

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.89-102>
УДК: 61.661-006.63-616-089.844



Варіанти хірургічної тактики при місцево-розповсюджених варіантах базально-клітинної карциноми шкіри голови у хворих старечого віку

Красносельський М.В.^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5329-5533, e-mail: medrad20@ukr.net
Білий О.М.^{1,2}, ORCID: 0000-0001-6267-0331, e-mail: abely@ukr.net
Кулініч Г.В.¹, ORCID: 0000-0002-0636-9621, e-mail: kulinich.galina@gmail.com
Лепеха І.В.^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5255-0827, e-mail: ivannalepeha@gmail.com
Підлісний Р.А.^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8134-1613, e-mail: pidlisniy.89@ukr.net

¹Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Types of surgical approaches in locally advanced forms of basal cell carcinoma of the scalp in elderly patients

Krasnoselskyi M.V.^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5329-5533, e-mail: medrad20@ukr.net
Bilyy O.M.^{1,2}, ORCID: 0000-0001-6267-0331, e-mail: abely@ukr.net
Kulinich H.V.¹, ORCID: 0000-0002-0636-9621, e-mail: kulinich.galina@gmail.com
Lepekha I.V.^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5255-0827, e-mail: ivannalepeha@gmail.com
Pidlisnyy R.A.^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8134-1613, e-mail: pidlisniy.89@ukr.net

¹State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

базально-клітинна карцинома, місцево-розповсюджений базально-клітинний рак, хірургічне лікування, пластика вільним розщепленим клаптом, пластика повношаровим клаптом з осьовим кровообігом, клінічний випадок.

Для кореспонденції:

Білий Олександр Миколайович
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра онкології, радіології та радіаційної медицини; пл. Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: abely@ukr.net

© Красносельський М.В., Білий О.М.,
Кулініч Г.В., Лепеха І.В.,
Підлісний Р.А., 2022

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Базально-клітинний рак є найпоширенішим видом раку шкіри у світлошкірих дорослих осіб старше 50 років. Захворюваність на нього зростає в усьому світі. Базально-клітинні карциноми (БКК) є гетерогенними, від поверхневих або вузликів уражень із хорошим прогнозом до дуже великих уражень, які важко піддаються лікуванню. Прогноз лікування пов'язаний з ризиком рецидиву базально-клітинного раку або його локальної деструктивної здатності. Характерними молекулярними подіями в цих пухлинах є активація шляху Hedgehog, що дозволило розробити інгібітори Hedgehog для уражень, які важко піддаються лікуванню, і недоступні хірургічному чи променевою лікуванню. Для лікування пухлин з високим мутаційним тягарем, що призводить до резистентності пухлин до інгібіторів Hedgehog можна запропонувати імунотерапію. Стандартним лікуванням більшості базально-клітинних карцином є хірургічне втручання, оскільки воно дозволяє контролювати межі висічення та показує низький ризик рецидиву. Складним залишається питання видалення місцево-розповсюджених варіантів з одночасним реконструктивним етапом у пацієнтів похилого віку.

Мета роботи. Довести високу ефективність хірургічного методу з одночасною пластиком при місцево-розповсюджених варіантах базально-клітинної карциноми шкіри голови у пацієнтів похилого віку.

Матеріали та методи. Клінічне спостереження пацієнтки А., 87 років, яка отримувала лікування у відділенні онкологічної хірургії з приводу множинної поширеної БКК шкіри обличчя та пацієнта В., 91 року, який лікувався у відділенні онкологічної хірургії з приводу поширеної БКК шкіри лівої вушної раковини. Обстеження та лікування проводилося в умовах Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

Результати та їх обговорення. Представлено клінічні випадки місцево-розповсюдженого базально-клітинного раку шкіри у 2 осіб старечого віку (87 та 91 рік). Доведено ефективність хірургічного методу з широким висіченням пухлини

та одночасним реконструктивно-пластичним етапом: в одному випадку вільним розщепленим шкірним аутоотрансплантатом, в другому – повношаровим м'язово-підшкірно-шкірним клаптом з осьовим кровообігом. В обох випадках не було відторгнення трансплантатів, вдалось повноцінно закрити дефекти шкіри голови та досягнути доброго косметичного вигляду. В обох випадках суттєвих ускладнень не відмічено. Цими прикладами доведено, що вік пацієнтів понад 90 років при локально поширеній БКК шкіри голови не є протипоказанням для широких резекцій з одночасним реконструктивно-пластичним етапом.

Висновки. Таким чином, сучасні методи діагностики та лікування БКК дозволяють у більшості випадків контролювати захворювання.

Місцево-поширені БКК у пацієнтів віком понад 85 років також можливо лікувати хірургічно з одночасним реконструктивним етапом при зваженому підборі хворих.

Для цитування:

Красносельський М.В., Білий О.М., Кулініч Г.В., Лепеха І.В., Підлісний Р.А. Варіанти хірургічної тактики при місцево-розповсюджених варіантах базально-клітинної карциноми шкіри голови у хворих старечого віку. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2022. Т. 30. № 4. С. 89–102. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.89-102>

Key words:

basal cell carcinoma, locally advanced basal cell cancer, surgical treatment, plastic surgery with a split graft, plastic surgery with a full-thickness flap with axial blood circulation, clinical case.

For correspondence:

Bilyy Oleksandr Mykolaiovych
V.N. Karazin Kharkiv National University
the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Oncology,
Radiology and Radiation Medicine;
4, Svobody Sq., Kharkiv, 61022;
e-mail: abely@ukr.net

© Krasnoselskyi M.V., Bilyy O.M.,
Kulinich H.V., Lepekha I.V.,
Pidlisnyy R.A., 2022

ABSTRACT

Background. Basal cell cancer is the most common type of skin cancer in fair-skinned adults older than 50 years. The incidence rate of this disease is growing around the world. Basal cell carcinomas (BCC) are heterogeneous: from superficial or nodular lesions with benign prognosis to large lesions which are very difficult to cure. The prognosis of treatment is connected with the risk of recurrence of basal cell cancer or its local destructive ability. Hedgehog pathway activation is a distinctive molecular event in these tumors, which has allowed Hedgehog inhibitors for lesions that are difficult to cure to be developed, and which are also beyond the reach of surgical treatment or radiation therapy. Immunotherapy may be offered for the treatment of tumors with a high mutational load which leads to tumor resistance to Hedgehog inhibitors. Surgical intervention is a standard treatment method for most BCCs because it allows excision margins to be controlled and it shows a low risk of recurrence. The issue of removal of locally advanced forms with simultaneous reparative stage in elderly patients remains challenging.

Purpose – to prove the high effectiveness of the surgical approach with simultaneous plastic surgery in locally advanced forms of BCC of the scalp in elderly patients.

Materials and methods. Clinical observation of female patient A., 87 years old, who was receiving treatment in the Department of Surgical Oncology regarding multiple advanced BCC of facial skin, and patient V., 91 years old, who was undergoing treatment in the Department of Surgical Oncology regarding advanced basal cell skin carcinoma of the left pinna. Observation and treatment were performed in the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Results. Clinical cases of locally advanced basal cell skin cancer in 2 elderly patients (87 and 91 years old) are presented. The effectiveness of the surgical approach with broad excision of the tumor and simultaneous reparative stage has been proven: in one case – a free split-skin autoplasmic graft, in the other one – a full-thickness musculo-subcutaneous flap with axial blood circulation. In both cases there was no rejection of transplants; the scalp defects were completely covered, and a good cosmetic appearance was successfully achieved. In both cases, there were no significant complications observed. These examples have proven that the patients' age of more than 90 years is not a counterindication to broad resections with simultaneous reparative stage in locally advanced BCC of the scalp.

