



Aleksandrs Derjabo

**SEJAS, GALVAS
UN KAKLA ĀDAS
BAZĀLO ŠŪNU
VĒŽA ĀRSTĒŠANA**

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – onkoloģija

Rīga, 2014



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Aleksandrs Derjabo

SEJAS, GALVAS UN KAKLA
ĀDAS BAZĀLO ŠŪNU
VĒŽA ĀRSTĒŠANA

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – onkoloģija

Rīga, 2014

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centrā (RAKUS LOC). Pētījums apstiprināts ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas lēmumu 2010. gada 23. septembrī.

Darba zinātniskā vadītāja:

Dr. habil. med. profesore **Ingrīda Čēma**,
Rīgas Stradiņa universitāte (Latvija)

Oficiālie recenzenti:

Dr. habil. med. profesors **Andrejs Skaģers**,
Rīgas Stradiņa universitāte (Latvija)

Dr. med. asociētais profesors **Jānis Eglītis**,
Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca (RAKUS),
Latvijas Onkoloģijas centrs (Latvija)

Dr. med. profesore **Skaidra Valiukeviciene**,
Lietuvas Veselības zinātņu universitāte, Kauņa (Lietuva)

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2014. gada 02. decembrī plkst. 15.00 Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Senāta zālē.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



Promocijas darbs izstrādāts ar Eiropas sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu, vienošanās Nr. 2009/0147/1DP/ 1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009.

Promocijas padomes sekretārs:

Dr. med. **Arvīds Irmejs**

SATURS

IEVADS	5
1. METODES UN MATERIĀLI	10
1.1. Pētījuma tips, ētikas komisijas atļauja	10
1.2. Pētījuma uzbūve	10
1.3. Pētījuma izlases veidošana	12
1.4. Pētījuma metožu apraksts	12
1.5. Statistiskās analīzes procedūra.....	13
2. REZULTĀTI.....	15
2.1. Pētījuma izlases raksturojums.....	15
2.2. BŠV recidivēšanas īpatnību analīze.....	15
2.3. Dažādu sejas, galvas un kakla BŠV ārstēšanas metožu efektivitātes analīze	18
2.3.1. BŠV recidīvu biežuma likumsakarību noteikšana atkarībā no dažādām ārstēšanas metodēm un saistībā ar audzēja dažādiem faktoriem.....	18
2.3.2. BŠV recidīvu biežuma salīdzinošā analīze dažādu ārstēšanas metožu gadījumā saistībā ar audzēja klīniski morfoloģisko formu, izmēru un precīzu audzēja anatomisko lokalizāciju.....	20
2.3.3. Prognostiskās BŠV recidīvu biežuma īpašības saistībā ar dažādām ārstēšanas metodēm, audzēja klīniski morfoloģisko formu, izmēru, precīzi norādītu anatomisko lokalizāciju un pacientu demogrāfiskajiem datiem.....	21
2.3.4. Dažādu BŠV ārstēšanas metožu kopsavilkuma analīze.....	22

2.4. Dažādu ārstēšanas metožu efektivitātes salīdzinošā analīze saistībā ar ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpi	24
3. DISKUSIJA.....	26
3.1. Sejas, galva un kakla BŠV klīniskās ainas un recidivēšanas īpatnību analīze	26
3.2. Sejas, galvas un kakla BŠV ārstēšanas metodes	29
3.3. Sejas, galvas un kakla BŠV ķirurģiskas ārstēšanas iespējas.....	30
3.4. Staru terapijas iespējas sejas, galvas un kakla BŠV ārstēšanā.....	32
3.5. Lāzerķirurģijas iespējas sejas, galvas un kakla BŠV ārstēšanā	34
3.6. Kriodestrukcijas iespējas sejas, galvas un kakla BŠV ārstēšanā	36
3.7. Ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpe	38
3.8. Iespējamā rezultātu ekstrapolācija citām ārstēšanas metodēm BŠV ārstēšanai	40
3.9. Attīstības perspektīvas un tālāko pētījumu iespējas	41
3.10. Pētījuma ierobežojumi.....	42
4. SECINĀJUMI	43
5. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS.....	45
6. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU.....	46
Publikācijas (zinātniskie raksti) par pētījuma tēmu	46
Konferenču tēzes par pētījuma tēmu	47
Ziņojumi kongresos un konferencēs.....	48
7. IZMANTOTĀ LITERATŪRA.....	50
PATEICĪBAS.....	54

IEVADS

Ādas vēzis ir viena no biežāk sastopamajām vēža formām [1–5].

Bazālo šūnu vēzis (BŠV) ir visbiežāk sastopamais ļaundabīgais ādas audzējs kā Latvijā, tā arī pasaulē [6, 7]. BŠV ir lēni augošs, lokāli invazīvs ļaundabīgs epidermāls ādas audzējs, kas reti metastāzē [7, 8]. Mirstību izraisa plaši sejas, galvas vai kakla audu bojājumi, skarot dzīvībai svarīgos asinsvadus un orgānus [9, 10].

Pēdējos gados vērojams saslimstības pieaugums ar BŠV – ādas vēža pacientu vidū šī audzēja īpatsvars ir sasniedzis 5–10% [7]. Līdz šim BŠV vienmēr uzskatīja par vecāka gadagājuma cilvēku slimību, tomēr pēdējā laikā ir ievērojami pieaudzis darbaspējas vecumā esošo pacientu skaits, kuriem ir svarīga ne tikai audzēja izārstēšana, bet arī kosmētiskais rezultāts, kas var ietekmēt pacientu sociālo rehabilitāciju [4, 11–13].

BŠV galvenās īpatnības ir bieži recidīvi, ilgstoša attīstība, lokalizācija tādās kosmētiski nozīmīgās vietās kā piere, vaigi, deguns, lūpas, acs plakstiņi, auss, galvas matainā daļa un kakls. Minētās lokalizācijas ir sastopamas 80–90% gadījumu [7, 14]. Vairākkārtīgi recidīvi ir viena no galvenajām problēmām BŠV pacientu ārstēšanā. Lielākoties recidīvi veidojas 0,5–3 gadus pēc pabeigtas ārstēšanas [15, 16]. Tomēr dažos gadījumos recidīvi ir novēroti arī pēc 5–10 gadiem [3, 17, 18]. Primāro audzēju recidīvu biežums ir atkarīgs no ārstēšanas veida un ir sastopams 1–28% gadījumu, atkārtota recidivēšana iepriekšējā recidīva vietā – 4,8–42,8% gadījumu [2, 3, 9, 17–24]. Problēmas būtība ārstēšanas metodes izvēlē ir tā, ka neviena no ārstēšanas metodēm nespēj nodrošināt 100% izārstēšanu. Pēc dažādu autoru datiem, dažādu ārstēšanas veidu gadījumos recidīvu biežums ir atšķirīgs [25–30].

Pēdējo desmit gadu laikā ar ādas vēzi slimajiem pacientiem ļoti svarīgs ir arī dzīves kvalitātes jautājums. Ir pierādīts, ka visi sejas ādas BŠV neatkarīgi

no klīniskās formas var izraisīt dažādu pakāpju ādas kosmētisku defektu. Šie vizuālie defekti ietekmē slimnieku dzīves kvalitāti, būtiski iespaido viņu psihisko stāvokli un var izraisīt psihopatoloģiskas reakcijas [31]. Psihiski robežstāvokļi ir konstatēti 82% bazālo šūnu ādas vēža pacientu [32]. Psihiskā stāvokļa izmaiņas būtiski ietekmē ļaundabīgā audzēja ārstēšanas procesa norisi, sociālo rehabilitāciju, nodarbinātību un dzīves kvalitāti kopumā [31–33].

Tādējādi biežā saslimstība, biežie recidīvi un lokalizācija sejas, galvas vai kakla ādā, kā arī kosmētiskie defekti, kas pasliktina pacienta dzīves kvalitāti un var izraisīt psihiskā stāvokļa izmaiņas, rada nepieciešamību izvēlēties efektīvāku un arī kosmētiski piemērotāku ārstēšanas metodi [3, 34–36].

Aktuāls un sarežģīts ir jautājums par optimālās metodes izvēli apmierinoša kosmētiskā rezultāta ieguves nolūkā, ņemot vērā nepieciešamību radikāli atbrīvoties no jaunveidojumiem un panākt noturīgu klīnisko efektu.

Promocijas darba mērķis

Noteikt sejas, galvas un kakla bazālo šūnu vēža dažādu ārstēšanas metožu efektivitāti atbilstoši audzēja klīniski morfoloģiskajām formām, izmēriem un precīzi norādītām anatomiskajām lokalizācijām, ka arī salīdzināt sejas, galvas un kakla bazālo šūnu vēža dažādu ārstēšanas metožu efektivitāti atbilstoši ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpei.

