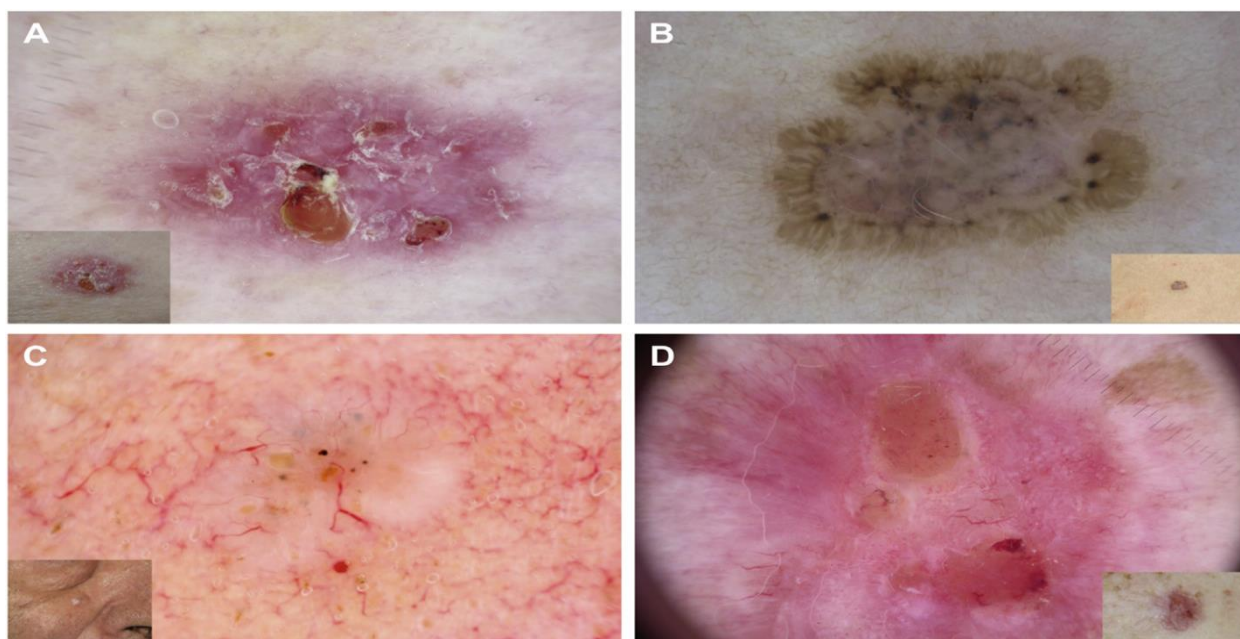


Рис. 3. Дерматоскопічні критерії та клінічні зображення (додані вкладеними ілюстраціями) різних підтипів БКК.

А) Поверхнева БКК: множинні мікроерозії та лусочки на поверхні на рожевому однорідному фоні;

В) Пігментована поверхнева БКК: лінійні структури, які з'єднуються у спільній основі, зміщеної від центру ("листовидні" структури), лінійні структури, що сходяться у центральній точці або грудці (структури по типу "спиці у колесі") та блакитно-сірі глобули;

С) Вузлова БКК: розгалужені судини (по типу "деревоподібних"), блакитно-сірі глобули та білі безструктурні ділянки;

Д) Інфільтративна БКК: розгалужені та звивисті судини, множинні звиразкування

Діагноз, встановлений за результатами клінічного обстеження і підтверджений дерматоскопічно без патогістологічної оцінки, є прийнятним для невеликих пухлин вузлового підтипу, які локалізуються у типових місцях, таких як голова/шия або тулуб, для численних БКК при СНБКК та для пухлин поверхневого підтипу, які локалізуються на тулубі та кінцівках.

Вузловий підтип БКК (вБКК) клінічно виглядає як червонувата або тілесного кольору, іноді прозора папула, вузлик або бляшка. Ці пухлини найчастіше локалізуються в ділянці голови/шиї. Найбільш яскравими дерматоскопічними ознаками є розгалужені, звивисті сфокусовані судини ("деревоподібні" судини) [42]. У випадках частково пігментованих пухлин, спостерігаються сіро-блакитні овоїдні структури різного розміру. Важливо зазначити, що наявність синювато-сірих грудок і розгалужених лінійних судин є негативними предикторами для діагнозу пБКК [38].

пБКК виглядає як вкрита лусочками еритематозна пляма або бляшка, яка зазвичай добре відмежована від здорових тканин і у типових випадках локалізується на тулубі чи на нижніх кінцівках. Дерматоскопічно вона містить білі або рожево-червоні безструктурні ділянки, дрібні, короткі сфокусовані телеангіектазії. Крім того, пБКК, як правило, має множинні мікроерозії. При пігментованих варіантах діагностику полегшує наявність лінійних структур, які

з'єднуються у спільній основі, що зміщена від центру ("листовидні" структури), лінійних структур, що сходяться у центральній точці або грудці (структури по типу "спиці у колесі"), та грудок всередині грудки (концентричні структури). При використанні поляризованої дерматоскопії наявність коротких білих ліній (структур по типу "хризалід") дає додаткові підстави для встановлення діагнозу пБКК.

Іншим методом неінвазивної візуалізаційної оцінки шкіри, для якого була показана висока діагностична цінність, є відбивна конфокальна мікроскопія, проте вона не так широко використовується і часто доступна лише в спеціалізованих центрах раку шкіри [43]. При клінічно складних вогнищах початкові дані вказують на те, що оптична когерентна томографія може відігравати певну роль у діагностиці БКК. В одному метааналізі було показано, що оптична когерентна томографія має більш високі чутливість і специфічність у порівнянні з візуальною оцінкою плюс дерматоскопією [44].

**Коментар робочої групи:** *На момент розробки даної клінічної настанови відбивна конфокальна мікроскопія та оптична когерентна томографія для діагностики базальноклітинної карциноми в Україні не проводиться у зв'язку з відсутністю необхідного обладнання.*

#### 2.4.2. Коли патогістологічна оцінка БКК є обов'язковою?

Патогістологічна оцінка завжди є обов'язковою у разі сумнівних вогнищ та у разі будь-якої звиразкованої чи великої пухлини, для якої діагноз точно не встановлений. Крім того, БКК високого ризику вимагають проведення патогістологічної діагностики для оцінки хірургічних країв пухлини. У разі підтипів низького ризику для підтвердження діагнозу може бути достатньо використання неінвазивних візуалізуючих методів, особливо, коли для пухлини заплановане застосування місцевого або деструктивного лікування.

Попередня інцизійна біопсія може бути опціонально розглянута перед проведенням складного хірургічного втручання або системного лікування БКК високого ризику, і показана для підтвердження рецидивів після хірургічного втручання або деструктивного чи місцевого лікування при підтипах низького ризику.

Патогістологічна оцінка	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації В	Патогістологічне підтвердження є обов'язковим у разі сумнівних вогнищ ураження, при великих пухлинах та при БКК, що локалізуються у ділянках високого ризику
Рівень доказовості 3	Літературний пошук de novo [39] Сила консенсусу: 100%

**Коментар робочої групи:** NCCN рекомендує виконання біопсії при будь-якому підозрілому ураженні з включенням глибокої ретикулярної дерми, оскільки частими є комбіновані форми БКК з підтипами, що асоційовані з високим ризиком локальних рецидивів, що можуть бути наявні лише в глибоких відділах дерми. Клінічна інформація, що надається в направленні на гістологічне дослідження має містити вік, стать, діаметр пухлини, анатомічну локалізацію та попереднє лікування; корисною буде інформація щодо імуносупресії та променевої терапії в анамнезі. Гістологічне заключення повинно містити щонайменше інформацію про гістологічний підтип пухлини, інвазію нижче ретикулярної дерми та наявність периневральної інвазії\*.

\*- Schmults, C. D., Blitzblau, R., Aasi, S. Z., et al. (2023). Basal cell skin cancer, version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 21(11), 1181-1203. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1416>

### **Принципи патоморфологічної відповіді інцизійних біопсій:**

Головна мета інцизійної біопсії встановлення діагнозу, гістологічного підтипу пухлини, визначення несприятливих гістологічних характеристик (глибина інвазії, периневральна та/чи лімфоваскулярна інвазія). Оцінка країв резекції не є метою інцизійної біопсії.

Патологічну оцінку має проводити патолог, що має досвід в інтерпретуванні пухлин шкіри.

Клінічна інформація при направленні біопсії на патогістологічне дослідження має включати: вік, стать, клінічний розмір пухлини, анатомічну локалізацію, попереднє лікування. Доцільно вказувати додаткові клінічні дані, такі як імуносупресія чи попереднє променеве лікування.

Гістологічна відповідь має включати підтип пухлини, наявність та розповсюдженість гістологічних ознак, що можуть підвищити ризик локального рецидиву, включаючи розповсюдження пухлини за межі ретикулярної дерми, наявність периневральної інвазії тощо.

### **Принципи патоморфологічної відповіді ексцизійних біопсій:**

Мета ексцизійної біопсії - повне видалення пухлини, тому наявність/відсутність клітин пухлини в хірургічному краї резекції має бути обов'язково зазначена в патоморфологічному звіті.

Глибокі бритвенні біопсії, які мали на меті повне видалення пухлини, мають бути зазначені як такі, через складність диференціації з поверхневими бритвеними біопсіями. Для глибоких бритвених біопсій обов'язковим є вказування статусу хірургічних країв резекції.

Мінімальний перелік пунктів гістологічної відповіді має включати: гістологічний підтип БКК, анатомічний рівень інвазії (особливо розповсюдження пухлини глибше ретикулярної дерми), наявність периневральної інвазії (особливо якщо пухлина залучає нерви, що розташовуються глибше ретикулярної дерми чи мають діаметр  $\geq 0.1$  мм),



наявність ангіолімфатичної інвазії, а також наявність/відсутність клітин пухлини в хірургічних краях резекції.

При оцінці препаратів, що були видалені хірургічним методом з подальшим мікрографічним контролем країв резекції за Mohs, вищезазначені гістологічні дані також мають бути звітovanі. Оскільки глибину інвазії неможливо виміряти на тангенційних зрізах, що виконуються під час дослідження пухлини, що була видалена хірургічним методом з подальшим мікрографічним контролем країв резекції за Mohs, необхідно вказувати анатомічний рівень інвазії. За необхідності додаткові зрізи заморожених чи парафінових блоків можуть бути зроблені для остаточного патоморфологічного звітування для визначення характеристик, що асоційовані з гіршим прогнозом.

Приклад синаптичного звіту що може бути використаний для патоморфологічної відповіді операційного матеріалу:

- Гістологічний тип пухлини: (згідно WHO Classification of Tumours Editorial Board. Skin tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023 [cited YYYY Mmm D]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 12). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/64> )
- Тип операції: інцизійна біопсія/екцизійна біопсія/висічення пухлини з мікрографічним контролем країв резекції за Mohs/неуточнена тощо;
- Максимальна глибина інвазії;
- Максимальний розмір пухлини;
- Ступінь інвазії за Кларком (анатомічний рівень інвазії): II (пухлина проростає папілярний шар дерми), III (пухлина проростає папілярний шар дерми до межі з ретикулярним, розширюючи останній), IV (пухлина проростає в ретикулярний шар дерми), V (пухлина проростає в підшкірну жирову клітковину), пухлина проростає кісткові структури;
- Лімфоваскулярна інвазія: відсутня/наявна/оцінити неможливо (вказати причину);
- Периневральна інвазія: відсутня/наявна/оцінити неможливо (вказати причину);
- Периферичні краї резекції: наявні/ відсутні ознаки пухлинного росту/оцінити неможливо (вказати причину);
- Глибокий край резекції: наявні/ відсутні ознаки пухлинного росту/оцінити неможливо (вказати причину).

Випадки високого ризику, що мають залучені хірургічні краї резекції чи краї, відстань до яких склала <1 мм (так звані “чисті, але близько”) можуть потребувати обговорення на мультидисциплінарному консилиумі.

#### **Консенсус, щодо звіту країв резекції.**

Чистота країв резекції є вкрай важливою інформацією для подальшого прогнозування перебігу захворювання та вибору тактики ведення пацієнта. Має бути вказане безпосереднє залучення країв резекції, наявність пухлинних

комплексів на відстані менш ніж 1 мм до маркованих країв резекції (“чисто, але близько”), незалучені краї резекції (більш ніж 1 мм).

Королівською колегією патологів були запропоновані наступні категорії для звіту:

- Краї резекції залучені в патологічний процес
- Не залучені <1 мм
- Не залучені 1–5 мм
- Не залучені >5 мм
- Непевні
- Категорія не може бути застосована.

Якщо хірург вказував латералізацію препарату звіт має проводитись відповідно до попереднього хірургічного маркування.

<https://www.rcpath.org/static/53688094-791e-4aaa-82cec42c3cb65e35/Dataset-for-histopathological-reporting-of-primary-cutaneous-basal-cell-carcinoma.pdf>

**Коментар робочої групи:** Стадіювання БКК згідно з класифікацією TNM не відображає природнього перебігу захворювання, але патоморфологічні характеристики категорії T мають важливі прогностичні характеристики та повинні бути описані патологом.

### **TNM класифікація первинних шкірних карцином (Union for International Cancer Control (UICC) TNM 8)\***

Ця інформація стосовно стадіювання заснована на UICC TNM 8, що має використовуватись для стадіювання всіх пухлин з 1 січня 2018.

Ця класифікація об'єднує настанови UICC TNM 8 для карцином шкіри голови/шиї та карцином шкіри інших локалізацій (зокрема, кінцівок, тулуба, але виключаючи повіку, вульву, пеніс, червону облямівку губ, періанальну шкіру в межах 5 см періанального краю). Ця класифікація включає БКК, ПКР, карциноми з додатків шкіри, але виключає карциному з клітин Меркеля.

\* Carcinoma of Skin. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours (8th edition)*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017. <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/updated-appendix-a-tnm-classification-of-basal-cell-carcinoma.html>

### **Первинна пухлина (pT)**

- pTX Первинна пухлина не може бути оцінена
- pT0 Немає ознак первинної пухлини
- pTis Пухлина *in situ*
- pT1 Пухлина  $\leq 20$  мм чи менша в максимальному розмірі (це клінічний розмір, але патоморфологічний розмір, зазвичай який вимірюється під час макроскопічного дослідження, може використовуватись, якщо клінічні дані не доступні)
- pT2 Пухлина >20 мм до  $\leq 40$  мм в максимальному розмірі (це клінічний розмір, але патоморфологічний розмір, зазвичай який вимірюється під час

макроскопічного дослідження, може використовуватись, якщо клінічні дані не доступні)

*pT3* Пухлина >40 мм в максимальному розмірі (це клінічний розмір, але патоморфологічний розмір, зазвичай який вимірюється під час макроскопічного дослідження, може використовуватись, якщо клінічні дані не доступні)

*pT4a* Пухлина, що розповсюджується в кортикальні кістки/кістковий мозок

*pT4b* Пухлина, що розповсюджується на осьовий скелет, основу черепа, зони отворів

*pT1* чи *pT2* можуть бути категоризовані як *pT3*, якщо наявна одна чи більше клінічна, чи патологічна характеристика високого ризику: глибока інвазія\*, периневральна інвазія\*\*, мінімальна ерозія кістки.

