

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

БАЗАЛЬНОКЛІТИННИЙ РАК ШКІРИ

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Коровін Сергій Ігорович	завідувач науково-дослідного відділення онкоортопедії, пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку МОЗ України, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.м.н., ст.н.с., заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Богомолець Ольга Вадимівна.	директор Інституту дерматокосметології доктора Богомолець, Голова Комітету з питань охорони здоров'я Верховної ради України;
Ковальчук Ігор Васильович	головний лікар Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру;
Колеснік Олена Олександрівна	директор Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н.;
Кукушкіна Марія Миколаївна	науковий співробітник науково-дослідного відділення онкоортопедії, пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку МОЗ України;
Литвиненко Богдан Вікторович	лікар дерматовенеролог, онколог, асистент кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Літус Олександр Іванович	завідувач кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дерматовенерологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);
Осинський Дмитро Сергійович	заступник головного лікаря з амбулаторно-поліклінічної роботи Київської міської онкологічної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Онкологія», к.м.н.;
Остафійчук Василь Васильович	лікар-хірург-онколог відділення онкоортопедії, пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку МОЗ України;
Палівець Андрій Юр'євич	старший науковий співробітник науково-дослідного відділення онкоортопедії, пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку МОЗ України;
Парамонов Віктор Володимирович	головний лікар Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
Свістунов Ігор Ваніфатійович	професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, д.м.н., професор;

Степаненко Віктор Іванович	завідувач кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор, Президент Української асоціації лікарів-дерматовенерологів та косметологів, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за напрямком «Дерматовенерологія» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2014 № 196-к);
Чешук Валерій Євгенович	професор кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Онкологія» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2015 № 196-к).

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Рубцова Євгенія Ігорівна	експерт Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

Ковальов Олексій Олексійович	завідувач кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, д.м.н., професор;
---------------------------------	--

Процик Володимир
Семенович

завідувач науково-дослідного відділення пухлин голови та шиї
Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н., професор.

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік

Зміст

Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови за темою «Базальноклітинний рак шкіри». Синтез настанови

1. Визначення
2. Захворюваність та етіологія
3. Діагностика та дослідження
4. Лікування
5. Хірургічні методи лікування
6. Деструктивні хірургічні методи лікування
7. Деструктивні нехірургічні методи лікування
8. Променева терапія
9. Спостереження
10. Висновки
11. Відмова від відповідальності

Скорочення

Список літератури

Додатки

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ

Існує декілька ефективних підходів до лікування базальноклітинного раку шкіри/базальноклітинної карциноми (БКК) [1,2]. Уважна оцінка як окремо взятого пацієнта, так і певних специфічних факторів пухлини, є ключем до процесу одужання хворого.

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови *Griffiths CEM. The British Association of Dermatologists guidelines for the management of skin disease. Br J Dermatol 1999*. Настанова підготовлена для відділення клінічних стандартів Британської асоціації дерматологів (BAD). Вони складені підкомітетом терапії та рекомендацій (T&G) і підкомітетом клінічних стандартів та аудиту (A&CS). Даний документ містить рекомендації щодо лікування БКК шкіри, що ґрунтуються на даних доказової медицини, доступних на момент підготовки настанови; містить короткий огляд епідеміології, діагностики, лікування та прийняття подальших заходів.. Окремі положення адаптованої клінічної настанови доповнені даними сучасних досліджень з інформаційних джерел:

1. *Cox NH, Williams HC. The British Association of Dermatologists therapeutic guidelines: can we AGREE? Br J Dermatol 2003;*

2. *Aleksandar Seculic, M.D., Ph.D., Michael R. Migden, M.D., Anthony E. Oro, M.D. et al. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2012;*

3. *P.T. Petrov, T.V.Shlyahktin, H.A. Isakau / Photosensitizers Photolon-physical, chemical and pharmacological properties, Belarus 2007;*

4. *Photodynamic therapy in oncology / С.Н. Sibata [et al.] // J. Expert. Opin. Pharmacother. – 2001;*

5. *NCCN Guideline. Basal cell skin cancer. Version 1.2015.*

Дана адаптована клінічна настанова (АКН) не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень АКН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Адапована клінічна настанова має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги. Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, в першу чергу для практикуючих лікарів, які надають первинну, вторинну, третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу.

Griffiths CEM. The British Association of Dermatologists guidelines for the management of skin disease. Br J Dermatol 1999 (Оновлена 2008 р.)

1. Визначення

БКК - це повільно зростаюча, локально-інвазивна злоякісна епідермальна пухлина шкіри, що переважно вражає представників білої європеїдної раси. Пухлина інфільтрує тканини тривимірним чином [3] через атипичний ріст субклінічних пальцеподібних виростів, які залишаються з'єднані з основною пухлинною масою [4,5]. Метастазування відбувається вкрай рідко [6,7], і тяжкість захворювання залежить від локальної інвазії та руйнування тканин, особливо на обличчі, голові та шиї. Клінічні прояви та морфологія різноманітні і включають в себе вузлову, кістозну, поверхневу, склеродермоподібну, гіперкератотичну та пігментну форми. Найбільш поширені гістологічні підтипи включають в себе вузлову, поверхневу та пігментну форми, на додаток до склеродермоподібної, мікронодулярної, інфільтративної та базально-плоскоклітинної форм, що характеризуються агресивною інвазією та руйнуванням тканин [8]. Периваскулярна або периневральна інвазія асоціюються з найбільш агресивним типом пухлин.

Захворюваність та етіологія

БКК є найбільш поширеною формою раку в Європі, Австралії [9] та США [10] і демонструє зростання захворюваності по всьому світу. Точні показники захворюваності БКК у Великобританії отримати складно у зв'язку з наявністю суперечливих даних [11]. Старіння популяції населення супроводжується збільшенням загальної кількості ракових захворювань шкіри, а продовження зростання захворюваності злоякісними пухлинами у Великобританії передбачається до 2040 року [12]. Найбільш значимими етіологічними факторами є генетична схильність і вплив ультрафіолетового випромінювання [13]. Найчастіше захворювання виникає на шкірі голови та шиї, які найбільше піддаються сонячному впливу [14,15]. Вплив сонця в дитячому віці може бути особливо важливим [16]. Старіння, чоловіча стать, 1 і 2 фототипи шкіри, імуносупресія і вплив миш'яку відносяться до інших визнаних факторів ризику [17]; прийом їжі з високим вмістом жирів також може бути сприятливим фактором для розвитку захворювання [18]. Множинні БКК є складовою синдрому базальноклітинного невиса (синдрому Горліна) (СБКН) [19]. Пацієнти з діагностованою БКК мають підвищений ризик розвитку БКК на інших ділянках тіла.

Коментар робочої групи:

В Україні за даними Національного канцер-реєстру щороку реєструється понад 20 тисяч нових випадків захворювання на немеланомний рак шкіри. Стандартизований показник захворюваності на цю патологію в Україні серед чоловіків складає 40,6 на 100 тис. населення і займає першу позицію серед усіх злоякісних новоутворень, а серед жінок - 49,7 на 100 тис. населення і посідає другу сходинку після раку грудної залози. Майже 70% немеланомних раків шкіри - пацієнти з діагнозом БКК. [183]

3. Діагностика і дослідження

В більшості випадків дерматологи можуть з упевненістю клінічно діагностувати БКК. Точність діагностики підвищується при гарному освітленні та збільшенні, а також при використанні дерматоскопії, яка, у деяких випадках, може бути дуже корисною [20]. Проведення біопсії показано у випадках, коли виникають сумніви в клінічній діагностиці, або коли пацієнти потребують точної оцінки внаслідок того, що гістологічний підтип БКК може вплинути на вибір методу лікування та прогноз захворювання [8] (Таблиця 1). Методики візуалізації, такі як комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія, призначаються в тих випадках, коли підозрюється ураження кісток, або коли пухлина вражає основні нерви [22], очну орбіту [23,24] або привушну залозу [25]. Інші

методи, такі як УЗД, спектроскопія і тера-герцеве сканування, представляють академічний інтерес, але на даний час не мають доведеної клінічної цінності.

Таблиця 1

Фактори, що впливають на прогноз БКК

• Розмір пухлини (збільшення розміру підвищує ризик рецидиву)
• Локалізація пухлини (ураження центральної частини обличчя, особливо навколо очей, носа, губ і вух мають більш високий ризик рецидиву)
• Визначення клінічних меж пухлини (пухлини з нечіткими клінічними межами ураження мають більш високий ризик рецидиву)
• Гістологічний підтип (деякі підтипи мають більш високий ризик рецидиву)
• Гістологічні ознаки агресії (периневральне та / або периваскулярне залучення призводить до підвищення ризику рецидивів)
• Неefективне попереднє лікування (рецидивуючі вогнища ураження мають більш високий ризик подальших рецидивів)
• Імуносупресія (можливо призводить до підвищення ризику рецидивів)

Пухлини «високого ризику» і «низького ризику», персоніфікація і вибір методу лікування

Вірогідність виліковування окремої БКК у великій мірі корелює з низкою певних прогностичних факторів (Таблиця 1). Ці фактори [26,27] повинні впливати як на вибір методу лікування, так і на прогноз захворювання, про який надається інформація пацієнту. Наявність або відсутність цих прогностичних факторів дозволяє лікарю визначити високий чи низький рівень ризику рецидиву захворювання після закінчення лікування.

Нещодавня розробка більш ефективних топічних та неінвазивних методів лікування збільшила кількість терапевтичних опцій лікування для багатьох БКК з низьким рівнем ризику, хоча хірургічне втручання і променева терапія (ПТ) залишаються методами вибору при більшості пухлин високого ризику [28].

Персоніфіковані фактори, які можуть вплинути на вибір методу лікування, включають в себе загальний стан пацієнта, супутні серйозні захворювання, а також застосування антитромбоцитарних або антикоагулянтних лікарських засобів. Консервативний підхід до лікування безсимптомних уражень низького ризику може викликати більше проблем, ніж сама пухлина. Навіть у випадку БКК високого ризику агресивне лікування може бути непридатне для деяких пацієнтів, особливо, для дуже літніх людей, або для хворих з поганим загальним станом здоров'я, коли паліативна терапія може підходити пацієнтові більше, ніж специфічне лікування.

І, нарешті, фактори, що включають в себе вибір пацієнта, доступність спеціалізованих послуг за місцем проживання, а також, досвід і переваги фахівця, можуть вплинути на вибір лікування.

Коментар робочої групи:

Вважаємо за необхідне доповнити характеристику БКК класифікацією та факторами ризику, що були включені до рекомендацій NCCN USA 2012 року.

Класифікація

Класифікація базальноклітинного і плоскоклітинного раку шкіри, розроблена Американським об'єднаним комітетом по раку (AJCC), представлена в таблицях 2 і 3.

**TNM-класифікація базальноклітинного і плоскоклітинного раку шкіри,
розроблена AJCC (7-а редакція, 2010)**

Первинна пухлина (T) *	
Tx	Первинну пухлину оцінити неможливо
T0	Ознаки первинної пухлини відсутні
Tis	Карцинома in situ
T1	Пухлина ≤ 2 см у найбільшому вимірі з < 2 ознаками високого ризику **
T2	Пухлина > 2 см у найбільшому вимірі або пухлина будь-якого розміру з ≥ 2 ознаками високого ризику **
T3	Пухлина з інвазією у верхню чи нижню щелепу, орбіту або скроневу кістку
T4	Пухлина з інвазією в скелет (осьовий або додатковий) або периневральна інвазія основи черепа
Регіонарні лімфатичні вузли (ЛВ) (N)	
Nx	Регіонарні ЛВ оцінити неможливо
N0	Метастази в регіонарних ЛВ відсутні
N1	Метастази в 1 іпсилатеральному ЛВ ≤ 3 см у найбільшому вимірі
N2	Метастаз в 1 іпсилатеральному ЛВ > 3 , але < 6 см у найбільшому вимірі; або в декількох іпсилатеральних ЛВ, при цьому жоден розмірами не перевищує 6 см; або в білатеральних або контралатеральних ЛВ, при цьому жоден розмірами не перевищує 6 см
N2a	Метастаз в 1 іпсилатеральному ЛВ > 3 , але < 6 см у найбільшому вимірі
N2b	Метастази в декількох іпсилатеральних ЛВ, при цьому жоден розмірами не перевищує 6 см
N2c	Метастази в білатеральних або контралатеральних ЛВ, при цьому жоден розмірами не перевищує 6 см
N3	Метастаз в ЛВ > 6 см у найбільшому вимірі
Віддалені метастази (M)	
M0	Віддалених метастазів немає
M1	Віддалені метастази
Гістологічна ступінь	
Gx	Ступінь оцінити неможливо
G1	Добре диференційована пухлина
G2	Помірно диференційована пухлина
G3	Низько диференційована пухлина
G4	Недиференційована пухлина
<p>* За винятком плоскоклітинного раку повік. ** Ознаки високого ризику для визначення стадії первинної пухлини (T): глибина інвазії: > 2 мм або рівень за Кларком $\geq IV$ та / або периневральна інвазія; анатомічна локалізація: первинний осередок на вусі або на губі без волосся; диференціація: погано чи недиференційована пухлина.</p>	

Стадії раку шкіри відповідно до TNM-класифікації AJCC (7-а редакція, 2010)

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Стадія IV	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	Будь-яка T	N3	M0
	T4	Будь-яка N	M0
	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

Генетичні чинники ризику

Інтенсивні дослідження, що проводилися в останні роки, дозволили краще зрозуміти генетичні механізми розвитку немеланомних раків шкіри (НМРШ). Зокрема було встановлено, що ключова роль у патогенезі БКК належить сигнальному шляху SHH (sonic hedgehog homologue). Мутації в гені PTCH, який розташовується в хромосомі 9q і кодує рецептор SHH, є першопричиною синдрому невоїдної базальноклітинної карциноми і часто виявляються в спорадичних випадках БКК. Для НМРШ також характерні специфічні мутації пухлинно-супресорного гену p53, що викликаються ультрафіолетовим випромінюванням. Крім того, були ідентифіковані мутації в різних онкогенах (зокрема, *ras* і *fos*). Проте роль окремих онкогенів у розвитку НМРШ залишається неясною.