Promocijas darba uzdevumi

Uzdevumu veikšana balstās uz vairāk nekā 5 gadu novērojumu datiem.

1. Analizēt bazālo šūnu vēža klīniskās ainas un recidivēšanas īpatnības.
2. Salīdzināt četru ārstēšanas metožu (operāciju, staru terapiju, lāzerķirurģiju un kriodestrukciju) efektivitāti atkarībā no recidīva veidošanās.
3. Analizēt recidīvu veidošanos pēc operācijas, staru terapijas, lāzerķirurģijas un kriodestrukcijas atbilstoši primārā ļaundabīgā

audzēja klīniski morfoloģiskajai formai, izmēram, precīzi norādītai anatomiskajai lokalizācijai.

4. Noteikt operācijas, staru terapijas, lāzerķirurģijas un kriodestrukcijas izmantošanu ierobežojošos faktoros.
5. Novērtēt un salīdzināt dažādu ārstēšanas metožu efektivitāti vairāk nekā 5 gadus ilgas bezrecidīva gaitas gadījumos, ņemot vērā ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpi.
6. Izstrādāt rekomendācijas bazālo šūnu vēža optimālas ārstēšanas metodes izvēlei atbilstoši audzēja klīniski morfoloģiskajām formām, izmēriem, precīzi norādītām anatomiskajām lokalizācijām, pacienta vecumam, dzimumam un ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpei.

Promocijas darba zinātniskā novitāte

Pirmo reizi veikta:

1. Kompleksa sejas, galvas un kakla bazālo šūnu vēža ārstēšanas metožu efektivitātes salīdzinošā analīze pēc vairāk nekā 5 gadus ilgas novērošanas.
2. Kompleksa salīdzinošā dažādu bazālo šūnu vēža klīniski morfoloģisko formu ar precīzi norādītu anatomisko lokalizāciju un izmēru ārstēšanas metožu analīze.
3. Ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpes nozīmes salīdzinošā analīze pēc sejas, galvas un kakla bazālo šūnu vēža ārstēšanas vairāk nekā 5 gadu ilgā bezrecidīva novērošanas periodā.

Promocijas darba praktiskā novitāte

Pētījumā iegūtie rezultāti dod iespēju izstrādāt ārstēšanas algoritmu atbilstoši audzēja klīniski morfoloģiskajām formām, izmēram un precīzi norādītai anatomiskajai lokalizācijai. Izstrādāto ārstēšanas algoritmu un

unificēto ādas vēža slimnieka klīnisko karti var rekomendēt lietošanai dermatologu, ķirurgu un onkologu ambulatorajā praksē.

Aizstāvēšanai izvirzītā hipotēze

Noteiktu sejas, galvas un kakla bazālo šūnu vēža klīniski morfoloģisko formu, izmēra un precīzi norādītas lokalizācijas gadījumā tādas alternatīvas ārstēšanas metodes kā staru terapija, lāzerķirurģija, kriodestrukcija ir tikpat efektīvas kā tradicionālā ārstēšanas metode – operācija. Turklāt alternatīvās ārstēšanas metodes dod iespēju iegūt mazāk izteiktu ādas kosmētisko defektu (rētu).

Promocijas darba veikšanas laiks un vieta

Promocijas darbs veikts laikā no 2010. gada novembra līdz 2013. gada septembrim. Darbs izstrādāts SIA “Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” Latvijas Onkoloģijas centrā.

Personīgais ieguldījums

Literatūras avotu un pasaules pētījumu rezultātu analīze, pētījuma dizaina izstrādāšana un saskaņošana RSU Ētikas komitejā, pacientu medicīnas dokumentācijas atlase, medicīnas datu sistematizācija saskaņā ar izvēlētajiem indikatoriem, pacienta kārtējā veselības stāvokļa kontrole, iegūto rezultātu analīze, promocijas darba materiālu apkopojums, praktisko rekomendāciju izstrāde, publikāciju, tēžu un promocijas darba rakstīšana.

Promocijas darba apjoms un struktūra

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā. Promocijas darba sadaļas: ievads, literatūras apskats, materiāli un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi un izmantotās literatūras saraksts. Darba apjoms ir 138 lappuses. Darbā ir 39 tabulas, 13 attēli un 5 pielikumi. Vērēs iekļauti 235 nosaukumi.

Ētikas komitejas atļauja

Pētījums ir apstiprināts Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejā
2010. gada 23. septembrī (1. pielikums).

1. METODES UN MATERIĀLI

1.1. Pētījuma tips, ētikas komisijas atļauja

Pētījuma tips – retrospektīvs. Pētījums ir apstiprināts ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas lēmumu 2010. gada 23. septembrī (1. pielikums)

1.2. Pētījuma uzbūve

Pētījumam ir divas daļas: **1. daļa** – sejas, galvas un kakla bazālo šūnu vēža dažādu ārstēšanas metožu efektivitātes analīze, ņemot vērā recidīva veidošanos (novērošana ilgst vairāk nekā 5 gadus pēc ārstēšanas) (turpmāk darbā “recidīvu analīze”); **2. daļa** – sejas, galvas un kakla bazālo šūnu vēža dažādu ārstēšanas metožu efektivitātes analīze, ņemot vērā ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpi (turpmāk – “rētas analīze”), ja vairāk nekā 5 gadu novērošanas periodā pacientam netika konstatēts sejas, galvas un kakla BŠV recidīvs.

Pētījuma 1. posms: pētījuma izlases veidošana: medicīniskās dokumentācijas atlase pēc noteiktiem kritērijiem laika periodā no 01.01.2000. gada līdz 31.12.2005. gadam.

Pētījuma 2. posms: darbs ar pētījumam atlasīto medicīnisko dokumentāciju: medicīnas datu sistematizācija, saskaņā ar izvirzītajiem indikatoriem.

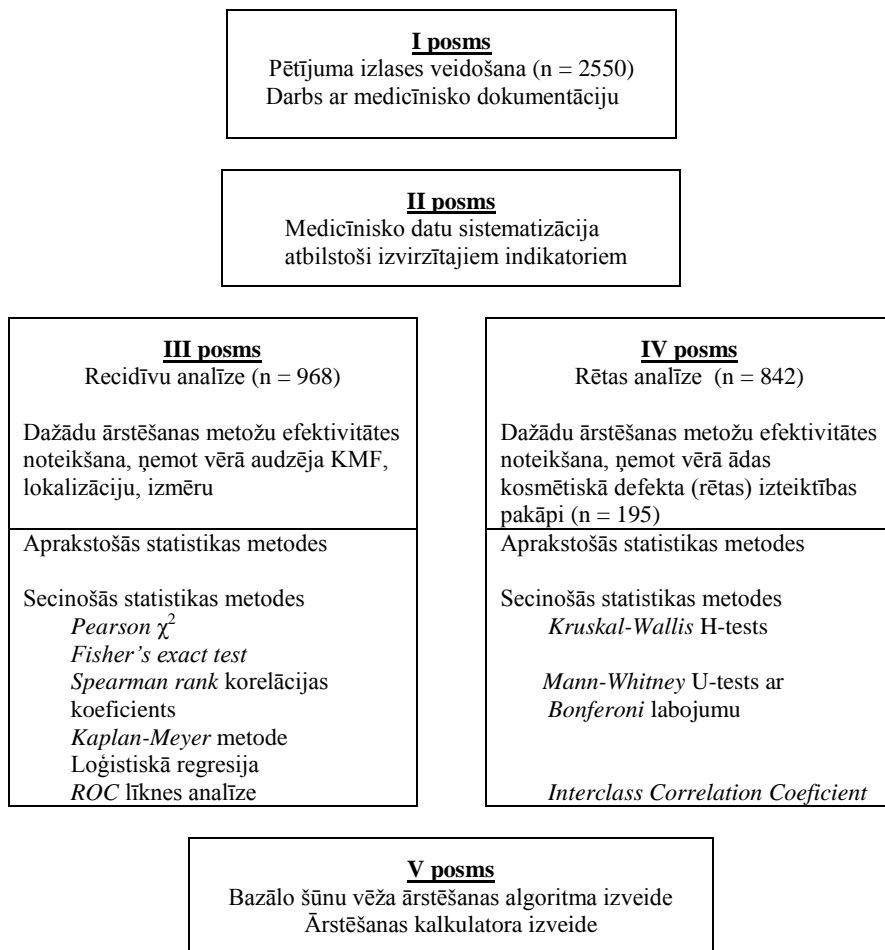
Pētījuma 3. posms: recidīvu analīze – salīdzinošā analīze un dažādu ārstēšanas metožu efektivitātes konstatēšana, pamatojoties uz audzēja klīniski-morfoloģiskām formām, precīzi norādītu lokalizāciju un izmēru

Pētījuma 4. posms: dažādu ārstēšanas metožu efektivitātes salīdzinošā analīze, ņemot vērā ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpes. Šim posmam ir vairāki apakšposmi: 1) gadījumu atlase, ja vairāk nekā 5 gadu novērošanas periodā netika konstatēts BŠV recidīvs; 2) tikšanās ar pacientu,

informētas piekrišanas noformēšana, pacienta kārtējā veselības stāvokļa kontroles veikšana, anketēšana un rētas fotografēšana; 3) ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpe neatkarīgu ekspertu vērtējumā; 4) iegūto datu salīdzinošā analīze.

