

Przypadek raka podstawnocomórkowego skóry — jak leczyć, gdy chirurg już nic nie może?

Case of skin basal cell carcinoma — how to treat, when surgeon no longer can?

Magdalena Ciężyńska¹, Paulina Szczęśna², Joanna Narbutt^{3,4}, Aleksandra Lesiak^{3,4}

¹Oddział Chorób Rozrostowych, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

²Oddział Chemioterapii Nowotworów z Pododdziałem Chemioterapii Jednego Dnia – Klinika Chemioterapii Nowotworów, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

³Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁴Dermoklinika, Centrum Medyczne s.c., Łódź

STRESZCZENIE

Rak podstawnocomórkowy (BBC, *basal cell carcinoma*) jest najpowszechniej występującym nowotworem, stanowiącym niemal 80% wszystkich niemelanocytowych raków skóry (NMSC, *non melanoma skin cancers*). Typowo rozwija się w lokalizacjach szczególnie ekspozowanych na działanie promieniowania słonecznego, głównie na twarzy. Mimo, iż BCC rzadko powoduje przerzuty odległe, nowotwór ten w stadium miejscowego zaawansowania może naciekać i niszczyć otaczające tkanki, w tym również struktury kostne, powodując znaczne defekty kosmetyczne.

Leczenie chirurgiczne BCC, umożliwiające radykalne wycięcie zmiany z pełną diagnostyką histopatologiczną, powinno być rozpatrywane jako terapia pierwszego rzutu. Pozostałe metody leczenia obejmują techniki ablacyjne oraz metody zachowawcze polegające na zastosowaniu farmakoterapii miejscowej, terapii fotodynamicznej, radioterapii czy chemioterapii. Przy wyborze strategii leczenia należy wziąć pod uwagę cechy nowotworu, jego rozmiar, lokalizację, czy stopień zaawansowania, ale również akceptowalny efekt kosmetyczny oraz utrzymanie dotychczasowej sprawności zajętej okolicy ciała.

W pracy opisano przypadek 70-letniego chorego z rozpoznaniem BCC w stadium miejscowego zaawansowania, u którego zastosowanie leczenia chirurgicznego oraz radioterapii nie przyniosło długotrwałej korzyści klinicznej.

Forum Derm. 2017; 3: 2, 58–62

Słowa kluczowe: rak podstawnocomórkowy skóry, miejscowa złośliwość, vismodegib

ABSTRACT

Basal cell carcinoma (BCC) is rarely metastatic skin cancer, that represents 80% of all non-melanoma skin cancers (NMSC). Typically, BCC lesions are mainly located on sun exposed skin areas such as face. Although BCC is very rarely metastasis it could affect and damage neighboring tissues causing significant cosmetic defects. Surgical operation that enables tumor resection with full histological diagnosis should be considered as a first-line treatment.

Other therapies include ablation techniques and no surgical procedures such as local pharmacotherapy, photodynamic therapy, radiotherapy and chemotherapy. It is important to take into account all factors such as tumor features, localization, acceptable aesthetic effect and ability to keep function of affected skin areas.

We describe a case of a 70-old year man patient with a diagnosis of locally malignant BCC, in which the use of surgical excision and radiation therapy did not result in a long-term clinical benefit.

Forum Derm. 2017; 3: 2, 58–62

Key words: basal cell carcinoma, locally malignant, vismodegib

WSTĘP

Rak podstawnocomórkowy skóry (BCC, *basal cell carcinoma*) jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u osób rasy białej. W ostatnich dziesięcioleciach notuje

się stały wzrost zachorowalności na BCC, szczególnie wśród osób młodszych [1, 2]. Ten wolno rosnący guz pochodzenia naskórkowego charakteryzuje się miejscowym naciekami otaczających tkanek. Mimo, iż rzadko daje przerzuty (ryzyko

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak, prof. nadzw., Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź, e-mail: aleksandra.lesiak@umed.lodz.pl

przerzutowania < 0,1%) głównie do węzłów chłonnych, płuc, kości oraz wątroby, BCC może cechować się również agresywnym miejscowym przebiegiem, powodując deformację okolicznych tkanek miękkich a także chrząstek i kości, tworząc w ten sposób rozległe owrzodzenia [3–5].