Деякі генетичні синдроми значно підвищують ризик розвитку НМРШ. Такими синдромами насамперед є альбінізм (відсутність пігменту в шкірі), пігментна ксеродерма (дефект відновлення пошкоджень ДНК, викликаних ультрафіолетовим випромінюванням) і синдром невоїдної БКК. Імуносупресія в певних умовах (найчастіше після трансплантації органів) також може підвищувати ризик. Аналіз реєстру трансплантацій, проведений у Великобританії, показав, що у реципієнтів органів 10-річний ризик розвитку НМРШ був в 13 разів вище в порівнянні з таким в загальній популяції.

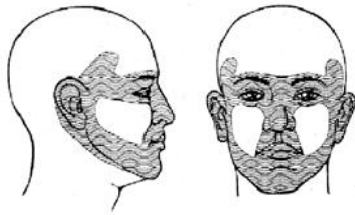
Клінічні фактори ризику немеланомних раків шкіри

БКК мають ряд клінічних факторів ризику, до яких відносяться локалізація і розмір пухлини, стан її меж, вид пухлинного ураження (первинне або рецидив), імуносупресія і попередній вплив іонізуючого випромінювання.

Локалізація і розмір пухлини

Слід зазначити, що віднесення різних локалізацій і розмірів пухлини до категорій низького і високого ризику є умовним, оскільки обидва ці чинники, а особливо розмір певною мірою характеризують безперервний спектр ризику. Локалізація є давно відомим фактором рецидивування і метастазування НМРШ. В цілому, БКК, що розвинулися в області голови та шиї, рецидивують частіше, ніж карциноми з первинною локалізацією на тулубі та кінцівках. Розмір пухлини також є значущим фактором ризику рецидиву НМРШ. Пропонувалося використовувати різні граничні значення; найчастіше застосовується показник «більш ніж (або менше ніж) 2 см в найбільшому діаметрі».

Критерії локалізації та розміру пухлини, засновані переважно на результатах 27-річного ретроспективного огляду, проведеного дерматоонкологічним підрозділом медичного факультету Університету м. Нью-Йорк (NYU). Цей огляд, опублікований в 1991 р., представляє собою аналіз бази даних, яка містить інформацію про 5755 випадків БКК, з яких у 2314 випадках первинна пухлина підлягала кюретажу і електродисекції. В залежності від 5-річного ризику рецидиву, розрахованого в даному дослідженні, анатомічні області були розділені на зони високого, середнього та низького ризику. Зони високого ризику приблизно відповідають «лицьовій масці» (Рис. 1.). Крім того, рецидиви в дослідженні NYU спостерігалися значно частіше у випадках, коли пухлина з локалізацією в зоні високого ризику була ≥ 6 мм в діаметрі або пухлина в зоні середнього ризику мала діаметр ≥ 10 мм.



Adapted with permission from Swanson NA. Mohs surgery: Technique, indications, applications, and the future. Arch Dermatol 1983; 119:761-773. Copyright 1983, American Medical Association. All rights reserved.

Рис 1. «Лицьова маска» - зони підвищеного ризику рецидивування та метастазування БКК і ПКК (Swanson, 1983)

Локалізація пухлини в зоні передньої ПТ

Пухлини, що розвинулися в зонах передньої терапії, - це НМРШ, які виникли в межах полів опромінення після ПТ, що проводилася з приводу доброякісних захворювань. Слід зазначити, що всі рецидивні пухлини незалежно від передньої терапії відносяться до категорії високого ризику. У медичній літературі можна знайти всього кілька статей, що характеризують ПТ з приводу доброякісних захворювань, як фактор ризику рецидиву або метастазування НМРШ; проте у відповідності з поточними рекомендаціями NCCN передня ПТ вважається значимим фактором ризику.

Периневральне залучення

Залучення периневральних структур значно підвищує ризик рецидиву при БКК. В цілому при НМРШ периневральне ураження зустрічається рідко, проте воно розвивається значно частіше при ПКК, ніж при БКК.

Патологічні чинники ризику НМЗНК

Гістологічні підтипи

На сьогодні доведено, що гістологічний підтип БКК є предиктором ризику рецидиву. Підтипи, описувані терміном «агресивний характер зростання» (мікронодулярний, інфільтративний, склерозуючий і склеродермоподібний, або десмопластичний), рецидивують частіше, ніж вузлові і поверхневі БКК. До неагресивних підтипів також відносяться гіперкератотичний, інфундібулокістозний варіанти і фіброепітеліома Пінкуса.

4. Лікування

Існує широкий діапазон різних методик лікування БКК [29], і Британська Асоціація Дерматологів (БАД) [30], так само, як і Американська Академія Дерматології [31], опублікували професійні клінічні рекомендації по їх належному застосуванню. Зазвичай, метою лікування є видалення пухлини таким чином, щоб косметичний результат був прийнятний для пацієнта. Деякі методи (наприклад, кріодеструкція, кюретаж, променева терапія (ПТ), фотодинамічна терапія (ФДТ)) не дозволяють провести гістологічне

дослідження пухлини. Ці методи, як правило, використовуються для лікування пухлин низького ризику, хоча ПТ також відіграє важливу роль і в лікуванні БКК високого ризику. Хірургічне висічення з інтраопераційною або післяопераційною гістологічною оцінкою країв резекції, широко використовується для лікування БКК низького і високого ризику, і, як правило, має найнижчий відсоток невдач в лікуванні БКК [28]. У рідкісних запущених випадках, коли пухлина вражає лицьові кістки і пазухи, може бути необхідне виконання багатопрофільної черепно-лицьової операції [32].

Існує небагато рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, які порівнюють різні методики лікування раку шкіри, і більшість опублікованих даних з лікування БКК складається з відкритих досліджень, деякі з них - з малою кількістю пацієнтів і відносно коротким періодом спостереження [33].

В цілому, доступні методи лікування БКК можна розділити на хірургічні та не хірургічні. Хірургічні також поділяються на дві категорії: висічення і деструкція.

Хірургічні методи лікування

Ексцизія з оцінкою країв резекції

Пухлину висікають разом з ділянкою клінічно нормальної навколишньої тканини. Периферичні та глибокі краї резекції можуть бути досліджені гістологічно з використанням інтраопераційних заморожених зрізів тканини [34] або, частіше, з використанням пост операційних вертикальних зрізів, взятих з зафіксованої у формаліні, залитої парафіном, тканини [35]. Цей підхід може здійснюватися при широкому висіченні первинних, частково висічених або рецидивуючих пухлинах.

Первинна БКК

Хірургічне висічення є високо ефективним методом лікування первинної БКК [35,36], що призводить до виникнення менше ніж 2% рецидивів протягом 5-річного періоду спостереження після гістологічно підтвердженого повного висічення пухлини [35,37]. Загальні косметичні результати, як правило, добрі [36], особливо, коли висічення та ушивання рани виконуються досвідченими практиками. Використання кюретажу до початку висічення первинної БКК, може збільшити ефективність лікування завдяки більш точно визначених істинних меж БКК [38,39]. Глибина периферичних і глибоких країв резекції повинна корелювати з ймовірністю існування субклінічної пухлини (Таблиця 1). Хоча є мало даних щодо точної глибини країв резекції, яка залежить від анатомічної ділянки, як правило, рекомендується проводити висічення з шаром підшкірного жиру. Дослідження горизонтальних зрізів (мікрографічна хірургія за Mohs (МХМ)), що може точно визначити БКК в будь-якій частині краю резекції, припускає, що висічення невеликих (менше 20 мм), добре відокремлених уражень з периферичним краєм резекції 3 мм, призводить до чистоти країв резекції у 85% випадків. Периферичний край резекції 4-5 мм збільшить чистоту країв до 95%, вказуючи на те, що близько 5% невеликих, добре відокремлених БКК поширюються більш ніж на 4 мм за їх видимі клінічні межі [4,40,41]. Склеродермоподібні та великі БКК потребують більш широких країв резекції для досягнення повної гістологічної чистоти країв резекції. Для первинних склеродермоподібних уражень залежність чистоти країв резекції від меж висічення пухлини наступна: при відступі 3 мм – 66%; при відступі 5 мм – 82%; при 13-15 мм – більше 95 % [4]. Стандартні вертикальні зрізи пухлини дозволяють гістологам вивчити тільки репрезентативні ділянки периферичних і глибоких країв резекції, що, в кращому випадку, дозволяє дослідити лише 44% всього краю пухлини; це може частково пояснювати причину виникнення рецидиву після повного висічення БКК [42].

Рівень доказовості: хірургічне висічення - хороший метод лікування первинної БКК. (Сила рекомендації А, якість рекомендації I - див. Додаток 1).

Неповністю висічена БКК

Неповне висічення, коли один або більше країв висічення межує або знаходиться в безпосередній близькості з пухлиною, складає 4,7% [43] і 7% [44] випадків відповідно

згідно даних британських установ пластичної хірургії, і 6,3% [45 , 46], згідно даних двох ретроспективних досліджень в Австралії. Ці дані, як правило, відображають непередбачуваність субклінічного поширення пухлини за межі очевидних клінічних країв. Інші фактори, що призводять до неповного висічення, включають в себе досвід оперуючого хірурга, анатомічну локалізацію пухлини та її гістологічний підтип [43], а також висічення множинних пухлин протягом однієї процедури [47].

Коли краї резекції досліджуються інтраопераційно (висічення з контролем заморожуваних зрізів, МХМ), подальша резекція будь-якого ураженого краю може мати першорядне значення перед заживанням рани. При застосуванні стандартизованої хірургії, одним з підходів для мінімізації ризику неповного висічення є видалення пухлини, при якій хірург не приступає до ушивання рани до того моменту, доки не отримано терміновий патогістологічний аналіз. У більшості випадків краї резекції досліджуються постопераційно, коли рана зашивається, тому єдиними варіантами є подальше лікування або пролонговане спостереження для моніторингу рецидиву пухлини [48].

Різні проспективні та ретроспективні огляди припускають, що не всі пухлини після неповного висічення БКК в подальшому рецидивують. В дослідженнях із застосуванням 2-5-річного періоду спостереження частота рецидивування після неповного гістологічно видалення складала 30% [46], 38% [49], 29% [50] і 41% [51].

У дослідженні, що передбачало спостереження серед 140 випадків неповністю висічених БКК рецидив спостерігався у 21%; крім того, оскільки 31% учасників групи померли внаслідок інших причин під час періоду спостереження (мінімум 5 років), ця цифра може бути значно вищою [47]. Повторне висічення неповністю видаленої пухлини продемонструвало наявність залишкової БКК в 45% [47] та в 54% [44] при стандартному дослідженні тканини та в 55% - при застосуванні МХМ [52] .

Ризик рецидиву підвищується, коли і латеральні, і глибокі краї резекції вражені БКК та у випадках неповного висічення рецидивуючої БКК; особливо це стосується рецидивів після ПТ [49]. Неповністю висіченні по глибині БКК найважче піддаються лікуванню шляхом повторного висічення [49]. В одному з досліджень була підрахована ймовірність рецидиву неповністю висіченої БКК, і було встановлено, що ця ймовірність коливалася в залежності від того, які краї були уражені. У випадку, коли були уражені тільки латеральні краї, ймовірність рецидиву становила 17%, і вона зростала до 33% при ураженні глибоких країв [53].