Pētījuma 5. posms: BŠV ārstēšanas algoritma izveide.

1.1 attēlā redzama pētījuma uzbūve, kurā ir pieci savstarpēji saistīti posmi.



1.1. att. **Pētījuma uzbūve**

1.3. Pētījuma izlases veidošana

Pētījumā bija atlasīti pacienti, kas ārstēti LOC no 01.01.2000. gada līdz 31.12.2005. gadam [6]. Pacientu atlase izmantoti medicīniskās dokumentācijas dati (ambulatorā pacienta medicīniskā karte – veidlapa Nr. 025/u).

Kritēriji pacientu iekļaušanai pētījumā: 1) morfoloģiski (histoloģiski vai citoloģiski) apstiprināta diagnoze – primārs BŠV ar T1-T2N0M0 (saskaņā ar UICC 2009 TNM klasifikāciju, 7. redakciju); 2) vecums sākot ar 18 gadiem; 3) BŠV lokalizācija sejas, galvas vai kakla zonā ar Starptautiskās statistiskās slimības un veselības problēmu klasifikācijas kodiem C44.0 – lūpas āda, C44.1 – acs plakstiņa āda, C44.2 – auss un ārējās auss ejas āda, C44.3 – citi ļaundabīgi ādas audzēji, citu un neprecizētu sejas daļu āda, C44.4 – galvas matainās daļas un kakla āda (SSK-10. redakcijā); 4) pacienti ir dzīvi un konsultējas LOC vairāk nekā 5 gadus no ārstēšanas sākuma; 5) ārstiem, kas veica ārstēšanu, darba stāžs onkoloģijā ir ne mazāk kā 10 gadi.

Kritēriji pacientu izslēgšanai no pētījuma: 1) pacienti, kuri saņēmuši kombinētu terapiju; 2) pacienti, kuri atteikušies no ārstēšanas; 3) pacienti, kuri nav ieradušies uz kontroli vairāk nekā 5 gadus; 4) pacienti, kuru ambulatorās medicīniskās kartes netika atrastas.

Pētījumā pirma daļā iekļauta medicīniskā dokumentācija par 968 pacientiem. Turpmākajā medicīniskās dokumentācijas apstrādes posmā visi pacienti sadalīti četrās grupās atbilstoši ārstēšanas veidam. Otrās pētījuma daļa pētnieciskā izlase veidota no tiem pacientiem, kuriem vairāk nekā 5 gadus ilgās novērošanas laikā netika konstatēts recidīvs, un tāja iekļauti 842 pacienti. Ekspertu vērtējumam tika iekļautas 195 pacientu fotogrāfijas.

1.4. Pētījuma metožu apraksts

Pirmās pētījuma kārtas veikšanai, bija nepieciešama medicīnas datu sistematizācija un turpmāka statistiskā apstrāde, tādēļ autors izstrādāja

“pazīmju klasifikatoru”. Šajā klasifikatorā tika iekļauta sekojoša informācija: 1) pacienta identifikācijas dati (medicīnas kartiņas šifrs), 2) pacienta demogrāfiskie dati (vecums, dzimums), 3) audzēja lokalizācija saskaņā ar UICC 2009 TNM klasifikāciju, 4) precīzi norādīta anatomiskā lokalizācija (lūpa, acs plakstiņš, auss, deguns, piere, vaigs, zods, galvas matainā daļa, kakls; 5) audzēja izmērs milimetros (mm) – saskaņā ar *NCCN* rekomendācijām iedalīt sejas, galvas un kakla ādu H un M zonās, tika izveidotas un analizētas 4 pētījuma grupas, kur pacientiem audzēja izmērs bija < 6 mm, 6–10 mm, 11–20 mm un > 20 mm [7]; 6) BŠV klīniskā forma (virspusējs, nodulārs, infiltratīvs audzējs) un audzēja histoloģiskais variants; 7) ārstēšanas datums, 8) izvēlētais ārstēšanas veids, 9) recidīva esamība; datums, kad primārs recidīvs tika konstatēts; 10) pacienta novērošanas ilgums.

Pētījuma otrajā daļā tika novērtēta ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpe – to veica neatkarīgi eksperti pēc vizuālo analoģu skalas (*Visual Analogue Scale (VAS)*) [37].

1.5. Statistiskās analīzes procedūra

1.posms: dažādu BŠV ārstēšanas metožu efektivitātes salīdzinošā analīze.

Recidīva biežuma salīdzinošā analīze veikta, ņemot vērā audzēja klīniski morfoloģisko formu, precīzi norādīto anatomisko lokalizāciju, izmēru, pacienta vecumu un dzimumu. Sākotnējai datu raksturošanai izmantota aprakstošā statistika, turpinājumā veikta datu statistiskā apstrāde, ticamas atšķirības noteikšanai starp recidīva biežumu operācijas un citu ārstēšanas metožu lietošanas gadījumā. Laiks līdz recidīvam, kopējais novērošanas ilgums analizēts izmantojot *Kaplan-Meier* metodi. Neparametrisko datu analīzei lietots *Pearson χ^2* un *Fisher's Exact test* (ja kādā no kontingences tabulas šūnām ir mazs ($n < 5$) sagaidāmo objektu skaits) [38]. Tika noteikts, ka rezultāti ir statistiski ticami, ja $p < 0,05$. Lai noteiktu saistību starp ārstēšanas rezultātu un

audzēju raksturojošiem faktoriem, kā arī demogrāfiskajiem datiem lietota daudzfaktoru binārās loģistiskās regresijas metode un *ROC (Receiver Operating Characteristic)* līknes analīze. Recidīvu biežuma un BŠV izmēru, kā arī pacienta demogrāfisko datu (vecuma, dzimuma) savstarpējās korelācijas novērtēšanai izmantots *Spearman's rank* korelācijas koeficients.

2. posms: *sejas, galvas un kakla bazālo šūnu vēža dažādu ārstēšanas metožu efektivitātes salīdzinošā analīze*, ņemot vērā ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpi veikta, pamatojoties uz ekspertu sniegto vērtējumu. Iegūto vērtējumu vispārējai raksturošanai lietotas aprakstošās statistikas metodes. Pirms secinošās statistikas instrumentu lietošanas bija jāpārbauda ekspertu vērtējumu vienprātība (konsensuss). Ekspertu novērtējumu vienprātības noteikšanai katras grupas ietvaros tika izmantots *Intraclass Correlation Coefficient (ICC)*. Darba turpinājumā dati analizēti, izmantojot *Kruskal-Wallis H*-testa kritēriju, lai noskaidrotu atšķirību statistisko ticamību ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpes vērtējumos, salīdzinot dažādas ārstēšanas. Atšķirību starp ārstēšanas metodēm statistiskās ticamības noteikšanai tika lietots *Mann-Whitney U*-tests ar *Bonferroni adjustment* būtiskuma līmeņa p vērtībai, kas ļāva veikt grupu salīdzināšanu pa pāriem [38].

Datu statistiskajai analīzei izmantota programma *IBM SPSS 20.0* versija.

2. REZULTĀTI

2.1. Petījuma izlases raksturojums

Pētījumā izmantoti dati no ambulatoro pacientu kartēm par 968 pacientiem – 634 sievietēm (65,5%) un 334 vīriešiem (34,5%). Dati par pacientiem, kam nozīmēts kāds no četriem ārstēšanas veidiem, analizēti atsevišķi 2.1. tabulā.