Conclusions. Thus, modern methods of diagnostics and treatment of BCC allow the disease to be controlled in most cases.

It is also possible to cure locally advanced BCCs in patients older than 85 years surgically with a simultaneous reconstructive stage, given the reasonable selection of the patients.

For citation:

Krasnoselskyi MV, Bilyy OM, Kulinich HV, Lepekha IV, Pidlisnyy RA. Types of surgical approaches in locally advanced forms of basal cell carcinoma of the scalp in elderly patients. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2022;30(4):89–102. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.89-102>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Визначення факторів

Relationship with academic programs, plans and themes

The work is a fragment of the planned research work of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «Determination of prognostic

прогнозу та індивідуалізація комплексного лікування пізніх променевих ускладнень», номер державної реєстрації: 0118U001712, шифр теми: НАМН.03.19, прикладна, термін виконання: 2019–2021 рр., керівник – директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський.

factors and individualization of complex treatment of late radiation injuries», state registration number: 0118U001712, subject code: НАМН.03.19, applied, period for performance: 2019–2021, led by Director of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Doctor of Medical Sciences, Professor M.V. Krasnoselskyi.

ВСТУП

Базально-клітинна карцинома (БКК) – це повільно зростаюча пухлина шкіри, яка зазвичай виявляється дерматологами. БКК рідко дають метастази, але часто є множинними та рецидивуючими на шкірі, яка піддається впливу сонця. БКК є гетерогенною групою пухлин з гістопатологічними та клінічними характеристиками, починаючи від поверхневих уражень до дуже великих і деструктивних пухлин. Стандартним лікуванням БКК є хірургічне втручання, але в останні роки були розроблені нехірургічні варіанти (медикаментозні, системні або фізичні) для кожного варіанту цих пухлин – поверхневих уражень (sBCC) і поширених БКК (aBCC) [1].

БКК є найчастішим раком шкіри у дорослих пацієнтів зі світлою шкірою [2].

Оцінений ризик протягом життя в цій популяції становить приблизно 30%. Захворюваність на БКК у всьому світі постійно зростає, але її неможливо точно оцінити, оскільки ця пухлина не реєструється постійно. Повідомлялося про помітні географічні варіації. Найвища захворюваність зареєстрована в Австралії (до 1000/100000 мешканців на рік, за якою йдуть США (212–407/100000 жителів жіночої та чоловічої статі відповідно на рік) та Європі (середній діапазон від 76,21/100000 людино-років у Великобританії) до 157 на 100000 людино-років у 2009 році в Нідерландах. Це в межах діапазону, що спостерігається в інших європейських країнах, таких як Німеччина, Франція, Італія та Іспанія. Найнижча захворюваність спостерігається в Африці (< 1/100000 людино-років) [3].

БКК найчастіше спостерігається у осіб після 50 років із співвідношенням жінок/чоловіків 2:1. Однак у деяких пацієнтів БКК розвивається в більш ранньому віці (< 40 років). У пацієнтів із синдромами генетичної схильності, такими як пігментна ксеродерма або базально-клітинний невисний синдром (BCNS), БКК може розвинути раніше, навіть у осіб до 20 років. Найбільш значущим фактором ризику розвитку БКК є перебування на сонці. Іншим фактором ризику є імуносупресія, особливо у реципієнтів після трансплантації нирки [4].

Більшість БКК є змішаними. У цих випадках найбільш агресивна форма визначає прогноз пухлини. Базосквамозні пухлини часто проявляються в прогресуючих або важких для лікування ураженнях, які залишалися без лікування протягом багатьох років і спостерігаються на пізній стадії. Ці ураження класифікуються як такі, що важко піддаються лікуванню, на відміну від тих, які належать до категорії звичайних БКК або пухлин, які легко піддаються лікуванню [1].

Класифікація TNM для таких форм, що важко піддаються лікуванню, не є адекватною, і група Європейської асоціації дерматоонкології (EADO) наразі розробляє метод класифікації цих БКК. Ці поширені пухлини часто не піддаються вимірюванню за критеріями оцінки відповіді солідних пухлин (критерії

INTRODUCTION

Basal cell carcinoma (BCC) is a slowly growing skin tumor that is typically detected by dermatologists. BCCs metastasize rarely but are often multiple and recurrent on the skin that is affected by the sun. BCC is a heterogeneous group of tumors with histopathological and clinical characteristics, from superficial lesions to large and destructive tumors. Surgical intervention is a standard treatment method for BCC but in recent years non-surgical methods (pharmacological, systematic, or physical) have been developed for every type of these tumors – superficial basal cell carcinomas (sBCC) and advanced basal cell carcinomas (aBCC) [1].

Basal cell cancer is the most common type of skin cancer in fair-skinned adult patients [2].

The assessed risk over the course of life in this population is approximately 30%. The incidence rate of BCC is constantly growing around the world but it cannot be estimated accurately because this tumor is not registered regularly. It has been reported about noticeable geographical variations. The highest incidence rate is registered in Australia (up to 1000 / 100000 residents per year), followed by the USA (212 – 407 / 100000 male and female residents respectively per year) and Europe (mean range from 76,21 / 100000 person-years in Great Britain to 157 per 100000 person-years in the Netherlands in 2009). It is within the range which is observed in other European countries, such as Germany, France, Italy, and Spain. The lowest incidence rate is observed in Africa (< 1/100000 person-years) [3].

BCC is most frequently observed in individuals older than 50 years with a ratio of women/men 2:1. However, in some patients BCC develops at an earlier age (< 40 years). In patients with syndromes of genetic predisposition, such as xeroderma pigmentosum or basal cell nevus syndrome (BCNS), BCC can develop earlier, even in individuals younger than 20 years. The most significant factor in the risk of development of BCC is exposure to the sun. Another risk factor is immunosuppression, especially in recipients after the kidney transplant [4].

Most BCCs are mixed. In such cases, the most aggressive form determines the tumor prognosis. Basal squamous tumors often manifest in progressive or difficult-to-cure lesions that have not been treated for many years and are observed at the late stage. These lesions are classified as the ones which are difficult to cure, in contrast with the ones which fall under the category of typical BCCs or tumors which are easy to cure [1].

The TNM classification for the difficult-to-cure forms is not adequate, thus the group of the European Association of Dermato-Oncology (EADO) is currently developing the method of classification of such BCCs. These advanced tumors often cannot be measured by the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST criteria) and can destroy large anatomical surfaces with no impact on survival [1].

RECIST) і можуть руйнувати великі анатомічні поверхні, не впливаючи на виживання [1].

Вони часто потребують візуалізації за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) або томоденситометрії для визначення поширення пухлини.

Діагноз БКК вимагає біопсії. Біопсія може підтвердити діагноз БКК, але може бути недостатньою для оцінки гістологічного підтипу з огляду на неоднорідну гістологію.

Щодо прогнозу – БКК дуже рідко дає метастази; оцінена частота метастазування становить 0,0028–0,55% [1]. Недавній огляд опублікованих випадків показав, що середня виживаність у разі віддалених метастазів становила 24 місяці, а 36,2% із них отримували системну хіміотерапію. Показано, що середня тривалість виживання при регіонарних метастазах становить 87 місяців [5].

Основними проблемами БКК є місцеве руйнування та рецидив. Смертність низька. Ризик рецидиву залежить від розташування пухлини (зона Н обличчя), гістологічного підтипу, периневральної інвазії, імуносупресії та попередніх рецидивів. Ретроспективне дослідження, проведене в США, показало, що тяжка форма БКК становить приблизно 0,8% усіх випадків БКК [6].