\* Глибока інвазія: визначається, як глибина інвазії (depth of invasion (DOI)), що розповсюджуються глибше підшкірної жирової клітковини та/чи глибина інвазії >6 мм. Глибина вимірюється в міліметрах від гранулярного шару прилеглого до пухлини нормального епітелію до найглибшого пухлинного комплексу.

\*\*Периневральна інвазія: периневральна інвазія нервів, що мають назву чи нервів  $\geq 0.1$  мм в діаметрі, чи нервів, що розташовуються глибше дерми, чи пухлинні клітини безпосередньо інтраневрально.

### **Регіонарні лімфатичні вузли (pN)**

Зазвичай не застосовуються при стадіюванні БКК, оскільки пухлинна вкрай рідко розповсюджується лімфогенно. В разі необхідності стадіювання категорії N можуть бути використані наступні настанови:

**Карцинома шкіри** (зокрема, кінцівок, тулуба, але виключаючи повіку, вульву, пеніс, періанальну шкіру)

*pNX* Регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути досліджені

*pN0* Метастатичне ураження не виявлене

*pN1* Метастаз в один іпсілатеральний лімфатичний вузол  $\leq 30$  мм в найбільшому розмірі

*pN2* Метастаз в один іпсілатеральний лімфатичний вузол >30 мм, але не більше 60 мм в найбільшому розмірі, чи в множинні іпсілатеральні лімфатичні вузли, але не більше 60 мм в найбільшому розмірі

*pN3* Метастаз в лімфатичний вузол >60 мм в найбільшому розмірі

Контрлатеральне ураження (на відміну від ділянки голови/шиї) категоризується як віддалені метастази.

Очікується, що принаймні 6 лімфатичних вузлів можуть бути ідентифіковані та досліджені в операційному матеріалі.

**Карцинома шкіри голови/шиї** (виключаючи карциному червоної облямівки губи)

*pNX* Регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути досліджені

- pN0* Метастатичне ураження не виявлене
- pN1* Метастаз в один ісілатеральний лімфатичний вузол  $\leq 30$  мм в найбільшому розмірі, без екстранодального поширення
- pN2a* Метастаз в один ісілатеральний лімфатичний вузол  $> 30$  мм, але не більше 60 мм в найбільшому розмірі, чи в множинні ісілатеральні лімфатичні вузли, але не більше 60 мм в найбільшому розмірі, без екстранодального поширення
- pN2b* Метастази в множинні ісілатеральні лімфатичні вузли не більше 60 мм в найбільшому розмірі, без екстранодального поширення
- pN2c* Метастази в білатеральні чи контрлатеральні лімфатичні вузли не більше 60 мм в найбільшому розмірі, без екстранодального поширення
- pN3a* Метастаз в лімфатичний вузол  $> 60$  мм в найбільшому розмірі, без екстранодального поширення
- pN3b* Метастаз в лімфатичний вузол з екстранодальним поширенням

Екстранодальне поширення може бути визначене на основі клінічних чи патоморфологічних критеріїв.

Очікується, що будуть ідентифіковані та дослідженні щонайменш 10 лімфатичних вузлів в селективній лімфаденектомії та 15 в радикальній чи модифікованій радикальній лімфаденектомії

#### **Віддалені метастази (M)**

- MX* не існують.
- pM0*
- M0* Метастатичне ураження не виявлене
- M1/pM1* Наявні віддалені метастази

<b>Групування за стадією</b>			
<b>Стадія 0</b>	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<b>Стадія I</b>	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<b>Стадія II</b>	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<b>Стадія III</b>	<i>T3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
	<i>T1, T2, T3</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
<b>Стадія IVA</b>	<i>T1, T2, T3</i>	<i>N2, N3</i>	<i>M0</i>
	<i>T4</i>	Будь-яка <i>N</i>	<i>M0</i>
<b>Стадія IVB</b>	Будь-яка <i>T</i>	Будь-яка <i>N</i>	<i>M1</i>

#### **Цитологічна діагностика**

Цитологічна діагностика має лімітовану роль в діагностиці БКК, оскільки цей метод має низьку специфічність 90.1% (95% CI 81.1% до 95.1%) при відносно високій чутливості 97.5% (95% CI 94.5% до 98.9%), та не надає необхідних гістологічних характеристик, що може вплинути на вибір тактики ведення пацієнта\* &

\* - Ferrante di Ruffano, L., Dinnes, J., Chuchu, N., Bayliss, S. E., Takwoingi, Y., Davenport, C., ... & Cochrane Skin Group. (1996). Exfoliative cytology for diagnosing basal cell carcinoma and other skin cancers in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(12).

#### 2.4.3. Які патогістологічні підтипи необхідно документувати?

Виділяють наступні патогістологічні підтипи БКК, стратифіковані за ризиком рецидиву, згідно з описаним у чинній класифікації ВООЗ [45]:

1) пухлини більш низького ризику: вузлові (включаючи пігментну та кератотичну), поверхневі, інфундибулокістозну (БКК з аднексальним диференціюванням), фіброепітеліальна форма (пухлина Пінкуса);

2) пухлини більш високого ризику: базоскваозна карцинома, склерозуюча/морфеаподібна, інфільтративна, БКК із саркоматоїдним диференціюванням, мікронодулярна

Часто виявляються змішані форми цих підтипів, а також первинно-множинні пухлини з ПКК.

Диференційна діагностика з ПКК може бути складною задачею: дуже корисним при цьому є оцінка імуногістологічних маркерів, таких як визначення антитіл Ber-EP4 (маркер БКК) та мембранний антиген епітеліальних клітин (маркер ПКК). Це особливо стосується оцінки країв резекції при мікрографічному хірургічному втручанні та для диференціювання з доброякісною фолікулярною гіперплазією та частинами БКК.

Патогістологічний висновок повинен також включати інформацію про те, чи резекція була повною з вільними від пухлини латеральними і глибокими краями, та відомості, що мають прогностичне значення, такі як наявність периневральної інвазії та лімфатичної/судинної інвазії.

<b><i>Клінічна діагностика</i></b>	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації А	Патогістологічна діагностика може не бути необхідною при поверхневих та дрібних вузлових (< 1 см) БКК в ділянках низького ризику, якщо виконане чітке діагностування за даними клінічного обстеження та/або за допомогою неінвазивних методів
Рівень доказовості 1	Літературний пошук de novo [36] Сила консенсусу: 100%
<b><i>Неінвазивна діагностика</i></b>	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації В	Неінвазивна діагностика з використанням посилюючих методик, таких як дерматоскопія, відбивна конфокальна мікроскопія та/або оптична когерентна томографія, може покращити діагностичну точність у випадку БКК, які складно піддаються розпізнаванню
Рівень доказовості 1	Літературний пошук de novo [36,43,44] Сила консенсусу: 100%

**Коментар робочої групи:** *Ver-EP4* може бути застосований для проведення диференційного діагнозу з ПКК (1), але не може бути використаний для диференціювання між БКК та доброякісною фолікулярною гіперплазією, оскільки експресується в обох випадках (2)

- 1- Sunjaya, A. P., Sunjaya, A. F., & Tan, S. T. (2017). The use of BERP4 immunohistochemistry staining for detection of basal cell carcinoma. *Journal of Skin Cancer*, 2017 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5804366/>
- 2- Stashower, M. E., Smith, K., Corbett, D., & Skelton, H. G. (2001). Basaloid/follicular hyperplasia overlying connective tissue/mesenchymal hamartomas simulating basal cell carcinomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(6), 886-891. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11712034/>

### 3. Ведення БКК, що легко піддаються лікуванню

#### 3.1. Первинна терапія

Більшість первинних БКК можуть бути легко вилікувані за допомогою хірургічного втручання або нехірургічних методів для певних підтипів. БКК з високим ризиком рецидивування необхідно лікувати більш агресивно. Ризик рецидивування збільшується з розміром пухлини, при поганому відмежуванні країв, при агресивних патогістологічних підтипах або у разі наявності рецидивів у минулому. Деякі пухлини можуть бути місцевопоширеними з руйнуванням суміжних тканин або важко піддаватися лікуванню з інших причин; такі випадки можуть потребувати обговорення щодо вибору оптимальної терапії у мультидисциплінарній групі спеціалістів.

##### 3.1.1. Які БКК потребують виконання резекції?

Хірургічне видалення є дуже ефективним методом для лікування первинних БКК, і частота рецидивів при цьому варіює від менш ніж 2% до 8% через 5 років після операції (оцінювалося в дослідженні Trakatelli et al. [1]). Висічення скальпелем виконується з використанням або стандартної (2D) методики резекції з дотриманням відступів від країв, або поетапної процедури резекції з мікроскопічним контролем (3D-резекція).

Як альтернатива, при БКК низького ризику, коли хірургічне втручання протипоказане або є недоцільним, можуть використовуватися хірургічні методи видалення пухлини за допомогою деструктивних (абляційних) втручань та нехірургічні методи, що включають місцеве лікування або фотодинамічну терапію (ФДТ), які можуть застосовуватися самостійно або у комбінаціях (див. розділи 3.2, 3.3, 3.4, 3.5).

<b>Хірургічне втручання</b>	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації А	Хірургічна резекція є високоефективним методом лікування БКК і дозволяє виконати патогістологічне підтвердження
Рівень доказовості 3	Адаптація настанов [1] Сила консенсусу: 100%

### 3.1.2. Які БКК не слід лікувати місцевими методами або за допомогою деструктивних (абляційних) втручань?

Патогістологічна оцінка зруйнованої тканини неможлива при використанні місцевих або деструктивних методів лікування. Крім того, більш глибокі частини пухлин можуть бути не охоплені втручанням у зв'язку з властивими для певного методу втручання граничними значеннями проникнення (наприклад, при ФДТ) або можуть бути досягнуті лише з неприйнятним ризиком рубцювання тканин (наприклад, при глибокій кріотерапії). Як правило, слід уникати абляційних методів у разі БКК, при яких не може бути виключена інвазія більш глибоких тканин, а також у разі підвищеного ризику субклінічного поширення або місцевого рецидиву. Проте можна розглянути променеву терапію у пацієнтів, для яких не очікується, що хірургічне втручання не призведе до оптимальних результатів, в тому числі при пухлинах з інвазією глибоких тканин, за умови що сучасні візуалізаційні процедури можуть чітко визначити ділянку пухлини.

<b>Уникнення місцевих або деструктивних методів лікування</b>	Твердження, зроблене на основі консенсусу
GCP	Слід уникати місцевих або деструктивних (абляційних) методів лікування при БКК з ризиком рецидивів (див. розділи 3.2, 3.3, 3.4, 3.5) Сила консенсусу: 100%

### 3.1.3. Безпечні краї при стандартному видаленні з 2D-гістологічним дослідженням

Метою хірургічного втручання є видалити як клінічно видиму пухлину, так і її мікроскопічні поширення в шкіру, що зовнішньо виглядає нормальною. У зв'язку з цим стандартний підхід до видалення БКК включає кругову резекцію усіх видимих країв пухлини разом із достатнім відступом суміжних тканин, які клінічно виглядають неушкодженими. Гістологічна оцінка видаленої тканини рутинно виконується кроссекційним методом з оцінкою країв вертикальних зрізів (зрізи за методикою «нарізка хліба» для 2D-гістологічного дослідження), Матеріал має бути фіксований в достатній кількості 10% забуференого формаліна з подальшим виготовленням парафінових блоків.

#### 3.1.3.1. Як саме потрібно виконувати оцінку країв?

Рішення, яке приймається перед операцією про достатню ширину обраних відступів тканини, що оточує пухлину, залежить від індивідуальних параметрів, які дозволяють прогнозувати ризик неповної резекції та/або місцевого рецидиву при цій пухлині. Для більш точного передопераційного визначення країв пухлини, особливо у разі погано відмежованих безпігментних вогнищ, може бути корисним використання дерматоскопії, хоча обмежена кількість досліджень

з цього питання не продемонстрували ніякої статистично значущої різниці між застосуванням дерматоскопії та візуальною оцінкою для найбільш точного визначення країв пухлини (оцінювалося в дослідженні Que [46]). Крім того, нещодавно повідомлялося, що відбивна конфокальна мікроскопія дозволяє виявляти вогнища ураження при БКК навіть за межами країв, визначених за допомогою дерматоскопії, і їхня потенційна роль для рутинного використання у передопераційній оцінці країв пухлини БКК потребує додаткового вивчення [47].

### 3.1.3.2. Чи можемо ми визначити оптимальні безпечні відступи?

Рекомендації щодо необхідних відступів тканин при стандартній резекції БКК варіюють в залежності від профілю ризику кожної окремої пухлини. Поточні настанови рекомендують застосовувати периферичні відступи тканин у межах від 2 мм до 5 мм при пухлинах низького ризику та у межах від 5 мм до 15 мм при вогнищах високого ризику [48,49]. Окрім інших факторів (наприклад, того, чи є вогнище первинним або рецидивним, або наявності чи відсутності периневральної інвазії), ключове значення у прогнозуванні ризику субклінічного поширення має розмір пухлини: у той час як БКК з діаметром менше ніж 2 см потребує застосування мінімальних периферичних відступів у 4 мм, щоб повністю видалити пухлину у більш ніж 95% випадків [50], пухлина розміром 2 см та з наявністю додаткових ознак високого ризику потребуватиме натомість застосування відступів тканин мінімум у 13 мм, щоб досягти такої ж відносної впевненості у повному видаленні [51]. Було показано, що при клінічно добре відмежованих пігментованих БКК відступи у 2-3 мм забезпечують частоту видалення пухлини на рівні 99% [52]. Також маленькі відступи (2-3 мм) можуть розглядатися у тих ділянках, в яких обмежені можливості реконструкції тканин і де планується подальша реконструкція за допомогою мікрографічного (3D) хірургічного втручання [48].

Настанова, в якій розглядається питання відступів у глибину, рекомендує виконання резекції вглиб до рівня жирової клітковини, а у випадках пухлин на голові – до рівня фасції, перихондрію або надкісниці [49].

