



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών  
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**«ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΩΝ, ΚΛΙΝΙΚΩΝ,  
ΔΕΡΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΚΑΙ  
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ ΤΟΥ  
ΒΑΣΙΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ»**

**Δημήτριος Κ. Σγούρος**  
**Δερματολόγος – Αφροδισιολόγος**

**Διδακτορική διατριβή**

**Αθήνα**  
**Οκτώβριος 2021**

*Στην οικογένειά μου και στους δασκάλους μου...  
...για την Ελένη, την Έρση και τον Κώστα*

## Ημερομηνίες

1. **Ημερομηνία αιτήσεως:** 23/09/2015 (Αρ. Πρωτ. 1516001960)
2. **Ημερομηνία ορισμού 3μελούς συμβουλευτικής επιτροπής:**  
10/11/2015 (Αρ. Πρωτ. 1516007156)
3. **Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 20/1/2016 (Αρ. Πρωτ.: 1248/19-1-2021, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ)
4. **Ημερομηνίες κατάθεσης προόδων:**
  - 1<sup>η</sup> πρόοδος: 28/07/2017 (Αρ. Πρωτ.: 1617035374)
  - 2<sup>η</sup> πρόοδος: 07/09/2018 (Αρ. Πρωτ.: 1819000641)
  - 3<sup>η</sup> πρόοδος: 07/07/2021 (Αρ. Πρωτ.: 47475/7-7-2021)
5. **Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής:** 21/7/2021
6. **Ημερομηνία ορισμού 7μελούς εξεταστικής επιτροπής:** 30/7/2021
7. **Ημερομηνία παρουσίασης της διδακτορικής διατριβής ενώπιον της 7μελούς εξεταστικής επιτροπής:** 6/10/2021

## **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή**

**Αλέξανδρος Κατούλης (Επιβλέπων)**

**Καθηγητής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας**

**Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**Ιωάννης Παναγιωτίδης**

**Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής**

**Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**Δημήτριος Ρηγόπουλος**

**Καθηγητής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας**

**Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**


**Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών**

**Γεράσιμος Σιάσος**

Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Αθηνών

## Ὄρκος του Ιπποκράτη

### Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,  
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ  
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ  
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ἩΓΗΣΑΣΘΑΙ  
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
Ν ἸΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΧΡΕΛΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ἙΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ἸΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
ΕΕΙΝ ἈΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,  
ἩΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ἈΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ  
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΛΟΙΠΗΣ ἈΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ  
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ  
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ἘΡ  
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ἈΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ  
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ  
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ, ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ  
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ  
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὈΜΟΙΟΣ ΔΕ ΟΥ  
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ἈΓΝΩΣ Δ  
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ἈΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ἈΝ ΕΣΩ,  
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ  
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ  
ΗΣ ΤΕ ἈΛΛΗΣ ΚΑΙ ἈΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ἈΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Ἀ Δ' ἈΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,  
Ἡ ἸΔΩ, Ἡ ἈΚΟΥΣΩ, Ἡ ΚΑΙ ἈΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ Β  
ΙΟΝ ἈΝΘΡΩΠΩΝ, Ἀ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ  
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ἈΡΡΗΤΑ ἩΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
ΙΑΥΤΑ, ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ  
Ἀ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π  
ΔΣΙΝ ἈΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ  
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα διδακτορική διατριβή έλαβε χώρα στα πλαίσια της συνεργασίας μου ως Ακαδημαϊκός Υπότροφος με τη Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ στο ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ».

Δεν θα μπορούσα επομένως να μην ευχαριστήσω από καρδιάς το Διευθυντή της Κλινικής και Καθηγητή 1<sup>ης</sup> βαθμίδας της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, κο Αλέξανδρο Κατούλη για τη στήριξη, την καθοδήγηση και την επίβλεψη της μελέτης. Ο κος Κατούλης αποτελεί δάσκαλο για εμένα προσωπικά από την περίοδο της ειδικότητας μου στο ΑΤΤΙΚΟΝ. Έχω την τιμή να είμαι συνεργάτης και φίλος του και αυτό είναι ακόμη σημαντικότερο από τους τίτλους. Δάσκαλοι με το ήθος και τις γνώσεις του κου Κατούλη τιμούν την ιδιότητα του ιατρού.

Επίσης, ειλικρινείς από καρδιάς ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω προς τον Καθηγητή κο Δημήτριο Ρηγόπουλο, παλαιότερο διευθυντή της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής και νυν της Α' Πανεπιστημιακής Κλινικής στο Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός» για την ανιδιοτελή βοήθειά του όλα αυτά τα χρόνια προς εμένα, καθώς είναι ο άνθρωπος που μου άνοιξε την πόρτα της επιστημονικής συνεργασίας με την Ιατρική Σχολή. Ο κος Ρηγόπουλος αποτελεί μια διαρκή πηγή έμπνευσης και δυναμισμού με το επιστημονικό του κύρος και τις γνώσεις του για εμένα προσωπικά και για κάθε νέο ιδιαίτερα Δερματολόγο – Αφροδισιολόγο.

Μιας και η ειδικότητα της Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας δεν μπορεί να υπάρξει μόνη χωρίς την υποστήριξη της Παθολογικής Ανατομικής θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ προς τον Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ και διευθυντή του Β' Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ στο ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ» κο Ιωάννη Παναγιωτίδη για την ειλικρινή βοήθειά του προς εμένα και τις πολύτιμες γνώσεις του.

Στην πορεία των χρόνων θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Καθηγητή μου στην περίοδο της ειδικότητάς μου κο Νικόλαο Σταυριανέα για τις γνώσεις που μας χάρισε.

Σημαντική βοήθεια χωρίς την οποία θα ήταν δύσκολη η έγκαιρη ολοκλήρωση αυτής της μελέτης μου πρόσφεραν οι αγαπημένοι μου φίλοι και συνάδελφοι Δερματολόγοι κκ Σοφία Θεοτοκόγλου, Μελίνα Θεοφίλη, Γιώργος Κόκκαλης και Ευτυχία Κίτσιου, τους οποίους ευχαριστώ πολύ.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Παθολογοανατόμο κα Βασιλεία Δαμάσκου Επιμελήτρια Α' στο Β' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ για τη βοήθειά της στο κομμάτι των ιστολογικών εικόνων του κειμένου.

Πολύτιμη ήταν η βοήθεια των καλών φίλων και συναδέλφων Αναπληρωτών Καθηγητών Δερματολογίας της Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ κας Ζωής Απάλλα και κου Αιμίλιου Λάλλα τους οποίους ευχαριστώ πολύ από καρδιάς.

Οι άνθρωποι που με μύησαν στο γοητευτικό κόσμο της Δερματοσκόπησης ήταν ο σπουδαίος Καθηγητής Δερματολογίας της Ιατρικής Σχολής της Νάπολι κος Giuseppe Argenziano και η Καθηγήτρια Δερματολογίας της Ιατρικής Σχολής της Τεργέστης κα Iris Zalaudek, στο πλευρό των οποίων εκπαιδεύτηκα σε αυτό το αντικείμενο. Εύχομαι κάθε νέος επιστήμονας να έχει την τύχη να έχει τόσο λαμπρές πηγές έμπνευσης και τους χρωστώ ευγνωμοσύνη.

Τέλος δεν θα μπορούσα να μην αναφερθώ στον πρώτο και σπουδαιότερο δάσκαλο μου που με ενέπνευσε να γίνω Δερματολόγος, τον πατέρα μου, Κώστα Π Σγούρο, Δερματολόγο – Αφροδισιολόγο, ο οποίος διακριτικά και σταθερά είναι στο πλευρό μου όλα αυτά τα χρόνια και στη γυναίκα μου Έρση Βλάχου, Ιατρό Γαστρεντερολόγο για την κατανόησή της και την υποστήριξή της. Η οικογένειά μας είναι η δύναμή μας και η στήριξη μπορεί να φαντάζει αυτονόητη, αλλά αυτό δεν αλλάζει καθόλου την ανάγκη μου να τους πω ένα μεγάλο ευχαριστώ.

Κλείνοντας - και ας φαίνεται στερεότυπο - θα ήθελα να ευχαριστήσω κάθε ασθενή και συνάδελφο – εργαζόμενο στο ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ» στο Χαϊδάρι για την αναντικατάστατη αλληλεπίδραση, η οποία μας διαμορφώνει ως επαγγελματίες και ανθρώπους.



## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Κ ΣΓΟΥΡΟΥ**

**Όνοματεπώνυμο:** Δημήτριος Σγούρος  
**Πατρώνυμο:** Κωνσταντίνος  
**Ημερομηνία γεννήσεως:** 4 Οκτωβρίου 1979  
**Τόπος γεννήσεως:** Αθήνα, Ελλάδα  
**Email:** dimitris.sgouros.dermatology@gmail.com  
disgo79@gmail.com  
**Ξένες Γλώσσες:** Αγγλικά (Cambridge Proficiency ),  
Γερμανικά (Goethe Zertifikat B1),  
Ιταλικά.

### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

**1997-2004:** Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης  
**02/2004:** Πτυχίο Ιατρικής Σχολής (Βαθμός : Λίαν Καλώς)  
**04/2004:** Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος  
**06/2004 – 11/2005:** Υπηρεσία υπαίθρου στο Π.Ι Κονιστρών Ευβοίας και στο ΓΝ –  
ΚΥ Κύμης Ευβοίας  
**02/2006 – 11/2006:** Ιατρός στο Ναυτικό Θεραπευτήριο του Κ.Ε. Πόρος κατά τη  
στρατιωτική θητεία στο Πολεμικό Ναυτικό  
**01/2007 – 01/2008:** Ειδικευόμενος Ιατρός Εσωτερικής Παθολογίας στην Παθολογική  
Κλινική του ΓΝ – ΚΥ Καλαβρύτων Αχαΐας  
**01/2008 – 05/2011:** Ειδικευόμενος Ιατρός Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας στη  
**Β' Δερματολογική Πανεπιστημιακή Κλινική του ΠΓΝ  
«ΑΤΤΙΚΟΝ»**  
**04/2011:** Απόκτηση τίτλου ειδικότητας Δερματολογίας  
Αφροδισιολογίας

## **ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

- 11/2011 – 02/2012:** Μετεκπαίδευση στην Παιδιατρική Δερματολογία στην Παιδοδερματολογική Κλινική του Πανεπιστημίου του Μιλάνο, Ιταλία ( Università' degli Studi di Milano – Istituto di Scienze Dermatologiche) Επιβλέπων: Prof. Carlo Gelmetti
- 03/2012 – 06/2012:** Μετεκπαίδευση στη Δερματοσκόπηση στη Δερματολογική Κλινική (Τμήμα Δερματικής Ογκολογίας ) του Ρέτζιο Εμίλια, Ιταλία (Dermatology & Skin Cancer Unit, Arcispedale Santa Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia, Italy). Επιβλέπων: Prof. Giuseppe Argenziano.
- 03/2012 – 06/2012:** Μετεκπαίδευση στη Skin Reflectance Confocal Microscopy στη Δερματολογική Κλινική του Πανεπιστημίου της Μόντενα και Ρέτζιο Εμίλια, Ιταλία (Università' degli Studi di Modena e Reggio Emilia – Clinica Dermatologica – Modena, Italy) Επιβλέπων: Prof. Giovanni Pellacani

## **ΠΑΡΟΥΣΑ ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ**

- 03/2013:** Ιδιωτικό Δερματολογικό – Αφροδισιολογικό Ιατρείο, Βασιλίσσης Σοφίας 52, Αθήνα
- 9/2013 – 6/2018:** Συνεργασία με «Βιοκλινική Αθηνών»
- 10/2019 – 12/2020:** Συνεργασία με «ΙΑΣΩ Παίδων»

## **ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ**

- 09/2012 – 01/2016:** Επιστημονικός συνεργάτης Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ» (Τομέας Δερματοσκόπησης – Δερματικής Ογκολογίας)
- 02/2016 – 02/2018:** Πανεπιστημιακός Υπότροφος Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ» (Τομέας Δερματοσκόπησης – Δερματικής Ογκολογίας)

**03/2018 – 08/2020:** Ακαδημαϊκός Υπότροφος Α΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Νοσοκομείο “Ανδρέας Συγγρός” (Τομέας Δερματοσκόπησης – Δερματικής Ογκολογίας // Παιδιατρική Δερματολογία)

## **ΠΑΡΟΥΣΑ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑ**

- ✓ **Ακαδημαϊκός Υπότροφος Β΄ Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ» με γνωστικό αντικείμενο «Δερματική Ογκολογία» (1/2021 - σήμερα)**
- ✓ Διδάσκων στο πρόγραμμα εκπαίδευσης ειδικευομένων Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας Β΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ» (2011-2021)
- ✓ Διδάσκων και Επιβλέπων στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών ΕΚΠΑ με τίτλο “Σύγχρονη Διαγνωστική στη Δερματολογία-Αφροδισιολογία” (2017-2021)
- ✓ Διδάσκων σε φοιτητές Ιατρικής ΕΚΠΑ 5<sup>ου</sup> έτους στο μάθημα «Δερματολογία-Αφροδισιολογία» (2014-2021)
- ✓ Διδάσκων σε φοιτητές ΑΕΙ Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ στο Μάθημα «Δερματολογία» (2018-2021)
- ✓ **Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής ΕΚΠΑ με θέμα «Μελέτη συσχέτισης επιδημιολογικών, κλινικών, δερματοσκοπικών χαρακτηριστικών και ιστοπαθολογικών κριτηρίων του βασικοκυτταρικού καρκινώματος δέρματος»**
- ✓ Συγγραφέας επιστημονικών δημοσιεύσεων σε διεθνείς επιθεωρήσεις (λίστα pubmed)
- ✓ Συγγραφέας σε κεφάλαια πολυσυγγραφικών ξενόγλωσσων και ελληνικών συγγραμάτων
- ✓ Αξιολογητής (Reviewer) σε αναγνωρισμένες διεθνείς επιθεωρήσεις
- ✓ Ομιλητής σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια
- ✓ Εκλεγμένο μέλος ΔΣ σε ελληνικές και διεθνείς επιστημονικές εταιρείες

## ΜΕΛΟΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΙΕΣ - ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

1. **Μέλος της Ελληνικής Δερματολογικής Αφροδισιολογικής Εταιρείας (ΕΔΑΕ)**  
**\*Εκλεγμένο μέλος στο ΔΣ με χρέη «ειδικού γραμματέα»**
2. Μέλος της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας  
(European Academy of Dermatology & Venereology – EADV)
3. Μέλος της Αμερικάνικης Ακαδημίας Δερματολογίας (American Academy of Dermatology – AAD)
4. **Μέλος της Διεθνούς Εταιρείας Δερματοσκόπησης**  
**(International Dermoscopy Society – IDS)**  
**\*IDS Board member – Greece representative**
5. **Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Δερματοσκόπησης (ΕΛ.Ε.ΔΕ)**  
**\* Μέλος ΔΣ ΕΛΕΔΕ**
6. Μέλος της Επαγγελματικής Ένωσης Δερματολόγων-Αφροδισιολόγων
7. Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Δερματοχειρουργικής και Laser

\*Μέλος Οργανωτικής Επιτροπής 5<sup>ου</sup> Παγκοσμίου Συνεδρίου Δερματοσκόπησης (Θεσσαλονίκη 14-16 Ιουνίου 2018)

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ (Διεθνείς επιθεωρήσεις)

1. **Sgouros D**, Rigopoulos D, Panayiotides I, Apalla Z, Arvanitis D, Theofili M, Theotokoglou S, Syrmali A, Theodoropoulos K, Pappa G, Damaskou V, Stratigos A, Katoulis A. Novel insights for patients with multiple Basal Cell Carcinomas and tumors at high-risk for recurrence: Risk factors, clinical morphology and dermatoscopy. **Cancers** **2021;13(13):3208**.  
**<https://doi.org/10.3390/cancers13133208>**
2. **Sgouros D**, Apalla Z, Theofili M, Damaskou V, Kokkalis G, Kitsiou E, Lallas A, Kanelleas A, Stratigos A, Nikolaidou C, Bobos M, Panayiotides I, Rigopoulos D, Katoulis A. How to spot a basosquamous carcinoma: A study on demographics, clinical - dermatoscopic features and histopathologic correlations. **Eur J Dermatol 2021 (accepted publication / 12-5-2021)**
3. Siskou S, Lallas A, Theodoropoulos K, **Sgouros D**, Trakatelli M, Patsatsi A, Trigoni A, Manoli M, Papageorgiou C, Liopyris K, Katoulis A, Stratigos A,

- Ioannides D, Lazaridou E, Apalla Z. Diagnostic and management challenges of erosive pustular dermatosis of the scalp: a retrospective study in Greek population. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2021 Jun 18. doi: 10.1111/jdv.17455. Epub ahead of print. PMID: 34143550
4. Niforou A, **Sgouros D**, Lallas A, Zaras A, Scope A, Tsao H, Argenziano G, Longo C, Kittler H, Stratigos A; IDS Thin NM Project Investigators. The spectrum of morphologic patterns of nodular melanoma: a study of the International Dermoscopy Society. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2021 May 31. doi: 10.1111/jdv.17428. Epub ahead of print. PMID: 34058031.
  5. **Sgouros D**, Theofili M, Damaskou V, Theotokoglou S, Theodoropoulos K, Stratigos A, Theofilis P, Panayiotides I, Rigopoulos D, Katoulis A. Dermoscopy as a Tool in Differentiating Cutaneous Squamous Cell Carcinoma From Its Variants. **Dermatol Pract Concept.** 2021 Apr 12;11(2):e2021050. doi: 10.5826/dpc.1102a50. PMID: 33954021; PMCID: PMC8060018.
  6. **Sgouros D**, Lallas A, Kittler H, et al. Dermatoscopic features of thin ( $\leq 2$  mm Breslow thickness) vs. thick ( $> 2$  mm Breslow thickness) nodular melanoma and predictors of nodular melanoma versus nodular non-melanoma tumours: a multicentric collaborative study by the International Dermoscopy Society. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2020 Nov;34(11):2541-2547. doi: 10.1111/jdv.16815. Epub 2020 Aug 24.
  7. Tzilas V, **Sgouros D**, Almpanis Z, Bouros D, Tzouveleki A. Cystic Lung Disease in Birt-Hogg-Dubé syndrome. A case series. **Respir Med Case Rep.** 2020 May 6;30:101081. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101081. eCollection 2020.
  8. Stefanaki C, Soura E, **Sgouros D**, et al. Nail matrix naevi in children: a prospective study. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2020 Apr;34(4):e203-e205. doi: 10.1111/jdv.16154. Epub 2020 Jan 31.
  9. Katoulis AC, Mortaki D, **Sgouros D**, et al. Lichen Planopilaris Developing at the Margins of a Sebaceous Nevus of Jadassohn: Co-existence or Etiologic Association? **Indian J Dermatol.** 2020 Mar-Apr;65(2):136-138. doi: 10.4103/ijd.IJD\_122\_18.
  10. Katoulis AC, Damaskou V, Diamanti K, Pouliakis A, Mortaki D, Zacharatou A, Bozi E, **Sgouros D**, Panayiotides IG. Eyebrow involvement in frontal fibrosing alopecia: A clinicopathologic cohort study for the reversibility of hair loss. **J Am Acad Dermatol.** 2020 Mar;82(3):755-757. doi: 10.1016/j.jaad.2019.09.002

11. Sidiropoulou P, Sgontzou T, Kostara I, **Sgouros D** et al. Nivolumab in non-small cell lung cancer: A novel case of an erythema annulare centrifugum-like eruption. **JAAD Case Reports** 2019;5(7):572-575. Doi: 10.1016/j.jdc.2019.04.007
12. Sidiropoulou P, **Sgouros D**, Theodoropoulos K et al. Onychotillomania: A Chameleon-Like Disorder: case report and review of literature. **Skin Appendage Disord.** 2019;5(2):104-107. Doi: 10.1159/000489941
13. Spathis A, Katoulis AC, Damaskou V, Liakou AI, Kottaridi C, Leventakou D, **Sgouros D**, et al. BRAF mutation status in primary, recurrent and metastatic malignant melanoma and its relation to histopathological parameters. **Dermatol Pract Concept** 2019;9:54-62. Doi: 10.5826/dpc.0901a13
14. **Sgouros D**, Apalla Z, Ioannides D, et al. Dermoscopy of common inflammatory disorders. **Dermatol Clin** 2018; 36:359-368. Doi: 10.1016/j.det.2018.05.003
15. Katoulis AC, Diamanti K, **Sgouros D**, et al. Frontal fibrosing alopecia: is the melanocyte of the upper hair follicle the antigenic target? **Int J Dermatol** 2018; 57:e37-e38. Doi: 10.1111/ijd.14021
16. Katoulis A, Diamanti K, **Sgouros D** et al. Is there a pathogenetic link between frontal fibrosing alopecia, androgenetic alopecia, and fibrosing alopecia in a pattern distribution? **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2017 Dec 10. doi: 10.1111/jdv.14748.
17. **Sgouros D**, Katoulis C, Rigopoulos D. Novel topical agent containing superoxide dismutase 100,000 IU and 4% of plant extracts as a monotherapy for atopic dermatitis. **J Cosmet Dermatol** 2018;17: 1069-1072. doi: 10.1111/jocd.12462.
18. Katoulis AC, Diamanti K, **Sgouros D**, et al. Frontal fibrosing alopecia and Vitiligo: Co-existence or true association? **Skin Appendage Disord.** 2017;Jan 2(3-4): 152-155 doi: 10.1159/000452449
19. Katoulis AC, **Sgouros D**, Argenziano G et al. Surgical suturing-induced melanocytic nevi. A new type of eruptive melanocytic nevi? **J Dermatol Case Rep** 2016;10(3): 49-52. doi: 10.3315/jdc.2016.1233
20. Prevezas C, Triantafyllopoulou I, Belyayeva H, **Sgouros D**, Konstantoudakis S, Panayiotides I, Rigopoulos D. Giant Onychomatricoma of the great toenail: case

report and review focusing on less common variants. **Skin Appendage Disord** **2015**;1:202-208 (DOI:10.1159/000445386)

21. **Sgouros D**, Pellacani G, Katoulis A, Rigopoulos D, Longo C. Confocal Microscopy in Diagnosis and Management of Melasma: Review of Literature. **J Pigmentary Disorders** **2014** S1-005. [http:// dx.doi.org/10.4172/JPD.S1-005](http://dx.doi.org/10.4172/JPD.S1-005)
22. Lallas A, **Sgouros D**, Zalaudek I, et al. Palmar and plantar melanomas differ for sex prevalence and tumor thickness but not for dermoscopic patterns. **Melanoma Res.** **2014** Feb;24(1):83-7
23. **Sgouros D**, Lallas A, Julian Y, et al. Assessment of SIAscopy in the triage of suspicious skin tumors. **Skin Res Technol.** **2014** Feb 11. doi: 10.1111/srt.12138
24. Katoulis AC, Kanelleas A, Tzima K, **Sgouros D**, Tsigri A, Rigopoulos D, Panayiotides I. Clinico-epidemiological data on non-melanoma skin cancer in Greece: 5-year experience (2005-2009) in a tertiary referral center. **Int J Dermatol.** **2013** Oct 18. doi: 10.1111/ijd.12273
25. **Sgouros D**, Piana S, Argenziano G, et al. Clinical, Dermoscopic and Histopathological Features of Eccrine Poroid Neoplasms. **Dermatology** **2013**;227(2):175-9

## ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΟΛΥΣΥΓΓΡΑΦΙΚΑ ΒΙΒΛΙΑ

1. Stavrianeas NG, Katoulis AC, **Sgouros D**. Nevi (Benign Melanocytic). In: “European Handbook of Dermatological Treatments”. Katsambas A, Lotti T, Dessinioti C, D’Erme AM (Eds), 3<sup>rd</sup> edition, Springer 2015.
2. **Sgouros D**, Katoulis A. Chapter 18 In: “Comprehensive Atlas of Dermatoscopy Cases”. H.Cabo, A.Lallas (Eds), Springer 2018
3. Sidiropoulou P, **Sgouros D**, Rigopoulos D. “Skin disorders causing postinflammatory hypopigmentation” Chapter 19 In: “Hypopigmentation” A. Katsambas, E. Nikolaidou, C. Dessinioti (Eds), Taylor & Francis Group
4. **Sgouros D**, Sidiropoulou P. “Palpable non-pigmented lesions on the trunk” (chapter 18) & “Palpable pigmented lesions on the lower limb” (chapter 27). In: “Atlas of Dermatoscopy Cases. Challenging and Complex Clinical Scenarios” H.Cabo, A.Lallas (Eds), Springer 2020

5. Stavrianeas NG, Katoulis AC, **Sgouros D.** Nevi (Benign Melanocytic). In: "European Handbook of Dermatological Treatments". Katsambas A, Lotti T, Dessinioti C, D'Erme AM (Eds), 4<sup>th</sup> edition, Springer 2021 (to be published)

## **ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΟΛΥΣΥΓΓΡΑΦΙΚΑ ΒΙΒΛΙΑ**

1. Σγούρος Δ, Μακρής Μ, Ρηγόπουλος Δ. Δερματολογικές Καταστάσεις στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας. Σε: «Αντιμετώπιση συνήθων παθήσεων στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας. Σύγχρονες απόψεις & συστάσεις.» Ε. Σκληρός, Α. Σωτηρόπουλος και συνεργάτες. 3η έκδοση.
2. Σγούρος Δ, Κατούλης Α, Ρηγόπουλος Δ. Εφαρμογές Laser στη Δερματολογία. Σε: «Γναθοπροσωπική Χειρουργική». Βαϊρακτάρης Ε, Schwenzer N, Neukam FW. Υπό έκδοση από τις Ιατρικές Εκδόσεις ΠΧ Πασχαλίδη, Αθήνα.
3. Σγούρος Δ, Ρηγόπουλος Δ. Δερματικές εκδηλώσεις σε νοσήματα της Εσωτερικής Παθολογίας. Σε: «Εσωτερική Παθολογία». Σύγγραμμα Τομέα Παθολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, 3η έκδοση.
4. Σγούρος Δ, Στρατηγός Α. Δερματική Ογκολογία: ακτινικές υπερκερατώσεις, βασικοκυτταρικό, ακανθοκυτταρικό, μελάνωμα. Σε «Εγχειρίδιο Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας» Ρηγόπουλος Δ, Στρατηγός Α, Γρηγορίου Σ, Κατούλης Α, Ράλλης Ε. Εκδόσεις Νέον, Αθήνα, 2021
5. Σγούρος Δ. "Ανοσοθεραπείες και Στοχευμένες θεραπείες στους προχωρημένους όγκους των επιθηλιακών κυττάρων" Σε: «Σύγγραμμα Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας», Εκδοτική ομάδα Νοσοκομείου Ανδρέας Συγγρός. Υπό έκδοση, Αθήνα, 2021



## ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

### 83 ομιλίες σε ελληνικά (71) και διεθνή συνέδρια (12)

#### 2009

1. «Επίκτητη Πομφολυγώδης Επιδερμόλυση. Παρουσίαση περιστατικού με αντιμετώπιση με rituximab.» - 5<sup>ο</sup> Συνέδριο Β' Πανεπιστημιακής Δερματολογικής Κλινικής ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ. Αττικές Δερματολογικές Ημέρες.» Αθήνα, 2009

#### 2012

1. «Μελαγχρωματικές Βλάβες Προσώπου. Φροντιστήριο Δερματοσκόπησης» Φθινοπωρινή Ημερίδα της ΕΔΑΕ, Πύλος, Μεσσηνία, Σεπτέμβριος 2012
2. «Δερματοσκόπηση μελαγχρωματικών βλαβών προσώπου και άκρων» Σεμινάριο Δερματοσκόπησης – Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική. Νοσοκομείο Α.Συγγρός, Αθήνα, Νοέμβριος 2012.

#### 2013

1. «Δερματοσκόπηση τριχών: σε ποια νοσήματα μας βοηθάει διαγνωστικά.» -- Φθινοπωρινή Ημερίδα ΕΔΑΕ, Αθήνα, Οκτώβριος 2013.
2. «Κλινική Παρακολούθηση Δυσπλαστικών Σπίλων: Ενδείξεις, Εξειδίκευση Χαρτογράφησης & Δερματοσκόπηση» στο 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πλαστικής, Επανορθωτικής και Αισθητικής Χειρουργικής, Αθήνα, 2 Νοεμβρίου 2013.
3. «Ο ρόλος της Δερματοσκόπησης στην παρακολούθηση των Συγγενών Μελανοκυτταρικών Σπίλων στα Παιδιά» στην 6<sup>η</sup> Ημερίδα της Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικής Δερματολογίας, Αθήνα, 30 Νοεμβρίου 2013.
4. «Δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά του Μελανώματος σε ειδικές ανατομικές θέσεις» στη Χειμερινή Ημερίδα της ΕΔΑΕ, Αθήνα 14 Δεκεμβρίου 2013.

## 2014

1. «Τριχοσκόπηση» στο Κλινικό Φροντιστήριο «Παθήσεις τριχών. Από τη βάση ως την κορυφή.» της Ε.Με.Δ.Α.Α.Π, Λίμνη Πλαστήρα 4-6 Απριλίου 2014.
2. «Τριχοσκόπηση και ανεξήγητα τριχολογικά προβλήματα: πώς συμβάλλει η δερματοσκόπηση στη διάγνωση συστηματικών νοσημάτων;» στη 14<sup>η</sup> Δερματολογική Δημερίδα Δερματολογικής Κλινικής ΕΣΥ Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός», Αθήνα, Μάιος 2014.
3. «Μελαγχρωματικές βλάβες προσώπου: η συμβολή της Δερματοσκόπησης στην πρώιμη διάγνωση του Μελανώματος» στο 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Μελανώματος, Ναύπλιο, Ιούνιος 2014.
4. «Δερματοσκοπική ανάλυση προτύπου μελανώματος» στην 1<sup>η</sup> Ημερίδα Ελληνικής Εταιρείας Δερματοσκόπησης, Αθήνα, Ιούλιος 2014.
5. «Δερματοσκόπηση τριχών: Σε ποια νοσήματα μας βοηθάει διαγνωστικά» στο Συνέδριο Παθήσεων Εξαρτημάτων Δέρματος – Πρόληψη & Θεραπεία, Αθήνα, Σεπτέμβριος 2014.
6. «Ψηφιακή απεικόνιση σπύλων: σε ποιους και πώς πρέπει να γίνεται» στο Κλινικό Φροντιστήριο Δερματοογκολογίας, ΕΔΑΕ, Αθήνα, Οκτώβριος 2014.
7. «Ο ρόλος της Δερματοσκόπησης στην επιλογή και αξιολόγηση της θεραπείας» στο 2<sup>ο</sup> Σεμινάριο της Ελληνικής Εταιρείας Δερματοσκόπησης «Πέρα από το Μελάνωμα», Ιωάννινα, Νοέμβριος 2014.

## 2015

1. «Reflectance Confocal Microscopy. Μια in vivo ματιά στο δέρμα πέρα από τη Δερματοσκόπηση» στο 11<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας, Θεσσαλονίκη, Ιούνιος 2015.
2. «Δερματοσκόπηση στα νύχια: Πόσο μπορεί να βοηθήσει τον Δερματολόγο;» στο 11<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας, Θεσσαλονίκη, Ιούνιος 2015.
3. «Βλάβες σε λευκό φόντο» στο 11<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας, Θεσσαλονίκη, Ιούνιος 2015.
4. «Δερματοσκόπηση Τριχών. Σε ποια νοσήματα μας βοηθάει διαγνωστικά..» - Φθινοπωρινή Ημερίδα ΕΔΑΕ, Αθήνα, Σεπτέμβριος 2015

5. «Μη μελανοκυτταρικές βλάβες. Βασική Δερματοσκόπηση.» - 3<sup>η</sup> Επιστημονική Εκδήλωση Ελληνικής Εταιρείας Δερματοσκόπησης, Αθήνα, Νοέμβριος 2015
6. «Περιστατικά για εσάς – Interactive session» - 3<sup>η</sup> Επιστημονική Εκδήλωση Ελληνικής Εταιρείας Δερματοσκόπησης, Αθήνα, Νοέμβριος 2015
7. “Unknowns for our invited experts” - 3<sup>η</sup> Επιστημονική Εκδήλωση Ελληνικής Εταιρείας Δερματοσκόπησης, Αθήνα, Νοέμβριος 2015

## 2016

1. «Αποτρίχωση με Laser» – «Εκπαιδευτική διημερίδα εξαρτημάτων τριχών» Γ’ Δερματολογική Κλινική Νοσοκομείου Ανδρέας Συγγρός, Αθήνα, Απρίλιος 2016
2. “Vismogedib: The Hedgehog Pathway Inhibitor therapeutic choice for advanced BCC” – 56<sup>th</sup> Σεμινάριο Ελληνικής Εταιρείας Δερματοχειρουργικής, Αθήνα, Απρίλιος 2016
3. «Ισοτρετινοΐνη: 30 χρόνια εμπειρίας στην κλινική πράξη» – Εαρινό Συνέδριο ΕΔΑΕ, Θεσσαλονίκη, Απρίλιος 2016
4. **“Atypical Mycobacterial Infections”. Session: “Mediterranean Dermatology: Infectious diseases”/ Review and Updates, 13<sup>th</sup> EADV Spring Symposium, Athens (2016) D2T4.3C**
5. «Σύγχρονη οπτική στη θεραπεία της ακτινικής υπερκεράτωσης» - 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Αθήνα, Νοέμβριος 2016
6. «Μελανοκυτταρικοί σπίλοι: ποιοι πρέπει να παρακολουθούνται και πως» - 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Αθήνα, Νοέμβριος 2016
7. «Κακοήθεις όγκοι ονύχων – Δερματοσκόπηση» - 4<sup>η</sup> Επιστημονική Εκδήλωση ΕΛΕΔΕ, Θεσσαλονίκη, Δεκέμβριος 2016

## 2017

1. «Κλινικό Φάσμα Ατοπικής Δερματίτιδας» στην Εαρινή Ημερίδα της ΕΔΑΕ, Αθήνα, Απρίλιος 2017
2. **“The spectrum of keratinocyte skin cancer”**. 13<sup>th</sup> Congress of EADO, Athens May 2017
3. **“Interactive cases”** 13<sup>th</sup> Congress of EADO, Athens May 2017
4. **“Dermoscopy of nail melanocytic lesions”**. 4<sup>th</sup> International Summit for Nail Diseases, Athens June 2017
5. **“BCC and SCC. Clinicopathological Correlation”**. 26<sup>th</sup> EADV Congress, Geneva September 2017
6. «Νεότερα δεδομένα για τη σύγχρονη θεραπευτική επιλογή στην Ψωρίαση» στο Φθινοπωρινό Επιστημονικό Συμπόσιο ΕΠΕΜΥ, Πορταριά Οκτώβριος 2017
7. «Τοπική θεραπεία βασικοκυτταρικού καρκινώματος» και
8. «Χαρτογράφηση σπίλων» στο 13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της ΕΔΑΕ, Θεσσαλονίκη, Νοέμβριος 2017
9. «Αλλεργικές Δερματοπάθειες της Κύησης. Κλινικός χειρισμός». στις 10<sup>ες</sup> Αλλεργιολογικές Εξελίξεις, Καρπενήσι, Νοέμβριος 2017
10. «Καθοδηγώντας τον ασθενή με Ακτινική Υπερκεράτωση» στη 17<sup>η</sup> Δερματολογική Δημερίδα της Δερματολογικής Κλινικής ΕΣΥ «Α.Συγγρός», Αθήνα, Δεκέμβριος 2017
11. «Χαρτογράφηση σπίλων. Σε ποιους, κάθε πότε και πως» και
12. «Παρουσίαση ενδιαφερόντων περιστατικών» στην 5<sup>η</sup> επιστημονική εκδήλωση της ΕΛΕΔΕ, Αθήνα, Δεκέμβριος 2017
13. «Κλινικοπαθολογικές συσχετίσεις Ακανθοκυτταρικού Καρκινώματος» και
14. «Παρουσίαση δερματο-ογκολογικών περιστατικών» στο Perceptorship Non-Melanoma Skin Cancers, Αθήνα, Δεκέμβριος 2017
15. «Μελαγχρωματικές βλάβες αιδοίου» στο 1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθήσεων Γυναικείου Κατώτερου Ουρο-Γεννητικού Συστήματος και Πρωκτού, Αθήνα, Δεκέμβριος 2017

## 2018

1. «Προσέγγιση και διαχείριση ασθενούς με μελάνωμα στο ιδιωτικό ιατρείο. Τελευταίες εξελίξεις και διαγνωστικές μέθοδοι μελανώματος και ανεγχείρητου BCC» στο Συνέδριο Δερματοχειρουργικής, Αισθητικής Δερματολογίας και Laser της ΕΕΔΧ, Αθήνα Φεβρουάριος 2018
2. «Ρόδινες βλάβες. Δερματοσκόπηση» στο Συνέδριο Δερματοχειρουργικής, Αισθητικής Δερματολογίας και Laser της ΕΕΔΧ, Αθήνα Φεβρουάριος 2018
3. «Workshop Δερματοσκόπησης» στο 24<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, Αθήνα, Απρίλιος 2018
4. «IL-17A: Η συμβολή στην επίτευξη μακροχρόνια υψηλού θεραπευτικού αποτελέσματος σε Ψωρίαση και Ψωριασική Αρθρίτιδα» στο 10<sup>ο</sup> Συνέδριο της ΕΠΕΜΥ, Πόρτο Χέλι, Μάιος 2018
5. «Μελάνωμα – Εφαρμοσμένο κλινικό φροντιστήριο Καρκίνος Δέρματος» στο 44<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, Μάιος 2018.
6. «Αχρωμικές/Υποχρωματικές βλάβες. Πως τις ξεχωρίζω;» στο συνέδριο «Δερματικές Παθήσεις 2018. Παρελθόν, Παρόν, Μέλλον» της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Δερματολογικών, Αφροδισιολογικών και Αλλεργιολογικών Παθήσεων, Αθήνα, Ιούνιος 2018.
7. «Συνδυασμός Αδαπαλένης και ΒΡΟ. Πρακτική εφαρμογή και οφέλη σε ασθενείς με ακμή.» στο συνέδριο «Δερματικές Παθήσεις 2018. Παρελθόν, Παρόν, Μέλλον» της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Δερματολογικών, Αφροδισιολογικών και Αλλεργιολογικών Παθήσεων, Αθήνα, Ιούνιος 2018.
8. **“Uncommon tumors. Dermoscopy” 5<sup>th</sup> World Congress of Dermoscopy, Thessaloniki, June 2018**
9. «Παρουσίαση και συζήτηση περιστατικών. Συμπόσιο Δερματοσκόπησης» στο 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Αθήνα, Νοέμβριος 2018
10. «Τα πολλά πρόσωπα του βασικοκυτταρικού καρκινώματος και η συμβολή των Hedgehog Inhibitors» στο 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Αθήνα, Νοέμβριος 2018
11. «Μικροβίωμα: Από τα νέα επιστημονικά δεδομένα στις νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις.» 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Αθήνα, Νοέμβριος 2018

12. «Μελάνωμα στα παιδιά: Δερματοσκοπικά κριτήρια» στη 18<sup>η</sup> Δερματολογική Δημερίδα της Δερματολογικής Κλινικής ΕΣΥ του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός», Αθήνα, Δεκέμβριος 2018

## 2019

1. “Biologic-Targeted Therapy in advanced NMSC” και
2. “The impact of dermoscopy in diagnosis and selection of treatment for Non-Melanoma Skin Cancers” στο Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματοχειρουργικής, Αισθητικής Δερματολογίας και Laser της ΕΕΔΧ, Αθήνα, Ιανουάριος 2019
3. “Stress και δέρμα. Τελικά συνδέονται και πως;” στην Εαρινή Δημερίδα ΕΔΑΕ, Αθήνα, Απρίλιος 2019
4. **“Clinical and dermoscopic features of thin nodular melanoma: a study of the International Dermoscopy Society”, 15<sup>th</sup> EADO Congress, Paris, April-May 2019**
5. «Καλοήθειες μη μελανοκυτταρικές βλάβες. Δερματοσκόπηση» και
6. «Η σημασία των χρωμάτων: από τη δερματοσκόπηση στην ιστολογία. Λευκό – Κίτρινο – Πορτοκαλί» στο 1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματοσκόπησης, Ηράκλειο, Ιούλιος 2019
7. «Η βέλτιστη αντιμετώπιση των SCC υψηλού κινδύνου» στο συνέδριο «Δερματικές Παθήσεις», Αθήνα, Σεπτέμβριος 2019
8. **“Dermoscopy of thin nodular melanoma”, 28<sup>th</sup> EADV Congress, Madrid, October 2019**
9. «Επιδημιολογία μελανώματος», 13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Πλαστικής Χειρουργικής, Αθήνα, Οκτώβριος 2019
10. «Δύσκολα στη διάγνωση BCC», 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Θεσσαλονίκη, Νοέμβριος 2019
11. «Η ελληνική εμπειρία από τη χρήση των αναστολέων Hedgehog στη θεραπεία του βασικοκυτταρικού καρκινώματος», 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Θεσσαλονίκη, Νοέμβριος 2019
12. **“Modern Diagnosis of Melanoma”, 3<sup>rd</sup> ESSO Advanced Course on the surgical and medical management of melanoma, Athens, Greece, November 2019**

13. «Συνήθη λάθη κατά τη χορήγηση θεραπείας για τις ακτινικές υπερκερατώσεις», 19<sup>η</sup> Δερματολογική Δημερίδα Κρατικής Κλινικής «Α.Συγγρός», Αθήνα, Δεκέμβριος 2019

## 2020

1. «Συστηματική θεραπεία προχωρημένων Ακανθοκυτταρικών Καρκινωμάτων», Forum Η Δερματο-Ογκολογία στην καθημερινή κλινική πράξη, Αθήνα, Ιούλιος 2020
2. «Επιδημιολογία, διάγνωση, στρατηγικές αντιμετώπισης προχωρημένου πλακώδους καρκινώματος», Forum Η Δερματο-Ογκολογία στην καθημερινή κλινική πράξη, Αθήνα, Ιούλιος 2020
3. «Μελαγχρωματικές βλάβες αιδοίου», Εαρινή Εκδήλωση ΕΔΑΕ, Θεσσαλονίκη, Ιούλιος 2020
4. «Κατευθυντήριες οδηγίες για την Ακτινική Υπερκεράτωση», Συνέδριο «Δερματικές Παθήσεις – Παρελθόν, Παρόν και Μέλλον», Αθήνα, Σεπτέμβριος 2020
5. “Dermoscopy of thin ( $\leq 2$ mm) nodular melanoma”, Διαδικτυακή ημερίδα ΕΛΕΔΕ «Δερματοσκόπηση: Βασικές αρχές και νεότερα δεδομένα», Θεσσαλονίκη, Σεπτέμβριος 2020
6. **“Actinic Keratosis: Patients’ perceptions and treatment barriers”, 16<sup>th</sup> EADO Congress, Vilnius, Lithuania, October 2020**
7. **“The relevance of distinction between thin versus thick melanomas.”, 1<sup>st</sup> Online Meeting of the International Dermoscopy Society, Warsaw, Poland, October 2020**
8. «Θεραπεία του προχωρημένου βασικοκυτταρικού καρκινώματος», Διαδικτυακή ημερίδα μελανώματος – Θεραπευτικές εξελίξεις στη Δερματο-Ογκολογία, ΕΛΕΜΕΛ, Αθήνα, Νοέμβριος 2020
9. «Τεχνητή Νοημοσύνη: έχει ρόλο στη διάγνωση του μελανώματος;», 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Αθήνα, Δεκέμβριος 2020

## 2021

1. «Συνδυασμός Δερματοχειρουργικής με νεότερα ογκολογικά φάρμακα.», 1<sup>ο</sup> Virtual Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Δερματοχειρουργικής, Laser και Αισθητικής Δερματολογίας, Αθήνα, Φεβρουάριος 2021
2. «Ακτινική υπερκεράτωση – Καρκίνος του δέρματος. Μια εικόνα, μια ανάγνωση, μια πρώτη εκτίμηση, μια έγκαιρη διάγνωση μπορεί να σώσει μια ζωή.», Φαρμακευτικό Συνέδριο Hellas Pharm, Αθήνα, Απρίλιος 2021
3. «Επιθετικότερες μορφές BCC. Πώς τα ξεχωρίζω δερματοσκοπικά», 2<sup>η</sup> Διαδικτυακή ημερίδα Ελληνικής Εταιρείας Δερματοσκόπησης (ΕΛΕΔΕ) «NMSC: Από τη διάγνωση στη θεραπεία», Θεσσαλονίκη, Μάιος 2021
4. **“Interactive cases”, Virtual World Congress of Dermoscopy, Buenos Aires, Argentina, June 2021**
5. «Πώς θα προσεγγίσω μια μελαγχρωματική ταινία στο νύχι με τη βοήθεια της Δερματοσκόπησης», Εαρινή Δημερίδα Ελληνικής Δερματολογικής και Αφροδισιολογικής Εταιρείας (ΕΔΑΕ), Αθήνα, Ιούνιος 2021
6. «Νέοι ορίζοντες στη θεραπευτική του πλακώδους καρκινώματος του δέρματος», Πανελλήνιο Συνέδριο με θέμα «Μοριακή Ιατρική από το εργαστήριο στην πράξη. Προκλήσεις και ερωτήματα V», Αθήνα, Ιούνιος 2021

**Αθήνα, Ιούλιος 2021**



## **ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ**

<b>ΒΚΚ</b>	<b>Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα</b>
<b>μΒΚΚ</b>	<b>Μονήρες βασικοκυτταρικό καρκίνωμα</b>
<b>πΒΚΚ</b>	<b>Πολλαπλά βασικοκυτταρικά καρκινώματα</b>
<b>ΑΚΚ</b>	<b>Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα</b>
<b>ΜΜΚΔ</b>	<b>Μη μελανωματικός καρκίνος δέρματος</b>
<b>ΒΑΚ</b>	<b>Βασικοακανθοκυτταρικό καρκίνωμα</b>
<b>ΠΝΔ</b>	<b>Περινευριδιακή διήθηση</b>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BKK) σχετικά συχνά εμφανίζεται σε ασθενείς με την μορφή πολλαπλών βλαβών. Κριτικής σημασίας για την θεραπευτική προσέγγιση φαίνεται να είναι οι παράγοντες κινδύνου του νεοπλάσματος για τοπική υποτροπή. Το βασικοακανθοκυτταρικό ή μετατυπικό καρκίνωμα (BAK) είναι ένας σχετικά σπάνιος τύπος βασικοκυτταρικού καρκινώματος με χαρακτηριστικά τόσο βασικοκυτταρικού όσο και ακανθοκυτταρικού καρκινώματος. Είναι ένας επιθετικός τύπος βασικοκυτταρικού καρκινώματος με τάση κυρίως υποτροπών σε σύγκριση με αυτή των μεταστάσεων.