Хірургічне втручання часто виявляється найбільш ефективним методом лікування більшості БКК. Відповідно до характеристик пухлини (розмір, розташування, попередні рецидиви, гістологія) і навичок хірурга можна використовувати стандартну ексцизію (SE) або мікрографічну хірургію (Mohs). Mohs зарезервовано для пухлин високого ризику, при рецидиві БКК або БКК у критичних анатомічних ділянках. Проспективне рандомізоване дослідження, яке порівнювало SE та Mohs, показало 10-річну кумулятивну ймовірність рецидиву для первинної БКК – 12,2% для SE та 4,4% для Mohs, та для рецидивуючого БКК – 13,5% для SE та 3,9% для Mohs [7].

Краї, що використовуються для SE, залежать від профілю ризику рецидиву БКК. Сучасні рекомендації пропонують діапазон периферичних країв від 2 до 5 мм для пухлин низького ризику та від 5 до 15 мм для уражень високого ризику [1]. Повідомлялося, що розмір БКК також корелює із ризиком субклінічного розширення з бічним краєм 4 мм, достатнім для вирізання БКК < 2 см, тоді як пухлина > 2 см і додаткові характеристики ризику можуть потребувати мінімального бічного краю 13 мм для повного видалення. Глибокі краї рекомендують вирізати до рівня жирової клітковини або, на обличчі, до рівня фасції або окістя. Клінічні та гістологічні краї не співвідносяться, оскільки після фіксації спостерігається усадка тканини. Немає конкретних рекомендацій або доказових даних щодо повторного видалення у випадку повного видалення з вузькими краями [1].

Що робити у випадках неповного видалення? Неповне видалення може спостерігатися у 4,7–24% випадків SE і може призвести до рецидиву у 26–41% випадків після 2–5 років спостереження. Якщо неповністю видалені ураження повторюються, рекомендується повторне висічення з більш широкими краями, оскільки ризик множинного рецидиву може досягати 50% після рецидиву БКК із позитивним краєм після операції [8].

У літературі існує прогалина щодо ідеальних хірургічних країв для видалення БКК високого ризику та рецидивів. Незважаючи на те, що мікрографічний контроль є найкращим вибором, деякі автори запро-

They often require visualization by the means of magnetic resonance imaging (MRI) or tomodesitometry to determine the tumor extension.

A biopsy is often required to diagnose BCC. It can confirm the diagnosis of BCC but it may be insufficient for the assessment of histological subtype due to heterogeneous histology.

As for the prognosis, BCC metastasizes very rarely; the estimated metastasis frequency is 0,0028–0,55% [1]. A recent review of the published cases showed that the average survival in case of distant metastases was 24 months, and 36,2% of them were receiving systematic chemotherapy. It has been shown that the average duration of survival in regional metastases is 87 months [5].

The main problems of BCC are local destruction and recurrence. The mortality rate is low. The risk of recurrence depends on the location of the tumor (H-zone of the face), histological subtype, perineural invasion, immunosuppression, and previous recurrences. A retrospective study, which was carried out in the USA, has shown that severe form of BCC is approximately 0,8% of all cases of BCC [6].

Surgical intervention is often the most effective treatment method for most BCCs. According to the characteristics of the tumor (size, location, previous recurrences, histology) and the skills of the surgeon one can use standard excision (SE) or Mohs surgery. The latter is reserved for high-risk tumors in the cases of BCC recurrence or BCC in critical anatomical areas. A prospective randomized study, in which SE and Mohs surgery were compared, has shown a 10-year cumulative possibility of recurrence of primary BCC – 12,2% for SE and 4,4% for Mohs surgery, and of recurrent BCC – 13,5% for SE and 3,9% for Mohs surgery [7].

Margins that are used for SE depend on the risk profile of BCC recurrence. Modern recommendations suggest a range of peripheral margins between 2 mm and 5 mm in low-risk tumors and between 5 mm and 15 mm in high-risk lesions [1]. It has been reported that the size of BCC also correlates to the risk of subclinical extension with a 4 mm side margin which is sufficient for excision of a BCC < 2 cm, whereas a tumor > 2 cm and additional risk characteristics may require minimal 13 mm side margin for the complete removal. Deep margins are recommended to be excised to the level of the adipose tissue or, on the face, to the level of fascia or periosteum. Clinical and histological margins are not correlated because of tissue shrinkage after the fixation. There are no precise recommendations or evidential data on repeated removal in the event of complete excision with narrow margins [1].

What to do in the cases of incomplete excision? Incomplete excision can be observed in 4,7–24% of the cases of SE and may lead to recurrence in 26–41% of the cases after 2–5 observation years. If incompletely excised lesions recur, a repeated excision with wider margins is recommended because the risk of multiple recurrence can reach up to 50% after the recurrence of BCC with a positive margin after the surgery [8].

In the literature, there is a deficiency of information on perfect surgical margins for the excision of high-risk BCCs and recurrences. Even though micrographic control is the best choice, some authors suggested 5-mm margins in high-risk BCCs and 6-mm margins in recurrent ones as the relevant margins. Based on these results, in this article, we suggest excision of at least

понували 5-мм поля для високого ризику та 6-мм поля для рецидивуючих БКК як доречні. Ґрунтуючись на цих результатах, у цій статті пропонується висічення принаймні 6-мм країв або хірургічне втручання з контролем краю рецидивуючого БКК із млявим ростом у зонах низького та середнього ризику, за умови, що вони малі. Для інших великих пухлин з млявим ростом і для всіх агресивних рецидивуючих БКК, автори пропонують мікрографічну хірургію, враховуючи, що субклінічне поширення цих уражень є непередбачуваним [9].

Великі питання викликає локально поширена базально-клітинна карцинома шкіри в пацієнтів похилого та старечого віку. Видалення великих пухлин в таких пацієнтів вимагає реконструктивних дій, але вік пацієнтів понад 85 років часто відштовхує хірурга від адекватних обсягів хірургічного втручання. Такі хворі лікуються консервативно й часто без належного ефекту, або взагалі не отримують лікування, незважаючи на характер пухлини та поверхневу її локалізацію.

Мета роботи – довести на клінічних прикладах високу ефективність хірургічного методу з одночасною пластикою при місцево-розповсюджених варіантах базально-клітинної карциноми шкіри голови у пацієнтів похилого віку.

6-mm margins or surgical intervention with the control of the margin of the recurrent BCC with slow growth in zones of low and moderate risk, given that they are small. For other large tumors with slow growth and other aggressive recurrent BCCs, the authors suggest micrographic surgery, taking into account that the subclinical spread of these lesions is unpredictable [9].

Locally advanced skin basal cell carcinoma presents a major challenge in elderly patients. Excision of large tumors in such patients requires reconstructive measures but the patients' age of more than 85 years often induces the surgeon not to perform a proper surgical intervention. Such patients undergo conservative treatment, often with no proper effect, or do not receive any treatment at all, regardless of the tumor's character or its superficial localization.

Objective – to prove the high effectiveness of the surgical approach with simultaneous plastic surgery in locally advanced forms of BCC of the scalp in elderly patients by clinical examples.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Клінічні випадки спостереження за хворими на БКК шкіри

Clinical observations of patients with skin BCC

Пацієнт В., 1931 р.н., вважає себе хворим з 2017 р., коли вперше помітив ріст покритого кірочками новоутворення шкіри лівої вушної раковини.

Patient V., born in 1931, has considered himself to be diseased since 2017 when he noticed the growth of a crusted skin neoplasm in the left pinna for the first time.

