

**Latvijā biežāk sastopamo audzēju  
primārā un metastāžu terapija**

**Ādas ļaundabīgs audzējs (C44)**

**ALGORITMI**

Autori: Asoc. prof. Dace Baltiņa,  
Asoc. prof. Haralds Plaudis,  
Dr. Dace Bogorada - Saukuma

### **Tekstā lietotie saīsinājumi**

KUS = klīniskā universitātes slimnīca

RS = reģionālā slimnīca

SPKC = slimību profilakses un kontroles centrs

RAKUS = Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca

LOC = Latvijas Onkoloģijas centrs

MRI = magnētiskās rezonanses izmeklējums

5-FU = pieci-fluorouracils

Hh transmisija = starainā transmisija

FDA = pārtikas un zāļu administrācija (ASV)

HPV = humānais papilomas vīruss

HIV = humānais imūndeficīta vīruss

## Ievads

Latvijā ik gadus ar ļaundabīgiem ādas audzējiem (C44) saslimst vairāk nekā 1000 cilvēku. Visā pasaulē un arī Latvijā par ādas audzējiem tradicionāli uzskata nemelanomatozos ādas audzējus - ādas bazālo šūnu karcinomu jeb bazaliomu un plakanšūnu karcinomu. Ievērojami retāk sastopami tādi ādas ļaundabīgie audzēji kā ādas melanoma (nedaudz virs 200 gadījumiem gadā) un ādas Merkela šūnu audzēji (SPKC publiski pieejamās datubāzēs tie pat netiek uzrādīti), kurus parasti neiekļauj biežāk sastopamo ādas ļaundabīgo audzēju kopā. Nosacīti pie ādas ļaundabīgiem veidojumiem pieskaitāmas arī dažādu lokalizāciju audzēju metastāzes ādā. Šajā sadaļā tiks aplūkota visbiežāk sastopamo ādas audzēju – bazaliomas un plakanšūnu karcinomas ārstēšana, neiekļaujot diagnostiku un dinamisko novērošanu.

Lēmumu par morfoloģiski pierādītas ādas bazaliomas vai plakanšūnu karcinomas terapiju pieņem multidisciplinārs konsīlijs kādā no specializētajām ārstniecības iestādēm (RAKUS, P.Stradiņa KUS, Liepājas RS, Daugavpils RS), kurā noteikti piedalās ķirurgs, radiologs terapeits un onkologs ķīmijterapeits, jo pastāv izvēles iespējas starp ķirurģisku, staru vai medikamentozu terapiju.

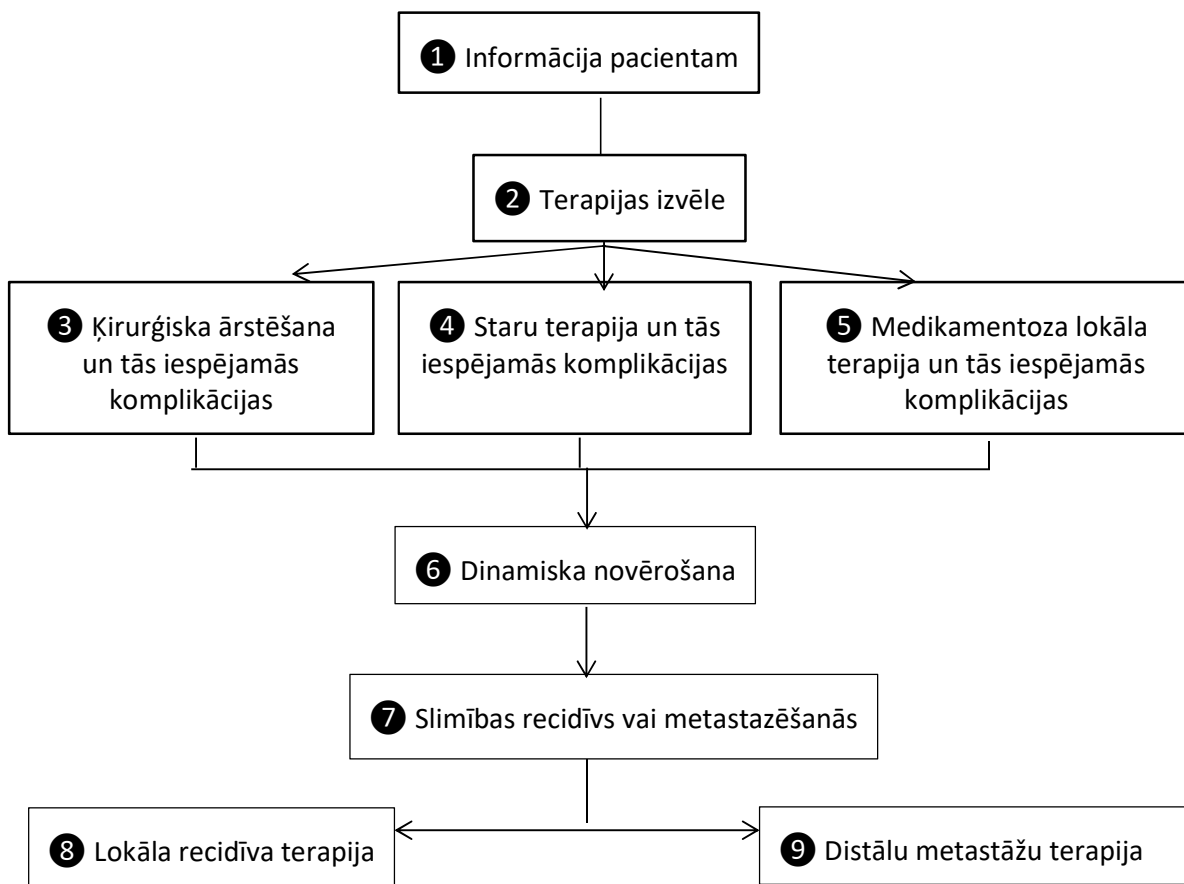
Plānojot operāciju, ja veidojums atrodas uz sejas vai galvas matainajā daļā, pacients konsultējams pie sejas un žokļu ķirurga. Ādas melanomu operāciju, kiretāžu, kriodestrukciju vai lāzērdestrukciju veic ķirurgs vai sejas un žokļu ķirurgs pēc tam, kad slimību jau ir diagnosticējuši onkologi ķīmijterapeiti, ģimenes ārsti vai citi speciālisti.

Staru terapijas laikā pacientu novēro un konsultē radiologs terapeits, kurš arī lemj par starojuma dozām un apstarošanas režīmu. Apstarošanu veic kādā no specializētajām ārstniecības iestādēm, kurās ir starošanas aparatūra un sertificēti speciālisti (RAKUS, P.Stradiņa KUS, Liepājas RS un Daugavpils RS).

Ja konsīlijā lemts par terapiju ar lokāli lietojamiem medikamentiem, tad tos, saskaņā ar konsīlija lēmumu var ordinēt un pacientu novērot onkologs ķīmijterapeits, ģimenes ārsts. Sistēmisko medikamentozu terapiju ordinē un pacientu novēro onkologs ķīmijterapeits.