Pomimo licznych badań, złożona etiopatogeneza raka podstawnomórkowego wciąż nie jest do końca poznana. Pewne jest, iż stanowi ona wypadkową czynników środowiskowych i genetycznych. Niepodważalny wpływ na rozwój BCC ma ekspozycja na promieniowanie słoneczne [6, 7–10], dlatego też większość ognisk tego guza lokalizuje się w obrębie skóry nieowłosionej głowy [9], szczególnie w górnej części twarzy, powyżej linii łączącej kąt ust z płatkami usznymi. Najrzadszą natomiast lokalizacją tych zmian jest skóra owłosiona głowy oraz górna część tułowia [6, 11]. Pojawienie się tych zmian w obrębie skóry nieekspozowanej na działanie promieniowania UV oraz u chorych z zespołami uwarunkowanymi genetycznie dały początek badaniom, których celem była analiza genetycznego podłoża tego nowotworu.

Leczenie BCC opiera się na metodach chirurgicznych oraz metodach niechirurgicznych (zachowawczych). Leczenie chirurgiczne umożliwiające dokonania radykalnego wycięcia zmiany przy pełnej diagnostyce histopatologicznej, powinno być rozpatrywane jako leczenie pierwszorzędowe. Techniki zachowawcze obejmują natomiast farmakoterapię miejscową, terapię fotodynamiczną, radioterapię oraz chemioterapię. Każda metoda leczenia wiąże się jednak z większym lub mniejszym ryzykiem nawrotu, dlatego przy wyborze strategii leczenia, należy wziąć pod uwagę cechy nowotworu, jego rozmiar, lokalizację czy stopień zaawansowania, ale również akceptowalny efekt kosmetyczny oraz utrzymanie dotychczasowej sprawności zajętej okolicy ciała [1].

Ostatni postęp w leczeniu BCC wynikał z lepszego poznania biologii, jak i mechanizmów patogenezy tego nowotworu. Wiązał się on z wprowadzeniem do lecznictwa nowych substancji dedykowanych pacjentom z zaawansowanym miejscowo BCC niespełniającym kryteriów leczenia chirurgicznego czy radioterapii oraz chorym z objawowym, przerzutowym BCC [12]. Wśród wprowadzonych substancji należy wymienić drobnocząsteczkowe inhibitory szlaku sygnałowego *sonic hedgehog* (SHH), takie jak wismodegib i sonidegib.

Pomimo dużej częstości występowania raka podstawnomórkowego wśród populacji polskiej, niniejsza praca przedstawia rzadki przypadek tego nowotworu przebiegający z szeroką rozległością zniszczeń tkanek miękkich twarzy wywołanych długotrwałym rozwojem schorzenia.

OPIS PRZYPADKU

70-letni mężczyzna skierowany został na konsultację dermatologiczną do Centrum Medycznego „Dermoklinika” w Łodzi w styczniu 2017 roku z rozpoznaniem *carci-*

noma basocellulare. W dotychczasowym wywiadzie chory zgłaszał powiększającą się od ponad 15 lat zmianę skórną okolicy skroniowej twarzy po stronie lewej, naciekającą kąt zewnętrzny oka, po raz pierwszy zdiagnozowaną jako BCC w 2004 roku. Przed rozpoczęciem leczenia promieniami, kilkakrotnie dokonano prób chirurgicznego usunięcia guza, które ze względu na szybkie nawroty, nie przyniosły oczekiwanych efektów zarówno terapeutycznych, jak i estetycznych. Obserwowany naciek poszerzał się, obejmując kolejne sąsiadujące struktury twarzy. W 2006 roku pacjent rozpoczął radioterapię konformalną promieniami X na obszar nacieku skóry głowy okolicy skroniowej lewej i lewego ucha. Zastosowano dawkę całkowitą 60 Gy w dawkach frakcjonowanych po 2 Gy uzyskując okresową częściową remisję guza. Ze względu na ponowną wznowę miejscową w 2012 roku dokonano kolejnego wycięcia raka skóry twarzy obejmującego obszerny fragment skóry o wymiarach 12 cm × 8 cm oraz całą małżowinę uszną. Jednocześnie powstały ubytek pokryty przeszczepem skóry pobranym z uda lewego. W wykonanym badaniu histopatologicznym stwierdzono dodatni margines wycięcia. Z uwagi na wyczerpanie możliwości radioterapeutycznych oraz chirurgicznych chorego leczono objawowo.