По медичну допомогу вперше звернувся в 2020 р. до Комунального некомерційного підприємства «Обласний центр онкології» м. Харків, встановлено діагноз: Базально-клітинний рак шкіри лівої вушної раковини cT3N0M0 II–III ст. (гістологічне дослідження від 19.06.2020 р. – базально-клітинна карцинома). Отримав лікування у вигляді двохетапного курсу дистанційної променевої терапії (з 30.06.20 р. по 29.07.20 р. – РОД 2 Гр, СВД 40,4 Гр; з 14.08.20 р. по 03.09.20 р. – РОД 2 Гр, СВД до 65,6 Гр) в класичному режимі фракціонування.

The patient sought medical help for the first time in 2020 in the municipal non-commercial enterprise «Regional Center of Oncology» in Kharkiv. The following diagnosis was established: Basal cell cancer of the skin of the left pinna, cT3N0M0 St. II–III (histological examination of 19.06.2020 – basal cell carcinoma). The patient received the following treatment: a two-stage course of distant radiation therapy (from 30.06.2020 to 29.07.2020 – single boost dose of 2 Gy, total boost dose of 40,4 Gy; from 14.08.2020 to 03.09.2020 – single boost dose of 2 Gy, total boost dose of up to 65,6 Gy) in the classical fractionation mode.

У січні 2022 р. помітив повторний ріст пухлини з розповсюдженням на шкіру біля вуха та деструкцію лівої вушної раковини. У липні 2022 р. звернувся по медичну допомогу до клініки Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» з приводу рецидиву захворювання. Було виконано біопсію. Цитологічне дослідження № 4113-14 від 02.08.2022 р. – базаліома, підтверджено продовження захворювання (рис. 1).

In January 2022 the patient noticed repeated tumor growth into the skin near the ear and destruction of the left pinna. In July 2022 he sought medical help in the clinic of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» regarding the recurrence of the disease. A biopsy was performed. Cytological examination No. 4113-14 of 02.08.2022 – basalioma, the continuation of the disease was confirmed (Fig. 1).

За даними КТ (голови, мозку, ший та органів грудної порожнини від 27.07.2022 р.) – ознаки інфільтративних змін шкіри лівої вушної раковини з деструкцією її частки. Даних про вторинні зміни на рівні досліджуваних органів не виявлено.

According to the CT findings (CT of the head, the brain, the neck, and the thoracic organs was performed on 27.07.2022) – signs of infiltrative changes in the skin of the left pinna with the destruction of its part. There were no findings on secondary changes at the level of the examined organs.

За рішенням мультидисциплінарної комісії від 01.08.2022 р., враховуючи задовільний стан хворого, місцеве розповсюдження онкологічного процесу та відсутність метастазування, показано хірургічне лікування.

According to the decision of the multidisciplinary committee of 01.08.2022, taking into account the satisfactory condition of the patient, local advancement of the oncological process, and the absence of metastasis, surgical treatment was indicated.

09.08.2022 р. виконано хірургічне лікування в обсязі широкого футлярно-фасціального видалення лівої вушної раковини з пухлиною та оточуючою шкірою, з одномоментною пластикою повношаровим шкірно-

Surgical treatment was performed on 09.08.2022: wide radical excision of the left pinna with the tumor and sur-

м'язовим клаптем з осевим кровообігом ділянки трапецієподібного м'яза (рис. 2–5).

rounding skin, with instantaneous plastic surgery with a full-thickness musculo-subcutaneous flap with the axial blood circulation of the area of the trapezius muscle (Fig. 2–5).



Рис. 1. Базаліома, продовження захворювання
Fig. 1. Basalioma, the continuation of the disease



Рис. 2. Стан після видалення пухлини
Fig. 2. Condition after the removal of the tumor



Рис. 3. Видалений препарат
Fig. 3. The removed material

ПГЗ № 8218-23 від 18.08.2022 р. Базосквамотозна базаліома M8094/3.

Pathohistological examination No. 8218-23 of 18.08.2022. Basal squamous basalioma M8094/3.



Рис. 4. Вигляд операційного поля під час пластики
Fig. 4. Surgical field during the plastic surgery



Рис. 5. Вигляд після пластики
Fig. 5. Appearance after the plastic surgery

Післяопераційний період мав перебіг з частковим крайовим некрозом трансплантата. Рана частково загоїлася вторинним натягом (рис. 6–8).

The post-surgical period was proceeding with partial marginal necrosis of the transplant. The wound partially healed by secondary intention (Fig. 6–8).



Рис. 6. Вигляд через 10 діб після операції
Fig. 6. Appearance 10 days after the surgery



Рис. 7. Вигляд через 1 місяць після операції
Fig. 7. Appearance 1 month after the surgery



Рис. 8. Вигляд через 2 місяці після операції
Fig. 8. Appearance 2 months after the surgery

При контрольному обстеженні (КТ, остеосцинтиграфія) даних про продовження захворювання, метастатичне ураження – не виявлено.

Пацієнтка А., 1935 р.н., вважає себе хворою з 2015 р., коли вперше з'явилися малі ерозії на шкірі скроневої ділянки праворуч і на шкірі обличчя, які вкриті кірками, потім помітила збільшення ран у цих ділянках. В цьому ж році звернулася по допомогу до Комунального некомерційного підприємства «Обласний центр онкології» м. Харків, де було встановлено діагноз: Множинний Сг шкіри обличчя, виконано хірургічне лікування (документи втрачено).

У жовтні 2022 р. звернулася до клініки Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» по медичну допомогу, де під час обстеження встановлено діагноз: Множинний базально-клітинний рак шкіри обличчя (лоб, щока, ніс) cT2-3N0M0 II ст. (рис. 9–10). Цитологічне дослідження – базально-клітинна карцинома.

During the control examination (CT, osteoscintigraphy) neither findings on the continuation of the disease, nor the metastatic lesion was found.

Female patient A., born in 1935, has considered herself to be diseased since 2015 when the small crusted erosions appeared on the skin of the right temporal region and the facial skin for the first time, then she noticed the growth of the wounds in these areas. In the same year, she sought medical help in the municipal non-commercial enterprise «Regional Center of Oncology» in Kharkiv. The following diagnosis was established: multiple cancer of the facial skin, surgical treatment was performed (the documents were lost).

In October 2022 the patient sought medical help in the clinic of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», where the following diagnosis was established after the examination: multiple basal cell cancer of the facial skin (forehead, cheek, nose) cT2-3N0M0 St. II (Fig. 9–10). Cytological examination – basal cell carcinoma.



Рис. 9. Хвора А. – множинний базально-клітинний рак шкіри обличчя (лоб, щока, ніс)
Fig. 9. Female patient A. – multiple basal cell cancer of the facial skin (forehead, cheek, nose)



Рис. 10. Маркування меж видалення
Fig. 10. Marking excision margins

За даними КТ (голови, мозку, шиї та ОГП від 24.09.2022 р.) – ознаки пухлинно зміненої шкіри лоба, носа, щоки з інфільтративними змінами, екзофітним ростом та виразками у центрі. Даних про вторинні зміни на рівні досліджуваних органів не виявлено.

Клінічний випадок представлено на мультидисциплінарному засіданні 10.10.2022 р., враховуючи задовільний стан хворої, розповсюдження онкологічного процесу, відсутність метастазування – показано хірургічне лікування.

13.10.2022 р. виконано хірургічне лікування – широке футлярно-фасціальне видалення пухлин шкіри обличчя з пластикою місцевими тканинами (5 осередків) і вільним розщепленим шкірним клаптом (2 пухлини) (рис. 11–12).