**Σκοπός:** Η ανίχνευση παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με πολλαπλά BKK (πBKK) και η περιγραφή των κλινικών και δερματοσκοπικών χαρακτηριστικών τόσο των χαμηλής όσο και υψηλής επικινδυνότητας όγκων. Δευτερεύων στόχος ήταν η περιγραφή των κλινικο-δερματοσκοπικών χαρακτηριστικών του BAK, καθώς και η διερεύνηση ιστοπαθολογικών συσχετίσεων.

**Υλικά και Μέθοδοι:** Η μελέτη μας συμπεριέλαβε 225 ασθενείς με ιστορικό 304 χειρουργικώς αφαιρεθέντων πρωτοπαθών BKK. Το ατομικό αναμνηστικό και τα δημογραφικά στοιχεία καταγράφηκαν για το σύνολο των ασθενών. Αξιολογήθηκαν οι κλινικές και δερματοσκοπικές εικόνες των BKK για προκαθορισμένα κριτήρια και πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση. Επιπλέον, μελετήθηκε ως υποανάλυση και πληθυσμός 22 ασθενών με BAK, οι οποίοι συγκεντρώθηκαν παράλληλα και ως ξεχωριστό δείγμα σε σχέση με τον βασικό πληθυσμό ασθενών.

**Αποτελέσματα:** Τα εγκύματα 2<sup>ου</sup> -3<sup>ου</sup> βαθμού πριν την ενηλικίωση (OR 2.146, p=0.031) και το ατομικό αναμνηστικό BKK (OR 3.403, p <0.001) ήταν οι σημαντικότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση πBKK. Από τα χαρακτηριστικά του όγκου, κλινικά το εμφανές (προεξάχον) λευκό χρώμα (OR 3.168, p<0.001) και δερματοσκοπικά οι λευκές λαμπερές γραμμές (OR 2.085, p=0.025) φαίνεται να αποτελούν ισχυρές προγνωστικές μεταβλητές για υψηλού κινδύνου BKK. Αντίστοιχα, η εκτεταμένη κλινικο-δερματοσκοπική εξέλκωση (up-to 9.2-fold) και η οζώδης μορφολογία (3.6-fold) αυξάνουν την πιθανότητα για υψηλού κινδύνου BKK. Αντιθέτως, η εμφανής δερματοσκοπικά μαυροκύανη χρώση είχε αρνητική προγνωστική αξία για νεοπλάσματα υψηλού κινδύνου. (light OR 0.269, p<0.001 / partial OR 0.198, p=0.001). Δερματοσκοπικά στα BAK το 92% είχε εμφανή αγγεία κυρίως μονόμορφα διακλαδιζόμενα, διάχυτα διατεταγμένα,

εξελκώσεις (88%), δερματοσκοπικά κριτήρια AKK (56%), λευκές ταινιοειδείς γραμμώσεις / κηλίδες (56%) και μελαγχρωματικές δομές (40%).

**Συμπεράσματα:** Η καταγραφή των χαρακτηριστικών των ασθενών με πBKK και η λεπτομερής ανάλυση της κλινικο-δερματοσκοπικής μορφολογίας των υψηλού κινδύνου όγκων μπορεί να αποβεί ένα χρήσιμο εργαλείο των κλινικών ιατρών για την πρόληψη του συγκριμένου νεοπλάσματος. Το πιο συνηθισμένο πρότυπο του ΒΑΚ είναι ένα εξελκωμένο οζίδιο προσώπου σε ηλικιωμένους άνδρες με φωτογηρασμένο δέρμα, εμφανίζοντας δερματοσκοπικά συνδυασμό χαρακτηριστικών κυρίως του οζώδους ΒΚΚ και λιγότερο του ΑΚΚ.

## ABSTRACT

**Introduction:** Basal Cell Carcinoma (BCC) quite frequently presents as multiple tumors in individual patients. Neoplasm's risk factors for local recurrence have a critical impact on therapeutic management. Basosquamous carcinoma (BSC) is a relatively rare type of neoplasm originating from Basal Cell Carcinoma with features of squamous differentiation. BSC has an aggressive local behavior with a tendency for recurrence and a less frequent metastatic potential.

**Objective:** To detect risk factors for multiple BCCs (mBCC) in individual patients and to describe clinical and dermatoscopic features of low and high-risk tumors. The secondary goal was to describe the clinic-dermatoscopic features of BSC and to evaluate possible dermatoscopic and histopathologic correlations.

**Materials & Methods:** Our study included 225 patients with 304 surgically excised primary BCCs. All patients' medical history and demographics were recorded. Clinical and dermatoscopic images of BCC were evaluated for pre-defined criteria and statistical analyses were performed. As a subgroup analysis 22 patients with BSC were enrolled in parallel and as a separate sample from the basic population of the study.

**Results:** Grade II-III sunburns before adulthood (OR 2.146,  $p=0.031$ ) and personal history of BCC (OR 3.403,  $p < 0.001$ ) were the major predisposing factors for mBCC. Clinically obvious white color (OR 3.168,  $p < 0.001$ ) and dermatoscopically detected white shiny lines (OR 2.085,  $p=0.025$ ) represented strongly prognostic variables of high-risk BCC. Similarly, extensive clinico-dermatoscopic ulceration (up-to 9.2-fold) and nodular morphology (3.6-fold) raise the possibility for high-risk BCC. On the contrary, dermatoscopically evident blue-black coloration had a negative prognostic value for high-risk neoplasms (light OR 0.269,  $p < 0.001$  / partial OR 0.198,  $p=0.001$ ). Dermatoscopically, 92% of BSC showed prominent vasculature and monomorphous arborizing vessels with a diffuse arrangement were the most frequently observed type. Ulceration (88%), SCC dermatoscopic criteria (56%), white strands/blotches (56%) and features of pigmentation (40%) were also detected.

**Conclusions:** mBCC patients' profiling and thorough knowledge of high-risk tumors' clinico-dermatoscopic morphology could provide physicians with important information towards prevention of this neoplasm. We suggest that the most common

prototype of BSC is an ulcerated, facial nodule in elderly males with photo-damaged skin, dermatoscopically displaying combined features of mostly nodular BCC and less of SCC.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	32
A1. ΟΡΙΣΜΟΣ.....	32
A2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ .....	33
Ανθρωπο-γεωγραφία .....	33
Λοιποί παράγοντες (ηλικία, φύλο, φυλή).....	34
A3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....	36
A3.1. Περιβαλλοντικοί παράγοντες .....	36
A3.2. Ανοσοκαταστολή.....	39
A3.3. Φαινοτυπικοί παράγοντες.....	40
A3.4. Γονιδιακή προδιάθεση και σύνδρομα.....	41
A4. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	43
A5. ΦΟΡΤΙΟ ΝΟΣΟΥ (Κοινωνική και οικονομική διάσταση) .....	45
A6. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ.....	48
A7. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ – ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ.....	51
A8. ΔΙΑΓΝΩΣΗ .....	54
A9. ΔΕΡΜΑΤΟΣΚΟΠΗΣΗ .....	57
A10. ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	63
Χαμηλού και υψηλού κινδύνου ΒΚΚ .....	63
A11. ΣΥΝΟΨΗ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ – ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ.....	65
A12. ΕΙΚΟΝΕΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ .....	67
<b>B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>80</b>
B1. ΣΚΕΠΤΙΚΟ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	80
B1.1. Γενικό σκεπτικό.....	80

B1.2. Σκεπτικό κύριας ανάλυσης .....	80
B1.3. Σκεπτικό υπο-ανάλυσης ομάδας ασθενών με ΒΑΚ .....	81
B2. ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ .....	83
B2.1 Υλικό-μέθοδοι κύριας ανάλυσης .....	83
B2.2 Υλικό-μέθοδοι υπο-ανάλυσης ομάδας ασθενών με ΒΑΚ .....	85
B2.3. Μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης.....	85
B3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	87
B3.1 Αποτελέσματα κύριας ανάλυσης .....	87
B3.2. Αποτελέσματα υπο-ανάλυσης ομάδας ασθενών με ΒΑΚ .....	91
B4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	94
B4.1. Συζήτηση αποτελεσμάτων κύριας ανάλυσης.....	94
B4.2. Συζήτηση αποτελεσμάτων υπο-ανάλυσης ομάδας ασθενών με ΒΑΚ.....	97
B5. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ .....	101
B6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	102
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	103
ΠΙΝΑΚΕΣ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ.....	135
ΛΕΞΑΝΤΕΣ – ΕΙΚΟΝΕΣ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ .....	146
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ.....	149

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **A1. ΟΡΙΣΜΟΣ**

Το Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα (ΒΚΚ) αποτελεί κακοήθη νεοπλασία του δέρματος, η οποία ιστογενετικά εξορμάται από πρόδρομα κύτταρα (stem cells) του τριχικού θυλάκου και συγκεκριμένα από το σημείο του hair bulge σύμφωνα με τους περισσότερους ερευνητές. [1, 2] Επιδημιολογικά το ΒΚΚ θεωρείται η συχνότερη μορφή δερματικού καρκίνου, αντιστοιχώντας περίπου στο 75% - 80% του συνόλου, ενώ κατ'επέκταση είναι και η συχνότερη μορφή κακοήθους όγκου συνολικά στον άνθρωπο. [3, 4] Η βιολογική του συμπεριφορά κατά κανόνα δεν είναι απειλητική για τη ζωή του ασθενούς, καθώς το ΒΚΚ καταστρέφει τοπικά τους ιστούς και μεθίσταται εξαιρετικά σπάνια σε απομακρυσμένα όργανα. [5]



## **A2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

Αδιαμφισβήτητα ο όγκος κατατάσσεται ως η συχνότερη κακοήθης νεοπλασία του ανθρώπου. Ωστόσο, η ακριβής επίπτωση του ΒΚΚ δεν μπορεί να υπολογιστεί με απόλυτη αξιοπιστία, καθώς σε ελάχιστα σύστημα υγείας παγκοσμίως τηρείται μητρώο καταγραφής όλων των περιστατικών του νεοπλάσματος. [3] Πιθανές αιτίες για αυτό αποτελούν η εξαιρετικά χαμηλή θνησιμότητα του όγκου σε αντιπαραβολή με τον ιδιαίτερα μεγάλο όγκο περιστατικών, όπως επίσης και η πληθώρα των υποτύπων του όγκου που δεν επιβεβαιώνονται ιστοπαθολογικά, μιας και αντιμετωπίζονται με μη χειρουργικές θεραπευτικές μεθόδους. [3, 6]

### ***Ανθρωπο-γεωγραφία***

Το ΒΚΚ είναι εξαιρετικά συνηθισμένο στην Καυκάσια φυλή, ενώ είναι αρκετά ασυνήθιστο στη μαύρη φυλή. [7] Με βάση τις επιδημιολογικές μελέτες καταγραφής του ΒΚΚ θα ισχυριζόταν κανείς πως πρόκειται για ένα νόσημα του δυτικού κόσμου. Φαίνεται δε πως η επίπτωση του όγκου είναι αντιστρόφως ανάλογη με το γεωγραφικό πλάτος της κάθε περιοχής και τον αντίστοιχο φωτότυπο των κατά τόπους κατοίκων. [3]

Στην Ευρώπη τα υψηλότερα ποσοστά καταγράφονται στο Ηνωμένο Βασίλειο με 172 άρρενες και 135,4 θήλεα περιστατικά / 100.000 πληθυσμού, στην Ολλανδία 164,7 άρρενες και 157,3 θήλεα / 100.000 πληθυσμού, στην Καταλονία 128 / 100.000 πληθυσμού, στη Φινλανδία 104,8 άρρενες και 90,2 θήλεα περιστατικά / 100.000 πληθυσμού και στη Δανία 91,2 άρρενες και 96,6 θήλεα / 100.000 περιστατικά. [8 – 12]

Στην Ελλάδα δυστυχώς υπάρχουν ελάχιστες προσπάθειες καταγραφής της συχνότητας των ΒΚΚ. Στην πιο πρόσφατη μελέτη οι Α. Κατούλης και συνεργάτες υπολογίζουν περίπου 7 περιστατικά/100.000 δερματολογικούς ασθενείς κατά την πενταετία 2005 – 2009 σε κέντρο αναφοράς πληθυσμού στη Δυτική Αττική (ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»). [13] Σε παλαιότερη μελέτη κατά τα έτη 1984-1995 φαίνεται να καταγράφονται παρόμοια ποσοστά ~7,2 περιστατικά ΒΚΚ / 100.000 δερματολογικούς ασθενείς σε νοσοκομεία της Αττικής. [14]

Στις υπόλοιπες περιοχές του πλανήτη και σε αντιστοιχία με το προαναφερθέν περί αναστροφής σχέσης με το γεωγραφικό πλάτος, η επίπτωση του όγκου είναι σχεδόν μηδενική σε χώρες στο επίπεδο του Ισημερινού, όπως πχ Κένυα (γεωγραφικό

πλάτος 0° - ΒΚΚ 0,0065 περιστατικά/100000 πληθυσμού) [15], Σινγκαπούρη (γεωγραφικό πλάτος 1° βόρεια – ΒΚΚ 4,5 περιστατικά/100000 πληθυσμού) [16], Παπούα-Νέα Γουινέα (γεωγραφικό πλάτος 6° νότια – ΒΚΚ 0,3 περιστατικά/100.000 πληθυσμού). [17]

Τουναντίον όσο απομακρύνεται κανείς από τον Ισημερινό, προσεγγίζοντας τους Πόλους, τόσο παρατηρείται αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης του ΒΚΚ. Χαρακτηριστικά, στον Καναδά (Αλμπέρτα γεωγραφικό πλάτος 53° βόρεια) δύο μελέτες τοποθετούν τα περιστατικά σε 77,4 (θήλεα) έως 147 (άρρηνες) / 100000 πληθυσμού. [18, 19] Αντίστοιχα ποσοστά καταγράφονται και στις ΗΠΑ με χαρακτηριστική τη μελέτη των Wu και συνεργατών με 1019 γυναίκες και 1488 άνδρες / 100000 πληθυσμού. [20] Σε γενικές γραμμές και κατ'εκτίμηση υπολογίζονται περίπου 5,4 εκατομμύρια περιστατικά μη μελανωματικού καρκίνου δέρματος σε 3,3 εκατομμύρια ασθενείς στις ΗΠΑ το 2012, εκ των οποίων περίπου το 80% αντιστοιχούν σε ΒΚΚ. [21] Ωστόσο τα υψηλότερα ποσοστά ΒΚΚ καταγράφονται στην Αυστραλία, όπου υπολογίζεται πως σχεδόν οι μισοί άνθρωποι ηλικίας 70 ετών θα διαγνωσθούν με ένα ΒΚΚ. [3, 22] Συγκεκριμένα μάλιστα στην πολιτεία Queensland στη βορειοδυτική Αυστραλία καταγράφονται τα υψηλότερα ποσοστά ΒΚΚ στον κόσμο με 1269 θήλεα και 1813 άρρηνες / 100000 πληθυσμού. [23]

### ***Λοιποί παράγοντες (Ηλικία, Φύλο, Φυλή)***

Το ΒΚΚ θεωρείται παραδοσιακά ένα νεόπλασμα των μεγαλύτερων ηλικιών. Όσο αυξάνεται η ηλικία, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης ενός ΒΚΚ. Χαρακτηριστικά εκτιμάται πως άτομα ηλικίας 55 – 70 ετών έχουν έως και 100 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ένα ΒΚΚ σε σχέση με άτομα ηλικίας 20 ετών. [24]

Ωστόσο, πλέον καταγράφεται μια αξιοσημείωτη αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης του όγκου σε νεότερες ηλικίες (<45 ετών) και ιδιαίτερα στις γυναίκες. [25, 26, 27]

Αυτό αποτελεί μια εξαιρετικά ενδιαφέρουσα παρατήρηση, καθώς κατά κανόνα ο όγκος εμφανίζεται ελαφρώς συχνότερα στους άνδρες κατά 30% (υπολογιζόμενο πηλίκο 2,1 / 1 άρρηνες / θήλεα). [3, 28 - 30] Η αναστροφή της σχέσης μεταξύ των δύο φύλων στις νεαρότερες ηλικίες αποδίδεται σε διάφορους υποθετικούς παράγοντες, όπως πχ η χρήση συσκευών τεχνητού μαυρίσματος (solarium) [3, 31, 32] ή ακόμα και

η έντονη τάση των νεαρών γυναικών αφενός να εκτίθενται υπερβολικά στον ήλιο για λόγους ομορφιάς και αναψυχής και αφετέρου να δείχνουν ένα μεγαλύτερο ενδιαφέρον για το δέρμα τους με περισσότερες επισκέψεις στο Δερματολόγο. [33]

Σχετικά με τη φυλετική προδιάθεση του ΒΚΚ, όπως έχει εκτενώς αναλυθεί στο παραπάνω εδάφιο της «ανθρωπο-γεωγραφίας», συνάγεται το προφανές συμπέρασμα πως το νεόπλασμα ουσιαστικά απασχολεί την Καυκάσια φυλή και είναι πολύ πιο ασυνήθιστο στην κίτρινη και τη μαύρη φυλή. [3]

### **A3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Πέρα από τους προηγουμένως αναλυθέντες επιδημιολογικούς παράγοντες, υπάρχουν και πολλαπλά ακόμα στοιχεία που αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης ενός ΒΚΚ. Συνοπτικά θα λέγαμε πως 4 (τέσσερις) κατηγορίες παραγόντων κινδύνου παρατηρούνται για το νεόπλασμα:

- Περιβαλλοντικοί
- Ανοσοκαταστολή
- Φαινοτυπικοί
- Γονιδιακοί

Απόλυτα ξεκάθαρος μηχανισμός αιτιοπαθογένειας του όγκου δεν έχει εξακριβωθεί ακόμα. Ωστόσο, όλα όσα θα αναλυθούν στη συνέχεια προσθέτουν στον κίνδυνο ανάπτυξης ενός ΒΚΚ.

#### ***A3.1. Περιβαλλοντικοί παράγοντες***

**Ηλιακή έκθεση / Υπεριώδης ακτινοβολία (UV Radiation – UVR):** Σε κάθε περίπτωση η έντονη ηλιακή έκθεση αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκινωμάτων του δέρματος και μεταξύ των άλλων και του ΒΚΚ. [34] Συγκεκριμένα για το ΒΚΚ φαίνεται πως η με εσφαλμένο τρόπο υπερέκθεση στην ηλιακή UVR αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου, αυξάνοντας το ρίσκο >90%. [35] Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένα ζητήματα, τα οποία αφορούν την αντικειμενική αξιολόγηση της επίδρασης του εν λόγω παράγοντα κινδύνου για το ΒΚΚ και συγκεκριμένα αναφερόμαστε στον τρόπο ηλιακής έκθεσης (πχ έκθεση αναψυχής, επαγγελματική έκθεση), στην περίοδο έκθεσης (πχ παιδική ηλικία, εφηβεία, ενήλικη ζωή κλπ), στους χρόνους έκθεσης και στην ποσότητα ηλιακής ακτινοβολίας. Ως προς το πρότυπο έκθεσης στον ήλιο υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα στις μελέτες, τα οποία όμως συγκλίνουν πως κάθε υπερβολική έκθεση στον ήλιο χωρίς μέτρα προστασίας αυξάνει τις πιθανότητες για την ανάπτυξη ενός ΒΚΚ. Εν προκειμένω, η διακοπτόμενη έκθεση στον ήλιο ενός ενήλικα φαίνεται πως αυξάνει τις πιθανότητες ενός ΒΚΚ όσο και ο αντίστοιχος τρόπος έκθεσης στην παιδική ηλικία και εφηβεία, ανάλογα με τη μελέτη. [36, 37] Επιπρόσθετα, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και τα σοβαρά ηλιακά εγκαύματα στις νεότερες ηλικίες (έγκαυμα 2<sup>ου</sup> ή/και 3<sup>ου</sup> βαθμού). Στη βιβλιογραφία γνωρίζουμε τη σπουδαία επίδραση αυτής της μορφής ηλιακών εγκαυμάτων στην παιδική ηλικία για το μελάνωμα, ωστόσο ορισμένα δεδομένα

δείχνουν πως ακόμα και ένα  $\geq 1^{\text{ου}}$  βαθμού ηλιακό έγκαυμα σε ηλικίες ακόμα και >25 ετών αυξάνει την πιθανότητα για ΜΜΚΔ, οπότε κατ'επέκταση και για ΒΚΚ ιδιαίτερα όταν αναφερόμαστε σε άτομα με ανοιχτόχρωμο τύπο δέρματος. [38] Προφανώς και η ικανότητα για γρήγορο και έντονο μαύρισμα ασκεί μια προστατευτική δράση ως προς τον κίνδυνο για το ΒΚΚ. [3] Κατά συνέπεια, μένει να διερευνηθούν αυτοί οι τύποι ηλιακής έκθεσης και η επίδραση τους στην ανάπτυξη ΒΚΚ στον πληθυσμό της μελέτης.

**Τεχνητό μαύρισμα (Solarium):** Η όλο και πιο δημοφιλής, ιδιαίτερα στο γυναικείο πληθυσμό, τακτική του τεχνητού μαυρίσματος, η οποία εκπέμπει UVA ακτινοβολία για να επιτύχει το στόχο της, [31, 32] φαίνεται πως δεν είναι άμοιρη ευθυνών για την αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης του ΒΚΚ. Μάλιστα δε αναδεικνύεται από μετα-αναλύσεις η συσχέτιση ανάμεσα στην πρόωμη χρήση solarium (<25 ετών) για την ανάπτυξη ΒΚΚ σε νεαρότερη ηλικία (OR 1,4, 95% CI, 1,29 – 1,52), όπως ασφαλώς και η αρνητική δράση των συσκευών τεχνητού μαυρίσματος σε σύγκριση με άτομα που δεν τις έχουν χρησιμοποιήσει ποτέ στη ζωή τους (1,29, 95% CI, 1,08-1,53). [39]

**Φωτοθεραπεία:** Η χρήση της θεραπευτικής μεθόδου φωτοθεραπείας PUVA (psoralen + UVA) για την ψωρίαση έχει αποδειχθεί πως αυξάνει κυρίως τις πιθανότητες για ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (ΑΚΚ) του δέρματος περισσότερο σε σχέση με το ΒΚΚ. [40]

Η UVB φωτοθεραπεία (ευρέως φάσματος 280-320 nm // στενού φάσματος 311 nm) δεν έχει αποδειχθεί να αυξάνει ιδιαίτερα τον κίνδυνο για την ανάπτυξη ΒΚΚ. [41]

**Φωτοευαισθητοποιήσιμα παράγοντες (φάρμακα):** Πέρα από τα ψωραλένια που χρησιμοποιούνται στην PUVA, διάφοροι άλλοι παράγοντες έχουν διερευνηθεί ως προς την επίδραση τους στην εμφάνιση ΒΚΚ. Συγκεκριμένα ορισμένα φάρμακα μπορεί να επάγουν φωτοευαισθητοποιήσιμη αντίδραση κατά την έκθεση του ασθενούς στον ήλιο (πχ τετρακυκλίνες, θειαζιδικά διουρητικά). Ο σχεδιασμός των μελετών αυτών φαίνεται να έπασχε από σημαντικούς περιορισμούς και κατά βάση από την έλλειψη της αξιολόγησης δοσο-εξαρτώμενου αποτελέσματος. [3] Ωστόσο, πολύ πρόσφατα δεδομένα μετα-ανάλυσης αναδεικνύουν μια ασθενή συσχέτιση ανάμεσα στη χρόνια λήψη θειαζιδικών διουρητικών με την ανάπτυξη ΒΚΚ ή/και μελανώματος σε αντίθεση με την αυξημένη επικινδυνότητα για ΑΚΚ. [42]

Επίσης δε, υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις για την υπερβολική βρώση κίτρου, παράγοντας που εμπλέκεται σε αλλεργικού τύπου φωτοδερματίτιδες, και το ΒΚΚ. Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, υπάρχουν σοβαρά ζητήματα ως προς τη μεθοδολογική επάρκεια αυτών των μελετών. [43]

**Χρόνια έκθεση σε αρσενικό:** Το συγκεκριμένο χημικό είναι καρκινογόνο, που ανευρίσκεται φυσικά (νερό πηγαδιών), ιατρογενώς (παλαιότερες θεραπευτικές μέθοδοι για μυκητιάσεις τριχωτού κεφαλής) και στο περιβάλλον εργασίας (μεταλλεία, γεωργία). Η χρόνια έκθεση στο αρσενικό φαίνεται πως αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΒΚΚ, ιδιαίτερα στον κορμό, όπως επίσης και πολλαπλών (>1) όγκων. [44, 45]

**Ιονίζουσα ακτινοβολία:** Η χρήση της ιονίζουσας ακτινοβολίας για τη θεραπεία διαφόρων δερματικών νοσημάτων (πχ ακμή, τριχοφυτία τριχωτού κεφαλής), όπως επίσης και άλλων καλόηθων (οροεκκριτική ωτίτιδα) και κακοήθων καταστάσεων (μορφές καρκίνου) ακόμα και στην παιδική ηλικία ήταν εξαιρετικά συνήθης πρακτική στο παρελθόν. [3] Επιπλέον, από την παγκόσμια ιστορία ξεχωρίζει και η εκρηκτική έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία των Ιαπώνων μετά τη ρίψη ατομικής βόμβας κατά το Β' Παγκόσμιο πόλεμο. [46] Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις έχει αποδειχθεί ο ρόλος της ιονίζουσας ακτινοβολίας ως απόλυτος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΒΚΚ. [47] Μάλιστα δε φαίνεται πως η ανάπτυξη πολλαπλών ΒΚΚ στο δέρμα σχετίζεται με την απευθείας εκτιθέμενη περιοχή στην ακτινοβολία ιδιαίτερα δε σε άτομα με ανοιχτόχρωμους φωτότυπους και σε μικρή ηλικία ακτινοβοληθέντα. [48] Εντυπωσιακή είναι δε η απουσία ΒΚΚ σε άτομα της μαύρης φυλής που είχαν υποβληθεί σε θεραπείες με ιονίζουσα ακτινοβολία κατά την παιδική ηλικία. [49]

**Λοιποί παράγοντες (κάπνισμα, διατροφή, HPV):** Το **κάπνισμα** φαίνεται να μην έχει κάποια σχέση με την ανάπτυξη ΒΚΚ παρά τις αρχικές υποψίες και τις μελέτες πάνω σε αυτή την υπόθεση. [50] Η **διατροφή** είναι ένα κομμάτι που συχνά απασχολεί ως προς τις πιθανότητες ανάπτυξης ΜΜΚΔ. Τα δεδομένα δεν δείχνουν καμία βλαπτική ούτε προστατευτική δράση των τροφών για το ΒΚΚ. Μάλιστα δε η υποψία για τη βλαπτική επίδραση του αλκοόλ ή την προστατευτική επίδραση της καφεΐνης φαίνεται να μην έχουν καμία ορθολογική βάση. [3] Η συσχέτιση μεταξύ ογκογόνων στελεχών του ιού **HPV** και του ΑΚΚ έχει αποδειχθεί ισχυρά στη βιβλιογραφία. Αντίστοιχος προβληματισμός προέκυψε και για τη σχέση αυτών των

τύπων του HPV με το ΒΚΚ. Σε κάθε περίπτωση δεν αποδεικνύεται καμία τέτοια εκδοχή. [51, 52]

### ***A3.2. Ανοσοκαταστολή***

Διάφοροι παράγοντες ορίζουν την ευρεία έννοια της ανοσοκαταστολής: ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου, ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά/ανοσοτροποποιητικά φάρμακα και άτομα με ανεπαρκές ανοσοποιητικό σύστημα λόγω λοιμώξεων (πχ HIV). Προφανώς και ο αριθμός όπως και το προσδόκιμο επιβίωσης αυτών των ατόμων έχει αυξηθεί κατά τις τελευταίες δεκαετίες. [3] Οι μελέτες αναδεικνύουν πως η χρόνια λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων είτε στα πλαίσια HIV λοίμωξης είτε λόγω μεταμόσχευσης οργάνου αυξάνουν τις πιθανότητες για ΑΚΚ και ΒΚΚ, ωστόσο με αναλογικά μικρότερες πιθανότητες. Χαρακτηριστικά δε ο κίνδυνος για το ΑΚΚ είναι εκθετικός στην ανοσοκαταστολή, ενώ αντιθέτως η καμπύλη του ρίσκου είναι περισσότερο γραμμική στο ΒΚΚ. [53, 54] Μάλιστα ο κίνδυνος για το ΒΚΚ δείχνει να είναι διπλάσιος για τους ασθενείς με HIV υπό αγωγή. [54] Σε κάθε περίπτωση ακόμα και σε αυτή την ιδιαίτερη ομάδα βεβαρυμένης υγείας ασθενών καθοριστικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΒΚΚ αποτελεί ο φαινότυπος, ήτοι φωτότυπος, και η συμπεριφορά ως προς την έκθεση στον ήλιο. [55]

Η μακροχρόνια διάρκεια λήψης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη ΜΜΚΔ. Στο δε ερώτημα για την επίδραση της χρόνιας λήψης κορτικοστεροειδών στην εκδήλωση του ΒΚΚ φαίνεται πως η απάντηση δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρη με τις ενδείξεις από τις μελέτες να φανερώνουν πως μάλλον δεν υφίσταται τόσο έντονος κίνδυνος. [56, 57]

Στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αλογενή μεταμόσχευση stem cells παραδόξως υπάρχει αυξημένος κίνδυνος έως και 3,1 φορές περισσότερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό για ανάπτυξη ΒΚΚ με πιθανότερη αιτία την ακτινοβολία πριν τη λήψη των βλαστοκυττάρων. [58]

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και οι θεραπείες με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα σε μη μεταμοσχευμένα άτομα (πχ ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου κλπ). Χαρακτηριστικά έχει αποδειχθεί πως η λήψη μεθοτρεξάτης, κυκλοσπορίνης Α και D-πενικιλλαμίνης – είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμούς – αυξάνει τον κίνδυνο συνολικά για ΜΜΚΔ και

το ρίσκο για το ΒΚΚ φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενο σε σχέση με τη μεθοτρεξάτη. [59]

Σε κάθε περίπτωση η σοβαρή ανοσοκαταστολή αποτελεί ένα πολύ σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη συνολικά ΜΜΚΔ, αλλά και συγκεκριμένα για ΒΚΚ και κατά συνέπεια αυτοί οι ασθενείς οφείλουν να λαμβάνουν μέτρα πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης.

### ***A3.3. Φαινοτυπικοί παράγοντες***

**Φωτότυπος:** Ξεκάθαρα τα άτομα με ανοιχτόχρωμο φωτότυπο κατά Fitzpatrick (I, II) αποτελούν πιο ευάλωτη ομάδα ανθρώπων για την εκδήλωση ΒΚΚ. Το χαρακτηριστικό τους να καίγονται πολύ εύκολα στον ήλιο και ακολούθως είτε να μη μαυρίζουν καθόλου είτε να μαυρίζουν με μεγάλη δυσκολία φαίνεται να διπλασιάζει τις πιθανότητες τους για την ανάπτυξη ΒΚΚ σε σχέση με πιο σκουρόχρωμους φωτότυπους και δίχως να λαμβάνεται υπ'όψιν το ιστορικό έκθεσης στον ήλιο (πχ ηλιακά εγκαύματα, επαγγελματική έκθεση κόκ.) [60]

**Ατομικό / Οικογενειακό Ιστορικό Καρκίνου του Δέρματος:** Βιβλιογραφικά έχει αποδειχθεί πως το ατομικό αναμνηστικό έστω ενός ΒΚΚ αυξάνει σημαντικά τις πιθανότητες για την ανάπτυξη και ενός επόμενου ΒΚΚ στο μέλλον. [61, 62] Πέρα από το ΒΚΚ οι πιθανότητες σχετίζονται συνολικά με τις διάφορες μορφές δερματικού καρκίνου. Συγκεκριμένα, για κάθε προηγούμενο ΒΚΚ οι πιθανότητες είναι έως και 17 φορές περισσότερες για ένα επόμενο ΒΚΚ. [3] Επιπρόσθετα, για κάθε προηγούμενο ΒΚΚ αυξάνεται 3 φορές ο κίνδυνος ανάπτυξης ενός ΑΚΚ και 2 φορές οι πιθανότητες για μελάνωμα. [62] Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν πως σχεδόν το 1/3 των ασθενών με ΒΚΚ θα εμφανίσει ένα δεύτερο ΒΚΚ αργότερα στη ζωή του, ωστόσο με σημαντική επίδραση του παράγοντα της ανθρωπογεωγραφίας του ατόμου, καθώς καταγράφονται διαφοροποιήσεις από περιοχή σε περιοχή του πλανήτη. [62] Η σαφής συσχέτιση όμως του ιστορικού ΒΚΚ με άλλες μορφές δερματικών καρκίνων επί της ουσίας επικυρώνει τη θεωρία πως το ΒΚΚ, το ΑΚΚ και το μελάνωμα – σε ένα βαθμό – αποτελούν μια νόσο «φθοράς» από τη χρόνια έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία του ήλιου ή κατά το λεγόμενο από το Weinstock και συνεργάτες «σύνδρομο ακτινικής νεοπλασίας». [3, 63] Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζει η θεωρία πως η επίδραση ενός προηγούμενου ΒΚΚ διαφέρει ανάλογα αν μιλάμε για πρώτο, δεύτερο, τρίτο κόκ χρονικά και συγκεκριμένα οι πιθανότητες αυξάνονται στα



επόμενα μετά το πρώτο ΒΚΚ με επίσης αυξητική πορεία σε σχέση με τα χρόνια. [64]  
**(εικόνα A3.1)**

**Σμηγματογόνος σπίλος του Jadassohn:** Ο σπίλος Jadassohn έχει την εικόνα μιας κιτρινωπής πλάκας με χαρακτηριστική μυρμηκιδώδη επιφάνεια και πλήρη έλλειψη τριχών, καθώς κατά κανόνα εντοπίζεται στο τριχωτό της κεφαλής. Ανήκει στην κατηγορία των οργανοειδών σπύλων με συμμετοχή και των εξαρτημάτων του δέρματος (επιδερμικά, θυλακικά, σμηγματογόνα και αποκρινή στοιχεία). Παλαιότερα υπήρχε η άποψη πως πάντα πρέπει να αφαιρούνται χειρουργικά, καθώς επί αυτών αναπτύσσονται δερματικές κακοήθειες, μεταξύ των οποίων και το ΒΚΚ. Ωστόσο, οι μελέτες, αλλά και η κλινική εμπειρία, αποδεικνύουν πως το ΒΚΚ είναι σχετικά ασυνήθιστο επί των σμηγματογόνων σπύλων (~0,8%), με κυρίαρχες μορφές όγκους των εξαρτημάτων (πχ τριχοβλάστωμα, θηλωματώδες συριγγοκυσταδένωμα). [65]

#### ***A3.4. Γονιδιακή προδιάθεση και σύνδρομα***

Ορισμένοι γονιδιακοί τόποι, όπως επίσης και παθογόνες μεταλλάξεις (somatic & germline mutations) αυτών συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΒΚΚ. Κατ'επέκταση, στα πλαίσια αυτών των γονιδιακών ανωμαλιών, υπάρχουν διάφορα γενετικά σύνδρομα, στα πλαίσια των οποίων εμφανίζονται πολλαπλά ΒΚΚ. Συγκεκριμένα:

##### **Πολυμορφισμοί γονιδίων σχετικών με τη μελάγχρωση και το φωτότυπο:**

- Υποδοχέας μελανοκορτίνης 1 (melanocortin-1 receptor, MC1R)
- ASIP (human homolog of agouti signaling protein)
- Τυροσινάση (TYR) [66 – 68]

##### **Γονίδια που αποκωδικοποιούν αντι-οξειδωτικά ένζυμα:**

Έχουν συσχετιστεί με κατανομή πολλαπλών ΒΚΚ ομαδοποιημένων στον κορμό και το αντρικό φύλο, ωστόσο με ασθενείς αποδείξεις. Συγκεκριμένα έχουν διερευνηθεί τα εξής:

- P-450 CYP2D6
- Glutathione S transferase (GST) [69, 70]

##### **Ογκοκατασταλτικό γονίδιο TP53 [71]**

##### **Γονίδια που ρυθμίζουν την ανοσιακή απόκριση (CTLA-4) [72]**

### ***Κληρονομούμενα σύνδρομα:***

**Σύνδρομο Gorlin – Goltz (nevroid basal cell carcinoma syndrome):** Πρόκειται για σύνδρομο πολλαπλών ΒΚΚ – κατά κανόνα μερικές δεκάδες – σε συνδυασμό με συγγενείς διαμαρτίες (πχ οδοντογενείς κύστεις γνάθου, υπερτυλορισμός, ήβωση μετώπου, βοθρία παλαμών κ.ά.) και συστηματικούς όγκους, συνήθως σε κεντρικό νευρικό σύστημα, μυοσκελετικό, οι οποίοι κατά βάση είναι καλοήθεις. Το σύνδρομο είναι αυτοσωματικό επικρατούν και η έναρξη εκδήλωσης των σημείων τοποθετείται στη δεύτερη δεκαετία ζωής κατά κανόνα. Γενετικά το σύνδρομο οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου PTCH1, το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 9. Η πορεία του συνδρόμου είναι διαρκής κατά τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς και ο ρυθμός έκθυσης νέων ΒΚΚ δεν φαίνεται να εξασθενεί μέσα στα χρόνια. Συνηθέστερα, η εμπειρία δείχνει πως εμφανίζονται μικρότερης διαμέτρου οζοελκωτικά ΒΚΚ ή πολλαπλά επιφανειακά ΒΚΚ. [73 - 76] **(εικόνα Α3.2)**

**Σύνδρομο Bazex – Dupré – Christol:** Πρόκειται για σύνδρομο παρανεοπλασματικού τύπου, ήτοι η εμφάνιση του συνοδεύεται από σημαντική πιθανότητα για συστηματική νεοπλασία. Κλινικά εκδηλώνεται με πολλαπλά ΒΚΚ, συγγενή υποτρίχωση, θυλακικό ατροφόδερμα και κέγχρια. Γενετικά μεταβιβάζεται με Χ-φυλοσύνδετο επικρατούν τύπο. [77]

**Μελαγχρωματικό ξηρόδερμα:** Πρόκειται για εξαιρετικά σπάνιο σύνδρομο που μεταβιβάζεται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο. Εκδηλώνεται από την πρώιμη παιδική ηλικία με έντονη, διάχυτη μελάγχρωση και ανάπτυξη δερματικών καρκίνων, κατά κανόνα ΑΚΚ και ΒΚΚ. Σχετίζεται με γονιδιακή βλάβη στα γονίδια που ρυθμίζουν τους μηχανισμούς αποκατάστασης των βλαβών από τη UV-ακτινοβολία στα κύτταρα του δέρματος. [78]

**Σύνδρομο Rombo:** Έχει παρόμοια εικόνα με ατροφόδερμα, υποτρίχωση, κέγχρια με το σύνδρομο Bazex – Dupré – Christol. Επιπλέον των πολλαπλών ΒΚΚ (συνήθης ηλικία εμφάνισης μετά τα 30) εντοπίζεται και χαρακτηριστική περιφερική κυάνωση και πολλαπλά τριχοεπιθηλιώματα. [79]

## A4. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η σύνδεση μεταξύ της χρόνιας έκθεσης στην υπεριώδη ηλιακή ακτινοβολία και του ΒΚΚ είναι αδιαμφισβήτητη. Η επίδραση της φθοροποιού δράσης της ηλιακής ακτινοβολίας στην ενεργοποίηση γονιδιακών τόπων έχει εκτιμηθεί σε ικανοποιητικό βαθμό, ωστόσο συνεχώς η έρευνα αποκαλύπτει και νέες παθογενετικές οδούς. (βλ. κεφάλαιο «Γονιδιακή προδιάθεση και σύνδρομα»). [80, 81]

Συγκεκριμένα, η υπεριώδης ηλιακή ακτινοβολία φαίνεται να πυροδοτεί συγκεκριμένες σωματικές μεταλλάξεις σε γονίδια που ευθύνονται για εκδήλωση κακοηθειών. Παρόμοιο πρότυπο ακολουθείται και στο μελάνωμα, ωστόσο στο ΒΚΚ δεν εμπλέκονται καθόλου μεταλλάξεις σχετιζόμενες με τα RAS ογκογονίδια. [3, 82]

Αντιθέτως στο ΒΚΚ κυριαρχούν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με τα ογκοκατασταλτικά γονίδια PTCH 1 (patched 1) και TP53 (tumor protein p53).

**Γονίδιο PTCH 1:** Το συγκεκριμένο γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 9 (9q22.3). Ευθύνεται δε για τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Gorlin – Goltz. [83] Μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού προκαλούν ενεργοποίηση του μονοπατιού Hedgehog, το οποίο διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο για την οργανογένεση (μυϊκός, καρδιακός ιστός κ.ά.) κατά την εμβρυική ζωή, ωστόσο οφείλει να αναστέλλεται μετά τη γέννηση. Μάλιστα δε το 90% των ΒΚΚ εμφανίζει παθολογική σήμανση του μονοπατιού Hedgehog ως βασική παθογενετική οδό, μεταξύ των οποίων και οι βλάβες στα πλαίσια συνδρόμου Gorlin – Goltz και στα σποραδικά ΒΚΚ. [81, 84 – 86] Συγκεκριμένα, το μονοπάτι του Hedgehog περιλαμβάνει ως σημαντικούς «παίκτες» τον υποδοχέα του μορίου sonic hedgehog που κωδικοποιείται από το γονίδιο PTCH 1 και απενεργοποιεί τον υποδοχέα της πρωτεΐνης SMO (smoothed), η οποία αποτελεί το βασικό αναστολέα της σήμανσης του μονοπατιού Hedgehog (SMO signal transducer). Βλάβη στο patched 1 γονίδιο ουσιαστικά επιτρέπει τη συνεχή ενεργοποίηση του μονοπατιού. Λιγότερο συχνά εμφανίζεται και η βλάβη σε ένα άλλο σημείο του μονοπατιού, το οποίο συνίσταται στους παράγοντες μεταγραφής του ομόλογου ογκογονιδίου που σχετίζεται με το γλοίωμα (GLI transcription factors). [81, 84, 86 – 88] Μάλιστα δε η απώλεια της ομοζυγωτίας στο χρωμόσωμα 9 αποτελεί την πιο συχνή γενετική ανωμαλία (58% - 69%) στα σποραδικά ΒΚΚ. [3, 89]

**Γονίδιο TP53:** Οι μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο TP53 αποτελούν το 2<sup>ο</sup> σημαντικότερο παράγοντα αιτιοπαθογένεσης του ΒΚΚ σε ποσοστά 44% - 56%. Το συγκεκριμένο γονίδιο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη p53, η οποία παίζει ενεργό ρόλο στη διατήρηση της σταθερότητας του κυτταρικού κύκλου μέσω ρύθμισης μηχανισμών όπως η απόπτωση και η ενεργοποίηση μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA (DNA-repair). [3, 81, 90 - 91]

## **A5. ΦΟΡΤΙΟ ΝΟΣΟΥ**

### **(Κοινωνική και οικονομική διάσταση της νόσου)**

Το ΒΚΚ ως γνωστόν φέρει εξαιρετικά χαμηλό μεταστατικό δυναμικό και κατά συνέπεια συνδέεται σπανιότατα με θανάτους. [4, 5] Ωστόσο η βαρύτητα μιας νόσου – είτε νεοπλασματικής είτε λοιμώδους είτε οποιασδήποτε αιτιολογίας – πλέον δεν αξιολογείται μόνο με βάση τη θνητότητα ή τη θνησιμότητά της. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) υπολογίζει το φορτίο και την επίδραση μιας νόσου σύμφωνα με το μετρικό δείκτη DALY (disability-adjusted life years), δηλαδή το δείκτη ανθρωπο-ετών με βάση την ανικανότητα που προκύπτει από το νόσημα. Συγκεκριμένα, το αποτέλεσμα προκύπτει από το άθροισμα των ετών που χάνονται εξαιτίας ενός πρόωρου θανάτου (YLL – years life lost), σύμφωνα πάντα με το προσδόκιμο επιβίωσης ανά φύλο και γεωγραφική περιοχή, και τα χρόνια της ανικανότητας που επέρχεται εξαιτίας της νόσου (YLD – years lived with disability). Ουσιαστικά, για να γίνει και περισσότερο κατανοητό, 1 DALY ισούται με απώλεια 1 έτους ζωής ατόμου με πλήρη υγεία. [3, 92]

Είναι πασιφανές πως τα έτη απώλειας ζωής (YLL) ελάχιστα έως καθόλου επηρεάζονται από το ΒΚΚ, λόγω της πρακτικά ανύπαρκτης μεταστατικής νόσου στα πλαίσια του νεοπλάσματος (0,0028% έως 0,055% σύμφωνα με υπολογισμούς). [3] Ωστόσο, τα έτη με ανικανότητα αυξάνονται πολύ έντονα κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Σύμφωνα με το δείκτη αξιολόγησης του Γενικού Φορτίου της Νόσου (Global Burden of Disease) του ΠΟΥ τα YLD για τους μη μελανωματικούς καρκίνους δέρματος έχουν γνωρίσει αύξηση της τάξεως του 42,5% μεταξύ 1990 και 2013, δίχως όμως να γίνεται διαφοροποίηση μεταξύ ΒΚΚ και ΑΚΚ. [93] Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα ο ΠΟΥ να εκτιμά πως το φορτίο και η συνολικότερη αρνητική επίδραση του ΒΚΚ είναι συγκρίσιμη στην κλινική πράξη με τα DALY πολύ πιο απειλητικών για τη ζωή μορφών καρκίνου, όπως πχ οι καρκίνοι οισοφάγου, ωοθηκών και θυρεοειδούς. [3, 93] Παράγοντες οι οποίοι ενδεχομένως επιδρούν αρνητικά σε αυτή τη νοσηρότητα εξαιτίας του ΒΚΚ είναι εν προκειμένω η ιδιαίτερα αυξανόμενη επίπτωση του ΒΚΚ κατά τις τελευταίες δεκαετίες, η μειωμένη ηλικία εμφάνισης του πρώτου ΒΚΚ, η εκδήλωση πολλαπλών ΒΚΚ ανά ασθενή – είτε συγχρόνως είτε στην πορεία των ετών – και η συνεπακόλουθη συνύπαρξη άλλων μορφών δερματικού καρκίνου λόγω του φορτίου της ακτινικής βλάβης του δέρματος στα πλαίσια της χρόνιας, φθοροποιού επίδρασης της υπεριώδους ηλιακής ακτινοβολίας.