Pēc pabeigtas bazaliomas vai ādas plakanšūnu vēža terapijas pacienta dinamisko novērošanu turpina ģimenes ārsts, vajadzības gadījumā konsultējoties ar onkologu ķīmijterapeitu vai ķirurgu.

## Morfoloģiski pierādītas ādas bazaliomas ārstēšana



## 1 Informācija pacientam

Jebkuram pacientam neatkarīgi no viņa vecuma un dzimuma jāsaprot ultravioletā starojuma (gan dabīgā, gan mākslīgā) potenciāli karcinogēnā (vēža attīstību veicinoša) ietekme uz ādu. Tādēļ jāievēro drošības pasākumi, uzturoties saulē, kā arī jāatturas no solāriju apmeklējuma. Ādas bazaliomas visbiežāk attīstās saulei atklātās ķermeņa daļās (galva, kakls, rokas un kājas), tādēļ būtisks ir ne tikai ķermeni sedzošs apģērbs un cepure, bet arī pretapdeguma krēmu lietošana. Latvijā iedzīvotājiem visintensīvākais saules starojums vasarās ir laikā no 10.00 līdz apmēram 15.00, un šajā laikā vajadzētu, vai nu ierobežot ilgstošu uzturēšanos saulē vai atbilstoši apģērbties (ķermeni sedzošs viegla dabīga auduma apģērbs, cepure ar platām malām un saulesbrilles) un atklātajām ķermeņa daļām uzklāt saules pretapdeguma krēmu.

Bazaliomu risks būtiski palielinās pēc periodiskas intensīvas apsaulošanās, kamēr ādas plakanšūnu audzējiem noteicošā ir kumulatīvais saules starojums mūža garumā<sup>i</sup>. Pacientiem ar jau pārslimotu bazaliomu ir lielāks risks saslimt atkārtoti. Novērots, ka apmēram 40% gadījumu slimības atkārtošanās sagaidāma tuvāko piecu gadu laikā<sup>ii,iii</sup>. Vislielākais risks mūža gaitā saslimt ar bazaliomu ir gaišādainiem un dabīgi gaišmatainiem cilvēkiem, kuriem ir tendence uz vasarraibumu veidošanos un kuri saulē drīzāk apdeg, nevis vienmērīgi iedeg. Tāpat pie palielināta riska faktoriem minami atkārtoti saules apdegumi bērnībā; darbs vai brīvā laika pavadīšanas veids atklātā saulē (jūrnieki, laukstrādnieki, šoferi u.tml.), imūnsistēmas darbības nomākums (HIV infekcija vai AIDS, imūnsupresīvu medikamentu lietošana), ģenētiski pārmantotas slimības (piemēram, *xeroderma pigmentosum*, Gorlina jeb bazālo šūnu nēvusu sindroms, albīnisms), bazalioma personīgajā vai ģimenes anamnēzē; apstarošana anamnēzē; saules aizsargkrēmu nelietošana, uzturoties saulē un solāriju apmeklēšana. Lai arī bazaliomas vairumā gadījumu attīstās pēc 50 gadu vecuma, piesardzība jāievēro visa vecuma cilvēkiem, jo bazaliomas mēdz attīstīties arī jaunāka gadagājuma personām.

Apmēram divās trešdaļās gadījumu bazaliomas recidīvs attīstās pirmo trīs gadu laikā pēc pabeigtās terapijas<sup>iv</sup>. Visbiežāk recidīvā bazaliomas uz auss, plakstiņiem, galvas matainās daļas un deguna. Tuvāko piecu gadu laikā atkārtotas bazaliomas attīstības risks ir apmēram 45%<sup>v</sup>. Bazaliomas attāla (distāla) metastazēšanās sastopama ļoti reti, kaut arī pēdējā pusgadsimtā šādu gadījumu skaits pieaug. Biežākās distālās metastazēšanās vietas<sup>vi</sup> ir limfmezgli (53%), plaušas (33%), kauli (20%) un zemādas audi (11%). Cilvēkiem pēc pārslimotas bazaliomas biežāk nekā veselīem indivīdiem iespējama gan atkārtotas bazaliomas attīstība citviet uz ķermeņa, kā arī citu lokalizāciju audzēju attīstība. Tādējādi rūpīgi jāseko ne tikai savai ādai, bet arī citām patoloģiskām pārmaiņām vai sūdzībām, lai grieztos pēc

padoma. Izmantojiet valsts piedāvātās skrīninga un Zaļā koridora iespējas savlaicīgai vēža diagnostikai.

Tas, ko mēs redzam uz ādas, ir tikai aisberga virsūdens daļa, jo slimība bieži vien izplatās plašākā zonā zem ādas. Tādēļ arī terapija jāizvēlas atkarībā no slimības recidivēšanās riska, kas vislielākais ir tieši bazaliomām uz sejas, kakla vai rumpja. Katrai no ārstēšanas metodēm (ķirurģiska ārstēšana, apstarošana, lokāla terapija ar medikamentiem) ir savas priekšrocības un trūkumi. Lūdziet ārstu jūs ar tām iepazīstināt un kopīgi izlemjat terapijas plānu. Bazaliomas ir samērā lēni un mazāk agresīvi augoši ādas audzēji, taču, tos nediagnosticējot un nesākot ārstēt savlaicīgi, pastāv lielāks kosmētiskā defekta un slimības recidivēšanās risks. Bazaliomas distāli metastazē ļoti reti, taču, arī lokāli augot var skart kaulus un smadzenes. Slimība ļoti reti mēdz metastazēt distāli, tādēļ sistēmiska adjuvanta jeb profilaktiska medikamentoza terapija pēc sākotnējās ārstēšanas (ķirurģiskas ārstēšanas, apstarošana) nav nepieciešama.

Pārmaiņas ādā (nesāpīgs ilgstoši nedzīstoši pušumi, miesaskrāsas ādas pacēlums vai mezgliņš ar vaļņveidīgām maliņām, perlamutrveidīgs ādas veidojums, kas viegli asiņo pie minimālas traumatizācijas) noteikti parādāmas ģimenes ārstam, kurš veikts veidojuma pārbaudi un *zaļā koridora* ietvaros paātrinātā kārtā nosūtīs jūs pie speciālista (ķirurga) uz kādu no ārstniecības iestādēm (RAKUS, P.Stradiņa KUS, Liepājas RS vai Daugavpils RS).

## 2 Terapijas izvēle

Klīnisku aizdomu gadījumā obligāti veicama diagnozes citoloģiska vai morfoloģiska verifikācija. Šādās situācijas ģimenes ārsts vai nu pats veic citoloģiskā materiāla paņemšanu vai sūta pacientu to veikt pie speciālista (ķirurga, sejas un žokļu ķirurga vai onkologa ķīmijterapeita).

Pacientu ar citoloģiski vai morfoloģiski pierādītu bazaliomu ģimenes ārsts *zaļā koridora* ietvaros paātrinātā kārtā sūta pie speciālista (ķirurga, sejas un žokļu ķirurga), kurš pacientu tālāk nosūta uz konsīliju (kurā piedalās ķirurgs, radiologs terapeits un onkologs ķīmijterapeits), lai lemtu par terapijas taktiku.