Існують вагомі докази на підтримку тактики повторного лікування неповністю висічених пухлин [44,49,51,52,54-56], особливо, коли вони вражають критичні центральні зони обличчя, де уражені глибокі краї резекції, коли хірургічні дефекти закривались за допомогою пересадки шкірних клаптів [49, 57], а гістологічний аналіз показував наявність агресивного гістологічного підтипу. Вважається, що деякі неповністю висічені пухлини можуть демонструвати більш агресивний гістологічний підтип у разі розвитку рецидиву, особливо в центральній частині обличчя [58]. Якщо приймається рішення щодо повторного лікування (замість спостереження) методом вибору стає або повторне висічення (з контролем заморожених зрізів або без нього), або МХМ (Таблиця 4). Незважаючи на обмежені дані, які є з цього питання, цілком імовірно, що ПТ відіграє важливу роль у запобіганні рецидивів неповністю висічених БКК [53].

Рівень доказовості: пухлини, які не були видалені повністю, особливо (I) ураження високого ризику і (II) неповністю висічені пухлини з позитивними глибокими краями резекції мають високий ризик рецидиву. (Сила рекомендації А, якість доказовості II-і).

Рецидивуюча БКК

Рецидивуюча БКК важче піддається лікуванню, ніж первинне захворювання: результати всіх опублікованих досліджень з хірургічної ексцизії БКК показують, що відсоток вилікуваних уражень після рецидиву захворювання поступається кількості вилікуванню первинних уражень [59]. Рецидивуючі пухлини, зазвичай, потребують більш широких периферичних країв резекції, ніж первинні пухлини, з / без стандартного

контролю заморожених зрізів (не за Mohs) [34]. Периферичні краї резекції при рецидивуючих БКК повинні складати 5-10мм [60].

Рівень доказовості: рецидивні пухлини, особливо, на обличчі, мають високий ступінь ризику розвитку рецидивів після хірургічного висічення, навіть при широких краях резекції. (Сила рекомендації А, якість доказовості II-і).

Таблиця 4

Показання до мікрографічної хірургії за Mohs

• Локалізація пухлини (особливо центральна частина обличчя, навколо очей, носа, губ і вух)
• Розмір пухлини (будь-який розмір, але особливо більше 2 см)
• Гістологічний підтип (особливо склеродермоподібна, інфільтративна, мікронодулярна і базально-плоскоклітинна форми)
• Нечітке клінічне визначення країв пухлини
• Рецидивуючі ураження
• Периневральне або периваскулярне залучення

Мікрографічна хірургія за Mohs

Ця спеціальна хірургічна процедура була запропонована (як хемохірургія) Frederic Mohs в 1940 роках і пізніше отримала назву мікрографічної хірургії за Mohs (МХМ) [61]. МХМ об'єднує поетапну резекцію з комплексним дослідженням країв резекції і має надзвичайно високі показники лікування навіть пухлин з найбільш високим ризиком рецидиву, дозволяючи, разом з тим, максимально зберегти нормальні здорові тканини [62,63]. Техніка, як правило, використовується при пухлинах високого ризику на обличчі та ґрунтується на тому, що для досягнення повного лікувального ефекту необхідно визначення та видалення всіх слідів інфільтративної БКК [64,65]. Показання для застосування МХМ наведені в Таблиці 2. Огляд досліджень, опублікованих з середини 40-х років, оцінював ефективність лікування БКК після 5-річного періоду спостереження як 99% при первинних [66] та 94,4% при рецидивуючих пухлинах [59]. Два проспективних дослідження в Австралії продемонстрували наступні результати: в одному з них серед 819 пацієнтів з периокулярною БКК ефективність лікування склала 100% при первинній та 92,2% при рецидивуючій пухлині у [67]; в іншому дослідженні серед 3370 пацієнтів з БКК голови та шиї, які лікувалися методом МХМ, ефективність лікування склала 98,6% та 96% при первинній та рецидивуючій БКК відповідно. В ретроспективному огляді 620 пацієнтів з 720 вогнищами уражень очікувана п'ятирічна ефективність лікування при первинній БКК склала 98,8%, а при рецидивуючому захворюванні – 93,3% [69]; істинні показники склали 93,5% і 90%, відповідно [64].

При БКК МХМ проводиться під місцевою анестезією в амбулаторних умовах або в одноденному стаціонарі і має хороші показники безпеки [70,71], а хірургічні дефекти після висічення можуть бути усунені хірургом, що проводив операцію, або щелепо-лицьовими хірургами, включаючи пластичних хірургів [72], хірургів - отоларингологів [73] та хірургів-окулістів [74,75]. Операція виконується або з дослідженням заморожених зрізів тканини [76], і тоді операція триває кілька годин, або з дослідженням фіксованих формаліном та залитих парафіном тканин, тоді процедура займає кілька днів [77,78]. Описані різні варіації методу, пов'язані з різними технологіями гістопатологічної обробки висіченої стандартним чином тканини [79-82]. Як щелепо-лицьові [83], так і очні хірурги [84,85] повідомляють про хороші результати поетапного висічення БКК високого ризику при використанні стандартних вертикальних зрізів і відстроченого ушивання рани, в якості альтернативи МХМ, яка в одній групі була визнана занадто «трудомісткою» [86].

Деякі дослідження фокусуються на порівнянні вартості МХМ [86-89], яка має аналогічну вартість з традиційною ексцизією [87], та є дешевшою, ніж висічення з інтраопераційним контролем заморожених країв [86]. Дослідження, проведене в Нідерландах, повідомляло, що МХМ перевершує за вартістю традиційну хірургію; тим не менше, оскільки при МХМ показники лікування надзвичайно високі, вона залишається рентабельною. Єдине на сьогоднішній день дослідження, в якому спробували порівняти показники лікування після стандартного висічення і МХМ [89], показало невелику різницю між цими двома методами. Проте, оскільки при дослідженні не був дотриманий необхідний дизайн (24 з 301 пацієнтів, які були рандомізовані в групу стандартного хірургічного висічення, були внесені в групу МХМ), висновки цього дослідження викликають сумніви [90].

Рівні доказовості: МХМ є гарною методикою лікування первинної БКК високого ризику (Сила рекомендації А, якість доказовості І).

МХМ є гарною методикою лікування рецидивуючих БКК високого ризику (Сила рекомендації А, якість доказовості І).

Коментар робочої групи:

У зв'язку з відсутністю необхідного матеріально-технічного забезпечення, МХМ в Україні не виконується. Натомість застосовується стандартне хірургічне висічення з дослідженням вертикальних зрізів тканини пухлини після фіксації у формаліні та заливки парафіном.

6. Деструктивні хірургічні методи:

Деструктивні хірургічні та нехірургічні методи найкраще застосовувати при захворюваннях низького ризику. Якщо немає впевненого клінічного діагнозу, показано проведення передопераційної біопсії для підтвердження діагнозу і визначення гістологічного підтипу. Це особливо важливо при ураженнях на шкірі обличчя.

Кюретаж і каутеризація (припікання)

Кюретаж і каутеризація, або припікання (С&С, також відомі як електродисекція та кюретаж) [91-93], а також тільки кюретаж [91,94,95], є традиційними методами видалення БКК. Успішність результату лікування значною мірою залежить від ретельного відбору підходящих уражень (в ідеалі, невелика вузлова або поверхнева пухлина) [94,96], а також від уміння та досвіду оперуючого хірурга [96,97]. В результаті опитування 166 британських консультуючих дерматологів в 1995 році було з'ясовано, що 24% з 1597 уражень на першому етапі були проліковані за методикою С&С, що зробило її другою за частотою використання після хірургічної ексцизії (58%) [98]. Варіації методу включають використання різних типів кюреток і числа циклів обробки [93]; проте, точний протокол в опублікованих дослідженнях, як правило не надається. Кюретаж і каутеризація, як правило, підходять для лікування уражень з низьким рівнем ризику [94,96,97,99]. С&С лицевих уражень високого ризику пов'язаний з великою частотою розвитку рецидивів пухлини [97,100,101] і загалом, протипоказаний.

У дослідженні 69 ран, які після С&С були негайно повторно висічені за МХМ, залишкова пухлина була виявлена, в цілому, в 33% випадків, з вражаючими відмінностями в залежності від локалізації пухлини (47% пухлин, розташованих на голові і шиї, та 8,3% з локалізацією на тулубі та кінцівках містили залишкову БКК) [102]. Це може бути однією з причин, чому С&С, як правило, менш успішний при лікуванні уражень на обличчі. Відносно високий відсоток виявлення залишкової БКК, з однієї сторони, та низька частота рецидивів після С&С, з іншої сторони, дозволили зробити припущення, що процес загоєння ран після С&С може відігравати певну роль у подальшій деструкції пухлини, хоча принаймні два дослідження не змогли підтвердити цю теорію [103,104]. Циторедукція пухлини за допомогою кюретажу застосовується у поєднанні з різними методами лікування, такими як іміквімод (ІМҚ) [105,106] і ФДТ [107] у спробах

збільшити ефективність лікування. Кюретаж також поєднують з кріохірургією (кріодеструкцією): серед 70 не інфільтративних вушних БКК (не пов'язаних із зовнішнім слуховим проходом), до яких застосовувався даний метод лікування, протягом 5-річного спостереження був зафіксований лише один рецидив захворювання [108].

Огляд всіх досліджень, опублікованих з 1947 року, демонструє ефективність лікування відібраних випадків первинної БКК після застосування С&С на рівні 92,3% протягом 5-річного спостереження [66]. Кюретаж набагато менш ефективний при рецидивуючих БКК, ефективність лікування яких в аналогічному огляді склала 60% протягом 5-річного спостереження [59].

Рівні доказовості: Кюретаж і каутеризація є хорошим засобом для лікування БКК низького ризику. (Сила рекомендації А, якість доказовості II-III).

Кюретаж і каутеризація є неефективним методом лікування БКК високого ризику. (Сила рекомендації D, якість доказовості II-iii).

Кюретаж і каутеризація є неефективним методом лікування рецидивуючої БКК (Сила рекомендації D, якість доказовості II-ii).

Кріохірургія

Кріохірургія рідким азотом для деструкції БКК використовує вплив низьких температур (температура тканин від -50 до -60 С°) для глибокого руйнування пухлини і навколишніх тканин. Індивідуальні методи лікування можуть значно відрізнятися: використовуються як відкриті, так і закриті техніки розпилення, з одноразовим або багаторазовим циклами заморожування (цикл заморожування-відтавання) [109,110]. Подвійні цикли заморожування-відтавання, як правило, рекомендуються при лікуванні БКК шкіри обличчя, в той час як поверхневі ураження на шкірі тулуба можуть потребувати лише одного циклу лікування [111]. В одній публікації описувалося використання «фракційної кріохірургії», коли великі вогнища ураження оброблялись шляхом декількох окремих процедур [112]. Успішність кріохірургії залежить від ретельного відбору підходящих вогнищ ураження [113], а також від досвіду фахівця.

В одному з досліджень при 12 невеликих нелицьових вузлових БКК кріохірургія застосовувалась одноразовим циклом заморожування-відтавання з контрольованою температурою між -50 і -60 С°. При подальшому висіченні кожного ураження з дослідженням горизонтальних зрізів жодних слідів залишкової пухлини не було виявлено [114]. Кріохірургія найбільш ефективна для лікування БКК низького ризику [115,116]. 99% ефективність лікування протягом 5 років спостереження була відзначена тим же автором в 1991 [117] та 2004 [118] роках.

В руках досвідченого спеціаліста кріохірургія може бути ефективною і для лікування пухлин високого ризику, як в якості єдиного лікувального методу [118], так і в комбінації з кюретажем [108,119]. Дослідження зі спостереження за 171 БКК високого ризику, що лікувались комбіновано кюретажем і кріотерапією, повідомило про виникнення рецидивів у 8% випадків при середній тривалості спостереження 5,2 років (діапазон від 6 місяців до 9,1 років) [119]. Хоча кріодеструкція є менш ефективною для лікування рецидивуючих БКК, обрані ураження можуть давати позитивну відповідь на агресивну кваліфіковану терапію [120].

Деякі автори вважають кріохірургію підходящим методом лікування окремих періокулярних БКК, і одне з досліджень 158 періокулярних БКК [121-124], що лікувались кріохірургією подвійного циклу, повідомило про 8% рецидивів протягом 5-річного спостереження. Ретельний відбір вогнищ ураження має вирішальне значення: до факторів, що асоціюються з розвитком рецидиву відносяться великий розмір пухлини, склеродермоподібна форма, а також ураження краю повік [123]. Крім рецидиву пухлини інші наслідки кріохірургії періокулярної БКК та БКК повік включають в себе кон'юнктивальну гіпертрофію та ектропіон, у зв'язку з чим може знадобитися коригуюча операція [123]. При лікуванні БКК низького ризику кріохірургія (подвійні 25-30-секундні цикли лікування) порівнювалася з АЛА-ФДТ (фотодинамічна терапія з використанням 5-

амінолевулінової кислоти) [125]. Гістологічно верифікована частота рецидивів у двох групах була статистично порівнянна: 25% (11 з 14) для ФДТ і 15% (6 з 39) для кріохірургії. 30% уражень у групі ФДТ вимагали проведення додаткових процедур, хоча час загоєння в цій групі був коротшим, а косметичний результат - кращим. Більш та дискомфорт під час і після процедури були однаковими. Додаткові дослідження з використання ФДТ з метіламінолевуліновою кислотою (МАЛ-ФДТ) з більш тривалим періодом спостереження, а також порівнянням з хірургічним висіченням, докладно описані в подальшому в розділі по ФДТ.