Χαρακτηριστικά, υπολογίζεται πως το 2000 απωλέσθηκαν 58000 ανθρωπο-έτη λόγω ανικανότητας (DALY) εξαιτίας του ΒΚΚ. Ωστόσο, ακόμα και αυτό το νούμερο φαίνεται να υποεκτιμά την πραγματική επίδραση της νόσου, καθώς στη μελέτη υπολογίστηκε μόνο το πρώτο αναπτυσσόμενο ΒΚΚ ανά ασθενή. [3, 94]

Σε σχέση με την οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας από το ΒΚΚ τα πραγματικά κόστη δείχνουν να μην είναι εύκολο να υπολογιστούν με απόλυτη ακρίβεια λόγω προφανών ζητημάτων, όπως η διαφορετική δομή των συστημάτων, οι διαφορετικές κοστολογήσεις κόκ. Μια μεγάλη αναδρομική ανασκόπηση του 2015 υπολόγισε σε ευρώ (€) τα κόστη για την αντιμετώπιση του ΒΚΚ (διάγνωση και διάφορες θεραπείες) μεταξύ των κρατών δείχνοντας πως οι ΗΠΑ ξόδεψαν 600 εκατομμύρια ευρώ ακολουθούμενες από την Αυστραλία (>350 εκ), τη Γερμανία (>150 εκ) και το Ηνωμένο Βασίλειο (>100 εκ). Ωστόσο, τα αναλογικά κόστη με βάση τον πληθυσμό και τον προσδιορισμό κόστους / ασθενή έδειξαν πως η Αυστραλία είχε τη μεγαλύτερη οικονομική επιβάρυνση και εν συνεχεία η Νέα Ζηλανδία, η Σουηδία και η Δανία, ενώ στον αντίποδα ο Καναδάς και η Βραζιλία είχαν τη μικρότερη οικονομική επιβάρυνση. [3, 95]

Η ιδιαιτερότητα της νόσου έγκειται και στο γεγονός πως ανάλογα με τον τύπο του ΒΚΚ ενδείκνυνται και διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις είτε χειρουργικές είτε λιγότερο επεμβατικές είτε ακόμα και τοπικές θεραπείες. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της Ολλανδίας όπου η υψηλή αποζημίωση της φωτοδυναμικής θεραπείας με λάμπα (MAL-PDT) εκτόξευσε το κόστος αντιμετώπισης του νεοπλάσματος μέχρι που μια μονή τυφλή συγκριτική μελέτη έθεσε ένα τέλος σε αυτή την υπέρβαση. Συγκεκριμένα αποδείχθηκε πως η τοπική εφαρμογή είτε κρέμας φθοριουρακίλης είτε ιμικουιμόδης – πάντα σε αντίστοιχες δόσεις και σχήματα για το ΒΚΚ – δεν υστερούσε σε θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή και τουναντίον ήταν οικονομικά πιο ανεκτή για τα ασφαλιστικά ταμεία και τους ασθενείς σε σύγκριση με τη συμβατική φωτοδυναμική θεραπεία. [3, 96, 97]

Κατά συνέπεια, αναδεικνύεται μια άλλη οπτική σε σχέση με το ΒΚΚ, η οποία ξεπερνά τα στενά επιστημονικά όρια της νόσου. Μπορεί μεν να αναφερόμαστε σε μια νεοπλασία μη απειλητική για τη ζωή, ωστόσο οι ασθενείς και κατ'επέκταση οι Δερματολόγοι και λοιπές ιατρικές ειδικότητες και εργαζόμενοι στο χώρο της υγείας έχουν να αντιμετωπίσουν ένα νόσημα εξαιρετικά συχνό με διαρκώς αυξανόμενη επιβάρυνση για την ποιότητα της ζωής και την οικονομική ισορροπία των ασφαλιστικών ταμείων. Στην Ελλάδα καταγράφεται μια πανθομολογούμενη

υστέρηση στην καταγραφή, αξιολόγηση και αξιοποίηση τέτοιων παραμέτρων. Ωστόσο, η καθημερινή κλινική εμπειρία αναδεικνύει μια αυξανόμενη επιβάρυνση όλων των γραμμών των ιατρών (Δερματολόγοι, Πλαστικοί Χειρουργοί, Γναθοπροσωπικοί Χειρουργοί, ΩΡΛ, Παθολογοανατόμοι κ.ά.) και λοιπού νοσηλευτικού – παραϊατρικού προσωπικού από τα αυξανόμενα περιστατικά ΒΚΚ, η οποία σε δομές του δημοσίου συστήματος (ΕΣΥ) καθίσταται κατά περιόδους μη διαχειρίσιμη.

## Α6. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ

Το ΒΚΚ χαρακτηρίζεται από μεγάλη κλινική και παθολογοανατομική ποικιλομορφία. Καταγράφονται διαφορετικοί ιστολογικοί τύποι ορισμένοι εκ των οποίων μάλιστα εκφράζονται και ως κλινικές μορφές του όγκου. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το ότι οι ιστολογικοί τύποι του ΒΚΚ περιγράφουν την τοπική βιολογική συμπεριφορά και το πρότυπο ανάπτυξης του νεοπλάσματος διαχωριζόμενοι έτσι σε δύο μεγάλες κατηγορίες· σε υπότυπους με πιο ήπια συμπεριφορά και σε εκείνους με επιθετικότερη, ήτοι με περισσότερη τοπική καταστρεπτική τάση του ιστού και επιπρόσθετα με αυξημένες πιθανότητες τοπικής υποτροπής και σπανιότερα μετάστασης. Επιπλέον άξιο αναφοράς είναι το ότι σχεδόν το 40% των ΒΚΚ εμφανίζει περισσότερες από μια ιστολογικές μορφές. [98]

Κατά κανόνα τα ΒΚΚ εμφανίζονται ως υποδόρια οζίδια ομάδων (φωλεών) με άτυπα βασικόμορφα (basaloid) κύτταρα, ο περιφερικός στοίχος των οποίων εμφανίζει διάταξη δίκην πασσάλων. Οι νεοπλασματικές βλάστες περιβάλλονται από έντονη βλενωδής αντίδραση του στρώματος, το οποίο συχνά περιέχει ατρακτοειδή κύτταρα. Η σχισμοειδής αντίδραση (clefing) μεταξύ νεοπλασματικής βλάστης και περιβάλλοντος συνδετικού ιστού συνήθως είναι δευτερογενής και προκύπτει τεχνητά artifact κατά τη μονιμοποίηση του ιστοτεμαχίου, λόγω διαφορετικού βαθμού ρίκνωσης των δύο ιστών. Μάλιστα δε είναι τυπική και η ηλιακή ελάστωση που παρουσιάζει το περιβλαβικό δέρμα στα πλαίσια χρόνιας φωτογήρανσης. [98]

Σημαντικοί παράγοντες που χαρακτηρίζουν ιστολογικά τα ΒΚΚ είναι η ύπαρξη περινευριδιακής διήθησης (ΠΝΔ) και ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου. Συγκεκριμένα, η ΠΝΔ σηματοδοτεί επιθετικότερες μορφές του όγκου.

Η διαφοροποίηση όταν δεν υφίσταται ή είναι ελάχιστη χαρακτηρίζει τα λεγόμενα «συμπαγή ΒΚΚ», δηλαδή το μελαγχρωματικό, το επιφανειακό, το σκληρυντικού τύπου και το διηθητικό. Αντιθέτως ένας καλώς διαφοροποιημένος όγκος εμφανίζει σημεία διαφοροποίησης προς τα εξαρτήματα του δέρματος, όπως πχ τις τρίχες (κερατωτικό ΒΚΚ), τους σμηγματογόνους αδένες κλπ. Επίσης, το οξιδιοελκωτικό ΒΚΚ συνήθως είναι καλώς διαφοροποιημένο. Ωστόσο, σκόπιμο κρίνεται να επισημανθεί πως κατά βάση ο βαθμός διαφοροποίησης δεν επηρεάζει την πρόγνωση του όγκου. [99]



#### ***A6.1. Ιστολογικοί τύποι ΒΚΚ με ηπιότερη βιολογική συμπεριφορά***

**Οζώδες (nodular):** Όπως περιγράφηκε προηγουμένως τα οζώδη ΒΚΚ (50% - 80% του συνόλου των όγκων) χαρακτηρίζονται από οζώδεις συγκεντρώσεις άτυπων βασικομόρφων κυττάρων μέσα στο χόριο με τον περιφερικό στοίχο των νεοπλασματικών κυττάρων να διατάσσεται «δίκηνη πασσάλων». Πέριξ των νεοπλασματικών βλαστών παρατηρείται συχνά (αλλ' όχι πάντοτε) στρωματική αντίδραση του συνδετικού ιστού. **(εικόνα Α6.1.1)**

**Επιφανειακό (superficial):** Το επιφανειακό ΒΚΚ είναι ο δεύτερος συχνότερος ιστολογικός (και κλινικός) υπότυπος. Αντιστοιχεί δε στο 10% – 30% του συνόλου των ΒΚΚ. Ιστολογικά πρόκειται για τύπο με πολυεστιακή κατανομή, δηλαδή με περισσότερες της μιάς περιοχές νεοπλασματικών, πασαλοειδών κυττάρων με χαρακτηριστική πρόσφυση στην υπερκείμενη επιδερμίδα. **(εικόνα Α6.1.2)**

**Ινοεπιθηλίωμα του Pinkus (Pinkus Fibroepithelioma):** Πρόκειται για αρκετά ασυνήθιστη ποικιλία του όγκου με χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα αποτελούμενη από ταινίες άτυπων βασικόμορφων κυττάρων σε δικτυωτή διάταξη και αντίδραση του στρώματος. [100]

**Πορο-κυστικό (Infundibulocystic):** Επίσης αρκετά σπάνια μορφή του ΒΚΚ, η οποία χαρακτηρίζεται από αναστομάσεις βασικόμορφων κυττάρων, θυλακική διαφοροποίηση και διάσπαρτες «ποροειδείς» κυστικές δομές. [101]

#### ***A6.2. Ιστολογικοί τύποι με επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά***

**Σκληροδερμοειδές (morpheaform / sclerodermiform) & διηθητικό (infiltrative):**

Πρόκειται για ξεχωριστές μορφές του όγκου, οι οποίες όμως περιγράφονται μαζί λόγω της μεγάλης ομοιότητας των ιστολογικών τους ευρημάτων με τυπική εικόνα τις επιμήκεις, λεπτές χορδές άτυπων νεοπλασματικών κυττάρων που διηθούν τον περιβάλλοντα ιστό. Η διαφορά τους έγκειται στο εξής: στο σκληροδερμοειδές ΒΚΚ το περιβάλλοντα τα νεοπλασματικά κύτταρα κολλαγόνο είναι σκληρυντικού τύπου (και μοιάζει με την ιστολογική εικόνα της σκληροδερμίας, εξ ου και ο όρος), ενώ στο διηθητικό παρατηρείται μια κλασική ινώδης στρωματική αντίδραση, με ή χωρίς ταυτόχρονη παρουσία βλέννης. [102] **(εικόνες Α6.2.1 και Α6.2.2)**

**Μικρο-οζώδες (micronodular):** Επίσης ακόμα πιο ασυνήθιστη μορφή σε σύγκριση με το σκληροδερμοειδές ή το διηθητικό ΒΚΚ, η οποία έχει μια ιδιαίτερη ιστολογική εικόνα. Συγκεκριμένα, εμφανίζει πολλαπλές διάσπαρτες εστίες

βασικόμορφων κυττάρων μέσα στο χόριο δίχως καμία σύνδεση με την υπερκείμενη επιδερμίδα και μόλις υποσημαινόμενη πασσαλοειδή διάταξη των κυττάρων στην περιφέρεια και μικρού βαθμού δημιουργία σχισμοειδών χώρων μεταξύ νεοπλασματικών βλαστών και παρακειμένου στρώματος.

Σημειώνεται πως οι 3 προηγούμενοι ιστολογικοί τύποι συχνότερα σημαίνονται θετικοί σε χρώσεις με ειδικούς ανοσοϊστοχημικούς δείκτες, όπως πχ το Ki-67 και τον ενισχυτή του ομολόγου zeste 2. [101]

**Βασικοακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα / Μετατυπικό (basosquamous / metatypical):** Το βασικοακανθοκυτταρικό ή αλλιώς μετατυπικό ΒΚΚ αποτελεί μια ιδιαίτερη μορφή του όγκου, η οποία εμφανίζει κοινά ιστολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ ΒΚΚ και ΑΚΚ. Πρόκειται για ασυνήθιστη μορφή, η οποία αντιστοιχεί σε ποσοστό <2% του συνόλου των μη μελανωματικών δερματικών καρκίνων με μεγαλύτερη όμως τάση για μεταστατική νόσο (~5% του συνόλου των περιστατικών). Χαρακτηριστικά εκδηλώνεται με μια ζώνη μετάβασης (transition zone) από ΒΚΚ σε ΑΚΚ με τυπική διαφοροποίηση των κυττάρων από τη μια στην άλλη μορφή νεοπλασίας. [98] Εδώ συμβάλλουν αρκετά στη διάγνωση ανοσοϊστοχημικοί δείκτες, οι οποίοι σημαίνουν συνήθως θετικά για το ΒΚΚ (BerEP4) και το ΑΚΚ (EMA), αντίστοιχα. [4] Σε κάθε περίπτωση πρέπει να αποκλείεται διαφοροδιαγνωστικά το επίσης σπάνιο φαινόμενο της συνένωσης δυο διαφορετικών όγκων (ΒΚΚ & ΑΚΚ) σε παρακείμενες θέσεις, το οποίο αποδίδεται με τον αγγλικό όρο ή “collision tumor”.

### ***Μελαγχρωματικό ΒΚΚ***

Ο συγκεκριμένος όρος αποδίδεται σε κλινική ποικιλία του ΒΚΚ και δεν αντιστοιχεί σε ξεχωριστό ιστολογικό υπότυπο. Συνήθως πρόκειται είτε για οζώδες είτε για επιφανειακό ΒΚΚ. Είναι μορφή πολύ πιο συνήθης σε σκουρόχρωμους φωτότυπους λόγω της αυξημένης παραγωγής μελανίνης και μελανοφάγων, τα οποία εγκλωβίζονται μέσα στα νεοπλασματικά νησίδα. [99] **(εικόνα Α6.3)**

## A7. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ – ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

Κατά κανόνα το ΒΚΚ είναι ένα νεόπλασμα που αναπτύσσεται στην περιοχή κεφαλής – τραχήλου και ως επί το πλείστον στο πρόσωπο (~70%). [4] Βάσει ορισμού το ΒΚΚ εντοπίζεται σε περιοχές με ενεργούς τριχικούς θύλακες και είναι εξαιρετικά ασυνήθιστο σε ανατομικά σημεία όπως πχ το πέος, το αιδοίο και η περιπρωκτική χώρα. [103] Η κλινική του μορφολογία έχει μεγάλη ποικιλία καθώς καθορίζεται από τους διάφορους κλινικούς τύπους, οι οποίοι κατά σειρά συχνότητας είναι οι κάτωθι:

**Οζώδες ΒΚΚ:** Πρόκειται για τον πλέον συχνό κλινικό τύπο του νεοπλάσματος αντιστοιχώντας σε περίπου 50% έως 80% του συνόλου των περιστατικών ΒΚΚ με σαφή προτίμηση για την περιοχή κεφαλής – τραχήλου. [4, 98] Κλινικά η τυπική του εικόνα αντιστοιχεί σε βλατίδα / οζίδιο με χαρακτηριστικά στίλβουσα, οπαλιόχρωη ρόδινη απόχρωση – λιγότερο συχνά και μελαγχρωματική ή/και χρώση φυσιολογικού δέρματος - με ομαλή επιφάνεια και καλώς περιγεγραμμένα όρια, ενώ συχνά επί της επιφάνειάς του αναγνωρίζονται αγγειακοί σχηματισμοί στα πλαίσια της νεοαγγειογένεσης. Τα όρια της βλάβης ορισμένες φορές είναι περισσότερο επηρμένα σε σχέση με το κεντρικότερο τμήμα της, οπότε δίνεται ο χαρακτηρισμός του «αφοριστικού όχθου». [104] Στην εξέλιξη του το οζώδες ΒΚΚ μπορεί να εξελίσσεται σε βλάβη έως και έντονα ελκωτική με σημαντική τοπική καταστροφή του ιστού, οπότε και χαρακτηρίζεται ως «κατατρώγον έλκος» (rodent ulcer). **(εικόνα A7.1)**

**Επιφανειακό ΒΚΚ:** Το επιφανειακό ΒΚΚ αποτελεί το δεύτερο συχνότερο κλινικό τύπο του νεοπλάσματος (~ 15% - 30%). Μάλιστα δε πρόκειται για το συχνότερο υπότυπο στους νεότερης ηλικίας ασθενείς με ΒΚΚ, ήτοι στις ηλικίες κάτω των 45 ετών. Σε ό,τι αφορά το φύλο που προτιμά ο όγκος υπάρχουν διαφορετικές καταγραφές στις μελέτες με ορισμένες να αποδίδουν μεγαλύτερη συχνότητα στο αρρεν φύλο και άλλες στο θήλυ. [25, 27, 104 – 106] Σε αντίθεση με το οζώδες ΒΚΚ το επιφανειακό αναπτύσσεται ως επίπεδη πλάκα με χαρακτηριστικό μαργαριταροειδή όχθο. Συγκεκριμένα, το κέντρο της πλάκας δείχνει ελαφρώς ατροφικό με χαρακτηριστικό λευκορόδινο χρώμα – στην πλειοψηφία των περιπτώσεων – ενώ το περίγραμμα δημιουργείται από τη συνένωση πολλαπλών βλατίδων, οι οποίες ιστολογικά αντιστοιχούν σε βασαλοειδή κύτταρα του όγκου με πασσαλοειδή διάταξη. Επίσης, το επιφανειακό ΒΚΚ χαρακτηρίζεται συχνά από ελαφρά απολέπιση και ενδεχομένως και εστιακές διάσπαρτες μικρές διαβρώσεις. Όπως έχει προαναφερθεί σε σκουρόχρωμους φωτότυπους είναι πιο συχνή η εμφάνιση καφεοειδούς, μαύρης

ή/και κυανίζουσας απόχρωσης λόγω της αυξημένης παραγωγής μελανίνης σε αυτά τα άτομα. Σε κάθε περίπτωση αυτή η μορφή του όγκου εγείρει πολύ συχνά στην κλινική πράξη διαφοροδιαγνωστικά ζητήματα σε σχέση με φλεγμονώδεις δερματοπάθειες (πχ ψωρίαση, έκζεμα) ή ακόμα και άλλες δερματικές νεοπλασίες (πχ νόσος Bowen, νόσος Paget, μελάνωμα κλπ). Οι διαφορές εντοπίζονται στο ότι το επιφανειακό ΒΚΚ είναι τυπικά ασυμπτωματικό, χωρίς κνησμό κλπ, σε αντίθεση με τις φλεγμονώδεις δερματοπάθειες, ενώ σε σχέση με άλλες μορφές δερματικών κακοκηθειών συνήθως το ΒΚΚ έχει μεγαλύτερη διάμετρο. [98, 107] **(εικόνες A7.2, A7.3, A7.4)**

**Σκληροδερμοειδές ΒΚΚ:** Η συγκεκριμένη κλινική ποικιλία του όγκου έχει μια πολύ αντιπροσωπευτική κλινική εικόνα ως επίπεδη, ελαφρώς στίλβουσα πλάκα με κιτρινωπή απόχρωση δίκην ελεφαντόδοντου και ακαθόριστα όρια. Αντιστοιχεί δε στο 5% - 10% του συνόλου των περιστατικών, αν σε αυτό το ποσοστό συμπεριλάβουμε και τα διηθητικά ΒΚΚ, τα οποία ιστολογικά μοιράζονται κοινά σημεία με τα σκληροδερμοειδή ΒΚΚ. Αυτός ο τύπος διαφοροδιαγνωστικά θυμίζει είτε ουλή είτε πλάκα εντοπισμένης σκληροδερμίας και συχνά διαφεύγει της κλινικής υποψίας με αποτέλεσμα την καθυστερημένη διάγνωσή του. Μοιραία λοιπόν και σε συνέχεια του προηγούμενου δεν είναι ασυνήθιστες οι περιπτώσεις με μεγάλη ιστική καταστροφή

του πάσχοντος δέρματος εξαιτίας ενός σκληροδερμοειδούς ΒΚΚ, το οποίο άλλωστε αποτελεί όγκο με επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά. [98, 107 – 109] **(εικόνες A7.5, A7.6)**

**Λοιποί τύποι:** Οι υπόλοιποι κλινικοί τύποι του ΒΚΚ δεν έχουν τυπική, ξεχωριστή κλινική εικόνα. Ενδεχομένως, μοναδική εξαίρεση αποτελεί το **ινοεπιθηλίωμα του Pinkus** το οποίο είναι μια όχι τόσο συχνή μορφή ΒΚΚ με πολύ ήπια βιολογική συμπεριφορά και εικόνα δίκην ακροχορδώνα με απόχρωση φυσιολογικού δέρματος ή ελαφρώς ερυθρορόδινη. [98] Το **ποροκυστικό ΒΚΚ** – επίσης υπότυπος με καλή βιολογική συμπεριφορά – αναπτύσσεται τυπικά σε κεφαλή, τράχηλο σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς ως καλώς περιγεγραμμένες βλατίδες. [98, 110]

Οι κλινικοί – ιστολογικοί τύποι με επιθετικότερο πρότυπο τοπικής ανάπτυξης, δηλαδή το **διηθητικό**, το **μικρο-οζώδες** και το **βασικοακανθοκυτταρικό καρκίνωμα**, δεν έχουν ιδιαίτερη κλινική εικόνα και επί της ουσίας προσομοιάζουν με οζο-ελκωτικού τύπου ΒΚΚ. [98, 102, 104, 107] **(εικόνες A7.7, A7.8, A7.9)**

**Τοπικά προχωρημένο ΒΚΚ:** Εδώ αξίζει μια ξεχωριστή αναφορά σε μια ομάδα περιστατικών ΒΚΚ, τα οποία δεν αποτελούν ιδιαίτερους κλινικούς υπότυπους.

Μάλιστα δε οι ερευνητές εκφράζουν την άποψη πως είναι αρκετά δύσκολο να δοθεί ένας απόλυτα αποδεκτός ορισμός για αυτή την κατηγορία όγκων. Πιο συγκεκριμένα αναφερόμαστε στο ~ 0,5% - 1% του συνόλου των περιστατικών των ΒΚΚ. Πρόκειται δε για βλάβες τοπικά προχωρημένες, όπου είτε λόγω μεγάλης διαμέτρου (>2cm) είτε λόγω διήθησης ευαίσθητων ανατομικών δομών (πχ μάτια) είτε λόγω τοπικής υποτροπής είτε εξαιτίας παραγόντων σχετιζόμενων με την υγεία του ασθενούς (πχ βαρεία ανοσοκαταστολή), η χειρουργική αφαίρεση ή η ακτινοθεραπεία δεν είναι οι καλύτερες θεραπευτικές επιλογές. Να σημειωθεί πως στο τοπικά προχωρημένο ΒΚΚ μπορεί να καταλήξουν όλοι οι κλινικοί υπότυποι με υπεροχή ασφαλώς των επιθετικότερων. [4, 111 – 114] (εικόνα A7.10)

**Μεταστατικό ΒΚΚ:** Το μεταστατικό ΒΚΚ είναι εξαιρετικά σπάνιο με ποσοστά της τάξεως 0,0028% - 0,005%. Η πιο συνήθης οδός μεταστάσεων είναι η λεμφική αντιστοιχώντας περίπου στο 70% των περιπτώσεων, ενώ η αιματογενής οδός και η απευθείας σε συνέχεια ιστού μέσω του υποδορίου λίπους ακολουθούν. Συνήθη σημεία μετάστασης είναι πέρα από τους επιχώριους λεμφαδένες οι πνεύμονες, τα οστά και το δέρμα. Όλοι οι ιστολογικοί τύποι μπορεί να δώσουν μεταστατική νόσο, ωστόσο καταγράφεται μια υπεροχή του βασικοακανθοκυτταρικού καρκινώματος. Ενώ παλαιότερα η επιβίωση του μεταστατικού ΒΚΚ ήταν πτωχή της τάξεως των 8 μηνών, σήμερα βλέπουμε επιβίωση ~54 μηνών ιδιαίτερα σε εκείνους τους ασθενείς με νόσο μόνο στους λεμφαδένες. [98, 115 – 124]

## A8. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

**Κλινική – δερματοσκοπική εξέταση / Ιστολογική εξέταση:** Η αρχική διάγνωση του ΒΚΚ γίνεται με την κλινική εξέταση και την αντίστοιχη δερματοσκοπική αξιολόγηση στηριζόμενοι στα επιμέρους κλινικά χαρακτηριστικά των υπότυπων του νεοπλάσματος όπως αναλύθηκαν στο αντίστοιχο κεφάλαιο και σε δερματοσκοπικά κριτήρια, τα οποία εκτενώς παρουσιάζονται στο τμήμα του κειμένου σχετικά με την εν λόγω εξέταση. Ωστόσο, πέρα από την ισχυρή διαγνωστική υποψία που θέτει η κλινικο-δερματοσκοπική εξέταση **η οριστική διάγνωση τίθεται με την ιστολογική εξέταση κατόπιν λήψεως βιοπτικού δείγματος**, η οποία αποτελεί τη “gold standard” μέθοδο διάγνωσης για τους καρκίνους του δέρματος συνολικά. Σημειώνεται δε πως ο Παθολογοανατόμος στηρίζεται διαγνωστικά στα χαρακτηριστικά και κριτήρια που αναλύθηκαν στο κεφάλαιο των ιστολογικών τύπων.

**Βιοψία:** Η ιδανική τεχνική για την ευχερέστερη ιστοπαθολογική εκτίμηση του εξεταζόμενου ιστοτεμαχίου είναι η πλήρης χειρουργική εξαίρεση του όγκου (in toto). Οι υπόλοιπες τεχνικές βιοψιών (κατ’εφαπτομένη-shave excision ή η λήψη με δερμοτόμο τύπου punch) προσφέρουν τη δυνατότητα για ορθή διάγνωση του ΒΚΚ, ωστόσο υστερούν στην ακριβή εκτίμηση του ή των συγκεκριμένων ιστολογικών τύπων. Συγκεκριμένα, στις μελέτες καταγράφονται ποσοστά 7% έως και 20% με διαγνωστική αστοχία στη διακρίβωση επιθετικότερων ιστολογικών τύπων του όγκου, όταν χρησιμοποιούνται τεχνικές λήψης βιοψίας με punch ή με shave εξαίρεση. [125 – 129] Η σύσταση για βιοψία σε βλάβη ύποπτη για ΒΚΚ ορίζεται σε περιπτώσεις με πιθανή υποτροπιάζουσα νόσο, για τον καθορισμό και των ορίων της βλάβης και σε βλάβη με άτυπα ευρήματα για ΒΚΚ. [107]

**Άλλες διαγνωστικές τεχνικές:** Η ιστολογική εξέταση όπως επίσης και ο κλινικο-δερματοσκοπικός έλεγχος αποτελούν την κατά κανόνα διαγνωστική προσέγγιση του ΒΚΚ. Ωστόσο, στην κλινική ή μάλλον κατά βάση στην ερευνητική καθημερινότητα υπάρχουν και άλλες απεικονιστικές τεχνικές για τη διάγνωση του νεοπλάσματος.

**Συνεστιακή μικροσκόπηση με χρήση Laser (Reflectance Confocal Microscopy):** Η εν λόγω τεχνική αν και είναι ευρέως διαδεδομένη για τη διαγνωστική παθήσεων του εντέρου ή του οφθαλμού στα τελευταία χρόνια βρίσκει εφαρμογή και στη διάγνωση του δερματικού καρκίνου. Η τεχνική απαιτεί ειδικό εξοπλισμό και στην ουσία αποτελεί μια ανώδυνη, γρήγορη, σε πραγματικό χρόνο «βιοψία» του

δέρματος καθώς η τεχνική προσφέρει τη δυνατότητα για μια «απεικονιστική κατάδυση» στην επιδερμίδα. Η ανάλυση της συνεστιακής μικροσκόπησης είναι πολύ υψηλή σε επίπεδο κυτταρικής ανάλυσης και στηρίζεται στην ανάκλαση που προκύπτει οπτικά από τα διάφορα οργανίδια του δέρματος. Η μέθοδος βρίσκει όλο και μεγαλύτερη εφαρμογή στο ΒΚΚ, καθώς γνωρίζει υψηλή διαγνωστική ειδικότητα και ευαισθησία για το συγκεκριμένο νεόπλασμα. [4, 130 – 136] Επιπλέον, χρησιμοποιείται και για την εκτίμηση των ορίων της βλάβης όπως και για την αξιολόγηση της θεραπείας. [137, 138]. Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί το ότι χάνει τη διαγνωστική της ακρίβεια στο επίπεδο κάτω του θηλώδους χορίου. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να προκύπτουν φωνές αμφισβήτησης της μεθόδου σε σύγκριση με την κλασσική διαγνωστική προσέγγιση μέσω της βιοψίας δέρματος και της συνεπακόλουθης ιστολογικής εξέτασης. [139, 140] Ίσως εδώ να δικαιώνονται διακεκριμένοι ερευνητές που σε προφορικές τοποθετήσεις τους σε διεθνή συνέδρια εξέφραζαν την άποψη για «συνεργασία και συνεφαρμογή» νεότερων διαγνωστικών τεχνικών {προφορικές τοποθετήσεις *Josep Malvehy, Giovanni Pellacani, Caterina Longo*} όπως της Reflectance Confocal Microscopy και της

**Optical Coherence Tomography (Τομογραφία Οπτικής Συνοχής):** Η συγκεκριμένη τεχνική ουσιαστικά χρησιμοποιεί αντίστοιχη λογική με την υπερηχογραφία, ωστόσο εδώ το σήμα δίδεται μέσω του φωτός (οπτικό σήμα) και όχι του ήχου. Η μέθοδος επιτυγχάνει τομογραφική απεικόνιση των εσωτερικών δομών των ιστών υπολογίζοντας την ένταση και το χρόνο καθυστέρησης του ανακλώμενου φωτός απεικονίζοντας έτσι, μη επεμβατικά, τις επιφανειακές και βαθύτερες στιβάδες του δέρματος *in vivo* διεισδύοντας σε μεγαλύτερο βάθος σε σχέση με τη συνεστιακή μικροσκόπηση. [141 – 143] Ο συνδυασμός των δύο αυτών μεθόδων επιτυγχάνει τη μεγάλη ευκρίνεια της συνεστιακής μικροσκόπησης και την ικανότητα της τομογραφίας οπτικής συνοχής να διεισδύει έως τα βαθύτερα στρώματα του δέρματος.

**Υπέρηχος δέρματος:** Ο υπέρηχος στο δέρμα στηρίζεται ακριβώς στην ίδια τεχνική με την υπερηχογραφία στα υπόλοιπα όργανα. Συγκεκριμένα, ο παλμός των υπερήχων προκύπτει από την εφαρμογή παλμού υψηλής τάσεως ρεύματος σε ένα πιεζοηλεκτρικό κρύσταλλο (πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο) και ο ανακλώμενος υπέρηχος από τους ιστούς παράγει μια ηλεκτρική ώση, η οποία απεικονίζεται σε ειδική συσκευή. Η χρήση του υπερήχου στη διαγνωστική του ΒΚΚ βρίσκει εφαρμογή ως υποβοηθητικό μέσο ως επί το πλείστον για την εκτίμηση των ορίων της βλάβης και την αξιολόγηση της θεραπευτικής επιτυχίας του χειρουργείου. [144 -146]

Σε κάθε περίπτωση όλες αυτές οι νεώτερες απεικονιστικές τεχνικές δεν υποκαθιστούν την ιστολογική εξέταση ούτε όμως και τον κλινικό-δερματοσκοπικό έλεγχο. [147]

**Κυτταρολογία:** Η θέση της κυτταρολογικής εξέτασης για τη διάγνωση του ΒΚΚ είναι σαφώς υποδεέστερη έναντι του ρόλου της στη διάγνωση άλλων μορφών καρκίνου. Κατά βάση το επίχρισμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαφορική διάγνωση του επιφανειακού ΒΚΚ σε σχέση με άλλες μορφές του όγκου, όπου τυπικά αναπτύσσονται ομάδες μεσαίου και μεγάλου μεγέθους βασαλοειδών νεοπλασματικών κυττάρων. [148]



## **A9. ΔΕΡΜΑΤΟΣΚΟΠΗΣΗ**

### *Γενικά*

Η Δερματοσκόπηση είναι μια ανώδυνη, κλινική διαγνωστική εξέταση, η οποία σε πραγματικό χρόνο προσφέρει τη δυνατότητα για παρατήρηση και αξιολόγηση μορφολογικών λεπτομερειών που δεν είναι ορατές με το γυμνό μάτι.

Κατά βάση η τεχνική εφαρμόζεται για τη διάγνωση του μελανώματος και των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος σε σχέση με άλλες καλοήθειες, αλλά και κακοήθειες νοσολογικές οντότητες. Η δερματοσκοπική εξέταση είναι εξαιρετικά απλή στην καθ'ημέρα κλινική πράξη και απαιτεί ως μοναδικό εξοπλισμό τη συσκευή του δερματοσκοπίου. Το τελευταίο έχει την εξής διπλή τεχνική ικανότητα: αφενός λειτουργεί ως μεγεθυντικός φακός με δυνατότητα μεγέθυνσης των εξεταζόμενων στοιχείων X10 και αφετέρου εκπέμποντας πολωμένο φως εκμεταλλεύεται την ιδιότητά του να διεισδύει κάτω από την επιδερμίδα. Συγκεκριμένα, μέσω αυτού του μηχανισμού το πολωμένο φως ανακλάται σε δομές και στοιχεία που βρίσκονται κάτωθι της επιδερμίδας (πχ αγγεία, κολλαγόνο) με αποτέλεσμα να μπορούμε να αξιοποιήσουμε πληροφορίες, οι οποίες δεν είναι εφικτό να αξιολογηθούν με το γυμνό μάτι. Επιπλέον, τα δερματοσκόπια χειρός σήμερα προσφέρουν τη δυνατότητα για εναλλαγή μεταξύ πολωμένου και φυσικού φωτός, το οποίο είναι περισσότερο χρήσιμο για την αξιολόγηση ευρημάτων της επιδερμίδας, όπως πχ κερατίνη, λέπια κλπ. Ωστόσο, λόγω αυξημένου δείκτη ανάκλασης του πολωμένου φωτός από τις δομές της επιδερμίδας απαιτείται πάντα ενδιάμεσο υλικό μεταξύ δερματοσκοπίου και εξεταζόμενης βλάβης (πχ διάλυμα οκτενιδίνης, φυσιολογικός ορός, έλαιο, γέλη υπερήχων κ.ά.). Σημειώνεται δε πως τα δερματοσκόπια φέρουν επιφάνεια επαφής, η οποία μπορεί να εφάπτεται της επιφάνειας του δέρματος, δίχως ωστόσο αυτό να είναι πάντα απαραίτητο κατά την εξέταση.

Για να είναι τεχνικά εφικτή η αξιοποίηση των παραπάνω δυνατοτήτων στην κλινική πράξη η δερματοσκοπική εξέταση μπορεί να γίνει με τους εξής τρόπους, ανάλογα και με τις δυνατότητες του εξοπλισμού μας:

- Εξέταση βλάβης χωρίς επαφή με προσέγγιση του δερματοσκοπίου κοντά στη βλάβη για δερματοσκόπιο με πολωμένο φως
- Εξέταση βλάβης με επαφή χωρίς ενδιάμεσο υλικό για δερματοσκόπηση με πολωμένο φως

- Εξέταση βλάβης με επαφή και ενδιάμεσο υλικό για δερματοσκόπηση με φυσικό φως

Σε κάθε περίπτωση κρίνεται σημαντική η επάλειψη της εξεταζόμενης δερματικής αλλοίωσης με αντισηπτικό διάλυμα ιδανικά (πχ οκτενιδίνη, οινόπνευμα) αφενός για λόγους αντισηψίας αφετέρου για εξάλειψη τυχόν οπτικών αντιστάσεων λόγω της φυσιολογικής υπερκεράτωσης του δέρματος, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τη διαγνωστική εξέταση. [149 – 152] (εικόνες A9.1 και A9.2)

### ***Κλινικές εφαρμογές δερματοσκόπησης***

Όπως ήδη αναφέρθηκε η δερματοσκόπηση εφαρμόζεται για τη διαφορική διάγνωση του μελανώματος και άλλων μη μελανωματικών καρκίνων δέρματος σε σχέση με άλλα καλοήθη και κακοήθη στοιχεία (πχ σπίλοι, αιμαγγειώματα, λεμφώματα κλπ). [153 – 156] Κατά τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί η χρήση της δερματοσκόπησης και για την εκτίμηση των φλεγμονωδών δερματοπαθειών, όπως πχ της ψωρίασης, του εκζέματος κλπ. [157 – 159] Επιπρόσθετα, η δερματοσκόπηση έχει και ειδικές εφαρμογές για παθήσεις των εξαρτημάτων του δέρματος, ήτοι σε τρίχες και νύχια αποκαλούμενη εύγλωττα «τριχοσκόπηση» και «ονυχοσκόπηση», αντιστοίχως. [160 – 166] Τέλος, ιδιαίτερης αναφοράς αξίζει και η σχετικά πρόσφατη εφαρμογή της δερματοσκοπικής εξέτασης για τη διάγνωση παρασιτικών νόσων, όπως πχ της ψώρας, της φθειρίασης κλπ. [167 – 168]

### ***Αξιοπιστία δερματοσκοπικής εξέτασης***

Διάφορες μετα-αναλύσεις μελετών σχετικών με το αντικείμενο της διαγνωστικής ακρίβειας της δερματοσκόπησης αποδεικνύουν την ανωτερότητα της μεθόδου για τη διαγνωστική των νοσολογικών οντοτήτων της Δερματικής Ογκολογίας σε σχέση με την κλασσική κλινική εξέταση με γυμνό μάτι ή χρήση κοινού μεγεθυντικού φακού. [149]

Συγκεκριμένα, μια μεγάλη μετα-ανάλυση μελετών μεταξύ 1987 και 2000 ανέδειξε πως η δερματοσκόπηση αύξησε το κλάσμα πιθανοτήτων (odds ratio -OR) για το μελάνωμα σε 4,0 συγκριτικά με 2,7 OR για την εξέταση με γυμνό μάτι αναφερόμενη σε έμπειρους διαγνώστες ( $p = 0,001$ ). [150] Αυτά τα αποτελέσματα ήρθαν σε συμφωνία με τις αρχικές εκτιμήσεις αντίστοιχων μελετών που τοποθετούσαν το σχετικό διαγνωστικό κλάσμα πιθανοτήτων σε 4,7 σε σύγκριση με 3,7 για τη δερματοσκόπηση και την κλασσική κλινική εξέταση, αντίστοιχα, και πάντα

με αναφορά στη διάγνωση του μελανώματος. [153] Επιπλέον, αυτές οι δύο μετα-αναλύσεις έδειξαν πως η δερματοσκόπηση είναι διαγνωστικά ανώτερη ακόμα και για τη διαφορική διάγνωση του μελανώματος σε σχέση με μη μελανωματικές αλλοιώσεις. [149] Σε αυτό το πνεύμα η πιο πρόσφατη μεγάλη μετα-ανάλυση έθεσε ως αυστηρό κριτήριο την ανάλυση προ-οπτικών μελετών σε διαδοχικούς ασθενείς, οι οποίες δημοσιεύθηκαν μεταξύ 1987 και 2008). Τα αποτελέσματά της ήταν συντριπτικά υπέρ της δερματοσκόπησης για τη διάγνωση του μελανώματος. Συγκεκριμένα, η μέθοδος αυξάνει έως και 15,6 φορές τη διαγνωστική πιθανότητα (95% CI 2,9–83,7,  $p = 5,016$ ) και την ευαισθησία κατά 18% (95% CI 9 – 27,  $p = 0,002$ ) υπερσχύοντας σαφώς έναντι της κλινικής εξέτασης με γυμνό μάτι. [169]

### ***Δερματοσκόπηση βασικοκυτταρικού καρκινώματος (BKK) – Αξιοπιστία και εφαρμογή***

Πέρα από το μελάνωμα, αντίστοιχες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί και για το BKK. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα guidelines η δερματοσκόπηση έχει ευαισθησία και ειδικότητα 91,2% και 95%, αντίστοιχα, για τη διάγνωση του BKK. Στο ίδιο πνεύμα η ευαισθησία αυξάνεται στο 85% σε σύγκριση με 66,9% και η ειδικότητα στο 98,2% σε σύγκριση με το 97,2% σε αντιπαραβολή με την κλινική εξέταση με γυμνό μάτι. Επιπλέον, οι μελέτες δείχνουν ακόμα μεγαλύτερη ακρίβεια της μεθόδου για τη διάγνωση μελαγχρωματικών έναντι μη μελαγχρωματικών BKK και συνολική βελτίωση της ευαισθησίας, όταν η τεχνική εφαρμόζεται από ειδικούς (experts) και αξιολογούνται δια ζώσης ασθενείς και όχι δερματοσκοπικές φωτογραφίες. Τέλος, αποδεικνύεται πως ως επί το πλείστον η δερματοσκόπηση συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση του BKK από το μελάνωμα, την οικογένεια του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (βλ νόσος Bowen και διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα) και λοιπούς καλοήθεις όγκους (πχ σπίλοι). [4]

Μια ακόμη εφαρμογή της δερματοσκόπησης στο BKK είναι η εκτίμηση και πρόβλεψη του ιστολογικού υπότυπου του όγκου προ-εγχειρητικά και στην ίδια λογική η πρόγνωση της επιτυχίας μη επεμβατικών θεραπευτικών μεθόδων (πχ μικουιμόδη για επιφανειακό BKK), ωστόσο με ορισμένες αδυναμίες οι οποίες καθιστούν αναγκαία τη λήψη βιοτικού δείγματος και την ιστοπαθολογική οριστική διάγνωση. [4, 170 – 172]

### ***Δερματοσκοπική ανάλυση (Πρότυπα – Αλγόριθμοι)***

Τα επιμέρους δερματοσκοπικά κριτήρια και η ανάλυση αυτών με συγκεκριμένο πρότυπο (pattern analysis) εκπροσωπούν επί της ουσίας μια ανάλογη σχέση όπως τα γράμματα της αλφαβήτου και οι λέξεις, η σύνθεση των οποίων αποτελεί τη γλώσσα μεταξύ των ανθρώπων. Όπως μεταξύ των ανθρώπων υπάρχουν διαφορετικές γλώσσες έτσι και στη δερματοσκόπηση καταγράφονται διαφορετικοί δομημένοι τρόποι προσέγγισης προς την ορθή διάγνωση, ήτοι ξεχωριστοί διαγνωστικοί δερματοσκοπικοί αλγόριθμοι. Όλοι αυτοί οι αλγόριθμοι προσφέρουν μια συγκροτημένη, βήμα προς βήμα, ανάλυση των επιμέρους δερματοσκοπικών ευρημάτων σε κάθε εξεταζόμενη δερματική αλλοίωση και υπήρξαν ιδιαίτερα δημοφιλείς κατά τα πρώτα χρόνια της δεκαετίας '00, όπου και παρατηρήθηκε ιστορικά η εκρηκτική ανάπτυξη της δερματοσκόπησης. [149, 173 – 179] Ωστόσο, πλέον στην κλινική πράξη κρίνεται μη πρακτική η εφαρμογή αυτών των διαγνωστικών αλγορίθμων, οι οποίοι έχουν σπουδαία σημασία για την εκμάθηση της μεθόδου από αρχάριους. Κατά κανόνα η συνεχής εκπαίδευση και η αυξανόμενη εμπειρία οδηγούν στη γνωσιακή προσέγγιση (cognitive approach) των εξεταζόμενων αλλοιώσεων με τη βοήθεια δερματοσκοπίου. Εν προκειμένω όσο πιο έμπειρος είναι ο διαγνώστης ιατρός με τη χρήση της δερματοσκόπησης τόσο επιτυγχάνει την ορθή διάγνωση με την απευθείας οπτική επαφή με τη βλάβη (“blink diagnosis”). [180]

### ***Δερματοσκοπικά ευρήματα στο ΒΚΚ***

Τα κύρια δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά του ΒΚΚ είναι τα εξής:

- Διακλαδιζόμενα αγγεία
- Γκριζο-κύανα σφαιρίδια ή διάσπαρτα μικρότερα κοκκία («ωοειδείς φωλές»)
- Εξέλκωση
- Λεπτές, βραχείες ευρυαγγείες
- Λευκορόδινο φόντο
- Πολλαπλές διάσπαρτες διαβρώσεις
- Περιφερικές ταινιοειδείς προσεκβολές («φυλλοειδείς δομές δίκην σφενδάμου»)
- Ακτινωτές καφεοειδείς γραμμώσεις που συγκλίνουν κεντρικά σε ένα σκουρόχρωμο σφαιρίδιο («δομές δίκην ακτινωτού τροχού»)

- Σκούρο καφέ σφαιρίδιο που περιβάλλεται από ανοιχτό καφέ δακτύλιο («συγκεντρικές δομές»)
- Λευκωπές λαμπερές γραμμοειδείς δομές («δομές δίκην χρυσαλίδας»)
- Απουσία μελανοκυτταρικού δικτύου [4, 181] (**γράφημα A9.1**)

Σημειώνεται δε πως τα παραπάνω ευρήματα χαρακτηρίζουν άλλο περισσότερο και άλλο λιγότερο τους αντίστοιχους κλινικούς και ιστολογικούς τύπους του ΒΚΚ. [182 – 183] Κατά συνέπεια η επισταμένη δερματοσκοπική εξέταση συμβάλλει, πέρα από τη διάγνωση του ΒΚΚ, και στην πρόβλεψη του υπότυπου του νεοπλάσματος, παράγοντας ο οποίος διαδραματίζει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο για την επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος.