## 3 Ķirurģiska ārstēšana un tās iespējamās komplikācijas

Ķirurģiska ārstēšana sevī ietver dažādas metodes – ekscīziju, kiretāžu, kriodestrukciju, lāzerdestrukciju. Terapijas mērķis ir likvidēt pilnīgi visu veidojumu veselo audu robežās, tā panākot optimālu kosmētisko rezultātu, un mazinot lokāla recidīva un metastazēšanās risku. Īpaši tas sakāms par pacientiem ar sejas vai galvas un kakla daļas audzējiem.

Standartterapijas metode ir ķirurģiska ekscīzija<sup>vii</sup> ar 4 mm atkāpi veselos audos un griezuma līniju pārbaudi. Kiretāža ar elektroekscīziju, kriodestrukcija un lāzērdestrukcija ir vienas no biežākām ablācijas metodēm pacientiem ar zema riska virspusējām bazaliomām. Ķirurģiskās metodes ir kontraindicētas pacientiem ar audzēja šūnām griezuma līnijās, ja nav iespējama reekscīzija. Tāpat šīs metodes nebūs piemērotas pacientiem ar multifokālām bazaliomām vai audzējiem kosmētiski nozīmīgās vietās, kur rētas var radīt nopietnu estētisku defektu. Ar visām šīm metodēm piecgadu izveseļošanās sagaidāma vairāk nekā 90% gadījumu. Bazaliomu ablāciju veic ķirurgi vai sejas un žokļu ķirurgi.

Augsta riska bazaliomām vispiemērotākā būtu Moza mikroķirurģiskā metode, kad audzēju ekscidē pa kārtām, katru kārtu pārbaudot mikroskopā, vai nav atlikušas vēža šūnas. Tā kā Latvijā nav attiecīgu sertificētu speciālistu, tad Moza ķirurģija netiek praktizēta kā valsts apmaksāts pakalpojums. Kā alternatīva Moza mikroķirurģiskajai metodei var tapt izmantota ekscīzija ar pilnīgu cirkulāru perifērisko un dziļo malu mikroskopisku pārbaudi operācijas laukā<sup>viii</sup>.

Kiretāža ir piemērota maziem virspusējiem vai nodulāriem veidojumiem līdz 6 mm diametrā. Kiretāža nav piemērota plakstiņu, lūpu, nazolabiālām bazaliomām, kā arī bazaliomām uz deguna, ap acīm un ausīm un matainās ķermeņa daļās, jo tām pastāv liels lokālās recidivēšanās risks. Brūce dzīst vidēji 4-6 nedēļas nereti atstājot hipo- vai hiperpigmentētu atrofisku vai hipertrofisku rētu.

Krioterapija ir bazaliomas iznīcināšana ar šķidro slāpekli ļoti zemā temperatūrā (tumoricidālā līmenī). Krioterapija būtu indicēta pacientiem ar multiplām bazaliomām, vecākiem pacientiem, vai cilvēkiem, kuriem blakusslimību dēļ nav iespējama operācija. Metode ir kontraindicēta pacientiem ar zināmu aukstuma alerģiju, krioglobulinēmiju, kriofibrinogēmiju vai trombocitopēniju. Pacients brīdināms, ka dažas dienas pēc procedūras parādīsies brūce, kas rūpīgi kopjama ar ziepēm un ūdeni. Recidīva risks ir lielāks nekā pēc apstarošanas. Krioterapiju veic ķirurgi, onkologi ķīmijterapeiti, kuriem ir pieredze darbā ar šķidro slāpekli.

Iespējamās problēmas, saistītas ar bazaliomas ķirurģisku ārstēšanu ir sekundāra brūces infekcija, abscess, asiņošana, hematoma, operācijas rētas problēmas (sāpes, savilkuma sajūta, kosmētisks defekts), operācijas brūces atvēršanās šuvju insuficiences dēļ. Ķirurgam pacients ne tikai jābrīdina par iespējamām komplikācijām, bet arī jānodrošina skaidrojošais darbs un ārstēšana.

#### **4 Staru terapija un tās iespējamās komplikācijas**

Staru terapija piemērojama pacientiem, kuriem nav iespējams veikt ķirurģisku ārstēšanu, kā arī paliatīvos nolūkos pacientiem ar plašiem neoperējamiem veidojumiem, ar zema, vidēja vai augsta riska bazaliomām.

Pie augsta riska bazaliomām pieskaitāmas bazaliomas sejas centrālajā daļā, uz plakstiņiem vai uzacu zonā, periorbitālā apvidū, uz lūpām, zoda, žokļa apvidū, uz ausīm un ap ausīm, uz dzimumorgāniem, pēdām un plaukstām, ja to lielākais šķērsizmērs pārsniedz 6 mm. Tāpat pie augsta riska bazaliomām pieskaitāmas bazaliomas uz pieres, vaigiem, galvas matainās daļas vai apakšstilbu priekšējās virsmas, ja to izmērs pārsniedz 10 mm diametrā. Vēl pie augsta riska bazaliomām pieskaitāmas bazaliomas uz rumpja un ekstremitātēm, ja to izmērs pārsniedz 20 mm. Tās ir arī bazaliomas ar izplūdušām robežām, perineirālu augšanu, infiltratīvi sklerotizējošas bazaliomas, kā arī audzēju pacientiem ar zināmu imūnsupresiju vai bazaliomas recidīvu. Lai pārlicinātos par perineirālo augšanu, veicama MRI.

Apstarošanai parasti ir nedaudz sliktāks kosmētiskais efekts, un arī brūce dzīst lēnāk. Terapijas ilgums parasti ir 3 nedēļas. Apstarošanu var veikt arī paliatīvos nolūkos pie ļoti plaši izplatītām un neoperējamām bazaliomām. Piec gadu dzīvildzes biežums ir > 90%<sup>ix</sup>.

Apstarošanu (tuvfokusa rentģenterapiju vai distances gamma terapiju) saskaņā ar konsilija lēmumu veic sertificēts radiologs terapeits specializētajās iestādēs (RAKUS, P.Stradiņa KUS, Liepājas RS, Daugavpils RS), kurās ir starošanas iekārtas un sertificēti speciālisti. Lēmumu par starojuma dozām, apstarošanas metodi un režīmu pieņem radiologs terapeits.

Bazaliomas apstarošana arī var radīt virkni komplikāciju, kas var dažādiem cilvēkiem izpausties atšķirīgā intensitātē un apjomā. Pie starošanas komplikācijām minami staru dermatīts, sāpes, nieze, apsārtums un iekaisums starojuma zonā, alopecija, ādas atrofija, teleangiektāzijas, pastiprināta starojuma apvidus jutība uz saules stariem, staru nekroze (ļoti reti). Pacients informējams par šādu komplikāciju iespējamību un to novēršanu un ārstēšanu. Par staru terapijas radītām komplikācijām vēlama konsultācija ar radiologu terapeitu.

#### **5 Medikamentoza lokāla terapija un tās iespējamās komplikācijas**

Pacientiem, kuriem dažādu iemeslu dēļ nav piemērojama operācija vai staru terapija, virspusējas bazaliomas var ārstēt ar topiskiem līdzekļiem (5-FU ziede, 5% imikvimoda ziede, fotodinamiska terapija), pat ja to izārstēšanas potenciāls ir mazāks. Topiskā terapija ar medikamentiem indicēta tikai zema riska bazaliomām.