W chwili zgłoszenia do placówki „Dermokliniki” nastąpiła dalsza progresja zmian. W wykonanym badaniu TK twarzoczaszki i głowy uwidoczniono guz naciekający zewnętrzny kąt oka, całe ucho zewnętrzne lewe, kość skroniową i jarzmową po stronie lewej, mięsień prosty i boczny oka lewego oraz gruczoł łzowy lewy. Na skutek wyczerpania możliwości leczenia zarówno chirurgicznego, jak i radioterapeutycznego, chory został skierowany do Kliniki Chemioterapii Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi w celu kwalifikacji do leczenia systemowego wismodegibem (ryc.1).



Rycina 1. Pacjent w chwili kwalifikacji do leczenia wismodegibem

DYSKUSJA

Niemelanocytowe raki skóry (*non melanoma skin cancers*, NMSC) są najczęstszymi nowotworami należącymi do tej grupy, z czego rak podstawnokomórkowy stanowi aż 80% wszystkich diagnozowanych przypadków [13]. BCC jest nowotworem wykazującym niewielką i tylko miejscową złośliwość. Jego wzrost odbywa się kosztem otaczających go tkanek, poprzez rozbudowę macierzy komórkowej nowotworu [7, 10]. Choć rak ten charakteryzuje się powolnym wzrostem, zdarzają się również przypadki cechujące się agresywnym przebiegiem, głęboko naciekającym sąsiednie struktury, dającym wznowy, a także przerzuty do odległych narządów, najczęściej do węzłów chłonnych, płuc i kości [1, 14]. W dostępnym piśmiennictwie opisano do tej pory tylko kilkaset przypadków przerzutowych BCC, a skłonność do dawania odległych narządowych zmian przez ten nowotwór szacuje się zaledwie na około 0.0028–0,5% [14].

Rozpoznanie raka podstawnokomórkowego dokonuje się na podstawie badania histopatologicznego. Natomiast wśród pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym o wieloletnim przebiegu choroby z dużym prawdopodobieństwem naciekania tkanek głębokich, konieczne jest poszerzenie diagnostyki o badania obrazowe, takie jak TK (CT, *computed tomography*) lub MRI (*magnetic resonance imaging*) [2, 15–18]. Prawidłowa klasyfikacja BCC umożliwia właściwy dobór metody leczenia, która w danym konkretnym przypadku wykaże najlepszy potencjał terapeutyczny przy zachowanym akceptowalnym efekcie kosmetycznym i utrzymanych funkcjach zajętej okolicy anatomicznej. Wybór strategii leczenia uwarunkowany jest wieloma czynnikami dotyczącymi lokalizacji, wielkości, cech histologicznych zmiany, głębokości nacieku czy liczby ognisk. Istotnymi czynnikami są również indywidualne cechy pacjenta, takie jak jego wiek, stan ogólny w jakim się znajduje oraz jego sprawność [19]. Chirurgiczne wycięcie zmiany jest metodą najczęściej stosowaną. Odsetek pełnych wyleczeń przy zmianach pierwotnych i nawrotowych dla zabiegów chirurgicznych jest najwyższy wśród wszystkich stosowanych metod leczenia BCC [1, 6, 20]. Wg dostępnych danych zakłada się, że w przypadku guzów nieprzekraczających 2 cm, zastosowanie trzymilimetrowego marginesu bocznego pozwala uzyskać nawet 85% skutecznych resekcji. Poszerzenie natomiast marginesów do 4–5 mm i powyżej 5 mm zwiększa pewność całkowitego skutecznego wycięcia odpowiednio do 95% i powyżej 95% [1, 21–23]. Guzy powyżej 2 cm wymagają zastosowania szerszych marginesów wycięcia (2–5 mm dla zmian pierwotnych i 5–15 mm dla wycięcia wznowy guza) [1]. Szacuje się, iż nawroty BCC w tym samym miejscu zdarzają się rzadko i dotyczą mniej niż 2% przypadków. Jednak udział leczenia chirurgicznego zdecydowanie maleje w kolejnych rzutach choroby.

Technika mikrografii zaproponowana przez Mohsa jest najczęściej preferowana w przypadku dużych zmian nawrotowych umiejscowionych na twarzy [24]. Metoda ta opiera się na wieloetapowym wycięciu zmiany z zachowaniem wąskiego marginesu zdrowej tkanki, który bezpośrednio ocenia się pod względem obecności komórek nowotworowych [24]. Z kolei techniki ablacyjne znajdują zastosowanie głównie w przypadkach guzów powierzchniowych o niewielkich rozmiarach (do 3 cm) i niewielkim ryzyku nawrotu [1].