<b><i>Хірургічні края БКК низького ризику</i></b>	Твердження, зроблене на основі консенсусу
GCP	При БКК низького ризику при стандартних резекціях з 2D-гістологічним дослідженням рекомендується дотримуватися відступів тканин у 3-4 мм Сила консенсусу: 100%
<b><i>Хірургічні края БКК високого ризику</i></b>	Твердження, зроблене на основі консенсусу
GCP	При БКК високого ризику, коли мікрографічне хірургічне втручання недоступне, необхідно обирати величину відступів тканин у діапазоні 5-15 мм в залежності від індивідуальних характеристик пухлини



| Сила консенсусу: 100%

### 3.1.3.3. Чи потрібно виконувати повторну резекцію, якщо не було дотримано передбачених клінічно визначених оптимальних країв резекції?

Клінічний та гістологічний краї не обов'язково співпадають. Це може бути обумовлене не тільки інфільтрацією пухлини, яка є клінічно невидимою у межах відступів суміжних тканин, але також і зменшенням розмірів видаленої тканини після її фіксації для патогістологічної оцінки. Хоча це зменшення розмірів тканини менш виражене в шкірі людей похилого віку та в шкірі з солярним еластозом, слід очікувати на зменшення розмірів тканини на 17-20% у довжину та приблизно на 10% в ширину [53,54]. Тим не менш, наразі відсутні дані, які б підтверджували необхідність виконання повторної резекції у разі повної резекції пухлини з гістологічно вузькими відступами.

<b><i>Повторна резекція у разі втручання з вузькими відступами</i></b>	Твердження, зроблене на основі консенсусу
GCP	Якщо за результатами гістологічної оцінки у тканині країв відсутні ознаки пухлини, повторна резекція може не бути потрібною Сила консенсусу: 100%

### 3.1.4. Резекція з використанням 3D-гістологічним дослідженням

Хірургічне втручання з мікроскопічним контролем (3D-гістологічне дослідження з різними можливими підходами до оцінки вертикальних та/або горизонтальних площин) найкращим чином дозволяє виконати повну оцінку хірургічних країв. Ця методика є безпечним підходом з доведеною здатністю підтверджувати ретельну резекцію інфільтруючих пухлин, особливо у проблемних ділянках, що дозволяє зберегти суміжні тканини. Вона дозволяє досягти естетичних результатів, які є кращими або еквівалентними результатам нехірургічних та менш безпечних процедур [55]. Ця процедура є і ефективною, і економічно доцільною та забезпечує найвищі рівні виліковування [56].

У проспективному рандомізованому дослідженні, в якому стандартна 2D-резекція порівнювалася з мікрографічним 3D-втручанням, сукупна 10-річна ймовірність рецидиву первинної БКК становила 12,2% після стандартної резекції і 4,4% після мікрографічного втручання ( $p = 0,100$ ). У разі рецидивних БКК сукупна 10-річна ймовірність рецидиву становила 13,5% і 3,9% для 2D- і 3D-резекції відповідно ( $p = 0,023$ ) [57]. Окрім більш високого ризику неповної резекції з підвищенням ймовірності рецидиву, стандартна 2D-резекція з реконструкцією можуть призводити до більш інвазивної або більш небажаної з косметичної точки зору реконструкції [58].

### 3.1.4.1. Які БКК потребують хірургічного втручання з 3D-гістологічним дослідженням?

Первинні БКК, асоційовані з підвищеним ризиком місцевого рецидиву або субклінічного поширення, а також ті, які локалізуються в косметично або функціонально вразливих місцях (наприклад, в периокулярній області) або мають ознаки деструктивного росту, є кандидатами для поетапного хірургічного втручання з 3D-гістологічним дослідженням (якщо це технічно доступно) [55,59,60]. Крім того, рецидивні пухлини потребують хірургічного втручання з мікроскопічним контролем, оскільки частота виліковування при таких пухлинах нижча, ніж при первинних вогнищах, з частотою повторного рецидиву між 11,6% та 17,4% (оцінювалося в дослідженні Trakatelli et al. [1]). Окрім агресивної гістологічної картини, рецидив є предиктором значного субклінічного поширення [61].

<b>Хірургічне втручання з 3D-гістологією</b>	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації А	При БКК високого ризику, рецидивній БКК і БКК у критичних анатомічних ділянках пацієнтам має пропонуватися хірургічне втручання з мікроскопічним контролем (3D).
Рівень доказовості 3	Літературний пошук de novo [57,58,60,61] Сила консенсусу: 100%

### 3.1.5. Процедура, яка має застосовуватися у разі неповної резекції

Неповна резекція, при якій в одному чи кількох хірургічних краях все ще містяться клітини новоутворення, відмічалася у 4,7-24% усіх резекцій, і вірогідність такої ситуації залежить від досвіду оперуючого хірурга, анатомічної ділянки, гістологічного підтипу пухлини та необхідності видалення кількох вогнищ під час однієї процедури [1,62-64]. Вона відображає ступінь субклінічного поширення пухлини, який не є повністю прогнозованим з огляду на зазначені вище фактори. Частота рецидивів після хірургічного втручання з не повністю резектованою БКК є не такою високою, як можна було б очікувати, – у межах від 26% до 41% після 2-5 років подальшого спостереження, і максимальна кількість рецидивів пухлини була виявлена в серії БКК з переважанням морфеаподібного типу [62]. Приблизно у половині випадків БКК, коли виконувалася повторна резекція внаслідок позитивних хірургічних країв, відмічається відсутність залишкової пухлини в хірургічному зразку. Проте ризик подальших рецидивів серед пухлин, які вже один раз рецидивували, становить більше 50%, особливо коли уражені як латеральні, так і глибокі краї [64]. Крім того, лікування пухлинних вогнищ у певних ділянках, наприклад, на обличчі, може бути складним, і, на жаль, відсутня якась єдина характеристика, яка б дозволяла визначити, в яких ситуаціях будуть відсутні залишкові пухлинні клітини і, відповідно, які випадки є кандидатами для клінічного спостереження

[65]. Деякі не повністю видалені пухлинні вогнища можуть демонструвати більш агресивний гістологічний підтип у разі рецидивування цього вогнища [66]. У зв'язку з цим повторне лікування рекомендується у разі агресивних пухлин, схильних до високої частоти рецидивування (наприклад, мікровузлових або багатовогнищевих пухлин), або у разі ураження глибоких хірургічних країв, особливо якщо ці пухлини локалізуються в середній ділянці обличчя або в інших складних місцях [62]. В останніх ситуаціях слід розглянути можливість виконання операції за Mohs. Пухлини з дотичними або надзвичайно близькими хірургічними краями слід розглядати як неповністю резектовані. У пацієнтів з високим ризиком невиконання повної резекції при хірургічному втручанні слід розглянути можливість виконання променевої терапії. Зрештою, також можна розглянути варіант клінічного подальшого спостереження у разі неагресивних, невеликих пухлинних вогнищ, які локалізуються на тулубі.

### 3.1.6. Як нам слід виконувати повторну резекцію у разі неповної резекції?

У разі неповної резекції слід розглянути можливість виконання повторної резекції з мікроскопічним контролем (ЗД), якщо не повністю резектована БКК має ознаки високого ризику рецидиву (агресивні гістологічні підтипи, ураження глибоких хірургічних країв). При виконанні хірургічного втручання з мікроскопічним контролем (ЗД) повторна резекція внаслідок визначення позитивного краю є частиною поетапної процедури.

<b><i>Повторна резекція після неповної резекції</i></b>	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації А	Вогнища БКК, які були не повністю резектовані, особливо БКК високого ризику та ті, які були не повністю видалені в ділянці глибокого краю, підлягають повторній резекції
Рівень доказовості 3	Літературний пошук de novo [62-64] Сила консенсусу: 100%

## 3.2. Місцева терапія

### 3.2.1. Коли нам слід розглядати можливість застосування місцевих засобів лікування?

Місцеву терапію слід розглядати в окремих пацієнтів з пБКК низького ризику та у пацієнтів, які відмовляються від хірургічного втручання або у яких хірургічне втручання протипоказане через пов'язані з пацієнтом фактори (вік, супутні захворювання, лікарські препарати, що приймаються, логістичні складнощі).

#### 3.2.1.1. Іміквімод.

Іміквімод – це модифікатор імунної відповіді, який на сьогоднішній день схвалений у Європі та в США для лікування невеликих пБКК у дорослих людей без імунодефіциту, із застосуванням препарату 5 разів на тиждень протягом 6

тижнів. У рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) порівнювався 5% 5-фторурацил (призначався двічі на добу протягом 4 тижнів) та 5% крем іміквімод (призначався один раз на добу, 5 разів на тиждень протягом 6 тижнів) та фотодинамічна терапія з метиламінолевулінатом (МАЛ-ФДТ) (два сеанси з інтервалом в 1 тиждень) у пацієнтів з пБКК, спостереження за якими тривало протягом 5 років [67-69]. Загальний показник успішності лікування через 1 рік становив 72,8% в групі МАЛ-ФДТ, 83,4% в групі іміквімоду і 80,1% в групі 5% 5-ФУ, що підтверджувало, що місцеве застосування 5-ФУ було принаймні не менш ефективним у порівнянні з МАЛ-ФДТ, а іміквімод мав переваги у порівнянні з МАЛ-ФДТ для лікування пБКК [67]. При цьому товщина пухлини і поширення на придатки шкіри при пБКК не були предикторами неуспішності лікування [70]. Через 5 років після лікування ймовірність виживаності без пухлини становила 70,0% в групі 5% 5-ФУ, 62,7% в групі МАЛ-ФДТ і 80,5% в групі іміквімоду, що підтверджувало, що застосування 5% іміквімоду мало переваги у порівнянні як із МАЛ-ФДТ, так і з 5% 5-ФУ для лікування первинної пБКК [69]. Ефективність застосування 5% крему іміквімоду в порівнянні з хірургічною резекцією оцінювалася у пацієнтів з БКК низького ризику, і було показано успішну відповідь у 84% та у 98% пацієнтів ( $p < 0,0001$ ) відповідно [71]. Результати спостереження протягом 5 років у цьому дослідженні були порівнянні з даними 3-річного спостереження, з відміченим утриманням клінічної користі у 82,5% пацієнтів, які отримували іміквімод, у порівнянні з 97,7% пацієнтів у групі хірургічного втручання ( $p < 0,001$ ) [72]. Наразі доступні обмежені доказові дані щодо ефективності іміквімоду для лікування БКК вузлового типу. Рівень чистоти краї резекції варіювали від 42% до 81%, в залежності від схем лікування, які використовувалися у різних дослідженнях [72]. Кілька клінічних випадків та серій клінічних випадків описували ефективність іміквімоду для лікування вБКК повіки [73].

Іміквімод є клінічно корисною альтернативою хірургічному втручання для лікування одиночної чи множинних пБКК низького ризику. Повідомлялося про комбіновані схеми лікування із застосуванням кюретажу або кріотерапії, але вони потребують подальшого вивчення та можуть обговорюватися на індивідуальній основі для лікування вБКК (див. розділ 3.5).

<b><i>5% іміквімод при пБКК</i></b>	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації А	Місьцеве застосування 5% іміквімоду є ефективним для лікування первинної пБКК
Рівень доказовості 2	Літературний пошук de novo [68,69] Сила консенсусу: 100%
<b><i>5% іміквімод при вБКК</i></b>	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації В	Місьцеве застосування 5% іміквімоду може відігравати певну роль у лікуванні первинної вБКК низького ризику

Рівень доказовості 2	Літературний пошук de novo [71,72] Сила консенсусу: 100%
----------------------	-------------------------------------------------------------

### 3.2.1.2. 5-Фторурацил (5-ФУ).

Антиметаболіт 5-ФУ у лікарській формі з концентрацією 5% схвалений Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) та Європейським агентством лікарських засобів (EMA) для лікування пБКК із нанесенням двічі на добу протягом 2-4 тижнів. Ефективність 5% 5-ФУ при пБКК вивчалася у небагатьох дослідженнях, і дані довгострокового подальшого спостереження наразі відсутні [74]. Як було описано вище, в одному нещодавно проведеному РКД, де порівнювали 5% 5-ФУ з 5% кремом іміквімодом і МАЛ-ФДТ при пБКК, було продемонстровано, що місцеве застосування 5-ФУ є менш ефективним у порівнянні з іміквімодом і принаймні не менш ефективним у порівнянні з МАЛ-ФДТ при лікуванні пБКК за результатами 3-річного [68] та 5-річного подальшого спостереження [69].

<b>5% 5-фторурацил</b>	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації А	Місьцеве застосування 5% 5-фторурацилу є ефективним засобом лікування при пБКК
Рівень доказовості 2	Літературний пошук de novo [68,69] Сила консенсусу: 100%

**Коментар робочої групи:** Станом на 01.12.2023 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою 5-фторурацил незареєстрований в Україні у лікарській формі -5% крем.

### 3.3. Деструктивні методи лікування.

Деструктивні методи лікування шляхом кюретажу, електрокаутеризації (фульгурації), кріотерапії і лазерної абляції є варіантами лікування для невеликих БКК низького ризику, які локалізуються не на обличчі, а також для множинних невеликих БКК. Кюретаж дозволяє виконати патогістологічну оцінку, яка неможлива у разі виконання кріотерапії або лазерної абляції внаслідок деструкції тканин.

#### 3.3.1. Коли нам слід розглядати можливість застосування деструктивних методів лікування?

Кюретаж і фульгурація є рекомендованими варіантами лікування для первинних БКК низького ризику, хоча наразі відсутній міжнародний консенсус щодо оптимального протоколу у таких випадках. Ефективність цих методів лікування значною мірою залежить від хірургічних навичок оперуючого хірурга, характеристик пухлини та анатомічної локалізації [75]. Загальні рівні рецидивування протягом 5 років за повідомленнями варіюють від 3% до 20%, з нижчими рівнями рецидивування у разі локалізації в ділянках низького ризику, таких як тулуб та кінцівки. Повідомлялося про високі рівні рецидивування у разі

БКК на обличчі та рецидивних БКК, а також БКК на шкірі в зонах росту термінального (довгого) волосся [75,76].

Кріотерапія є варіантом лікування при БКК низького ризику [77], невеликих або множинних БКК, розташованих не на обличчі. Кріотерапія застосовується безпосередньо на БКК на відміну від кріохірургії, яка відноситься до внутрішньовогнищового лікування під контролем введеного у пухлину температурного зонда. Відсутність гістологічного контролю внаслідок руйнування тканини є недоліком кріотерапії. У РКД, в яких кріотерапія порівнювалася з кількома іншими підходами до лікування (ФДТ, хірургічне втручання, променева терапія), рівень рецидивування при кріотерапії коливався від 6% через 1 рік до 39% через 2 роки подальшого спостереження [77,78]. Частота повної ремісії при лазерній абляції двоокисом вуглецю (CO<sub>2</sub>) при пБКК на кінцівках і тулубі була подібною до кріотерапії, але значно нижчою, ніж при виконанні хірургічного втручання, через 3 місяці після лікування [79].