Далі проводилася підготовка вільного розщепленого клаптя шкіри передньої черевної стінки з подальшою пластикою дефектів шкіри лоба та обличчя (рис. 13).

According to the CT findings (CT of the head, the brain, the neck, and the thoracic organs was performed on 24.09.2022) – signs of cancer-affected skin of the forehead, the nose, and the cheek with infiltrative changes, exophytic growth, and ulcers in the center. There were no findings on secondary changes at the level of the examined organs.

The clinical case was presented at the multidisciplinary session on 10.10.2022, taking into account the satisfactory condition of the patient, advancement of the oncological process, and the absence of metastasis – surgical treatment was indicated.

On 13.10.2022 the surgical treatment was performed – wide radical excision of the tumors of the facial skin with plastic surgery with local tissues (5 foci) and a free split-skin autoplasmic graft (2 tumors) (Fig. 11–12).

Then the preparation of the free split-skin graft of the anterior abdominal wall was performed with further plastic surgery of the defects of the forehead and facial skin (Fig. 13).



Рис. 11. Вигляд після видалення пухлини шкіри лоба
Fig. 11. Appearance after the removal of the forehead skin tumor



Рис. 12. Вигляд після видалення пухлини шкіри носовиличної ділянки
Fig. 12. Appearance after the removal of the skin tumor of the nasal temporal region



Рис. 13. Вигляд після пластики
Fig. 13. Appearance after the plastic surgery

ПГЗ № 11431-41 від 25.10.2022 р. У 5 з 7 видалених утворень шкіри – базально-клітинна карцинома (M8090/3). Вигляд після хірургічного лікування на 8-му добу (рис. 14).

Pathohistological examination No. 11431-41 of 25.10.2022. In 5 removed skin lesions out of 7 – basal cell carcinoma (M8090/3). Appearance after the surgical treatment on the 8th day (Fig. 14).



Рис. 14. Вигляд після хірургічного лікування на 8-му добу
Fig. 14. Appearance after the surgical treatment on the 8th day

При контрольному огляді через 1 міс. даних про продовження захворювання не виявлено.

There were no findings on the continuation of the disease during the control examination 1 month later.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Лікування аБСС завжди має бути обговорено на міждисциплінарній комісії, оскільки вибір тактики лікування пацієнтів слід здійснювати індивідуально, зважаючи на поширеність пухлинного процесу, його локалізацію, прогностичні фактори (включаючи дані, отримані при біопсії), загальний стан пацієнта (тяжкість супутньої патології) та очікувану тривалість життя. Основною метою лікування пацієнтів з БКК слід вважати повне видалення пухлини, при цьому слід досягати максимального збереження функції залученого органа та найкращих косметичних результатів.

В обох випадках післяопераційні рани загоїлись первинно, без суттєвих ускладнень. Обидва пацієнти виписані зі стаціонару на 16-ту добу після операції в задовільному стані.

Щодо ускладнень, у пацієнтки 87 років був невеликий крайовий некроз трансплантата, який загоївся вторинно. Косметичний ефект задовільний, хворі фізично та соціально адаптовані. Хворі знаходяться під спостереженням – рецидивів та метастазів не виявлено.

Результати **хірургічного лікування** на прикладі клінічних випадків пацієнтів 87 та 91 років показують, що не треба уникати операцій даного обсягу в пацієнтів старечого віку, оскільки хірургічний підхід є найбільш ефективним та дієвим способом для досягнення вилікування.

У пацієнтів, у яких хірургічне втручання за будь-яких причин проводити не можливо або недоцільно, можуть бути використані інші методи.

Променева терапія приводить до низької частоти рецидивів як первинного БКК (7,4%), так і рецидиву (9,5%). Це основний варіант лікування БКК, якщо операція протипоказана. Через можливі віддалені ускладнення, такі як хронічний променевий дерматит, алопеція та навіть спричинені радіацією злоякісні новоутворення шкіри, пацієнти віком понад 60 років є кращими кандидатами. Погані косметичні результати у вигляді постійних ділянок гіпопигментації та гіперпигментації, сухості, епідермальної атрофії, телеангіоектазій і дермального фіброзу (хронічний променевий дерматит) є поширеними та спостерігаються у 37% пацієнтів, які отримували променеву терапію в дослідженні Silverman M.K. et. al. [10].

Крем «Іміквімод» 5% для місцевого застосування схвалений FDA для лікування поверхневих БКК у місцях низького ризику. Іміквімод є агоністом TLR-7 (toll-like receptor 7), який індукує інтерферон та інші цитокіни та, як вважають, сприяє опосередкованому Т-клітинами апоптозу пухлинних клітин шляхом обходу механізмів виживання. Об'єднані результати двох ідентичних багатоцентрових рандомізованих досліджень фази III довели ефективність іміквімоду для лікування поверхневого БКК. Лікування іміквімодом 5% кремом для місцевого застосування один раз на день, п'ять разів на тиждень протягом 6 тижнів призвело до гістологічного кліренсу 82% через 12 тижнів після лікування. Переважна більшість уражень була розташована на тулубі або кінцівках. Побічний ефект включав локалізовану еритему, ерозію та утворення струпа або кірки [11].

Місцеве використання іміквімоду виявляється менш ефективним для лікування вузлових БКК. Рандомізо-

The treatment of aBCC must always be discussed by the multidisciplinary commission because the treatment method of the patients should be selected individually, given the advancement of the oncological process, its localization, prognostic factors (including the data received after biopsy), general condition of the patient (severity of the concomitant pathology) and expected lifespan. The main aim of the treatment of patients with BCC should be considered to be the complete removal of the tumor, moreover, maximal preservation of the function of the involved organ and the best cosmetic results should be achieved.

In both cases, postsurgical wounds healed initially, without significant complications. Both patients were released from the hospital on the 16th day after the surgery in satisfactory condition.

As for complications, there was a small marginal necrosis of the transplant in the 87-year-old female patient, which healed secondarily. The cosmetic effect is satisfactory, the patients are physically and socially adapted. They are under observation – no recurrences or metastases have been detected.

The results of the **surgical treatment** show by the examples of clinical cases of 87-year-old and 91-year-old patients that surgeries of this extent should not be avoided in elderly patients because the surgical approach is the most effective method for achieving recovery.

In patients in which surgical intervention for any reason is impossible or irrelevant to perform, other methods can be used.

Radiation therapy leads to a low recurrence rate of both primary BCCs (7,4%) and repeated ones (9,5%). This is the main treatment method for BCC if surgery is contraindicated. Due to the possible distant complications, such as chronic radiation dermatitis, alopecia, and even malignant skin neoplasms caused by radiation, patients who are older than 60 years are the best candidates. Bad cosmetic results in the form of constant areas of hypopigmentation and hyperpigmentation, dryness, epidermal atrophy, telangiectasias, and dermal fibrosis (chronic radiation dermatitis) are common and observed in 37% of the patients who were receiving radiation therapy in the study [10].

5% «Imiquimod» ointment for local use was approved by FDA for treating superficial BCCs in low-risk organs. Imiquimod is a TLR-7 (toll-like receptor 7) agonist which induces interferon and other cytokines, and it is thought to contribute to the apoptosis of cancer cells mediated by T-cells by bypassing mechanisms of survival. The combined results of two identical multi-center randomized phase III trials proved the effectiveness of imiquimod for treating superficial BCC. The treatment with 5% imiquimod ointment for local use one time a day, five times a week for 6 weeks resulted in histological clearance of 82% in 12 weeks after the treatment. The overwhelming majority of lesions were located on the torso or the limbs. The side effects included localized erythema, erosion, and crust formation [11].