Pie zema riska bazaliomām pieskaitāmas bazaliomas sejas centrālajā daļā, uz plakstiņiem vai uzacu zonā, periorbitālā apvidū, uz lūpām, zoda, žokļa rajonā, uz ausīm un ap



ausīm, uz dzimumorgāniem, pēdām un plaukstām, ja to lielākais šķērsizmērs ir mazāks par 6 mm. Tāpat pie zema riska bazaliomām pieskaitāmas bazaliomas uz pieres, vaigiem, skalpa vai apakšstilbu priekšējās virsmas, ja to izmērs ir mazāks 10 mm diametrā. Vēl pie zema riska bazaliomām pieskaitāmas bazaliomas uz rumpja un ekstremitātēm, ja to izmērs ir mazāks par 20 mm.

Imikvimoda ziede indicēta pacientiem ar bazaliomām uz rumpja, kakla vai ekstremitātēm (izņemot plaukstas un pēdas), ja to izmērs nepārsniedz 2 cm. Ārstēšanās kurss parasti ir 6 nedēļas pa 5 dienām nedēļām. Pacients brīdināms, ka pēc 8 stundām ziede nomazgājama ar ziepēm un tīru ūdeni. Izārstēšanas potenciāls ir mazāks nekā pēc operācijas. Sistēmisks pārskats un metaanalīze par 22 pētījumiem parādīja, ka pēc 12 nedēļu terapijas ar imikvimodu, pilnīga remisija novērota 86,2% gadījumu<sup>x</sup>. Kāds prospektīvs pētījums parādījis, ka piecgadu bezrecidīva periods pacientiem ar virspusēju bazaliomu bijis 85%.<sup>xi</sup> Joprojām diskusiju avots ir imikvimoda lietošana bazaliomām uz sejas, tādēļ šie jautājumi rūpīgi pārrunājami ar pacientu.

Zema riska mazām bazaliomām iespējama arī fotodinamiska terapija. Tās kosmētiskais efekts ir labāks nekā pēc kritoterapijas un recidīva biežums pirmo 5 gadu laikā - aptuveni līdzīgs<sup>xii</sup>. Fotodinamisko terapiju Latvijā veic tikai daži speciālisti kā maksas pakalpojumu.

Lokālās medikamentozās terapijas radītās blaknes var būt lokāls ādas kairinājums, iekaisums, sāpes, rētas un dzišanas problēmas. Pacienti ļoti rūpīgi jāiepazīstina ar ziedes lietošanu (pēc cik stundām āda ir jānotīra!), jo šo terapiju pacients visbiežāk veic pats mājas apstākļos. Arī šajos gadījumos blakņu terapija būtu jāveic tam ārstam, kurš šo terapiju nozīmēja.

Onkologa ķīmijterapeita ordinēto terapiju ar lokāli lietojamiem līdzekļiem var uzraudzīt arī ģimenes ārsts.

## **6 Dinamiskā novērošana**

Pēc pabeigtas sākotnējās terapijas bazaliomas pacienta turpmāko dinamisko novērošanu veic ģimenes ārsts (skatīt Dinamiskās novērošanas algoritmus). Pacientu dinamiskā novērošana pēc recidīva vai metastāžu ārstēšanas nav stingri reglamentēta un visu nosaka klīniskā situācija.

## **7 Slimības recidīvs vai metastazēšanās**

Apmēram divās trešdaļās gadījumu bazaliomas recidīvs attīstās pirmo trīs gadu laikā pēc pabeigtās terapijas<sup>xiii</sup>. Visbiežāk recidīvā bazaliomas uz auss, plakstiņiem, skalpa un deguna. Tuvāko piecu gadu laikā atkārtotas bazaliomas attīstības risks ir apmēram 45%<sup>xiv</sup>.

Literatūras pārskats<sup>xv</sup> kopš 1947. gada parādīja, ka vidējais slimības recidīva biežums pirmajos 5 gados pēc primāras bazaliomas kiretāžas un elektroekscīzijas bija 7,7%. Savukārt retrospektīvs pētījums<sup>xvi</sup> par 2 314 bazaliomas pacientiem norādīja, ka recidīvs pēc 5 gadiem attīstījās 13,2% pacientu pēc bazaliomas kiretāžas un elektroekscīzijas, turklāt zema riska lokalizācijām recidīvs attīstījās 9,5%, bet augsta riska – 16,3% gadījumu. Tāpat nozīme bija arī bazaliomas izmēram: recidīva risks bija 8,5% bazaliomām līdz 5 mm diametrā, un 19,8% audzējiem virs 20 mm.

Ģimenes ārsts, konstatējot bazaliomas recidīvu, pacientu diagnozes verificācijai un tālākās terapijas taktikas izlemšanai sūta pie speciālista, kurš savukārt nepieciešamības gadījumā nozīmē papildus izmeklējumus un sūta pacientu uz konsīliju (ķirurgs, radiologs terapeits, onkologs ķīmijterapeits) tālākās terapijas taktikas lemšanai, jo iespējamās gan dažādas metodes, gan to kombinācija.

## **8 Lokāla recidīva terapija**

Pie lokālizplatītas bazaliomas pieskaitāmi gadījumi, kad audzējs ir ieaudzis pieguļošos audos, lokalizējas uz plakstiņa vai acs iekšējā kaktiņā, pacientam bijuši vairāki recidīvi pēc iepriekšējas ķirurģiskas un/vai staru terapijas. Metastāzes limfmezglos vai attālos orgānos klasificējami kā metastātiski gadījumi.

Lielas vai recidivējošas bazaliomas terapija ir kompleksa, iesaistot tiklab ķirurģiskās metodes, tā arī staru terapiju, imūnterapiju un ķīmijterapiju<sup>xvii</sup>. Vismodegibs pa 150 mg dienā ir pirmais mērķterapijas medikaments, kas bloķētu defektīvos Hh transmisijas (starainās transmisijas) ceļus un ko ASV FDA ir atļāvusi lietot pieaugušajiem ar metastātisku bazaliomu vai pacientiem, kuru slimība atkārtojās pēc ķirurģiskas ekscīzijas, vai kuriem dažādu iemeslu dēļ nav piemērojama arī staru terapija<sup>xviii,xix</sup>, taču Latvijā šo medikamentu pagaidām valsts nekompensē. Ideālā gadījumā recidivējošas bazaliomas ārstēšanu vajadzētu sākt ar Moza operāciju, kas šobrīd Latvijā nav pieejama, tamdēļ rekomendē atkārtotas veidojumu ekscīzijas ievērojot iepriekš minētās atkāpes veselo ausu robežās.