<b><i>Кюретаж плюс фульгурація і кріотерапія</i></b>	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації В	Кюретаж плюс фульгурація і кріотерапія можуть бути альтернативними підходами до лікування у разі невеликих БКК низького ризику на тулуба і на кінцівках
Рівень доказовості 3	Літературний пошук de novo [79] Сила консенсусу: 100%

Лазери на основі CO<sub>2</sub> або ербієвий лазер на ітрій-алюмінієвому гранаті (Er:YAG), руйнують тканину шляхом вапоризації у режимі повної або фракційної абляції [80,81]. Взаємодія з тканиною і рівень ефективності залежать від налаштувань оператора, і наразі відсутні які-небудь стандартні операційні процедури. Кілька досліджень оцінювали ефективність лазерної абляції для лікування БКК, переважно як попереднього лікування перед ФДТ [79,82,83].

<b><i>Лазерна абляція</i></b>	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації В	Лазерна абляція не є рекомендованим методом лікування БКК
Рівень доказовості 4	Літературний пошук de novo [79-81,83] Сила консенсусу: 100%

### **3.4. Фотодинамічна терапія**

#### **3.4.1. Коли нам слід розглядати можливість застосування ФДТ?**

ФДТ за допомогою 5-амінолевулінової кислоти (АЛК) або її метилового ефіру (метил-5-аміно-4-оксопентаноату, МАЛ) слід розглядати у пацієнтів з неагресивними БКК низького ризику, тобто невеликими пухлинами поверхневого і вузлового типів, товщина яких не перевищує 2 мм, коли

хірургічне втручання є неприйнятним або протипоказане у зв'язку з обмеженнями, пов'язаними із пацієнтом (вік і супутні захворювання, лікарські засоби, що застосовуються, логістичні складнощі) [84]. ФДТ також є хорошим варіантом лікування у разі рецидивних невеликих і великих пБКК. Менш часті гістологічні варіанти БКК (морфеаподібні, пігментовані і мікровузлові), а також пухлини, які локалізуються в ділянках з більш високим ризиком виживання пухлини та глибокої пенетрації ('Н'-зона обличчя), не повинні лікуватися за допомогою ФДТ.

Наразі в Європі схвалено препарати МАЛ (метилового ефіру 5-АЛК) і АЛК у наноемульсії для лікування поверхневих і вузлових БКК низького ризику.

МАЛ-ФДТ забезпечує початковий рівень відсутності пухлини 92-97% при пБКК, з частотою рецидивування 9% через 1 рік і 22% через 5 років [78,85]. При вБКК, пролікованих за допомогою МАЛ-ФДТ, 91% не мали клінічних ознак пухлини через 3 місяці, з рівнем утримання відсутності ознак пухлини 76% через 5 років подальшого спостереження [86]. МАЛ-ФДТ була еквівалентною хірургічному лікуванню (початкові рівні відсутності ознак пухлини 92% у порівнянні з 99%, частота рецидивування 9% і 0% через 1 рік) при пБКК, але менш ефективною, ніж резекція, при вБКК при порівнянні частоти рецидивування (14% і 4% рецидивів через 5 років) [85,86]. Проте косметичні результати були кращими після ФДТ у порівнянні з хірургічним втручанням. Рівень відсутності ознак пухлини був еквівалентним при порівнянні МАЛ-ФДТ з кріотерапією для лікування пБКК, із ідентичним загальним рівнем відсутності ознак пухлини (76%) у ділянці первинно-пролікованих вогнищ через 5 років, але після ФДТ при цьому відмічалися кращі косметичні результати [78].

ФДТ з використанням гелю наноемульсії АЛК порівнювалася з МАЛ при лікуванні неагресивних БКК. Серед пацієнтів, які були проліковані АЛК, повністю відповіли на лікування 93,4% в порівнянні з 91,8% в групі МАЛ, що продемонструвало принаймні не меншу ефективність ( $p < 0,0001$ ) [87]. Інші лікарські форми АЛК також широко використовуються для лікування БКК, при цьому за результатами огляду даних 12 досліджень зважений початковий рівень відсутності ознак пухлини при лікуванні пБКК за допомогою АЛК-ФДТ становив 87%, у порівнянні з 53% для вузлових пухлин [88]. Фракціонована АЛК-ФДТ забезпечувала кращу відповідь при пБКК у порівнянні з разовою ФДТ (88% у порівнянні з 75% відповідно) через 5 років після лікування [89]. В іншому дослідженні фракціонована АЛК-ФДТ була еквівалентною хірургічному втручання за показником початкової відсутності ознак пухлини при вБКК, але з рівнем неуспішності 31% через 5 років (медіана) після ФДТ, у порівнянні з лише 2% після хірургічного втручання [90]. За результатами 10-річного клінічного і гістологічного спостереження за 60 випадками БКК товщиною менше 3,5 мм, які лікувалися за допомогою одного або двох сеансів АЛК-ФДТ з використанням диметилсульфоксиду, що посилює проникнення всередину, та з попереднім кюретажем пухлинного вогнища, було відмічено утримання відсутності ознак пухлини в 75% пролікованих вогнищ через 120 місяців [91].

У когорті з 33 пацієнтів із синдромом Горліна здійснювалося лікування місцевим застосуванням ФДТ, що забезпечило загальний рівень місцевого контролю 56,3% через 12 місяців [92].

<b>ФДТ з використанням МАЛ або АЛК</b>	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації А	Застосування 5-АЛК або МАЛ у комбінації з червоним світлом рекомендується як ефективний метод лікування при поверхневих та тонких вузлових БКК
Рівень доказовості 1	Літературний пошук de novo [84,88] Сила консенсусу: 75%

**Коментар робочої групи:** Станом на 01.12.2023 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою амінолевулінова кислота зареєстрований в Україні лише у лікарській формі порошку для орального розчину.

### 3.5. Комбіновані методи лікування

Комбінування різних засобів лікування базується на основі принципу компліментарності або синергічності їхніх механізмів дії. Комбіновані методи лікування можуть розглядатися для лікування вогнищ БКК у окремих пацієнтів, у яких результати хірургічного втручання можуть або бути занадто спотворюючими, або мати очікуваний низький рівень виліковування.

#### 3.5.1. Коли нам слід розглядати можливість застосування комбінованих методів лікування?

Комбіновані методи лікування можуть розглядатися у пацієнтів, яким не підходять стандартні методи лікування навіть в ситуаціях, що виходять за межі рекомендованих відповідними схваленими інструкціями.

Використання лазерів з CO<sub>2</sub>, Er:YAG, діодних лазерів або часткового циторедуктивного хірургічного втручання перед ФДТ продемонструвало рівні виліковування 92,9-98,9% при вБКК, що перевищує відповідні показники для кожного окремого методу; при цьому відмічалися лише легкі побічні ефекти, такі як гіпопігментація [93].

Зменшення пухлинного навантаження при вБКК за допомогою кюретажу перед терапією іміквімодом також є дуже ефективним при застосуванні іміквімоду при вБКК [94,95]. Була продемонстрована відсутність гістологічних ознак пухлини у 94% випадків у серії з 34 пухлинних вогнищ [94], а також рівень відсутності ознак пухлини 96% для 101 пухлини після подальшого спостереження середньої тривалості 36 місяців [95].

Про комбіноване застосування ФДТ з іміквімодом також повідомлялося у звітах про невеликі серії випадків або в окремих клінічних випадках [96]. Призначення іміквімоду протягом 6 тижнів після 2 сеансів ФДТ збільшувало



частоту виліковування з 60% до 75% у порівнянні із застосуванням лише ФДТ з наступним застосуванням плацебо у випадках рецидивних пухлин [97].

Застосування кріотерапії безпосередньо перед нанесенням іміквімоду забезпечувало частоту повної клінічної відповіді 83% при пухлинах, які не відповіли на раніше проведену монотерапію іміквімодом [98], у той час, як в одному проспективному одноступеневому дослідженні, яке включило 119 випадків первинних вБКК застосування кріотерапії у проміжку часу від 2-го до 5-го тижня лікування іміквімодом забезпечувало ефективність на рівні 95% [99].

Неoad'ювантне лікування іміквімодом перед хірургією за Mohs забезпечило значуще зменшення розміру пухлини і призвело до меншого хірургічного дефекту, ніж той, що спостерігався в групі із застосуванням плацебо [100]. Проте слід зважити на те, що лікування іміквімодом, може призвести до утворення преривчастих пухлинних вогнищ, що може знизити точність оцінки країв хірургічного втручання при операції за Mohs [101].

Зрештою, ФДТ або іміквімод можуть використовуватися для лікування поверхневого компоненту великих БКК після того, як основна маса пухлини буде резектована за допомогою операції за Mohs [102].

Наразі через недостатність формальних доказових даних неможливо рекомендувати якусь конкретну комбінацію засобів лікування.

**Коментар робочої групи:** Основною метою лікування базальноклітинного раку шкіри є повне видалення пухлини та максимальне збереження функції та косметичних результатів. Хірургічні підходи є найефективнішими та найдієвішими для лікування, але міркування щодо збереження функції та уподобання пацієнта може призвести до вибору ПТ/місцевої терапії/системної терапії як основного методу лікування для досягнення задовільних загальних результатів. У пацієнтів із пБКК можуть бути розглянуті місцева терапія іміквімодом, 5-ФУ, ФДТ або кріотерапія, незважаючи на нижчі показники лікування в порівнянні з хірургічним, проте станом на 01.12.2023 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою 5% крем 5-фторурацил, а також 5-амінолевулінова кислота (АЛК) та метил-5-аміно-4-оксопентаноат (МАЛ), необхідні для ФДТ, в Україні не зареєстровано\*.

\* - Schmults, C. D., Blitzblau, R., Aasi, S. Z., et al. (2023). Basal cell skin cancer, version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 21(11), 1181-1203. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1416>

## **4. Ведення БКК, що важко піддаються лікуванню**

### **4.1. Хірургічне лікування**

**4.1.1. Коли нам слід розглядати можливість застосування хірургічного втручання при БКК, що важко піддається лікуванню?**

Хірургія може розглядатися як первинний метод лікування, паліативний метод, а також після неoad'ювантної терапії, спрямованої на зменшення обсягу хірургічного втручання. Необхідно ретельно планувати лікування на мультидисциплінарному консиліумі спеціалістів з лікування раку шкіри, в ході

якого мають обговорюватися такі потенційні підходи, як хірургічна резекція, реконструкція, збереження тканин, показання для протезування і променева терапія. У разі підозри на периневральне поширення або інвазію в кістки показане застосування належного методу візуалізаційного дослідження, який дозволить оцінити об'єм пухлини [48,103].

<b>Хірургічне лікування ВПЛ-БКК</b>	Рекомендація, зроблена на основі консенсусу
GCP	Рішення про потенційну прийнятність, показання і методу лікування при ВПЛ-БКК має прийматися мультидисциплінарним консиліумом Сила консенсусу: 100%

**Коментар робочої групи:** Згідно рекомендацій NCCN при місцево-розповсюдженій формі або при підозрі на ураження нерву виконують магнітно-резонансну томографію (МРТ) з в/в контрастом. При ураженні кісток, лімфатичних вузлів та внутрішніх органів - комп'ютерну томографію (КТ) з в/в контрастом\*.

\* - Schmults, C. D., Blitzblau, R., Aasi, S. Z., et al. (2023). Basal cell skin cancer, version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 21(11), 1181-1203. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1416>

## 4.2. Медикаментозна терапія

Рішення про те, чи є БКК резектабельним або курабельним за допомогою променевої терапії та/або медикаментозної терапії, повинно обговорюватись мультидисциплінарним онкологічним консиліумом. Наразі є два системних препарати – вісмодегіб і сонідегіб, які мають задокументовану ефективність при мпБКК і мБКК.

### 4.2.1. Інгібіція сигнального шляху Hedgehog

#### 4.2.1.1. Якими є показання до інгібіції сигнального шляху Hedgehog?

Вісмодегіб і сонідегіб, схвалені FDA і ЕМА, є специфічними інгібіторами онкогенного білка під назвою «Smoothed»; обидва препарати показані для лікування пацієнтів з мпБКК, які не є хорошими кандидатами для хірургічного втручання або променевої терапії, а вісмодегіб також схвалений для лікування мБКК [30,104]. Схваленими дозами для перорального застосування цих препаратів є 150 мг/добу для вісмодегібу і 200 мг/добу для сонідегібу.

Вісмодегіб був першим схваленим інгібітором Нh. Пілотне клінічне дослідження 2 фази (ERIVANCE), яке проводилося з залученням 104 пацієнтів з мпБКК і мБКК, показало початково рівень відповіді на лікування 48% (мпБКК) та 33% (мБКК), а медіана тривалості відповіді становила 9,5 і 7,6 місяців відповідно [105]. Оновлені дані дослідження ERIVANCE, отримані через 39

місяців подальшого спостереження, показали рівень відповіді на лікування 60,3% для мпБКК та 48,5% для мБКК. У 20 з 60 пацієнтів з мпБКК відзначалась повна відповідь. Слід зазначити, що у пацієнтів з мБКК не було повних відповідей, а визначались лише часткові. Медіана тривалості відповіді на лікування згідно з цими оновленими даними дослідження становила 14,8 місяців (мБКК) і 26,2 місяців (мпБКК). Медіана виживаності для пацієнтів з мБКК становила 33,4 місяців і не була досягнута для пацієнтів з мпБКК [105]. Результати цього пілотного дослідження (ERIVANCE) були підтверджені даними міжнародного дослідження з оцінки безпеки [SafeTy Events in VIsmodEgib] (STEVIE) [106]. Оновлені дані дослідження STEVIE виявили рівень відповіді на лікування 68,5% для мпБКК і 36,9% для мБКК при медіані спостереження тривалістю 17,9 місяців.

Іншим схваленим лікарським засобом, який був пізніше виведений на ринок у багатьох країнах, є сонідегіб. Пілотне клінічне дослідження «Оцінка клінічних наслідків лікування препаратом LDE225 при базальноклітинній карциномі» [Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment] (BOLT) було проспективним рандомізованим подвійним сліпим дослідженням, в якому порівнювали дозу 200 мг з дозою 800 мг при застосуванні препарату один раз на добу; FDA і ЕМА схвалили дозу 200 мг, базуючись на співвідношенні «користь/ризик». Рівень відповіді на лікування, який оцінювався в первинному дослідженні, де застосовувалися дуже жорсткі модифіковані критерії RECIST, становив 36% [25]. За результатами аналізу даних дослідження BOLT за 12 місяців рівень відповіді на лікування в групі дозування 200 мг покращився до 57,6% для мпБКК та до 7,7% для мБКК [107]. Останнє оновлення даних дослідження BOLT, опубліковане за результатами подальшого спостереження з медіаною 30 місяців [108], повідомило про рівень відповіді на лікування 56,1% (за результатами централізованої оцінки) і 71,2% (за результатами оцінки відповіді, що виконувалась дослідниками). Відповідні рівні відповіді на лікування для мБКК становили 7,7% та 23,1%. Медіана тривалості відповідей на лікування становила 26,1 місяців (мпБКК) і 24,0 місяці (мБКК). Медіана виживаності не було досягнута в цих двох групах. Проте рівень 2-річної виживаності становив 93,2% (мпБКК) і 69,3% (мБКК).