**Οζώδες ΒΚΚ:** Χαρακτηρίζεται από ένα ιδιαίτερο λαμπερό ροζ χρώμα. Το πιο σύνηθες εύρημα είναι τα καλώς εστιασμένα διακλαδιζόμενα αγγεία. Στην εξέλιξη του το νεόπλασμα μπορεί να εμφανίζει και εξελκώσεις («οζο-ελκωτικό»). Οι πιο τυπικές δομές μελάγχρωσης είναι οι γκριζοκύανες ωοειδείς φωλεές και τα διάσπαρτα πολλαπλά κοκκία αντίστοιχης απόχρωσης. [4]

**Επιφανειακό ΒΚΚ:** Κλινικά εκδηλώνεται ως επίπεδη ερυθματολεπιδώδης πλάκα προσομοιάζοντας φλεγμονώδεις δερματοπάθειες (πχ ψωρίαση, έκζεμα). Δερματοσκοπικά παρατηρούνται λεπτές ευρυαγγείες ή ακόμη και μικροδιακλαδιζόμενα αγγεία πάνω σε ακαθόριστο λευκορόδινο φόντο. Σε αντίθεση με το οζώδες ΒΚΚ, εδώ δεν αναπτύσσονται εξελκώσεις, αλλά πολλαπλές, διάσπαρτες, εστιακές διαβρώσεις με τυπική πορτοκαλί απόχρωση. Σε περίπτωση μελαγχρωματικού επιφανειακού ΒΚΚ τότε είναι εμφανείς δομές μελάγχρωσης, όπως οι φυλλοειδείς δομές δίκην σφενδάμου, οι δομές δίκην ακτινωτού τροχού και οι συγκεντρικές δομές. [170]

**Ινοεπιθηλίωμα του Pinkus:** Μιας και πρόκειται για σπανιότερη μορφή του όγκου δεν έχει απόλυτα σαφώς καθορισμένη δερματοσκοπική εικόνα. Συνήθως παρατηρείται συνδυασμός πολύμορφων αγγείων και δη στικτών και οφιοειδών-γραμμοειδών. Επιπλέον στοιχεία αποτελούν οι λευκές – ροζ γραμμώσεις και ορισμένες φορές οι μικροδιαβρώσεις. [184]

**Διηθητικό / Σκληροδερμοειδές ΒΚΚ:** Εδώ πρόκειται για μορφές του όγκου με πιο επιθετική τοπική συμπεριφορά ανάπτυξης και μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπής. Δερματοσκοπικά χαρακτηρίζονται από εντονότερη παρουσία λευκού χρώματος είτε

στο φόντο είτε υπό μορφή λευκωπών λαμπερών γραμμώσεων που γίνονται ορατές με τη δερματοσκόπηση με πολωμένο φως. Επιπλέον ευρήματα αποτελούν οι ευρυαγγείες και ενδεχομένως τα ακανόνιστα όρια. [4]

**Βασικοακανθοκυτταρικό καρκίνωμα:** Πρόκειται για ιδιαίτερη μορφή όγκου με ενδιάμεσα χαρακτηριστικά μεταξύ ΒΚΚ και ΑΚΚ. Κατά συνέπεια, δερματοσκοπικά εκφράζει κριτήρια και των δύο νοσολογικών οντοτήτων. Από το ΒΚΚ εκφράζονται συνήθως τα διακλάδιζόμενα αγγεία, οι εξελκώσεις και τα γκριζο-κύανα σφαιρίδια, ενώ από το ΑΚΚ τα λέπια, οι δομές κερατίνης μέσα στο θύλακα, τα πολύμορφα αγγεία (γραμμοειδή, δίκην νεφρικού σπειράματος), στοχοειδείς θύλακες (λευκοί κύκλοι που περιβάλλουν κιτρινωπά σφαιρίδια) και διαβρώσεις / εξελκώσεις. [185]

**Μικρο-οζώδες / ποροκυτταρικό ΒΚΚ:** Οι συγκεκριμένες μορφές του όγκου δεν έχουν ξεχωριστή δερματοσκοπική εικόνα και προσομοιάζουν τυπικά με οζώδες ΒΚΚ. [185]

**(\*Για δερματοσκοπικές εικόνες βλ. εικόνες A7.1 – A7.10, φωτο Β)**

## **A10. ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Οι διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές για το ΒΚΚ δεν αποτελούν αντικείμενο διερεύνησης της παρούσας μελέτης. Ωστόσο, οφείλεται να επισημανθεί η στενή σύνδεση μεταξύ κλινικής – ιστολογικής διάγνωσης και της επιλογής αντίστοιχης θεραπευτικής μεθόδου. Πρώτης γραμμής θεραπευτική επιλογή είναι η χειρουργική αφαίρεση του όγκου, πλην όμως για τις μορφές με χαμηλή επικινδυνότητα για τοπική υποτροπή ή/και – εξαιρετικά σπανιότερα – μετάσταση προτείνονται με ασφάλεια και άλλες μη χειρουργικές μέθοδοι, όπως πχ κρυοχειρουργική, ιμικουιμόδη, φωτοδυναμική θεραπεία κλπ. [4, 5, 186] **(εικόνες A10.1 και A10.2)**

### ***Χαμηλού και Υψηλού κινδύνου ΒΚΚ***

Κατά συνέπεια έχει εξαιρετικά μεγάλη σημασία ο διαχωρισμός των όγκων σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου για υποτροπή.

Η κλασσική σταδιοποίηση σύμφωνα με το σύστημα TNM (tumor – node – metastasis) δεν μπορεί να έχει πρακτική εφαρμογή στα ΒΚΚ, καθώς πρόκειται για νεοπλάσματα με ιδιαίτερα χαμηλό μεταστατικό δυναμικό. Ως εκ τούτου οι διεθνείς ευρωπαϊκοί και αμερικάνικοι οργανισμοί προτείνουν ένα σύνθετο σύστημα ταξινόμησης του κινδύνου για το ΒΚΚ λαμβάνοντας υπόψιν ποικίλους κλινικούς και ιστολογικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα όλα αυτά εικονίζονται ενδεικτικά στον **πίνακα A10.1**. Χαρακτηριστικά, αναγνωρίζεται ο ρόλος κλινικών μεταβλητών, όπως της μέγιστης διαμέτρου της βλάβης, η ανατομική της εντόπιση, η σαφήνεια με την οποία περιγράφονται τα κλινικά όρια του όγκου, καθώς επίσης και λοιποί παράγοντες σχετιζόμενοι με το ιστορικό του όγκου και του ασθενούς (βλ. υποτροπιάζουσα βλάβη, ιστορικό ακτινοθεραπείας, παράγοντες ανοσοκαταστολής). Επιπρόσθετα, λαμβάνονται υπόψιν και ιστολογικοί παράγοντες, όπως ο ιστολογικός τύπος (ήπιας – επιθετικής βιολογικής συμπεριφοράς) και η ύπαρξη περινευριδιακής διήθησης. [186 – 187]

Σε αυτό το πνεύμα οι συγγραφείς των πιο πρόσφατων ευρωπαϊκών κατευθυντήριων οδηγιών για το ΒΚΚ συνδέουν άμεσα τα χαμηλής και υψηλής επικινδυνότητας για υποτροπή – τοπικά προχωρημένη νόσο – μετάσταση νεοπλάσματα με «εύκολα» και «δύσκολα» στη θεραπεία, αντίστοιχα (easy-to-treat & difficult-to-treat). [4]

**Πίνακας Α10.1. Κριτήρια για χαμηλού και υψηλού κινδύνου ΒΚΚ. [187]**

	Χαμηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
<b>Εντόπιση / Μέγεθος<sup>1</sup></b>	Περιοχή L<20mm	Περιοχή L≥20mm
	Περιοχή M<10mm	Περιοχή M≥10mm
		Περιοχή H
<b>Όρια</b>	Καλώς αφοριζόμενα	Ασαφώς αφοριζόμενα
<b>Ιστορικό βλάβης</b>	Πρωτοπαθής βλάβης	Υποτροπιάζουσα βλάβη
<b>Ανοσοκαταστολή</b>	-	+
<b>Ιστορικό ακτινοθεραπείας</b>	-	+
<b>Ιστοπαθολογία</b>		
<b>Τύπος</b>	Οζώδες, επιφανειακό	Επιθετικές μορφές <sup>2</sup>
<b>Περινευρική διήθηση</b>	-	+

<sup>1</sup> Περιοχή L: κορμός και άκρα (εξαιρούνται πρόσθια επιφάνεια κνημών, άκρες χείρες, άκροι πόδες, ονυχιαία μονάδα, αστράγαλοι)

Περιοχή M: παρειές, μέτωπο, τριχωτό κεφαλής, τράχηλος, πρόσθια επιφάνεια κνημών

Περιοχή H: «Μάσκα προσώπου» (κεντρικό πρόσωπο, βλέφαρα, όφρυες, περιοφθαλμικά, χείλη, πώγων), γνάθος, προωτιαία, οπισθοωτιαία, ώτα, γεννητικά όργανα, άκρες χείρες, άκροι πόδες.

\*Βλάβες στην περιοχή H θεωρούνται υψηλού κινδύνου ανεξάρτητα μεγέθους

<sup>2</sup> Σκληροδερμοειδές, διηθητικό, μετατυπικό, μικροοζώδες



## **A11. ΣΥΝΟΨΗ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ – ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ**

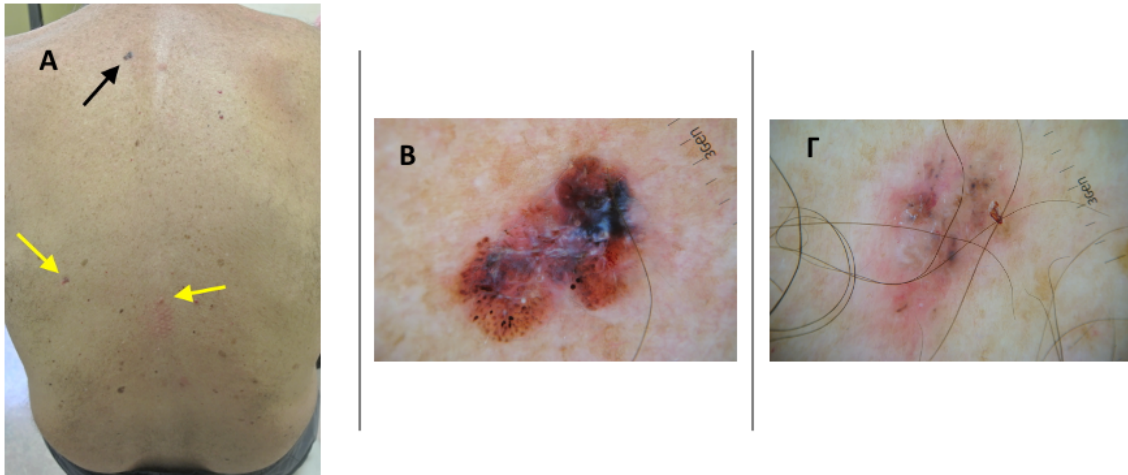
Συνοπτικά, το ΒΚΚ αποτελεί έναν ιδιαίτερα συνήθη όγκο με σταθερά αυξανόμενη συχνότητα στην Καυκάσια φυλή. Παρά το εξαιρετικά χαμηλό μεταστατικό του δυναμικό, η τοπική νεοπλασματική του δράση είναι σημαντικά καταστρεπτική για τους ιστούς. Σε αντίθεση με τις μέχρι σήμερα αντιλήψεις δεν είναι πάντα εύκολη η θεραπευτική διαχείριση του όγκου. Το νεόπλασμα έχει την τάση να υποτροπιάζει και να εκδηλώνει επιπλέον χαρακτηριστικά (πχ πολλαπλοί σύγχρονοι όγκοι, βλάβες κοντά σε ευαίσθητες ανατομικές δομές, ιστολογικοί τύποι με επιθετικότερη ιστική καταστρεπτική δράση κλπ) με αποτέλεσμα οι θεράποντες ιατροί και ακόμη περισσότερο οι ασθενείς και το περιβάλλον τους να αντιμετωπίζουν θεραπευτικά προβλήματα στην καθημερινή κλινική πρακτική. Μάλιστα δε, η τάση των ασθενών με ΒΚΚ να εμφανίζουν νέους όγκους ή ακόμα και περισσότερους του ενός ταυτόχρονα καθιστά ακόμη πιο προβληματική τη θεραπευτική διαχείριση αυτών των ασθενών από διάφορες απόψεις (βλ. νοσηρότητα, οικονομική επιβάρυνση, ψυχολογικό φορτίο, αντοχές συστήματος υγείας). Τέλος, στην πατρίδα μας, την Ελλάδα, αν και η επιστημονική επάρκεια των ιατρών και η ποιότητα παροχής υπηρεσιών υγείας βρίσκονται αναλογικά σε πολύ υψηλό επίπεδο ακόμη και για τα ευρωπαϊκά δεδομένα, υστερούμε σημαντικά σε καταγραφές των επιδημιολογικών δεδομένων των νοσημάτων και δη των νεοπλασιών, η αξιοποίηση των οποίων αποβαίνει εξόχως σημαντική για την πρόληψη και το ευρύτερο θεραπευτικό όφελος των ασθενών.

Η αποσαφήνιση των παραγόντων κινδύνου και χαρακτηριστικών για αυξημένο νεοπλασματικό φορτίο του ΒΚΚ, ήτοι όγκοι με αυξημένη επικινδυνότητα για υποτροπή ή/και προχωρημένη νόσο, καθώς και ασθενείς με πολλαπλά ΒΚΚ, κρίνεται ουσιαστικής σημασίας για το μέγιστο όφελος της υγείας των ασθενών και την πιο εύρυθμη και αποτελεσματική λειτουργία του δημόσιου και ιδιωτικού συστήματος υγείας. Σε αυτή την κατεύθυνση η δυνατότητα που προσφέρει η διαγνωστική μέθοδος της δερματοσκόπησης για εντοπισμό μορφολογικών λεπτομερειών ύποπτων για υψηλού κινδύνου ΒΚΚ, οι οποίες δεν είναι ορατές με το γυμνό μάτι, κρίνεται καθοριστικής σημασίας για την επίτευξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών στόχων ιατρού και ασθενούς.

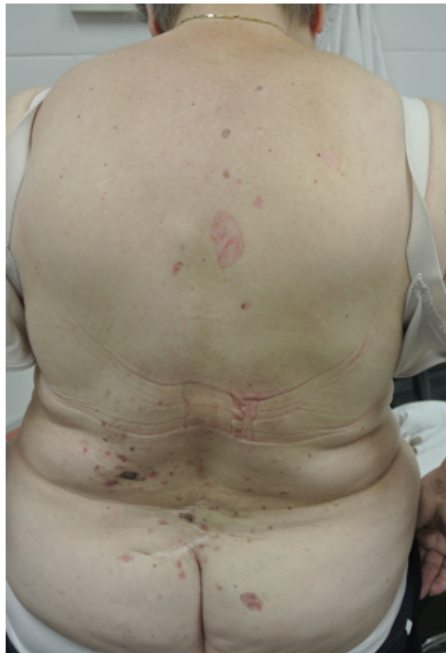
**Τα αποτελέσματα και συμπεράσματα της μελέτης της διατριβής έχουν δημοσιευθεί σε 2 έγκριτες διεθνείς επιθεωρήσεις.**

- 1. Sgouros D, Rigopoulos D, Panayiotides I, Apalla Z, Arvanitis D, Theofili M, Theotokoglou S, Syrmali A, Theodoropoulos K, Pappa G, Damaskou V, Stratigos A, Katoulis A. Novel insights for patients with multiple Basal Cell Carcinomas and tumors at high-risk for recurrence: Risk factors, clinical morphology and dermatoscopy. *Cancers (Basel)* 2021;13(13):3208.  
<https://doi.org/10.3390/cancers13133208> (impact factor 2020: 6.639 / 5 year impact factor 6.999)**
- 2. Sgouros D, Apalla Z, Theofili M, Damaskou V, Kokkalis G, Kitsiou E, Lallas A, Kanelleas A, Stratigos A, Nikolaidou C, Bobos M, Panayiotides I, Rigopoulos D, Katoulis A. How to spot a basosquamous carcinoma: A study on demographics, clinical - dermatoscopic features and histopathologic correlations. *Eur J Dermatol* 2021 (accepted publication) (impact factor 2020: 3.328)**

## A12. ΕΙΚΟΝΕΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ



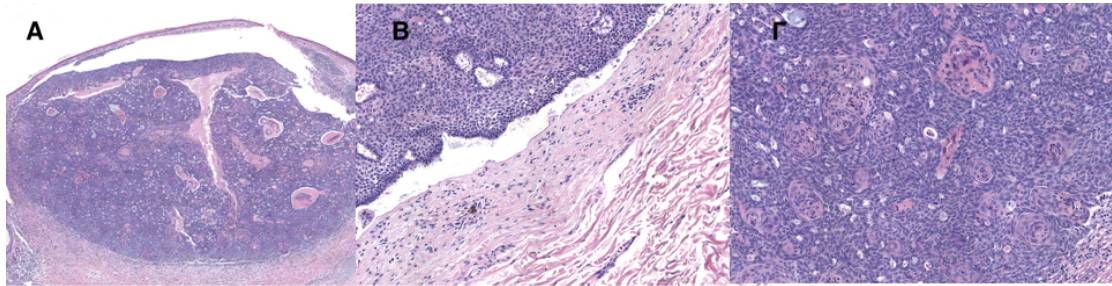
**Εικόνα A3.1.** (A) Συνύπαρξη βασικοκυτταρικού καρκινώματος (κίτρινα βέλη) και μελανώματος (μαύρο βέλος) ταυτόχρονα στον ίδιο ασθενή επιβεβαιώνοντας τους κοινούς παράγοντες κινδύνου μεταξύ των δύο νεοπλασμάτων.Στις εικόνες (B) και (Γ) διακρίνονται τα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά του μελανώματος και του βασικοκυτταρικού καρκινώματος.



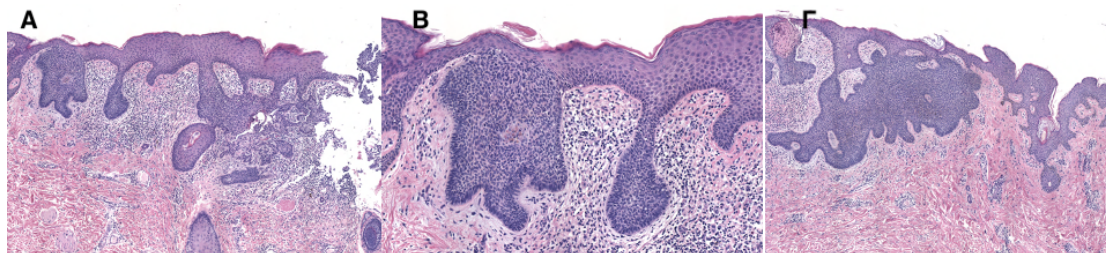
**Εικόνα A3.2.** Ασθενής με πολλαπά βασικοκυτταρικά καρκινώματα στα πλαίσια συνδρόμου Gorlin. Κατά μεγάλη πλειοψηφία έχουν αναπτυχθεί επιφανειακού τύπου καρκινώματα.



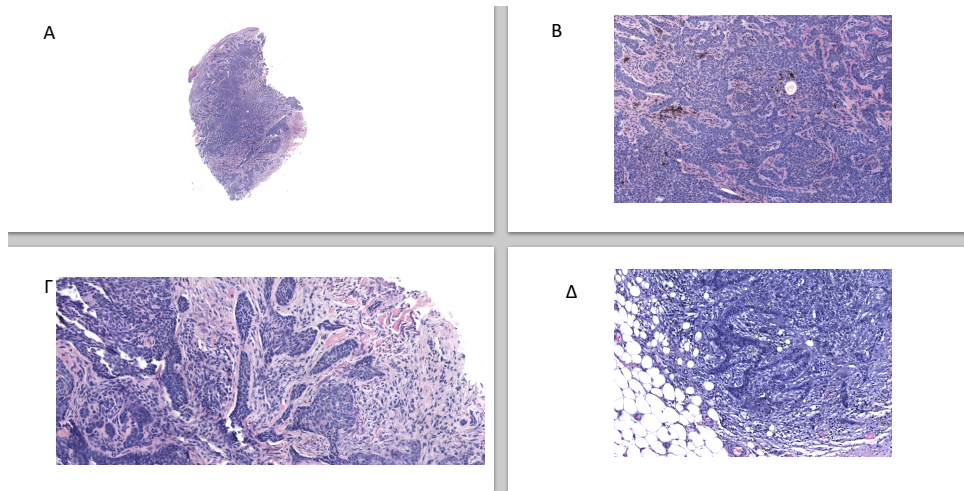
**Εικόνα A5.** Άρρεν ασθενής με ταυτόχρονα πέντε βασικοκυτταρικά καρκινώματα σε μέτωπο, δεξιά παρειά και μύτη. Ο συγκεκριμένος ασθενής έχει ιστορικό προηγούμενων χειρουργικών αφαιρέσεων παλαιότερων βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων σε πρόσωπο και κορμό.



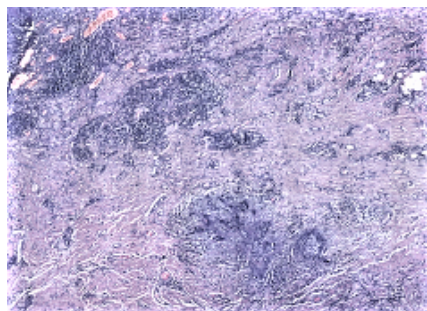
**Εικόνα Α6.1.1. (Α)** Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα οζώδους τύπου σε μικρή μεγέθυνση. **(Β)** Σε μεγάλη μεγέθυνση η χαρακτηριστική σχισμή μεταξύ όγκου και στρώματος. **(Γ)** Σε μεγάλη μεγέθυνση θέσεις αδενοειδούς διαφοροποίησης και παρουσία «κομβίων» ενδεικτικά τριχοθυλακικής (προς την χοάνη) *διαφοροποίησης*.



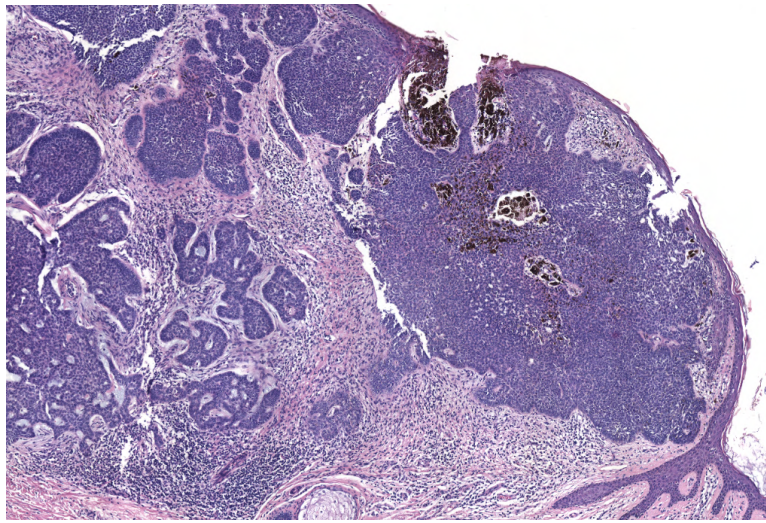
**Εικόνα Α6.1.2. (Α)** Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα επιφανειακού τύπου και μελαγχρωστικού τύπου σε μικρή μεγέθυνση **(Β)** Σε μεγαλύτερη μεγέθυνση κεντρική παρουσία μελανίνης εντός του όγκου. **(Γ)** Σε άλλη θέση και μεγαλύτερη μεγέθυνση παρουσία καλοηθών δενδριτικών μελανοκυττάρων εντός του όγκου



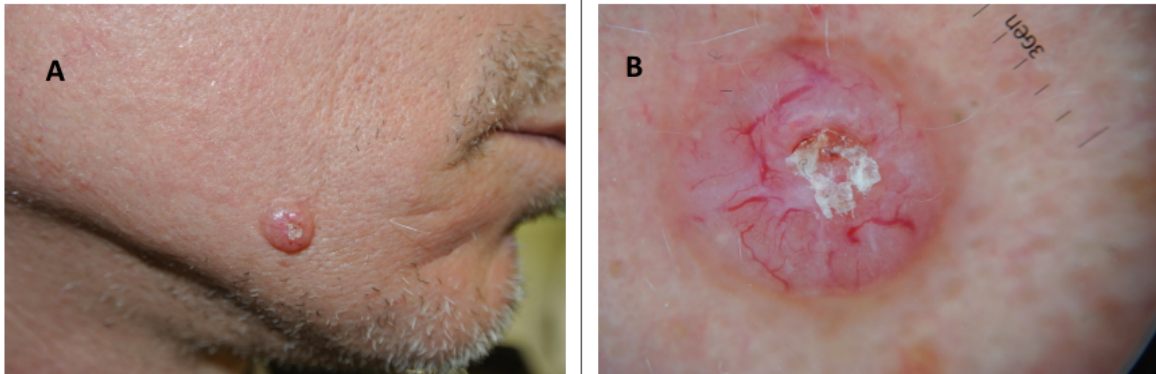
**Εικόνα A6.2.1** (A) Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα κυρίως διηθητικού τύπου (με στοιχεία οζώδους- μελαγχρωστικού τύπου) σε μικρή μεγέθυνση. (B) Σε μεγάλη μεγέθυνση η παρουσία στοιχείων μελαγχρωστικού τύπου (παρουσία μελανοφάγων στο στρώμα και παρουσία καλοηθών δενδριτικών μελανοκυττάρων εντός του όγκου) . (Γ) Σε μεγάλη μεγέθυνση το στοιχείο διηθητικού τύπου με την έντονη δεσμοπλαστική αντίδραση . Αυτός ο τύπος εμφανίζει αλληλοεπικάλυψη με το σκληρυντικό ( τύπου μορφέα ) βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. (Δ) Σε μεγάλη μεγέθυνση από άλλο περιστατικό διήθηση του λιπώδους ιστού από διηθητικού τύπου βασικοκυτταρικό καρκίνωμα.



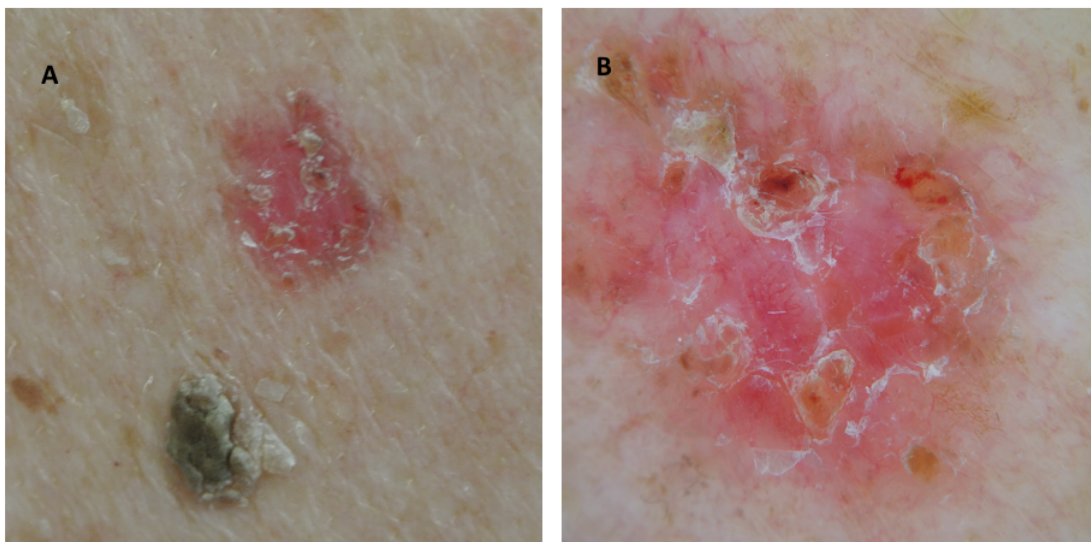
**Εικόνα A6.2.2.** Το σκληρυντικό / τύπου μορφέα / σκληροδερμοειδές βασικοκυτταρικό καρκίνωμα εμφανίζει την ίδια μορφολογία με το διηθητικό αλλά περιβάλλεται από σκληρυντικό κολλαγόνο ( που θυμίζει τις αντίστοιχες αλλοιώσεις που παρατηρούνται στο εντοπισμένο σκληρόδερμα). Σε μεσαία μεγέθυνση για σύγκριση του στρώματος με άλλους τύπους βασικοκυτταρικού καρκινώματος που συνυπάρχουν σε αυτή την λήψη.



**Εικόνα Α6.3.** Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα οζώδους- μελαγχρωστικού τύπου

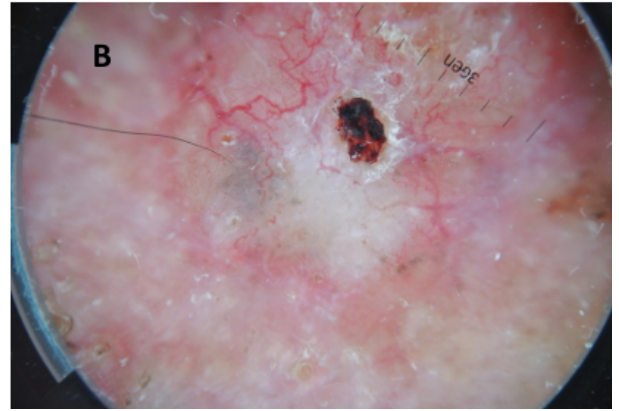


**Εικόνα A7.1.** Οζώδες βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. **(Α)** Κλινικά διακρίνεται ρόδινης απόχρωσης οζίδιο με χαρακτηριστικό στίλβον χρώμα και εμφάνιση εξέλκωσης στο κέντρο του όγκου. **(Β)** Η δερματοσκόπηση επιβεβαιώνει τις κλινικές παρατηρήσεις ως προς το χρώμα και την εξέλκωση. Επιπλέον διακρίνονται τυπικά διακλαδιζόμενα, έντονα ερυθρά, καλώς εστιασμένα αγγεία.

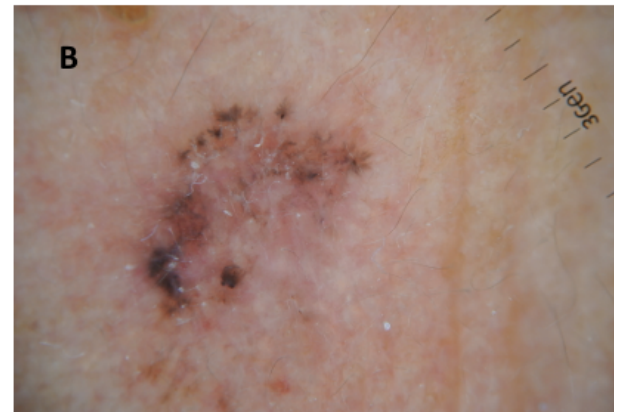


**Εικόνα A7.2.** Επιφανειακό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. **(Α)** Κλινικά έχει τη μορφή μιας επίπεδης ερυθματολεπιδώδους πλάκας. **(Β)** Δερματοσκοπικά διακρίνονται διάσπαρτες διαβρώσεις με πορτοκαλί χρώμα και ήπιες ευρυαγγείες επί λευκορόδινου ακαθόριστου φόντου.

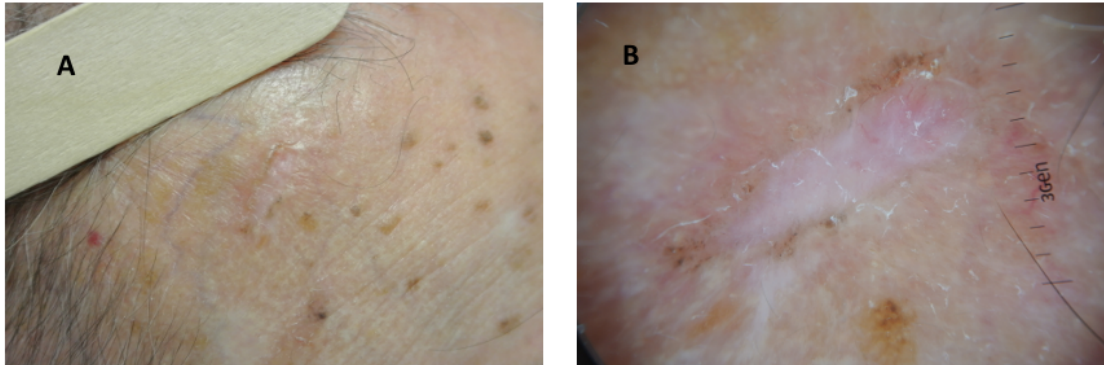




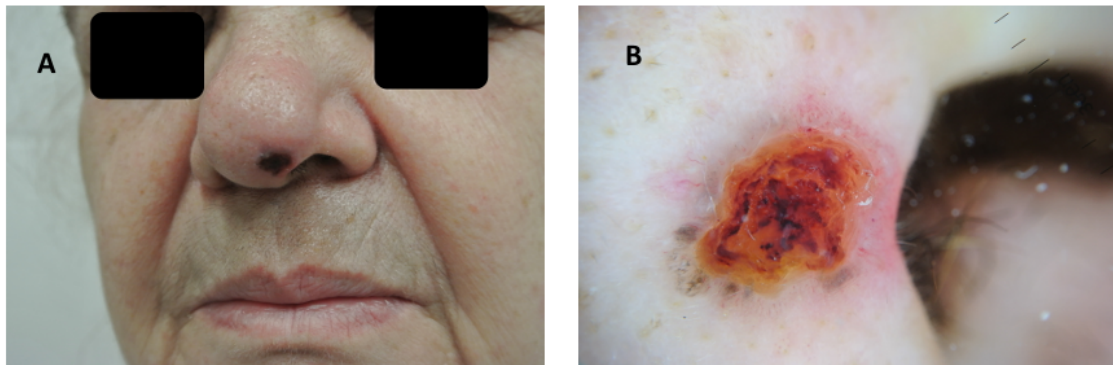
**Εικόνα A7.3.** Συνδυασμός οζώδους και επιφανειακού τύπου βασικοκυτταρικού καρκινώματος. **(A)** Κλινικά είναι εμφανής η παρουσία οζιδίου και μια επίπεδη ακανόνιστη, λευκορόδινη πλάκα, ενώ **(B)** δερματοσκοπικά κυριαρχούν τα διακλαδιζόμενα αγγεία και επιπλέον μια περιοχή γκρι – κυανίζουσας μελάγχρωσης, η οποία αντιστοιχεί σε φωλεά των νεοπλασματικών κυττάρων του όγκου.



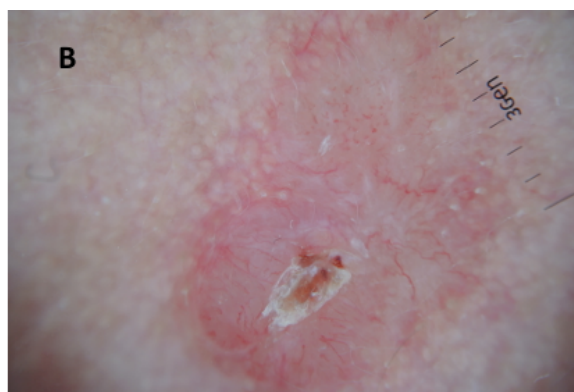
**Εικόνα A7.4.** Επιφανειακό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα μελαγχρωματικού τύπου, το οποίο κλινικά **(A)** προσομοιάζει με επίπεδη καφεοειδή πλάκα χωρίς ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. **(B)** Με τη βοήθεια της δερματοσκόπησης ξεχωρίζουν οι φυλλοειδείς δομές δίκην σφενδάμου στην περιφέρεια της βλάβης.



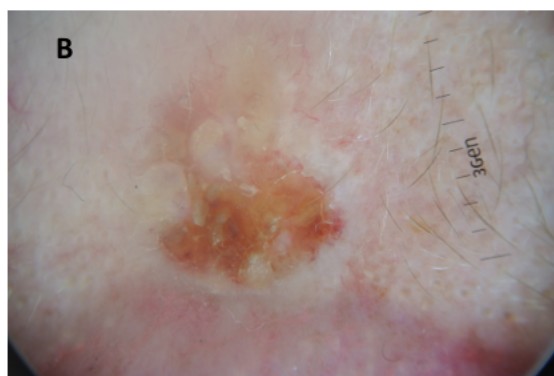
**Εικόνα A7.5.** Σκληροδερμοειδές βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. **(A)** Κλινικά αναπτύσσεται ως μια μη εμφανώς διακριτή λευκοκίτρινη πλάκα, στην οποία διαγράφεται ωστόσο ο τυπικός μαργαριταροειδής όχθος του όγκου. **(B)** Δερματοσκοπικά πέρα από το ακαθόριστο λευκοκίτρινο φόντο με τις μόλις επισημαινόμενες ευρυαγγείες είναι εμφανής η περιφέρεια της βλάβης, όπου επιπλέον διακρίνονται πολλαπλά γκριζο – κύανα κοκκία δηλωτικά μελάγχρωσης του όγκου, επιβεβαιώνοντας την εκτίμηση πως έως και στο 30% των βασικοκυτταρικών οι δομές μελάγχρωσης γίνονται αντιληπτές μόνο με τη χρήση δερματοσκοπίου.



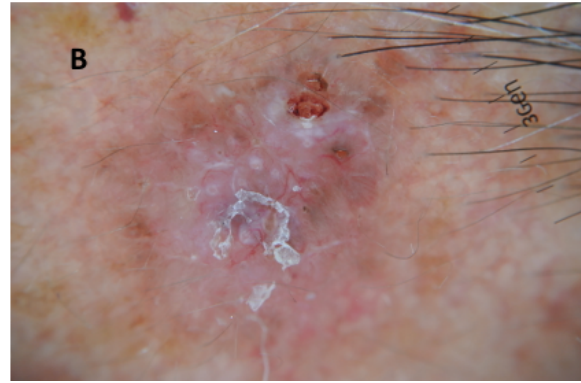
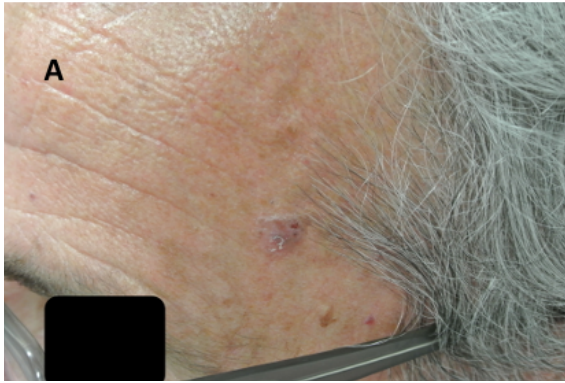
**Εικόνα A7.6.** Συνδυασμός σκληροδερμοειδούς και διηθητικού τύπου βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, το οποίο **(A)** κλινικά έχει τη μορφή ενός έλκους στο ακρορρίνιο χωρίς ειδικά χαρακτηριστικά, ενώ **(B)** δερματοσκοπικά διακρίνεται μια μη ειδική εξέλκωση στο κέντρο με ήπια διακλαδιζόμενα αγγεία στην περιφέρεια και στικτά γκριζο-κύανα κοκκία.



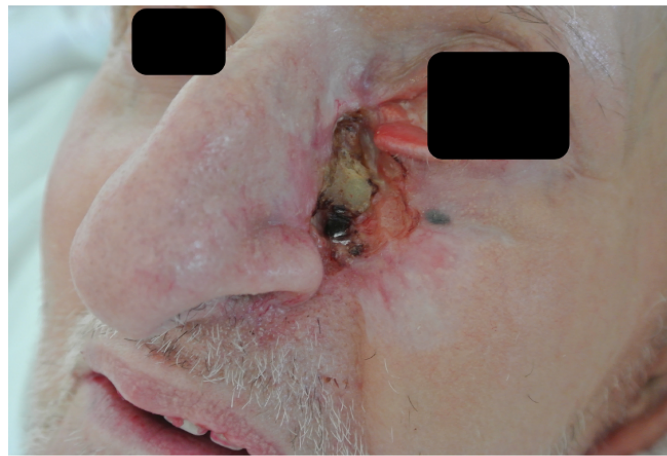
**Εικόνα A7.7.** Μικτός τύπος οζώδους και διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκινώματος. **(A)** Η κλινική εικόνα είναι ενός τυπικού ρόδινης απόχρωσης οζώδους καρκινώματος. **(B)** Δερματοσκοπικά, πέρα από το ροζ, στίλβον χρώμα, είναι χαρακτηριστικός ο συνδυασμός διακλαδιζόμενων και σπειραματοειδών αγγείων στο άνω τρίτο της βλάβης. Επίσης διακρίνεται και μια μικρή εστία εξέλκωσης, η οποία είναι ορατή κλινικά και δερματοσκοπικά.



**Εικόνα A7.8.** Βασικοακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. **(A)** Στην κλινική του μορφολογία δεν έχει ξεχωριστά διαγνωστικά κριτήρια. Αναπτύσσεται ως μια έντονα ελκωτική βλάβη με σχετικά ασαφώς αφορισόμενα όρια. **(B)** Δερματοσκοπικά, δεν υπάρχουν τυπικά ευρήματα βασικοκυτταρικού καρκινώματος πλην της κεντρικής εξέλκωσης. Αντιθέτως, είναι εμφανής η κυριαρχία του λευκού χρώματος υπό μορφήν λευκωπών σφαιροειδών δομών και διάχυτης λευκής απόχρωσης στην περιφέρεια του όγκου, τα οποία είναι σημεία αντιπροσωπευτικά του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος.



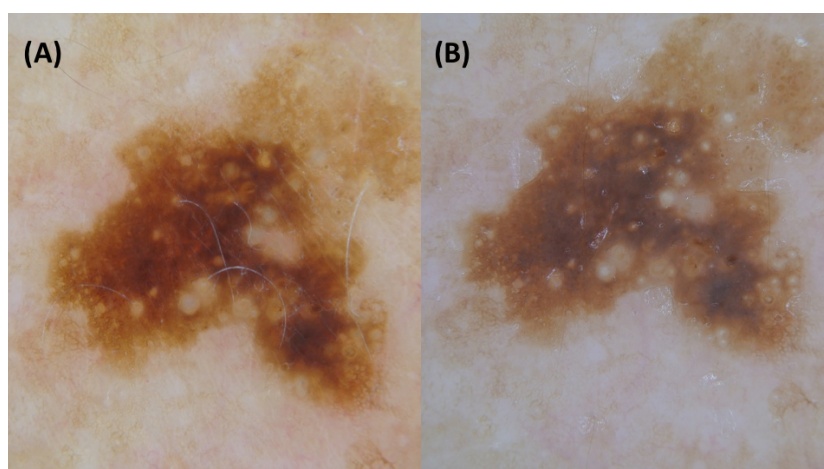
**Εικόνα A7.9.** Βασικοακανθοκυτταρικό καρκίνωμα μελαγχρωματικού τύπου, το οποίο (A) αναπτύσσεται ως μελαγχρωματικό οζίδιο και (B) δερματοσκοπικά χαρακτηρίζεται από γραμμοειδή ακανόνιστα αγγεία, μικτής απόχρωσης φόντο (λευκορόδινο και καφέ-μαύρο), πολλαπλούς λευκούς κύκλους που περιβάλλουν κιτρινωπά στίγματα, ήπια απολέπιση και μια μικρή διάβρωση. Τα συγκεκριμένα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά αποδεικνύουν το συνδυασμό κριτηρίων μεταξύ βασικοκυτταρικού και ακανθοκυτταρικού καρκινώματος.



**Εικόνα A7.10.** Τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Έντονα ελκωτική βλάβη χωρίς ειδικά δερματοσκοπικά ευρήματα, η οποία έχει καστρέψει σημαντικό τμήμα ιστού κάτωθι του οφθαλμού και στα πλάγια της ρινός. Η βλάβη διηθεί ακόμα και το κάτω βλέφαρο προκαλώντας εκτρόπιο. Εν τω βάθει έχει διηθήσει ακόμα και τη μυική περιτονία φθάνοντας έως και το οστό. Η βλάβη έχει ιστορικό άνω των 15 ετών και έχει αντιμετωπιστεί με ακτινοθεραπεία και πολλαπλές κρυσπηξίες με υγρό άζωτο. Ο ασθενής αρνήθηκε κάθε χειρουργική παρέμβαση. Οι πολλαπλές υποτροπές και η συγκεκριμένη εικόνα της βλάβης την καθιστούν μη χειρουργήσιμη.










**Εικόνα Α9.1.** Δερματοσκόπια χειρός με συνδυασμό πολωμένου και φυσικού φωτός (τεχνική δυνατότητα με ή χωρίς επαφή) και μεγέθυνση X10 (εξ αριστερών της εικόνας, κατά σειρά Dermlite DL200™ & Canfield VEOS HD2™). Στα δεξιά της εικόνας απεικονίζεται η κάμερα ενός συστήματος ψηφιακής δερματοσκόπησης και συγκεκριμένα το Canfield D200 ενο. Τα συστήματα ψηφιακής απεικόνισης έχουν τη δυνατότητα μεγαλύτερης μεγέθυνσης της εξεταζόμενης αλλοίωσης (έως και X200) και καταγράφουν στη μνήμη τους τις δερματοσκοπικές εικόνες, ώστε να γίνεται λεπτομερής σύγκριση για τυχόν μεταβολές. Επιπλέον τα σύγχρονα τεχνικά συστήματα μπορούν να βαθμολογούν την εξεταζόμενη βλάβη μέσω αλγόριθμων τεχνητής νοημοσύνης.



**Εικόνα Α9.2.** Οι διαφορές μεταξύ πολωμένου (Α) και φυσικού (Β) φωτός στη δερματοσκόπηση. Ενδεικτικά μια εξεταζόμενη σημηγατορροϊκή υπερκεράτωση.