Radioterapia jest wskazana w przypadkach nieskuteczności tradycyjnych metod chirurgicznych, bądź też obecności przeciwwskazań do zastosowania tych metod. Pozytywne marginesy, zajęcie kości, nerwów czy chrząstek lub też rozległy naciek mięśni są wskazaniami do zastosowania radioterapii pooperacyjnej [25, 26]. Radioterapia stosowana na obszar twarzy jest zazwyczaj dobrze tolerowana, a ze względu na dobry efekt kosmetyczny zazwyczaj nie wymaga wykonania rekonstrukcji [2]. Najlepsze rezultaty estetyczne uzyskuje się stosując dawki frakcyjne 2–3 Gy [25, 26]. Wśród powikłań po zastosowaniu radioterapii wymienia się martwicę tkanek miękkich i kości, a także atrofię, przebarwienia skóry czy teleangiektazje. Stopień zaawansowania działań niepożądanych koreluje z wielkością zmiany [25, 26].

Postać miejscowo zaawansowana BCC obejmuje przypadki, w których progresja nowotworu spowodowała, iż standardowe metody leczenia są nieskuteczne lub też zastosowanie ich nie jest możliwe. Ograniczenia mogą wynikać z obecności zróżnicowanych czynników, takich jak niekorzystne umiejscowienie, podtyp histologiczny czy specyficzne dla indywidualnych pacjentów przeciwwskazania do zastosowania standardowych metod terapii. W omawianym przypadku mieliśmy do czynienia z obszerną zmianą umiejscowioną w obrębie „trudnej” lokalizacji jaką jest skóra nieowłosiona głowy. Zmiany obejmujące miejsca tak zwanego wysokiego ryzyka w postaci powiek, oka, ucha czy nosa są szczególnie trudne do leczenia [24]. Rozległość zmiany, istotna deformacja twarzy, niepowodzenie leczenia chirurgicznego i radioterapeutycznego oraz obecność kolejnych wznów w tym samym miejscu przemawiają za agresywną, miejscową postacią BCC. Miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy skóry po nieskuteczności leczenia operacyjnego, jak i radioterapeutycznego jest wskazaniem do kwalifikacji chorych do leczenia drobnocząsteczkowym inhibitorem szlaku sygnałowego *sonic hedgehog*. Od 1 stycznia 2017 roku w Polsce dostępny jest program lekowy NFZ umożliwiający włączanie do terapii wismodegibem chorych z przerzutowym BCC oraz pacjentów z zaawansowanym miejscowym rakiem podstawnokomórkowym, u których możliwości standardowego leczenia chirurgicznego oraz radioterapii nie mają zastosowania, bądź też ze względu na wyjściową nieoperacyjność zmiany lub indywidualne przeciwwskazania do zastosowania wspomnianych metod.

Szlak sygnałowy *sonic hedgehog* odgrywa istotną rolę w powstawaniu i rozwoju wielu typów nowotworów, również BCC. Pobudzenie tego szlaku poprzez białko SMO (ang. *Smoothed transmembrane protein*) prowadzi do aktywacji w jądrze komórkowym czynników transkrypcyjnych GLI (*Glioma-Associated Oncogene*) oraz indukcji genów szlaku *hedgehog*, odgrywających istotną rolę w proliferacji, przeżyciu oraz różnicowaniu komórek. Mechanizm działania wismodegibu polega na inhibicji białka SMO, prowadząc tym samym do zablokowania transdukcji sygnału przekazywanego szlakiem *Hedgehog* [12]. Na podstawie badań klinicznych, które doprowadziły do rejestracji wismodegibu stwierdzono, iż odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *overall response ratio*) dla pacjentów z zaawansowanym miejscowo BCC wyniósł 43% natomiast stabilizacja choroby (SD, *stable disease*) została stwierdzona u 38% pacjentów. Natomiast mediana całkowitego czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) wyniosła 9,5 miesiąca [27, 28]. Jak wykazują dane, oporność na leczenie wismodegibem spowodowana jest obecnością mutacji w genie *SMO*, która uniemożliwia prawidłowe przyłączenie się leku, upośledzając jego działanie [29, 30].