2.1. tabula

Pētījuma izlases pacientu demogrāfiskie rādītāji

	Pacienti, n	Vīrieši, n (%)	Sievietes, n (%)	Vidējais vecums, M	Standart- novirze SD	Min	Max	Vecuma moda
Operācija	273	107 (39,2%)	166 (60,8%)	62,14	13,61	20	87	60
Staru terapija	223	109 (48,9%)	114 (51,1%)	69,33	12,02	28	87	77
Lāzer- ķirurģija	341	66 (19,4%)	275 (80,6%)	63,74	12,97	26	92	75
Krio- destrukcija	131	52 (39,7%)	79 (60,3%)	67,58	7,94	42	86	70
Kopā	968	334 (34,5%)	634 (65,5%)	65,10	12,68	20	92	70

2.2. BŠV recidivēšanas īpatnību analīze

BŠV recidivēšanas īpatnības ir redzamas 2.2., 2.3., 2.4. tabulās un 2.1., 2.2. attēlos.

2.2. tabula

Recidīvu sadalījums pēc klīniski morfoloģiskās formas

Klīniski morfoloģiskā forma	n	R	R, %
Virspusēja	388	42	10,82
Nodulāra	536	57	10,64
Infiltratīva	44	27	61,36
Kopā	968	126	13,02

n – kopējais gadījumu skaits grupā; R – recidīvu skaits; R, % – recidīvu biežums

2.3. tabula

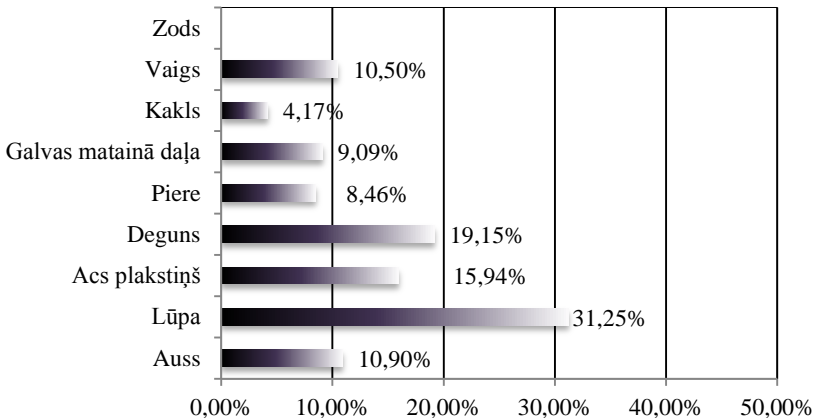
BŠV recidīvu biežuma sadalījums pēc audzēju izmēra

Audzēja izmērs, mm	n	R	R, %
<6 mm	184	11	5,98
6-10 mm	626	84	13,42
11-20 mm	117	24	20,51
>20 mm	41	7	17,07

n – kopējais gadījumu skaits grupā; R – recidīvu skaits; R, % – recidīvu biežums

Veicot korelācijas analīzi, bija secināts, ka pastāv statistiski ticama pozitīva korelācija starp audzēja izmēru un recidīva biežumu – *Spearman's rank* korelācijas koeficients $p = 0,01$.

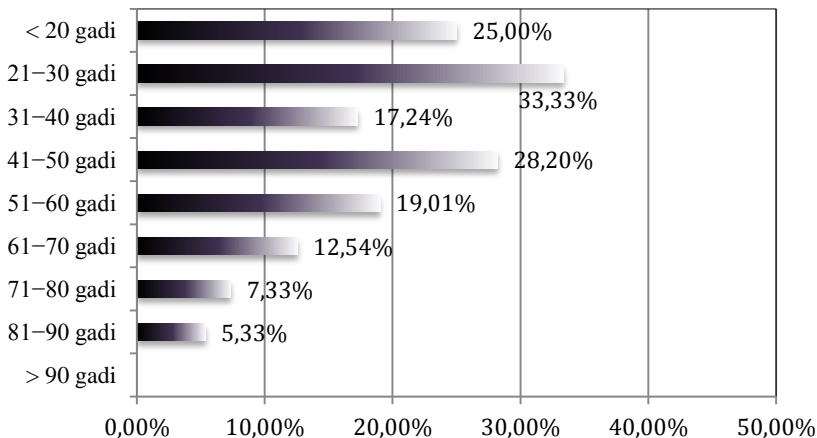
Recidīvu biežums saistībā ar precīzu audzēja anatomisko lokalizāciju, ir redzams 2.1. attelā.



2.1. att. **BŠV recidīvu biežuma sadalījums (%) pēc precīzi norādītas audzēja anatomiskās lokalizācijas**

Netika konstatētas atšķirības recidīvu biežumā saistībā ar dzimumu: sievietēm recidīvi veidojās 13,41% gadījumu, vīriešiem – 12,27%. Veicot *Spearman's rank* analīzi, secināts, ka nav konstatējama statistiski ticama korelācija starp pacientu dzimumu un recidīvu biežumu.

BŠV recidīvu biežuma sadalījums (%) pēc pacientu vecuma ir redzams 2.2. attēlā.



2.2. att. BŠV recidīvu biežuma sadalījums (%) pēc pacientu vecuma

Veicot korelācijas analīzi, secināts, ka pastāv statistiski ticama negatīva korelācija starp vecumu un recidīvu biežumu – *Spearman's rank* korelācijas koeficients $p = 0,01$.

Izmantojot *Kaplan-Meyer* metodi, secināts, ka kopējā recidīvu parādīšanās laika mediāna ir 22,0 mēneši (2.4. tabula).

2.4. tabula

Laiks (mēneši) līdz BŠV recidivēšanai: vidējais aritmētiskais un mediāna

Ārstēšanas veids	Vidējais aritmētiskais laiks līdz recidivēšanai (M), mēneši				Laika līdz recidivēšanai mediāna, mēneši			
	aprēķinātais	standartklūda	95% Ticamības intervāls (TI)		aprēķinātais	standartklūda	95% Ticamības intervāls (TI)	
			apakšējā robeža	augšējā robeža			apakšējā robeža	augšējā robeža
Operācija	36,0	5,9	24,4	47,6	24,0	8,4	7,5	40,5
Staru terapija	42,1	7,1	28,2	55,9	36,0	4,2	27,8	44,2
Lāzerķirurģija	22,4	2,3	18,0	26,8	19,0	2,7	13,6	24,4
Kriodestrukcija	30,0	4,7	20,8	39,1	20,0	3,5	13,0	26,9
Kopā	30,2	2,3	25,7	34,7	22,0	1,8	18,5	25,5

2.3. Dažādu sejas, galvas un kakla BŠV ārstēšanas metožu efektivitātes analīze

Par galveno BŠV ārstēšanas efektivitātes kritēriju uzskata recidīva trūkumu [3, 7]. Tādēļ ir jāsalīdzina recidīvu biežumu pēc operācijas ar situāciju pēc pārējām BŠV ārstēšanas metodēm (staru terapijas, lāzerķirurģijas un kriodestrukcijas). Bez tam recidīvu veicinošo faktoru noteikšanai ir jāņem vērā ne tikai ārstēšanas metode, bet arī audzēja klīniski morfoloģiskā forma, izmērs un precīzi norādīta anatomiskā lokalizācija.

2.3.1. BŠV recidīvu biežuma likumsakarību noteikšana atkarībā no dažādām ārstēšanas metodēm un saistībā ar audzēja dažādiem faktoriem

Recidīva biežumu aprakstošās statistikas rezultāti saistībā ar ārstēšanas metodēm ir redzami 2.5., 2.6., 2.7., 2.8. tabulās un 2.3. attēlā.

2.5. tabula

BŠV recidīvu biežuma sadalījums pēc saņemtās ārstēšanas metodes

Ārstēšanas metode	n	R	R, %
Operācija	273	25	9,2
Staru terapija	223	19	8,5
Lāzerķirurģija	341	47	13,8
Kriodestrukcija	131	35	26,7
Kopā	968	126	13,02

n – kopējais gadījumu skaits grupā; R – recidīvu skaits; R, % – recidīvu biežums

2.6. tabula

BŠV recidīvu biežuma sadalījums pēc audzēja klīniski morfoloģiskās formas un saņemtās ārstēšanas metodes

BŠV	Operācija			Staru terapija			Lāzerķirurģija			Kriodestrukcija		
	n	R	R,%	n	R	R,%	n	R	R,%	n	R	R,%
Virspusēja KMF	70	4	5,7	100	5	5,0	137	14	10,2	81	19	23,5
Nodulāra KMF	184	17	9,2	116	8	6,9	188	18	9,6	48	14	29,2
Infiltratīva KMF	19	4	21,1	7	6	86,0	16	15	93,8	2	2	100,0