**Dermoscopic criteria for basal cell carcinoma: Dermoscopic structures and histopathologic correlation**<sup>[1-4]</sup>

Dermoscopic structures	Definition	Histopathologic correlation
	Brown to gray-blue bulbous projections or lines that coalesce at a common off-center base resulting in a structure that has a leaf-like shape.	Basal cell tumor islands at or near the dermoepidermal junction (superficial).
	Well-circumscribed brown to gray-blue-brown radial projections meeting at a darker brown central hub.	Superficial basal cell tumor islands.
	Large, well-circumscribed ovoid areas; larger than globules. Color will depend on the location of the tumor island.	Large basal cell tumor islands in the dermis.
	Round, well-circumscribed structures randomly distributed within the lesion.	Small basal cell tumor islands in the dermis.
	Irregularly shaped or roundish areas of dull red or red-brown structureless color.	Focal loss of the epidermis extending into the dermis.
	Blotches appear as discrete, small or large, shiny white structureless areas. Strands appear as long thick or thin lines randomly distributed or in parallel arrangements [2].	Histopathologic correlation has not been fully elucidated but appears to correlate with the matrix/collagen.
	Vessels with large diameter, branching irregularly into fine capillaries.	Neoangiogenic blood vessels surrounding tumor islands.

References:

- Argenziano G, Chimenti S, Talamini R, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:679.
- Braun RP, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:1109.
- Braun RP, Rabinovitz HS, Krischer J, et al. Dermoscopy of pigmented seborrheic keratosis: a morphological study. *Arch Dermatol* 2002; 138:1556.
- Scops A, Benvenuto-Andrade C, Agero AL, Marghoob AA. Nonmelanocytic lesions defying the two-step dermoscopy algorithm. *Dermatol Surg* 2006; 32:1298.
- Navarrete-Duchant C, Bajaj S, Marchetti MA, et al. Association of Shiny White Blotches and Strands With Nonpigmented Basal Cell Carcinoma: Evaluation of an Additional Dermoscopic Diagnostic Criterion. *JAMA Dermatol* 2016; 152:546.

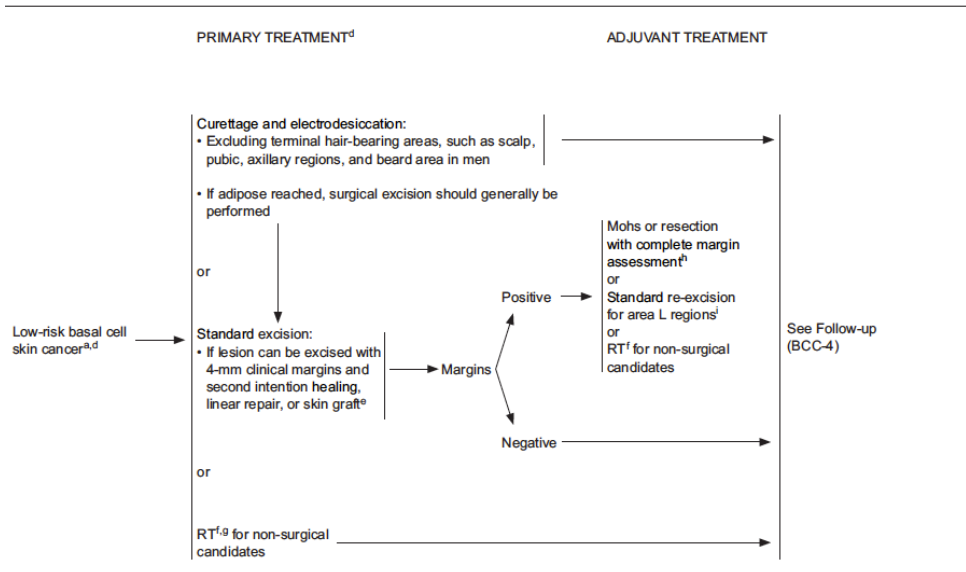
Reproduced with permission from: Drs. Ashfaq Marghoob and Natalie Jaimes.

UpToDate

**Γράφημα A9.1.** Γράφημα με τα τυπικά δερματοσκοπικά κριτήρια του βασικοκυτταρικού καρκινώματος. (Το γράφημα έχει αντιγραφεί από Wu A Peggy. Epidemiology, pathogenesis, and clinical features of basal cell carcinoma. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-features-of-basal-cell-carcinoma?source=history\\_widget#H23](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-features-of-basal-cell-carcinoma?source=history_widget#H23)

(Accessed 10<sup>th</sup> March 2021) // βιβλιογραφική αναφορά νούμερο 107©)

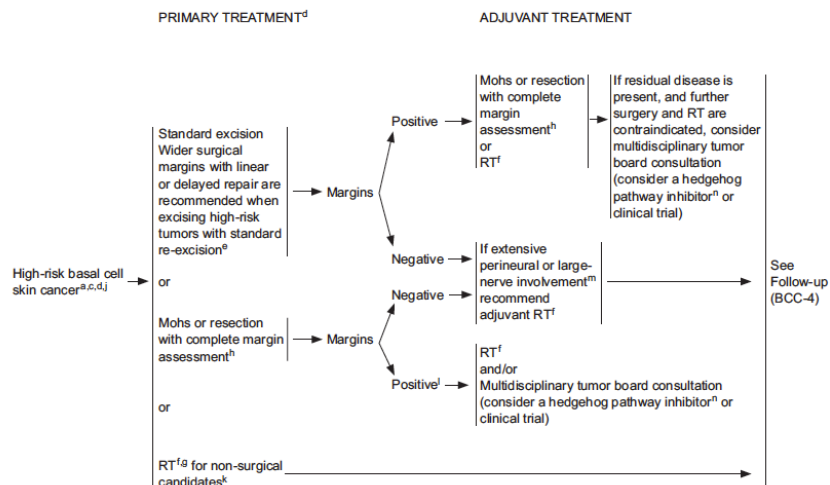
Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016



**Εικόνα A10.1.** Κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπευτική προσέγγιση των χαμηλού κινδύνου για υποτροπή και προχωρημένη νόσο βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων.



Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016



**Εικόνα A10.2.** Κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπευτική προσέγγιση των υψηλού κινδύνου για υποτροπή και προχωρημένη νόσο βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων.

## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **B1. ΣΚΕΠΤΙΚΟ ΜΕΛΕΤΗΣ**

#### ***B1.1. Γενικό Σκεπτικό***

Ως γενικό σκεπτικό έγινε προσπάθεια να αναλυθεί ο πληθυσμός των ασθενών με ΒΚΚ με τρόπο καινοτόμο, πέρα από παραδοσιακούς και ήδη καλά μελετημένους σχεδιασμούς μελετών για το νεόπλασμα, ούτως ώστε να μπορεί ο κλινικός ιατρός να χρησιμοποιήσει αυτά τα ευρήματα προς όφελος του ιδίου και των ασθενών του στην καθημερινή κλινική πράξη. Σε αυτό το πνεύμα ο σχεδιασμός είχε σαν στόχο την ανάλυση των ασθενών με μονήρη και πολλαπλά ΒΚΚ, τη διερεύνηση των όγκων χαμηλού και υψηλού κινδύνου για υποτροπή και ως δευτερεύουσα υπο-ανάλυση ένα παράλληλο πληθυσμό ασθενών με Βασικοακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (ΒΑΚ).

#### ***B1.2. Σκεπτικό κύριας ανάλυσης***

Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (ΒΚΚ) αποτελεί την συχνότερη μορφή καρκίνου του δέρματος και κακοήθειας στον άνθρωπο γενικά. [99] Τα δημογραφικά στοιχεία, η αιτιοπαθογένεια, οι παράγοντες κινδύνου, η ιστοπαθολογία και τα κλινικο-δερματοσκοπικά ευρήματα του συγκεκριμένου όγκου έχουν με σαφήνεια περιγραφεί από την τρέχουσα βιβλιογραφία. [4, 5, 188] Παρότι η πιθανότητα του για μεταστάσεις είναι εξαιρετικά σπάνια, η αύξηση της επίπτωσης του συγκεκριμένου νεοπλασματος το καθιστά ένα σοβαρό πρόβλημα για τους ασθενείς και κατά προέκταση τα συστήματα υγείας. [3] Μολονότι η χειρουργική εξαίρεση είναι η θεραπεία εκλογής για τους καρκίνους του δέρματος, διατίθενται και κάποιες επαρκείς, εγκεκριμένες από κατευθυντήριες οδηγίες, μη χειρουργικές θεραπευτικές επιλογές για συγκεκριμένους υποτύπους του ΒΚΚ (όπως π.χ. το επιφανειακώς επεκτεινόμενο). [4, 5, 189] Πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η ταξινόμηση των ΒΚΚ σαν χαμηλού και υψηλού κινδύνου για τοπική υποτροπή, βάσει διαφόρων κλινικών και ιστοπαθολογικών χαρακτηριστικών (π.χ. η μέγιστη διάμετρος της βλάβης, η ανατομική εντόπιση, ο ιστολογικός υπότυπος κ.τ.λ.) μπορεί να είναι καθοριστική στην θεραπευτική επιλογή κατά την καθημερινή κλινική πράξη. [188, 189]



Επιπρόσθετα, το ΒΚΚ σχετικά συχνά απαντάται σε ασθενείς ως ταυτόχρονες πολλαπλές βλάβες. Συγκεκριμένα, το ατομικό ιστορικό τουλάχιστον ενός ΒΚΚ φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση μεταγενέστερων ΒΚΚ κατά 17 φορές. [3] Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη πολλαπλών ΒΚΚ έχουν ήδη μελετηθεί στην βιβλιογραφία. [190 - 193] Περαιτέρω διερεύνηση σε ότι αφορά τα κλινικά χαρακτηριστικά των πολλαπλών όγκων καθώς και του προφίλ των πασχόντων ασθενών θα αποφέρουν σημαντική γνώση υπέρ της αντιμετώπισης του συγκεκριμένου νεοπλασματος.

Η δερματοσκόπηση είναι μία μη επεμβατική, ασφαλής και φιλική προς τον ασθενή εξέταση που αυξάνει την διαγνωστική ακρίβεια του ιατρού. Μέχρι και σήμερα, η χρησιμότητα της στην διάγνωση του ΒΚΚ έχει ερευνηθεί διεξοδικά. [194 - 197] Επιπλέον η δερματοσκόπηση βρίσκει εφαρμογή και πέραν της διάγνωσης ως μέσο αξιολόγησης και παρακολούθησης της θεραπείας. [198] Αξιοσημείωτο είναι το ότι η συσχέτιση δερματοσκοπικών κριτηρίων με τους επιμέρους ιστολογικούς υπότυπους του ΒΚΚ, χαίρει ευρείας αποδοχής. [199 - 202]

Η μελέτη μας είχε έναν διττό αρχικό σκοπό: να αναδείξει τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης πολλαπλών ΒΚΚ σε ασθενείς και να περιγράψει κλινικά και δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά τόσο των χαμηλής όσο και των υψηλής επικινδυνότητας όγκων σε έναν πληθυσμό 225 ασθενών με 304 πρωτοπαθή ΒΚΚ. Ως δευτερεύων στόχος τέθηκε η ανάλυση των δερματοσκοπικών ευρημάτων σε υποκατηγορίες μεταξύ των μονήρων και πολλαπλών ΒΚΚ καθώς και των υψηλής επικινδυνότητας όγκων με ιστολογικά επιθετικούς υπότυπους.

### ***B1.3. Σκεπτικό υπο-ανάλυσης ομάδας ασθενών με ΒΑΚ***

Το βασικοακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (ΒΑΚ) ή μετατυπικό καρκίνωμα είναι ένας σπάνιος τύπος νεοπλασματος που μοιράζεται κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά τόσο του βασικοκυτταρικού (ΒΚΚ) όσο και του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (ΑΚΚ). Ωστόσο, σύμφωνα με το τρέχον σύστημα ταξινόμησης των όγκων του δέρματος της ΠΟΥ, αυτή η ενδιάμεση κλινική οντότητα κατηγοριοποιείται ως υπότυπος του ΒΚΚ με χαρακτηριστικά πλακώδους διαφοροποίησης. [203] Εξ ορισμού, το ΒΑΚ θεωρείται ως μια πιο επιθετική ιστολογική παραλλαγή με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής και μετάστασης σε σύγκριση με άλλους υπότυπους του ΒΚΚ με πιο καλοήγη συμπεριφορά (π.χ. οζώδες, επιφανειακό). [4, 205 – 206]

Λόγω της ιδιαίτερης ιστογενετικής του φύσης, το ΒΑΚ απαιτεί χειρουργική εκτομή και οι μη χειρουργικές θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να αποφεύγονται. [206] Επομένως, η έγκαιρη ανίχνευση ΒΑΚ προσφέρει ένα σημαντικό θεραπευτικό όφελος στον ασθενή.

Κλινικά, η πλειονότητα των ΒΑΚ βρίσκεται στις χρόνια εκτεθειμένες στον ήλιο ανατομικές θέσεις (δηλαδή περιοχή κεφαλής και τραχήλου) με κατανομή παρόμοια με το ΒΚΚ και το ΑΚΚ. [207 – 208] Στις περισσότερες περιπτώσεις υπάρχει ιστορικό μακροχρόνιας βλάβης με μη ειδική μακροσκοπική κλινική εικόνα που υποδηλώνει ένα μη μελανωματικό δερματικό καρκίνωμα (ΜΜΚΔ).

Η δερματοσκόπηση είναι μια μη επεμβατική, διαγνωστική τεχνική για το μελάνωμα και τους μη μελανωτικούς καρκίνους του δέρματος. [209] Τα δερματοσκοπικά κριτήρια του ΒΚΚ είναι καλά τεκμηριωμένα με πληθώρα μελετών που συσχετίζουν δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά με συγκεκριμένους κλινικο-παθολογικούς υποτύπους ΒΚΚ. [185, 188, 194 – 196, 199] Αναφορικά με το σχετικά σπάνιο ΒΑΚ (περίπου 1,2% - 2,7% του συνόλου των ΜΜΚΔ) [207], λίγες μελέτες επικεντρώνονται στα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά του. [210 – 211]

Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της μελέτης ήταν να περιγράψει τα δερματοσκοπικά ευρήματα του ΒΑΚ που διαγνώστηκαν σε 22 ασθενείς. Οι δευτερεύοντες στόχοι μας ήταν (1) να ρίξουμε φως στην κλινική εικόνα του όγκου, (2) να αναφέρουμε τα χαρακτηριστικά των ασθενών και τέλος (3) να αξιολογήσουμε πιθανές δερματοσκοπικές και ιστοπαθολογικές συσχετίσεις.

## **B2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

\*Σημειώνεται πως ο πληθυσμός ασθενών της υπο-ανάλυσης των ΒΑΚ συγκεντρώθηκε την περίοδο της συλλογής των ασθενών (enrollment) και είναι ξεχωριστός από τον πληθυσμό της κεντρικής μελέτης. Τα κριτήρια ξεχωριστής συλλογής ασθενών με ΒΑΚ έχουν να κάνουν είτε με κριτήρια αποκλεισμού από την κύρια μελέτη (βλ. υλικό – μέθοδοι κύριας ανάλυσης) είτε με το ότι επρόκειτο για ιστολογικές διαγνώσεις χωρίς μικτό τύπο ΒΑΚ με άλλης μορφής ΒΚΚ, οπότε και μελετήθηκαν ξέχωρα.

### ***B2.1. Υλικό και μέθοδοι κύριας ανάλυσης***

Πρόκειται για μια αναδρομική, μορφολογική μελέτη κοόρτης που διεξήχθη στην 2<sup>η</sup> Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων του ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ» (Αριθμός πρωτοκόλλου έγκρισης από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου 1248/19-1-2016) στα πλαίσια της διατριβής του υποψήφιου διδάκτορα Δημητρίου Κ Σγούρου (Ιατρός, Δερματολόγος – Αφροδισιολόγος) με θέμα ως αναγράφεται στον τίτλο του παρόντος εγγράφου.

Εν επιγνώσει συναίνεση έχει υπογραφεί από όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη.

Τα κριτήρια ένταξης περιλαμβάνουν ασθενείς με χειρουργικώς εξαιρεθέντα πρωτοπαθή ΒΚΚ, τα οποία επιβεβαιώθηκαν και ιστοπαθολογικά. Η ιστολογική διάγνωση έλαβε χώρα στο Β Έργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, στο ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ», όπου ακολουθήθηκε η συνήθης διαγνωστική διαδικασία σύμφωνα με εγκεκριμένα πρωτόκολλα, ήτοι παραλαβή και παρασκευή ιστοτεμαχίου με κατάλληλες τομές, χρώσεις Ηωσίνης – Αιματοξυλίνης και εξέταση μέσω οπτικού μικροσκοπίου, οπότε προκύπτει και η οριστική διάγνωση με το ιστοπαθολογικό πόρισμα..

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν :

- 1) ασθενείς με σύνδρομο Gorlin-Goltz,
- 2) ασθενείς με σοβαρή ανοσοκαταστολή (ήτοι καρκινοπαθείς υπό αγωγή, ασθενείς με αυτοάνοσα υπό αγωγή, HIV ασθενείς, άτομα με σύνδρομα ανοσοανεπαρκειών)

- 3) ασθενείς με τοπικά υποτροπιάζοντες όγκους από παρελθούσες θεραπείες
- 4) ασθενείς που δεν έδωσαν την συγκατάθεση τους στην συλλογή δεδομένων για σκοπό της μελέτης.

Η περίοδος ένταξης ήταν μεταξύ Ιανουαρίου 2016 και Ιανουαρίου 2018. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη κλινική εξέταση και καταγράφηκε το ιατρικό τους ιστορικό. Επιπρόσθετα συνελέγησαν πληροφορίες όπως λεπτομερές ιστορικό έκθεσης στον ήλιο, παρελθόντα νοσήματα δέρματος, και προηγηθείσες θεραπείες για δερματικές κακοήθειες. Οι κλινικές και δερματοσκοπικές εικόνες απαθανάτιστηκαν κατά την αρχική επίσκεψη με φωτογραφική κάμερα Nikon J1 (Tokyo, Japan) και δερματοσκόπιο χειρός DermLite Hybrid II (3Gen Inc, San Juan Capistrano, CA, USA). Όλα τα κλινικά και δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά των όγκων αξιολογήθηκαν αναδρομικά για προκαθορισμένα κριτήρια (**συμπληρωματικός πίνακας S1**) [185] από δύο ερευνητές (Δ.Σ. & Α.Κ.) που γνώριζαν την τελική διάγνωση.

Η μελέτη κοόρτης μοιράστηκε σε δύο ομάδες ασθενών:

1. αυτούς με μονήρεις όγκους και
2. αυτούς με περισσότερους από έναν όγκο συγχρόνως (μονήρη έναντι πολλαπλών BKK).

Οι όγκοι κατηγοριοποιήθηκαν σε **χαμηλού και υψηλού κινδύνου** για υποτροπή βάσει των κάτωθι παραγόντων : 1) το μέγεθος του όγκου, 2) την ανατομική εντόπιση και 3) τον ιστολογικό υπότυπο (**πίνακας 1**) [189].

Σημειώνεται ότι δεν συμπεριλήφθηκε το «κριτήριο των κλινικών ορίων» σαν παράγοντας κινδύνου για την ταξινόμηση των όγκων, αφού υπήρχε πλάνο μελέτης του σαν ανεξάρτητο κλινικό χαρακτηριστικό.

Πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση με μόνο- και πολύ-παραγοντική λογιστική παλινδρόμηση τόσο για τα δημογραφικά στοιχεία των ανωτέρω ομάδων ασθενών όσο και για τα κλινικά και δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά των όγκων .

## ***B2.2. Υλικό και Μέθοδοι υπο-ανάλυσης ομάδας ασθενών με ΒΑΚ***

Αυτή είναι μία αναδρομική μελέτη που διεξήχθη από τη 2<sup>η</sup> Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ» (1248 / 19-1-2016 απόφαση της Επιτροπής Δεοντολογίας) στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής του υποψήφιου διδάκτορα Δημητρίου Κ Σγούρου (Ιατρός, Δερματολόγος – Αφροδισιολόγος) και οι ασθενείς αποτελούν ξεχωριστό δείγμα από τον πληθυσμό που διερευνήθηκε στην κύρια ανάλυση της παρούσας εργασίας με κεντρικό τίτλο όπως φαίνεται στην κορυφή του εγγράφου.

Το κριτήριο ένταξης των ασθενών στη μελέτη ήταν ΒΑΚ ιστολογικά διαγνωσμένα χωρίς μικτό ιστολογικό τύπο.

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν ασθενείς που δεν είχαν δώσει την συγκατάθεσή τους να καταχωρίσουν τα δεδομένα τους για τους σκοπούς αυτής της μελέτης και όγκοι με μικτούς ιστοπαθολογικούς υπότυπους, όπως μετατυπικό και διηθητικό ΑΚΚ, μετατυπικό και υπό μορφή σκληροδερμοειδούς ΒΚΚ και όλους τους άλλους πιθανούς συνδυασμούς.

Όλοι οι ασθενείς είχαν εξεταστεί για την παρουσία πιθανών νεοπλασμάτων του δέρματος, συμπεριλαμβανομένων των προκαρκινικών αλλοιώσεων, όπως η ακτινική υπερκεράτωση. Η δερματοσκόπηση των βλαβών είχε γίνει με δερματοσκόπιο χειρός DermLite Hybrid 2 (3Gen Inc, San Juan Capistrano, CA, USA) και η φωτογράφιση της μακροσκοπικής και δερματοσκοπικής εικόνας με τη χρήση κάμερας Nikon J1 (Tokyo, Japan). Επιπλέον, καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία, το ιατρικό και δερματολογικό ιστορικό, οι συννοσηρότητες και οι συνήθειες έκθεσης στον ήλιο των ασθενών. Αναδρομικά, τα κλινικά και δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά των διεγνωσμένων ιστοπαθολογικά ΒΑΚ αξιολογήθηκαν από δύο ερευνητές (ΔΣ και ΑΚ). Όλα τα χαρακτηριστικά των ασθενών δημογραφικά, κλινικά και δερματοσκοπικά παρουσιάζονται στους πίνακες **B1-B3**.

## ***B2.2 Μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης***

Για τον έλεγχο της κανονικότητας χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Shapiro-Wilk και Shapiro-Francia.

Για τις συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή υπολογίστηκε η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση ενώ για τις μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή υπολογίστηκε η διάμεση τιμή και το 25<sup>ο</sup> και 75<sup>ο</sup> εκατοστημόριο.

Για τις κατηγορικές μεταβλητές υπολογίστηκαν οι συχνότητες και τα αντίστοιχα ποσοστά.

Για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Chi-squared και Fischer's exact. Για τις συνεχείς χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες unpaired t-tests and Mann-Whitney U με βάση τον έλεγχο κανονικότητας.

Πραγματοποιήθηκε επίσης μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση.

Οι έλεγχοι ήταν δίπλευροι και στατιστικά σημαντική θεωρήθηκε η p-value <0.05. Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα Stata/IC version 15.1. (StataCorp, Lakeway Drive, Texas, USA)

## **B3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### ***B3.1. Αποτελέσματα κύριας ανάλυσης***

#### ***Μονήρη (μΒΚΚ) και πολλαπλά (πΒΚΚ): δημογραφικά στοιχεία ασθενών***

Συνολικά συμπεριλήφθησαν 225 ασθενείς με 304 πρωτοπαθή ΒΚΚ. 172 ασθενείς (76,44%) παρουσίαζαν έναν μονήρη όγκο και 53/225 (23,56%) διαγνώστηκαν με  $\geq 2$  όγκους κατά την αρχική επίσκεψη. Το αντρικό φύλο επικράτησε και στις δύο ομάδες των ασθενών με 105/172 (61,05%) και 38/53 (71,17%) για τα μΒΚΚ και τα πΒΚΚ αντίστοιχα. Η μέση ηλικία για το σύνολο των ασθενών ήταν τα 73 χρόνια. Οι ασθενείς με τα πΒΚΚ (μέση ηλικία 75 έτη) ήταν μεγαλύτεροι ηλικιακά από τους ασθενείς με τα μΒΚΚ (μέση ηλικία 72,5έτη). Σε ότι αφορά τις συνήθειες έκθεσης στον ήλιο και την ύπαρξη χρόνιων δερματικών αλλοιώσεων από αυτήν, φαίνεται να επικρατούν στους ασθενείς της ομάδας με τα πΒΚΚ περισσότερο από αυτήν με τα μΒΚΚ. Συγκεκριμένα, 24/53 (45,28%) ανέφεραν επαγγελματική έκθεση στον ήλιο, 19/53 (35,85%) είχαν ιστορικό τουλάχιστον ενός σοβαρού ηλιακού εγκαύματος ( $\geq 2^{\text{ου}}$  βαθμού) κατά την παιδική ηλικία ή την εφηβεία και 33/53 (62,26%) διαγνώστηκαν ταυτόχρονα με ακτινική υπερκεράτωση συγκριτικά με 58/172 (33,72%), 38/172 (22,09%) και 84/172 (48,84%) αντίστοιχα για την ομάδα των μΒΚΚ. Ατομικό αναμνηστικό οποιασδήποτε δερματικής κακοήθειας και ιστορικό τουλάχιστον ενός προηγούμενου ΒΚΚ, ήταν δύο ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου που επικράτησαν περισσότερο στην ομάδα των πΒΚΚ [24/53 (45,28%) και 23/53 (43,4%) αντίστοιχα] σε σύγκριση με την ομάδα των μΒΚΚ [41/172 (23,84%) και 33/172 (19,19%)]. Όλα τα προαναφερόμενα αποτελέσματα αναγράφονται στον **πίνακα 2**.

Η μονοπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση ανέδειξε ότι το ατομικό αναμνηστικό ΒΚΚ (3,2 φορές περισσότερο), το ιστορικό δερματικού καρκίνου (2,6 φορές περισσότερο), τα ηλιακά εγκαύματα 2ου-3ου βαθμού (σε ηλικία <18 ετών) (1,9 φορές περισσότερο) και η παρουσία ακτινικών υπερκερατώσεων (1,7 φορές περισσότερο) αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη πΒΚΚ. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε βέβαια μεταξύ των ανωτέρω, τα σοβαρά εγκαύματα παιδικής ηλικίας και εφηβείας καθώς και το ατομικό αναμνηστικό ΒΚΚ αναδείχθηκαν οι δύο σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για

την ανάπτυξη περισσότερων του ενός ΒΚΚ σε ασθενείς με 2,1 και 3,4 φορές περισσότερες πιθανότητες, αντίστοιχα. (Πίνακας 3)

#### ***Μονήρη και πολλαπλά ΒΚΚ: κλινικά και δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά:***

Από το σύνολο των ασθενών που μελετήθηκαν, 172 εμφάνιζαν μονήρη και 53 εξ αυτών πολλαπλές βλάβες ΒΚΚ. Συγκεκριμένα, 38 ασθενείς παρουσίαζαν 2 όγκους (38/53, 71,69%), 9 ασθενείς με 3 όγκους (9/53, 17%), 3 ασθενείς με 4 (3/53, 5,6%) και  $\geq 5$  όγκοι διαπιστώθηκαν μόνο σε 3 ασθενείς (3/53, 5,6%). Σε ότι αφορά τους παράγοντες κινδύνου για τοπική υποτροπή (όπως π.χ. η διάμετρος, η ανατομική θέση και η ιστοπαθολογία της βλάβης), δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Συγκεκριμένα στο σύνολό τους τα μΒΚΚ αποτελούνταν από χαμηλού κινδύνου σε ποσοστό 26,74% (46/172) και υψηλού κινδύνου σε ποσοστό 73,26% (126/173), ενώ από τα πΒΚΚ το 34,85% (46/132) συνιστούσαν χαμηλού και το 65,15% (86/132) υψηλού κινδύνου όγκους. Η πιο συχνή ανατομικά εντόπιση ανάπτυξης ΒΚΚ και στις δύο υπό μελέτη ομάδες ήταν η περιοχή κεφαλής/τραχήλου (73,36%) και ακολούθως ο κορμός (19,08%) και τα άκρα (7,57%). Η μέση διάμετρος των νεοπλασμάτων ήταν 0,9 εκατοστά. Σε ότι αφορά τους ιστολογικούς υποτύπους του ΒΚΚ, βάσει των αποτελεσμάτων μας, αναδείχθηκε η επικράτηση αυτών με καλοήγη βιολογική συμπεριφορά (π.χ. οζώδη και επιφανειακώς επεκτεινόμενα, 73,68%), έναντι των επιθετικότερων μορφών (π.χ. διηθητικά, σκληροδερμοειδή, μετατυπικά, μικροοζώδη και μικτά, 26,32%). Τα ειδικά ευρήματα για τις υποκατηγορίες των μΒΚΚ και των πΒΚΚ αναγράφονται στο **συμπληρωματικό πίνακα S2**.

#### ***Χαμηλού έναντι υψηλού κινδύνου για τοπική υποτροπή ΒΚΚ:***

##### ***Κλινικά χαρακτηριστικά:***

Από το σύνολο των 304 όγκων που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη, 92 ταξινομήθηκαν σαν χαμηλής και 212 σαν υψηλής επικινδυνότητας βάσει τριών κριτηρίων: την μέγιστη διάμετρο της βλάβης, την ανατομική εντόπιση και την ιστολογική εικόνα (πίνακας 1). Τα κλινικά όρια διερευνήθηκαν σαν ξεχωριστό χαρακτηριστικό. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι σαφώς αφοριζόμενες κλινικά βλάβες επικρατούσαν στην υποκατηγορία των χαμηλής επικινδυνότητας ΒΚΚ (78/92, 84,78%), ενώ τα ασαφή κλινικά όρια δεν ήταν κύριο χαρακτηριστικό ούτε στους



υψηλής επικινδυνότητας όγκους (82/212, 38,68%). Σε ότι αφορά την εξέγκωση, ακέραιη παρουσιάζονταν η επιδερμίδα στην πλειοψηφία των χαμηλής επικινδυνότητας όγκων (49/92, 53,26%), σε αντίθεση με τους όγκους υψηλού κινδύνου που επιδείκνυαν προεξέχουσα έγκωση/διάβρωση (155/212, 73,11%). Κλινικά οι περισσότεροι των υψηλού κινδύνου όγκοι εμφανίζονταν σαν οζώδεις βλάβες (146/212, 68,87%), ενώ το 50% (46/92) των χαμηλού κινδύνου όγκοι είχαν επίσης οζώδη μορφολογία. Αξίζει να αναφερθεί ότι ένα σημαντικό υποσύνολο των χαμηλής επικινδυνότητας νεοπλασμάτων ήταν επίπεδες βλάβες (23/92, 25%), συγκριτικά με μόνο το 5,66% (12/212) στο αντίστοιχο υποσύνολο των υψηλής επικινδυνότητας ΒΚΚ. Σε ότι αφορά τις παρατηρούμενες χρωματικές αποχρώσεις, το ρόδινο ήταν το συχνότερα παρατηρούμενο και στις δύο υποομάδες με συνολικό ποσοστό 78,62% (239/304). Το λευκό χρώμα ήταν περισσότερο έκδηλο στους υψηλής επικινδυνότητας όγκους (54,72% έναντι 28,26%), ενώ το μαύρο-κυανό παρατηρήθηκε συχνότερα μεταξύ των ΒΚΚ χαμηλής επικινδυνότητας (51,09% έναντι 31,13%). **(Πίνακας 4)** Τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής παλινδρόμησης για τα κλινικά χαρακτηριστικά των υψηλής έναντι αυτών χαμηλής επικινδυνότητας αναγράφονται στον **συμπληρωματικό πίνακα S3**. Η πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση ανέδειξε ότι η εκτεταμένη κλινική εξέγκωση (>90% της συνολικής επιφάνειας) και η προεξέχουσα εξέγκωση εγείρουν 9,2-φορές και 2,5-φορές την πιθανότητα για υψηλής επικινδυνότητας ΒΚΚ, αντίστοιχα. Εκ παραλλήλου το λευκό χρώμα και η οζώδης μορφολογία παρουσιάζονται ως ισχυροί παράγοντες για υψηλού κινδύνου όγκους με OR 3,6. Αντιθέτως, η κλινικώς διαπιστούμενη μαυροκύανη απόχρωση φαίνεται να αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για υψηλής επικινδυνότητας νεοπλάσματα (OR 0,2). Λεπτομερής ανάλυση της πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης παρουσιάζεται στον **πίνακα 5**.

#### ***Χαμηλού έναντι υψηλού κινδύνου για τοπική υποτροπή ΒΚΚ:***

##### ***Δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά:***

Οι αγγειακές δομές είναι το πιο σημαντικό δερματοσκοπικό χαρακτηριστικό και στις δύο υποομάδες των χαμηλής και υψηλής επικινδυνότητας όγκων (272/304, 89,47%). Τα διακλαδιζόμενα αγγεία επικρατούν και στις δύο υποομάδες (247/304, 81,25%), ακολουθούμενα από τηλαγγειεκτασίες και σπειραματοειδή αγγεία. Οι τηλαγγειεκτασίες ήταν περισσότερο συχνές μεταξύ των χαμηλής επικινδυνότητας

όγκων (38,04% έναντι 22,17%) ενώ τα σπειραματοειδή αγγεία απαντώνται συχνότερα στα υψηλής επικινδυνότητας ΒΚΚ (14,15% έναντι 4,35%). Όπως ήταν αναμενόμενο, οι υψηλής επικινδυνότητας όγκοι εμφανίζονταν κυρίως με διαβρώσεις ή εξελκώσεις στην επιφάνειά τους (168/212, 79,25%), ενώ η δερματοσκοπικά διαπιστούμενη ύπαρξη διαβρώσεων ή εξέλκωσης προεξείχε και στους χαμηλής επικινδυνότητας όγκους (57/92, 61,96%). Σε ότι αφορά την μελάγχρωση, η πλειονότητα των υψηλού κινδύνου όγκων δεν ήταν μελαγχρωματικοί (115/212, 54,25%), ενώ 71,4% (66/92) των χαμηλού κινδύνου ΒΚΚ παρουσίαζαν δερματοσκοπικά στοιχεία μελάγχρωσης. Συγκεκριμένα όλοι οι τύποι μελαγχρωματικών δομών παρατηρούνταν συχνότερα στους χαμηλής επικινδυνότητας όγκους σε σύγκριση με αυτούς της υψηλής επικινδυνότητας.

Τέλος, δερματοσκοπικά ευρήματα λευκού χρώματος συχνότερα αναδεικνύονταν μεταξύ των υψηλής επικινδυνότητας όγκων: λευκές λαμπερές γραμμές (46,23% έναντι 27,17%), πολλαπλά κιτρινα-λευκά σφαιρίδια (12,74% έναντι 7,61%), λευκοί κύκλοι-κίτρινα κοκκία (25,94% έναντι 7,61%). **(Πίνακας 6)** Τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης για τα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά των υψηλής έναντι αυτών χαμηλής επικινδυνότητας αναγράφονται στον **συμπληρωματικό πίνακα S4**. Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε ότι η τόσο η εκτεταμένη (8 φορές περισσότερο) όσο και η προεξέχουσα εξέλκωση (2,4 φορές περισσότερο), τα σπειραματοειδή αγγεία (3,3 φορές περισσότερο) και οι λευκές λαμπερές γραμμές (2 φορές περισσότερο) είναι θετικοί προγνωστικοί παράγοντες για υψηλής επικινδυνότητας ΒΚΚ. Αντίθετα το λευκο-ρόδινο φόντο (0,37 φορές περισσότερο) σε συνδυασμό με μελάγχρωση οποιασδήποτε έκτασης (0,2 - 0,3 φορές περισσότερο) αντιπροσωπεύουν αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες για υψηλής επικινδυνότητας όγκους. **(Πίνακας 7), (Εικόνες 1-2)**

***Δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά στοιχεία από την ανάλυση των υποομάδων των μΒΚΚ/ πΒΚΚ καθώς και των επιθετικών ιστολογικών υποτύπων.***

Στο σύνολο τους τα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά του ΒΚΚ στις υποομάδες των μονήρων και πολλαπλών όγκων αναγράφονται λεπτομερώς στον **συμπληρωματικό πίνακα S5**. Δεν αναδείχθησαν σημαντικές διαφορές στις συχνότητες των δερματοσκοπικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ασθενών των δύο υποομάδων, εκτός από τα ευρήματα «λευκού χρώματος». Ειδικότερα, οι λευκές λαμπερές γραμμές (

51,74% έναντι 25,76%), τα πολλαπλά κίτρινα-λευκά σφαιρίδια (16,28% έναντι 4,55%) και οι λευκοί κύκλοι / κίτρινα κοκκία (24,41% έναντι 14,4%) παρατηρήθηκαν πιο συχνά στα μονήρη BKK από την ομάδα των πολλαπλών όγκων.

Στον **συμπληρωματικό πίνακα S6** αναγράφονται λεπτομερώς τα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά στους επιθετικούς ιστολογικά υποτύπους σε σύγκριση με την ομάδα των υψηλής επικινδυνότητας όγκων. Ειδικά, οι υπότυποι αναφέρονται επίσης στον **συμπληρωματικό πίνακα S7**. Σημειώνεται ότι δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά μεταξύ των επιθετικών ιστολογικά BKK συγκριτικά με τα υψηλής επικινδυνότητας BKK με εξαίρεση μίας μικρής επικράτησης των «λευκών δομών», κάτι που είχε ήδη παρατηρηθεί στην ανάλυση δεδομένων για τους μονήρεις όγκους. **(πίνακας S7)**

### ***B3.2. Αποτελέσματα υπο-ανάλυσης ομάδας ασθενών με BAK***

#### ***Δημογραφικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών***

Συνολικά συλλέχθηκαν 25 όγκοι από 22 μεμονωμένους ασθενείς. Ένας ασθενής είχε πολλαπλά BAK (3 όγκοι), ενώ οι άλλοι ασθενείς είχαν μονήρη μετατυπικά νεοπλάσματα. 6/22 ασθενείς (27,27%) παρουσίασαν και άλλο BKK ταυτόχρονα. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 78 έτη (εύρος 52-88) και η αναλογία ανδρών / γυναικών ήταν 2,14 με σαφή υπεροχή των ανδρών. Όσον αφορά τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά, 9/22 (40,91%) ασθενείς είχαν φωτότυπο Fitzpatrick II, 9/22 (40,91%) III και 4/22 (18,18%) IV. Όσον αφορά τις συνήθειες έκθεσης στον ήλιο, οι μισοί από τους ασθενείς (11/22) ανέφεραν ιστορικό συνεχούς επαγγελματικής έκθεσης, ενώ οι άλλοι μισοί (11/22) παρουσίασαν ένα διαλείπον πρότυπο έκθεσης στον ήλιο για λόγους αναψυχής. Επιπλέον, το 9/22 (40,91%) ανέφερε ιστορικό τουλάχιστον ενός σοβαρού ηλιακού εγκαύματος (βαθμού II) κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και της εφηβείας και 16/22 (72,73%) διαγνώστηκαν επίσης με ακτινικές υπερκερατώσεις σε περιοχές του προσώπου και του τριχωτού της κεφαλής. Σχετικά με το ιατρικό ιστορικό των ασθενών, 4/22 (18,18%) ήταν ανοσοκατεσταλμένοι, 6/22 (27,27%) είχαν ιστορικό ΜΜΚΔ και 2/22 (9,09%) ανέφεραν επίσης οικογενειακό ιστορικό οποιουδήποτε τύπου καρκίνου του δέρματος. **(Πίνακας B1)**

### ***Κλινικά χαρακτηριστικά ΒΑΚ***

Η πιο συχνή ανατομική εντόπιση των ΒΑΚ ήταν η κεφαλή (18/25, 72%). Συγκεκριμένα 7 από τις 18 βλάβες αναπτύχθηκαν στην περιοχή υψηλού κινδύνου της κεφαλής, τη ζώνη Η του προσώπου (38,39%), ενώ τα άκρα και ο κορμός ακολούθησαν με 4/25 (16%) και 3/25 (12%) νεοπλάσματα, αντίστοιχα. Η διάμετρος των όγκων κυμάνθηκε από 0,4 cm έως 4,6 cm με διάμεση τιμή το 1 cm. Όσον αφορά την κλινική εικόνα των βλαβών, η πλειοψηφία (16/25, 64%) είχε οζώδη μορφή, 8/25 (32%) ήταν επηρμένες πλάκες και 1/25 (4%) ήταν επίπεδη βλάβη. Είκοσι δύο από τους 25 (88%) όγκους παρουσίαζαν είτε διαβρώσεις είτε εξελκώσεις, ενώ μόνο 3/25 (12%) δεν εμφάνιζαν διαβρώσεις και εξελκώσεις. Σημαντικές εξελκώσεις, οι οποίες σηματοδοτούν προφανή και βαθιά απώλεια της επιδερμίδας και του χορίου - παρατηρήθηκαν σε 11/25 (44%) βλάβες, ενώ σε 7/25 (28%) το έλκος των νεοπλασμάτων ήταν προεξέχον και περιλάμβανε άνω του 90% της επιφάνειας της βλάβης. Το ροζ και το λευκό ήταν τα χρώματα που παρατηρήθηκαν πιο συχνά (68% των βλαβών) ακολουθούμενα από το πορτοκαλί (44% των βλαβών) και κυανό-μαύρο χρώμα (24% των βλαβών). Τέλος, οι περισσότεροι από τους όγκους (15/25) παρουσίασαν σαφώς αφοριζόμενα όρια. **(Πίνακας Β2)**

### ***Δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά ΒΑΚ***

Η παρουσία αγγείων ήταν το προέχον χαρακτηριστικό στα 23/25 (92%) των ΒΑΚ. Μεταξύ αυτών, 17/23 (68%) εμφάνισε μονόμορφο αγγειακό πρότυπο, ενώ 6/24 (24%) παρουσίασε πολύμορφο πρότυπο. Όσον αφορά την αγγειακή διάταξη, 10/23 (40%) είχαν διάχυτη κατανομή, 8/23 (2%) περιφερειακή, 3/23 (12%) κεντρική κατανομή και 2/23 (8%) εμφάνισε ομαδοποιημένα αγγεία. Τα διακλαδιζόμενα αγγεία ήταν ο πιο συχνός τύπος αγγείων (88% των βλαβών), ακολουθούμενα από τα σπειραματοειδή αγγεία (28%), τελαγγειεκτασίες (28%) και γραμμοειδή ακανόνιστα αγγεία (4%). Σε συμφωνία με τις κλινικές μας παρατηρήσεις, 22 από τους 25 όγκους εμφάνισαν διαβρώσεις και εξελκώσεις σε ποσοστό 16% και 72% αντίστοιχα, σε ίδιο ποσοστό ακριβώς με αυτό της μακροσκοπικής εικόνας. Δέκα στους εικοσιπέντε όγκους (40%) παρουσίαζαν σημεία μελάγχρωσης με τις κυανό-μαυρες ωοειδείς φωλεές να είναι το κυρίαρχο δερματοσκοπικό χαρακτηριστικό χωρίς άλλα ευρήματα μελάγχρωσης. Ροζ υπόλευκο φόντο χωρίς δομή παρατηρήθηκε σε 15 από τις 25 βλάβες (60%) μαζί με διάχυτες λευκές ταινιοειδείς γραμμώσεις και λευκές κηλίδες σε 14/25 (56%) και 6/25 (24%) όγκους, αντίστοιχα. Τέλος, 14 από τα 25 νεοπλάσματα

(56%) παρουσίαζαν ένα συνδυασμό κίτρινων κουκκίδων και λευκών περι-θυλακικών κύκλων, ένα απροσδόκητο δερματοσκοπικό χαρακτηριστικό στα τυπικά ΒΚΚ. Στο ίδιο πλαίσιο, 14 στους 25 όγκους (56%) παρουσίαζαν εμφανή απολέπιση και μάζες κερατίνης. (Πίνακας Β3)

#### ***Δερματοσκοπική-ιστολογική συσχέτιση***

Στην ιστολογική εξέταση 21/25 όγκοι παρουσίαζαν διαβρώσεις/εξελκώσεις, οι οποίες συσχετίστηκαν με τη δερματοσκοπική παρουσία διαβρώσεων/εξελκώσεων σε 22/25 περιπτώσεις. Υπήρχε μόνο μία περίπτωση με διάβρωση στη δερματοσκόπηση που δεν περιγράφεται στην ιστοπαθολογική έκθεση δεδομένου ότι θεωρήθηκε τραυματικής προέλευσης. Τα λέπια και οι μάζες κερατίνης συσχετίστηκαν με την παρουσία υπερ- και παρακεράτωσης στην μικροσκοπική εικόνα, ενώ οι λευκοί κύκλοι αντιστοιχούσαν σε απόφραξη των τριχοθυλακίων από κερατίνη στην ιστοπαθολογική έκθεση. Η ινοπλασία, που παρατηρήθηκε μικροσκοπικά σε 14/25 βλάβες, συσχετίστηκε με τις λευκές γραμμές στη δερματοσκόπηση. Ο ανωτέρω συσχετισμός έχει επίσης αναφερθεί σε άλλους τύπους κακοηθειών, όπως το μελάνωμα και το ΑΚΚ. Οι κυανό-μαυρες ωοειδείς φωλεές της δερματοσκοπικής εικόνας του ΒΑΚ αντιστοιχούσαν στην παρουσία έντονα κεχρωσμένων εστιών βασικόμορφων κυττάρων που παρατηρήθηκαν μικροσκοπικά. Ο συσχετισμός των αγγειακών δερματοσκοπικών δομών με την ανατομική μορφολογία και την κατανομή των αγγείων σε ιστολογικό επίπεδο δεν είναι πάντοτε εφικτός, καθώς η σύμπτωση των τοιχωμάτων των αγγείων μετά από την εκτομή δεν επιτρέπει την ακριβή παρατήρηση αυτών. Ωστόσο, όπως φαίνεται στην **εικόνα Β1** χονδροειδή αγγεία στην ιστολογική εικόνα αντιστοιχούσαν σε μεγάλα διακλαδιζόμενα αγγεία στη δερματοσκόπηση,

## **B4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

### ***B4.1. Συζήτηση αποτελεσμάτων κύριας ανάλυσης***

#### ***Μονήρη έναντι πολλαπλών ΒΚΚ***

Η επίπτωση του ΒΚΚ είναι ένα τεράστιο πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) , παρότι η θνητότητα του νοσήματος είναι εξαιρετικά χαμηλή, η αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης του όγκου και η υψηλή πιθανότητα εκδήλωσης του με την μορφή πολλαπλών βλαβών, αναδεικνύει τη βαρύτητα του νοσήματος ανάλογη με αυτήν του καρκίνου του οισοφάγου, των ωοθηκών ή του θυρεοειδούς. [212] Η ανάλυση του προφίλ των ασθενών με πολλαπλούς όγκους, η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου και συγκεκριμένα των κλινικο-δερματοσκοπικών χαρακτηριστικών των πΒΚΚ μπορούν να αναδειχθούν σε ιδιαίτερα χρήσιμα εργαλεία στην συνολική διαχείριση του νοσήματος.