The local use of imiquimod turns out to be less effective for treating nodular BCCs. A randomized phase III study showed that the local use of imiquimod three times a week for 8 or 12 weeks for treating nodular

ване дослідження III фази показало, що місцеве застосування іміквімоду тричі на тиждень протягом 8 або 12 тижнів для лікування вузлового БКК низького ризику привело до повної регресії після подальшого хірургічного видалення 64% пухлин [12].

Отже, можна зазначити, що 5% крем «Іміквімод» для місцевого застосування найкраще використовувати для лікування первинних поверхневих БКК у місцях з низьким ризиком, де рецидив навряд чи призведе до значної захворюваності.

Місцеве застосування 5-фторурацилу (5-ФУ, 5% препаративна форма) є схваленою FDA альтернативою місцевому іміквімоду для лікування поверхневих БКК у місцях низького ризику. Однак він використовується рідше, оскільки іміквімод значною мірою його замінив.

Фотодинамічна терапія (ФДТ) полягає у використанні світла та порфіринів для індукції руйнування пухлини. FDA не схвалило цей спосіб лікування БКК. Більшість досліджень проведено в Європі, оскільки ФДТ схвалена для лікування БКК у багатьох країнах цього континенту. Ураження, які найбільше реагують на терапію, виявляються поверхневими БКК з частотою виликуванню від 72 до 100% [13].

Кріохірургія або використання рідкого азоту для заморожування пухлини мало використовується для лікування БКК, оскільки може призвести до гіпопигментованого рубця та високої частоти рецидивів.

Ін'єкція прозапальних агентів всередину ураження є практично застарілим методом, який раніше використовувався для лікування деяких БКК. Показано, що ін'єкція інтерферону- α -2b всередину ураження ефективна для лікування поверхневих і вулових БКК, але вона включає часті болючі ін'єкції протягом трьох тижнів. Іміквімод значно простіший для місцевого застосування, ніж засоби для введення всередину ураження, і досягає подібних результатів.

Для лікування БКК також використовують **хіміотерапію**. Більшість хіміопрепаратів засновані на сполуках платини. Рівень відповіді становить приблизно 20–30%, але тривалість відповіді не перевищує 2–3 місяці. Крім того, у літніх пацієнтів хіміотерапія може мати небезпечні для життя побічні ефекти. Зазвичай її пропонують як другу або третю лінію лікування після невдачі лікування інгібіторами Hedgehog (Hhls).

Інгібітори Hedgehog. Було досягнуто значного прогресу в лікуванні aBCC, що важко піддається лікуванню, Hhls. Доступні дві молекули з різною фармакокінетикою, але націлені на одну й ту саму молекулу, SMO: висмодегіб і сонідегіб. Прямо порівняльні дослідження відсутні. Висмодегіб показаний для laBCC (тобто не є кандидатом на хірургічне втручання чи променеви терапію) та симптоматичних метастатичних БКК (mBCC) у дозі 150 мг/день, тоді як сонідегіб показаний лише для laBCC у дозі 200 мг/день.

Висмодегіб. Висмодегіб був першим затвердженим інгібітором Hh. Дослідження ERIVANCE, відкрите нерандомізоване дослідження, в якому брали участь 104 пацієнти, показало в первинному аналізі (з використанням оцінки незалежного рецензента) 43% загальної відповіді (ORR) для когорти laBCC з 20,6% повної відповіді (CR) і 22,2% часткової відповіді (PR). Рівень відповіді становив 30,3% для метастатичної когорти (mBCC). Середня тривалість відповіді (DOR) становила 9,5 (laBCC) і 7,6 місяці (mBCC). 30-місячне оновлення ERIVANCE показало (з використанням

low-risk BCC resulted in complete regression after further surgical removal in 64% of the tumors [12].

Thus, it can be claimed that the best way to use 5% imiquimod ointment for local use is to treat primary superficial BCCs in low-risk organs, where a recurrence is unlikely to lead to significant morbidity.

The local use of 5-fluorouracil (5-FU, 5% preparative form) is an FDA-approved alternative to local imiquimod for treating superficial BCCs in low-risk organs. However, it is used more rarely because imiquimod has to a large extent replaced it.

Photodynamic therapy (PDT) is a treatment that uses light and porphyrins for the induction of tumor destruction. FDA has not approved this treatment method for BCC. Most of the studies were conducted in Europe because PDT is approved for treating BCC in lots of countries of this continent. The lesions, which react to the therapy the most, are superficial BCCs with recovery rates from 72 to 100% [13].

Cryosurgery or the use of liquid nitrogen for freezing the tumor is used rarely for treating BCC because it can lead to hypopigmented scar and a high recurrence rate.

Injection of anti-inflammatory agents into the lesion is a practically outdated method that was used earlier for treating some BCCs. It was shown that the injection of interferon- α -2b into the lesion was effective for treating superficial and nodular BCCs, but it involved frequent painful injections over a 3-week period. Imiquimod is much easier for local use than the drugs for administration into the lesion and produces the same results.

Chemotherapy is also often used for treating BCC. Most chemotherapeutic agents are based on platinum compounds. The response rate is approximately 20–30% but the response duration does not exceed 2–3 months. Besides, in elderly patients, chemotherapy can have life-threatening side effects. Usually, it is offered as the second or the third line of treatment after unsuccessful treatment with Hedgehog inhibitors (Hhls).

Hedgehog inhibitors. Significant progress was achieved in treating aBCC, which is difficult to cure with Hhls. There are two molecules with different pharmacokinetics available but they are aimed at the same molecule, SMO: vismodegib and sonidegib. There are no direct comparative studies. Vismodegib is indicated for laBCCs (meaning that it is not the candidate for surgical intervention or radiation therapy) and symptomatic metastatic BCCs (mBCCs) at a dose of 150 mg per day whereas sonidegib is indicated only for laBCCs at a dose of 200 mg per day.

Vismodegib. Vismodegib was the first approved Hh inhibitor. The ERIVANCE open non-randomized trial, which involved 104 patients, showed in the primary analysis (with the assessment of the independent reviewer) an overall response rate (ORR) of 43% in the laBCC cohort with complete response (CR) of 20,6% and partial response (PR) of 22,2%. The response rate was 30,3% in the metastatic cohort (mBCC). The average duration of response (DOR) was 9,5 (laBCC) and 7,6 months (mBCC). 30-month ERIVANCE update showed (with the assessment of the independent

оцінки дослідника) ORR 60,3% для laBCC (включаючи 33 CR) і 48,5% для mBCC (тільки PR) і DOR 26,2 і 14,8 місяці відповідно. Медіана виживання становила 33,4 місяці для mBCC і не була досягнута для laBCC [14].

Дослідження STEVIE (SafeTy Events in Vismodegib), у якому взяла участь найбільша кількість пацієнтів (1215, 1119 з laBCC та 96 mBCC), мало головною метою щодо визначення безпеки. Другою метою була ефективність і підтверджені результати, отримані в дослідженні ERIVANCE, з 68,5% об'єктивної відповіді, оціненої дослідником, включаючи 33,4 з CR для laBCC, і середнім DOR 23 місяці. Для mBCC ORR спостерігався у 36,9%, переважно PR, і тривалість відповіді становила 13,9 місяці. Аналіз підгруп показав, що пацієнти з BCCNS краще відповіли на вісмодегіб. Це також спостерігалось під час клінічного випробовування, мета якого полягала в тому, щоб вивчити ефективність вісмодегібу зменшувати існуючі пухлини та запобігати утворенню нових БКК, обидва підтверджені. Однак тривале спостереження показує, що у всіх пацієнтів після припинення прийому препарату спостерігається рецидив [15].