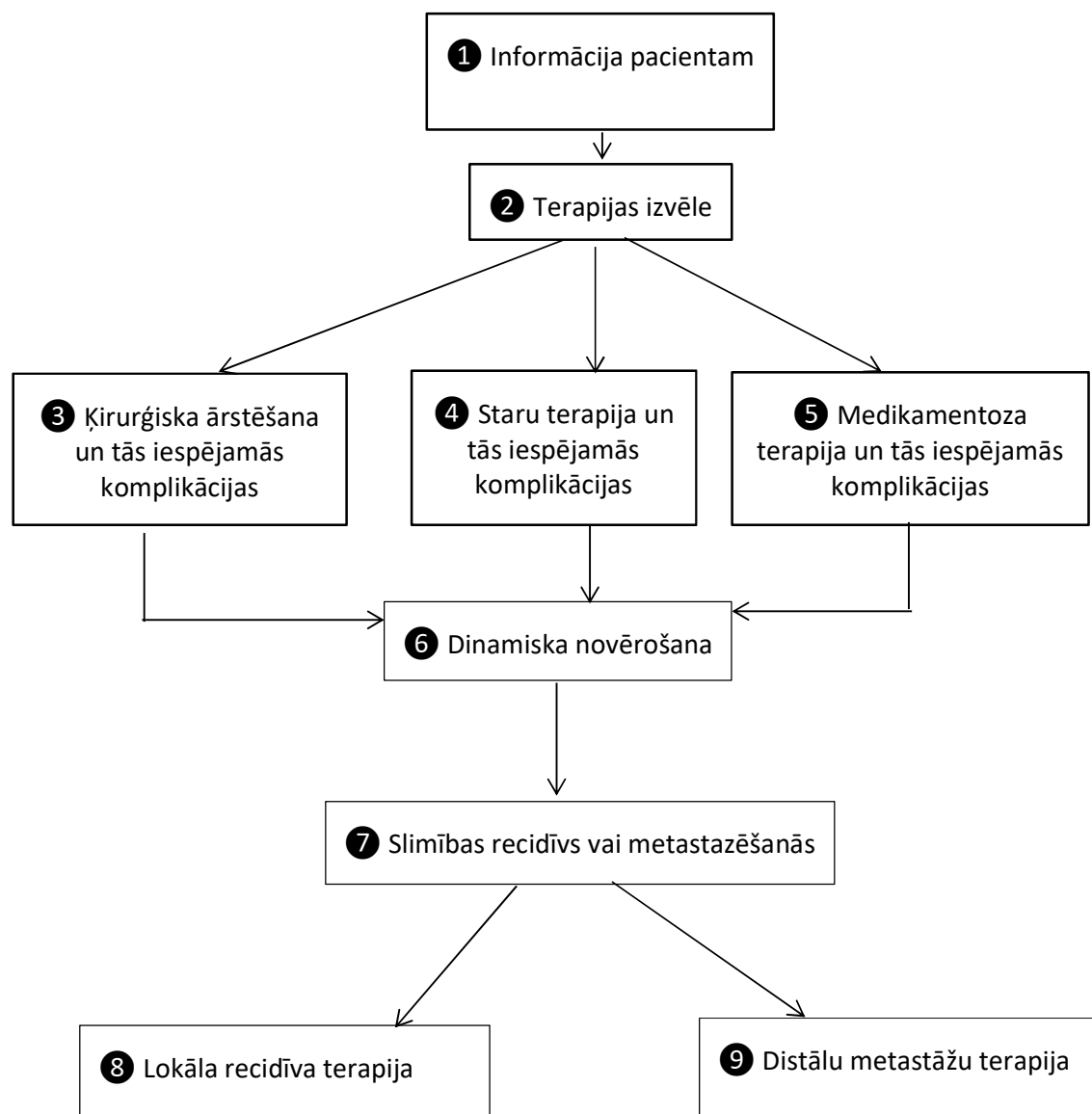
ASV FDA ir reģistrējusi vēl vienu medikamentu lokāli recidivējušas bazaliomas ārstēšanai pēc nesekmīgas operācijas vai apstarošanas – Sonidegib. Gan Vismodegiba, gan Sonidegiba efektivitāti ierobežojošs faktors ir rezistence, kā to parāda pētījums, kurā pēc nesekmīgas terapijas ar Vismodegibu pacienti terapiju turpināja ar Sonidegibu.<sup>xx</sup>

Līdzšinējie pētījumi par lokālizplatītas vai metastātiskas bazaliomas terapiju ar metotreksātu, bleomicīnu, vinkristīnu, 5-FU, ciklofosfamīdu, daktinomicīnu vai toijomicīnu pārliecinošu efektivitāti neuzrādīja.

## 9 Distālu metastāžu terapija

Bazaliomas distāla metastazēšanās sastopama ļoti reti, kaut arī pēdējā pusgadsimtā šādu gadījumu skaits pieaug. Kopš 1927. gada līdz 2011. gadam pavisam medicīniskajā literatūrā dokumentēti 364 šādi gadījumi, no kuriem vairāk nekā 80% - laikā pēc 1960. gada<sup>xxi</sup>. Biežākās distālās metastazēšanās vietas ir limfmezgli (53%), plaušas (33%), kauli (20%) un zemādas audi (11%). Vēsturiski metastātiskas bazaliomas prognoze bija ļoti slikta, un vidējā dzīvildze sastādīja 8-10 mēnešus. Kāds nesens pētījums par 10 secīgiem metastātiskas bazaliomas gadījumiem parādīja, ka saņemot mūsdienīgu terapiju ar Hh inhibitoriem, vidējā dzīvildze sasniedz 7,3 gadus<sup>xxii</sup>. Pacientiem slimības terminālās stadijās vai ar citu terminālu slimību pieļaujama paliatīva terapija un novērošana. Tādējādi distāli metastātiskas bazaliomas terapija var ietvert tiklab ķirurģisku ārstēšanu un apstarošanu, tā arī terapiju ar Hh inhibitoriem (Vismodegibs, Sonidegibs).

## Morfoloģiski pierādītas ādas plakanšūnu karcinomas ārstēšana



## 1 Informācija pacientam

Ādas plakanšūnu karcinoma ir agresīvāka par bazaliomu un mēdz metastazēt arī distāli. Plakanšūnu karcinoma nedaudz biežāk attīstās vīriešiem, un tā dominējoši attīstās vecāka gadagājuma cilvēkiem. Slimība biežāk skar gaišādainus cilvēkus, un te svarīgs ir kumulatīvais (dzīves laikā uzkrātais) ultravioletais apstarojums visa mūža garumā un daudz mazākā mērā konkrētas saules apdeguma epizodes. Ādas plakanšūnu audzēji parasti aug lēni, bet iespējama to destruktīva augšana un diseminācija. Metastazēšanās risks ir lielāks pacientiem, kam plakanšūnu audzējs attīstījies lūpās, mutes gļotādā, uz rētaudu fona un pacientiem ar imūnsupresiju, piemēram, pēc orgānu transplantācijas.

Agrīni atklātu un ārstētu plakanšūnu ādas vēzi turpat 95% gadījumu iespējams izārstēt. Savukārt šī audzēja profilakse ietver izvairīšanos no ultravioletajiem stariem (gan dabīgajiem, gan mākslīgajiem), smēķēšanas un policikliskajiem ogļūdeņražiem. Tāpat svarīgi ir nekavējoties griezties pie ārsta, ja pamanāt uz ādas aizdomīgu veidojumu (ilgstoši nedzīstošs pušums, ādas apsārtums ar zvīņošanu vai mitrošanu, ādas sabiezējums). Plakanšūnu ādas vēzis ir saistīts arī ar noteiktiem HPV (humānā papilomas vīrusa) apakštipiem. Vairums ādas plakanšūnu audzēju attīstās saulei atklātajās ķermeņa daļās. Vēl pie riska momentiem minami hronisks ādas iekaisums, rētaudi, imūnsistēmas nomākums, HPV infekcija, smēķēšana un ādas audzēji gan personīgi, gan ģimenē.