R – recidīvu skaits; R, % – recidīvu biežums ; KMF – klīniski morfoloģiskā forma

2.7. tabula

BŠV recidīvu biežuma sadalījums pēc audzēja izmēra un ārstēšanas metodes

Audzēja izmērs, mm	Operācija			Staru terapija			Lāzerķirurģija			Kriodestrukcija		
	n	R	R,%	n	R	R,%	n	R	R,%	n	R	R,%
< 6mm	55	1	2,0	25	2	8,0	73	5	6,8	31	3	9,7
6–10mm	159	13	8,2	145	9	6,2	232	34	14,7	90	28	31,1
11–20mm	38	8	21,1	39	6	15,4	30	6	20,0	10	4	40,0
> 20mm	21	3	14,3	14	2	14,3	6	2	33,3	–	–	–

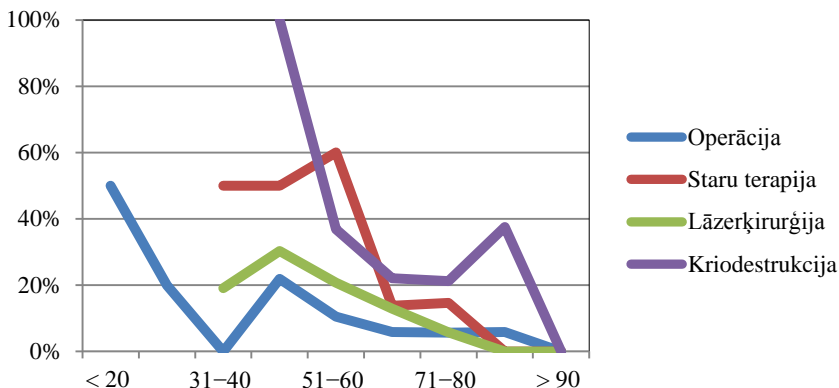
n – kopējais gadījumu skaits grupā; R – recidīvu skaits; R, % – recidīvu biežums

2.8. tabula

BŠV recidīvu biežuma sadalījums pēc audzēja anatomiskās lokalizācijas un ārstēšanas metodes

Audzēja anatomiskā lokalizācija	Operācija			Staru terapija			Lāzerķirurģija			Kriodestrukcija		
	n	R	R,%	n	R	R,%	n	R	R,%	n	R	R,%
Auss	28	1	3,6	14	1	7,0	8	2	25,0	5	2	40,0
Lūpa	5	0	0	2	0	0	7	3	42,9	2	2	100,0
Acs plakstiņš	31	5	16,1	17	3	18,0	19	3	15,8	2	0	0
Deguns	68	8	12,0	60	9	15,0	129	22	17,1	51	20	39,2
Piere	38	1	2,6	45	1	2,2	77	8	10,4	29	6	20,7
Galvas matainā daļa	30	4	13,3	38	2	5	10	0	0	10	2	20,0
Kakls	17	1	6,0	4	0	0	14	1	7,1	13	0	0
Vaigs	51	5	9,8	41	3	7,3	70	8	11,4	19	3	15,8
Zods	5	0	0	2	0	0	7	0	0	5	0	0

n – kopējais gadījumu skaits grupā; R – recidīvu skaits; R, % – recidīvu biežums



2.3. att. BŠV recidīvu biežuma sadalījums (%) pēc pacienta vecuma un audzēja ārstēšanas metodes

2.3.2. BŠV recidīvu biežuma salīdzinošā analīze dažādu ārstēšanas metožu gadījumā saistībā ar audzēja klīniski morfoloģisko formu, izmēru un precīzu audzēja anatomisko lokalizāciju

BŠV recidīvu biežuma salīdzinājums pēc klīniski morfoloģiskajām formām, izmēra un precīzas audzēju anatomiskās lokalizācijas ir redzams 2.9., 2.10. un 2.11. tabulas.

2.9. tabula

BŠV recidīvu biežuma salīdzinājums pēc audzēja klīniski morfoloģiskajām formām un to ārstēšanas metodēm

BŠV klīniski morfoloģiskās formas	Staru terapija, p	Lāzerķirurģija, p	Kriodestrukcija, p
Virspusēja	1,000 ns	0,227 ns	0,002 **
Nodulāra	0,475 ns	0,912 ns	<0,001 ***
Infiltratīva	0,005 **	<0,001 ***	<0,001 ***

p – Pearson χ^2 vai Fisher's exact test

BŠV recidīvu biežuma salīdzinājums pēc audzēju izmēra un to ārstēšanas metodēm

Audzēja izmērs	Staru terapija, <i>p</i>	Lāzerķirurģija, <i>p</i>	Kriodestrukcija, <i>p</i>
< 6 mm	0,229 ns	0,236 ns	0,131 ns
6–10 mm	0,508 ns	0,053	<0,001 ***
11–20 mm	0,519 ns	0,915 ns	<0,001 ***
> 20 mm	1,000 ns	0,303 ns	–

p – Pearson χ^2 vai Fisher's exact test; “–” – nebija pacientu ar recidīvu

BŠV recidīvu biežuma salīdzinājums pēc precīzas audzēju anatomiskās lokalizācijas un to ārstēšanas metodēm

Audzēja anatomiskā lokalizācija	Staru terapija, <i>p</i>	Lāzerķirurģija, <i>p</i>	Kriodestrukcija, <i>p</i>
Auss	1,000 ns	<0,001 ***	0,053 ns
Lūpa	–	<0,001 ***	0,048 *
Acs plakstiņš	1,000 ns	1,000 ns	1,000 ns
Deguns	0,590 ns	0,326 ns	<0,001 ***
Piere	1,000 ns	0,268 ns	0,037 *
Galvas matainā daļa	0,394 ns	0,556 ns	0,629 ns
Kakls	1,000 ns	1,000 ns	1,000 ns
Vaigs	0,728 ns	0,776 ns	0,678 ns
Zods	–	–	–

p – Pearson χ^2 vai Fisher's exact test; “–” – nebija pacientu ar recidīvu

2.3.3. Prognostiskās BŠV recidīvu biežuma īpašības saistībā ar dažādām ārstēšanas metodēm, audzēja klīniski morfoloģisko formu, izmēru, precīzi norādītu anatomisko lokalizāciju un pacientu demogrāfiskajiem datiem

Daudzfaktoru binārā loģistiskā regresija lietota katrai ārstēšanas metodei atsevišķi. pētījumā izmantots loģistiskās regresijas modelis pieciem neatkarīgiem mainīgajiem: klīniski morfoloģiskajai formai, audzēja izmēram, precīzi norādītai audzēja lokalizācijai, pacienta dzimumam un vecumam.

Operācija: modelis kopumā ir statistiski ticams būtiskuma līmenī $p < 0,001$.

Binārās loģistiskās regresijas vienādojums par recidīva veidošanās varbūtību pēc operācijas ir: *logit (recidīva veidošanās varbūtība pēc operācijas)* = $-1,293 - 0,482 \times \text{pacienta vecums} + 0,721 \times \text{BŠV izmērs}$.

Staru terapija: modelis kopumā ir statistiski ticams būtiskuma līmenī $p < 0,001$. Binārās loģistiskās regresijas vienādojums par recidīva veidošanās varbūtību pēc staru terapijas ir: *logit (recidīva veidošanās varbūtība pēc staru terapijas)* = $-3,226 - 0,361 \times \text{pacienta vecums} + 1,699 \times \text{klīniski morfoloģiskā forma}$.

Lāzerķirurģija: modelis kopumā ir statistiski ticams būtiskuma līmenī $p < 0,001$. Binārās loģistiskās regresijas vienādojums par recidīva veidošanās varbūtību lāzerķirurģijas gadījumā ir: *logit (recidīva veidošanās varbūtība pēc lāzerķirurģijas)* = $-1,655 - 0,184 \times \text{lokalizācija} - 0,502 \times \text{pacienta vecums} + 0,694 \times \text{izmērs} + 1,182 \times \text{klīniski morfoloģiskā forma}$.

Kriodestrukcija: modelis kopumā ir statistiski ticams būtiskuma līmenī $p < 0,001$. Binārās loģistiskās regresijas vienādojums par recidīva veidošanās varbūtību kriodestrukcijas gadījumā ir: *logit (recidīva veidošanās varbūtība pēc kriodestrukcijas)* = $-1,185 - 0,453 \times \text{lokalizācija} + 1,2450 \times \text{izmērs}$.

2.3.4. Dažādu BŠV ārstēšanas metožu kopsavilkuma analīze.

Dažādu BŠV ārstēšanas metožu kopējās analīzes veikšanai rezultāti ir apkopoti kopsavilkuma 2.12. tabulā.