Рани після кріохірургії гояться, зазвичай, з мінімальним натягом шкіри, що дає хороший косметичний результат [113,115,119]. Однак, в одному дослідженні, що порівнювало косметичні результати (не враховуючи ефективність) кріохірургії та хірургічного видалення БКК на голові та шиї, зроблено висновок, що висічення, як правило, дає кращий косметичний результат [126].

Рівень доказовості: Кріохірургія є гарним методом лікування БКК низького ризику (Сила рекомендації А, якість доказовості II-ii).

Коментар робочої групи:

При використанні кріохірургії рекомендовано застосувати термодатчики (пірометри) з можливістю контролю температури на поверхні, що піддається впливу низьких температур [189,190], або контактні термоципи, що вводяться інтрадермально під пухлину під контролем УЗД.

Вуглецевий лазер (CO₂-лазер)

Абляція CO₂-лазером залишається досить рідкісним методом лікування, і з цього приводу опубліковано лише декілька робіт. При комбінації з кюретажем, хірургія CO₂-лазером може бути корисною для лікування великих або численних поверхневих БКК низького ризику. В одному невеликому дослідженні ультраімпульсний CO₂-лазер показав ефективність при лікуванні невеликих БКК, що локалізуються в зонах низького ризику, у трьох пацієнтів з синдромом базальноклітинного невисуса з мінімальним утворенням рубців після процедур [127].

Рівень доказовості: CO₂-лазер може бути ефективним для лікування БКК низького ризику. (Сила рекомендації С, якість доказовості III).

7. Деструктивні нехірургічні методи:

Топічна імунотерапія іміквімодом (ІМҚ)

ІМҚ є модифікатором імунної реакції, діючим через Toll-подібні рецептори, які переважно експресуються на дендритних клітинах і моноцитах, що призводить до вироблення цитокінів та хемокінів і викликає відповідь як вродженої, так і набутої клітинно-опосередкованої ланки імунної системи [128]. Деякі дослідження показали ефективність топічного застосування 5% крему ІМҚ при лікуванні поверхневих БКК, а дослідження з впливу дозування препарату на ефективність лікування вказують на те, що найкраща відповідь на лікування пов'язана з більш частим і більш тривалим використанням препарату, хоча і супроводжується значними запальними реакціями [129,130].

Отримані об'єднані результати двох рандомізованих клінічних плацебо-контрольованих досліджень з використання 5% крему ІМҚ для лікування невеликих поверхневих БКК у 724 пацієнтів. Через 12 тижнів спостереження після 6-тижневого лікування гістологічно підтверджена відсутність пухлини відзначена в 82% при нанесенні препарату 5 разів на тиждень, в 79% при нанесенні препарату 7 разів на тиждень і в 3% при використанні плацебо. Ступінь вираженості місцевих запальних реакцій була пропорційна частоті гістологічно підтвердженої відсутності пухлини. Середньо-важкі місцеві реакції виникли у 87%, включаючи ерозію (36%) і виразкування (22%), у

пацієнтів, що отримували лікування 5 разів на тиждень, з більш високими цифрами серед хворих, що лікувалися 7 разів на тиждень. Перерву в лікуванні з поновленням після нормалізації реакції відповідно потребували 10% і 22% хворих. 11 пацієнтів відмовилися від участі у дослідженні у зв'язку з несприятливим перебігом [131].

Багатоцентрове рандомізоване дослідження лікування поверхневих БКК 5% кремом ІМQ в порівнянні з плацебо показало схожі результати у 84 пацієнтів. Відсоток гістологічно підтверженої відсутності пухлини при щоденному нанесенні препарату протягом 6 тижнів склав 80% (ІМQ) і 6% (плацебо) [132].

Топічний ІМQ схвалений Європейським агентством з лікарських засобів для лікування невеликих поверхневих БКК із застосуванням режиму нанесення 5 разів на тиждень протягом 6 тижнів. Цей режим балансує терапевтичну ефективність і переносимість пацієнтом загальних запальних реакцій.

Довгострокові дані щодо частоти виникнення рецидивів обмежені. Триваюче на сьогоднішній день багатоцентрове відкрите дослідження 182 невеликих поверхневих БКК із застосуванням препарату 5 разів на тиждень показало відсутність реакції у 10% пацієнтів протягом 12 тижнів. 90% пацієнтів, що відреагували на лікування, увійшли в фазу 5-тирічного періоду спостереження. Проміжні результати після 2-х років спостереження показали 20,6% рецидивів в цій групі [133].

Існує мало даних щодо лікування вузлових БКК за допомогою ІМQ. Два рандомізовані дослідження з впливу дозування препарату на ефективність лікування (представлені в одній публікації), оцінювали чотири схеми дозування протягом 6-ти або 12-ти тижневого періоду лікування. Через 6 тижнів після закінчення лікування проліковані вогнища ураження були цілком висічені. Гістологічно підтверджена повна позитивна відповідь була найвищою у групи з дозуванням один раз на день і склала 71% (25 з 35) і 76% (16 з 21) при 6-тижневому і 12-тижневому дослідженні, відповідно. Збільшення відсотку позитивних результатів було пов'язано зі збільшенням частоти дозування у всіх режимах; також спостерігалася достовірна кореляція між найбільш інтенсивними запальними реакціями і повною відповіддю на лікування [134].

Наступне рандомізоване дослідження показало повну гістологічно підтверджену відсутність пухлини у 78% з 90 обстежених пацієнтів з вузловою БКК при застосуванні ІМQ тричі на тиждень протягом 8 або 12 тижнів (ніякої різниці в результатах). Оброблені ділянки були висічені через 8 тижнів після лікування, і залишкова пухлина була виявлена в 36% випадків, включаючи 12 з 90 (13%) пацієнтів, які, як передбачалося, показали повну клінічну відсутність пухлини [135].

На даний час дані щодо відсотка рецидивів після застосування ІМQ при вузлових БКК в довгостроковій перспективі обмежені. Протягом 5-річного періоду спостереження 55 пухлин в рамках відкритого дослідження різних типів БКК, для лікування яких застосовувався ІМQ, довготривала відсутність пухлини склала 100% (4 з 4) для поверхневої БКК, 75% (6 з 8) для вузлової БКК і 60% (26 з 43) для інфільтративної БКК [136].

У двох пілотних дослідженнях вивчалася комбінація кюретажа з подальшим застосуванням топічного ІМQ при вузловій БКК [105,106]. В першому з них після одного циклу кюретажа ІМQ наносився щодня протягом 6-10 тижнів, що призвело до гістологічно підтверженої відсутності пухлини в 94% (32 з 34) після висічення оброблених ділянок через 12 тижнів після лікування [105]. У другому дослідженні 20 пацієнтів отримали 3 циклу С&С з наступним застосуванням ІМQ, або плацебо 1 раз на день протягом місяця. Гістологічне дослідження показало залишкову пухлину в 10% (один з 10) випадків у групі з ІМQ, і 40% (4 з 10) в групі, що отримувала плацебо [106].

Оклюзія обробленого місця не збільшує ефективність лікування, так само, як і не існує різниці між застосуванням 5% крему ІМQ, з / без оклюзії, при лікуванні як поверхневої, так і вузлової БКК [137]. Три окремих дослідження топічного ІМQ на 7 пацієнтах з синдромом базальноклітинного невуса, встановили наявність клінічного позитивного ефекту при множинних поверхневих і вузлових БКК [138-140].

На сьогоднішній день не існує опублікованих рандомізованих досліджень, які порівнюють топічний ІМQ з існуючою стандартною терапією. Одне невелике дослідження порівнювало ефективність і переносимість топічного ІМQ (тричі на тиждень протягом 3 тижнів з подальшою тижневою перервою і повторенням циклів протягом 3 місяців) і терапію МАЛ-ФДТ (один цикл з двох процедур). Гістологічно підтверджена відсутності пухлини у групі з ІМQ склала 6 з 8 випадків (всі поверхневі БКК), а в групі з ФДТ - 12 з 13 випадків (поверхневі і вузлові БКК) через 12 тижнів після лікування. Косметичні результати в обох групах були однаковими, хоча терапію ІМQ пацієнти переносили гірше [141].

Базуючись на наявних на сьогоднішній день даних, топічний 5% крем ІМQ може вважатися ефективним засобом для лікування поверхневих БКК, хоча все ще очікуються дані 5-річного періоду спостереження. Роль ІМQ в лікуванні вузлових БКК залишається нез'ясованою, оскільки використання препарату вивчалось тільки на невеликій групі пацієнтів, і дані з довгострокового спостереження обмежені.

Рівень доказовості: топічний іміквімод є ефективним методом лікування первинних невеликих поверхневих БКК (Сила рекомендації А, якість доказовості І).

Топічний іміквімод може бути ефективним при лікуванні вузлових БКК (Сила рекомендації С, якість доказовості І).

Коментар робочої групи:

При множинній БКК загальна площа поверхні, що обробляється не повинна перевищувати 30 см².

Під час лікування ІМQ для оцінки його ефективності та вираженості місцевих реакцій доцільно проводити клінічний огляд хворого та цифрову дерматоскопію один раз на два тижні.

Через 2-4 тижні після завершення лікування доцільно проводити клінічний огляд хворого та цифрову дерматоскопію для оцінки клінічної відсутності пухлини, а в деяких випадках – проведення панч-біопсії для визначення гістологічного підтвердження відсутності пухлини.

Фотодинамічна терапія

Попередні клінічні рекомендації Британської Асоціації Дерматологів оцінили місцеву ФДТ терапію з амінолевуліновою кислотою (АЛА) як прийнятну для лікування поверхневих БКК низького ризику, проте як вкрай незадовільну для лікування пухлин високого ризику [30,142].

АЛА-ФДТ порівнювали з кріохірургією для лікування поверхневих і вузлових БКК [125]. Клінічні рецидиви через 12 місяців після застосування ФДТ склали 5%, а після кріотерапії - 13%. Але ці дані занижені, оскільки гістологічна оцінка показала залишкову пухлину в 25% випадків після застосування ФДТ, і в 15% випадків застосування кріотерапії, що викликає сумніви в можливості визначення відсутності пухлини шляхом клінічного спостереження без проведення гістологічного аналізу, а також у довгостроковій ефективності ФДТ. Два подальших дослідження застосування подвійного циклу АЛА-ФДТ при лікуванні поверхневих БКК показали клінічну відсутність пухлини в 95% (60 з 62) [143] та 90% (76 з 87) [144], з подальшими рецидивами після 12 місяців спостереження у 18% і 4,8% [144] випадків, відповідно.

З часу публікації останніх клінічних рекомендацій Британської Асоціації Дерматологів [30], були опубліковані звіти нових досліджень щодо збільшення використання топічного МАЛ, більш ліпофільного метилового ефіру АЛА, що може демонструвати більшу пухлинну селективність. На даний час, дані, які порівнюють ці два препарати, дуже обмежені, з відсутністю відмінностей в пухлинній відповіді (за гістологічною оцінкою) при дослідженні пацієнтів з вузловою БКК, які отримували лікування АЛА-ФДТ (n = 22) або МАЛ-ФДТ (n = 21) в однаковому режимі, в тому числі, з

хірургічною циторедукцією половини пухлин до початку лікування у кожній групі [145]. МАЛ-ФДТ, на даний час, є єдиною ліцензованою формою місцевого ФДТ для лікування БКК.

Застосування МАЛ-ФДТ для лікування БКК порівнювалося як з кріотерапією, так і з хірургією. В рандомізованому багатоцентровому дослідженні, описаному в оглядовій статті, клінічна відсутність пухлини через 3 місяці після закінчення терапії відзначена в 97% при лікуванні 102 поверхневих БКК за допомогою МАЛ-ФДТ в порівнянні з 95% при лікуванні 98 уражень кріотерапією [146]. Косметичний результат виявився краще при застосуванні ФДТ - про хороші або відмінні результати повідомлено в 89%, в той час як у групі кріотерапії результат склав 50%. Протягом 48-місячного періоду спостереження рецидиви в групі ФДТ склали 22%, а в групі кріотерапії - 19%. В іншому дослідженні, яке раніше згадувалося в розділі про кюретаж, при лікуванні 131 поверхневих БКК в 91% зафіксована клінічна відсутність пухлини після застосування МАЛ-ФДТ, але 9% з них рецидивували протягом 35 місяців подальшого спостереження [107]. У тому ж дослідженні застосовувалася МАЛ-ФДТ для лікування 168 вузлових БКК (після циторедукції кюретажем) з початковою клінічною відсутністю пухлини в 89%. Згодом 12 товстих і 6 тонких пухлин (14% і 7% відповідно) рецидивували протягом 35 місяців спостереження.