Сонідегіб. Другий HhI – сонідегіб. Ключове клінічне дослідження «Наслідки базально-клітинного раку з лікуванням LDE225» (BOLT) було проспективним рандомізованим подвійним сліпим дослідженням, у якому порівнювали дозу 200 мг один раз на добу з 800 мг. Доза 200 мг була затверджена на основі співвідношення ризик/користь. Оцінка з використанням дуже суворих модифікованих критеріїв RECIST показала рівень відповіді 36%. У 12-місячному оновленому аналізі дослідження BOLT рівень відповіді для групи 200 мг покращився до 57,6% для laBCC та 7,7% для mBCC [16].

Як вісмодегіб, так і сонідегіб належать до одного класу препаратів та мають спільні побічні ефекти (найчастіші: м'язові судоми, дисгевзія, втома, випадіння волосся та втрата ваги). Ці побічні явища спостерігаються у більшості пацієнтів і призводять до припинення прийому препарату в 30% випадків. Не повідомлялося про смертельні випадки, пов'язані з лікуванням. Були запропоновані різні стратегії для запобігання або контролю побічних явищ, які при застосуванні сонідегібу виявляються дещо рідше та бувають менш серйозними, але це не було оцінено в порівняльному дослідженні. Для подолання цих побічних ефектів було запропоновано деякі паузи щодо прийому ліків [1].

Місцеве лікування. Попередні спроби місцевого лікування HhI виявились невдалими, але наразі триває дослідження для оцінки місцевого застосування HhI на обличчі.

БКК є однією з найбільш мутованих пухлин і може бути гарним показанням для імунотерапії. Деякі поодинокі повідомлення показали реакцію на анти-PD1 у пацієнтів, які раніше не отримували лікування або пацієнтів, які не піддавалися HhI-терапії. Крім того, дослідження з підтвердженням концепції показало, що пембролізумаб був ефективним у пацієнтів з aBCC, але не продемонстрував підвищення ефективності при поєднанні з вісмодегібом [17].

Ефективність ніволумабу, окремо або в комбінації з іпілімумабом, і цеміплімабу (REGN2810) наразі досліджується у пацієнтів з laBCC та mBCC у 2 незалежних клінічних дослідженнях фази 2.

reviewer) ORR of 60,3% in laBCC (including 33 CR) and 48,5% in mBCC (only PR) and DOR 26,2 and 14,8 months respectively. The median survival was 33,4 months in mBCC and was not achieved in laBCC [14].

The STEVIE (SafeTy Events in Vismodegib) trial, in which the biggest number of patients took part (1215, 1119 with laBCC and 96 with mBCC), had the main aim of determining safety. The second aim was effectiveness and confirmed results that had been received in the ERIVANCE trial with the objective response of 68,5% assessed by the researcher including 33,4 with CR in BCC and average DOR of 23 months. In mBCC ORR was observed in 36,9%, mostly PR, and DOR was 13,9 months. The analysis of subgroups showed that patients with BCCNS responded better to vismodegib. It was also observed during the clinical trial the purpose of which was to study the effectiveness of vismodegib in reducing existing tumors and in preventing the formation of new BCCs, both were confirmed. But the long-term follow-up shows that in all patients the recurrence is observed after the stoppage of drug administration [15].

Sonidegib. The second HhI is sonidegib. The key clinical study «Basal cell cancer outcomes with LDE225 treatment» (BOLT) was a prospective, randomized, double-blind study in which once-daily doses of 200 mg and 800 mg were compared. The dose of 200 mg was approved based on the risk/efficacy ratio. The assessment with the use of very strict modified RECIST criteria showed a response rate of 36%. In a 12-month updated analysis of the BOLT study, the response rate for the 200 mg group increased to 57,6% in laBCC and 7,7% in mBCC [16].

Both vismodegib and sonidegib fall into the same class of drugs and have common side effects (the most common ones: muscle cramps, dysgeusia, fatigue, hair loss, and weight loss). These side effects are observed in most patients and lead to the stoppage of drug administration in 30% of the cases. No fatal cases associated with the treatment have been reported. Different strategies for preventing or controlling side effects, which occur slightly more rarely and are less serious, were suggested, but it was not assessed in the comparative study. To overcome these side effects some breaks in drug administration were suggested [1].

Local treatment. Previous attempts of local treatment with HhI were unsuccessful but at the moment there is an ongoing study for assessing the local use of HhI on the face.

BCC is one of the most mutated tumors and can be a good indication for immunotherapy. Some single reports have shown the reaction to anti-PD1 in patients who were not receiving the treatment earlier or in patients who did not undergo HhI-therapy. Besides, the study with the confirmation of the concept has shown that pembrolizumab was effective in patients with aBCC but did not demonstrate an increase in effectiveness in combination with vismodegib [17].

The effectiveness of nivolumab, by itself or in combination with ipilimumab and cemiplimab (REGN2810) is currently being studied in patients with laBCC and mBCC in 2 independent phase II clinical studies.

ВИСНОВКИ

Таким чином, сучасні методи діагностики та лікування БКК дозволяють у більшості випадків контролювати захворювання.

Місцево-поширені БКК у пацієнтів віком понад 85 років також можливо лікувати хірургічно з одночасним реконструктивним етапом при зваженому підборі хворих.

CONCLUSIONS

Thus, modern methods of diagnostics and treatment of BCC allow the disease to be controlled in most cases.