Η μελέτη μας ανέδειξε ότι τα εγκαύματα 2<sup>ου</sup>-3<sup>ου</sup> βαθμού πριν την ενηλικίωση (OR 2,146, p=0,031) και το ατομικό αναμνηστικό ΒΚΚ (OR 3,403, p <0,001) αποτελούν τους σημαντικότερους προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση πΒΚΚ (**πίνακας 3**). Εώς τώρα, το ατομικό ιστορικό προηγουμένως θεραπευμένου ΒΚΚ θεωρείται καλά επιβεβαιωμένος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη μεταγενέστερων ΒΚΚ. [193, 213 – 214] Η χρόνια έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία έχει επίσης συσχετιστεί με την εμφάνιση μη-μελανοκυτταρικών καρκίνων του δέρματος. [3] Παρόλα αυτά δεν υπάρχει ξεκάθαρη σχέση προτύπου έκθεσης στον ήλιο με τα μονήρη ή πολλαπλά ΒΚΚ. [213] Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, το ιστορικό ενός τουλάχιστον σοβαρού ηλιακού εγκαύματος κατά την διάρκεια της παιδικής ή εφηβικής ηλικίας αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης πΒΚΚ στην ενήλικη ζωή. Ως εκ τούτου, προληπτικά μέτρα κατά το εν λόγω χρονικό διάστημα μπορούν να διαδραματίσουν προστατευτικό ρόλο κατά των πΒΚΚ.

Ακόμη μία παρατήρηση που διαπιστώθηκε από την μελέτη μας ήταν η υπεροχή των ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας καθώς και μικρή επικράτηση του αντρικού φύλου στην ομάδα των μΒΚΚ έναντι αυτής των πΒΚΚ (**Πίνακας 2**). Τα ευρήματα αυτά ήταν παρόμοια με παλαιότερα δημοσιευμένες μελέτες. [191 – 192, 213] Η αναλογία των ιστολογικών υποτύπων των όγκων ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες και

ανταποκρίνονταν στο μέσο όρο επίπτωσης των επιμέρους μορφών του νεοπλάσματος. [99] **(πίνακας S2)** Το συγκεκριμένο συμπέρασμα έρχεται σε αντίφαση με τα προηγουμένως δημοσιευμένα αποτελέσματα ανά την βιβλιογραφία, στα οποία το επιφανειακό BKK εμφανίζεται να είναι συχνότερος υπότυπος σε ασθενείς με πBKK. [190 – 193] Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε ανάλυση υποκατηγοριών για τα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά στα μBKK και τα πBKK **(πίνακας S5)** χωρίς διακριτές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, με εξαίρεση την συχνότερη εμφάνιση των λευκών δερματοσκοπικών δομών (π.χ. λευκές λαμπερές γραμμές, λευκοί περιθυλακικοί κύκλοι, πολλαπλά κίτρινα-λευκά σφαιρίδια) στους ασθενείς με μονήρη BKK. Το λευκό χρώμα στην δερματοσκόπηση του BKK εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με διαταραχές του κολλαγόνου, ασβεστοποίηση και ως εκ τούτου βαθύτερη διείσδυση στο χόριο. [215 - 218] Βάσει των παρατηρήσεων μας, η παρουσία πολλαπλών όγκων δεν είναι απαραίτητο να συνοδεύει περισσότερο επιθετικούς υποτύπους BKK.

#### ***Υψηλού κινδύνου έναντι χαμηλού κινδύνου BKK***

Εξαιτίας της πολύ σπάνιας μεταστατικής δυναμικής του BKK, η παραδοσιακή σταδιοποίηση των νεοπλασμάτων δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε αυτόν τον τύπο καρκινώματος. Κατά συνέπεια οι όγκοι κατηγοριοποιούνται ανάλογα με την επικινδυνότητα τους για τοπική υποτροπή. [188 – 189] Η μελέτη μας αξιολόγησε τα BKK σαν χαμηλού/υψηλού κινδύνου βάσει τριών παραμέτρων (διάμετρος βλάβης, ανατομική εντόπιση και ιστοπαθολογία) με στόχο να διερευνηθούν προκαθορισμένα κριτήρια σαν ανεξάρτητες μεταβλητές ως παράγοντες κινδύνου (π.χ. τα κλινικά όρια του όγκου). Επιπρόσθετα, η εξαίρεση άλλων παραγόντων (π.χ. τοπικά υποτροπιάζοντες όγκοι, σύνδρομα πBKK και σοβαρή ανοσοκαταστολή), κατέστησε δυνατή την αναγνώριση χαρακτηριστικών των πρωτοπαθών βλαβών, χωρίς αυτή να επηρεάζεται από τη γενική κατάσταση των ασθενών ή τις προηγηθείσες θεραπείες. **(πίνακας 1)**

Σημειώνεται ότι από το 69,7% (212/304) των όγκων που χαρακτηρίστηκαν ως υψηλού κινδύνου, μόνο το 26,3% (80/304) είχαν ιστολογικό υπότυπο με επιθετική συμπεριφορά. Το εύρημα αυτό υπογραμμίζει τη σημαντικότητα του μεγέθους και της ανατομικής εντόπισης της βλάβης σε ανάλογο βαθμό με την ιστοπαθολογία για την ταξινόμηση επικινδυνότητας και ως εκ τούτου τη θεραπευτική μας επιλογή. **(πίνακες S2,4)** Σε ότι αφορά την κλινική μορφολογία, ως ήταν αναμενόμενο, τα χαμηλού

κινδύνου είχαν ως επί το πλείστον καλώς αφοριζόμενα κλινικά όρια (84,78%, 78/92). Εντύπωση προκάλεσε το δεδομένο ότι οι υψηλού κινδύνου όγκοι δεν εμφάνιζαν ασαφή κλινικά όρια σαν κύριο χαρακτηριστικό (38,68%, 82/212). **(πίνακας 4)** Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να είναι ενδεικτικό του ότι τα καλώς αφοριζόμενα όρια δεν εξασφαλίζουν την παρουσία χαμηλού κινδύνου όγκου και για αυτό θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν και άλλοι παράγοντες. Σε ότι αφορά την παρουσία προεξέχουσας εξέλκωσης κλινικά ή δερματοσκοπικά διαπιστούμενης καθώς και την οζώδη μορφολογία, επιβεβαιώνεται ότι και τα δύο χαρακτηριστικά τυπικά χαρακτηρίζουν τους πιο επιθετικούς υποτύπους του ΒΚΚ. [188, 200 – 202, 210 – 211, 219] **(πίνακας 5,7)**

Οι χρωματικές αποχρώσεις αποτελούν ένα πολύ ενδιαφέρον εύρημα τόσο κλινικά όσο και δερματοσκοπικά. Τα αποτελέσματα μας αναδεικνύουν το εμφανές λευκό χρώμα (OR 3,168,  $p < 0,001$ ) και τις δερματοσκοπικά διαπιστούμενες λευκές λαμπερές γραμμές (OR 2,085,  $p = 0,025$ ) σαν μεταβλητές ισχυρά προγνωστικές για το υψηλού κινδύνου ΒΚΚ. Το ανωτέρω έρχεται σε συμφωνία με προυπάρχοντα δεδομένα στην βιβλιογραφία όπου λευκές δερματοσκοπικά δομές σχετίζονται με επιθετικούς υποτύπους του ΒΚΚ. [200 – 202, 210 – 211, 215 – 219] Αντιθέτως η μελάγχρωση εξαιτίας στοιχείων μελανίνης φαίνεται να σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τους υψηλού κινδύνου όγκους. Σε ότι αφορά κλινικά εμφανείς αποχρώσεις του κυανού-μαύρου, η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε σημαντική ευαισθησία για τα χαμηλού κινδύνου ΒΚΚ (OR 0,193,  $p = 0,071$ ). Παρόλα αυτά η δερματοσκοπικά διαπιστούμενη μαυρο-κύανη απόχρωση έχει αρνητική προγνωστική αξία στα υψηλού κινδύνου νεοπλάσματα (ασθενώς μελαγχρωματικά OR 0,269,  $p < 0,001$  / μερικώς μελαγχρωματικά OR 0,198,  $p = 0,001$ ). Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η παρουσία μελανίνης πιθανόν να αποτελεί θετικό προγνωστικό παράγοντα για ΒΚΚ με χαμηλότερο κίνδυνο τοπικής υποτροπής, όπως ακριβώς αποτυπώνεται σε πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα με την πιθανή εξήγηση πως τα καλώς διαφοροποιούμενα μη-επιθετικά ΒΚΚ διατηρούν σχετικά περισσότερα μελανοκύτταρα. [220] **(πίνακες 4-7)**

Άλλες δερματοσκοπικές παρατηρήσεις περιλαμβάνουν την επιβεβαίωση ότι τα διακλαδιζόμενα αγγεία είναι τυπικά για το ΒΚΚ και ότι η παρουσία τηλε-αγγειεκτασιών κυρίως απαντάται σε χαμηλού-κινδύνου όγκους. **(πίνακας 6)** Αξίζει να σημειωθεί πως, όπως αναφέρεται και στην υπάρχουσα βιβλιογραφία [210 – 211, 219], τα πειραματοειδή αγγεία στην πολυπαραγοντική ανάλυση αποδεικνύονται



προγνωστικά για υψηλού-κινδύνου ΒΚΚ (OR 3,314,  $p = 0,044$ ). Η παρουσία δερματοσκοπικά έκδηλης εξέλκωσης εγείρει την πιθανότητα υψηλού κινδύνου όγκου (έως και 8 φορές περισσότερο) κάτι που επιβεβαιώνει επίσης ήδη υπάρχοντα δεδομένα. [185, 200 – 202, 210 – 211, 219 – 220] (**πίνακας 7**)

Τέλος, πραγματοποιήθηκε συγκριτική ανάλυση υποομάδων σε ότι αφορά την εμφάνιση δερματοσκοπικών παραμέτρων μεταξύ των υψηλού κινδύνου όγκων ( $n=212$ ) και των ιστολογικών υποτύπων του ΒΚΚ με πιο επιθετικό πρότυπο ( $n=80$ ). Τα αποτελέσματα καταγράφονται στον **συμπληρωματικό πίνακα S6** και είναι εντυπωσιακή η απουσία οιασδήποτε στατιστικά σημαντικής παραμέτρου μεταξύ των δύο ομάδων. Οι παρατηρήσεις μας ενισχύουν την σημασία της υπάρχουσας ταξινόμησης του ΒΚΚ στην κλινική πράξη και αποδεικνύουν ότι επιπλέον παράγοντες πλην της ιστοπαθολογίας (π.χ. η διάμετρος του όγκου και η ανατομική εντόπιση) διαδραματίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση του κινδύνου υποτροπής. Ως εκ τούτου, από την άποψη των κλινικών ιατρών, η κλινική μορφολογία και τα δερματοσκοπικά ευρήματα μπορούν αποτελεσματικά να αποτρέψουν την διενέργεια περιττών βιοψιών και να εμποδίσουν τυχόν θεραπευτικά ατοπήματα.

#### ***B4.2. Συζήτηση αποτελεσμάτων υπο-ανάλυσης ασθενών με ΒΑΚ***

Το ΒΑΚ παραμένει μια διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση, κυρίως λόγω της πιο επιθετικής συμπεριφοράς του που σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής και μετάστασης, σε σύγκριση με τις κλασικές παραλλαγές του ΒΚΚ. [207 – 208, 221 – 222] Η μη-ειδική κλινική εικόνα αυτών των όγκων είναι ο κύριος λόγος για τον οποίο πολλά ΒΑΚ μπορούν να υποβληθούν σε εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, αντί για τη συνιστώμενη ευρεία χειρουργική εκτομή. [223] Στην τρέχουσα βιβλιογραφία υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τα κλινικά και δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά του ΒΑΚ που θα μπορούσαν ενδεχομένως να διευκολύνουν την έγκαιρη ανίχνευση και κατάλληλη διαχείριση αυτών των περιστατικών. [210 - 211]

Η μελέτη μας έδειξε ότι το ΒΑΚ εμφανίστηκε ως επί το πλείστον σε μεγαλύτερες ηλικίες (78 ετών) προσβάλλοντας κυρίως το αντρικό φύλο (αναλογία ανδρών / γυναικών = 2,14) με εντόπιση στις χρονίως ηλιο-εκτεθειμένες περιοχές κεφαλής /

τραχήλου (72%). Οι ανωτέρω παρατηρήσεις είναι σύμφωνες με αυτές που αναφέρθηκαν σε προηγούμενες μελέτες. [207, 222 – 225] Η χρόνια και έντονη έκθεση στον ήλιο ήταν ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΒΑΚ στο δείγμα μας. Όλοι οι ασθενείς ανέφεραν είτε επαγγελματική (50%) είτε διαλείπουσα (50%) έκθεση στον ήλιο. Επιπλέον, το 40,91% είχε ιστορικό τουλάχιστον ενός σοβαρού ηλιακού εγκαύματος πριν από την ηλικία των 18 ετών. Η έκθεση στον ήλιο των ασθενών μας επιβεβαιωνόταν από την φωτογήρανση του δέρματός τους και τα υψηλά ποσοστά ακτινικών υπερκερατώσεων που παρατηρήθηκαν (72,73%). Αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με την τρέχουσα, τεκμηριωμένη γνώση που θεωρεί τη χρόνια έκθεση στον ήλιο ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ΜΜΚΔ. [4, 203, 206] Ωστόσο, η βιβλιογραφία δεν διαθέτει σταθερά στοιχεία σχετικά με την ακριβή σχέση μεταξύ ηλιακής βλάβης και ΒΑΚ. [226] Όσον αφορά τα επιδημιολογικά στοιχεία των ασθενών, η χρόνια επιβλαβής επίδραση της UV ακτινοβολίας ήταν πιο ισχυρή σε σύγκριση με άλλους παράγοντες κινδύνου για ΒΑΚ, όπως το ατομικό/ οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του δέρματος, η ανοσοκαταστολή ή ο φωτότυπος του δέρματος. **(Πίνακας Β1)**

Μέχρι στιγμής, η κλινική μορφολογία του ΒΑΚ περιγράφεται ως «μη ειδική» σε σύγκριση με άλλους υπότυπους του ΒΚΚ. Υπάρχει μια σαφής προδιάθεση για την περιοχή κεφαλής/τραχήλου, ειδικά της κεντρο-προσωπικής Η-ζώνης, η οποία ούτως ή άλλως θεωρείται ανατομική θέση υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη δύσκολα διαχειρίσιμων όγκων. Πράγματι, η μελέτη μας έδειξε ότι το 72% των νεοπλασμάτων εμφανίστηκε στη κεφαλή, αν και η πλειοψηφία (61,1%) εντοπίστηκε στην ενδιάμεσου κινδύνου ζώνη Μ (μέτωπο, ζυγωματικά, τριχωτό της κεφαλής). Επιπλέον, παρατηρήσαμε ότι συνήθως οι όγκοι ήταν ψηλαφητές βλάβες (οζώδεις 64% ή επηρμένες 32%), με εμφανή έλκη (72%) ή ακόμη και διαβρώσεις (16%) και περισσότερα από τους μισούς εμφάνισαν υπερκερατωσικά χαρακτηριστικά (56%). Όσον αφορά την εξέγκωση, η δερματοσκόπηση ήταν σε απόλυτη συμφωνία με την κλινική εξέταση. Η εξέγκωση, αν και δεν είναι παθογνωμονικό χαρακτηριστικό του ΒΑΚ, συνδέεται κυρίως με τοπικά επιθετικό κακοήγη όγκο.

Λαμβάνοντας υπόψη την ενδιάμεση φύση του ΒΑΚ, που αποτελεί μια επικάλυψη ΒΚΚ και ΑΚΚ, μπορούμε περαιτέρω να εξηγήσουμε την παρουσία υπερκεράτωσης. [227] Παραδόξως, το 60% των ΒΑΚ είχαν σαφώς καθορισμένα όρια παρά τις εξελκώσεις, αντανακλώντας την τάση τους για κλινικά μεταβλητή και μη ειδική εικόνα. **(Πίνακες Β2-Β3)**

Αξίζει να σημειωθεί ότι κλινικά το 24% των όγκων είχε σημεία μελάγχρωσης (κυανό-μαύρο χρώμα), ενώ η δερματοσκόπηση έδειξε ότι 40% των βλαβών είχε χαρακτηριστικά μελαγχρωματικού ΒΚΚ (κυανό-μαυρες ωοειδείς φωλεές) γεγονός που επιβεβαιώνει ότι η δερματοσκόπηση αποκαλύπτει κλινικά μη εμφανή μελάγχρωση, ένα άλλο σημαντικό εύρημα για την θεραπευτική αντιμετώπιση του όγκου. [188] Η μελάγχρωση σε διαφορετικούς υπότυπους ΒΚΚ παραμένει μέχρι τώρα ένα πεδίο που δεν έχει διερευνηθεί ενδελεχώς και που θα μπορούσε ενδεχομένως να συνδέεται αντιστρόφως με την επιθετικότητα του όγκου. Τα ΒΚΚ είναι ως επί το πλείστον μη μελαγχρωματικά σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. [200 - 201, 211, 220] Ο επιπολασμός των μη μελαγχρωματικών ΒΑΚ στη μελέτη μας μπορεί επίσης να εξηγηθεί από την υψηλή εκπροσώπηση των φωτότυπων κατά Fitzpatrick II-III στον πληθυσμό των ασθενών μας (81,82%). **(Πίνακες Β2-Β3)**

Οι αγγειακές δομές ήταν το πιο εντυπωσιακό δερματοσκοπικό κριτήριο στο σύνολο των ΒΑΚ, καθώς μόνο στο 8% των όγκων δεν παρατηρήθηκαν αγγεία. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το ΒΑΚ παρουσιάζει χαρακτηριστικά ΒΚΚ και ΑΚΚ, προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι το 68% των ΒΑΚ εμφανίστηκαν με μονόμορφα αγγεία, ένα χαρακτηριστικό που ταιριάζει κυρίως με την ΒΚΚ προέλευση του όγκου. Αυτό το εύρημα έρχεται σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες που ανέφεραν ένα πολύμορφο αγγειακό πρότυπο ΒΑΚ στη δερματοσκόπηση. [28, 29] **(Εικόνα Β1)** Όσον αφορά την μορφολογία των αγγείων και τη διάταξη τους, ανευρέθηκαν διακλαδιζόμενα αγγεία (88%), ακολουθούμενα από σπειραματοειδή αγγεία και βραχείες, λεπτές τηλεαγγειεκτασίες (28% για το καθένα), διάχυτα (40%) ή περιφερειακά (32%) κατανεμημένα. Το δερματοσκοπικό πρότυπο των ΒΑΚ που περιλαμβανόταν στο δείγμα μας ήταν πιο κοντά στο ΒΚΚ και όχι στο ΑΚΚ κάτι που είναι σε μερική συμφωνία με την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία για τη δερματοσκόπηση του ΒΑΚ. [210 – 211] **(Πίνακας Β3)**

Οι διάχυτες λευκές περιοχές ή ακόμη και οι λευκές δομές (π.χ. σφαιρίδια, γραμμές κ.λ.π.) είναι χαρακτηριστικά τόσο του ΒΚΚ όσο και του ΑΚΚ. [199, 215 – 216, 218, 227] Στη μελέτη μας το 60% των όγκων είχε ροζ-υπόλευκο υπόβαθρο που φαίνεται να συμβαδίζει με τον επιπολασμό των μη μελαγχρωματικών βλαβών. **(Εικόνες Β1, Β2)** Επιπλέον, το 56% και το 24% έδειξαν λευκές λαμπερές γραμμές και λευκές κουκίδες, αντίστοιχα. Και τα δύο χαρακτηριστικά συσχετίζονται με αλλαγές στο κολλαγόνο στο υποκείμενο στρώμα και κυρίως σχετίζονται με βαθύτερους και τελικά πιο επιθετικούς υπότυπους του ΒΚΚ, κάτι που επιβεβαιώνεται

από τα αποτελέσματά μας [215, 218] και παρουσιάζεται επίσης σε δύο μελέτες σχετικά με τα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά του ΒΑΚ. [210 – 211] **(Πίνακας Β3)**

Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά πλακώδους διαφοροποίησης στην ανάπτυξη των ΒΑΚ, προηγούμενες μελέτες αναφέρουν ότι σχεδόν όλες οι βλάβες μοιράζονται τουλάχιστον ένα χαρακτηριστικό των ΒΚΚ και ΑΚΚ. [210] Αντίθετα, στη μελέτη μας εντοπίσαμε ότι το 56% του δείγματος μας παρουσίασε δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά του ΑΚΚ, όπως μάζες κερατίνης, λέπια και κεράτινα βύσματα των τριχοθυλακικών στομιών που περιβάλλονταν από λευκούς κύκλους. [211] **(Εικόνα Β2)** Αυτό το εύρημα επιβεβαιώνει την άποψη ότι το ΒΑΚ αντιπροσωπεύει έναν όγκο προέλευσης κυρίως ΒΚΚ με χαρακτηριστικά πλακώδους διαφοροποίησης.

Η ιστολογική ταξινόμηση του ΒΑΚ αποτελεί θέμα συζητήσεων εδώ και αρκετά χρόνια. Ωστόσο, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά αυτής της οντότητας ορίζονται σαφώς στη βιβλιογραφία και περιλαμβάνουν κυρίως βασικόμορφες φωλέες και ταινιοειδείς γραμμώσεις με εστιακή πλακώδη διαφοροποίηση που είναι εμφανής από την παρουσία περιοχών κερατινοποίησης σε μεμονωμένα βασικόμορφα νησίδα. Όταν η διάγνωση είναι λιγότερο σαφής, η ανοσοϊστοχημεία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, δεδομένου ότι τα ΒΑΚ συνήθως εκφράζουν το BerEP4, επισημαίνοντας τη βασικόμορφη προέλευση αυτών των όγκων. Η μεταβατική ζώνη, που παρατηρείται σε πολλά ΒΑΚ, υποδηλώνει ότι το ΒΑΚ αντιπροσωπεύει αρχικά το μετασχηματισμό ενός ΒΚΚ σε ένα ΑΚΚ, εξηγώντας επίσης την πιο επιθετική βιολογική συμπεριφορά αυτού του όγκου. Στη μελέτη μας, επιχειρήσαμε μια δερματοσκοπική-ιστολογική συσχέτιση των ΒΑΚ και καταφέραμε να επιβεβαιώσουμε ότι ορισμένες ανατομικές αλλαγές ευθύνονται για συγκεκριμένα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά.

## **B5. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ**

### ***B5.1. Περιορισμοί κύριας ανάλυσης***

Η μελέτη μας εμφανίζει συγκεκριμένους περιορισμούς μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται: η συμμετοχή ερευνητών στην αξιολόγηση κλινικών και δερματοσκοπικών χαρακτηριστικών που όμως γνώριζαν την ιστολογική διάγνωση, η απουσία ομάδας ελέγχου και η απουσία καταγραφής δεδομένων από το ιστορικό των ασθενών (όπως π.χ. την ηλικία εμφάνισης του πρώτου ΒΚΚ) που θεωρούνται από την βιβλιογραφία σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για πΒΚΚ. Επιπρόσθετα, το παρόν αποδεκτό σύστημα σταδιοποίησης των ΒΚΚ δεν λαμβάνει υπόψιν την επιμέρους επίδραση των διαφόρων κριτηρίων ως προς την επικινδυνότητα για τοπική υποτροπή του όγκου και αυτό το δεδομένο αποτελεί έναν ακόμα περιορισμό στη μελέτη μας. Τέλος, θεωρείται λογικό πως οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό έστω ενός εξαιρεθέντος ΒΚΚ προσαρμόζουν τη συμπεριφορά τους ως προς τη δερματολογική παρακολούθησή τους και καθίστανται σαφώς πιο επιμελείς με αποτέλεσμα και αυτό το στοιχείο να προστίθεται ενδεχομένως ως ένας επιπλέον περιορισμός.

### ***B5.2. Περιορισμοί υπο-ανάλυσης ασθενών με ΒΑΚ***

Η μελέτη μας έχει ορισμένους περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένου του μικρού μεγέθους του δείγματος (λόγω της σπανιότητας αυτού του νεοπλάσματος), της έλλειψης ομάδας ελέγχου, τη γνώση της ιστολογικής διάγνωσης από τους αξιολογητές ιατρούς της δερματοσκοπικής εικόνας, καθώς και τη χρήση ανοσοϊστοχημικής χρώσης μόνο σε μικρό αριθμό δειγμάτων.

## **B6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

### ***B.6.1. Συμπεράσματα κύριας ανάλυσης***

Συμπερασματικά το ατομικό αναμνηστικό ΒΚΚ και τα μέτρια-σοβαρά εγκαύματα κατά την διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη πΒΚΚ. Η παρουσία πολλαπλών βλαβών δεν φαίνεται να σχετίζεται με περισσότερο επιθετικούς ιστολογικά υποτύπους του νεοπλάσματος. Σε ότι αφορά τα υψηλού κινδύνου για υποτροπή ΒΚΚ, τα ασαφή κλινικά όρια δεν είναι απόλυτο κριτήριο. Η οζώδης μορφολογία, η παρουσία εξέλκωσης (κλινικά ή δερματοσκοπικά διαπιστούμενης), τα σπειραματοειδή αγγεία και το λευκό χρώμα είτε κλινικά έκδηλο είτε δερματοσκοπικά με την μορφή λευκών λαμπερών γραμμών αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες για υψηλού κινδύνου ΒΚΚ. Αντιθέτως, η μελάγχρωση εξαιτίας ότι μελανίνης εμφανίζεται με αρνητική προγνωστική αξία για υψηλού κινδύνου όγκους. Εξ' όσων γνωρίζουμε μέχρι και σήμερα, η παρούσα μελέτη αποτελεί μια από τις πρώτες προσπάθειες περιγραφής δερματοσκοπικών χαρακτηριστικών των τοπικά επιθετικών ΒΚΚ, εξαιρουμένου του ιστολογικού υποτύπου. Υποστηρίζουμε ισχυρά ότι υπάρχει αναγκαιότητα για περαιτέρω μελέτες εξακρίβωσης διαγνωστικών κριτηρίων για το ΒΚΚ.

### ***B6.2. Συμπεράσματα υπο-ανάλυσης ασθενών με ΒΑΚ***

Εν κατακλείδι, το ΒΑΚ αντιπροσωπεύει ένα νεόπλασμα με αλληλοεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά των ΒΚΚ και ΑΚΚ. Το προφίλ των ασθενών, με τη χρήση προκαθορισμένων δημογραφικών και κλινικο-δερματοσκοπικών κριτηρίων, μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο στην έγκαιρη ανίχνευση τέτοιων όγκων, διευκολύνοντας την επιλογή της βέλτιστης θεραπευτικής στρατηγικής. Τα ευρήματά μας υποδηλώνουν ότι το πιο συνηθισμένο πρότυπο του ΒΑΚ είναι ένα σαφώς αφοριζόμενο, εξελκωμένο, οζίδιο του προσώπου συνήθως σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας, με φωτογηρασμένο δέρμα και με συνδυασμό δερματοσκοπικών ευρημάτων κυρίως του οζώδους ΒΚΚ και λιγότερο του ΑΚΚ.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

1. Wang GY, Wang J, Mancianti ML, Epstein EH Jr. Basal cell carcinomas arise from hair follicle stem cells in *Ptch1(+/-)* mice. *Cancer Cell*. 2011 Jan 18;19(1):114-24. doi: 10.1016/j.ccr.2010.11.007. Epub 2011 Jan 6. PMID: 21215705; PMCID: PMC3061401.
2. Peterson SC, Eberl M, Vagnozzi AN, Belkadi A, Veniaminova NA, Verhaegen ME, Bichakjian CK, Ward NL, Dlugosz AA, Wong SY. Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. *Cell Stem Cell*. 2015 Apr 2;16(4):400-12. doi: 10.1016/j.stem.2015.02.006. PMID: 25842978; PMCID: PMC4387376.
3. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol*. 2017 Aug;177(2):359-372. doi: 10.1111/bjd.15321. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28220485.
4. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, Bataille V, Marmol VD, Dummer R, Harwood CA, Hauschild A, Höller C, Haedersdal M, Malvehy J, Middleton MR, Morton CA, Nagore E, Stratigos AJ, Szeimies RM, Tagliaferri L, Trakatelli M, Zalaudek I, Eggermont A, Grob JJ; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019 Sep;118:10-34. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.003. Epub 2019 Jul 6. PMID: 31288208.
5. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, Basset-Seguin N; BCC subcommittee of the Guidelines Committee of the European Dermatology Forum. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol*. 2014 May-Jun;24(3):312-29. doi: 10.1684/ejd.2014.2271. PMID: 24723647.
6. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012;166: 1069-1080 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x>.

7. What are basal and squamous cell skin cancers? American Cancer Society. Available at: <http://www.cancer.org/cancer/skincancer-basalandsquamouscell/detailedguide/skin-cancer-basal-and-squamous-cell-what-is-basal-and-squamous-cell> Accessed January 31, 2018
8. Reinau D, Surber C, Jick SS, Meier CR. Epidemiology of basal cell carcinoma in the United Kingdom: incidence, lifestyle factors, and comorbidities. *Br J Cancer*. 2014 Jul 8;111(1):203-6. doi: 10.1038/bjc.2014.265. Epub 2014 May 29. PMID: 24874476; PMCID: PMC4090732.
9. Flohil SC, Seubring I, van Rossum MM, Coebergh JW, de Vries E, Nijsten T. Trends in Basal cell carcinoma incidence rates: a 37-year Dutch observational study. *J Invest Dermatol*. 2013 Apr;133(4):913-8. doi: 10.1038/jid.2012.431. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23190883.
10. Bielsa I, Soria X, Esteve M, Ferrándiz C; Skin Cancer Study Group of Barcelonès Nord. Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area. *Br J Dermatol*. 2009 Dec;161(6):1341-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09468.x. Epub 2009 Aug 20. PMID: 19796178.
11. de Vries E, Micallef R, Brewster DH, Gibbs JH, Flohil SC, Saksela O, Sankila R, Forrest AD, Trakatelli M, Coebergh JW, Proby CM; EPIDERM Group. Population-based estimates of the occurrence of multiple vs first primary basal cell carcinomas in 4 European regions. *Arch Dermatol*. 2012 Mar;148(3):347-54. doi: 10.1001/archdermatol.2011.2244. PMID: 22431775.
12. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjær SK. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer*. 2010 Nov 1;127(9):2190-8. doi: 10.1002/ijc.25411. PMID: 20473901.
13. Katoulis AC, Kanelleas A, Tzima K, Sgouros D, Tsigri A, Rigopoulos D, Panayiotides I. Clinico-epidemiological data on non-melanoma skin cancer in Greece: 5-year experience (2005-2009) in a tertiary referral center. *Int J Dermatol*. 2014 Apr;53(4):e307-9. doi: 10.1111/ijd.12273. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24134833.
14. Stratigos AJ, Katsambas AD, Christofidou E, et al. Non-melanoma skin cancer in Greece: a clinic-epidemiological profile. *Skin Cancer* 1996;11:9-17



15. Munyao TM, Othieno-Abinya NA. Cutaneous Basal Cell Carcinoma in Kenya. *East Afr Med J* 1999;76: 97-100
16. Sng J, Koh D, Siong WC, Choo TB. Skin cancer trends among Asians living in Singapore from 1968 to 2006. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep;61(3):426-32. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.031. Epub 2009 Jul 22. PMID: 19628302.
17. Foster HM, Webb SJ. Skin cancer in the North Solomons. *Aust N Z J Surg*. 1988 May;58(5):397-401. doi: 10.1111/j.1445-2197.1988.tb01087.x. PMID: 3178595.
18. Jung GW, Metelitsa AI, Dover DC, Salopek TG. Trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in Alberta, Canada, 1988-2007. *Br J Dermatol*. 2010 Jul;163(1):146-54. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09809.x. PMID: 20645981.
19. Demers AA, Nugent Z, Mihalcioiu C, Wiseman MC, Kliewer EV. Trends of nonmelanoma skin cancer from 1960 through 2000 in a Canadian population. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Aug;53(2):320-8. doi: 10.1016/j.jaad.2005.03.043. PMID: 16021129.
20. Wu S, Han J, Li WQ, Li T, Qureshi AA. Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in U.S. women and men. *Am J Epidemiol*. 2013 Sep 15;178(6):890-7. doi: 10.1093/aje/kwt073. Epub 2013 Jul 4. PMID: 23828250; PMCID: PMC3775544.
21. American Cancer Society. Available at: [www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf](http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf) (Accessed on December 29, 2016)
22. Cancer Council Australia. Skin Cancer. Available at: <http://www.cancer.org.au/about-cancer-types-of-cancer/skin-cancer.html> (Accessed 23 December 2016)
23. Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Ware RS, Neale RE, Williams GM, van der Pols JC, Green AC. Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population. *J Invest Dermatol*. 2009 Feb;129(2):323-8. doi: 10.1038/jid.2008.234. Epub 2008 Jul 31. PMID: 18668137.

24. Scotto J, Fears TR, Fraumeni JF Jr, et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer in the United States in collaboration with Fred Hutchinson Cancer Research Center. NIH publication No. 83-2433, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Bethesda, MD 1983:xv. p.113.
25. Heaton H, Lawrence N. Nonmelanoma skin cancer in women. *Int J Womens Dermatol.* 2018 Nov 27;5(1):2-7. doi: 10.1016/j.ijwd.2018.08.007. PMID: 30809571; PMCID: PMC6374707.
26. Molinaro AM, Ferrucci LM, Cartmel B, Loftfield E, Leffell DJ, Bale AE, Mayne ST. Indoor tanning and the MC1R genotype: risk prediction for basal cell carcinoma risk in young people. *Am J Epidemiol.* 2015 Jun 1;181(11):908-16. doi: 10.1093/aje/kwu356. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25858289; PMCID: PMC4445390.
27. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, Roenigk RK. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA.* 2005 Aug 10;294(6):681-90. doi: 10.1001/jama.294.6.681. PMID: 16091570.
28. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J. Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol.* 1999 Jul;135(7):781-6. doi: 10.1001/archderm.135.7.781. PMID: 10411152.
29. Green A, Battistutta D, Hart V, Leslie D, Weedon D. Skin cancer in a subtropical Australian population: incidence and lack of association with occupation. The Nambour Study Group. *Am J Epidemiol.* 1996 Dec 1;144(11):1034-40. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008875. PMID: 8942434.
30. Chuang TY, Popescu A, Su WP, Chute CG. Basal cell carcinoma. A population-based incidence study in Rochester, Minnesota. *J Am Acad Dermatol.* 1990 Mar;22(3):413-7. doi: 10.1016/0190-9622(90)70056-n. PMID: 2312827.

31. Robinson JK, Rigel DS, Amonette RA. Trends in sun exposure knowledge, attitudes, and behaviors: 1986 to 1996. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997 Aug;37(2 Pt 1):179-186. DOI: 10.1016/s0190-9622(97)80122-3.
32. Køster B, Thorgaard C, Clemmensen IH, Philip A. Sunbed use in the Danish population in 2007: a cross-sectional study. *Preventive Medicine*. 2009 Mar;48(3):288-290. DOI: 10.1016/j.ypmed.2008.12.012.
33. Swetter SM, Layton CJ, Johnson TM, Brooks KR, Miller DR, Geller AC. Gender differences in melanoma awareness and detection practices between middle-aged and older men with melanoma and their female spouses. *Arch Dermatol*. 2009 Apr;145(4):488-90. doi: 10.1001/archdermatol.2009.42. PMID: 19380679.
34. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, Loria DI, Østerlind A, Greinert R, Navarro C, Fabbrocini G, Barbera C, Sancho-Garnier H, Gafà L, Chiarugi A, Mossotti R. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer*. 2006 Mar 13;94(5):743-51. doi: 10.1038/sj.bjc.6602982. PMID: 16495934; PMCID: PMC2361214.
35. Olsen CM, Wilson LF, Green AC, Bain CJ, Fritschi L, Neale RE, Whiteman DC. Cancers in Australia attributable to exposure to solar ultraviolet radiation and prevented by regular sunscreen use. *Aust N Z J Public Health*. 2015 Oct;39(5):471-6. doi: 10.1111/1753-6405.12470. PMID: 26437734; PMCID: PMC4606762.
36. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H, Franceschi S, Gafà L, Perea E, Navarro C, Laurent R, Schrameck C, Talamini R, Tumino R, Wechsler J. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer*. 1996 Jun;73(11):1447-54. doi: 10.1038/bjc.1996.275. PMID: 8645596; PMCID: PMC2074492.
37. Kricger A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia. *Int J Cancer*. 1995 Feb 8;60(4):489-94. doi: 10.1002/ijc.2910600411. PMID: 7829262.

38. Savoye I, Olsen CM, Whiteman DC, Bijon A, Wald L, Dartois L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Patterns of Ultraviolet Radiation Exposure and Skin Cancer Risk: the E3N-SunExp Study. *J Epidemiol.* 2018 Jan 5;28(1):27-33. doi: 10.2188/jea.JE20160166. Epub 2017 Nov 25. PMID: 29176271; PMCID: PMC5742376.
39. Karagas MR, Zens MS, Li Z, Stukel TA, Perry AE, Gilbert-Diamond D, Sayarath V, Stephenson RS, Barton D, Nelson HH, Spencer SK. Early-onset basal cell carcinoma and indoor tanning: a population-based study. *Pediatrics.* 2014 Jul;134(1):e4-12. doi: 10.1542/peds.2013-3559. PMID: 24958589; PMCID: PMC4067637.
40. Stern RS; PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Apr;66(4):553-62. doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.004. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22264671.
41. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Jun;60(6):1001-17. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.031. Epub 2009 Apr 2. Erratum in: *J Am Acad Dermatol.* 2009 Dec;61(6):1059. PMID: 19344980.
42. Shin D, Lee ES, Kim J, Guerra L, Naik D, Prida X. Association Between the Use of Thiazide Diuretics and the Risk of Skin Cancers: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med Res.* 2019 Apr;11(4):247-255. doi: 10.14740/jocmr3744. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30937114; PMCID: PMC6436572.
43. Wu S, Cho E, Feskanich D, Li WQ, Sun Q, Han J, Qureshi AA. Citrus consumption and risk of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Carcinogenesis.* 2015 Oct;36(10):1162-8. doi: 10.1093/carcin/bgv109. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26224304; PMCID: PMC4834848.
44. Karagas MR, Gossai A, Pierce B, Ahsan H. Drinking Water Arsenic Contamination, Skin Lesions, and Malignancies: A Systematic Review of the Global Evidence. *Curr Environ Health Rep.* 2015 Mar;2(1):52-68. doi: 10.1007/s40572-014-0040-x. PMID: 26231242; PMCID: PMC4522704.

45. Srinivas N, Rachakonda S, Hielscher T, Calderazzo S, Rudnai P, Gurzau E, Koppova K, Fletcher T, Kumar R. Telomere length, arsenic exposure and risk of basal cell carcinoma of skin. *Carcinogenesis*. 2019 Jul 6;40(6):715-723. doi: 10.1093/carcin/bgz059. PMID: 30874287.
46. Naruke Y, Nakashima M, Suzuki K, Kondo H, Hayashi T, Soda M, Sekine I. Genomic instability in the epidermis induced by atomic bomb (A-bomb) radiation: a long-lasting health effect in A-bomb survivors. *Cancer*. 2009 Aug 15;115(16):3782-90. doi: 10.1002/cncr.24405. PMID: 19517458.
47. Levi F, Moeckli R, Randimbison L, Te VC, Maspoli M, La Vecchia C. Skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer. *Eur J Cancer*. 2006 Mar;42(5):656-9. doi: 10.1016/j.ejca.2005.08.042. Epub 2006 Jan 26. PMID: 16442793.
48. Shore RE, Moseson M, Xue X, Tse Y, Harley N, Pasternack BS. Skin cancer after X-ray treatment for scalp ringworm. *Radiat Res*. 2002 Apr;157(4):410-8. doi: 10.1667/0033-7587(2002)157[0410:scaxrt]2.0.co;2. PMID: 11893243.
49. Ehrhardt MJ, Bhakta N, Liu Q, Yasui Y, Krasin MJ, Mulrooney DA, Hudson MM, Robison LL. Absence of Basal Cell Carcinoma in Irradiated Childhood Cancer Survivors of Black Race: A Report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Sep;25(9):1356-60. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0280. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27365149; PMCID: PMC5010444.
50. Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol*. 2012 Aug;148(8):939-46. doi: 10.1001/archdermatol.2012.1374. PMID: 22711192.
51. Wu PA, Chen CA, Stern RS. Presence of Hand Warts Is Associated with Subsequent Development of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Psoriasis Patients Treated with Psoralen UVA (PUVA). *J Invest Dermatol*. 2016 Nov;136(11):2317-2319. doi: 10.1016/j.jid.2016.07.010. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27456757.

52. Genders RE, Mazlom H, Michel A, Plasmeijer EI, Quint KD, Pawlita M, van der Meijden E, Waterboer T, de Fijter H, Claas FH, Wolterbeek R, Feltkamp MCW, Bouwes Bavinck JN. The presence of betapapillomavirus antibodies around transplantation predicts the development of keratinocyte carcinoma in organ transplant recipients: a cohort study. *J Invest Dermatol*. 2015 May;135(5):1275-1282. doi: 10.1038/jid.2014.456. Epub 2014 Oct 27. PMID: 25347116.
53. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1681-91. doi: 10.1056/NEJMra022137. PMID: 12711744.
54. Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM, Quesenberry CP Jr, Engels EA, Asgari MM. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Mar 6;105(5):350-60. doi: 10.1093/jnci/djs529. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23291375; PMCID: PMC3589255.
55. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Nicol DL, Harden PN. Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Sep;49(3):397-406. doi: 10.1067/s0190-9622(03)00902-2. PMID: 12963901.
56. Baibergenova AT, Weinstock MA; VATTC Trial Group. Oral prednisone use and risk of keratinocyte carcinoma in non-transplant population. The VATTC trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Sep;26(9):1109-15. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04226.x. Epub 2011 Sep 16. PMID: 21923839.
57. Karagas MR, Cushing GL Jr, Greenberg ER, Mott LA, Spencer SK, Nierenberg DW. Non-melanoma skin cancers and glucocorticoid therapy. *Br J Cancer*. 2001 Sep 1;85(5):683-6. doi: 10.1054/bjoc.2001.1931. PMID: 11531252; PMCID: PMC2364134.
58. Omland SH, Gniadecki R, Hædersdal M, Helweg-Larsen J, Omland LH. Skin Cancer Risk in Hematopoietic Stem-Cell Transplant Recipients Compared With Background Population and Renal Transplant Recipients: A Population-Based Cohort Study. *JAMA Dermatol*. 2016 Feb;152(2):177-83. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.3902. PMID: 26454261.

59. Lange E, Blizzard L, Venn A, Francis H, Jones G. Disease-modifying anti-rheumatic drugs and non-melanoma skin cancer in inflammatory arthritis patients: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9):1594-600. doi: 10.1093/rheumatology/kew214. Epub 2016 May 15. PMID: 27185957.
60. Khalesi M, Whiteman DC, Tran B, Kimlin MG, Olsen CM, Neale RE. A meta-analysis of pigmentary characteristics, sun sensitivity, freckling and melanocytic nevi and risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol*. 2013 Oct;37(5):534-43. doi: 10.1016/j.canep.2013.05.008. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23849507.
61. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. 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 Jun 24;267(24):3305-10. PMID: 1597912.
62. Flohil SC, van der Leest RJ, Arends LR, de Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013 Jul;49(10):2365-75. doi: 10.1016/j.ejca.2013.03.010. Epub 2013 Apr 20. PMID: 23608733.
63. Weinstock MA, Lee KC, Chren MM, Marcolivio K; VATTC Trial Group. Quality of life in the actinic neoplasia syndrome: The VA Topical Tretinoin Chemoprevention (VATTC) Trial. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Aug;61(2):207-15. doi: 10.1016/j.jaad.2009.02.022. Epub 2009 Apr 26. PMID: 19398145; PMCID: PMC3614359.
64. Wehner MR, Linos E, Parvataneni R, Stuart SE, Boscardin WJ, Chren MM. Timing of subsequent new tumors in patients who present with basal cell carcinoma or cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2015 Apr;151(4):382-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.3307. PMID: 25588079.
65. Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E. Tumors arising in nevus sebaceus: A study of 596 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Feb;42(2 Pt 1):263-8. doi: 10.1016/S0190-9622(00)90136-1. PMID: 10642683.

66. Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN, Goldstein AM, Rafnar T, Sigurgeirsson B, Benediktsdottir KR, Thorisdottir K, Ragnarsson R, Sveinsdottir SG, Magnusson V, Lindblom A, Kostulas K, Botella-Estrada R, Soriano V, Juberías P, Grasa M, Saez B, Andres R, Scherer D, Rudnai P, Gurzau E, Koppova K, Kiemeney LA, Jakobsdottir M, Steinberg S, Helgason A, Gretarsdottir S, Tucker MA, Mayordomo JI, Nagore E, Kumar R, Hansson J, Olafsson JH, Gulcher J, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. ASIP and TYR pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2008 Jul;40(7):886-91. doi: 10.1038/ng.161. Epub 2008 May 18. Erratum in: *Nat Genet.* 2008 Aug;40(8):1029. PMID: 18488027.
67. Box NF, Duffy DL, Irving RE, Russell A, Chen W, Griffyths LR, Parsons PG, Green AC, Sturm RA. Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2001 Feb;116(2):224-9. doi: 10.1046/j.1523-1747.2001.01224.x. PMID: 11179997.
68. Han J, Kraft P, Colditz GA, Wong J, Hunter DJ. Melanocortin 1 receptor variants and skin cancer risk. *Int J Cancer.* 2006 Oct 15;119(8):1976-84. doi: 10.1002/ijc.22074. PMID: 16721784.
69. Ramachandran S, Lear JT, Ramsay H, Smith AG, Bowers B, Hutchinson PE, Jones PW, Fryer AA, Strange RC. Presentation with multiple cutaneous basal cell carcinomas: association of glutathione S-transferase and cytochrome P450 genotypes with clinical phenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999 Jan;8(1):61-7. PMID: 9950241.
70. Yengi L, Inskip A, Gilford J, Alldersea J, Bailey L, Smith A, Lear JT, Heagerty AH, Bowers B, Hand P, Hayes JD, Jones PW, Strange RC, Fryer AA. Polymorphism at the glutathione S-transferase locus GSTM3: interactions with cytochrome P450 and glutathione S-transferase genotypes as risk factors for multiple cutaneous basal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1996 May 1;56(9):1974-7. PMID: 8616834.