Warto ponadto wspomnieć, iż w 2012 roku Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zaaprobowwała kolejny po wismodegibie inhibitor szlaku sygnałowego *sonic hedgehog* — sonidegib. Lek ten stosowany jest również w postaci doustnych tabletek, wśród pacjentów z zaawansowanym BCC, u których przeciwwskazane bądź niemożliwe jest leczenie chirurgiczne i radioterapia. Profil toksyczności obu inhibitorów jest bardzo zbliżony i obejmuje pojawienie się skurczów i bólów mięśniowych, utratę włosów, zaburzenia smaku, zmęczenie, nudności, wymioty, utratę masy ciała, zmniejszenie apetytu, a w bardzo rzadkich przypadkach rabdomiolizę [12, 31].

PODSUMOWANIE

Rak podstawnomórkowy jest nowotworem zazwyczaj wolno rosnącym, który charakteryzuje się niskim stopniem złośliwości miejscowej. Jednak w wielu przypadkach, szczególnie przy kilkuletnim przebiegu choroby, może dojść do znacznego zaawansowania miejscowego z zajęciem ważnych narządów. Nigdy nie można przewidzieć dalszego przebiegu rozwoju BCC. Nowotwór ten może mieć przez lata przebieg stacjonarny, jak również może doprowadzić do szybkiej, rozległej infiltracji otaczających tkanek.

Leczenie chirurgiczne BCC, które umożliwia radykalne wycięcie zmiany z pełną diagnostyką histopatologiczną, powinno być rozpatrywane jako terapia pierwszego rzutu. Pozostałe metody leczenia obejmują techniki ablacyjne oraz metody zachowawcze polegające na zastosowaniu farmakoterapii miejscowej, terapii fotodynamicznej, radioterapii czy chemioterapii. Przy wyborze strategii leczenia należy wziąć

pod uwagę cechy nowotworu, jego rozmiar, lokalizację czy stopień zaawansowania, ale również akceptowalny efekt kosmetyczny oraz utrzymanie dotychczasowej sprawności zajętej okolicy ciała.

Ostatni postęp w leczeniu BCC wynikał z lepszego poznania biologii, jak i mechanizmów patogenezy tego nowotworu. Miejscowo zaawansowany rak podstawnomórkowy skóry po nieskuteczności leczenia operacyjnego, jak i radioterapeutycznego jest wskazaniem do kwalifikacji chorych do leczenia drobnocząsteczkowym inhibitorem szlaku sygnałowego *sonic hedgehog*, jakim są wismodegib i sonidegib. Mimo znacznej skuteczności obu tych leków u chorych z BCC, stwierdzana w badaniach oporność na stosowanie tych nowoczesnych terapii przemawia za koniecznością poszukiwania nowych metod leczenia i ciągłego doskonalenia terapii BCC.

PIŚMIENNICTWO

1. Pabiańczyk R, Cieślak K, Tuleja T. Metody leczenia raka podstawnomórkowego skóry. *Chirurgia Polska*. 2011; 13(1): 48–58.
2. Nejc D, Piekarski J, Pasz-Walczak G, et al. Rak podstawnomórkowy skóry — młody wiek chorych przyczyną wątpliwości diagnostycznych. *Onkol Pol*. 2002; 5: 179–181.
3. von Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1984; 10(6): 1043–1060, indexed in Pubmed: [6736323](#).
4. Snow SN, Sahl W, Lo JS, et al. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases. *Cancer*. 1994; 73(2): 328–335, indexed in Pubmed: [8293396](#).
5. Tilli CM, Van Steensel MAM, Krekels GAM, et al. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2005; 152(6): 1108–1124, doi: [10.1111/j.1365-2133.2005.06587.x](#), indexed in Pubmed: [15948971](#).
6. Riefenberger J, Ruzicka T. Rak podstawnomórkowy (BCC). In: Giliński W. ed. *Dermatologia Braun-Falco t.3*. Czelej, Lublin 2011: 1372–1380.
7. Jabłońska S, Najewski S. Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. PZWL, Warszawa 2005: 400–403.
8. Jochymowski C, Lesiak A, Słowik-Rylska M, et al. Ekspresja białka Ki-67 i β -kateniny w powierzchniowej i guzkowej odmianie raka podstawnomórkowego. *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2008; 25(5): 269–275.
9. Kapuśniak V, Dzimira S. Rak podstawnomórkowy. *Medycyna Weterynaryjna*. 2006; 62(3): 270–273.
10. Kerkela E, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases in tumor progression: focus on basal and squamous cell skin cancer. *Experimental Dermatology*. 2003; 12(2): 109–125, doi: [10.1034/j.1600-0625.2003.120201.x](#).
11. Daniel L, Leoniewski-Kmak K. Leczenie długotrwale rozwijającego się raka podstawnomórkowego skóry, niszczącego połowę twarzy – opis przypadku. *Współczesna Onkologia*. 2005(9): 440–442.
12. Charakterystyka produktu leczniczego Eryvedge®, ostatnia aktualizacja w dniu 16 lutego 2015 r. (aktualna). <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=paees/medicines/human/medicines/0026Q2/human> (9.06.2017).
13. Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR. Podręcznik onkologii klinicznej. PWN, Warszawa—Kraków 1994: 202–204.
14. Malone JP, Fedok FG, Belchis DA, et al. Basal cell carcinoma metastatic to the parotid: report of a new case and review of the literature. *Ear Nose Throat J*. 2000; 79(7): 511–515 518–519, indexed in Pubmed: [10935303](#).
15. 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(4): 1061–1069, indexed in Pubmed: [11240248](#).
16. Leibovitch I, McNab A, Sullivan T, et al. Orbital invasion by periocular basal cell carcinoma. *Ophthalmology*. 2005; 112(4): 717–723, doi: [10.1016/j.ophtha.2004.11.036](#), indexed in Pubmed: [15808267](#).
17. Meads SB, Greenway HT. Basal cell carcinoma associated with orbital invasion: clinical features and treatment options. *Dermatol Surg*. 2006;