BŠV recidīvu biežums pēc dažādu ārstēšanas metožu lietošanas

BŠV	Operācija		Staru terapija			Lāzerķirurģija			Kriodestrukcija		
	R,%	Log R	R,%	χ^2	Log R	R,%	χ^2	Log R	R,%	χ^2	Log R
Virspusēja KMF	5,7		5,0	—	0,001 ***	10,2	—	<0,001 ***	23,5	0,002 **	
Nodulāra KMF	9,2		6,9	—		9,6	—		29,2	<0,001 ***	
Infiltratīva KMF	21,1		86,0	0,005 **		93,8	<0,001 ***		100,0	<0,001 ***	
< 6 mm	2,0	0,002 **	8,0	—		6,8	—	0,02 *	9,7	—	0,004 ***
6–10 mm	8,2		6,2	—		14,7	0,053		31,1	<0,001 ***	
11–20mm	21,1		15,4	—		20,0	—		40,0	<0,001 ***	
> 20 mm	14,3		14,3	—		33,3	—		Nav	Nav	
Auss	3,6		7,0	—		25,0	<0,001 ***	0,049 *	40,0	0,053	0,001 ***
Lūpa	0		0	—		42,9	<0,001 ***		100,0	0,048 *	
Acs plakstiņš	16,1		18,0	—		15,8	—		0	—	
Deguns	12,0		15,0	—		17,1	—		39,2	<0,001 ***	
Piere	2,6		2,2	—		10,4	—		20,7	0,037 *	
Galvas matainā daļa	13,3		5,0	—		0	—		20,0	—	
Kakls	6,0		0	—		7,1	—		0	—	
Vaigs	9,8		7,3	—		11,4	—	15,8	—		
Zods	0		0	—		0	—	Nav	Nav		
Vecums		0,002 **			0,033 **			<0,001 ***			

R, % – recidīvu biežums; χ^2 – Pearson χ^2 (tabulā parādīti tikai statistiski ticami rezultāti, “—” rezultāts nav statistiski ticams); Log.R – loģistiskā regresija; tabulā parādīti tikai tie mainīgie, kuriem ir statistiski ticama ietekme uz recidīvu veidošanos; Nav – nav gadījumu; KMF – klīniski morfoloģiskā forma; BŠV – bazālo šūnu vēzis

2.4. Dažādu ārstēšanas metožu efektivitātes salīdzinošā analīze saistībā ar ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpi

Pēc nejaušības principa atlasīja 195 pacientu fotogrāfijas. Aprakstošās statistikas rezultāti par ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpes novērtēšanu pēc ārstēšanas veidiem ekspertu vērtējumā ir redzami 2.13. un 2.14. tabulā.

2.13. tabula

Ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpe ārstu un pacientu vērtējumā

Ārstēšanas metode	Vidējais, M (ārsti)	Vidējais, M (pacienti)	Mediāna, Me (ārsti)	Mediāna, Me (pacienti)
Operācija	3,14	1,55	2	1
Staru terapija	3,92	2,15	3	2
Lāzerķirurģija	2,69	1,56	2	1
Kriodestrukcija	3,86	1,54	3	1

Grupās iekšējās saskaņotības (ekspertu novērtējumu vienprātības noteikšanai izmantots *Intraclass Correlation Coefficient (ICC)*). *ICC* vērtība ir vidēja (0,65), norādot uz ekspertu viduvēju saskaņotību ($p < 0,001^{***}$).

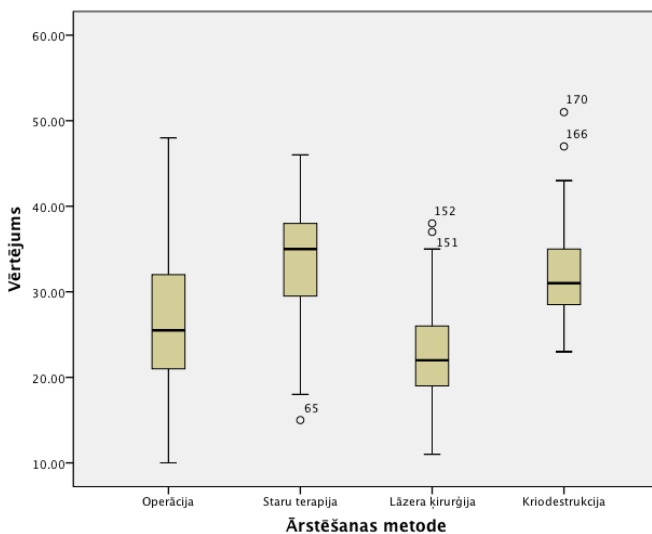
Statistiski ticamu rezultātu noteikšanai ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpes vērtējumā pēc dažādiem ārstēšanas veidiem ir izmantota *Kruskal-Wallis* rangu dispersijas analīze (2.14. tabulā un 2.4. attelā).

2.14. tabula

Ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpes vērtējums

Ārstēšanas metode	n	Vidēja atzīme (Mean rank)	<i>p</i>
Operācija	58	80,89	< 0,001***
Staru terapija	55	131,43	
Lāzerķirurģija	43	56,16	
Kriodestrukcija	39	122,44	

p - *Kruskal-Wallis* tests



2.4. att. Ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpes vērtējuma analīzes rezultāti

3. DISKUSIJA

3.1. Sejas, galva un kakla BŠV klīniskās ainas un recidivēšanas īpatnību analīze

Salīdzinot pētījuma rezultātus par sejas, galvas un kakla BŠV klīniskās ainas un recidivēšanas īpatnībām ar citu pasaules pētījumu rezultātiem, redzams, ka autora novērotās tendences darbā lielā mērā atbilst pasaules pētījumos novērotajām tendencēm. Tomēr jāatzīmē, ka lielākajā daļā pasaules pētījumu tiek analizēti dati, kuri iegūti 5 gadu novērošanas laikā (vairākos darbos – 2–3 gadu laikā (*Wooldridge et al. (1975), Bath-Hextall et al. (2014)*)). Salīdzinot darba rezultātus ar citu pētījumu rezultātiem, ir jāņem vērā klasiskās BŠV recidīvu veidošanās īpatnības, kas konstatētas *Rowe et al. (1989)* darbā: apmēram 30% recidīvu veidojas pirmā novērošanas gada laikā, 50% – otrajā gadā, 66% – trešajā gadā un 18% – turpmāko 6–10 gadu laikā. Šī darba ietvaros novērošanas vidējais laiks bija 8,5 gadi, tādēļ recidīvu biežums bija nedaudz lielāks nekā minēts lielākajā daļā citu autoru darbu, kuros ir dati par BŠV recidivēšanas biežumu piecu vai mazāk gadu laikā. Minētais sakrīt ar *McGovern et al. (1999)* un *Boztepe et al. (2004)* pētījumu rezultātiem.

Darbā tika konstatēts, ka sejas, galvas un kakla BŠV recidīvu biežums vairāk nekā 5 gadu novērošanas periodā bija 13,02%, kas atbilst rezultātiem lielākajā daļā publicēto pētījumu (*Rowe et al. (1989), Silverman et al. (1991), Sartore et al. (2011), Nakayama et al. (2011), Chren et al. (2013)*)).

Atklātās likumsakarības par recidīvu biežumu saistībā ar klīniski morfoloģisko formu, audzēja izmēru un precīzi norādītu anatomisko lokalizāciju kopumā atbilst citu pasaules pētījumu rezultātiem (*Silverman et al. (1991), Zagrodnik et al. (2003), Caccialanza et al. (2013)*)). Visbiežāk recidīvi veidojās pacientiem ar BŠV infiltratīvo formu: mūsu pētījumā – 61,36% pacientu, citos pētījumos – no 27% (*Blixt et al. (2013)*) līdz 61,8% pacientu (*Peres et al. (2012)*)). Pētījumā netika konstatēts atšķirīgs recidīvu biežums

nodulārās (10,82%) un virspusējās (10,64%) klīniski morfoloģiskās BŠV formas gadījumā – šie rezultāti atbilst *Sexton et al.* (1990), *Emmett et al.* (1990) pētījumu rezultātiem, bet ir pretrunā ar *Dandurand et al.* (2006) pētījumu, kurā konstatēts, ka pacientiem ar nodulāru klīniski morfoloģisko BŠV formu recidīvi veidojās biežāk nekā pacientiem ar virspusēju formu.

Precīzai klīniski morfoloģiskās formas noteikšanai vislabāk ir izmantot mūsdienu neinvazīvās metodes – dermaskopiju (*Altamura et al.* (2010) [39]), ādas autofluorescences fotoizbalēšana (*photobleaching*) *Ferulova et al.* (2012) [40]), multispektrālu attēlošanu (*Diebele et al.* (2012) [41]), un konfokālo lāzermikroskopiju (*Ulrich et al.* (2012) [42]). Turklāt diagnozes precīzai noteikšanai, it īpaši ja ir aizdomas par infiltratīvo BŠV formu, ir noteikti jāveic audzēja morfoloģiskā verifikācija **pirms ārstēšanas** uzsākšanas (*Mosterd et al.* (2009)).