71. Stacey SN, Sulem P, Jonasdottir A, Masson G, Gudmundsson J, Gudbjartsson DF, Magnusson OT, Gudjonsson SA, Sigurgeirsson B, Thorisdottir K, Ragnarsson R, Benediktsdottir KR, Nexø BA, Tjønneland A, Overvad K, Rudnai P, Gurzau E, Koppova K, Hemminki K, Corredera C, Fuentelsaz V, Grasa P, Navarrete S, Fuertes F, García-Prats MD, Sanambrosio E, Panadero A, De Juan A, Garcia A, Rivera F, Planelles D, Soriano V, Requena C, Aben KK, van Rossum MM, Cremers RG, van Oort IM, van Spronsen DJ, Schalken JA, Peters WH, Helfand BT, Donovan JL, Hamdy FC, Badescu D, Codreanu O, Jinga M, Csiki IE, Constantinescu V, Badea P, Mates IN, Dinu DE, Constantin A, Mates D, Kristjansdottir S, Agnarsson BA, Jonsson E, Barkardottir RB, Einarsson GV, Sigurdsson F, Moller PH, Stefansson T, Valdimarsson T, Johannsson OT, Sigurdsson H, Jonsson T, Jonasson JG, Tryggvadottir L, Rice T, Hansen HM, Xiao Y, Lachance DH, O'Neill BP, Kosel ML, Decker PA, Thorleifsson G, Johannsdottir H, Helgadottir HT, Sigurdsson A, Steinhorsdottir V, Lindblom A; Swedish Low-risk Colorectal Cancer Study Group, Sandler RS, Keku TO, Banasik K, Jørgensen T, Witte DR, Hansen T, Pedersen O, Jinga V, Neal DE, Catalona WJ, Wrensch M, Wiencke J, Jenkins RB, Nagore E, Vogel U, Kiemeny LA, Kumar R, Mayordomo JI, Olafsson JH, Kong A, Thorsteinsdottir U, Rafnar T, Stefansson K. A germline variant in the TP53 polyadenylation signal confers cancer susceptibility. *Nat Genet.* 2011 Sep 25;43(11):1098-103. doi: 10.1038/ng.926. PMID: 21946351; PMCID: PMC3263694.
72. Welsh MM, Applebaum KM, Spencer SK, Perry AE, Karagas MR, Nelson HH. CTLA4 variants, UV-induced tolerance, and risk of non-melanoma skin cancer. *Cancer Res.* 2009 Aug 1;69(15):6158-63. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0415. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19622768; PMCID: PMC2928067.
73. Farndon PA, Del Mastro RG, Evans DG, Kilpatrick MW. Location of gene for Gorlin syndrome. *Lancet.* 1992 Mar 7;339(8793):581-2. doi: 10.1016/0140-6736(92)90868-4. PMID: 1347096.
74. MacDonald DS. A systematic review of the literature of nevoid basal cell carcinoma syndrome affecting East Asians and North Europeans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 Sep;120(3):396-407. doi: 10.1016/j.oooo.2015.05.024. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26297395.

75. Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med*. 1960 May 5;262:908-12. doi: 10.1056/NEJM196005052621803. PMID: 13851319.
76. Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Genet Med*. 2004 Nov-Dec;6(6):530-9. doi: 10.1097/01.gim.0000144188.15902.c4. PMID: 15545751.
77. AlSabbagh MM, Baqi MA. Bazex-Dupré-Christol syndrome: review of clinical and molecular aspects. *Int J Dermatol*. 2018 Sep;57(9):1102-1106. doi: 10.1111/ijd.14065. Epub 2018 May 28. PMID: 29808590.
78. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol*. 2012 Mar;132(3 Pt 2):785-96. doi: 10.1038/jid.2011.426. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22217736; PMCID: PMC3279615.
79. Micha lsson G, Olsson E, Westermarck P. The Rombo syndrome: a familial disorder with vermiculate atrophoderma, milia, hypotrichosis, trichoepitheliomas, basal cell carcinomas and peripheral vasodilation with cyanosis. *Acta Derm Venereol*. 1981;61(6):497-503. PMID: 6177160.
80. Jayaraman SS, Rayhan DJ, Hazany S, Kolodney MS. Mutational landscape of basal cell carcinomas by whole-exome sequencing. *J Invest Dermatol*. 2014 Jan;134(1):213-220. doi: 10.1038/jid.2013.276. Epub 2013 Jun 17. PMID: 23774526.
81. Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutiérrez García-Rodrigo C, Fargnoli MC. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 22;18(11):2485. doi: 10.3390/ijms18112485. PMID: 29165358; PMCID: PMC5713451.
82. Campbell C, Quinn AG, Rees JL. Codon 12 Harvey-ras mutations are rare events in non-melanoma human skin cancer. *Br J Dermatol*. 1993 Feb;128(2):111-4. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb15137.x. PMID: 8096149.
83. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A, Vorechovsky I, Holmberg E, Uden AB, Gillies S, Negus K, Smyth I, Pressman C, Leffell DJ, Gerrard B, Goldstein AM, Dean M, Toftgard R, Chenevix-Trench G, Wainwright B, Bale AE. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell*. 1996 Jun 14;85(6):841-51. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81268-4. PMID: 8681379.

84. Bonilla X, Parmentier L, King B, Bezrukov F, Kaya G, Zoete V, Seplyarskiy VB, Sharpe HJ, McKee T, Letourneau A, Ribaux PG, Popadin K, Basset-Seguín N, Ben Chaabene R, Santoni FA, Andrianova MA, Guipponi M, Garieri M, Verdan C, Grosdemange K, Sumara O, Eilers M, Aifantis I, Michielin O, de Sauvage FJ, Antonarakis SE, Nikolaev SI. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2016 Apr;48(4):398-406. doi: 10.1038/ng.3525. Epub 2016 Mar 7. PMID: 26950094.
85. Reifenberger J, Wolter M, Knobbe CB, Köhler B, Schönicke A, Scharwächter C, Kumar K, Blaschke B, Ruzicka T, Reifenberger G. Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol.* 2005 Jan;152(1):43-51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06353.x. PMID: 15656799.
86. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer.* 2008 Oct;8(10):743-54. doi: 10.1038/nrc2503. PMID: 18813320; PMCID: PMC4457317.
87. Stone DM, Hynes M, Armanini M, Swanson TA, Gu Q, Johnson RL, Scott MP, Pennica D, Goddard A, Phillips H, Noll M, Hooper JE, de Sauvage F, Rosenthal A. The tumour-suppressor gene patched encodes a candidate receptor for Sonic hedgehog. *Nature.* 1996 Nov 14;384(6605):129-34. doi: 10.1038/384129a0. PMID: 8906787.
88. Bale AE, Yu KP. The hedgehog pathway and basal cell carcinomas. *Hum Mol Genet.* 2001 Apr;10(7):757-62. doi: 10.1093/hmg/10.7.757. PMID: 11257109.
89. Quinn AG, Campbell C, Healy E, Rees JL. Chromosome 9 allele loss occurs in both basal and squamous cell carcinomas of the skin. *J Invest Dermatol.* 1994 Mar;102(3):300-3. doi: 10.1111/1523-1747.ep12371786. PMID: 8120412.
90. Biegging KT, Mello SS, Attardi LD. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. *Nat Rev Cancer.* 2014 May;14(5):359-70. doi: 10.1038/nrc3711. Epub 2014 Apr 17. PMID: 24739573; PMCID: PMC4049238.

91. Rady P, Scinicariello F, Wagner RF Jr, Tyring SK. p53 mutations in basal cell carcinomas. *Cancer Res.* 1992 Jul 1;52(13):3804-6. PMID: 1617650.
92. Murray CJL, Lopez AD. *The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Vol I.* Cambridge, MA: The Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, 1996.
93. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional and national incidence, prevalence and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386: 743-800
94. Lucas RM, McMichael AJ, Armstrong BK, Smith WT. Estimating the global disease burden due to ultraviolet radiation exposure. *Int J Epidemiol.* 2008 Jun;37(3):654-67. doi: 10.1093/ije/dyn017. Epub 2008 Feb 14. PMID: 18276627.
95. Gordon LJ, Rowell D. Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: a systematic review. *Eur J Cancer Prev* 2015;24: 141-149
96. Nijsten T. Commentary on 'Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial'. *Br J Dermatol.* 2015 Jan;172(1):12. doi: 10.1111/bjd.13564. PMID: 25581586.
97. Arits AH, Mosterd K, Essers BA, Spoorenberg E, Sommer A, De Rooij MJ, van Pelt HP, Quaedvlieg PJ, Krekels GA, van Neer PA, Rijzewijk JJ, van Geest AJ, Steijlen PM, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):647-54. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70143-8. Epub 2013 May 15. PMID: 23683751.

98. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, Nehal KS, Rossi AM. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Feb;80(2):303-317. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.060. Epub 2018 May 18. Erratum in: *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jun 3;; PMID: 29782900.
99. Messina J, Epstein EH Jr, Kossard S, McKenzie C, Patel RM, Patterson JW, Scolyer RA. Basal Cell Carcinoma IN WHO classification of skin tumors. Elder DJ, Massi S, Scolyer RA, Willemze R. Lyon, France: IARC;2018; Volume 1, pp 26 – 34
100. Pinkus H. Premalignant fibroepithelial tumors of skin. *AMA Arch Derm Syphilol*. 1953 Jun;67(6):598-615. doi: 10.1001/archderm.1953.01540060060009. PMID: 13050184.
101. Carlos Prieto-Granada, Paul Rodriguez-Waitkus. Basal cell carcinoma: Epidemiology, clinical and histologic features, and basic science overview. *Current Problems in Cancer* 2015;39(4): 198-205. ISSN 0147-0272, <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2015.07.004>.
102. C Rao-Rajesh, A Chan, P May, A Andrews, A Christopher, A Kahana, T Alon. EZH2, Proliferation Rate, and Aggressive Tumor Subtypes in Cutaneous Basal Cell Carcinoma. *JAMA Oncology* 2016;2(7):962-963 doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0021
103. Wang YJ, Tang TY, Wang JY, Huang YK, Wu YH. Genital basal cell carcinoma, a different pathogenesis from sun-exposed basal cell carcinoma? A case-control study of 30 cases. *J Cutan Pathol*. 2018 Jun 19. doi: 10.1111/cup.13304. Epub ahead of print. PMID: 29920730.
104. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol*. 2002 Jul;147(1):41-7. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04804.x. PMID: 12100183.
105. Maarten T. Bastiaens, Juliette J. Hoefnagel, Bert J. Vermeer, Jan N. Bouwes Bavinck, Jan A. Bruijn, Rudi G.J. Westendorp. Differences in Age, Site Distribution, and Sex Between Nodular and Superficial Basal Cell Carcinomas Indicate Different Types of Tumors. *Journal of Investigative Dermatology*

1998;110(6): 880-884. ISSN 0022-202X, <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00217.x>.

106. Betti R, Inselvini E, Carducci M, Crosti C. Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas. *Int J Dermatol*. 1995 Mar;34(3):174-6. doi: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb01561.x. PMID: 7751091.
107. Wu A Peggy. Epidemiology, pathogenesis, and clinical features of basal cell carcinoma. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-features-of-basal-cell-carcinoma?source=history\\_widget#H23](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-features-of-basal-cell-carcinoma?source=history_widget#H23)  
(Accessed 10<sup>th</sup> March 2021)
108. Sloane JP. The value of typing basal cell carcinomas in predicting recurrence after surgical excision. *Br J Dermatol*. 1977 Feb;96(2):127-32. doi: 10.1111/j.1365-2133.1977.tb12533.x. PMID: 843446.
109. Litzow TJ, Perry HO, Soderstrom CW. Morpheaform basal cell carcinoma. *Am J Surg*. 1968 Oct;116(4):499-505. doi: 10.1016/0002-9610(68)90382-6. PMID: 5676900.
110. de Eusebio E, Sánchez Yus E, López Bran E, Rojo S, Rueda M, del Cerro M. Infundibulocystic basaloid neoplasm. *J Cutan Pathol*. 1996 Apr;23(2):147-50. doi: 10.1111/j.1600-0560.1996.tb01288.x. PMID: 8721449.
111. Lear JT, Corner C, Dziejwski P, Fife K, Ross GL, Varma S, Harwood CA. Challenges and new horizons in the management of advanced basal cell carcinoma: a UK perspective. *Br J Cancer*. 2014 Oct 14;111(8):1476-81. doi: 10.1038/bjc.2014.270. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25211660; PMCID: PMC4200081.
112. Peris K, Licitra L, Ascierio PA, Corvò R, Simonacci M, Picciotto F, Gualdi G, Pellacani G, Santoro A. Identifying locally advanced basal cell carcinoma eligible for treatment with vismodegib: an expert panel consensus. *Future Oncol*. 2015;11(4):703-12. doi: 10.2217/fon.14.281. PMID: 25686123.
113. Amici JM, Battistella M, Beylot-Barry M, Chatellier A, Dalac-Ra S, Dreno B, Falandry C, Froget N, Giaccherro D, Grob JJ, Guerreschir P, Leccia MT, Malard O, Mortier L, Routier E, Stefan A, Stefan D, Stoebner PE, Basset-Seguín N. Defining and recognising locally advanced basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol*. 2015 Nov-Dec;25(6):586-94. doi: 10.1684/ejd.2015.2641. PMID: 26574792.

114. Δ. Σγούρος, Ε. Λαζαρίδου, Α. Λάλλας, Α. Στρατηγός. Αναστολείς του μονοπατιού Hedgehog: μια θεραπευτική επανάσταση για την αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου-μη χειρουργήσιμου και μεταστατικού Βασικοκυτταρικού Καρκινώματος. *The Doctor* 2017; 25:69-71
115. Mohan SV, Chang AL. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep.* 2014 Feb 9;3(1):40-45. doi: 10.1007/s13671-014-0069-y. PMID: 24587976; PMCID: PMC3931971.
116. Ozgediz D, Smith EB, Zheng J, Otero J, Tabatabai ZL, Corvera CU. Basal cell carcinoma does metastasize. *Dermatol Online J.* 2008 Aug 15;14(8):5. PMID: 19061565.
117. 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 Jun;10(6):1043-60. doi: 10.1016/s0190-9622(84)80334-5. PMID: 6736323.
118. Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review. *J Cutan Med Surg.* 2005 Jan;9(1):10-5. doi: 10.1007/s10227-005-0027-1. PMID: 16208438.
119. Berlin JM, Warner MR, Bailin PL. Metastatic basal cell carcinoma presenting as unilateral axillary lymphadenopathy: report of a case and review of the literature. *Dermatol Surg.* 2002 Nov;28(11):1082-4. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.02090.x. PMID: 12460309.
120. Jacobsen AA, Aldahan AS, Hughes OB, Shah VV, Strasswimmer J. Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy for Locally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of Interventional Studies. *JAMA Dermatol.* 2016 Jul 1;152(7):816-24. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0780. PMID: 27096888.
121. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, Weiss GJ, Borad MJ, Hann CL, Brahmer JR, Mackey HM, Lum BL, Darbonne WC, Marsters JC Jr, de Sauvage FJ, Low JA. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1164-72. doi: 10.1056/NEJMoa0905360. Epub 2009 Sep 2. PMID: 19726763.

122. McCusker M, Basset-Seguin N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, Hou J, Wang L, Yue H, Hauschild A. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer*. 2014 Mar;50(4):774-83. doi: 10.1016/j.ejca.2013.12.013. Epub 2014 Jan 9. PMID: 24412051.
123. Raszewski, Richard L. M.D.; Guyuron, Bahman M.D. Long-term Survival Following Nodal Metastases from Basal Cell Carcinoma, *Annals of Plastic Surgery*: February 1990 - Volume 24 - Issue 2 - p 170-175
124. Danial C, Sarin KY, Oro AE, Chang AL. An Investigator-Initiated Open-Label Trial of Sonidegib in Advanced Basal Cell Carcinoma Patients Resistant to Vismodegib. *Clin Cancer Res*. 2016 Mar 15;22(6):1325-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1588. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26546616; PMCID: PMC4794361.
125. Wolberink EA, Pasch MC, Zeiler M, van Erp PE, Gerritsen MJ. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Aug;27(8):985-9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04628.x. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22759209.
126. Roozeboom MH, Mosterd K, Winnepeninckx VJ, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Agreement between histological subtype on punch biopsy and surgical excision in primary basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Jul;27(7):894-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04608.x. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22691131.
127. Mosterd K, Thissen MR, van Marion AM, Nelemans PJ, Lohman BG, Steijlen PM, Kelleners-Smeets NW. Correlation between histologic findings on punch biopsy specimens and subsequent excision specimens in recurrent basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Feb;64(2):323-7. doi: 10.1016/j.jaad.2010.06.001. PMID: 21238826.
128. Haws AL, Rojano R, Tahan SR, Phung TL. Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jan;66(1):106-11. doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.042. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21798620.



129. Russell EB, Carrington PR, Smoller BR. Basal cell carcinoma: a comparison of shave biopsy versus punch biopsy techniques in subtype diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Jul;41(1):69-71. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70409-3. PMID: 10411414.
130. Shahriari N, Grant-Kels JM, Rabinovitz H, Oliviero M, Scope A. Reflectance confocal microscopy: Diagnostic criteria of common benign and malignant neoplasms, dermoscopic and histopathologic correlates of key confocal criteria, and diagnostic algorithms. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jan;84(1):17-31. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.154. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32565210.
131. Pogorzelska-Antkowiak A, Grzegorzczyn S, Corneli P, Szepietowski JC. A Comparative Study of Pigmented and Non-pigmented Basal Cell Carcinoma in Reflectance Confocal Microscopy. *In Vivo.* 2021 Jan-Feb;35(1):423-427. doi: 10.21873/invivo.12274. PMID: 33402492; PMCID: PMC7880731.
132. Lupu M, Popa IM, Voiculescu VM, Caruntu A, Caruntu C. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Accuracy of in Vivo Reflectance Confocal Microscopy for the Diagnosis of Primary Basal Cell Carcinoma. *J Clin Med.* 2019 Sep 13;8(9):1462. doi: 10.3390/jcm8091462. PMID: 31540342; PMCID: PMC6780971.
133. Paganelli A, Garbarino F, Ciardo S, Pellacani G, Farnetani F. Disguised basal cell carcinomas: how to track them down with reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Feb;34(2):e68-e70. doi: 10.1111/jdv.15916. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31465607.
134. Yélamos O, Manubens E, Jain M, Chavez-Bourgeois M, Pulijal SV, Dusza SW, Marchetti MA, Barreiro A, Marino ML, Malvey J, Cordova MA, Rossi AM, Rajadhyaksha M, Halpern AC, Puig S, Marghoob AA, Carrera C. Improvement of diagnostic confidence and management of equivocal skin lesions by integration of reflectance confocal microscopy in daily practice: Prospective study in 2 referral skin cancer centers. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Oct;83(4):1057-1063. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.101. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31202873.

135. Pellacani G, Scope A, Gonzalez S, Guitera P, Farnetani F, Malveyh J, Witkowski A, De Carvalho N, Lupi O, Longo C. Reflectance confocal microscopy made easy: The 4 must-know key features for the diagnosis of melanoma and nonmelanoma skin cancers. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Aug;81(2):520-526. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.085. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30954581.
136. Navarrete-Dechent C, DeRosa AP, Longo C, Liopyris K, Oliviero M, Rabinovitz H, Marghoob AA, Halpern AC, Pellacani G, Scope A, Jain M. Reflectance confocal microscopy terminology glossary for nonmelanocytic skin lesions: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2019 May;80(5):1414-1427.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.007. Epub 2018 Dec 8. PMID: 30529706; PMCID: PMC6830574.
137. Alarcon I, Pasquali P, Malveyh J, Puig S. Tumor regrowth and development of keratinocytic neoplasms in patients under smoothed inhibition: in vivo assessment with reflectance confocal microscopy. *Skin Res Technol*. 2017 Aug;23(3):283-288. doi: 10.1111/srt.12332. Epub 2016 Oct 27. PMID: 27785832.
138. Longo C, Ragazzi M, Rajadhyaksha M, Nehal K, Bennassar A, Pellacani G, Malveyh Guitera J. In Vivo and Ex Vivo Confocal Microscopy for Dermatologic and Mohs Surgeons. *Dermatol Clin*. 2016 Oct;34(4):497-504. doi: 10.1016/j.det.2016.05.012. PMID: 27692455; PMCID: PMC5570550.
139. Gill M, Pellacani G, Grant-Kels JM, Ardigò M, Chen CJ, Gonzalez S, Guitera P, Longo C, Malveyh J, Markowitz O, Puig S, Rabinovitz H, Rao BK, Scope A, Ulrich M. Lost in translation: true clinical impact of reflectance confocal microscopy overlooked in 'Biopsy outperforms reflectance confocal microscopy in diagnosing and subtyping basal cell carcinoma: results and experiences from a randomized controlled multicentre trial'. *Br J Dermatol*. 2021 Apr;184(4):775-776. doi: 10.1111/bjd.19602. Epub 2020 Nov 29. PMID: 33090465.

140. Woliner-van der Weg W, Peppelman M, Elshot YS, Visch MB, Crijns MB, Alkemade HAC, Bronkhorst EM, Adang E, Amir A, Gerritsen MJP, van Erp PEJ, Lubeek SFK. Biopsy outperforms reflectance confocal microscopy in diagnosing and subtyping basal cell carcinoma: results and experiences from a randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2021 Apr;184(4):663-671. doi: 10.1111/bjd.19381. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32628771.
141. Levine A, Wang K, Markowitz O. Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Skin Cancer. *Dermatol Clin*. 2017 Oct;35(4):465-488. doi: 10.1016/j.det.2017.06.008. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28886803.
142. Monnier J, De Carvalho N, Harris U, Garfinkel J, Saud A, Navarrete-Dechent C, Liopyris K, Reiter O, Rubinstien G, Ifimia N, Nehal KS, Markova A, Deng L, Rossi AM, Marghoob AA, Marchetti MA, Rotemberg V, Pellacani G, Jain M. Combined reflectance confocal microscopy and optical coherence tomography to improve the diagnosis of equivocal lesions for basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2021 May 5:S0190-9622(21)00623-X. doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.066. Epub ahead of print. PMID: 33965274.
143. Suppa M, Fontaine M, Dejonckheere G, Cinotti E, Yélamos O, Diet G, Tognetti L, Miyamoto M, Orte Cano C, Perez-Anker J, Panagiotou V, Trepant AL, Monnier J, Berot V, Puig S, Rubegni P, Malveyh J, Perrot JL, Del Marmol V. Line-field confocal optical coherence tomography of basal cell carcinoma: a descriptive study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 May;35(5):1099-1110. doi: 10.1111/jdv.17078. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33398911.
144. Wang SQ, Liu J, Zhu QL, Zhao CY, Qu T, Li F, Wortsman X, Jin HZ. High-frequency ultrasound features of basal cell carcinoma and its association with histological recurrence risk. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Sep 5;132(17):2021-2026. doi: 10.1097/CM9.0000000000000369. PMID: 31460903; PMCID: PMC6793778.
145. Wang SQ, Liu J, Zhu QL, Zhao CY, Qu T, Li F, Wortsman X, Jin HZ. High-frequency ultrasound features of basal cell carcinoma and its association with histological recurrence risk. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Sep 5;132(17):2021-2026. doi: 10.1097/CM9.0000000000000369. PMID: 31460903; PMCID: PMC6793778.

146. D. Jasaitiene, S. Valiukeviciene, G. Linkeviciute, R. Raisutis, E. Jasiuniene, R. Kazys. Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011;25: 375-382.
147. Ruocco E, Argenziano G, Pellacani G, Seidenari S. Noninvasive imaging of skin tumors. *Dermatol Surg.* 2004 Feb;30(2 Pt 2):301-10. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30092.x. PMID: 14871225.
148. Pasquali P, Segurado-Miravalles G, Castillo M, Fortuño Á, Puig S, González S. Use of Cytology in the Diagnosis of Basal Cell Carcinoma Subtypes. *J Clin Med.* 2020;9(3):612. Published 2020 Feb 25. doi:10.3390/jcm9030612
149. Menzies S. Evidence-based Dermoscopy. *Dermatol Clin* 2013;31: 521-524 <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2013.06.002>
150. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002 Mar;3(3):159-65. doi: 10.1016/s1470-2045(02)00679-4. PMID: 11902502.
151. Kittler H, Rosendahl C, Cameron A. *Dermatoscopy: Pattern analysis of pigmented and non-pigmented lesions.* Vienna, Austria 2018, eds. Facultas Publishing AG, 2<sup>nd</sup> edition
152. Soyer P, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Zalaudek I. *Dermoscopy, the essentials.* Graz, Austria 2012, eds. Elsevier, 2<sup>nd</sup> edition
153. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol.* 2001 Oct;137(10):1343-50. doi: 10.1001/archderm.137.10.1343. PMID: 11594860.
154. Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I, Staibano S, Hofmann-Wellenhof R, Arpaia N, Bakos RM, Balme B, Bandic J, Bandelloni R, Brunasso AM, Cabo H, Calcara DA, Carlos-Ortega B, Carvalho AC, Casas G, Dong H, Ferrara G, Filotico R, Gómez G, Halpern A, Ilardi G, Ishiko A, Kandiloglu G, Kawasaki H, Kobayashi K, Koga H, Kovalyshyn I, Langford D, Liu X, Marghoob AA, Mascolo M, Massone C, Mazzoni L, Menzies S, Minagawa A, Nugnes L, Ozdemir F, Pellacani G, Seidenari S, Siamas K, Stanganelli I, Stoecker WV, Tanaka M, Thomas L, Tschandl P, Kittler H. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. *J Am Acad Dermatol.* 2012

- Jul;67(1):54-9. doi: 10.1016/j.jaad.2011.07.019. Epub 2011 Oct 6. PMID: 21982636.
155. Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M, Barbato F, Carrera C, Ferrara G, Guilabert A, Massi D, Moreno-Romero JA, Muñoz-Santos C, Petrillo G, Segura S, Soyer HP, Zanchini R, Malvehy J. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 20;24(12):1877-82. doi: 10.1200/JCO.2005.05.0864. PMID: 16622262.
  156. Tromme I, Sacré L, Hammouch F, Legrand C, Marot L, Vereecken P, Theate I, van Eeckhout P, Richez P, Baurain JF, Thomas L, Speybroeck N; DEPI-MELA study group. Availability of digital dermoscopy in daily practice dramatically reduces the number of excised melanocytic lesions: results from an observational study. *Br J Dermatol*. 2012 Oct;167(4):778-86. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11042.x. Epub 2012 Aug 20. PMID: 22564185.
  157. Sgouros D, Apalla Z, Ioannides D, Katoulis A, Rigopoulos D, Sotiriou E, Stratigos A, Vakirlis E, Lallas A. Dermoscopy of Common Inflammatory Disorders. *Dermatol Clin*. 2018 Oct;36(4):359-368. doi: 10.1016/j.det.2018.05.003. Epub 2018 Jul 31. PMID: 30201145.
  158. Zalaudek I, Argenziano G. Dermoscopy subpatterns of inflammatory skin disorders. *Arch Dermatol*. 2006 Jun;142(6):808. doi: 10.1001/archderm.142.6.808. PMID: 16785400.
  159. Lallas A, Kyrgidis A, Tzellos TG, Apalla Z, Karakyriou E, Karatolias A, Lefaki I, Sotiriou E, Ioannides D, Argenziano G, Zalaudek I. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol*. 2012 Jun;166(6):1198-205. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10868.x. PMID: 22296226.
  160. Rudnicka L, Olszewska M, Waśkiel A, Rakowska A. Trichoscopy in Hair Shaft Disorders. *Dermatol Clin*. 2018 Oct;36(4):421-430. doi: 10.1016/j.det.2018.05.009. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30201151.
  161. Waśkiel A, Rakowska A, Sikora M, Olszewska M, Rudnicka L. Trichoscopy of alopecia areata: An update. *J Dermatol*. 2018 Jun;45(6):692-700. doi: 10.1111/1346-8138.14283. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29569271.

162. Mubki T, Rudnicka L, Olszewska M, Shapiro J. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient: part II. Trichoscopic and laboratory evaluations. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Sep;71(3):431.e1-431.e11. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.008. PMID: 25128119.
163. Long F, Zhang Z, He F, Tu J, Yin Z, Xia J, Lu Y, Yin Z. Dermoscopic features of nail psoriasis: Positive correlation with the severity of psoriasis. *J Dermatol*. 2021 Jun;48(6):894-901. doi: 10.1111/1346-8138.15908. Epub 2021 Apr 24. PMID: 33894071.
164. Sarkissian L, Thomas L, Dalle S. Mélanonychie longitudinale [Longitudinal melanonychia]. *Ann Dermatol Venereol*. 2015 Oct;142(10):607-8. French. doi: 10.1016/j.annder.2015.06.002. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26249530.
165. Braun RP, Baran R, Saurat JH, Thomas L. Surgical Pearl: Dermoscopy of the free edge of the nail to determine the level of nail plate pigmentation and the location of its probable origin in the proximal or distal nail matrix. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Sep;55(3):512-3. doi: 10.1016/j.jaad.2005.09.032. PMID: 16908362.
166. Thomas L, Dalle S. Dermoscopy provides useful information for the management of melanonychia striata. *Dermatol Ther*. 2007 Jan-Feb;20(1):3-10. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00106.x. PMID: 17403255.
167. Verzi AE, Lacarrubba F, Dinotta F, Micali G. Dermatoscopy of Parasitic and Infectious Disorders. *Dermatol Clin*. 2018 Oct;36(4):349-358. doi: 10.1016/j.det.2018.05.002. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30201144.
168. Zalaudek I, Giacomel J, Cabo H, Di Stefani A, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, Malvey J, Puig S, Stolz W, Argenziano G. Entodermoscopy: a new tool for diagnosing skin infections and infestations. *Dermatology*. 2008;216(1):14-23. doi: 10.1159/000109353. PMID: 18032894.
169. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(3):669-76. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08713.x. Epub 2008 Jul 4. PMID: 18616769.

170. Lallas A, Tzellos T, Kyrgidis A, Apalla Z, Zalaudek I, Karatolias A, Ferrara G, Piana S, Longo C, Moscarella E, Stratigos A, Argenziano G. Accuracy of dermoscopic criteria for discriminating superficial from other subtypes of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):303-11. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.003. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24268311.
171. Apalla Z, Lallas A, Tzellos T, Sidiropoulos T, Lefaki I, Trakatelli M, Sotiriou E, Lazaridou E, Evangelou G, Patsatsi A, Kyrgidis A, Stratigos A, Zalaudek I, Argenziano G, Ioannides D. Applicability of dermoscopy for evaluation of patients' response to nonablative therapies for the treatment of superficial basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2014 Apr;170(4):809-15. doi: 10.1111/bjd.12749. PMID: 24283541.
172. Roozeboom MH, Kreukels H, Nelemans PJ, Mosterd K, Winnepenninckx VJ, Abdul Hamid MA, de Haas ER, Kelleners-Smeets NW. Subtyping basal cell carcinoma by clinical diagnosis versus punch biopsy. *Acta Derm Venereol*. 2015 Nov;95(8):996-8. doi: 10.2340/00015555-2113. PMID: 25881552.
173. Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Talamini R, Barbato F, Baroni A, Cicale L, Di Stefani A, Farro P, Rossiello L, Ruocco E, Chimenti S. Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma. *Dermatology*. 2004;208(1):27-31. doi: 10.1159/000075042. PMID: 14730233.
174. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol*. 1998 Dec;134(12):1563-70. doi: 10.1001/archderm.134.12.1563. PMID: 9875194.
175. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Sep;43(3):467-76. doi: 10.1067/mjd.2000.107504. PMID: 10954658.
176. Menzies SW, Ingvar C, McCarthy WH. A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma. *Melanoma Res*. 1996 Feb;6(1):55-62. doi: 10.1097/00008390-199602000-00008. PMID: 8640071.

177. Marghoob AA, Lallas A, Braun RP. Revised two-step algorithm. *Dermoscopedia* website. [https://dermoscopedia.org/Revised\\_two-step\\_algorithm](https://dermoscopedia.org/Revised_two-step_algorithm). Updated January 11, 2018. Accessed April 12, 2019.
178. Wolff K, Binder M, Pehamberger H. Epiluminescence microscopy: a new approach to the early detection of melanoma. *Adv Dermatol*. 1994;9:45-56; discussion 57. PMID: 8060742.
179. Kittler H. Dermatoscopy: Introduction of a new algorithmic method based on pattern analysis for diagnosis of pigmented skin lesions. *Dermatopathology: Practical & Conceptual*. 2007;13(1):3.
180. Giacomel J, Zalaudek I, Marghoob AA. Metaphoric and descriptive terminology in dermoscopy: Lessons from the cognitive sciences. *Dermatol Pract Concept*. 2015;5(2):69-74. Published 2015 Apr 30. doi:10.5826/dpc.0502a11
181. Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, Carrera C, Curiel-Lewandrowski C, Hofmann-Wellenhof R, Malvehy J, Menzies S, Puig S, Rabinovitz H, Stolz W, Saida T, Soyer HP, Siegel E, Stoecker WV, Scope A, Tanaka M, Thomas L, Tschandl P, Zalaudek I, Halpern A. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatology: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jun;74(6):1093-106. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.038. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26896294; PMCID: PMC5551974.
182. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Sera F, Avramidis M, DeAmbrosio K, Fagnoli MC, Peris K. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jan;62(1):67-75. doi: 10.1016/j.jaad.2009.05.035. Epub 2009 Oct 13. PMID: 19828209.
183. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Sep;63(3):377-86; quiz 387-8. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.697. PMID: 20708470.



184. Nanda JK, Marghoob N, Forero Cuevas DM, Lee KR, Levy M, Reiter O, Busam KJ, Marghoob AA. Clinical and dermoscopic features of Fibroepithelioma of Pinkus: case series with an emphasis on hypopigmented to pink lines intersecting at acute angles. *Arch Dermatol Res.* 2020 Sep 25. doi: 10.1007/s00403-020-02142-6. Epub ahead of print. PMID: 32978676.
185. Giacomel J, Zalaudek I. Pink lesions. *Dermatol Clin.* 2013 Oct;31(4):649-78, ix. doi: 10.1016/j.det.2013.06.005. PMID: 24075552.
186. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Berg D, Bowen GM, Cheney RT, Daniels GA, Glass LF, Grekin RC, Grossman K, Higgins SA, Ho AL, Lewis KD, Lydiatt DD, Nehal KS, Nghiem P, Olsen EA, Schmults CD, Sekulic A, Shaha AR, Thorstad WL, Tuli M, Urist MM, Wang TS, Wong SL, Zic JA, Hoffmann KG, Engh A. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016 May;14(5):574-97. doi: 10.6004/jnccn.2016.0065. PMID: 27160235.
187. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2018. NCCN. Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nmsc.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf). Accessed: October 29, 2017.
188. Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Specchio F, Raucci M, Zalaudek I. The dermoscopic universe of basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept.* 2014 Jul 31;4(3):11-24. doi: 10.5826/dpc.0403a02. PMID: 25126452; PMCID: PMC4131992.
189. Schmultz C, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Andersen J, Baumann BC, Bordeaux J, Jen PL, Chin R, Contreras CM, et al. Basal Cell Skin Cancer Version 2.2021 In NCCN clinical practice guidelines in Oncology. Assessed February 25, 2021 at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nmsc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf)
190. Kuo KY, Batra P, Cho HG, Li S, Chahal HS, Rieger KE, Tang JY, Sarin KY. Correlates of multiple basal cell carcinoma in a retrospective cohort study: Sex, histologic subtypes, and anatomic distribution. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Aug;77(2):233-234.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2017.02.047. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28392289.

191. Adachi K, Yoshida Y, Noma H, Goto H, Yamamoto O. Characteristics of multiple basal cell carcinomas: The first study on Japanese patients. *J Dermatol*. 2018 Oct;45(10):1187-1190. doi: 10.1111/1346-8138.14576. Epub 2018 Jul 23. PMID: 30035302.
192. Flohil SC, Koljenović S, de Haas ER, Overbeek LI, de Vries E, Nijsten T. Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in the Netherlands. *Br J Dermatol*. 2011 Oct;165(4):874-81. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10488.x. PMID: 21711333.
193. Verkouteren JAC, Smedinga H, Steyerberg EW, Hofman A, Nijsten T. Predicting the Risk of a Second Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2015 Nov;135(11):2649-2656. doi: 10.1038/jid.2015.244. Epub 2015 Mar 3. PMID: 26121210.
194. Lallas A, Apalla Z, Ioannides D, Argenziano G, Castagnetti F, Moscarella E, Longo C, Palmieri T, Ramundo D, Zalaudek I. Dermoscopy in the diagnosis and management of basal cell carcinoma. *Future Oncol*. 2015 Nov;11(22):2975-84. doi: 10.2217/fon.15.193. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26450622.
195. Reiter O, Mimouni I, Gdalevich M, Marghoob AA, Levi A, Hodak E, Leshem YA. The diagnostic accuracy of dermoscopy for basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 May;80(5):1380-1388. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.026. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30582991.
196. Reiter O, Mimouni I, Dusza S, Halpern AC, Leshem YA, Marghoob AA. Dermoscopic features of basal cell carcinoma and its subtypes: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Nov 7:S0190-9622(19)33008-7. doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.008. Epub ahead of print. PMID: 31706938.
197. Suppa M, Micantonio T, Di Stefani A, Soyer HP, Chimenti S, Fargnoli MC, Peris K. Dermoscopic variability of basal cell carcinoma according to clinical type and anatomic location. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Sep;29(9):1732-41. doi: 10.1111/jdv.12980. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25627865.
198. Conforti C, Corneli P, Harwood C, Zalaudek I. Evolving Role of Systemic Therapies in Non-melanoma Skin Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019 Nov;31(11):759-768. doi: 10.1016/j.clon.2019.08.011. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31522944.

199. Yélamos O, Braun RP, Liopyris K, Wolner ZJ, Kerl K, Gerami P, Marghoob AA. Dermoscopy and dermatopathology correlates of cutaneous neoplasms. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Feb;80(2):341-363. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.073. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30321581.
200. Pampena R, Parisi G, Benati M, Borsari S, Lai M, Paolino G, Cesinaro AM, Ciardo S, Farnetani F, Bassoli S, et al. Clinical and Dermoscopic Factors for the Identification of Aggressive Histologic Subtypes of Basal Cell Carcinoma. *Front Oncol.* 2021 Feb 19;10:630458. doi: 10.3389/fonc.2020.630458. PMID: 33680953; PMCID: PMC7933517.
201. Conforti C, Pizzichetta MA, Vichi S, Toffolutti F, Serraino D, Di Meo N, Giuffrida R, Deinlein T, Giacomel J, Rosendahl C, et al. Sclerodermiform basal cell carcinomas vs. other histotypes: analysis of specific demographic, clinical and dermatoscopic features. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Jan;35(1):79-87. doi: 10.1111/jdv.16597. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32401364.
202. Sgouros D, Apalla Z, Theofili M, Damaskou V, Kokkalis G, Kitsiou E, Lallas A, Kanelleas A, Stratigos A, Nikolaidou C, et al. How to spot a basosquamous carcinoma: A study on demographics, clinical - dermatoscopic features and histopathologic correlations. *Eur J Dermatol* 2021 (accepted publication)
203. Elder DJ, Massi S, Scolyer RA, Willemze R, editors. *WHO classification of skin tumors.* Lyon: IARC;2018
204. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basosquamous carcinoma: treatment with Mohs micrographic surgery. *Cancer.* 2005 Jul 1;104(1):170-5. doi: 10.1002/cncr.21143. PMID: 15929123.
205. Maloney ML. What is basosquamous carcinoma? *Dermatol Surg.* 2000 May;26(5):505-6. doi: 10.1046/j.1524-4725.2000.00057.x. PMID: 10816246.
206. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Giordano CN, Barker CA, Mori S, Cordova M, Nehal KS, Rossi AM. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Feb;80(2):321-339. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.083. Epub 2018 May 19. Erratum in: *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jul;81(1):310. PMID: 29782901.
207. Tan CZ, Rieger KE, Sarin KY. Basosquamous Carcinoma: Controversy, Advances, and Future Directions. *Dermatol Surg.* 2017 Jan;43(1):23-31. doi: 10.1097/DSS.0000000000000815. PMID: 27340741.

208. Volkenstein S, Wohlschlaeger J, Liebau J, Arens A, Lehnerdt G, Jahnke K, Neumann A. Basosquamous carcinoma--a rare but aggressive skin malignancy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010 Mar;63(3):e304-6. doi: 10.1016/j.bjps.2009.05.058. Epub 2009 Jul 31. PMID: 19647505.
209. Kittler H, Rosendahl C, Cameron A, Tschandl P. *Dermatoscopy: An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis*. Vienna, Austria: Facultas.wuv Universitäts;2016
210. Giacomel J, Lallas A, Argenziano G, Reggiani C, Piana S, Apalla Z, Ferrara G, Moscarella E, Longo C, Zalaudek I. Dermoscopy of basosquamous carcinoma. *Br J Dermatol*. 2013 Aug;169(2):358-64. doi: 10.1111/bjd.12394. PMID: 23607676.
211. Akay BN, Saral S, Heper AO, Erdem C, Rosendahl C. Basosquamous carcinoma: Dermoscopic clues to diagnosis. *J Dermatol*. 2017 Feb;44(2):127-134. doi: 10.1111/1346-8138.13563. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27570202.
212. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional and national incidence, prevalence and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386: 743-800
213. Kiiski V, de Vries E, Flohil SC, Bijl MJ, Hofman A, Stricker BH, Nijsten T. Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. *Arch Dermatol*. 2010 Aug;146(8):848-55. doi: 10.1001/archdermatol.2010.155. PMID: 20713815.
214. Hallaji Z, Rahimi H, Mirshams-Shahshahani M. Comparison of risk factors of single Basal cell carcinoma with multiple Basal cell carcinomas. *Indian J Dermatol*. 2011 Jul;56(4):398-402. doi: 10.4103/0019-5154.84766. PMID: 21965847; PMCID: PMC3179002.
215. Navarrete-Dechent C, Bajaj S, Marchetti MA, Rabinovitz H, Dusza SW, Marghoob AA. Association of Shiny White Blotches and Strands With Nonpigmented Basal Cell Carcinoma: Evaluation of an Additional Dermoscopic Diagnostic Criterion. *JAMA Dermatol*. 2016 May 1;152(5):546-52. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.5731. PMID: 26792406; PMCID: PMC5037958.

216. Balagula Y, Braun RP, Rabinovitz HS, Dusza SW, Scope A, Liebman TN, Mordente I, Siamas K, Marghoob AA. The significance of crystalline/chrysalis structures in the diagnosis of melanocytic and nonmelanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Aug;67(2):194.e1-8. doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.039. Epub 2011 Oct 24. PMID: 22030020.
217. Liebman TN, Rabinovitz HS, Dusza SW, Marghoob AA. White shiny structures: dermoscopic features revealed under polarized light. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Dec;26(12):1493-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04317.x. Epub 2011 Oct 31. PMID: 22035217.
218. Navarrete-Dechent C, Liopyris K, Rishpon A, Marghoob NG, Cordova M, Dusza SW, Sahu A, Kose K, Oliviero M, Rabinovitz H, et al. Association of Multiple Aggregated Yellow-White Globules With Nonpigmented Basal Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2020 Aug 1;156(8):882-890. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1450. PMID: 32459294; PMCID: PMC7254446.
219. Popadić M. Dermoscopy of aggressive basal cell carcinomas. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015 Nov-Dec;81(6):608-10. doi: 10.4103/0378-6323.168343. PMID: 26515841.
220. Moon HR, Park TJ, Ro KW, Ryu HJ, Seo SH, Son SW, Kim IH. Pigmentation of basal cell carcinoma is inversely associated with tumor aggressiveness in Asian patients. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun;80(6):1755-1757. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.059. Epub 2018 Jul 10. PMID: 30003992.
221. Cunneen TS, Yong JL, Bengner R. Lung metastases in a case of metatypical basal cell carcinoma of the eyelid: an illustrative case and literature review to heighten vigilance of its metastatic potential. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Jul;36(5):475-7. doi: 10.1111/j.1442-9071.2008.01806.x. PMID: 18925916.
222. Wermker K, Roknic N, Goessling K, Klein M, Schulze HJ, Hallermann C. Basosquamous carcinoma of the head and neck: clinical and histologic characteristics and their impact on disease progression. *Neoplasia*. 2015 Mar;17(3):301-5. doi: 10.1016/j.neo.2015.01.007. PMID: 25810014; PMCID: PMC4372646.
223. Oldbury JW, Wain RAJ, Abas S, Dobson CM, Iyer SS. Basosquamous Carcinoma: A Single Centre Clinicopathological Evaluation and Proposal of an Evidence-Based Protocol. *J Skin Cancer*. 2018 Jun 3;2018:6061395. doi: 10.1155/2018/6061395. PMID: 29973992; PMCID: PMC6008864.

224. Tarallo M, Cigna E, Frati R, Delfino S, Innocenzi D, Fama U, Corbianco A, Scuderi N. Metatypical basal cell carcinoma: a clinical review. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008 Nov 7;27(1):65. doi: 10.1186/1756-9966-27-65. PMID: 18992138; PMCID: PMC2585560.
225. Garcia C, Poletti E, Crowson AN. Basosquamous carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Jan;60(1):137-43. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.036. PMID: 19103364.
226. Cigna E, Tarallo M, Sorvillo V, Piperno A, Scuderi N. Metatypical carcinoma of the head: a review of 312 cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Dec;16(14):1915-8. PMID: 23242716.
227. Rosendahl C, Cameron A, Argenziano G, Zalaudek I, Tschandl P, Kittler H. Dermoscopy of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Arch Dermatol.* 2012 Dec;148(12):1386-92. doi: 10.1001/archdermatol.2012.2974. PMID: 22986634.