Pie nosacītām riska grupām pieskaitāmi cilvēki ar gaišu ādu, acīm un matiem, personas, kas darba apstākļu dēļ ilgstoši ir spiestas uzturēties saulē (jūrnieki, laukstrādnieki), smēķētāji, pacienti ar zināmu imūnsistēmas nomākumu (HIV, AIDS, limfomas, pēc imūnsupresīvas terapijas), cilvēki pēc orgānu transplantācijas. Regulāra ādas apskate teju vai obligāti nepieciešama pacientiem ar aktīnisko keratozi un ādas vēzi personīgā anamnēzē.

Pamanot uz ādas aizdomīgu veidojumu, kas bez īpašām sūdzībām pastāv jau ilgāku laiku (vairākas nedēļas), vērsieties pie sava ģimenes ārsta, kurš *zaļā koridora* ietvaros paātrinātā kārtā nosūtīs jūs pie speciālista (ķirurga vai sejas un žokļu ķirurga) diagnozes precizēšanai un ārstēšanai.

## 2 Terapijas izvēle

Terapijas iespējas ir vairākas. Būtisks rādītājs terapijas izvēlei ir audzēja iespējamais recidivēšanās vai metastazēšanās risks.

Pie zema recidivēšanās riska ādas plakanšūnu audzējiem pieskaitāmi veidojumi ar skaidri izteiktām robežām uz rumpja un ekstremitātēm (izņemot plaukstas, pēdas, elkoņus, potītes, nagus un apakšstilbu priekšējo virsmu), ja tie mazāki par 20 mm, uz vaigiem, pieres, galvas matainās daļas un apakšstilbu priekšējās virsmas, ja tie mazāki par 10 mm, sejas

centrālajā daļā, uz plakstiņiem, uzacīm, periorbitālajā apvidū, uz deguna, lūpām, zoda, žokļiem, ausim un periaurikulārajā zonā, plaukstām, pēdām un dzimumorgāniem, ja tie ir mazāki par 6 mm.

Pie augsta recidivēšanās riska ādas plakanšūnu audzējiem pieskaitāmi atkārtoti audzēji, audzēji ar vāji izteiktām robežām un strauji augoši, vāji diferencēti ar perineirālu augšanu, pacientiem ar zināmu imūnsupresiju, kā arī uz rumpja un ekstremitātēm (izņemot plaukstas, pēdas, elkoņus, potītes, nagus un apakšstilbu priekšējo virsmu), ja tie lielāki par 20 mm, uz vaigiem, pieres, galvas matainās daļas un apakšstilbu priekšējās virsmas, ja tie lielāki par 10 mm, sejas centrālajā daļā, uz plakstiņiem, uzacīm, periorbitālajā apvidū, uz deguna, lūpām, zoda, žokļiem, ausim un periaurikulārajā zonā, plaukstām, pēdām un dzimumorgāniem, ja tie ir lielāki par 6 mm.

Ādas plakanšūnu karcinomu iespējams ārstēt ar dažādām metodēm vai to kombināciju. Pacientu ar citoloģiski vai morfoloģiski jau pierādītu plakanšūnu karcinomu ģimenes ārsts sūta pie speciālista (ķirurga, sejas un žokļu ķirurga), kurš pacientu tālāk nosūta uz konsīliju (kurā piedalās ķirurgs, radiologs terapeits un onkologs ķīmijterapeits), lai lemtu par terapijas taktiku.

### 3 Ķirurģiska ārstēšana un tās iespējamās komplikācijas

Terapijas mērķis ir pilnīga lokāla ekscīzija (nepieciešamības gadījumā arī reģionālo limfmezglu izņemšana un apstarošana), lai mazinātu recidivēšanās risku. Audzēja ķirurģiskā ekscīzija ir vispiemērotākā metode, un to veic ar 4-6 mm atkāpi makroskopiski veselo audu robežās. Mazākus veidojumus ekscidē ar elipsveida griezienu līdz tauku slānim. Lielāki veidojumi (>2 cm) ekscidējami veselo audu robežās (ar 1 cm atkāpi), brūci nepieciešamības gadījumā slēdzot ar transplantātu. Rezekcijas malu patoloģisks izmeklējums ticami palielina piecgadu bezrecidīva perioda garumu līdz pat 91% gadījumu.<sup>xxiii</sup>Brūce parasti dzīst samērā ātri, un tai ir arī pieņemams kosmētiskais efekts. Operāciju iespējams veikt gan ambulatoriski, gan lielāka apjoma operācijas stacionāra apstākļos. Operācijas un kiretāžu veic ķirurgi vai sejas un žokļu ķirurgi ar pieredzi ādas audzēju ārstēšanā.

Kiretāža ar sekojošu elektroekscīziju piemērota tikai maziem virspusējiem audzējiem ar zemu recidivēšanās risku. Brūce dzīst lēni un var atstāt kosmētisku defektu. Metode savā ziņā ir akla, jo nav iespējams novērtēt griezuma līnijas. Tā nav piemērota sejas vidusdaļas audzējiem.

Krioterapija iespējama pacientiem ar ļoti maziem audzējiem, multipliem audzējiem, vecāka gadagājuma cilvēkiem, kuri atsakās no ekscīzijas vai tā dažādu iemeslu dēļ nav iespējama. Tā nav piemērota pacientiem ar augsta riska plakanšūnu karcinomām. Krioterapiju

veic ķirurgi, sejas un žokļu ķirurgi, kuriem ir pieredze darbā ar šķidro slāpekli ādas audzēju ārstēšanā.

Plakanšūnu ādas vēža ķirurģisko ārstēšanu saskaņā ar konsīlija lēmumu veic ķirurgs, vai sejas un žokļu ķirurgs ambulatoriski vai stacionāra apstākļos atkarībā no situācijas. Ideālā gadījumā šīs operācijas veic speciālisti jau ar pieredzi ādas audzēju ārstēšanā.

Novērtējot morfoloģisko materiālu, lai arī biežāk sastopama nekā pacientiem ar bazaliomu, perineirāla, limfātiska un vaskulāra invāzija parasti norāda uz agresīvāku audzēju.<sup>xxiv</sup> Pacientiem ar augsta riska plakanšūnu ādas audzējiem ideālā gadījumā būtu piemērojama Moza mikroķirurģija, kas Latvijā šobrīd nav pieejama kā valsts kompensēta manipulācija, jo Latvijā nav attiecīgi sertificēti Moza ķirurgi.

Sentinelmezgla jeb sargmezgla biopsija būtu veicama visiem pacientiem, kuriem tiek plānota reģionālo limfmezglu izoperēšana vai adjuvanta (profilaktiska) to apstarošana. Pacientiem ar pozitīviem sargmezgliem ir lielāks slimības recidivēšanās un distālas metastazēšanās risks<sup>xxv</sup>

Iespējamās ķirurģiskās terapijas komplikācijas ir sekundāra brūces infekcija, abscess, asiņošana, hematoma, operācijas rētas problēmas (sāpes, savilkuma sajūta, kosmētisks defekts), operācijas brūces atvēršanās sakarā ar šuvju insuficienci. Ķirurgam pacients ne tikai jābrīdina par iespējamām komplikācijām, bet arī jānodrošina skaidrojošais darbs un ārstēšana.