Šī pētījuma ietvaros audzēji tika grupēti ne tikai saskaņā ar TNM klasifikāciju, kā tas ir pieņemts lielākajā daļā valstu, bet arī pēc audzēja izmēra atbilstoši *Silverman et al.* (1991) pētījumā sniegtajiem ieteikumiem un *NCCN* (2014) rekomendācijām, kur norādīti sekojoši audzēju izmēru diapazoni: audzējs < 6 mm, 6–10 mm, 11–20 mm, audzējs > 20 mm [3, 7].

Pētījums apstiprināja nepieciešamību grupēt audzējus atbilstoši minētajiem izmēriem, jo bija vērojams recidīvu biežuma statistiski ticams ($p < 0,05$) pieaugums, palielinoties audzēju izmēriem katrā nākamajā izmēru diapazona grupā. Šī sakarība rada nepieciešamību precīzāk izvēlēties optimālo ārstēšanas metodi, it īpaši jautājumā par alternatīvās ārstēšanas metodes izvēli.

Šajā pētījumā visbiežāk tika diagnosticēti 6–10 mm lieli audzēji (64,67%), otro vietu ieņēma audzēji, < 6 mm (19,01%), trešajā vietā – 11–20 mm lieli audzēji un audzēji, > 20 mm – 16,32%. Šī tendence saskan ar citos pētījumos iegūtajiem rezultātiem – *Avril et al.* (1997) ($n = 347$: 6–10 mm lieli audzēji – 50%, < 6 mm – 11%, 11–20 mm lieli audzēji – 33%, > 20 mm – 6%). Turpretī *Moskalik et al.* (2010) ($n = 2743$) pētījumā audzēji < 10 mm, bija

34,67%, 11–20 mm lieli audzēji – 57,45%, audzēji > 20 mm – 7,87% pacientu. Var domāt, ka lielais maza izmēra (6–10 mm) audzēju īpatsvars šajā pētījumā ir izglītojoši profilaktiskā darba rezultāts un liecina par pacientu agru vēršanos pēc medicīniskās palīdzības.

BŠV dalījums pēc anatomiskās lokalizācijas ir precīzāks, to apstiprināja arī pētījumā iegūtie rezultāti. Piemēram, lokalizācijām ar SSK-10 kodu C44.3 (deguns, piere, vaigs, zods) šī koda grupas ietvaros statistiski ticami ($p < 0,05$) atšķirās recidīvu biežums – no 19,15% deguna ādā līdz 0% zoda ādā, kas jāņem vērā, izvēloties piemērotu ārstēšanas metodi. Sejas, galvas un kakla rajoni tika sakārtoti dilstošā secībā atbilstoši recidīvu biežumam tajos: lūpa – 31,25%, deguns – 19,15%, acs plakstiņš – 15,94%, auss – 10,9%, vaigs – 10,5%, galvas matainā daļa – 9,09%, piere – 8,46%, kakls – 4,17% un zods – 0%. Šie rezultāti kopumā atbilst līdzīgu pētījumu rezultātiem (*Mosterd et al. (2009), Pazdrowski et al. (2012), Goto et al. (2012)*).

Vairākos rietumvalstu pētījumos (*Silverman et al. (1991), Zak-Prelich et al. (2004), de Vries et al. (2012)*) bija izdarīti secinājumi, ka ar sejas, galvas un kakla BŠV biežāk slimo vīrieši, turpretī Latvijā vērojama pretēja tendence – 65,6% mūsu pētījuma dalībnieku bija sievietes un tikai 34,4% – vīrieši. Arī vairākās Austrumeiropas valstīs (*Trakatelli et al. (2007)*) un Krievijā (*Снарская et al. (2005)*) veiktajos pētījumos secināts, ka ar sejas, galvas un kakla BŠV sievietes slimo biežāk nekā vīrieši. Uz šo tendenci ar sejas, galvas un kakla BŠV biežāk saslimt sievietēm, it īpaši līdz 40 gadu vecumam, norādīts arī *Birch-Johansen et al (2010)* pētījumā ar 30 gadu ilgu novērojumu periodu. Šīs tendences izvira jaunas prasības profilakses jomā, prasības pēc savlaicīgas diagnostikas un efektīvas ārstēšanas.

Daži autori (*Silverman et al. (1991), Veronese et al (2012), Cognetta et al. (2012)*) ir pārliecināti, ka pastāv sakarība starp BŠV recidīvu biežumu un pacientu dzimumu – pēc viņu datiem vīriešiem ir lielāks recidīvu biežums nekā

sievietēm, tomēr mūsu pētījumā šāda statistiski ticama atšķirība netika atklāta – sievietēm recidīvi tika novēroti 13,4% gadījumos, vīriešiem 12,3% gadījumos.

Saslimstība ar sejas, galvas un kakla BŠV dažādās vecuma grupās Latvijā atbilst citu pasaules pētījumu rezultātiem – jo lielāks pacientu vecums, jo statistiski ticami lielāka saslimstība ar BŠV (*Silverman et al. (1991), Bath-Hextall et al. (2007), Telfer et al. (2008)* un citi). Būtisks ir jautājums par recidīvu riska tendencēm saistībā ar vecumu – jaunāka gadagājuma cilvēkiem ir lielāks recidīvu veidošanās risks, turpretī vecāka gadagājuma cilvēkiem – mazāks (jo lielāks pacientu vecums, jo retāk veidojas recidīvi). Vislielāko recidīvu skaitu mēs novērojām 41 – 60 gadus veciem pacientiem – tas atbilst analogisku pētījumu (*Betti et al. (2009), Skellett et al. (2012)*) rezultātiem, bet atšķiras no *Roudier-Pujol et al. (1999)* pētījuma, kurā netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības starp recidīvu biežumu pacientiem līdz 35 gadu vecumam un pacientiem pēc 35 gadu vecuma.

3.2. Sejas, galvas un kakla BŠV ārstēšanas metodes

Sejas, galvas un kakla BŠV ārstēšanas metožu daudzveidība ir liela un liels ir šai tēmai veltīto pētījumu skaits, tomēr optimālas BŠV ārstēšanas metodes izvēle joprojām ir diskusiju avots. Ārstēšanas metodes izvēles grūtības ir saistītas ar to, ka, lai gan no onkoloģijas viedokļa šī slimība nav dzīvībai bīstama, tai ir raksturīgi bieži recidīvi. Pēc recidivēšanas audzējs kļūst agresīvāks, tādējādi veidojas t.s. apburtais loks: “recidīvs – ārstēšana – jauns recidīvs – jauna ārstēšana”. Tas var izraisīt orgāna funkciju traucējumus, pasliktināt rētas ārējo izskatu, tā sagādājot pacientam papildu pārdzīvojumus un pazeminot dzīves kvalitāti. Saskaņā ar *Holfeld et al. (1990), Essers et al. (2007), Fagundes et al. (2012)* viedokli, kosmētiskais defekts galvas ādā un it īpaši sejas ādā var izraisīt psihoemocionālus pārdzīvojumus un noteiktos gadījumos – smagu depresiju.

Izvēloties ārstēšanas metodi, ir svarīgi, lai audzēja šūnu pilnīgas likvidācijas gadījumā tiktu maksimāli saglabāta attiecīgā orgāna funkcija, būtu arī labs kosmētiskais rezultāts un tiktu saglabāts sejas individuālais reljefs. Tādēļ, izvēloties piemērotu sejas, galvas un kakla BŠV ārstēšanas metodi, ir jāņem vērā gan audzēju raksturojošie faktori, pacienta vecums un dzimums, gan paredzamā ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpe.

Nepieciešamība pēc “zelta vidusceļa” starp efektivitāti (retiem recidīviem) un labu kosmētisko rezultātu, pavēra iespēju plašai alternatīvo metožu attīstībai. BŠV efektīvu alternatīvu ārstēšanas metožu meklējumi pēdējos gados ir kļuvuši par pirmā plāna tēmu daudzos pētījumos (*Wang et al* (2001), *Ozolins et al.* (2010), *Amini et al.* (2010), *Attili et al.* (2012)). Lai arī lielākā daļa alternatīvo metožu dod labu kosmētisko rezultātu ar vienkāršākām procedūrām, katrā konkrētā gadījumā būtu jānovērtē šo metožu lietošanas adekvātums, ņemot vērā recidīvu biežumu vairāk nekā 5 gadu novērošanas laikā. Lielākajā daļā pētījumu autori saista recidīvu veidošanās iemeslus ar neadekvāti izvēlētas alternatīvās ārstēšanas metodes lietošanu (*Silverman et al.* (1991), *Ko et al.* (1992), *Telfer et al.* (2008)).