В багатоцентровому рандомізованому дослідженні МАЛ-ФДТ (після поверхневої безболісної обробки скальпелем або поверхневого кюретажу) порівнювалася з хірургічним висіченням (з відступом більше 5 мм) при лікуванні 105 нелицьових вузлових БКК. Показники клінічної відсутності пухлини через 3 місяці склали 91% для ФДТ і 98% для хірургії; косметичний результат оцінювався як хороший або відмінний в 83% випадків застосування ФДТ і в 33% застосування хірургічного методу [147]. Ці ж дослідники повідомили результати довгострокового спостереження (60 місяців): частота рецидивів складала 14% і 4% відповідно [148].

Багатоцентрове дослідження серед пацієнтів з високим ризиком ускладнень, поганого косметичного ефекту, каліцтв і/або рецидивів, повідомило про первинну (через 3 місяці) гістологічно підтверджену відсутність пухлини після застосування МАЛ-ФДТ у 85% (40 з 47) пацієнтів з поверхневою БКК і у 75% (38 з 51) хворих з вузловою БКК, з довгостроковими (24 місяці) показниками рецидивів 22% і 18% відповідно [149]. У подібному багатоцентровому дослідженні 148 поверхневих і вузлових БКК розглядалися авторами як «важкі для лікування» (визначені як великі та/або центрально-лицьові ураження на обличчі, або у пацієнтів з високим ризиком післяопераційних ускладнень) та лікувалися МАЛ-ФДТ [150]. Через 3 місяці гістологічна відсутність пухлини складала 93% при поверхневих БКК і 82% при вузлових БКК. Використаний авторами аналіз часу до настання події встановив, що за 24 місяці гістологічна відсутність пухлини складатиме 82% при поверхневих БКК і 67% при вузлових БКК. Ці дані дозволяють зробити висновок, що МАЛ-ФДТ може бути використана як можливий метод лікування захворювань високого ризику у випадку, якщо інші, більш ефективні методи, протипоказані або не прийнятні для пацієнтів.

Деякі пацієнти з синдромом базально-клітинного невусу відповідають на лікування ФДТ з використанням як червоного (630нм), так і синього (417нм) світла, але досвід використання такої методики описується тільки в клінічних випадках [151,152]. На сьогоднішній день немає достатньої доказової бази на підтримку використання ФДТ при інфільтративних або рецидивуючих БКК. Топічна ФДТ може бути часо-зберігаючою процедурою, особливо при множинних випадках. Біль під час опромінення для деяких пацієнтів може бути істотним і варіюватися від відчуття печіння до серйозного дискомфорту. Існує ряд засобів, що дозволяють зменшити больові відчуття. Вони включають в себе використання вентиляторів та спрямованого охолодженого повітря, просте знеболення або місцеву анестезію. Після процедури, оброблені ділянки набрякають, після чого утворюється кірка, яка відходить через кілька тижнів [153].

Рівні доказовості: ФДТ терапія є задовільним методом лікування первинної поверхневої БКК (Сила рекомендації А, якість доказовості І).

ФДТ є адекватним методом лікування первинних вузлових БКК низького ризику (Сила рекомендації В, якість доказовості І).

Коментар робочої групи:

В попередній клінічній рекомендації Британської Асоціації Дерматологів були представлені результати дослідження ефективності ФДТ з використанням місцевих фотосенсибілізаторів (5-АЛА, МАЛ)[30,142]. Отримані дані продемонстрували високу ефективність та відмінні або добрі косметичні результати в порівнянні з традиційними методами лікування БКК (хірургічне видалення, кріохірургія)[107,125,146]. Важливим критерієм оцінки було визначення частоти рецидивування пухлини. Використаний авторами аналіз встановив, що за 24 місяці гістологічна відсутність пухлини склала 82% при поверхневих БКК і 67% при вузлових БКК. Отже, використання ФДТ з місцевими фотосенсибілізаторами продемонструвало високу ефективність в поєднанні з відмінним або добрим косметичним ефектом та низький рівень рецидивування пухлини з часом[149,150].

В нашій країні на теперішній час не використовуються топічні фотосенсибілізатори (відсутня реєстрація), але широко застосовується системний фотосенсибілізатор (СФ), який вводиться в організм в/в і вибірково накопичується в клітинах злоякісної пухлини, після чого проводиться локальне опромінення лазером з довжиною хвилі 660нм[184]. Лазерне опромінення забезпечує фотодинамічний ефект, що призводить до деструкції тканин пухлини по типу апоптозу та некрозу. Доза фотосенсибілізатора складає 2-2,5 мг/1кг маси тіла [184,185,186]. ФДТ з використанням системного фотосенсибілізатора продемонструвала високу ефективність при лікуванні поверхневої та вузлової форм БКК. Даний метод є альтернативним, порівняним з традиційними методами при лікуванні пухлин з великою площею ураження та при локалізації в складних анатомічних зонах (кінчик та крила носа, кути ока, повіки, носові складки). Окрім того, СФ дозволяє проводити фотодинамічну (флуорисцентну) діагностику для визначення країв пухлини та виявлення нових, субклінічних вогнищ БКК [187,188].

8. Променева терапія

ПТ є ефективним методом лікування первинних БКК, рецидивуючих БКК після хірургічного висічення в якості ад'ювантної терапії та, ймовірно, є методом вибору для лікування захворювань високого ризику у пацієнтів, які не бажають або не можуть перенести хірургічне втручання. ПТ - комплексне поєднання різних методик, що включають поверхневу ПТ (до 170кВ), яка підходить для уражень глибиною до 6 мм, електронно-променевою терапією (генерується більш потужна енергія), яка проникає в більш глибокі тканини, а також брахітерапією, яка є ефективною для уражень, що локалізуються на вигнутих поверхнях. У зв'язку з дороговизною обладнання, ПТ, як правило, застосовується тільки у великих медичних центрах. ПТ може використовуватися в якості ад'ювантної терапії, наприклад, після неповного висічення БКК високого ризику. Погані довгострокові косметичні результати, які колись були серйозною проблемою, зараз стали набагато менш суттєвими у зв'язку з модернізацією технологій. Фракційні режими лікування (які використовують різницю радіочутливості між злоякісними та здоровими тканинами), як правило, дають задовільні косметичні результати, порівняно з однофракційним лікуванням, хоча такий метод, природньо, вимагає багаторазових візитів у клініку. У пацієнтів похилого віку, зі слабким здоров'ям, все ще використовується однофракційний режим, оскільки косметичний результат для них менш важливий. Всі види ПТ передбачають точний компроміс між імовірністю деструкції пухлини і прийнятним рівнем ризику променевого некрозу (5% рівень, зазвичай, приймається за

максимальний, і більшість онкологів намагаються досягти результату при значно нижчому рівні). Різні анатомічні області мають різну толерантність до ПТ. В цілому шкіра голови та шиї має задовільну переносимість. Тим не менш, деякі ділянки, такі як верхня повіка, можуть бути складними для лікування. Перенісся, на якому кістку покриває тонка шкіра, і яке схильне до незначних травм через носіння окулярів, відноситься до зон з особливо високим ризиком променевого некрозу. Тим не менш, ПТ може успішно використовуватися на багатьох ділянках обличчя, і дослідження повідомляють про хороші результати подібного лікування БКК на носі [155,158,159,161], губах [162], вухах [155,163] і периорбітальній шкірі [155,164].

Нажаль, деякі дослідження із застосування ПТ при лицьових БКК надають дані щодо лікування всіх немеланомних раків шкіри (БКК, плоскоклітинна карцинома та базально-плоскоклітинний рак) і не представляють пухлино-специфічні результати. Тим не менш, у всіх цих дослідженнях БКК, як правило, становила найбільшу групу пухлин, отже дані деяких досліджень наводяться в цих клінічних рекомендаціях.

Оглядові статті повідомляють, що 5-річна ефективність лікування після застосування ПТ склала 91,3% [66] для первинної БКК і 90,2% [59] для рецидивуючих захворювань. Інші дослідження розцінюють довгострокову (більше 4 років) ефективність як 84% [165], 86% [157], 88% [166], 92,5% [167] і 96% [158].

Були зроблені спроби порівняти ПТ та інші методи лікування. Рандомізоване порівняльне дослідження ПТ і кріотерапії (на 93 пацієнтах) показало клінічну відсутність пухлини після 2-х років спостереження в 96% і 61% відповідно.

Хірургічне висічення (91% з гістологічним контролем заморожених країв) 174 первинних лицьових БКК менше 4 см в діаметрі порівнювалося з ПТ (комплекс внутрішньотканьової брахітерапії, контактної терапії і традиційної ПТ) 173 уражень [167]. 4-річні показники рецидивування склали 0,7% при хірургії та 7,5% при ПТ. Косметичний результат був значно кращим при хірургічному методі (хороший результат у 79%) у порівнянні з ПТ (хороший результат у 40%), після якої порушення пігментації та телеангіектазії спостерігалася більш ніж у 65% пацієнтів, променева дистрофія – у 41% [169].

ПТ протипоказана в якості повторного лікування БКК, яка рецидивувала після проведення ПТ. ПТ може викликати виникнення нових БКК у пацієнтів з синдромом базально-клітинного невуса, тому в даній групі пацієнтів слід або уникати даного методу, або використовувати його з великою обережністю [170].

Рівні доказовості: променева терапія є гарним методом лікування для первинних БКК (Сила рекомендації А, якість доказовості І).

Променева терапія є хорошим методом лікування для рецидивуючих (проте не для рецидивуючих після ПТ) БКК. (Сила рекомендації А, якість доказовості І).

9. Подальше спостереження

Після лікування БКК всі пацієнти, в якійсь мірі, знаходяться в групі ризику як розвитку місцевого рецидиву (при невдалому лікуванні), так і розвитку первинних БКК на інших ділянках тіла (нові ураження). Ці ризики лежать в основі дискусії щодо необхідності довготривалого спостереження у фахівця.

Ризик місцевого рецидиву відноситься до індивідуального ризику, заснованого на характеристиках пухлини і проведеного лікування. Тим не менш, для первинних БКК, що лікуються досвідченим практикуючим фахівцем, відсоток рецидивів повинен бути низьким. Це не відноситься до рецидивуючих БКК, для яких частота розвитку рецидивів завжди вища, ніж при первинних БКК. Пацієнти з рецидивуючими ураженнями (особливо, множинними), особливо потребують подальшого спостереження у зв'язку з високим ризиком подальших рецидивів. Терміни контрольних оглядів, як правило, повинні співвідноситися з повільними темпами росту БКК. Доведено, що час появи клінічних ознак рецидивуючого захворювання може тривати до 5 років, а 18% рецидивів

з'являються в більш тривалі терміни [100]. В огляді досліджень з приводу лікування первинних БКК, опублікованих з 1947 року, встановлено, що менше однієї третини всіх рецидивів виявлено протягом першого року спостереження, 50% проявилися протягом 2 років, і 66% - протягом 3 років [66].

Marcil та Stern [171] проаналізували 7 досліджень, які оцінюють ризик розвитку вторинної БКК. В цілому, 3-річний кумулятивний ризик коливався від 33% до 70% (в середньому 44%), що відповідає приблизно 10-кратному збільшенню прогнозованого ризику в порівнянні з загальною популяцією населення. Найвищий ризик (60-70%), вивчений в дослідженнях великих груп, визначається серед пацієнтів з принаймні двома (а іноді й більше двох) БКК в анамнезі, тому вважається, що зі збільшенням кількості уражень БКК збільшується ризик появи нових пухлин. І навпаки, пацієнти з одиначною БКК без клінічних проявів рецидиву протягом 3-х років, мають тенденцію до зниження ризику подальшого розвитку БКК. Не існує загальноприйнятої згоди щодо конкретних факторів, які можуть впливати на більш високий ризик подальшого розвитку БКК.

Ці результати також були підтверджені результатами проспективного дослідження двох когорт приватних пацієнтів (всього 1183) у Данії [172], серед яких у 299 (25,3%) пацієнтів було діагностовано принаймні 777 нових злоякісних новоутворень протягом 2 років спостереження; 89,5% з них були БКК. Дослідження, засноване на даних Швейцарського Канцер Реєстру [173], повідомляє, що у хворих з БКК ризик розвитку вторинної БКК в 8,45 разів вище (вимірюється протягом необмеженого періоду часу), ніж серед загальної популяції населення.

Різні автори намагалися визначити конкретні чинники, які можуть впливати на підвищення ризику подальшого розвитку БКК. Van Iersel із співавторами [174] підтвердили загальне збільшення числа наступних БКК протягом 5-річного періоду, а також визначили можливість збільшення ризику захворювання у літніх пацієнтів, пацієнтів з множинними БКК, а також у людей з діаметром пухлини більше 1 см.

Клінічне дослідження 1200 пацієнтів довело, що наявність множинних БКК на момент первинної діагностики збільшує ризик розвитку вторинної БКК [175]; та ж група повідомила, що окремі БКК, що виникають на тулубі тісно пов'язані з розвитком подальших БКК (зазвичай, теж на тулубі) [176]; ця група припустила, що різні механізми можуть спричинити розвиток БКК тулуба та голови і шиї [177].