#### **4 Staru terapija un tās iespējamās komplikācijas**

Ādas plakanšūnu karcinomas ir mazāk jutīgas pret staru terapiju nekā ādas bazaliomas. Apstarošana kā sākumterapijas metode būtu rezervējama tikai mazām labi norobežotām karcinomām, gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem, kuriem ķirurģiska operācija ir kontrindicēta.

Staru terapiju iespējams veikt ar distances starojumu, retāk tuvfokusa rentgenstarojumu. Latvijā biežāk veic 3D konformālo staru terapiju un intensitātes modulēto apstarošanu, lai precīzāk apstarotu pašu audzēju un mazāk ciestu apkārtējie veselie audi. Ja klīniski atrasti palielināti reģionālie limfmezgli, staro arī tos.

Staru terapija ir dārgāka, ilgāka, ar lēnāku brūces dzīšanu un sliktāku kosmētisko efektu. Adjuvanta (pēc operācijas) apstarošana indicēta pacientiem ar perineirālu audzēja augšanu, lielo nervu iesaisti, metastāzēm limfmezglos vai intrakraniālu augšanu.

Apstarošanu saskaņā ar konsīlija lēmumu veic sertificēts radiologs terapeits specializētajās iestādēs (RAKUS, P.Stradiņa KUS, Liepājas RS, Daugavpils RS), kurās ir starošanas iekārtas un sertificēti speciālisti. Lēmumu par starojuma dozām, apstarošanas metodi un režīmu pieņem radiologs terapeits.

Apstarošana var radīt virkni komplikāciju, kas var dažādiem cilvēkiem izpausties atšķirīgā intensitātē un apjomā. Pie staru terapijas komplikācijām minami staru dermatīts, sāpes, nieze, apsārtums un iekaisums starojuma zonā, alopēcija, ādas atrofija, teleangiektāzijas, pastiprināta starojuma apvidus jutība uz saules stariem, staru nekroze (ļoti reti). Pacients informējams par šādu komplikāciju iespējamību un to novēršanu un ārstēšanu. Pacients ar staru terapijas radītām komplikācijām noteikti konsultējams pie radiologa terapeita.

## **5 Medikamentoza terapija un tās iespējamās komplikācijas**

Sistēmisku ķīmijterapiju ar 5-FU, cisplatīnu, kapecitabīnu, metotreksātu, bleomicīnu vai doksorubicīnu ordinē pacientiem ar lokālizplatītu slimību, kad nav iespējama operācija vai apstarošana, kā arī pacientiem ar metastātisku audzēju. Diemžēl ķīmijterapijas efektivitāte ir visai ierobežota.

Šībrīža pieredze un pētījumu apjoms ir ierobežots, lai droši rekomendētu epidermālā augšanas faktora inhibitorus, piemēram, cetuksimabu.<sup>xxvi</sup> Ādas plakanšūnu vēža sistēmisko terapiju veic tikai sertificēts onkologs ķīmijterapeits.

## **6 Dinamiskā novērošana**

Pacientu ar plakanšūnu ādas vēzi pēc terapijas pabeigšanas dinamiski novēro ģimenes ārsti atbilstoši Algoritmam par dinamisko novērošanu. Pacientiem pēc recidīva vai metastāžu terapijas dinamisko novērošanu veic atbilstoši klīniskajai situācijai, proti, atkarībā no tā vai pacientam ir lokāls slimības recidīvs vai ir attīstījušās distālas metastāzes. Jebkurā gadījumā pacientu ar slimības recidīvu (lokālu vai distālu) ģimenes ārsts sūta pie speciālista uz to ārstniecības iestādi, kur veikta sākotnējā slimības ārstēšana un tālāko novērošanu veic atbilstoši speciālistu vai konsilija ieteikumam pēc recidīva vai metastāžu terapijas pabeigšanas.

## **7 Slimības recidīvs vai metastazēšanās**

Ādas plakanšūnu karcinomas metastazēšanās risks ir atkarīgs no audzēja lokalizācijas un bioloģiskajiem rādītājiem. Jo audzējs ir lielāks un dziļāks, jo lielāks ir metastazēšanās risks. Tāpat šis risks ir lielāks audzēju recidīva gadījumos. Novērots, ka pacientiem ar perineirālu audzēja izplatību lokāla recidīva risks ir 47%, reģionālo limfmezglu metastazēšanās risks ir 35%, bet distālas metastazēšanās risks – 15%<sup>xxvii</sup>. Savukārt no visiem histoloģiskiem variantiem potenciāli lielākais metastazēšanās risks novērots desmoplastiskām ādas plakanšūnu karcinomām<sup>xxviii</sup>. Pie paaugstināta metastazēšanās riska lokalizācijām pieder



ādas plakanšūnu karcinomas uz plaukstām, lūpas, ausīm un dzimumlocekļa<sup>xxix</sup>. Bouena slimība un Keirā eritroplāzija praktiski nemetastazē, taču, transformējoties par ļaundabīgu invazīvu karcinomu, diseminācijas risks pieaug. Būtisks prognozes rādītājs ir audzēja invāzijas dziļums. Novērots, ka audzēji, kas ieaug līdz 2 mm parasti nemetastazē, savukārt audzēji, kuru invāzijas dziļums ir no 2 mm līdz 6 mm metastazē 4,5% gadījumos, bet dziļāk par 6 mm – 15%. Tādējādi līdz 2 mm bieži audzēji pieskaitāmi zema riska kategorijai, 2-6 mm – vidēja un > 6 mm augsta riska audzējiem<sup>xxx</sup>. Par 2 cm mazāku audzēju recidīva risks ir 7,4%, bet metastazēšanās risks – 9,1%, kamēr par 2 cm lielāku audzēju recidivēšanās risks ir 15,2%, bet metastazēšanās risks – 30,3%. Perineirāla invāzija saistīta ar 47,2% recidīva un 47,3% metastazēšanās risku. Labi diferencētu audzēju recidivēšanās risks ir 13,6%, bet metastazēšanās – 9,2%. Vāji diferencētiem audzējiem risks ir attiecīgi 28,6% un 32,8%<sup>xxxi</sup>. Kopumā prognoze ir ļoti laba ar vidējo piec gadu dzīvildzi virs 90%. Neveiksmīgas sākotnējās terapijas gadījumos 75% no recidīviem attīstās pirmo divu gadu laikā un 95% - pirmo piecu gadu laikā<sup>xxxii</sup>. Lokālā metastazēšanās parasti skar reģionālos limfmezglus, bet distālās metastāzes – plaušas, aknas, smadzenes, ādu vai kaulus<sup>xxxiii</sup>. Desmit gadus ilgā kohortu pētījumā<sup>xxxiv</sup> par 985 pacientiem novērots, ka distālās metastazēšanās risks kopumā ir 3,7%, bet slimību saistāmu nāves gadījumu īpatsvars – 2,1%. Vidēja piec gadu dzīvildze pacientiem ar reģionālām metastāzēm ir 25-35%, bet desmit gadu dzīvildze – mazāk nekā 20%. Savukārt pacientiem ar distālām metastāzēm piec gadu dzīvildze ir mazāka nekā 10% gadījumos<sup>xxxv</sup>.