It is also possible to cure locally advanced BCCs in patients older than 85 years surgically with a simultaneous reconstructive stage, given the reasonable selection of the patients.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Peris K., Fargnoli M.C., Garbe C., Kaufmann R., Bastholt L., Seguin N.B. et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *European journal of cancer*. 2019. Vol. 118. P. 10–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.003>
2. Rubin A.I., Chen E.H., Ratner D. Basal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2005. Vol. 353. P. 2262–2269.
3. Holm A-S., Nissen C.V., Wulf H.C. Basal cell carcinoma is as common as the sum of all other cancers: implications for treatment capacity. *Acta dermato-venereologica*. 2016. Vol. 96. P. 505–509. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555-2282>
4. Nehal K.S., Bichakjian C.K. Update on keratinocyte carcinomas. *The New England journal of medicine*. 2018. Vol. 379. P. 363–374. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1708701>
5. McCusker M., Basset-Seguin N., Dummer R., Lewis K., Schadendorf D., Sekulic A. et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *European journal of cancer*. 2014. Vol. 50. P. 774–783. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.12.013>
6. Goldenberg G., Karagiannis T., Palmer J. B., 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016. Vol. 75. P. 957–966.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.06.020>
7. van Loo E., Mosterd K., Krekels G.A.M., Roozeboom M.H., Ostertag J.U., Dirksen C.D. et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: a randomised clinical trial with 10 year follow-up. *European journal of cancer*. 2014. Vol. 50. P. 3011–3020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.08.018>
8. Masud D., Moustaki M., Staruch R., Dheansa B. Basal cell carcinomata: risk factors for incomplete excision and results of re-excision. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*. 2016. Vol. 69. P. 652–656. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.12.024>
9. Wetzig T., Woitek M., Eichhorn K., Simon J.C., Paasch U. Surgical excision of basal cell carcinoma with complete margin control: outcome at 5-years follow-up. *Dermatology*. 2010. Vol. 220. P. 363–369. DOI: <https://doi.org/10.1159/000300116>
10. Silverman M.K., Kopf A.W., Gladstein A.H., Bart R.S., Grin C.M., Levenstein M.J. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1992. Vol. 18(7). P. 549–554. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1992.tb03508.x>
11. Geisse J., Caro I., Lindholm J., Golitz L., Stampone P., Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004. Vol. 50(5). P. 722–733. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.11.066>
12. Eigentler T.K., Kamin A., Weide B.M., Breuninger H., Caroli U.M., Mohrle M. et al. A phase III, randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied thrice weekly for 8 and 12 weeks in the treatment of low-risk nodular basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007. Vol. 57(4). P. 616–621. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.05.022>
13. Arits A.H., Mosterd K., Essers B.A., Spoorenberg E., Sommer A., De Rooij M.J. 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. *The Lancet. Oncology*. 2013. Vol. 14(7). P. 647–654. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70143-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70143-8)
14. Sekulic A., Migden M.R., Basset-Seguin N., Garbe C., Gesierich A., Lao C.D. et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017. Vol. 17. 332 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3286-5>
15. Herms F., Lambert J., Grob J.J., Haudebourg L., Bagot M., Dalac S. et al. Follow-up of patients with complete remission of locally advanced
1. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *European journal of cancer*. 2019;118:10–34. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.003>
2. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2005;353:2262–9. (In English).
3. Holm A-S, Nissen CV, Wulf HC. Basal cell carcinoma is as common as the sum of all other cancers: implications for treatment capacity. *Acta dermato-venereologica*. 2016;96:505–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555-2282>
4. Nehal KS, Bichakjian CK. Update on keratinocyte carcinomas. *The New England journal of medicine*. 2018;379:363–74. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1708701>
5. McCusker M, Basset-Seguin N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *European journal of cancer*. 2014;50:774–83. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.12.013>
6. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75:957–66.e2. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.06.020>
7. van Loo E, Mosterd K, Krekels GAM, 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. *European journal of cancer*. 2014;50:3011–20. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.08.018>
8. Masud D, Moustaki M, Staruch R, Dheansa B. Basal cell carcinomata: risk factors for incomplete excision and results of re-excision. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*. 2016;69:652–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.12.024>
9. Wetzig T, Woitek M, Eichhorn K, Simon JC, Paasch U. Surgical excision of basal cell carcinoma with complete margin control: outcome at 5-years follow-up. *Dermatology*. 2010;220:363–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1159/000300116>
10. Silverman MK, Kopf AW, Gladstein AH, Bart RS, Grin CM, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1992;18(7):549–54. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1992.tb03508.x>
11. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50(5):722–33. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.11.066>
12. Eigentler TK, Kamin A, Weide BM, Breuninger H, Caroli UM, Mohrle M et al. A phase III, randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied thrice weekly for 8 and 12 weeks in the treatment of low-risk nodular basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;57(4):616–21. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.05.022>
13. 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. *The Lancet. Oncology*. 2013;14(7):647–54. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70143-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70143-8)
14. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017;17:332. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3286-5>

- basal cell carcinoma after vismodegib dis-continuation: a multicenter French study of 116 patients. *Journal of clinical oncology*. 2019. Vol. 37. P. 3275–3282. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00794>
16. Dummer R., Guminski A., Gutzmer R., Dirix L., Lewis K.D., Combemale P. et al. The 12-month analysis from Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016. Vol. 75(1). P. 113–125.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1226>
 17. Borradori L., Sutton B., Shayesteh P., Daniels G.A. Rescue therapy with anti-programmed cell death protein 1 inhibitors of advanced cutaneous squamous cell carcinoma and basos-quamous carcinoma: preliminary experience in five cases. *The British journal of dermatology*. 2016. Vol. 175. P. 1382–1386. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.14642>

15. Herms F, Lambert J, Grob JJ, Haudebourg L, Bagot M, Dalac S et al. Follow-up of patients with complete remission of locally advanced basal cell carcinoma after vismodegib dis-continuation: a multicenter French study of 116 patients. *Journal of clinical oncology*. 2019;37:3275–82. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00794>
16. Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P et al. The 12-month analysis from Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(1):113–25.e5. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1226>
17. 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 basos-quamous carcinoma: preliminary experience in five cases. *The British journal of dermatology*. 2016;175:1382–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.14642>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

У подальшому необхідно оцінити ступінь кровотоку в краях трансплантатів у пацієнтів старшого віку, більш ретельно розробити правила відбору пацієнтів для хірургічного лікування, звернути увагу на неoad'ювантні режими.

In the future it is necessary to assess the degree of bleeding in the margins of the transplants in elderly patients, develop the rules of patient selection for surgical treatment more carefully, turn attention to neoadjuvant modes.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors declare no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Красносельський Микола Вілленович – доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: medrad20@ukr.net
моб.: +38 (050) 300-56-97

Внесок автора: обґрунтування мети та завдань дослідження, аналіз отриманих результатів, корегування виконаної роботи.

Кулініч Галина Василівна – кандидат медичних наук, завідувачка відділення променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: imr_omo@ukr.net
моб.: +38 (067) 799-08-36

Внесок автора: аналіз літературних джерел, написання тексту статті.

Білий Олександр Миколайович – лікар-онкохірург, кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; старший науковий співробітник відділення онкологічної хірургії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: abely@ukr.net
моб.: +38 (067) 280-73-89

Внесок автора: доопрацювання тексту статті, аналітичний розділ, написання висновків.

Krasnoselskyi Mykola Villenovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: medrad20@ukr.net
tel.: +38 (050) 300-56-97

Author's contribution: interpretation of the purpose and goals of the study, analysis of obtained results, correction of the work.

Kulinich Halyna Vasylivna – Candidate of Medical Sciences, Head Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: imr_omo@ukr.net
Phone: +38 (067) 799-08-36

Author's contribution: search and analysis of literary sources, writing a manuscript.

Bilyy Oleksandr Mykolaiovych – Surgical Oncologist, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of V. N. Karazin Kharkiv National University the Ministry of Education and Science of Ukraine; Senior Researcher of Onco-surgery Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: abely@ukr.net
tel.: +38 (067) 280-73-89

Author's contribution: refining the text of the article, analytic division, writing conclusions.

Лепеха Іванна Віталіївна – лікар-онкохірург відділення онкологічної хірургії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; асистент кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; пл. Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: ivannalepeha@gmail.com
моб.: +38 (096) 491-27-74

Внесок автора: підбір пацієнтів за темою роботи, написання тексту статті.

Підлісний Руслан Анатолійович – лікар-онкохірург відділення онкологічної хірургії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», асистент кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; пл. Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: pidlisniy.89@ukr.net
моб.: +38 (099) 291-90-29

Внесок автора: підбір пацієнтів за темою роботи, написання тексту статті.

Lepekha Ivanna Vitaliivna – Surgical Oncologist of Oncosurgery Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; Assistant of Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of V. N. Karazin Kharkiv National University the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4, Svobody Sq., Kharkiv, 61022;
e-mail: ivannalepeha@gmail.com
tel.: +38 (096) 491-27-74

Author's contribution: selecting patients in the scope of the study issue, writing the article.

Pidlisny Ruslan Anatoliyovych – Surgical Oncologist of Oncosurgery Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Assistant of Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4, Svobody Sq., Kharkiv, 61022;
e-mail: pidlisniy.89@ukr.net
tel.: +38 (099) 291-90-29

Author's contribution: Selecting patients in the scope of the study issue, writing the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
23.11.2022

Отримано після рецензування
Received after review
01.12.2022

Прийнято до друку
Accepted for printing
08.12.2022

Опубліковано
Published
10.12.2022