Множинні БКК у пацієнтів із СНБКК слід розглядати як мпБКК і лікувати відповідним чином. Такі пацієнти включалися як невеликі підгрупи в пілотні клінічні дослідження вісмодегібу (ERIVANCE) і сонідегібу (BOLT).

При мпБКК може обговорюватися застосування неoad'ювантного лікування інгібітором Hh з метою зменшення розміру пухлинного вогнища, але наразі відсутні дані рандомізованих досліджень, які б підтверджували переваги такого лікування для клінічних наслідків. У серії з 15 пацієнтів, які отримували вісмодегіб протягом 3-6 місяців перед хірургічним втручанням лише в 1 пацієнта виник рецидив через 22 місяці [109,110].

Променева терапія може використовуватися у складних випадках в комбінації з вісмодегібом [111] і може призначатися після хірургічного втручання у разі наявності периневральної інвазії [112].

#### 4.2.1.2. Як керувати небажаними явищами, обумовленими інгібіторами Hh?

Під час лікування інгібіторами Hh можуть виникати деякі клас-специфічних небажані явища, такі як м'язові спазми, зміни відчуття смаку, випадіння волосся, підвищена втомлюваність і зниження маси тіла. Ці небажані явища виникають у більшості пацієнтів та призводять до відміни лікування у приблизно 30% з усіх пацієнтів [25,105-108,113]. У клінічних дослідженнях з вивчення інгібіторів Hh не було зареєстровано жодних випадків смерті, пов'язаних із лікуванням.

З метою покращення якості життя пацієнтів та клінічної користі лікування запропоновані різні профілактичні та лікувальні підходи, спрямовані на контроль побічних ефектів інгібіторів Hh [114].

Оскільки терапія інгібіторами Hh асоціюється з рядом токсичних проявів низького ступеня, які можуть призводити до значного дискомфорту під час тривалого лікування, і з огляду на відсутність узгоджених стратегій зі зменшення цих проявів, в лікуванні можуть робитись перерви [108].

Дві альтернативні схеми лікування з менш вираженими небажаними явищами, вивчені в рандомізованому дослідженні з оцінки вісмодегібу (MIKIE), продемонстрували однакову ефективність, але нижчу частоту небажаних явищ високого ступеня вираженості при застосуванні схеми з 3-місячною індукційною фазою з наступною паузою в лікуванні, у порівнянні з безперервним лікуванням вісмодегібом [115]. Таким чином, індивідуальні модифікації схеми лікування можуть забезпечувати кращу якість життя під час лікування.

Нещодавно розглядалося питання зниження дози як альтернативного підходу для контролю проявів токсичності інгібіторів Hh [116].

<b>Інгібітори сигнального шляху Hedgehog</b>	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації B	Пацієнтам з місцевопоширеними та метастатичними БКК слід пропонувати інгібітори сигнального шляху Hedgehog
Рівень доказовості 3	Літературний пошук de novo [104] Сила консенсусу: 100%

#### 4.2.2. Хіміотерапія

##### 4.2.2.1. Чи є якесь місце для хіміотерапії при ППЛ-БКК?

Використання системної хіміотерапії при мБКК розглядалося лише у рамках повідомлень про окремі клінічні випадки або серії випадків [117]. Більшість пацієнтів з поширеними метастазами отримують хіміотерапевтичні засоби на основі платини. Ці пацієнти, як правило, лікуються подібно до пацієнтів з метастатичними ПКК. Рівень відповіді на лікування при цьому не вищий за 20-30%, але в окремих випадках повідомлялося про рівні відповіді на

лікування до 60%. Проте майже в усіх успішно пролікованих випадках тривалість відповіді на лікування була не довше 2-3 місяців [30].

Хіміотерапія може розглядатися для мпБКК та мБКК, як терапія другої або третьої лінії у пацієнтів, які не відповіли на інгібітори Hh або у яких відбулося прогресування захворювання після застосування інгібіторів Hh; у таких випадках хіміотерапія часто застосовується в комбінації з променевою терапією. Проте якщо дослідження з вивчення терапії інгібіторами контрольних імунних точок PD1, які на сьогоднішній день ще тривають, покажуть значущу активність таких препаратів при БКК, хіміотерапія може залишитися в арсеналі як терапія останньої лінії.

<i>Хіміотерапія</i>	Рекомендація, зроблена на основі консенсусу
GCP	Використання хіміотерапії для лікування БКК може обговорюватися, якщо інгібітори Hh протипоказані, і пацієнту недоступні клінічні дослідження Сила консенсусу: 100%

#### 4.2.3. Імунотерапія

##### 4.2.3.1. Чи вже є яесь місце для імунотерапії при ВПЛ-БКК?

Добре відомо, що БКК характеризуються високими рівнями мутацій, індукованих загальним канцерогенним УФ-випромінюванням. Згідно з поточними знаннями про взаємодію між мутаційним навантаженням та відповіддю на інгібітори контрольних імунних точок, БКК можуть розглядатися як ідеальні кандидати для відповіді на імунотерапевтичні засоби. Існують окремі повідомлення про відповіді на анти-PD-1 препарати, такі як ніволумаб або пембролізумаб, у пацієнтів з мпБКК і мБКК, які або не отримували раніше ніякого лікування, але виявилися рефрактерними до раніше проведеного лікування [118,119]. Цікаво, що пацієнти, які отримували інгібітори Hh і не відповіли на лікування, у подальшому успішно лікувалися інгібіторами контрольних імунних точок. Проте поки що відсутні відповідні дані клінічних досліджень.

Ефективність ніволумабу, який застосовується самостійно або у комбінації з іпіліумабом, та цеміпламабу (REGN2810), антитіла до PD-1, що нещодавно був схвалений для лікування місцевопоширеної та метастатичної ПКК шкіри, наразі оцінюється у пацієнтів з мпБКК і мБКК у двох незалежних клінічних дослідженнях 2 фази (<https://clinicaltrials.gov>). Крім того, у дослідженні з перевірки принципу дії було показано, що пембролізумаб є активним проти занедбаних БКК і що рівень відповіді на лікування в групі застосування пембролізумабу плюс вісмодегібу був не вищим за цей показник у групі монотерапії пембролізумабом [120].

**Коментар робочої групи:** Станом на 01.12.2023р. лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою ніволумаб, іпіліумаб та цеміпламаб в Україні не зареєстровані.

## **5. Променева терапія при БКК**

За останні десятиріччя було продемонстровано, що променева терапія є прийнятною альтернативою хірургічному втручанню. Ризик розвитку вторинного раку шкіри, індукованого променевою терапією, є незначним, якщо використовувати належні дози радіоактивного випромінювання при лікуванні раків шкіри. Навпаки, існує високий ризик розвитку таких ускладнень у пацієнтів, які отримують нижчі дози радіоактивного випромінювання з приводу доброякісних станів шкіри [121,122].

### ***5.1. Коли нам слід розглядати можливість застосування променевої терапії?***

Променева терапія може розглядатися як первинний метод лікування у пацієнтів, які не є кандидатами для хірургічного втручання (наприклад, у разі місцевопоширеного захворювання або якщо пацієнт відмовляється від операції) або у випадках, коли виліковування за допомогою хірургії є неможливим або може бути спотворюючим чи призводити до незадовільного естетичного наслідку [123,124], в тому числі при БКК, які локалізуються на обличчі (наприклад, на повіках, носі, губах), та при великих пухлинних вогнищах на вусі, лобі чи скальпі [125,126]. Нещодавно проведений систематичний огляд і мережевий метааналіз з оцінки первинних БКК, в якому порівнювали 40 рандомізованих та 5 нерандомізованих досліджень з різною тривалістю подальшого спостереження, повідомив про розрахунковий рівень рецидивування 3,5% після променевої терапії, що є цілком порівняним із відповідним показником після хірургічного втручання (3,8%) і після операції за Mohs (3,8%) [123].

На сьогоднішній день розроблено різні методики променевої терапії. Підходом, що найчастіше використовується, залишається дистанційна променева терапія (ортовольтне рентгенівське випромінювання, електронно-променева терапія і мегавольтна фотонна терапія). Проте існують альтернативні стратегії лікування, такі як інтерстиційна внутрішньотканинна променева терапія (або інтерстиційна брахітерапія) і контактна променева терапія (поверхнева брахітерапія і електронно-променева брахітерапія).

Вибір між дистанційною променевою терапією і брахітерапією має робитися з урахуванням багатьох факторів: розміру, локалізації пухлини, глибини інфільтрації, експертного досвіду команди спеціалістів та ресурсів лікувально-профілактичного закладу [124]. Результати брахітерапії подібні тим, які отримують при застосуванні дистанційної променевої терапії, але мають перевагу різкого зменшення дози за межами опромінення, що дозволяє зберегти суміжні тканини [124,127,128]. Крім того, використання брахітерапії з модулюванням інтенсивності (методика поетапного випромінювання) дозволяє оптимізувати та індивідуалізувати розподіл дози, особливо коли конфігурація імпланту є складною з анатомічних причин [128].

Загальна призначена доза та її фракціонування повинні відображувати відмінності в радіобіологічній ефективності між різними режимами променевої

терапії. Занедбані пухлинні вогнища можуть лікуватися мегавольтним випромінюванням з дозами від 60 до 70 Гр, з використанням фракцій по 2 Гр, у той час як еквівалентні радіобіологічні дози, такі як 45 Гр в 10 фракціях або 51 Гр в 17 фракціях, представляють собою рівноеквівалентні режими лікування ортовольтним випромінюванням для менших пухлинних вогнищ. Більш високі дози на фракцію призводять до більш високої частоти пізніх проявів токсичності. У зв'язку з цим режими прискореного фракціонування слід залишити для пацієнтів похилого віку, ослаблених пацієнтів або для випадків, коли косметичний результат є менш важливим. Призначена доза повинна охоплювати всі видимі пухлини, плюс належний відступ варіабельного розміру (цільовий клінічний об'єм), з максимальним збереженням суміжних здорових структур [124]. Незалежно від мети лікування (виліковування, ад'ювантне лікування, паліативне лікування), сертифікований медичний фізик має оцінити дозиметричні та технічні характеристики призначеного режиму.

Променева терапія є в цілому безпечною процедурою, хоча вона може асоціюватися з такими ускладненнями, як гострий, часто ерозивний дерматит, індукований радіоактивним випромінюванням, та розвиток хронічної депігментації і телеангіектазій. Ми рекомендуємо використовувати її переважно у людей похилого віку з огляду на те, що потенційний ризик дуже віддалених трофічних уражень наразі погано контролюється.

**Коментар робочої групи:** *Результати променевої терапії залежать від використовуваних дозових режимів. Діапазон режимів опромінення, що застосовуються, дуже широкий - від 1 до 5 фракцій на тиждень, з широким діапазоном кумулятивних доз від 18 до 60 Гр. Одне з пояснень широкого діапазону кумулятивних доз базується на основному радіобіологічному принципі: довші курси променевої терапії використовують менші щоденні фракції, але можуть мати більші кумулятивні дози, щоб зменшити частоту пізніх ефектів, таких як утворення рубців.*

*І навпаки, коротші режими променевої терапії з більшими щоденними фракціями та потенційно меншими кумулятивними дозами можуть забезпечити більшу зручність для пацієнта за рахунок теоретично підвищеного ризику пізніх побічних ефектів. Рекомендації NCCN ґрунтуються на міркуваннях еквівалентної біологічної дози, з різними рекомендаціями залежно від розміру ураження, що лікується. Біологічний еквівалент дози (BED) - це поняття, яке використовується в променевій терапії для порівняння різних режимів променевої терапії. Вона передбачає, що якщо два режими мають однакову BED, а номінальне співвідношення є  $a/b$  дорівнює 10 (далі "BED 10"), то ці режими повинні призвести до подібного пошкодження пухлини і викликати подібні рівні гострої токсичності в нормальних тканинах. Якщо співвідношення  $a/b$  (альфа/бета) встановлено на рівні 3, то режими з еквівалентною BED (далі "BED3") повинні мати подібну ймовірність викликати пізню променеву токсичність. Загалом, вищий BED10 означає більшу ймовірність контролю*

пухлини і гострої токсичності, тоді як вищий BED3 означає підвищений ризик пізніх і довготривалих побічних ефектів від променевої терапії.

Режими дозування, запропоновані NCCN мають BED10 59.5-76.8 Гр для уражень менше 2 см і BED10 70.1-79.2 Гр для уражень більше 2 см.

BED3 становить 105.4-116.7 Гр для всіх цих режимів.

Ефективна BED3 (біологічна еквівалентна доза) ~100 Гр (наприклад, можливе використання режимів гіпофракціонування 50 Гр / 15 фракцій, 36.75 Гр / 7 фракцій, або 35 Гр / 5 фракцій).

Основними показаннями до застосування променевої терапії є або неоперабельні пухлини, або ситуації, коли рада спеціалістів з лікування пухлин вважатиме, що впевненість щодо спотворення зовнішнього вигляду пацієнта не врівноважується впевненістю щодо забезпечення чистих країв резекції. Хоча променеву терапію не оцінювали як ад'ювантну терапію, вона також може розглядатися для застосування після неповної резекції з мікроскопічно (R1) або макроскопічно (R2) видимими залишками пухлини, коли мультидисциплінарний консиліум не вважатиме подальше спостереження або нову резекцію найкращим варіантом.

<b>Променева терапія</b>	Рекомендація, зроблена на основі консенсусу
Ступінь рекомендації A	При БКК на обличчі, в тому числі в періорбітальних ділянках та інших анатомічних областях, променева терапія є альтернативою хірургічному втручанню у пацієнтів похилого віку та у пацієнтів, які не є кандидатами для хірургічного втручання
Рівень доказовості 1	Літературний пошук de novo [123] Сила консенсусу: 100%

**Коментар робочої групи:** Згідно рекомендацій NCCN, ПТ також рекомендована при місцевій БКК високого ризику в якості додаткової терапії при позитивних краях резекції після операції за Mohs або при негативних краях резекції після операції за Mohs у разі обширного периневральної інвазії або залучення великого нерва.

При ураженні лімфатичних вузлів розглядається можливість хірургічного лікування. Роль ад'ювантної системної терапії при видаленій БКК нез'ясована, тому ад'ювантну системну терапію можна проводити лише в клінічних дослідженнях. При неможливості оперативного втручання розглядається питання щодо призначення інгібіторів сигнального шляху Hedgehog або PD-1-інгібітору цеміпламбу.