Slimības recidīva vai metastāžu gadījumos ģimenes ārsts pacientu sūta pie speciālista – ķirurga, sejas un žokļu ķirurga, onkologa ķīmijterapeita un tālāk, visticamāk, multidisciplinārais konsīlijs lems par optimālo terapijas taktiku.

## 8 Lokāla recidīva terapija

Sistemātisks pārskats<sup>xxxvi</sup> par 12 novērojuma pētījumiem parādīja, ka pēc ķirurģiskas ekscīzijas (1 144 pacientiem) lokāla recidīva risks svārstījās no 0 līdz 15% ar vidējo apkopoto recidīva risku 5,4% (95% CI 2,5 – 9,1%). Lokāla recidīva ārstēšanai vispiemērotākā būtu Moza operācija, kas Latvijā pagaidām nav pieejama. Iespēju robežās veicama atkārtota ekscīzija veselo audu robežās vai staru terapija.

Sistēmisks pārskats<sup>xxxvii</sup> par 7 novērojuma pētījumiem par kopumā 761 pacientu ar invazīvu ādas plakanšūnu karcinomu, secināja, ka apkopotais vidējais recidīva risks pēc ārējās apstarošanas bija 6,4% (95% TI 3,0 – 11,0%).

## 9 Distālu metastāžu terapija

Metastātisku slimību ārstē, veicot lokālu re-ekscīziju, apstarošanu un/vai medikamentozu terapiju. Pacientiem obligāti rekomendējama aizsargāšanās no saules, lietojot pienācīgu apģērbu un saules aizsargkrēmus.

Ādas plakanšūnu vēža sistēmisku ķīmijterapiju<sup>xxxviii</sup> ar cisplatīnu, 5-FU, kapecitabīnu, metotreksātu, bleomicīnu vai doksorubicīnu ordinē pacientiem ar lokālizplatītu slimību, kad nav iespējama adekvāta ķirurģiska terapija vai apstarošana, kā arī pacientiem ar metastātisku audzēju. Diemžēl šo metožu efektivitāte ir visai ierobežota. Epidermālā augšanas faktora receptoru nomākšana ir viens no iespējamiem metastātiska ādas plakanšūnu vēža sistēmiskās terapijas veidiem. Pētījumu vēl ir maz, un tie attiecas pamatā uz cetuksimabu un erlotinibu.

- 
- <sup>i</sup> Armstrong BK, Kricger A: The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63: 8-18
- <sup>ii</sup> Robinson JK. Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study. *Cancer* 1987; 60:118.
- <sup>iii</sup> Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, et al. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. *JAMA* 1992; 267:3305
- <sup>iv</sup> Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, et al: Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 315-328.
- <sup>v</sup> Marghoob A, Kopf AW, Bart RS, et al: Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 22-28.
- <sup>vi</sup> Wysong A, Aasi SZ, Tang JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011. *JAMA Dermatol.* 2013;149:615-616.
- <sup>vii</sup> Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD003412.
- <sup>viii</sup> NCCN clinical guidelines. Basal Cell Skin Carcinoma, version 1.2020., October 24, 2019.
- <sup>ix</sup> Neville JA, Welch E, Leffell DJ. Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4:462-469.
- <sup>x</sup> Roozeboom MH, Arits AH, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *Br J Dermatol.* 2012;167:733-756.
- <sup>xi</sup> Bath-Hextal, Ozolins M., Armstrong S.G. et al. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal cell carcinoma: a multicenter, non-inferiority , randomised, controlled trial//*Lancet Oncol* 2014; 15: 95-105.
- <sup>xii</sup> Wang H, Xu Y, Shi J et al. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis.//*Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015; 31: 44-53.
- <sup>xiii</sup> Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, et al: Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 315-328.
- <sup>xiv</sup> Marghoob A, Kopf AW, Bart RS, et al: Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 22-28.
- <sup>xv</sup> Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. J Long term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 315–28.
- <sup>xvi</sup> Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: curettage–electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 720–6.
- <sup>xvii</sup> 6 Robinson JK: Use of a combination of chemotherapy and radiation therapy in the management of advanced basal cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 770-774.
- <sup>xviii</sup> Kasper M, Jaks V, Hohl D, et al: Basal cell carcinoma – molecular biology and potential new therapies. *J Clin Invest* 2012; 122: 455-463.
- <sup>xix</sup> Regulatory watch: leading hedgehog inhibitor submitted for approval as skin cancer drug. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 802-803.

- 
- <sup>xx</sup> Danial C, Sarin K.Y., Oro A.E., Chang A.L. An investigator-initiated open-label trial of sonidegib in advanced basal cell Cancer patients resistant to vismodegib//*Clin Cancer Res* 2016; 22: 1325-1329.
- <sup>xxi</sup> Wysong A, Aasi SZ, Tang JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011. *JAMA Dermatol.* 2013;149:615-616.
- <sup>xxii</sup> Danial C, Lingala B, Balise R, et al. Markedly improved overall survival in 10 consecutive metastatic basal cell carcinoma patients. *Br J Dermatol.* 2013;169:673- 676.
- <sup>xxiii</sup> Griffiths R.W., Feeley K., Suvarna S.K. Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasive squamous cell cancer of the skin: assesment in a minimum 5 year follow-up study after conventional excisional surgery//*Br J Plastic Surgery* 2002: 55: 287-292.
- <sup>xxiv</sup> NCCN Guidelines. Squamous cell skin carcinoma. Version 1.2020, October 2, 2019.
- <sup>xxv</sup> Durham A.B., Lowe L., Malloy K.M. et al.//Sentinel lymph node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck//*JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142: 1171-1176.
- <sup>xxvi</sup> NCCN Guidelines. Squamous Cell Skin Cancer. Version 1.2020., October 2, 2019.
- <sup>xxvii</sup> Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE,et al: Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1984; 148: 542-547.
- <sup>xxviii</sup> Petter G, Haustein UF: Squamous cell carcinoma of the skin–histopathological features and their significance for the clinical outcome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 37-44.
- <sup>xxix</sup> Dinehart SM, Pollack SV: Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip. An analysis of twenty-seven cases. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 241-248.
- <sup>xxx</sup> Khanna M, Fortier-Riberdy G, Smoller B et al. Reporting tumour thickness for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Cutan Patol.* 2002; 29: 321-323.
- <sup>xxxi</sup> Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26:976-990.
- <sup>xxxii</sup> Ibid.
- <sup>xxxiii</sup> Johnson T, Rowe DE, Nelson BR et al. Squamous carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26: 467-484.
- <sup>xxxiv</sup> Cranmer LD, Engelhardt C, Morgan SS. Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncologist.* 2010; 15: 1320-1328.
- <sup>xxxv</sup> Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001; 344:975.
- <sup>xxxvi</sup> Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 347:f6153.
- <sup>xxxvii</sup> Ibid.
- <sup>xxxviii</sup> Cranmer LD, Engelhardt C, Morgan SS. Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncologist* 2010; 15:1320.