Два дослідження проводили огляд сучасної практики спостереження пацієнтів з БКК у Великобританії. Дерматологи в Белфасті [178] запропонували проводити спостереження через 12 та 24 місяці після хірургічного висічення первинної БКК середньої зони обличчя. Вони повідомили, що відсоток відвідувань клініки за перші 12 місяців склав 78% і знизився до 53% на другому році. Частота рецидивів за 2 роки склала менше 2% (2 з 121), а нові БКК були виявлені у 11,6% пацієнтів протягом першого року, і у 6,3% протягом другого року спостереження. У 2001 році було проведено опитування британських дерматологів (68% респондентів) стосовно рутинної практики спостереження після видалення первинних БКК обличчя. 27% респондентів повідомили, що вони взагалі не пропонують спостереження, 37% пропонують одноразове відвідування клініки після лікування, а 36% – більше одного разу [179].

Очевидно, що в британській системі охорони здоров'я немає можливості запропонувати довгострокове спостереження пацієнтам, яким видалили їх першу і єдину БКК. При правильно підбраному та грамотно виконаному лікуванні ці пацієнти, за визначенням, повинні перебувати в низькій зоні ризику рецидивів, і їм достатньо отримати рекомендації щодо захисту від сонця та ймовірності ризику розвитку другого первинного ураження протягом 3-х років (44% ймовірності). Таким пацієнтам можливо підходить (за умови відповідного інформування та консультацій) варіант самоконтролю або ж обслуговування у первинній медичній ланці [50]. Для пацієнтів, які пройшли лікування рецидивного захворювання (з істотно підвищеним ризиком розвитку вторинних БКК при будь-яких методах лікування), а також для тих, у кого в анамнезі є множинні

БКК (істотно підвищує ризик подальшого розвитку БКК), необхідно більш ретельне спостереження у вторинній та третинній медичних ланках протягом принаймні 3-х років, що відповідає наявній доказовій базі.

Коментар робочої групи:

Незважаючи на те що БКК шкіри в цілому характеризуються індолентною течією, в окремих випадках пухлина може поширюватися у віддалені ділянки тіла. У таких ситуаціях показано системне лікування. Рішення щодо тактики лікування таких пацієнтів повинно прийматися за участю мультидисциплінарної команди лікарів. Рекомендується участь у клінічних дослідженнях або призначення вісмодегіба.

У 2011 році Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (FDA) був схвалений вісмодегіб - перший у своєму класі інгібітор сигнального шляху Hedgehog, що став новою терапевтичною альтернативою для пацієнтів, у яких вичерпані хірургічні та радіотерапевтичні можливості в лікуванні БКК пізніх стадій. Схвалення препарату базується на результатах багаточентрового відкритого дослідження II фази за участю 104 пацієнтів [182]. Аналіз даних 96 хворих (66% з місцевопоширеним захворюванням, 34% з віддаленими метастазами) доступний у формі абстракту. Близько 95% пацієнтів до включення в дослідження вже були прооперовані, отримували ПТ та / або системне лікування. Частота об'єктивної відповіді склала 43 і 30% у пацієнтів з місцево-поширеним та метастатичним процесом відповідно, при цьому медіана тривалості відповіді склала 7,6 міс. Побічні ефекти, що спостерігалися з частотою > 30%, включали м'язові спазми, алопецію, втрату смаку, зниження маси тіла і загальну слабкість. Важкі побічні ефекти були зафіксовані у 26 (25%) пацієнтів. Даний препарат був зареєстрований 21.10.2015 в Україні.

Хворим з резидуальною БКК, які мають протипоказання до хірургічного лікування і ПТ, рекомендується участь у клінічних дослідженнях або доцільне призначення вісмодегіба при матеріальному забезпеченні.

Як варіант також може застосовуватися платиновмісна хіміотерапія (цисплатин або карбоплатин); на підтримку цієї рекомендації свідчать результати низки досліджень, які показали можливість відповіді на таке лікування, причому в деяких випадках повної (Carneiro et al., 2006; Jefford et al., 2004; Gani et al., 2011)[182].

10. Висновки

Як відомо, багато методів лікування є ефективними при БКК, починаючи від топічної терапії (наприклад, іміквімод) і мінімально інвазивних процедур (наприклад, ФДТ), і закінчуючи більш деструктивними методами (С&С, кріохірургія) і більш спеціалізованими процедурами, такими як ПТ, широке хірургічне висічення і МХМ. Оцінка ризику розвитку рецидиву окремої пухлини, як правило, є корисною при підборі найбільш адекватної методики лікування. Наприклад, для захворювань низького ризику найбільш прийнятними методами лікування є топічна терапія, С&С, кріотерапія, просте висічення та ФДТ, в той час як для БКК високого ризику, найкращими методами будуть широке хірургічне висічення, ПТ і МХМ.

Показання до різних методів лікування, охоплених даними клінічними рекомендаціями, приводяться у Таблиці 5 (для первинних БКК) і Таблиці 6 (для рецидивуючих БКК). Грунтуючись, в значній мірі на високій ймовірності вилікування, ці рекомендації також беруть до уваги практичність застосування, побічні ефекти, косметичні результати і прийнятність методу для пацієнта.

11. Відмова від відповідальності

Ці клінічні рекомендації підготовлені для дерматологів від імені Британської Асоціації Дерматологів, і засновані на кращих доступних даних на час підготовки звіту. Слід проявляти обережність при інтерпретації даних з обмеженою доказовою базою.

Результати майбутніх досліджень можуть потребувати внесення змін до висновків та рекомендацій даного звіту. Може виникнути необхідність відійти від клінічних рекомендацій в інтересах конкретного пацієнта або особливих обставин. Дотримання рекомендацій не може захистити від скарг хворого на недбале ставлення; в той же час відхилення від рекомендацій не обов'язково буде вважатися халатністю.

Таблиця 5

Первинна базальноклітинна карцинома (БКК): вплив типу пухлини, її розміру (велика => 2см) та локалізації на вибір методу лікування

Тип БКК: гістологія, розмір і локалізація	ФДТ	Топічний імківмод	Кюретаж і припікання	ПТ	Кріохірургія	Висічення	Хірургія Моса
Поверхнева, маленька, низького ризик	**	**	**	?	**	?	X
Вузлова, маленька, низького ризик	*	-	**	?	**	***	X
Інфільтративна, маленька, низького ризик	X	X	*	*	*	***	?
Поверхнева, велика, низького ризик	***	**	**	*	**	*	?
Вузлова, велика, низького ризик	-	-	**	**	**	***	?
Інфільтративна, велика, низького ризик	X	X	-	*	*	***	**
Поверхнева, маленька, високого ризик	*	*	*	**	*	**	*
Вузлова, маленька, високого ризик	-	-	*	**	**	***	**
Інфільтративна, маленька, високого	X	X	-	*	*	**	***

ризику							
Поверхнева, велика, високого ризику	*	*	-	*	*	**	**
Вузлова, велика, високого ризику	-	X	X	-	*	**	**
Інфільтративна, велика, високого ризику	X	X	X	X	X	*	***

ФДТ – фотодинамічна терапія; *** – ймовірний метод вибору; ** – загалом, хороший вибір; * – загалом, не надто поганий вибір; ? – підходящий, але не завжди необхідний метод; – – загалом, поганий вибір; X – ймовірно, не слід використовувати цей метод.

Таблиця 6

Рецидивуюча базальноклітинна карцинома (БКК): вплив типу пухлини, її розміру (велика => 2см) та локалізації на вибір методу лікування

Тип БКК: гістологія, розмір і локалізація	ФДТ	Топічний Іміквімод	Кюретаж і припікання	ПТ	Кріохірургія	Висічення	Хірургія Моса
Поверхнева, маленька, низького ризику	**	*	*	*	**	**	-
Вузлова, маленька, низького ризику	-	X	**	**	**	***	-
Інфільтративна, маленька, низького ризику	X	X	-	**	**	*	*
Поверхнева, велика, низького ризику	**	*	*	**	**	*	*
Вузлова, велика, низького ризику	X	X	-	*	*	***	*
Інфільтративна, велика, низького ризику	X	X	-	*	*	**	**
Поверхнева,	?	X	*	*	*	**	**

маленька, високого ризичу							
Вузлова, маленька, високого ризичу	X	X	*	*	*	***	**
Інфільтративна, маленька, високого ризичу	X	X	X	*	*	**	***
Поверхнева, велика, високого ризичу	?	X	X	*	-	**	**
Вузлова, велика, високого ризичу	X	X	X	-	-	**	** *
Інфільтративна, велика, високого ризичу	X	X	X	-	-	*	***

ФДТ – фотодинамічна терапія; *** – ймовірний метод вибору; ** – загалом, хороший вибір; * – загалом, не надто поганий вибір; ? – підходящий, але не завжди необхідний метод; – – загалом, поганий вибір; X – ймовірно, не слід використовувати цей метод.

Скорочення

A&CS	Підкомітет Клінічних Стандартів та Аудиту
AJCC	Американський Об'єднаний Комітет Раку
BAD	Британська Асоціація Дерматологів
C&C	кюретаж та каутеризація
FDA	Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США
IMQ	топічна імунотерапія іміквімодом
T&G	Підкомітет Терапії та Рекомендацій
КН	клінічна настанова
МАЛ-ФДТ	фотодинамічна терапія з використанням метіламінолевулінової кислоти
АЛА-ФДТ	фотодинамічна терапія з використанням 5-амінолевулінової кислоти
БКК	базальноклітинна карцинома
Гр	грей
ЕКГ	електрокардіографія
МРТ	магнітно-резонансна томографія
МХМ	мікрографічна хірургія за mohs
МКХ	міжнародна класифікація хвороб
ПТ	променева терапія
РКВ	рандомізоване контрольоване дослідження
ФДТ	фотодинамічна терапія
ХТ	хіміотерапія

Список літератури

1. 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.
2. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1999; 135:1177–83.
3. Braun RP, Klumb F, Girard C et al. Three-dimensional reconstruction of basal cell carcinomas. *Dermatol Surg* 2005; 31:562–6.
4. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17:574–8.
5. Hendrix JD Jr, Parlette HL. Duplicitous growth of infiltrative basal cell carcinoma: analysis of clinically undetected tumor extent in a paired case–control study. *Dermatol Surg* 1996; 22:535–9.
6. Lo JS, Snow SN, Reizner GT et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:715–19.
7. Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review. *J Cutan Med Surg* 2005; 9:10–15.
8. Costantino D, Lowe L, Brown DL. Basosquamous carcinoma – an under-recognized, high-risk cutaneous neoplasm: case study and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59:424–8.
9. Gilbody JS, Aitken J, Green A. What causes basal cell carcinoma to be the commonest cancer? *Aust J Public Health* 1994; 18:218–21.
10. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:774–8.
11. Goodwin RG, Holme SA, Roberts DL. Variations in registration of skin cancer in the United Kingdom. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29:328–30.
12. Diffey BL, Langtry JA. Skin cancer incidence and the ageing population. *Br J Dermatol* 2005; 153:679–80.
13. Gailani MR, Leffell DJ, Ziegler A et al. Relationship between sunlight exposure and a key genetic alteration in basal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:349–54.
14. Roenigk RK, Ratz JL, Bailin PL, Wheeland RG. Trends in the presentation and treatment of basal cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol* 1986; 12:860–5.
15. Lindgren G, Diffey BL. Basal cell carcinoma of the eyelids and solar ultraviolet radiation exposure. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1412–15.
16. Corona R, Dogliotti E, D’Errico M et al. Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch Dermatol* 2001; 137:1162–8.
17. Zak-Prelich M, Narbutt J, Sysa-Jedrzejowska A. Environmental risk factors predisposing to the development of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2004; 30:248–52.
18. McNaughton SA, Marks GC, Green AC. Role of dietary factors in the development of basal cell cancer of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1596–607.
19. Gorlin RJ. Nevroid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Genet Med* 2004; 6:530–9.
20. Felder S, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf A. Dermoscopic differentiation of a superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ. *Dermatol Surg* 2006; 32:423–5.
21. Bakis S, Irwig L, Wood G, Wong D. Exfoliative cytology as a diagnostic test for basal cell carcinoma: a meta-analysis. *Br J Dermatol* 2004; 150:829–36.
22. Williams LS, Mancuso AA, Mendenhall WM. Perineural spread of cutaneous squamous and basal cell carcinoma: CT and MR detection and its impact on patient management and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:1061–9.
23. Leibovitch I, McNab A, Sullivan T et al. Orbital invasion by periocular basal cell carcinoma. *Ophthalmology* 2005; 112:717–23.
24. Meads SB, Greenway HT. Basal cell carcinoma associated with orbital invasion: clinical features and treatment options. *Dermatol Surg* 2006; 32:442–6.