За наявності віддалених метастазів можуть бути призначені інгібітори сигнального шляху Hedgehog (вісмодегіб) в першій лінії терапії, та PD-1-



*інгібітор цеміплаб в другій лінії. При обмеженій кількості метастазів може розглядатись питання щодо хірургії або променевої терапії\*.*

\* - Schmults, C. D., Blitzblau, R., Aasi, S. Z., et al. (2023). Basal cell skin cancer, version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 21(11), 1181-1203. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1416>

## **6. Подальше спостереження**

Подальше спостереження має здійснюватися у пацієнтів з БКК у зв'язку з ризиком місцевого рецидиву (неуспішність лікування), подальшого розвитку БКК (метахронні БКК) і підвищеного ризику розвитку інших ракових пухлин шкіри (ПКК і меланоми) [1,29,48].

### **6.1. Яка схема подальшого спостереження підходить для якого пацієнта?**

Наразі відсутні докази того, що інтенсивне подальше спостереження забезпечує кращі клінічні наслідки (за навантаженням захворювання, косметичними результатами) у пацієнтів з БКК низького ризику [4,129,130]. Проте нещодавно проведене дослідження показало, що пацієнти з БКК повинні отримувати усю відповідну інформацію стосовно їх індивідуальної ситуації, і, тому для усіх пацієнтів із БКК здається раціональним провести один візит подальшого спостереження, щоб обговорити їх діагноз та лікування, проконсультувати щодо сонцезахисних заходів та наголосити на важливості самостійного постійного контролю для виявлення можливого місцевого рецидиву та нових ракових уражень шкіри [131]. Ризик рецидивування пухлини залежить від природи первинної пухлини та застосованого лікування. Для більшості первинних БКК, які лікувалися згідно існуючих настанов, цей ризик є низьким. Проте частота рецидивування є вищою для рецидивних БКК та ще більше зростає у разі неодноразових рецидивів [29,132]. У зв'язку з цим пацієнтів з рецидивними пухлинними вогнищами необхідно консультувати відповідним чином та рекомендувати їм звертатись до лікаря з метою клінічної оцінки, якщо вони помітять будь-які зміни у місці попереднього хірургічного втручання. Довгострокове подальше спостереження не є доцільним, оскільки для того, щоб рецидивне ураження стало видимим, може знадобитися до 5 років, а для 18% рецидивів цей термін може бути ще довшим [75].

Більшість метахронних БКК виникають у межах перших 3 років після встановлення діагнозу, але цей ризик залишається підвищеним з плином часу [133,134]. В одному метааналізі за результатами оцінки об'єднаних даних було визначено середній 5-річний сукупний ризик подальших (метахронних) БКК на рівні 36%, що є порівняним із результатами іншого обсерваційного дослідження [129,134].

У разі виявлення численних первинних БКК та якщо вік пацієнта на момент початку захворювання менше 30 років, слід виконати скринінгове обстеження на наявність СНБКК (див. розділ 7). Такі пацієнти також мають підвищений ризик розвитку інших пухлин.

Таким чином, можна виділити дві групи пацієнтів, які будуть потребувати більш ретельного і тривалого подальшого спостереження: (1) пацієнти, у яких відмічається високий ризик рецидивних пухлин, – наприклад, ті, які вже отримували лікування з приводу рецидивної БКК (підвищений ризик наступних рецидивів після усіх видів лікування), та (2) пацієнти з наявністю множинних БКК в анамнезі (суттєво підвищений ризик подальших БКК). Ці пацієнти повинні отримувати користь від більш ретельного подальшого спостереження кожні 6-12 місяців протягом 3-5 років (якщо не пожиттєво).

У разі ВПЛ-БКК або мБКК подальше спостереження має здійснюватися спеціалістами мультидисциплінарної команди з частотою, виправданою для кожного індивідуального випадку.

<b>Подальше спостереження</b>	Твердження, зроблене на основі консенсусу
GCP	Подальше спостереження рекомендується здійснювати у пацієнтів з БКК з інтервалами через 3, 6 або 12 місяців, відповідно до категорії ризику Сила консенсусу: 100%

**Коментар робочої групи:** Огляд дерматолога наполегливо рекомендований пацієнтам після трансплантації внутрішніх органів, кісткового мозку та стовбурових клітин, за наявності однієї чи більше меланом та/або 4 та більше НМРШ за останні 5 років\*

\* - Schmults, C. D., Blitzblau, R., Aasi, S. Z., et al. (2023). Basal cell skin cancer, version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 21(11), 1181-1203. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1416>

## 7. Діагностика і лікування у пацієнтів із синдромом невоїдних базальноклітинних карцином

СНБКК є рідкісним аутосомно-домінантним синдромом сімейного раку, який має високу частоту прояву серед носіїв відповідних генів та варіабельну експресивність у кожної окремої особи. Його частота становить 1 на 40 000 – 60 000 осіб. СНБКК обумовлений мутаціями в гені РТСН1, мутації de novo якого виникають у 20% – 30% пацієнтів; рідше мутаціями в генах SMO, SUFU і РТСН2 [135].

### 7.1. Як визначається СНБКК?

Діагноз СНБКК встановлюється у пробанда на основі наступних ознак [136]:

- Два основні діагностичні критерії і один допоміжний діагностичний критерій або один основний діагностичний критерій і три допоміжні діагностичні критерії
- Ідентифікація гетерозиготного гермінального патогенного варіанту генів РТСН1 або SUFU за результатами молекулярного генетичного тестування.

Ця знахідка дозволяє встановити діагноз, якщо клінічні ознаки не є достатньо переконливими.

Основні критерії:

- численні БКК (>5 за все життя) або виникнення БКК до 30-річного віку,
- ламелярна (пластинчаста) кальцифікація серпу мозку,
- кератокіста щелепи,
- долонні/підшоввні вдавлення ( $\geq 2$ ),
- наявність родича першого ступеня споріднення з СНБКК.

Допоміжні критерії:

- медулобластома у дитячому віці,
- лімфомезентеріальні або плевральні кісти,
- макроцефалія (лобно-потиличний розмір голови > 97-го центилю),
- розщеплення губи/піднебіння,
- вади розвитку хребців/ребер, що виявляються на рентгенограмах грудної клітки та/або хребта,
- преаксіальна або постаксіальна полідактилія,
- фіброми яєчників / міокарда, вади розвитку очей.

Генетичне тестування для оцінки гену *PTCH1* рекомендується в наступних ситуаціях:

1. підтвердження діагнозу у пацієнтів, у яких недостатньо клінічних діагностичних критеріїв;
2. прогностичне тестування для пацієнтів, які відносяться до групи ризику через наявність родича з таким захворюванням, але які самі не задовольняють відповідним клінічним критеріям;
3. пренатальне тестування, якщо є відома сімейна мутація.

<i>Діагностика – СНБКК</i>	Твердження, зроблене на основі консенсусу
GCP	Діагноз СНБКК встановлюється на основі клінічних критеріїв. Генетичне тестування на гермінальні мутації у сигнальному шляху <i>Shh</i> може бути запропоноване в окремих випадках Сила консенсусу: 100%

*Коментар робочої групи: Станом на 01.12.2023 генетичне тестування для оцінки гену *PTCH1* в Україні не виконується.*

## **7.2. Як ми лікуємо БКК у пацієнтів із СНБКК?**

Для ведення пацієнтів із СНБКК необхідний мультидисциплінарний підхід. Для діагностики та лікування БКК на ранніх стадіях необхідне ретельне

спостереження та регулярні обстеження шкіри дерматологом, який пройшов спеціальне навчання з виявлення раку шкіри та дерматоскопії.

В залежності від локалізації, кількості та розміру БКК, може розглядатися хірургічне та медикаментозного лікування спорадичних БКК [137]. Променева терапія не рекомендується через канцерогенний ефект радіоактивного випромінювання, що може призводити до утворення нових БКК. Пацієнтам, які не є кандидатами для хірургічного або для інших варіантів лікування через високе пухлинне навантаження або ВПЛ-БКК пропонується системне лікування інгібіторами Hh.

<i>Ведення пацієнтів з СНБКК</i>	Твердження, зроблене на основі консенсусу
GCP	Лікування пацієнтів з СНБКК вимагає мультидисциплінарного підходу. В окремих пацієнтів може розглядатися можливість лікування інгібіторами Hh Сила консенсусу: 100%

### **7.3. Який режим подальшого спостереження повинен використовуватися для пацієнтів із синдромом невоїдних базальноклітинних карцином?**

Хоча БКК можуть почати з'являтися у дитячому віці, середнім віком появи першої БКК є друга декада життя. Огляд шкіри необхідно виконувати кожні 4-6 місяців. Окрім регулярних обстежень шкіри, рекомендований ряд додаткових візуалізаційних обстежень для оцінки супутніх позашкірних порушень [138]. Зокрема, результати одного дослідження вказують на те, що спостереження з виконаннями магнітно-резонансної томографії головного мозку в дитячому віці з огляду на ризик виникнення медулобластоми є виправданим у разі синдрому Горліна, пов'язаного з мутаціями гену SUFU, але не варіанту, пов'язаного з мутаціями гену PTCH1 [139].

<i>Ведення пацієнтів з СНБКК</i>	Твердження, зроблене на основі консенсусу
GCP	У пацієнтів з СНБКК рекомендоване подальше спостереження. Проте обстеження шкіри необхідно планувати на індивідуальній основі. Сила консенсусу: 100%

## **8. Інформація для пацієнтів**

При діагностуванні БКК важливо пояснити пацієнтам, що ці пухлини є лише локально-інвазивними й не будуть мати будь-якого несприятливого впливу на виживаність, окрім рідкісних випадків високого ризику або занедбаних стадій. Незважаючи на те, що більшість пухлин ростуть повільно, пацієнтам необхідно пояснити потенційні наслідки відмови від лікування. Може бути необхідним

обговорити пов'язані з хірургічним втручанням проблеми, оскільки не можна недооцінювати психологічний вплив спотворюючих хірургічних втручань. Пацієнту завжди необхідно пропонувати різні варіанти лікування БКК, якщо це можливо. Це особливо важливо, коли різні маршрути скеровування пацієнтів приводять до отримання або хірургічних, або дерматологічних послуг, оскільки доступність різних підходів до лікування може бути різною для різних спеціальностей. У пацієнтів похилого віку необхідно обговорити можливість вибору методів кюретажу і коагуляції при БКК (якщо це можливо), оскільки це також може дозволити уникнути більш інвазивних хірургічних втручань з використанням трансплантів і шкірних клаптів. Пацієнти, у яких застосовується променева терапія, також мають підвищений ризик розвитку БКК на опромінених ділянках, і у таких пацієнтів не можна застосовувати променеву терапію повторно, тому важливо перевірити, чи не отримував пацієнт раніше променеву терапію, виходячи з даних медичного анамнезу.

Необхідно надати поради щодо захисту від сонця, а також необхідності перевірки рівня вітаміну D, якщо рекомендується суттєве зменшення перебування на сонці, особливо у тих пацієнтів, які мають найбільш світлу шкіру, у яких дефіцит вітаміну D є більш частою проблемою. Потенційний дефіцит вітаміну D у таких пацієнтів може негативно вплинути на інші аспекти здоров'я, такі як аутоімунні захворювання, онкологічні захворювання та психічні розлади [140]. За пацієнтами з імуносупресією та БКК необхідно здійснювати подальше спостереження у відповідних клініках, оскільки ці пацієнти мають також підвищений ризик розвитку ПКК.

Пацієнтів із БКК необхідно поінформувати, що вони мають пам'ятати про можливість виникнення рецидивів і нових первинних пухлин та відстежувати їх у себе. Ризик розвитку другої БКК у пацієнта, який вже мав таку пухлину, в 10 разів вищий за ризик розвитку БКК у загальній популяції [141]. Якщо у пацієнтів з самого початку виявляються множинні первинні пухлини, їх необхідно попередити, що у них вищий ризик розвитку рецидивів. БКК на тулубі, особливо поверхневого типу, часто супроводжуються виникненням множинних нових первинних пухлин протягом перших 5 років після діагностування першої пухлини [4,142].

Такі пацієнти можуть потребувати тривалого подальшого спостереження, як обговорювалося вище, і у них підвищена вірогідність виникнення пухлин високого ризику, локалізації пухлин у місцях високого ризику, виникнення множинних БКК та СНБКК. Пацієнтів з СНБКК необхідно психологічно підтримати, оскільки ці пацієнти часто мають високі рівні тривожності щодо виникнення множинних ракових пухлин шкіри. Хоча у них з молодого віку виявляються численні пухлини, пухлини БКК самі по собі не є великою проблемою і, як правило, не є агресивними при СНБКК. Якщо пацієнтам з СНБКК пропонується системна терапія інгібіторами сигнального шляху Hh, їх необхідно поінформувати про можливі побічні ефекти, і клініцист має ретельно зважити переваги і недоліки такого лікування на індивідуальній основі. Більшість пацієнтів з СНБКК, які отримують лікування інгібіторами Hh, не

залишаються на одному препараті протягом більш ніж 6 місяців, оскільки значущі побічні ефекти є частою проблемою (особливо м'язові судоми) і можуть бути важкими [137]. У зв'язку з цим такі препарати навряд чи будуть засобами тривалого лікування, і з пацієнтами слід відкрито обговорити можливість застосування пауз в призначенні препаратів. Використання нехірургічних варіантів лікування є особливо важливим у родинах з СНБКК і має за можливості максимально розглядатися й обговорюватися з пацієнтом на кожному візиті. При підозрі на СНБКК також є необхідність в обговоренні потенційного генетичного тестування для визначення можливих мутацій в гені РТСН1. У родинах з СНБКК є невелике підвищення ризику розвитку інших рідкісних раків, тому важливо, щоб родина знала про це, оскільки до будь-яких незвичайних симптомів у майбутньому необхідно серйозно відноситися для раннього виявлення пухлин [143]. У пацієнтів з СНБКК також підвищений ризик виникнення дефіциту вітаміну D, і вони можуть потребувати додаткового прийому цього вітаміну [144].