## ΠΙΝΑΚΕΣ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

**Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για χαμηλού και υψηλού κινδύνου για υποτροπή ΒΚΚ<sup>†</sup>**

Παράγοντες κινδύνου	Χαμηλού κινδύνου ΒΚΚ	Υψηλού κινδύνου ΒΚΚ
Εντόπιση / μέγεθος	Κορμός, άκρα <2cm	Κορμός, άκρα $\geq 2$ cm Παρειές, μέτωπο, δέρμα τριχωτού, τράχηλος & προκνημιαία οποιοδήποτε μέγεθος “περιοχές μάσκας” στο πρόσωπο <sup>2</sup> , γεννητικά, άκρες χείρες & άκροι πόδες
Ιστολογικά	Οζώδες, Επιφανειακό	Επιθετικά πρότυπα ανάπτυξης <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Οποιοσδήποτε παράγοντας κινδύνου τοποθετεί τον ασθενή στην κατηγορία υψηλού κινδύνου

<sup>2</sup> Κεντρικό πρόσωπο, βλέφαρα, φρύδια, περιοφθαλμικά, μύτη, χείλια (βλεννογόνος και κράσπεδο), πάγωνας, κάτω γνάθος, προ και οπισθοωτιαία περιοχή/ πτυχές, κρόταφοι και ώτα.

<sup>3</sup> Διηθητικό, βασικοακανθοκυτταρικό, σκληροδερμοειδές, μικροοζώδες, μικτό, σκληρηνικά / καρκινοσαρκωματώδη στοιχεία, περινευρική διήθηση.

<sup>†</sup>Αυτός ο πίνακας ελήφθη από τους Schmultz C, Blitzblau R, et al. Basal Cell Skin Cancer Version 2.2021 In NCCN clinical practice guidelines in Oncology. Assessed February 25, 2021 at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nmsc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf)

**Πίνακας 2. Δημογραφικά ασθενών με μονήρη και πολλαπλά ΒΚΚ (n=225)**

	<b>Σύνολο(n=225)</b>	<b>Μονήρη ΒΚΚ (n=172)</b>	<b>Πολλαπλά ΒΚΚ (n=53)</b>
<b>Ηλικία, μέση και ηλικιακό εύρος</b>	73 (28-94)	72,5 (28-91)	75 (37-94)
<b>Φύλο, n (%)</b>			
Ανδρες	143 (63,56)	105 (61,05)	38 (71,17)
Γυναίκες	82 (36,44)	67 (38,95)	15 (28,3)
<b>Φωτότυπος κατά Fitzpatrick, n(%)</b>			
I	0	0	0
II	47 (20,89)	34 (19,77)	13 (24,53)
III	126 (56)	96 (55,81)	30 (56,6)
IV	52 (23,11)	42 (24,42)	10 (18,87)
<b>Επαγγελματική έκθεση στον ήλιο, n(%)</b>	82 (36,44)	58 (33,72)	24 (45,28)
<b>Ιστορικό ηλιακών εγκαυμάτων, n (%)*</b>	57 (25,33)	38 (22,09)	19 (35,85)
<b>Ακτινικές υπερκερατώσεις, n(%)</b>	117 (52)	84 (48,84)	33 (62,26)
<b>Ατομικό αναμνηστικό καρκίνου δέρματος, n(%)</b>	65 (28,89)	41 (23,84)	24 (45,28)
<b>Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου δέρματος, n(%)</b>	24 (10,67)	19 (11,05)	5 (9,43)
<b>Ατομικό ιστορικό ΒΚΚ, n(%)</b>	56 (24,89)	33 (19,19)	23 (43,4)

*\*Ηλιακά εγκαύματα 2ου-3ου βαθμού , ηλικία <18 ετών*



**Πίνακας 3. Μονο- και πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση για πολλαπλά έναντι μονήρων ΒΚΚ.**

<b>ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ</b>	<b>p-value</b>	<b>OR</b>	<b>95% CIs</b>
Ηλικία	0,453		
Φύλο	0,159		
Φωτότυπος δέρματος κατά Fitzpatrick	0,611		
Επαγγελματική έκθεση στον ήλιο	0,126		
Ατομικό αναμνηστικό καρκίνου δέρματος	0,003	2,644	1,388-5,038
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου δέρματος	0,74		
Ατομικό ιστορικό ΒΚΚ	0,001	3,229	1,665-6,265
Ακτινική υπερκεράτωση	0,089	1,729	0,92-3,248
Ιστορικό ηλιακών εγκαυμάτων	0,046	1,971	1,011-3,84
<b>ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ</b>	<b>p-value</b>	<b>OR</b>	<b>95% CIs</b>
Ατομικό ιστορικό ΒΚΚ	<0,001	3,403	1,732-6,685
Ιστορικό ηλιακών εγκαυμάτων	0,031	2,146	1,073-4,295

*Για το τελικό μοντέλο έγινε έλεγχος κανονικότητας και καλής προσαρμογής των δεδομένων με βάση το κριτήριο Hosmer-Lemeshow. (p-value=0,648)*

**Πίνακας 4. Κλινικά χαρακτηριστικά χαμηλού κινδύνου και υψηλού κινδύνου όγκων**

	<b>Σύνολο (n=304)</b>	<b>Χαμηλού κινδύνου (n=92)</b>	<b>Υψηλού κινδύνου (n=212)</b>
<b>Όρια, n (%)</b>			
Καλώς αφοριζόμενα	208 (68,42)	78 (84,78)	130 (61,32)
Μη-καλώς αφοριζόμενα	96 (31,58)	14 (15,22)	82 (38,68)
<b>Εξέλκωση, n (%)</b>			
Καμία	106 (34,87)	49 (53,26)	57 (26,89)
Διαβρώσεις	55 (18,09)	21 (22,83)	34 (16,04)
Προεξέχουσα	108 (35,53)	20 (21,74)	88 (41,51)
>90%	35 (11,51)	2 (2,17)	33 (15,57)
<b>Κλινική μορφολογία, n(%)</b>			
Επίπεδα	35 (11,51)	23 (25)	12 (5,66)
Επηρμένα	77 (25,33)	23 (25)	54 (25,47)
Οζώδη	192 (63,16)	46 (50)	146 (68,87)
<b>Απόχρωση, n (%)</b>			
Ρόδινο χρώμα	239 (78,62)	75 (81,52)	164 (77,36)
Λευκό χρώμα	142 (46,71)	26 (28,26)	116 (54,72)
Μαυροκύανο χρώμα	113 (37,17)	47 (51,09)	66 (31,13)
<b>Ένταση μελάγχρωσης, n (%)</b>			
Καμία	183 (60,2)	44 (47,83)	139 (65,57)
Ήπια	44 (14,47)	20 (21,74)	24 (11,32)
Τμηματική	36 (11,84)	15 (16,3)	21 (9,91)
Έντονη	41 (13,49)	13 (14,13)	28 (13,21)

**Πίνακας 5. Πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση για τα κλινικά χαρακτηριστικά των υψηλού έναντι των χαμηλού κινδύνου ΒΚΚ.**

	<b>p-value</b>	<b>OR</b>	<b>95% CIs</b>
<b>Όρια</b>	0,067	2,007	0,952-4,23
<b>Εξέλκωση</b>			
Παρουσία διαβρώσεων έναντι απουσίας αυτών	0,354		
Προεξέχουσα εξέλκωση έναντι απουσίας αυτής	0,011	2,533	1,243-5,162
>90% έναντι απουσίας	0,008	9,241	1,79-47,711
<b>Μορφολογία</b>			
Επηρμένα έναντι επίπεδων	0,083	2,384	0,892-6,376
Οζώδη έναντι επίπεδων	0,004	3,674	1,502-8,988
<b>Λευκό χρώμα</b>	<0,001	3,682	1,988-6,819
<b>Μαυροκύανο χρώμα</b>	0,071	0,193	0,032-1,153
<b>Μελάγχρωση</b>			
Ήπια έναντι απουσίας	0,504		
Τμηματική έναντι απουσίας	0,657		
Έντονη έναντι απουσίας	0,088	5,611	0,771-40,82

*Για το τελικό μοντέλο έγινε έλεγχος κανονικότητας και καλής προσαρμογής των δεδομένων με βάση το κριτήριο Hosmer-Lemeshow. (p-value=0,547)*

**Πίνακας 6. Δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά χαμηλού κινδύνου και υψηλού κινδύνου όγκων**

	<b>Σύνολο (n=304)</b>	<b>Χαμηλού κινδύνου (n=92)</b>	<b>Υψηλού κινδύνου (n=212)</b>
<b>Αγγείωση, n (%)</b>			
Καμία	32 (10,53)	13 (14,13)	19 (8,96)
Εμφανής (<50%)	219 (72,04)	63 (68,48)	156 (73,58)
Κυρίαρχη (≥50%)	53 (17,43)	16 (17,39)	37 (17,45)
<b>Αγγεία, n (%)</b>			
Διακλαδιζόμενα	247 (81,25)	65 (70,65)	182 (85,85)
Τηλαγγειεκτασίες	82 (26,97)	35 (38,04)	47 (22,17)
Σπειραματοειδή	34 (11,18)	4 (4,35)	30 (14,15)
Ακανόνιστα γραμμοειδή	14 (4,61)	2 (2,17)	12 (5,66)
Στικτά	1 (0,33)	0	1 (0,47)
Δίκην φουρκέτας	3 (0,99)	0	3 (1,42)
Πολύμορφα	14 (4,61)	0	14 (6,6)
<b>Μελαγχρωματικές δομές, n (%)</b>			
Γκριζοκύανες ωοειδείς φωλεές.	127 (41,78)	46 (50)	81 (38,21)
Πολλαπλά κοκκία	90 (29,61)	40 (43,48)	50 (23,58)
Δίκην τροχού άμαξας	24 (7,89)	15 (16,3)	9 (4,25)
Δίκην φύλλων σφενδάμου	28 (9,21)	18 (19,57)	10 (4,72)
Συγκεντρικές δομές	16 (5,26)	10 (10,87)	6 (2,83)
<b>Ένταση μελάγχρωσης, n (%)</b>			
Καμία	141 (46,38)	26 (28,26)	115 (54,25)
Ήπια (<10%)	77 (25,33)	33 (35,87)	44 (20,75)
Τμηματική (10%-50%)	42 (13,82)	18 (19,57)	24 (11,32)
Έντονη (>50%)	44 (14,47)	15 (16,3)	29 (13,68)
<b>Λευκορόδινο φόντο, n (%)</b>	211 (69,41)	71 (77,17)	140 (66,04)
<b>Διάχυτο λευκό χρώμα, n (%)</b>	11 (3,62)	1 (1,09)	10 (4,72)

<b>Λευκές λαμπερές γραμμές, n (%)</b>	123 (40,46)	25 (27,17)	98 (46,23)
<b>Πολλαπλά λευκόκίτρινα σφαιρίδια, n (%)</b>	34 (11,18)	7 (7,61)	27 (12,74)
<b>Λευκοί κύκλοι &amp; Κίτρινα κοκκία n(%)</b>	62 (20,39)	7 (7,61)	55 (25,94)
<b>Εξέλιξη, n (%)</b>			
Καμία	79 (25,99)	35 (38,04)	44 (20,75)
Διαβρώσεις	71 (23,36)	30 (32,61)	41 (19,34)
Προεξέχουσα	121 (39,8)	25 (27,17)	96 (45,28)
>90%	33 (10,86)	2 (2,17)	31 (14,62)

**Πίνακας 7. Πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση για τα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου έναντι χαμηλού κινδύνου όγκων**

	<b>p-value</b>	<b>OR</b>	<b>95% CIs</b>
<b>Αγγεία</b>			
Σπειραματοειδή	0,044	3,314	1,033-10,626
Ακανόνιστα γραμμοειδή	0,195		
<b>Ένταση μελάγχρωσης</b>			
Ήπια	<0,001	0,269	0,13-0,558
Τμηματική	0,001	0,198	0,078-0,5
Έντονη	0,037	0,313	0,105-0,934
<b>Λευκορόδινο δόντο</b>	0,021	0,369	0,158-0,862
<b>Διάχυτο λευκό χρώμα</b>	0,128		
<b>Λευκές λαμπερές γραμμές</b>	0,025	2,087	1,097-3,971
<b>Λευκοί κύκλοι &amp; Κίτρινα κοκκία</b>	0,154		
<b>Εξέλκωση</b>			
Διαβρώσεις έναντι απουσίας αυτών	0,944		
Προεξέχουσα έναντι απουσίας αυτής	0,014	2,451	1,198-5,014
>90% έναντι απουσίας	0,01	8,042	1,637-39,505

Για το τελικό μοντέλο έγινε έλεγχος κανονικότητας και καλής προσαρμογής των δεδομένων με βάση το κριτήριο Hosmer-Lemeshow. ( $p$ -value=0.47)

## ΠΙΝΑΚΕΣ Β

Πίνακας Β1. Δημογραφικά ασθενών με βασικο-ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (n=22)

<b>Ηλικία, μέση και ηλικιακό εύρος</b>	78 (52-88)
<b>Φύλο, n (%)</b>	
Ανδρες	15 (68.18)
Γυναίκες	7 (31.82)
<b>Φωτότυπος κατά Fitzpatrick, n(%)</b>	
I	0
II	9 (40.91%)
III	9 (40.91%)
IV	4 (18.18%)
<b>Πρότυπο έκθεσης στον ήλιο, n(%)</b>	22 (100%)
Επαγγελματική	11 (50%)
Λόγοι αναψυχής	11 (50%)
<b>Ιστορικό ηλιακών εγκαυμάτων*, n(%)</b>	9 (40.91%)
Ατομικό ιστορικό καρκίνου δέρματος, n(%)	6 (27.27%)
Οικογενειακό ιστορικό δερματικού καρκίνου, n(%)	2 (9.09%)
Ανοσοκατεσταλμένοι, n(%)	4 (18.18%)
Ακτινική υπερκεράτωση, n(%)	16 (72.73%)
Πολλαπλά ΒΚΚ (>1), n(%)	6 (27.27%)

\*Βαθμού II/III ηλιακά εγκαύματα <18 ετών

**Πίνακας Β2. Κλινικά χαρακτηριστικά βασικο-ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων (n=25)**

<b>Ανατομική θέση, n(%)</b>	
Κεφαλή	18 (72%)
H-zone*	7 (38.39%)
M-zone**	11 (61.11%)
Κορμός	3 (12%)
Άκρα	4 (16%)
<b>Διάμετρος, μέση τιμή σε cm</b>	1 (0.4 – 4.6)
<b>Ελκώσεις/Διαβρώσεις, n (%)</b>	
Απούσες	3 (12%)
Διαβρώσεις	4 (16%)
Εξέχουσα εξέλκωση	11 (44%)
Εξέλκωση >90%***	7 (28%)
<b>Υπέγερση, n (%)</b>	
Καμία	1 (4%)
Πλάκα	8 (32%)
Οζίδιο	16 (64%)
<b>Χρώση, n (%)</b>	
Ρόδινη	17 (68%)
Λευκή	17 (68%)
Πορτοκαλί	11 (44%)
Κυανή-μαύρη	6 (24%)
<b>Όρια, n (%)</b>	
Καλώς αφοριζόμενα	15 (60%)
Φτωχά αφοριζόμενα	10 (40%)
<b>Υπερκεράτωση, n (%)</b>	14 (56%)

\*H-zone: περι-οφθαλμική, μύτη, χείλη, προ-/οπισθο-ωτιαία, περιοχή ωτός

\*\*M-zone: μέτωπο / ζυγωματικά, τριχωτό κεφαλής

\*\*\* >90% της συνολικής επιφάνειας της βλάβης



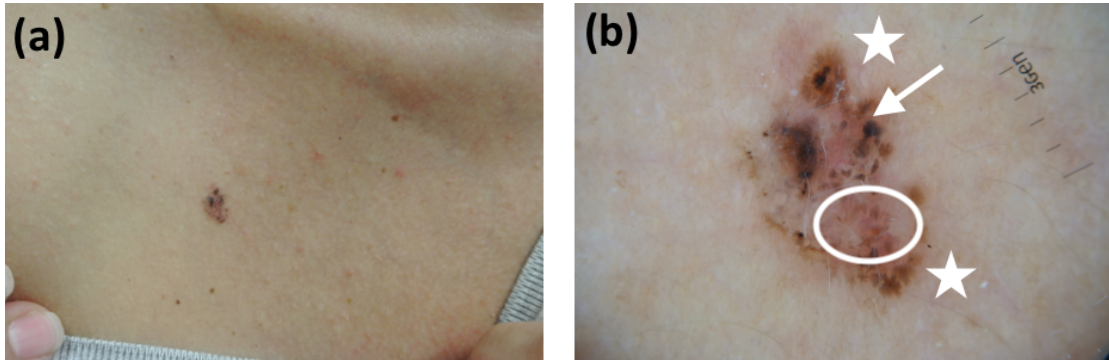
**Πίνακας Β3. Δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά βασικο-ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων (n=25)**

<b>Αγγείωση, n (%)</b>	
Απούσα	2 (8%)
Εμφανής	23 (92%)
<i>Μονόμορφη</i>	17
<i>Πολύμορφη</i>	6
<b>Αγγειακές δομές, n (%)</b>	
Διακλαδιζόμενα αγγεία	22 (88%)
Ευρυαγγείες	7 (28%)
Στικτά αγγεία	1 (4%)
Νεφροειδή αγγεία	7 (28%)
<b>Διάταξη αγγείων, n (%)</b>	
Διάχυτη	10 (40%)
Περιφερική	8 (32%)
Κεντρική	3 (12%)
Ομαδοποιημένη	2 (8%)
<b>Ελκώσεις/Διαβρώσεις, n (%)</b>	<b>18 (72%) / 4 (16%)</b>
<b>Μελάγχρωση, n (%)</b>	
Απούσα	15 (60%)
Ήπια (<10%)	5 (20%)
Εμφανής (>10%)	5 (20%)
<b>Κυανές-μαύρες ωοειδείς φολεές, n (%)</b>	10 (40%)
<b>Άλλες μελαγχρωματικές δομές, n (%)*</b>	0
<b>Λευκο-ρόδινο φόντο, n (%)</b>	15 (60%)
<b>Λευκές λαμπερές δομές, n (%)</b>	14 (56%)
<b>Κίτρινα σφαιρίδια &amp; Λευκοί κύκλοι, n (%)</b>	14 (56%)
<b>Κιτρινόλευκα κοκκία/σφαιρίδια, n (%)</b>	6 (24%)
<b>Λέπια</b>	14 (56%)
<b>Μάζες κερατίνης</b>	14 (56%)

\*Φυλλοειδείς / δίκην ακτινωτού τροχού / συγκεντρικές δομές

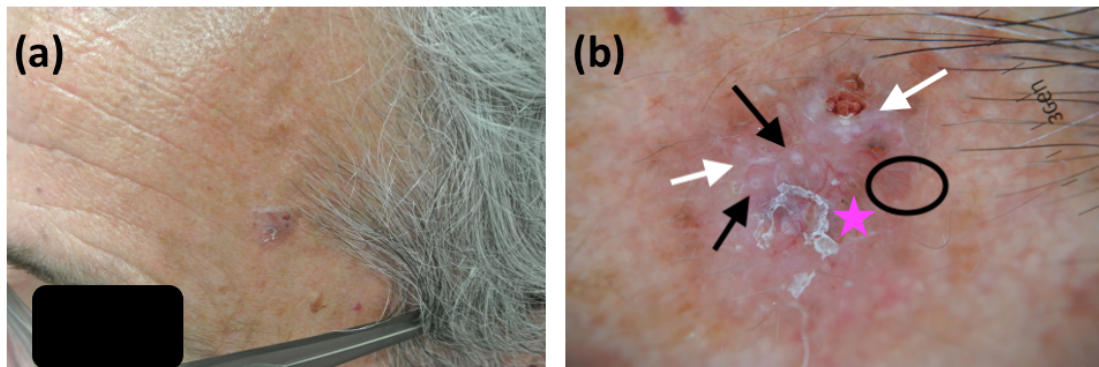
## ΛΕΖΑΝΤΕΣ – ΕΙΚΟΝΕΣ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

**Εικόνα 1**



**Εικόνα 1. (a)** Καφέ-μαύρη πλάκα στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα μίας γυναίκας 51 ετών. Η μέγιστη διάμετρος της βλάβης ήταν 0,6εκ. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε επιφανειακώς επεκτεινόμενο ΒΚΚ **(b)** Δερματοσκοπικά επιβεβαιώνονται οι παρατηρήσεις μας για χαμηλού-κινδύνου νεόπλασμα. Η μελάγχρωση αποτελεί κυρίαρχο χαρακτηριστικό στον εν λόγω όγκο με εικόνα δίκην φύλλων σφενδάμου (λευκοί αστερίσκοι), συγκεντρικές δομές (λευκοί κύκλοι) και λίγες τηλαγγειεκτασίες (λευκό βέλος).

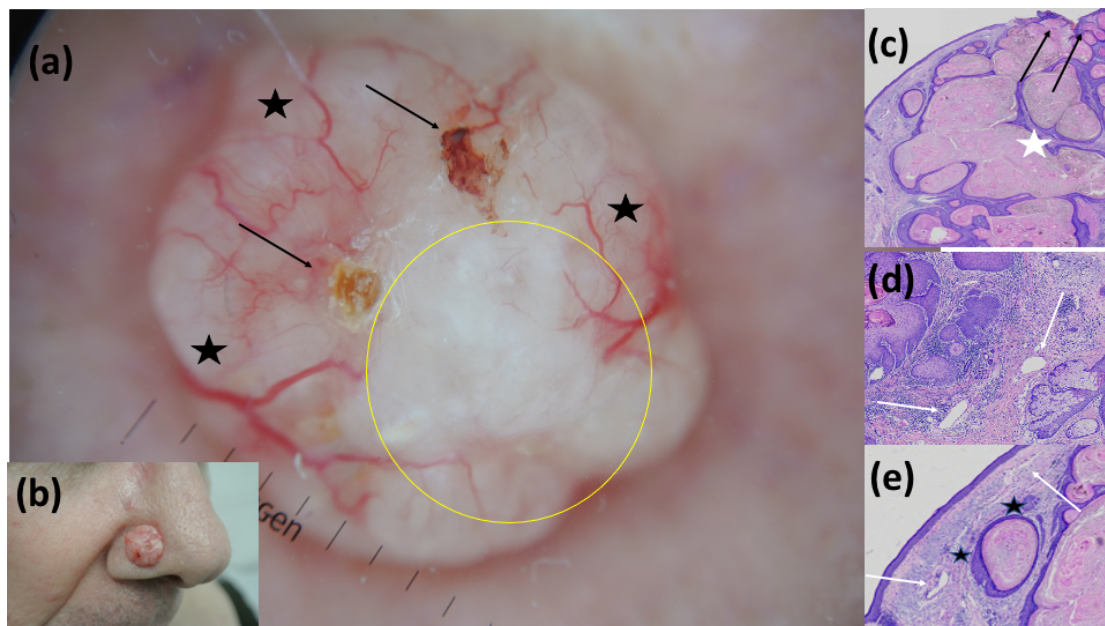
**Εικόνα 2.**



**Εικόνα 2. (a)** ρόδινο οζίδιο στην αριστερή κροταφική χώρα σε άνδρα 66 ετών με σκουρόχρωμο φωτότυπο δέρματος, μέγιστης διαμέτρου 1,3εκ. του οποίου η ιστολογική εξέταση ανέδειξε μικτού τύπου ΒΚΚ (οζώδες και μετατυπικό). Εξαιτίας του μεγάλους και της ανατομικής εντόπισης της βλάβης αντιμετωπίστηκε θεραπευτικά σαν υψηλού κινδύνου για τοπική υποτροπή όγκος. **(b)** Δερματοσκοπική αξιολόγηση ήταν σύμφωνη με τον ιστολογικό υπότυπο. Διαπιστώθηκε ένας συνδυασμός από διακλαδιζόμενα (ροζ αστερίσκοι) και αγγεία τύπου φουρκέτας (μαύροι κύκλοι). Λευκοί λαμπεροί γραμμοειδείς σχηματισμοί (λευκά βέλη) ήταν επίσης εμφανείς στην επιφάνεια της βλάβης. Τέλος, κατά την δερματοσκόπηση παρατηρήθηκαν επίσης λευκοί περιθυλακικοί κύκλοι σε συνδυασμό με κίτρινα σφαιρίδια (μαύρα βέλη)

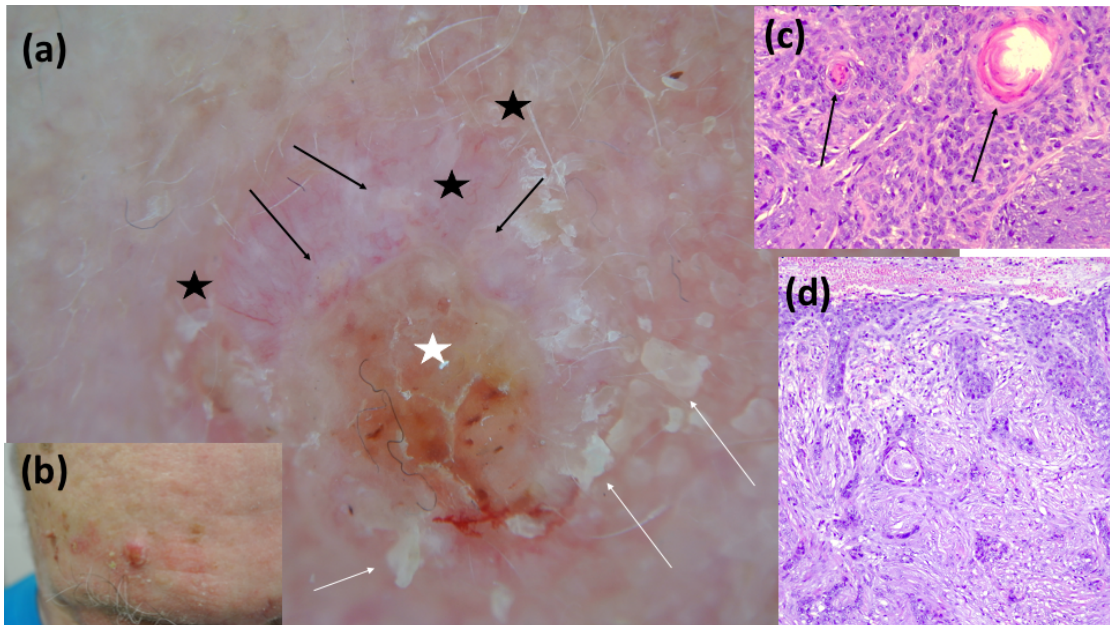
## Λεζάντες Β

Εικόνα Β1.



**ΕΙΚΟΝΑ Β1.** (a) ΒΑΚ το οποίο δερματοσκοπικά εμφανίζει μονόμορφα, καλώς εστιασμένα αγγεία (μαύροι αστερίσκοι), διαβρώσεις (μαύρα βέλη) και ένα διάχυτο λευκό φόντο μαζί με λευκο-κίτρινες σφαιροειδείς δομές (κίτρινος κύκλος). (b) Όγκος που αναπτύσσεται επί της δεξιάς πλάγιας επιφάνειας της ρινός. (c) Τα πορτοκαλί σφαιρίδια στη δερματοσκοπική εικόνα αντιστοιχούν ιστολογικά σε επιφανειακές διαβρώσεις (μαύρα βέλη). Η διάχυτη λευκή χρώση προέρχεται από εκτεταμένη κερατινοποίηση (λευκός αστερίσκος), [Hematoxylin-Eosin (H-E), original magnification x5] (d) Τα διακλαδιζόμενα αγγεία στη δερματοσκόπηση αντιστοιχούν σε διαφορετικής διαμέτρου αγγεία ιστολογικά (λευκά βέλη). (H-E, original magnification x10) (e) Τα δερματοσκοπικά λευκο-κίτρινα σφαιρίδια συσχετίζονται με ινωτικές αντιδράσεις του στρώματος (μαύροι αστερίσκοι), (H-E, original magnification x10).

## Εικόνα Β2.



**ΕΙΚΟΝΑ Β2.** (a) Η δερματοσκόπηση αποκαλύπτει ένα ΒΑΚ με ξεκάθαρα κριτήρια ΑΚΚ, όπως τα κιτρινωπά σφαιρίδια που περιβάλλονται από λευκές κυκλικές δομές (μαύρα βέλη), λευκά λείπια (λευκά βέλη), πολύμορφα αγγεία (μαύροι αστερίσκοι) και κεντρική εξέλκωση (λευκός αστερίσκος) (b) Η βλάβη αναπτύσσεται στη δεξιά πλάγια επιφάνεια του μετώπου. (c) Τα λευκο-κίτρινα σφαιρίδια συσχετίζονται με εστίες κερατινοποίησης ιστολογικά (μαύρα βέλη). (H-E, original magnification x20) (d) Κιτρινωπές εφελκίδες και αιμορραγικά σφαιρίδια στη δερματοσκόπηση (λευκός αστερίσκος, a) αντιστοιχούν σε εξελκωμένη επιδερμίδα, η οποία καλύπτεται από εφελκίδες ιστολογικά (H-E, original magnification x10).

## ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ (SUPPLEMENTARY MATERIAL)

Πίνακας S1. Ορισμός δερματοσκοπικών όρων και κριτηρίων<sup>188, 201</sup>

<b>Αγγείωση*</b>	Η παρουσία αγγειακών δομών
Καμία / Εμφανής <50% / Κυρίαρχη ≥50% (με βάση τη συνολική επιφάνεια βλάβης)	
<b>Αγγεία</b>	Ρόδινες-κόκκινες αγγειακές δομές
Διακλαδιζόμενα	Καλώς εστιασμένα, ζωηρά ερυθρά, δίκην κλαδιών δέντρου αγγεία
Ευρυαγγείες	Βραχέα, λεπτά, γραμμοειδή αγγεία με πολύ λίγες διακλαδώσεις
Σπειραματοειδή	Αγγεία δίκην νεφροειδούς σπειράματος
Γραμμοειδή	Οφιοειδή αγγεία ακανόνιστα σε σχήμα και εύρος
Στικτά	Αγγεία δίκην κουκίδων διατασσόμενα σχετικά κοντά μεταξύ τους
Φουρκέτες	Καμπυλωτά αγγεία
Πολύμορφα	Συνδυασμός ≥2 διαφορετικών τύπων αγγείων
<b>Διαβρώσεις / Εξελκώσεις*</b>	Απώλεια της επιδερμίδας που εκδηλώνεται με πορτοκαλί-μαύρες εφελκίδες
Καμία / Διαβρώσεις / Προεξέχουσες <90% / >90% (με βάση τη συνολική επιφάνεια βλάβης)	
<b>Μελάγχρωση*</b>	Η παρουσία μελαγχρωματικών δομών
Καμία / Ήπια <10% / Μερική 10-50% / Έντονη >50% (με βάση τη συνολική επιφάνεια βλάβης)	
Μπλε-γκρι ωοειδείς φωλεές/σφαιρίδια	Ωοειδείς, καλώς περιγεγραμμένες, εμφανείς μπλε-γκρι σφαιροειδείς δομές
Μπλε-γκρι κοκκία	Δίκην κεφαλής καρφίτσας στενά διατασσόμενα μπλε-γκρι κοκκία
Δομές δίκην ακτινωτού τροχού	Καλώς περιγεγραμμένες ακτινωτές προσεκβολές που συναντώνται σε ένα πιο σκουρόχρωμο σφαιροειδές κέντρο (ανοιχτό προς σκούρο καφέ/μαύρο/μπλε-γκρι)
Φυλλοειδείς δομές (δίκην σφενδάμου)	Περιφερικές ανοιχτόχρωμες καφέ προς κυανές βολβοειδείς προσεκβολές που προσομοιάζουν με φύλλα σφενδάμου

**Πίνακας S2. Χαρακτηριστικά μονήρων και πολλαπλών ΒΚΚ, n=304**

	<b>Σύνολο (n=304)</b>	<b>Μονήρη (n=172)</b>	<b>Πολλαπλά (n=132)</b>
<b>Αριθμός ασθενών, <u>n=225</u> (%)</b>	225 (100)	172 (76,44)	53 (23,56)
<b>Αριθμός ΒΚΚ, n(%)</b>	304 (100)	172 (56,57)	132 (43,43)
<b>Αριθμός όγκων ανά ασθενή, <u>n=53</u> (%)</b>			
<b>2</b>			38 (71,69)
<b>3</b>			9 (17)
<b>4</b>			3 (5,6)
<b>≥ 5</b>			3 (5,6)
<b>Ανατομική εντόπιση, n(%)</b>			
Κεφαλή/τράχηλος	223 (73,36)	128 (74,42)	95 (71,97)
Κορμός	58 (19,08)	33 (19,19)	25 (18,94)
Άκρα	23 (7,57)	11 (6,4)	12 (9,09)
<b>Διάμετρος, διάμεση τιμή (εύρος) cm</b>	0.9 (0,2 – 12,3)	0.95 (0,3-12,3)	0.85 (0,2-7,2)
<b>Κίνδυνος για τοπική υποτροπή και μετάσταση, n(%)</b>			
Χαμηλού κινδύνου	92 (30,26)	46 (26,74)	46 (34,85)
Υψηλού κινδύνου	212 (69,74)	126 (73,26)	86 (65,15)
<b>Ιστοπαθολογία</b>			
<b>Ήπιο πρότυπο ανάπτυξης, n(%)</b>	224 (73,68)	122 (70,93)	102 (77,27)
Οζώδες	175 (78,13)	96 (78,68)	79 (77,45)
Επιφανειακό	49 (21,87)	26 (21,32)	23 (22,55)
<b>Επιθετικό πρότυπο ανάπτυξης, n(%)</b>	80 (26,32)	50 (29,07)	30 (22,73)
Διηθητικό	42 (13,82)	25 (14,53)	17 (12,88)
Σκληροδερμοειδές	1 (0,33)	1 (0,58)	0
Βασικο-ακανθοκυτταρικό	14 (4,61)	10 (5,81)	4 (3,03)
Μικρο-οζώδες	2 (0,66)	0	2 (1,52)
Μικτοί τύποι	21 (6,91)	14 (8,14)	7 (5,3)

**Πίνακας S3. Μονοπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση των κλινικών χαρακτη-  
ριστικών υψηλού Vs. Χαμηλού κινδύνου ΒΚΚ**

	<b>p-value</b>	<b>OR</b>	<b>95% CIs</b>
<b>Όρια</b>	<0,001	3,514	1,867-6,615
<b>Εξελεκώσεις</b>			
Διαβρώσεις Vs τίποτα	0,33		
Προεξέχουσες Vs τίποτα	<0,001	3,782	2,039-7,015
>90% vs τίποτα	<0,001	14,184	3,237-62,153
<b>Ρόδινο χρώμα</b>	0,417		
<b>Κλινική εικόνα</b>			
Επηρμένο vs επίπεδο	0,001	4,5	1,92-10,546
Οζώδες vs επίπεδο	<0,001	5,708	2,633-12,375
<b>Λευκό χρώμα</b>	<0,001	3,067	1,809-5,202
<b>Μπλε-μαύρο χρώμα</b>	0,001	0,433	0,262-0,715
<b>Μελάγχρωση</b>			
Ήπια Vs τίποτα	0,006	0,38	0,192-0,752
Μερική vs τίποτα	0,032	0,443	0,211-0,933
Έντονη vs τίποτα	0,31		

**Πίνακας S4. Μονοπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση των δερματοσκοπικών χαρακτηριστικών υψηλού Vs. Χαμηλού κινδύνου ΒΚΚ**

	<b>p-value</b>	<b>OR</b>	<b>95% CIs</b>
<b>Αγγείωση</b>	0,394		
<b>Αγγεία</b>			
Διακλαδιζόμενα	0,002	2,52	1,394-4,555
Ευρυαγγείες	0,005	0,464	0,273-0,789
Σπειραματοειδή	0,008	4,24	1,446-12,449
Γραμμοειδή ακανόνιστα	0,115		
Στικτά	N/A		
Φουρκέτες	N/A		
Πολύμορφα	N/A		
<b>Μελαγχρωματικές δομές</b>			
Μπλε-γκρι ωσειδή σφαιρίδια	0,056	0,618	0,377-1,013
Πολλαπλά κοκκία	0,001	0,401	0,239-0,675
Δίκην ακτινωτού τροχού	0,001	0,228	0,096-0,542
Φυλλοειδείς	<0,001	0,204	0,09-0,461
Συγκεντρικές	0,007	0,239	0,084-0,678
<b>Ένταση μελάγχρωσης</b>			
Ήπια	<0,001	0,301	0,162-0,561
Μερική	0,002	0,301	0,143-0,635
Έντονη	0,032	0,437	0,205-0,93
<b>Λευκο-ρόδινο φόντο</b>	0,054	0,575	0,327-1,011
<b>Διάχυτο λευκό χρώμα</b>	0,096	5,816	0,731-46,252
<b>Λευκές λαμπερές γραμμές</b>	0,002	2,304	1,352-3,925
<b>Πολλαπλά λευκο-κίτρινα σφαιρίδια</b>	0,193		
<b>Λευκοί κύκλοι &amp; Κίτρινα κοκκία/σφαιρίδια</b>	0,038	3,199	1,065-9,605
<b>Εξέλκωση</b>			
Διαβρώσεις vs τίποτα	0,8		
Προεξέχουσες vs τίποτα	<0,001	3,055	1,635-5,707
>90% vs. τίποτα	0,001	12,33	2,759-55,104

N/A: Non-applicable



**Πίνακας S5. Δερματοσκοπικά ευρήματα σε μονήρη και πολλαπλά ΒΚΚ**

	<b>Σύνολο (n=304)</b>	<b>Μονήρη (n=172)</b>	<b>Πολλαπλά (n=132)</b>
<b>Αγγείωση, n (%)</b>			
Καμία	32 (10,53)	21 (12,21)	11 (8,33)
Εμφανείς	219 (72,04)	110 (63,95)	109 (82,58)
Κυρίαρχη	53 (17,43)	41 (23,84)	12 (9,09)
<b>Αγγεία, n (%)</b>			
Διακλαδιζόμενα	247 (81,25)	138 (80,23)	109 (82,58)
Ευρυαγγείες	82 (26,97)	49 (28,49)	33 (25)
Σπειραματοειδή	34 (11,18)	18 (10,47)	16 (12,12)
Γραμμοειδή ακανόνιστα	14 (4,61)	7 (4,07)	7 (5,3)
Στικτά	1 (0,33)	1 (0,58)	0
Φουρκέτες	3 (0,99)	3 (1,74)	0
Πολύμορφα	14 (4,61)	10 (5,81)	4 (3,03)
<b>Μελαγχρωματικές δομές, n (%)</b>			
Μπλε-γκρι ωοειδή σφαιρίδια	127 (41,78)	72 (41,86)	55 (41,67)
Πολλαπλά κοκκία	90 (29,61)	50 (29,07)	40 (30,3)
Δίκην ακτινωτού τροχού	24 (7,89)	12 (6,98)	12 (9,09)
Φυλλοειδείς	28 (9,21)	16 (9,3)	12 (9,09)
Συγκεντρικές	16 (5,26)	12 (6,98)	4 (3,03)
<b>Ένταση μελάγχρωσης, n (%)</b>			
Καμία	141 (46,38)	82 (47,67)	59 (44,7)
Ήπια	77 (25,33)	41 (23,84)	36 (27,27)
Μερική	42 (13,82)	26 (15,12)	16 (12,12)
Έντονη	44 (14,47)	23 (13,37)	21 (15,91)
<b>Λευκορόδινο φόντο, n (%)</b>	211 (69,41)	120 (69,77)	91 (68,94)
<b>Διάχυτο λευκό χρώμα, n (%)</b>	11 (3,62)	7 (4,07)	4 (3,03)
<b>Λευκές λαμπερές γραμμές, n (%)</b>	123 (40,46)	89 (51,74)	34 (25,76)
<b>Πολλαπλά λευκοκίτρινα σφαιρίδια, n (%)</b>	34 (11,18)	28 (16,28)	6 (4,55)
<b>Λευκοί κύκλοι και Κίτρινα σφαιρίδια, n(%)</b>	62 (20,39)	42 (24,41)	19 (14,4)
<b>Εξελεκώσεις, n (%)</b>			
Καμία	79 (25,99)	40 (23,26)	39 (29,55)
Διαβρώσεις	71 (23,36)	40 (23,26)	31 (23,48)
Προεξέχουσες	121 (39,8)	69 (40,12)	52 (39,39)
>90%	33 (10,86)	23 (13,37)	10 (7,58)

**Πίνακας S6. Δερματοσκοπικά ευρήματα σε ιστολογικά επιθετικούς υπότυπους ΒΚΚ (n=80)**

	<b>Ιστολογικά επιθετικοί υπότυποι ΒΚΚ (n=80)</b>	<b>Υψηλού κινδύνου (n=212)</b>
<b>Αγγείωση, n (%)</b>		
Καμία	9 (11,25)	19 (8,96)
Εμφανείς	60 (75)	156 (73,58)
Κυρίαρχη	11 (13,75)	37 (17,45)
<b>Αγγεία, n (%)</b>		
Διακλαδιζόμενα	69 (86,25)	182 (85,85)
Ευρυαγγείες	23 (28,75)	47 (22,17)
Σπειραματοειδή	15 (18,75)	30 (14,15)
Γραμμοειδή ακανόνιστα	8 (10)	12 (5,66)
Στικτά	1 (1,25)	1 (0,47)
Φουρκέτες	1 (1,25)	3 (1,42)
Πολύμορφα	9 (11,25)	14 (6,6)
<b>Μελαγχρωματικές δομές, n (%)</b>		
Μπλε-γκρι ωσειδή σφαιρίδια	23 (28,75)	81 (38,21)
Πολλαπλά κοκκία	15 (18,75)	50 (23,58)
Δίκην ακτινωτού τροχού	0	9 (4,25)
Φυλλοειδείς	0	10 (4,72)
Συγκεντρικές	0	6 (2,83)
<b>Ένταση μελάγχρωσης, n (%)</b>		
Καμία	49 (61,25)	115 (54,25)
Ήπια	18 (22,5)	44 (20,75)
Μερική	5 (6,25)	24 (11,32)
Έντονη	8 (10)	29 (13,68)
<b>Λευκορόδινο φόντο, n (%)</b>		
50 (62,5)		140 (66,04)
<b>Διάχυτο λευκό χρώμα, n (%)</b>		
8 (10)		10 (4,72)
<b>Λευκές λαμπερές γραμμές, n (%)</b>		
45 (56,25)		98 (46,23)
<b>Πολλαπλά λευκοκίτρινα σφαιρίδια, n (%)</b>		
11 (13,75)		27 (12,74)
<b>Λευκοί κύκλοι και Κίτρινα σφαιρίδια, n(%)</b>		
24 (30)		55 (25,94)
<b>Εξελκώσεις, n (%)</b>		
Καμία	10 (12,5)	44 (20,75)
Διαβρώσεις	12 (15)	41 (19,34)
Προεξέχουσες	37 (46,25)	96 (45,28)
>90%	21 (26,25)	31 (14,62)

**Πίνακας S7. Ιστολογικά επιθετικοί υπότυποι ΒΚΚ, n=80 (%)**

<b>Διηθητικά</b>	<b>Σκληροδερμοειδή</b>	<b>Βασικο- ακανθοκυτταρικά</b>	<b>Μικρο- οζώδη</b>	<b>Μικτοί τύποι</b>
42 (52.5%)	1 (1.25%)	14 (17.5)	2 (2.5%)	21 (26.25%)

## ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΓΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΜΕΛΕΤΗ

Ο/Η κάτωθι υπογεγραμμέν-ος/-η

.....του.....

δηλώνω υπεύθυνα πως δέχομαι τα ιατρικά μου στοιχεία να χρησιμοποιηθούν για τους σκοπούς της «Μελέτης συσχέτισης επιδημιολογικών, κλινικών, δερματοσκοπικών χαρακτηριστικών και ιστοπαθολογικών κριτηρίων του Βασικοκυτταρικού Καρκινώματος δέρματος» της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων του ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ» και υπεύθυνο ερευνητή τον κο Δημήτριο Σγούρο, Δερματολόγο – Αφροδισιολόγο, Πανεπιστημιακό Υπότροφο.

Υπογραφή

Αθήνα, ..... / ..... / 20....

## ADDENDUM

Συμπληρωματικό υλικό βιογραφικού Δημητρίου Κ Σγούρου  
(επικαιροποίηση : Οκτώβριος 2021)

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Theotokoglou S, **Sgouros D**, Theodoropoulos K, Syrmali A, Polyderas G, Katoulis A. Female patient with two simultaneous giants facial basal cell carcinomas demonstrates a positive response to vismodegib as a monotherapy. **Indian J Dermatol 2021** (accepted publication, 8-8-2021)
2. **Sgouros D**, Routsis E, Almpanis Z, Korogiannos A, Katoulis A. Dermatoscopic features of a metastatic eccrine porocarcinoma arising on lymphedema. **Dermatol Pract Concept 2021** (accepted publication, 15-9-2021)

## ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. «Ακμή και Μικροβίωμα.» Συνέδριο Δερματικές Παθήσεις 2021 (Παρόν, Παρελθόν και Μέλλον), Αθήνα, Σεπτέμβριος 2021
2. «Νέες επιλογές στην αντιμετώπιση της ήπιας έως μέτριας βαρύτητας ακμής. Η θέση προϊόντων με σαλικυλικό οξύ στην τοπική θεραπεία.» Συνέδριο Δερματικές Παθήσεις 2021 (Παρόν, Παρελθόν και Μέλλον), Αθήνα, Σεπτέμβριος 2021
3. «Πως θα περιγράψω δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά μιας αλλοίωσης: διαδραστικό με χρήση εικόνων.» 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Δερματοσκόπησης (ΕΛΕΔΕ), Θεσσαλονίκη, Σεπτέμβριος 2021
4. «ΙΦΝΕ Δέρμα & Οφθαλμοί, από την πλευρά του Δερματολόγου» Διαδραστική Προσέγγιση Ασθενών με ΙΦΝΕ. Κλινικά Περιστατικά. Αθήνα, Σεπτέμβριος 2021