25. Farley RL, Manolidis S, Ratner D. Aggressive basal cell carcinoma with invasion of the parotid gland, facial nerve, and temporal bone. *Dermatol Surg* 2006; 32:307–15.
26. Randle HW. Basal cell carcinoma: identification and treatment of the high-risk patient. *Dermatol Surg* 1996; 22:255–61.
27. Batra RS, Kelley LC. A risk scale for predicting extensive subclinical spread of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg* 2002; 28:107–12.
- 28 Bath-Hextall F, Perkins W, Bong J, Williams H. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1:CD003412.
29. Ceilley RI, Del Rosso JQ. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2006; 45:489–98.
30. Telfer NR, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1999; 141:415–23.
31. Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL et al. Guidelines of care for basal cell carcinoma. The American Academy of Dermatology Committee on Guidelines of Care. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:117–20.
32. Backous DD, DeMonte F, El-Naggar A et al. Craniofacial resection for nonmelanoma skin cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 2005; 115:931–7.
33. Smeets N. Little evidence available on treatments for basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Treat Rev* 2005; 31:143–6.
34. Cataldo PA, Stoddard PB, Reed WP. Use of frozen section analysis in the treatment of basal cell carcinoma. *Am J Surg* 1990; 159:561–3.
35. Walker P, Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment. *Australas J Dermatol* 2006; 47:1–12.
36. Marchac D, Papadopoulos O, Dupont G. Curative and aesthetic results of surgical treatment of 138 basal-cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol* 1982; 8:379–87.
37. Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. Do basal cell carcinomas recur after complete conventional surgical excision? *Br J Plast Surg* 2005; 58:795–805.
38. Johnson TM, Tromovitch TA, Swanson NA. Combined curettage and excision: treatment method for primary basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:613–17.
39. Chiller K, Passaro D, McCalmont T, Vin-Christian K. Efficacy of curettage before excision in clearing surgical margins of nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol* 2000; 136:1327–32.
40. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1987; 123:340–4.
41. Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Peterson SR et al. Efficacy of narrow- margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:464–8.
42. Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Jih MH. Accuracy of serial transverse cross-sections in detecting residual basal cell carcinoma at the surgical margins of an elliptical excision specimen. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:469–74.
43. Kumar P, Orton CI, McWilliam LJ, Watson S. Incidence of incomplete excision in surgically treated basal cell carcinoma: a retrospective clinical audit. *Br J Plast Surg* 2000; 35:563–6.
44. Griffiths RW. Audit of histologically incompletely excised basal cell carcinomas: recommendations for management by re-excision. *Br J Plast Surg* 1999; 52:24–8.
45. Dieu T, Macleod AM. Incomplete excision of basal cell carcinomas: a retrospective audit. *Aust NZ J Surg* 2002; 72:219–21.
46. Sussman LA, Liggins DF. Incompletely excised basal cell carcinoma: a management dilemma? *Aust NZ J Surg* 1996; 66:276–8.
47. Wilson AW, Howsam G, Santhanam V et al. Surgical management of incompletely excised basal cell carcinomas of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004; 42:311–14.
48. Grabski WJ, Salasche SJ. Positive surgical excision margins of a basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 1998; 24:921–4. _ 2008 The Authors
49. Richmond JD, Davie RM. The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. *Br J Plast Surg* 1987; 40:63–7.

50. Park AJ, Strick M, Watson JD. Basal cell carcinomas: do they need to be followed up? *J R Coll Surg Edinb* 1994; 39:109–11.
51. De Silva SP, Dellon AL. Recurrence rate of positive margin basal cell carcinoma: results of a five-year prospective study. *J Surg Oncol* 1985; 28:72–4.
52. Bieley HC, Kirsner RS, Reyes BA, Garland LD. The use of Mohs micrographic surgery for determination of residual tumor in incompletely excised basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:754–6.
53. Liu FF, Maki E, Warde P et al. A management approach to incompletely excised basal cell carcinomas of skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:423–8.
54. Hauben DJ, Zirkin H, Mahler D, Sacks M. The biologic behavior of basal cell carcinoma: part I. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69:103–9.
55. Robinson JK, Fisher SG. Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection. *Arch Dermatol* 2000; 136:1318–24.
56. Berlin J, Katz KH, Helm KF, Maloney ME. The significance of tumor persistence after incomplete excision of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:549–53.
57. Koplun L, Zarem HA. Recurrent basal cell carcinoma: a review concerning the incidence, behavior, and management of recurrent basal cell carcinoma, with emphasis on the incompletely excised lesion. *Plast Reconstr Surg* 1980; 65:656–64.
58. Boulinguez S, Grison-Tabone C, Lamant L et al. Histological evolution of recurrent basal cell carcinoma and therapeutic implications for incompletely excised lesions. *Br J Dermatol* 2004; 151:623–6.
59. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15:424–31.
60. Burg G, Hirsch RD, Konz B, Braun-Falco O. Histographic surgery: accuracy of visual assessment of the margins of basal-cell epithelioma. *J Dermatol Surg Oncol* 1975; 1:21–4.
61. Mohs FE. Chemosurgery for skin cancer: fixed tissue and fresh tissue techniques. *Arch Dermatol* 1976; 112:211–15.
62. Lawrence CM. Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:130–3.
63. Nelson BR, Railan D, Cohen S. Mohs' micrographic surgery for nonmelanoma skin cancers. *Clin Plast Surg* 1997; 24:705–18.
64. Wennberg AM, Larko O, Stenquist B. Five-year results of Mohs' micrographic surgery for aggressive facial basal cell carcinoma in Sweden. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1999; 79:370–2.
65. Williford PM, Feldman SR. Surgery for basal-cell carcinoma of the face. *Lancet* 2004; 364:1732–3.
66. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr et al. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15:315–28.
67. Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D. The Australian Mohs database, part II: periocular basal cell carcinoma outcome at 5-year follow-up. *Ophthalmology* 2004; 111:631–6.
68. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:452–7.
69. Smeets NW, Kuijpers DI, Nelemans P et al. Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face – results of a retrospective study and review of the literature. *Br J Dermatol* 2004; 151:141–7.
70. Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Peterson SR et al. The incidence of major complications from Mohs micrographic surgery performed in office-based and hospital-based settings. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:628–34.
71. Cook JL, Perone JB. A prospective evaluation of the incidence of complications associated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol* 2003; 139:143–52.
72. Dobke MK, Miller SH. Tissue repair after Mohs surgery. A plastic surgeon's view. *Dermatol Surg* 1997; 23:1061–6.

73. Stein JM, Hrabovsky S, Schuller DE, Siegle RJ. Mohs micrographic surgery and the otolaryngologist. *Am J Otolaryngol* 2004; 25:385–93.
74. Inkster C, Ashworth J, Murdoch JR et al. Oculoplastic reconstruction following Mohs surgery. *Eye* 1998; 12:214–18.
75. Sciscio A, Stewart K, Grewal J et al. Periocular Mohs micrographic surgery: results of a dual-site day-surgery service. *Orbit* 2001; 20:209–15.
76. Breuninger H. Micrographic surgery of malignant skin tumors: a comparison of the frozen technique with paraffin sectioning. *Facial Plast Surg* 1997; 13:79–82.
77. der Plessis PJ, Dahl MG, Malcolm AJ et al. Mohs' surgery of periocular basal cell carcinoma using formalin-fixed sections and delayed closure. *Br J Dermatol* 1998; 138:1003–8.
78. Skaria AM, Salomon D. Mohs' surgery of periocular basal cell carcinoma using formalin-fixed sections and delayed closure. *Br J Dermatol* 1999; 140:775.
79. Wong VA, Marshall JA, Whitehead KJ et al. Management of periocular basal cell carcinoma with modified en face frozen section controlled excision. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2002; 18:430–5.
80. Strong JW, Worsham GF, Hagerty RC. Peripheral in-continuity tissue examination: a modification of Mohs' micrographic surgery. *Clin Plast Surg* 2004; 31:1–4.
81. Boztepe G, Hohenleutner S, Landthaler M, Hohenleutner U. Munich method of micrographic surgery for basal cell carcinomas: 5-year recurrence rates with life-table analysis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2004; 84:218–22.
82. Bentkover SH, Grande DM, Soto H et al. Excision of head and neck basal cell carcinoma with a rapid, cross-sectional, frozen-section technique. *Arch Facial Plast Surg* 2002; 4:114–19.
83. Niederhagen B, von Lindern JJ, Berge S et al. Staged operations for basal cell carcinoma of the face. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38:477–9.
84. Hsuan JD, Harrad RA, Potts MJ, Collins C. Small margin excision of periocular basal cell carcinoma: 5 year results. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:358–60.
85. David DB, Gimblett ML, Potts MJ, Harrad RA. Small margin (2 mm) excision of peri-ocular basal cell carcinoma with delayed repair. *Orbit* 1999; 18:11–15.
86. Cook J, Zitelli JA. Mohs micrographic surgery: a cost analysis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:698–703.
87. Bialy TL, Whalen J, Veledar E et al. Mohs micrographic surgery vs traditional surgical excision: a cost comparison analysis. *Arch Dermatol* 2004; 140:736–42.
88. Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH et al. Cost-effectiveness of Mohs micrographic surgery vs surgical excision for basal cell carcinoma of the face. *Arch Dermatol* 2006; 142:187–94.
89. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1766–72.
90. Otley CC. Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face. *Lancet* 2005; 365:1226–7.
91. Reymann F. 15 years' experience with treatment of basal cell carcinomas of the skin with curettage. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985; 120 (Suppl.):56–9.
92. Sheridan AT, Dawber RP. Curettage, electro-surgery and skin cancer. *Australas J Dermatol* 2000; 41:19–30.
93. Edens BL, Bartlow GA, Haghghi P et al. Effectiveness of curettage and electrodesiccation in the removal of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9:383–8.
94. Barlow JO, Zalla MJ, Kyle A et al. Treatment of basal cell carcinoma with curettage alone. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:1039–45.
95. McDaniel WE. Therapy for basal cell epitheliomas by curettage only. Further study. *Arch Dermatol* 1983; 119:901–3.
96. Spiller WF, Spiller RF. Treatment of basal cell epithelioma by curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11:808–14.

97. Kopf AW, Bart RS, Schragger D et al. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1977; 113:439–43.
98. Motley RJ, Gould DJ, Douglas WS, Simpson NB. Treatment of basal cell carcinoma by dermatologists in the United Kingdom. British Association of Dermatologists Audit Subcommittee and the British Society for Dermatological Surgery. *Br J Dermatol* 1995; 132:437–40.
99. Carlson KC, Connolly SM, Winkelmann RK. Basal cell carcinoma on the lower extremity. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20:258–9.
100. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17:720–6.
101. Salasche SJ. Curettage and electrodesiccation in the treatment of midfacial basal cell epithelioma. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8:496–503.
102. Suhge d'Aubermont PC, Bennett RG. Failure of curettage and electrodesiccation for removal of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1984; 120:1456–60.
103. Spencer JM, Tannenbaum A, Sloan L, Amonette RA. Does inflammation contribute to the eradication of basal cell carcinoma following curettage and electrodesiccation? *Dermatol Surg* 1997; 23:625–30.
104. Nouri K, Spencer JM, Taylor JR et al. Does wound healing contribute to the eradication of basal cell carcinoma following curettage and electrodesiccation? *Dermatol Surg* 1999; 25:183–7.
105. 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.
106. Spencer JM. Pilot study of imiquimod 5% cream as adjunctive therapy to curettage and electrodesiccation for nodular basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2006; 32:63–9.
107. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol* 2001; 145:467–71.
108. Nordin P, Stenquist B. Five-year results of curettage-cryosurgery for 100 consecutive auricular non-melanoma skin cancers. *J Laryngol Otol* 2002; 116:893–8.
109. Graham G. Statistical data on malignant tumors in cryosurgery:1982. *J Dermatol Surg Oncol* 1983; 9:238–9.
110. Zacarian SA. Cryosurgery of cutaneous carcinomas. An 18 year study of 3,022 patients with 4,228 carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9:947–56.
111. Mallon E, Dawber R. Cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. Assessment of one and two freeze-thaw cycle schedules. *Dermatol Surg* 1996; 22:854–8.
112. Goncalves JC. Fractional cryosurgery. A new technique for basal cell carcinoma of the eyelids and periorbital area. *Dermatol Surg* 1997; 23:475–81.
113. Holt PJ. Cryotherapy for skin cancer: results over a 5-year period using liquid nitrogen spray cryosurgery. *Br J Dermatol* 1988; 119:231–40.
114. Giuffrida TJ, Jimenez G, Nouri K. Histologic cure of basal cell carcinoma treated with cryosurgery. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:483–6.
115. Kokoszka A, Scheinfeld N. Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003; 29:566–71.
116. Bernardeau K, Derancourt C, Cambie M et al. [Cryosurgery of basal cell carcinoma: a study of 358 patients]. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127:175–9.
117. Kuflik EG, Gage AA. The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:1002–4.
118. Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg* 2004; 30:297–300.
119. Jaramillo-Ayerbe F. Cryosurgery in difficult to treat basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2000; 39:223–9.