## Список літератури

- [1] Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol* 2014;24:312-29. <https://doi.org/10.1684/ejd.2014.2271>.
- [2] Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Klein M, Werner J, et al. Brief S2k guidelines–Basal cell carcinoma of the skin. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(Suppl 3):11-6. [https://doi.org/10.1111/ddg.12015\\_3](https://doi.org/10.1111/ddg.12015_3). 10-5.
- [3] Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B, ANAES. Management of basal cell carcinoma in adults. Clinical practice guidelines. *Eur J Dermatol* 2006;16:394-401.
- [4] Telfer NR, Colver GB, Morton CA, British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008;159:35-48. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08666.x>.
- [5] Wang GY, Wang J, Mancianti ML, Epstein Jr Jr. Basal cell carcinomas arise from hair follicle stem cells in Ptc1(+/-) mice. *Cancer Cell* 2011;19:114-24. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.11.007>.
- [6] Peterson SC, Eberl M, Vagnozzi AN, Belkadi A, Veniaminova NA, Verhaegen ME, et al. Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. *Cell Stem Cell* 2015;16:400-12. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.02.006>.
- [7] Youssef KK, Van Keymeulen A, Lapouge G, Beck B, Michaux C, Achouri Y, et al. Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nat Cell Biol* 2010;12:299-305. <https://doi.org/10.1038/ncb2031>.
- [8] Atwood SX, Sarin KY, Whitson RJ, Li JR, Kim G, Rezaee M, et al. Smoothened variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2015;27:342-53. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.02.002>.
- [9] Sharpe HJ, Pau G, Dijkgraaf GJ, Basset-Seguin N, Modrusan Z, Januario T, et al. Genomic analysis of smoothened inhibitor resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2015;27:327-41. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.02.001>.
- [10] Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutierrez García-Rodrigo C, Fagnoli MC. Understanding the molecular genetics of basal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2017;18. <https://doi.org/10.3390/ijms18112485>. pii: E2485.
- [11] Yauch RL, Dijkgraaf GJ, Aliche B, Januario T, Ahn CP, Holcomb T, et al. Smoothened mutation confers resistance to a Hedgehog pathway inhibitor in medulloblastoma. *Science* 2009; 326:572-4. <https://doi.org/10.1126/science.1179386>.
- [12] Lehmann J, Seebode C, Martens MC, Emmert S. Xeroderma pigmentosum - facts and perspectives. *Anticancer Res* 2018;38:1159-64.
- [13] Bal E, Park HS, Belaid-Choucair Z, Kayserili H, Naville M, Madrange M, et al. Mutations in ACTRT1 and its enhancer RNA elements lead to aberrant activation of Hedgehog signaling in inherited and sporadic basal cell carcinomas. *Nature Med* 2017;23:1226-33. <https://doi.org/10.1038/nm.4368>.
- [14] Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A, Stratigos AJ. Basal cell carcinoma: what's new under the sun. *Photochem Photobiol* 2010; 86:481-91. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2010.00735.x>.
- [15] Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Ware RS, Neale RE, Williams GM, van der Pols, et al. Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population. *J Invest Dermatol* 2009;129:323-8. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.234>.
- [16] Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust* 2006;184:6-10.
- [17] Holm AS, Nissen CV, Wulf HC. Basal cell carcinoma is as common as the sum of all other cancers: implications for treatment capacity. *Acta Derm Venereol* 2016;96:505-9. <https://doi.org/10.2340/00015555-2282>.
- [18] Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012;166(5):1069-80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x>.
- [19] Lucke TW, Hole DJ, Mackie RM. An audit of the completeness of non-melanoma skin cancer registration in Greater Glasgow. *Br J Dermatol* 1997;137(5):761-3.
- [20] Brewster DH, Bhatti LA, Inglis JH, Nairn ER, Doherty VR. Recent trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992-2003. *Br J Dermatol* 2007;156:1295-300.

- [21] Flohil SC, Seubring I, van Rossum MM, Coebergh JW, de Vries E, Nijsten T. Trends in Basal cell carcinoma incidence rates: a 37-year Dutch observational study. *J Invest Dermatol* 2013;133:913-8. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.431>.
- [22] Boi S, Cristofolini M, Micciolo R, Polla E, Dalla Palma P. Epidemiology of skin tumors: data from the cutaneous cancer registry in Trentino, Italy. *J Cutan Med Surg* 2003;7:300-5.
- [23] Rudolph C, Schnoor M, Eisemann N, Katalinic A. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:788-97. <https://doi.org/10.1111/ddg.12690>.
- [24] Eisemann N, Jansen L, Castro FA, Chen T, Eberle A, Nennecke A, et al., GEKID Cancer Survival Working Group. Survival with nonmelanoma skin cancer in Germany. *Br J Dermatol* 2016;174:778-85. <https://doi.org/10.1111/bjd.14352>.
- [25] Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:716-28. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70100-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70100-2).
- [26] Goldenberg G, Karagiannis T, Palmer JB, Lotya J, O'Neill C, Kisa R, et al. Incidence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:957-66. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.06.020>. e952.
- [27] Dacosta Byfield S, Chen D, Yim YM, Reyes C. Age distribution of patients with advanced non-melanoma skin cancer in the United States. *Arch Dermatol Res* 2013;305:845-50. <https://doi.org/10.1007/s00403-013-1357-2>.
- [28] Lo JS, Snow SN, Reizner GT, Mohs FE, Larson PO, Hruza GJ. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:715-9.
- [29] Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:540-59. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.10.007>.
- [30] McCusker M, Basset-Seguín N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer* 2014;50:774-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.12.013>.
- [31] Asgari MM, Moffet HH, Ray GT, Quesenberry CP. Trends in basal cell carcinoma incidence and identification of high-risk subgroups, 1998-2012. *JAMA Dermatol* 2015;151:976-81. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.1188>.
- [32] de Vries E, Louwman M, Bastiaens M, de Gruijl F, Coebergh JW. Rapid and continuous increases in incidence rates of basal cell carcinoma in the southeast Netherlands since 1973. *J Invest Dermatol* 2004;123:634-8.
- [33] Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *J Am Med Assoc* 2005;294:681-90.
- [34] Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006;154:498-504.
- [35] Krynitz B, Olsson H, Lundh Rozell B, Lindelof B, Edgren G, Smedby KE. Risk of basal cell carcinoma in Swedish organ transplant recipients: a population-based study. *Br J Dermatol* 2016;174:95-103. <https://doi.org/10.1111/bjd.14153>.
- [36] Reiter O, Mimouni I, Gdalevich M, Marghoob A, Levi A, Hodak E, et al. The diagnostic accuracy of dermoscopy for basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018 Dec 21. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.026>. pii: S0190-9622(18)33098-6.
- [37] Apalla Z, Lallas A, Tzellos T, Sidiropoulos T, Lefaki I, Trakatelli M, et al. Applicability of dermoscopy for evaluation of patients' response to nonablative therapies for the treatment of superficial basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2014;170:809-15. <https://doi.org/10.1111/bjd.12749>.
- [38] Lallas A, Tzellos T, Kyrgidis, Apalla Z, Zalaudek I, Karatolias A, et al. Accuracy of dermatoscopic criteria for discriminating superficial from other subtypes of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:303-11. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.003>.
- [39] Roozeboom MH, Kreukels H, Nelemans PJ, Mosterd K, Winnepenninckx VJ, Abdul Hamid MA, et al. Subtyping basal cell carcinoma by clinical diagnosis versus punch biopsy. *Acta Derm Venereol* 2015;95(8):996-8. <https://doi.org/10.2340/00015555-2113>.



- [40] Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, Carrera C, Curiel-Lewandrowski C, Hofmann-Wellenhof R, et al. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:1093-106. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038>.
- [41] Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Sera F, et al. Dermoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:67-75. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.05.035>.
- [42] Suppa M, Micantonio T, Di Stefani A, Soyer HP, Chimenti S, Fargnoli MC, et al. Dermoscopic variability of basal cell carcinoma according to clinical type and anatomic location. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1732-41. <https://doi.org/10.1111/jdv.12980>.
- [43] Edwards SJ, Osei-Assibey G, Patalay R, Wakefield V, Karner C. Diagnostic accuracy of reflectance confocal microscopy using VivaScope for detecting and monitoring skin lesions: a systematic review. *Clin Exp Dermatol* 2017;42:266-75. <https://doi.org/10.1111/ced.13055>.
- [44] Ferrante di Ruffano L, Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, Bayliss SE, Davenport C, et al. Cochrane skin cancer diagnostic test accuracy group. Optical coherence tomography for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD013189. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013186>.
- [45] Elder DJ, Massi S, Scolyer RA, Willemze R, editors. WHO classification of skin tumors. Lyon: IARC; 2018.
- [46] Que SKT. Research techniques made simple: noninvasive imaging Technologies for the Delineation of basal cell carcinomas. *J Invest Dermatol* 2016;136:e33-8. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.02.012>.
- [47] Venturini M, Gualdi G, Zanca A, Lorenzi L, Pellacani G, Calzavara-Pinton PG. A new approach for presurgical margin assessment by reflectance confocal microscopy of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2016;174:380-5. <https://doi.org/10.1111/bjd.14244>.
- [48] Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom national multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130:S125-32.
- [49] Nahhas AF, Scarbrough CA, Trotter S. A review of the global guidelines on surgical margins for nonmelanoma skin cancers. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017;10:37-46.
- [50] Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1987;123:340-4.
- [51] Kuijpers DI, Thissen MR, Neumann MH. Basal cell carcinoma: treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:247-59.
- [52] Ito T, Inatomi Y, Nagae K, Nakano-Nakamura M, Nakahara T, Furue M, et al. Narrow-margin excision is a safe, reliable treatment for well-defined, primary pigmented basal cell carcinoma: an analysis of 288 lesions in Japan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1828-31. <https://doi.org/10.1111/jdv.12689>.
- [53] Blasco-Morente G, Garrido-Colmenero C, Pérez-López I, Carretero- García S, Martín-Castro A, Arias-Santiago S, et al. Study of shrinkage of cutaneous surgical specimens. *J Cutan Pathol* 2015;42:253-7. <https://doi.org/10.1111/cup.12401>.
- [54] Kerns MJ, Darst MA, Olsen TG, Fenster M, Hall P, Grevey S. Shrinkage of cutaneous specimens: formalin or other factors involved? *J Cutan Pathol* 2008;35:1093-6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2007.00943.x>.
- [55] Löser CR, Rompel R, Möhrle M, Häfner HM, Kunte C, Hassel J, et al. S1 guideline: microscopically controlled surgery (MCS). *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:942-51. <https://doi.org/10.1111/ddg.12665>.
- [56] Kauvar AN, Cronin Jr Jr, Roenigk R, Hruza G, Bennett R, American Society for Dermatologic Surgery. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg* 2015;41:550-71. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000296>.
- [57] van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, Roozeboom MH, Ostertag JU, Dirksen CD, et al. 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;50:3011-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.08.018>.
- [58] Wain RA, Tehrani H. Reconstructive outcomes of Mohs surgery compared with conventional excision: a 13-month prospective study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68:946-52. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.03.012>.
- [59] Connolly SM, Baker DR, Coldiron BM, Fazio MJ, Storrs PA, Vidimos AT, et al., Ad Hoc Task Force. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American ACADEMY of Dermatology, American college of Mohs surgery, American society for dermatologic surgery association, and the American society for Mohs surgery. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:531-50. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.06.009>.

- [60] Sin CW, Barua A, Cook A. Recurrence rates of periocular basal cell carcinoma following Mohs micrographic surgery: a retrospective study. *Int J Dermatol* 2016;55:1044-7. <https://doi.org/10.1111/ijd.13326>.
- [61] Hoorens I, Batteauw A, Van Maele G, Lapiere K, Boone B, Ongenaes K. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma: evaluation of the indication criteria and predictive factors for extensive subclinical spread. *Br J Dermatol* 2016;174:847-52. <https://doi.org/10.1111/bjd.14308>.
- [62] Bozan A, Gode S, Kaya I, Yaman B, Uslu M, Akyildiz S, et al. Long-term follow-up of positive surgical margins in basal cell carcinoma of the face. *Dermatol Surg* 2015;41:761-7. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000394>.
- [63] Borghi A, Corazza M, Ricci M, Perazzolli G, Virgili A. Basal cell carcinoma incompletely excised: a case-control study on recurrence. *G Ital Dermatol Venereol* 2016;151:145-53.
- [64] Masud D, Moustaki M, Staruch R, Dheansa B. Basal cell carcinomata: risk factors for incomplete excision and results of re-excision. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;69:652-6. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.12.024>.
- [65] Angulo J, Serra-Guillén C, Traves V, Botella-Estrada R, Sanmartín O, Llombart B, et al. Mohs micrographic surgery for repeat excision of basal cell carcinomas on the head with positive margins. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:797-804. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2011.03.020>.
- [66] Boulinguez S, Grison-Tabone C, Lamant L, Valmary S, Viraben R, Bonnetblanc JM, et al. Histological evolution of recurrent basal cell carcinoma and therapeutic implications for incompletely excised lesions. *Br J Dermatol* 2004;151:623-6.
- [67] Arits AH, Mosterd K, Essers BA, Spoorenberg E, Sommer A, De Rooij MJ, 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* 2013;14:647-54. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70143-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70143-8).
- [68] Roozeboom MH, Arits AH, Mosterd K, Sommer A, Essers BA, de Rooij MJ, et al. Three-year follow-up results of photodynamic therapy vs. Imiquimod vs. Fluorouracil for treatment of superficial basal cell carcinoma: a single-blind, noninferiority, randomized controlled trial. *J Invest Dermatol* 2016;136:1568-74. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.03.043>.
- [69] Jansen MHE, Mosterd K, Arits AHMM, Roozeboom MH, Sommer A, Essers BAB, et al. Five-year results of a randomized controlled trial comparing effectiveness of photodynamic therapy, topical imiquimod, and topical 5-fluorouracil in patients with superficial basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2018;138:527-33. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.09.033>.
- [70] Roozeboom MH, van Kleef L, Arits AH, Mosterd K, Winnepenninckx VJ, van Marion AM, et al. Tumor thickness and adnexal extension of superficial basal cell carcinoma (sBCC) as determinants of treatment failure for methylaminolevulinic acid (MAL)-photodynamic therapy (PDT), imiquimod, and 5-fluorouracil (FU). *J Am Acad Dermatol* 2015;73:93-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.048>.
- [71] Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, Colver GB, Perkins W, Miller PS, 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* 2014;15:96-105. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70530-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70530-8).
- [72] Williams HC, Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, Colver GB, Perkins W, et al. Surgery versus imiquimod for nodular and superficial basal cell carcinoma (SINS) study group. Surgery versus 5% imiquimod for nodular and superficial basal cell carcinoma: 5-year results of the SINS randomized controlled trial. *J Invest Dermatol* 2017;137:614-9. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.10.019>.
- [73] Shi Y, Jia R, Fan X. Ocular basal cell carcinoma: a brief literature review of clinical diagnosis and treatment. *OncoTargets Ther* 2017;10:2483-9. <https://doi.org/10.2147/OTT.S130371>.
- [74] Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR, Ferraro S, Schwartz RA. Topical pharmacotherapy for skin cancer: part II. Clinical applications. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:979. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.12.037>. e1-12.
- [75] Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas: Part 2: curettage-electrodessication. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:720-6.
- [76] 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;56:91-5.
- [77] Kokoszka A, Scheinfeld N. Evidence-based review of use of cryosurgery in treatment of BCC. *Derm Surg* 2003;29:566-71.