- 32(3): 442–446, doi: [10.1111/j.1524-4725.2006.32088.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32088.x), indexed in Pubmed: [16640695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16640695/).
18. 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(2): 307–15; discussion 315, indexed in Pubmed: [16442061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16442061/).
 19. Lear JT, Corner C, Dziewulski P, et al. Challenges and new horizons in the management of advanced basal cell carcinoma: a UK perspective. *Br J Cancer.* 2014; 111(8): 1476–1481, doi: [10.1038/bjc.2014.270](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.270), indexed in Pubmed: [25211660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25211660/).
 20. Bath FJ. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Rev Abstract.* ; 2005.
 21. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991; 17(7): 574–578, indexed in Pubmed: [1860987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1860987/).
 22. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 1987; 123(3): 340–344, indexed in Pubmed: [3813602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3813602/).
 23. Kimyai-Asadi A, Alam M, Goldberg LH, et al. Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(3): 464–468, doi: [10.1016/j.jaad.2005.03.038](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.03.038), indexed in Pubmed: [16112354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16112354/).
 24. Telfer NR, Colver GB, Morton CA, et al. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008; 159(1): 35–48, doi: [10.1111/j.1365-2133.2008.08666.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08666.x), indexed in Pubmed: [18593385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18593385/).
 25. Wilder RB, Margolis LW. *Skin Cancer. Textbook of Radiation Oncology.* Leibel S. A. Philips TL, WB Sanders Company Philadelphia 1st ed.; 1998: 1165–79.
 26. Kian An, Morrison WH, Gorden AS. *Cutaneous carcinoma and melanoma in Clinical Radiation Oncology.* Gunderson LL, Tepper JE. 1st ed. Churchill Livingstone, Philadelphia: 563–576.
 27. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012; 366(23): 2171–2179, doi: [10.1056/NEJMoa1113713](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113713), indexed in Pubmed: [22670903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22670903/).
 28. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, et al. Long term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (aBCC): Final update (30 months) of pivotal ERIVANCE BCC study. *J Clin Oncol.* 2014; 32(suppl): 9013.
 29. Ridky TW, Cotsarelis G. Vismodegib resistance in basal cell carcinoma: not a smooth fit. *Cancer Cell.* 2015; 27(3): 315–316, doi: [10.1016/j.ccell.2015.02.009](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.02.009), indexed in Pubmed: [25759014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25759014/).
 30. Pricl S, Cortelazzi B, Dal Col V, et al. Smoothed (SMO) receptor mutations dictate resistance to vismodegib in basal cell carcinoma. *Mol Oncol.* 2015; 9(2): 389–397, doi: [10.1016/j.molonc.2014.09.003](https://doi.org/10.1016/j.molonc.2014.09.003), indexed in Pubmed: [25306392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25306392/).
 31. Charakterystyka produktu leczniczego sonidegib – odomzo . [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Summary_for_the_public/human/002839/WC500192969.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002839/WC500192969.pdf); (9.06.2017).