120. Kuflik EG, Gage AA. Recurrent basal cell carcinoma treated with cryosurgery. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:82–4.
121. Buschmann W. A reappraisal of cryosurgery for eyelid basal cell carcinomas. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:453–7.
122. Anders M, Sporn E, Krantz H et al. [Cryotherapy of malignant eyelid tumors]. *Ophthalmologie* 1995; 92:787–92.
123. Tuppurainen K. Cryotherapy for eyelid and periocular basal cell carcinomas: outcome in 166 cases over an 8-year period. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233:205–8.
124. Gunnarson G, Larko O, Hersle K. Cryosurgery of eyelid basal cell carcinomas. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990; 68:241–5.
125. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001; 144:832–40.
126. Thissen MR, Nieman FH, Ideler AH et al. Cosmetic results of cryosurgery vs. surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg* 2000; 26:759–64.
127. Nouri K, Chang A, Trent JT, Jimenez GP. Ultrapulse CO₂ used for the successful treatment of basal cell carcinomas found in patients with basal cell nevus syndrome. *Dermatol Surg* 2002; 28:287–90.
128. Stockfleth E, Trefzer U, Garcia-Bartels C et al. The use of toll-like receptor-7 agonist in the treatment of basal cell carcinoma: an overview. *Br J Dermatol* 2003; 149 (Suppl. 66):53–6.
129. Marks R, Gebauer K, Shumack S et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose–response trial. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:807–13.
130. Geisse JK, Rich P, Pandya A et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:390–8.
131. Geisse J, Caro I, Lindholm J et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:722–33.
132. Schulze HJ, Cribier B, Requena L et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol* 2005; 152:939–47.
133. Gollnick H, Barona CG, Frank RG et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following successful treatment with imiquimod 5% cream: interim 2-year results from an ongoing 5-year follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol* 2005; 15:374–81.
134. Shumack S, Robinson J, Kossard S et al. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol* 2002; 138:1165–71.
135. Eigentler TK, Kamin A, Weide BM 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. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:616–21.
136. Vidal D, Matias-Guiu X, Alomar A. Fifty-five basal cell carcinomas treated with topical imiquimod: outcome at 5-year follow-up. *Arch Dermatol* 2007; 143:266–8.
137. Sterry W, Ruzicka T, Herrera E et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion. *Br J Dermatol* 2002; 147:1227–36.
138. Kagy MK, Amonette R. The use of imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinomas in a basal cell nevus syndrome patient. *Dermatol Surg* 2000; 26:577–8.
139. Stockfleth E, Ulrich C, Hauschild A et al. Successful treatment of basal cell carcinomas in a nevoid basal cell carcinoma syndrome with topical 5% imiquimod. *Eur J Dermatol* 2002; 12:569–72.

140. Micali G, De Pasquale R, Caltabiano R et al. Topical imiquimod treatment of superficial and nodular basal cell carcinomas in patients affected by basal cell nevus syndrome: a preliminary report. *J Dermatolog Treat* 2002; 13:123–7.
141. Nikkels AF, Pierard-Franchimont C, Nikkels-Tassoudji N et al. Photodynamic therapy and imiquimod immunotherapy for basal cell carcinomas. *Acta Clin Belg* 2005; 60:227–34.
142. Morton CA, Brown SB, Collins S et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002; 146:552–67.
143. Varma S, Wilson H, Kurwa HA et al. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. *Br J Dermatol* 2001; 144:567–74.
144. Clark C, Bryden A, Dawe R et al. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for cutaneous lesions: outcome and comparison of light sources. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19:134–41.
145. Kuijpers D, Thissen MR, Thissen CA, Neumann MH. Similar effectiveness of methyl aminolevulinate and 5-aminolevulinate in topical photodynamic therapy for nodular basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol* 2006; 5:642–5.
146. Braathen LR, Szeimies R-M, Basset-Seguín N et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer. An international consensus. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:125–43.
147. Rhodes LE, de Rie M, Enstroöm Y et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma. Results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004; 140:17–23.
148. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R et al. Five year follow-up of a randomized, prospective trial of methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2007; 143:1131–6.
149. Horn M, Wolf P, Wulf HC et al. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol* 2003; 149:1242–9.
150. Vinciullo C, Elliott T, Francis D et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for 'difficult-to-treat' basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2005; 152:765–72.
151. Oseroff AR, Shieh S, Frawley NP et al. Treatment of diffuse basal cell carcinomas and basaloid follicular hamartomas in nevoid basal cell carcinoma syndrome by wide-area 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 2005; 141:60–7.
152. Itkin A, Gilchrest BA. delta-Aminolevulinic acid and blue light photodynamic therapy for the treatment of multiple basal cell carcinomas in two patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Surg* 2004; 30:1054–61.
153. Morton CA. Methyl aminolevulinate (Metfix) photodynamic therapy – practical pearls. *J Dermatolog Treat* 2003; 14 (Suppl. 3):23–6.
154. Al-Othman MO, Mendenhall WM, Amdur RJ. Radiotherapy alone for clinical T4 skin carcinoma of the head and neck with surgery reserved for salvage. *Am J Otolaryngol* 2001; 22:387–90.
155. Rio E, Bardet E, Ferron C et al. Interstitial brachytherapy of periorificial skin carcinomas of the face: a retrospective study of 97 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:753–7.
156. Guix B, Finestres F, Tello J et al. Treatment of skin carcinomas of the face by high-dose-rate brachytherapy and custom-made surface molds. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:95–102.
157. Kwan W, Wilson D, Moravan V. Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:406–11.
158. Childers BJ, Goldwyn RM, Ramos D et al. Long-term results of irradiation for basal cell carcinoma of the skin of the nose. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93:1169–73.

159. Caccialanza M, Piccinno R, Grammatica A. Radiotherapy of recurrent basal and squamous cell skin carcinomas: a study of 249 re-treated carcinomas in 229 patients. *Eur J Dermatol* 2001; 11:25–8.
160. Finizio L, Vidali C, Calacione R et al. What is the current role of radiation therapy in the treatment of skin carcinomas? *Tumori* 2002; 88:48–52.
161. Caccialanza M, Piccinno R, Moretti D, Rozza M. Radiotherapy of carcinomas of the skin overlying the cartilage of the nose: results in 405 lesions. *Eur J Dermatol* 2003; 13:462–5.
162. Huynh NT, Veness MJ. Basal cell carcinoma of the lip treated with radiotherapy. *Australas J Dermatol* 2002; 43:15–19.
163. Silva JJ, Tsang RW, Panzarella T et al. Results of radiotherapy for epithelial skin cancer of the pinna: the Princess Margaret Hospital experience, 1982–1993. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:451–9.
164. Morrison WH, Garden AS, Ang KK. Radiation therapy for nonmelanoma skin carcinomas. *Clin Plast Surg* 1997; 24:719–29.
165. Zagrodnik B, Kempf W, Seifert B et al. Superficial radiotherapy for patients with basal cell carcinoma; recurrence rates, histologic subtypes, and expression of p53 and Bcl-2. *Cancer* 2003; 98:2708–14.
166. Caccialanza M, Piccinno R, Kolesnikova L, Gneccchi L. Radiotherapy of skin carcinomas of the pinna: a study of 115 lesions in 108 patients. *Int J Dermatol* 2005; 44:513–17.
167. Avril MF, Auperin A, Margulis A et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997; 76:100–6.
168. Hall VL, Leppard BJ, McGill J et al. Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol* 1986; 37:33–4.
169. Petit JY, Avril MF, Margulis A et al. Evaluation of cosmetic results of a randomized trial comparing surgery and radiotherapy in the treatment of basal cell carcinoma of the face. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105:2544–51.
170. Caccialanza M, Percivalle S, Piccinno R. Possibility of treating basal cell carcinomas of nevoid basal cell carcinoma syndrome with superficial X-ray therapy. *Dermatology* 2004; 208:60–3.
171. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2000; 136:1524–30.
172. Veien K, Veien NK. Risk of developing subsequent nonmelanoma skin cancers. *Arch Dermatol* 2001; 137:1251.
173. Levi F, Randimbison L, Maspoli M et al. High incidence of second basal cell skin cancers. *Int J Cancer* 2006; 119:1505–7.
174. van Iersel CA, van de Velden HV, Kusters CD et al. Prognostic factors for a subsequent basal cell carcinoma: implications for follow up. *Br J Dermatol* 2005; 153:1078–80.
175. Ramachandran S, Fryer AA, Smith AG et al. Basal cell carcinoma. *Cancer* 2000; 89:1012–18.
176. Lear JT, Smith AG, Bowers B et al. Truncal tumor site is associated with high risk of multiple basal cell carcinoma and is influenced by glutathione S-transferase, GSTT1, and cytochrome P450, CYP1A1 genotypes, and their interaction. *J Invest Dermatol* 1997; 108:519–22.
177. Ramachandran S, Fryer AA, Smith A et al. Cutaneous basal cell carcinomas: distinct host factors are associated with the development of tumors on the trunk and head and neck. *Cancer* 2001; 92:354–8.
178. Mc Loone NM, Tolland J, Walsh M, Dolan OM. Follow up of basal cell carcinomas: an audit of current practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:698–701.
179. Bower CP, Lear JT, de Berker DA. Basal cell carcinoma follow-up practices by dermatologists: a national survey. *Br J Dermatol* 2001; 145:949–56.

180. Griffiths СЕМ. The British Association of Dermatologists guidelines for the management of skin disease. Br J Dermatol 1999; 141:396–7.

181. Cox NH, Williams HC. The British Association of Dermatologists therapeutic guidelines: can we AGREE? Br J Dermatol 2003; 148:621–5.

Список літератури, використаний робочою групою в процесі адаптації клінічної настанови:

182. Aleksandar Seculic, M.D., Ph.D., Michael R. Migden, M.D., Anthony E. Oro, M.D. et al. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2012 June 7; 2171-2179

183. Федоренко З.П., Михайлович Ю.Й., Гулак Л.О. та ін. (2014) Рак в Україні, 2012–2013. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Під ред. І.Б. Щепотіна. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, 15: 124 с.

184. P.T. Petrov, T.V.Shlyahktin, H.A. Isakau / Photosensitizers Photolon-physical, chemical and pharmacological properties // ICONO-LAT 2007, May 28-June 1, Minsk, Belarus 2007:11-29.

185. Photodynamic therapy in oncology / С.Н. Sibata [et al.] // J. Expert. Opin. Pharmacother. – 2001. – Vol. 2., №6: 917-927.

186. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы / А.В. Гейниц [и др.] // Лазерная медицина. – 2007. – Т. 11., №3: 42-46.

187. Чиссов, В.И. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика злокачественных опухолей с препаратом Фотогем / В.И Чиссов [и др.] // Хирургия. – 1994. – Т. 12. – С. 3-6. 40. Photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 (Npe6) for the treatment of cutaneous disease: a Phase I clinical study / S.W. Taber [et al.] // Clin. Cancer Res. – 1998. – Vol. 4., №11. – P.2741-2746.

188. Экспериментальные исследования Фотолонна как средства для фотодинамической диагностики и терапии злокачественных новообразований / П.Т. Петров [и др.] // Человек и лекарство: материалы X российского национального конгресса, Москва, 7-11 апреля 2003г. – Москва, 2003 – С. 20-25.

189. Korpan NN. Basics of Cryosurgery. Springer, NY, USA (2001).

190. Bernardeau, K., et al. "[Cryosurgery of basal cell carcinoma: a study of 358 patients]." *Annales de dermatologie et de venerologie*. Vol. 127. No. 2. 2000.

191. NCCN Guideline. Basal cell skin cancer. Version 1.2015.

Сила рекомендацій:

- A. Існують вагомні докази на підтримку використання процедури.
- B. Існують достатні докази на підтримку використання процедури.
- C. Існують слабкі докази на підтримку використання процедури.
- D. Існують достатні докази проти використання процедури.
- E. Існують вагомні докази проти використання процедури.

Якість доказів:

- I Докази, отримані з щонайменше одного, правильно оформленого, рандомізованого клінічного дослідження.
- II-і Докази, отримані з добре оформлених контрольованих досліджень, без рандомізації.
- II-ii Докази, отримані з добре оформлених когортних досліджень або аналітичних досліджень типу випадок-контроль, переважно, з більш ніж одного центру або дослідницької групи.
- II-iii Докази, отримані за кілька часових рядів, з втручанням або без нього. Значні результати неконтрольованих експериментів (таких як введення лікування пеніциліном в 1940х роках) також можуть відноситися до цього рівня доказовості.
- III Думки авторитетних фахівців, засновані на клінічному досвіді, описових дослідженнях або звітах експертних комітетів.
- IV Доказів недостатньо у зв'язку з проблемами методології (наприклад, розмір вибірки або довжина і повнота наглядової періоду, або конфліктність доказів).