- [78] Basset-Séguin N, Ibbotson SH, Emtestam L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol* 2008; 18:547-53. <https://doi.org/10.1684/ejd.2008.0472>.
- [79] Zane C, Facchinetti E, Arisi M, Ortel B, Calzavara-Pinton P. Pulsed CO2 laser ablation of superficial basal cell of limbs and trunk: a comparative randomized clinical trial with cryotherapy and surgical ablation. *Dermatol Surg* 2017;43:920-7. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001106>.
- [80] Haedersdal M, Erlendsson AM, Paasch U, Anderson RR. Translational medicine in the field of ablative fractional laser (AFXL)-assisted drug delivery: a critical review from basics to current clinical status. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:981-1004. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.008>.
- [81] Mirza FN, Khatri KA. The use of lasers in the treatment of skin cancer: a review. *J Cosmet Laser Ther* 2017;19:451-8. <https://doi.org/10.1080/14764172.2017.1349321>.
- [82] Choi SH, Kim KH, Song KH. Er:YAG ablative fractional laserprimed photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid as an alternative treatment option for patients with thin nodular basal cell carcinoma: 12-month follow-up results of a randomized, prospective, comparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:783-8. <https://doi.org/10.1111/jdv.13453>.
- [83] Genouw E, Verheire B, Ongenaes K, De Schepper S, Creyten D, Verhaeghe E, et al. Laser-assisted photodynamic therapy for superficial basal cell carcinoma and Bowen's Disease: a randomised intra-patient comparison between a continuous and a fractional ablative CO2 laser mode. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:1897-905. <https://doi.org/10.1111/jdv.14989>.
- [84] 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* 2018;179:1277-96. <https://doi.org/10.1111/bjd.16838>.
- [85] Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell D, Rubel D, Frambach Y, de Berker D, et al., Excilight Study Group. A clinical study comparing methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1302-11. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02803.x>.
- [86] Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, et al. Five year follow up of a randomized prospective trial of topical methyl aminolevulinic acid-photodynamic therapy versus surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2007;143:1131-6.
- [87] Morton CA, Dominicus R, Radny P, Dirschka T, Hauschild A, Reinhold U, et al. A randomized, multinational, noninferiority, phase III trial to evaluate the safety and efficacy of BF-200 aminolaevulinic acid gel vs. methyl aminolaevulinic acid cream in the treatment of nonaggressive basal cell carcinoma with photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2018;179:309-19. <https://doi.org/10.1111/bjd.16441>.
- [88] Morton C, Szeimies RM, Sidoroff A, Wennberg AM, Basset-Séguin N, Calzavara-Pinton P, et al., European Dermatology Forum. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatol* 2015;25:296-311.
- [89] de Vijlder HC, Sterenborg HJ, Neumann HA, Robinson DJ, de Haas ER. Light fractionation significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolaevulinic acid photodynamic therapy: five-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Acta Dermatol Venereol* 2012;92:641-7. <https://doi.org/10.2340/00015555-1448>.
- [90] Roozeboom MH, Aardoom MA, Nelemans PJ, Thissen MR, Kelleners-Smeets NW, Kuijpers DI, et al. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:280-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.02.014>.
- [91] Christensen E, Mørk C, Skogvoll E. High and sustained efficacy after two sessions of topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for basal cell carcinoma: a prospective, clinical and histological 10-year follow-up study. *Br J Dermatol* 2012; 166:1342-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10878.x>.
- [92] Lancaster J, Swindell R, Slevin F, Sheridan L, Allan D, Allan E. Efficacy of photodynamic therapy as a treatment for Gorlin Syndrome-related basal cell carcinomas. *Clin Oncol* 2009;21:502-8. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2009.03.004>.
- [93] Smucler R, Vlck M. Combination of Er:YAG laser and photodynamic therapy in the treatment of nodular basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med* 2008;40:153-8. <https://doi.org/10.1002/lsm.20606>.
- [94] Wu JK, Oh C, Strutton G, Siller G. An open-label, pilot study examining the efficacy of curettage followed by imiquimod 5% cream for the treatment of primary nodular basal cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 2006;47:46-8.

- [95] Tillman Jr Jr, Carroll MT. A 36-month clinical experience of the effectiveness of curettage and imiquimod 5% cream in the treatment of basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol* 2008;7(1 Suppl 1):s7-14.
- [96] Lucena SR, Salazar N, Gracia-Cazaña T, Zamarrón A, González S, Juarranz Á, et al. Combined treatments with photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *Int J Mol Sci* 2015;16:25912-33. <https://doi.org/10.3390/ijms161025912>.
- [97] Osiecka B, Jurczynski K, Ziółkowski P. The application of Levulan-based photodynamic therapy with imiquimod in the treatment of recurrent basal cell carcinoma. *Med Sci Monit* 2012;18:PI5-9.
- [98] Messegueur F, Serra-Guillen C, Echeverria B, Requena C, Sanmartin O, Llombart B, et al. A pilot study of clinical efficacy of imiquimod and cryotherapy for the treatment of basal cell carcinoma with incomplete response to imiquimod. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:879-81. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04177.x>.
- [99] Gaitanis G, Bassukas ID. Immunocryosurgery for nonsuperficial basal cell carcinoma: a prospective, open-label phase III study for tumours  $\leq$  2 cm in diameter. *Acta Derm Venereol* 2014;94:38-44. <https://doi.org/10.2340/00015555-1609>.
- [100] Torres A, Niemeier A, Berkes B, Marra D, Schanbacher C, Gonzalez S, et al. 5% imiquimod cream and reflectance-mode confocal microscopy as adjunct modalities to Mohs micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2004;30:1462-9.
- [101] Moehrle M, Breuninger H, Schippert W, Hafner HM. Letter: imiquimod 5% cream as adjunctive therapy for primary, solitary, nodular basal cell carcinomas before Mohs micrographic surgery: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Dermatol Surg* 2010;36:428-30. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01464.x>.
- [102] Thissen MR, Kuijpers DI, Krekels GA. Local immune modulator (imiquimod 5% cream) as adjuvant treatment after incomplete Mohs micrographic surgery for large, mixed type basal cell carcinoma: a report of 3 cases. *J Drugs Dermatol* 2006; 5:461-4.
- [103] Lohuis PJ, Joshi A, Borggreven PA, Vermeeren L, Zupan-Kajcovski B, Al-Mamgani A, et al. Aggressive basal cell carcinoma of the head and neck: challenges in surgical management. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2016;273:3881-9.
- [104] Xie P, Lefrançois P. Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:1089-100. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.004>. e17.
- [105] Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2171-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113713>.
- [106] Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer* 2017;86:334-48. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.022>.
- [107] Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:113-25. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1226>. e5.
- [108] Lear JT, Migden MR, Lewis KD, Chang ALS, Guminski A, Gutzmer R, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:372-81. <https://doi.org/10.1111/jdv.14542>.
- [109] Ally MS, Aasi S, Wysong A, Teng C, Anderson E, Bailey-Healy I, et al. An investigator-initiated open-label clinical trial of vismodegib as a neoadjuvant to surgery for high-risk basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:904-11. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.05.020>. e1.
- [110] Kwon GP, Ally MS, Bailey-Healy I, Oro AE, Kim J, Chang AL, et al. Update to an open-label clinical trial of vismodegib as neoadjuvant before surgery for high-risk basal cell carcinoma (BCC). *J Am Acad Dermatol* 2016;75:213-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1235>.
- [111] Pollom EL, Bui TT, Chang AL, Colevas AD, Hara WY. Concurrent vismodegib and radiotherapy for recurrent, advanced basal cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2015;151:998-1001. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.0326>.
- [112] Geist DE, Garcia-Moliner M, Fitzek MM, Cho H, Rogers GS. Perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma: raising awareness and optimizing management. *Dermatol Surg* 2008;34:1642-51. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34341.x>.

- [113] Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al., ERIVANCE BCC Investigators. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Canc* 2017;17:332. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3286-5>.
- [114] Lacouture ME, Dréno B, Ascierto PA, Dummer R, Basset-Seguín N, Fife K, et al. Characterization and management of hedgehog pathway inhibitor-related adverse events in patients with advanced basal cell carcinoma. *Oncol* 2016;21:1218-29.
- [115] Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A, Fosko S, Zloty D, Labeille B, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18: 404-12. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30072-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30072-4).
- [116] Woltsche N, Pichler N, Wolf I, Di Meo N, Zalaudek I. Managing adverse effects by dose reduction during routine treatment of locally advanced basal cell carcinoma with the hedgehog inhibitor vismodegib: a single centre experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018 Nov 25. <https://doi.org/10.1111/jdv.15367>.
- [117] Peris K, Tambone S, Kostaki D, Varrassi E, Fargnoli MC. Treatments of advanced basal cell carcinoma: a review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol* 2016;151:77-86.
- [118] Borradori L, Sutton B, Shayesteh P, Daniels GA. Rescue therapy with anti-programmed cell death protein 1 inhibitors of advanced cutaneous squamous cell carcinoma and basosquamous carcinoma: preliminary experience in five cases. *Br J Dermatol* 2016;175:1382-6. <https://doi.org/10.1111/bjd.14642>.
- [119] Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, Piening B, Bifulco C, Lowy I, et al. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunother Cancer* 2016;4:70. <https://doi.org/10.1186/s40425-016-0176-3>.
- [120] Chang ALS, Tran DC, Cannon JGD, Li S, Jeng M, Patel R, et al. Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: an investigator-initiated, proof-of-concept study. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:564-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.017>.
- [121] Ehring F, Gattwinkel U. [Radiotherapy of upper lip basalioma]. *Hautarzt* 1974;25:368-72.
- [122] Halpern JN. Radiation therapy in skin cancer. A historical perspective and current applications. *Dermatol Surg* 1997;23:1089-93.
- [123] Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, Gazula A, Smith B, Moustafa F, et al. Treatments of primary basal cell carcinoma of the skin: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018;169:456. <https://doi.org/10.7326/M18-0678>. 6.
- [124] Guinot JL, Rembielak A, Perez-Calatayud J, Rodríguez-Villalba S, Skowronek J, Tagliaferri L, et al., GEC ESTRO.GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. *Radiother Oncol* 2018;126:377-85. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.01.013>.
- [125] Frakulli R, Galuppi A, Cammelli S, Macchia G, Cima S, Gambacorta MA, et al. Brachytherapy in non melanoma skin cancer of eyelid: a systematic review. *J Contemp Brachytherapy* 2015;7:497-502. <https://doi.org/10.5114/jcb.2015.56465>.
- [126] Bussu F, Tagliaferri L, Mattiucci G, Parrilla C, Dinapoli N, Micciché F, et al. Comparison of interstitial brachytherapy and surgery as primary treatments for nasal vestibule carcinomas. *The Laryngoscope* 2016;126:367-71. <https://doi.org/10.1002/lary.25498>.
- [127] Tagliaferri L, Bussu F, Fionda B, Catucci F, Rigante M, Gambacorta MA, et al. Perioperative HDR brachytherapy for reirradiation in head and neck recurrences: single-institution experience and systematic review. *Tumori* 2017;103:516-24. <https://doi.org/10.5301/tj.5000614>.
- [128] Kovács G, Martínez-Monge R, Budrukkar A, Guinot JL, Johansson B, Strnad V, et al., GEC-ESTRO Head & Neck Working Group. GEC-ESTRO ACROP recommendations for head & neck brachytherapy in squamous cell carcinomas: 1st update - improvement by cross sectional imaging based treatment planning and stepping source technology. *Radiother Oncol* 2017;122:248-54. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.10.008>.
- [129] Flohil SC, van der Leest RJ, Arends LR, de Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:2365-75. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.03.010>.
- [130] van der Leest RJT, Hollestein LM, Liu L, Nijsten T, de Vries E. Risks of different skin tumor combinations after a first melanoma, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma in Dutch population-based cohorts: 1989-2009. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:382-9. <https://doi.org/10.1111/jdv.14587>.

- [131] van Egmond S, Wakkee M, Droger M, Bastiaens MT, van Rengen A, de Roos KP, et al. Needs and preferences of patients regarding basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma care: a qualitative focus group study. *Br J Dermatol* 2019 Jan;180(1):122-9. <https://doi.org/10.1111/bjd.16900>.
- [132] Armstrong LTD, Magnusson MR, Guppy MPB. Risk factors for recurrence of facial basal cell carcinoma after surgical excision: a follow-up analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2017; 70:1738-45. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.04.006>.
- [133] Flohil SC, Koljenovic S, de Haas ER, Overbeek LI, de Vries E, Nijsten T. Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in The Netherlands. *Br J Dermatol* 2011;165:874-81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10488.x>.
- [134] Wehner MR, Linos E, Parvataneni R, Stuart SE, Boscardin WJ, Chren MM. Timing of subsequent new tumors in patients who present with basal cell carcinoma or cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2015;151:382-8. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.3307>.
- [135] Huq AJ, Walsh M, Rajagopalan B, Finlay M, Trainer AH, Bonnet F, et al. Mutations in the *SUFU* and *PTCH1* genes cause different cutaneous cancer predisposition syndromes: similar but not the same. *Fam Cancer* 2018;17:601-6.
- [136] Evans DG, Farndon PA. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews®* [internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019; 2002 Jun 20 [updated 2018 Mar 29].
- [137] Tang JY, Ally MS, Chanana AM, MacKay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Lindgren JA, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal cell carcinoma syndrome: final results from the multicenter randomized double-blind placebocontrolled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1720-31. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30566-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30566-6).
- [138] Rehefeldt-Erne S, Nägeli MC, Winterton N, Felderer L, Weibel L, Hafner J, et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: report from the Zurich nevoid basal cell carcinoma syndrome cohort. *Dermatology* 2016;232:285-92. <https://doi.org/10.1159/000444792>.
- [139] Smith MJ, Beetz C, Williams SG, Bhaskar SS, O'Sullivan J, Anderson B, et al. Germline mutations in *SUFU* cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with *PTCH1* mutations. *J Clin Oncol* 2014;32:4155-61. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.2569>.
- [140] Reichrath J, Reichrath S. The relevance of the Vitamin D endocrine system (VDES) for tumorigenesis: prevention and treatment on non melanoma skin cancer (NMSC). Present concepts and future perspectives. *Dermatoendocrinol* 2013;5:38-50. <https://doi.org/10.4161/derm.24156>.
- [141] Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent non melanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2000;136:1525-30.
- [142] Ramachandran S, Fryer AA, Smith A, Lear J, Bowers B, Jones PW, et al. Cutaneous basal cell carcinoma: distinct host factors associated with the development of tumors of the trunk and on the head and neck. *Cancer* 2001;92:354-8.
- [143] Jaju PD, Ransohoff KJ, Tang JY, Sarin KY. Familial skin cancer syndromes: increased risk of nonmelanotic skin cancers and extracutaneous tumours. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:437-51. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.073>.
- [144] Tang JY, Wu A, Linos E, Parimi N, Lee W, Aszterbaum M, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in patients with basal cell nevus syndrome. *Arch Dermatol* 2010;146:1105-10. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.247>.