Pētījumā tika veikta četru BŠV ārstēšanas metožu (operācija, staru terapija, lāzerķirurģija, kriodestrukcija) salīdzinošā analīze, kā arī noteiktas stingras robežas katras metodes lietošanā, atklājot riskus, norādot uz ierobežojumiem katras metodes lietošanā, saistībā ar vairākiem audzēja faktoriem – klīniski morfoloģisko formu, izmēru, precīzi norādītu anatomisko lokalizāciju un paredzamo kosmētisko rezultātu.

3.3. Sejas, galvas un kakla BŠV ķirurģiskas ārstēšanas iespējas

Par drošāko BŠV ārstēšanas veidu ir atzīta operācija (it īpaši *Mohs* mikrogrāfiskā operācija, kas Latvijā pagaidām netiek veikta). BŠV gadījumā recidīvu biežums 5 gadu novērošanas laikā pēc *Mohs* operācijas ir 0,7–3%, pēc operācijas ar rezekcijas līnijas histoloģisko kontroli 2–14%. Šajā pētījumā

recidīvu biežums pēc operācijas bija 9,2%: virspusējas formas BŠV gadījumā – 5,7%, nodulāras formas – 9,2%, infiltratīvas formas – 21,1%. Pēc autora domām, tas varētu būt saistīts ar izlases specifiku (novērošanas periods ilgāks nekā 5 gadi (vidēji – 8,5 gadi), kā rezultātā recidīvu skaits ir lielāks), ar jēdzieniem – audzēja klīniskās robežas (malas) (*clinical margin*) un ķirurģiskās malas (*surgical margin* (Abide et al., 1984)), un arī ar klīniskās robežas noteikšanas grūtībām (Telfer et al., 2008)). Diemžēl ambulatoro pacientu medicīniskajās kartēs informācija par robežas noteikšanas grūtībām nebija atrodamā, kā arī trūka precīzas informācijas par ķirurģiski nosakāmām robežām.

Analizējot recidīvu biežumu, būtiska nozīme ir atkāpei no audzēja klīniskajām malām operācijas laikā. Pēc Griffiths et al. (2007), Malik et al. (2010), Cecchi et al. (2011), neradikālas operācijas gadījumā recidīvu biežums ir lielāks – līdz 41%. Pētījumos konstatēts, ka minimālajai atkāpei jābūt 4–5 mm (Kimyai-Asadi et al. (2005)), bet infiltratīvu audzēju gadījumā – pat līdz 10–15 mm (Breuninger H. un Dietz K. (1991)). Histoloģisko slēdzienu analīzes laikā LOC netika atklāta informācija par precīzām atkāpēm no audzēja klīniskajām malām. Pēc Royal College of Pathologists (2012) ekspertu domām, ir svarīga precīza pēcoperācijas robežu kontrole: < 1 mm, 1–5 mm, > 5 mm no audzēja malām. Iespējams, ka tieši ar šīs precīzās pēcoperācijas atkāpes kontroles trūkumu var izskaidrot salīdzinoši biežos recidīvus 11–20 mm lieliem audzējiem pēc operācijas – mūsu pētījumā 21,1% gadījumu, turpretim audzējiem līdz 6 mm – 2,0% un 6–10 mm lieliem audzējiem – 8,2%. Ja audzējs ir liela izmēra, ķirurgiem ir jāatrod līdzsvars starp efektivitāti (zemu recidīvu biežumu), orgāna funkciju saglabāšanu un tendenci veikt pēc iespējas saudzējošāku griezumu, it īpaši acs plakstiņu, lūpas, deguna vai auss rajonā. Visbiežāk recidīvi pēc operācijas veidojās acs plakstiņā (16,1%), galvas matainajā daļā (13,3%) un deguna ādā (12,0% pacientu). No operācijas veikšanas viedokļa šīs lokalizācijas ir uzskatāmas par sarežģītām un lielākoties

pēc tām ir nepieciešama rekonstruktīva operācija ar ādas pārstādīšanu. Mūsu pētījumā tomēr konstatēts neliels recidīvu biežums klasiski “sarežģītu” lokalizāciju gadījumos – ausī 3,6% pacientu un lūpā 0%.

3.4. Staru terapijas iespējas sejas, galvas un kakla BŠV ārstēšanā

Darbā aprakstītie recidīvu biežuma salīdzinošās analīzes rezultāti dažādu sejas, galvas un kakla BŠV ārstēšanas metožu pielietošanas gadījumos atspoguļo zinātniskajā pasaulē pastāvošās pretrunas un strīdus. Viens tāds strīdīgs jautājums, kuru padarīja aktuālu NCCN ekspertu viedokļa publicēšana pēdējos gados (2010), ir jautājums par operācijas un staru terapijas efektivitātes salīdzināšanu. Lielākā daļa autoru (*Avril et al., Rowe et al., Zagrodnik et al.* un citi) uzskata operāciju par “zelta standartu”, t.i., par efektīvāku ārstēšanas metodi nekā staru terapija, tomēr vairākos pētījumos ir norādīts, ka staru terapija var būt tikpat efektīva kā operācija: *Olschewski et al.* (2006) pētījumā (n = 104) recidīvu biežums bija 0%. *Cognetta et al.* (2012) pētījumā (n = 712) piecu gadu laikā recidīvu biežums bija 4,2%, bet *Caccialanza, M. et al.* (2013) pētījumā (n = 986) piecu gadu laikā – 5,47%.

Recidīvu biežums pēc staru terapijas visām BŠV formām (izņemot infiltratīvo) bija mazāks nekā pēc operācijas: virspusējas formas gadījumā – 5,0% (pēc operācijas – 5,7%), nodulāras formas gadījumā – 6,9% (pēc operācijas – 9,2%). Līdzīgs vai pat mazāks recidīvu biežums bija dažādu izmēru diapazonu audzējiem: ja audzēji bija < 6 mm, recidīvi bija

8,0% pacientu (pēc operācijas 2,0%), 6–10 mm lielu audzēju gadījumā – 6,2% pacientu (pēc operācijas – 8,2%), 11–20 mm lielu audzēju gadījumā – 15,4% pacientu (pēc operācijas – 21,1%). Veicot salīdzinošo analīzi par BŠV recidīvu biežumu dažādām audzēju lokalizācijām, bija redzams, ka pēc staru terapijas salīdzinājumā ar operāciju recidīvi retāk veidojās galvas matainajā daļā – 5,0% pacientu (pēc operācijas – 13,3%) un vaigu ādā – 7,3% pacientu (pēc operācijas – 9,8%). Lai arī darbā netika novērotas statistiski

ticamas atšķirības starp recidīvu biežumu pēc operācijas un pēc staru terapijas (izņemot BŠV infiltratīvo formu), šos datus būtu vēlams pētīt papildus.

Staru terapijai ir noteikti ierobežojošie faktori: vecuma ierobežojums – *NCCN* un *EDF* rekomendē staru terapiju pacientiem veikt tikai no 60 gadu vecuma, jo tā var inducēt ādas vēzi pēc 15–20 gadiem; staru terapijas lietošanas grūtības “sarežģītu” lokalizāciju gadījumos – acs plakstiņam, degunam, ausi; staru terapija izraisa dažādus ādas kosmētiskus defektus – alopeciju galvas matainajā daļā, reizēm teleangiektāzijas, staru dermatītu un izčūlojumus līdz pat pēcstaru ādas nekrozei.

Tomēr noteiktos gadījumos (pacienta izvēlēta terapija, kontraindikācijas operācijai, adekvāts vecums) un ievērojot noteiktus nosacījumus (fracionētā veidā, mazās devās 2–3 Gy) staru terapija var būt efektīvāka nekā operācija. Pēc autora domām, vajadzētu precizēt, kuros gadījumos staru terapija ir optimālāka nekā operācija – piemēram, liela izmēra virspusējas un nodulāras formas audzēju gadījumā vietās, kur ir pārāk sarežģīta piekļuve, lai veiktu operāciju. *Olschewski et al.* (2006) sava pētījuma secinājumos rekomendē šādu ārstēšanas variantu – 5×3 Gy/nedēļā līdz kopējai devai 57 Gy – kā standarta terapiju sejas, galvas un kakla BŠV gadījumos. Minētās terapijas gadījumā recidīvi veidojās reti.

Šī pētījuma ietvaros tika konstatēts, ka sejas, galvas un kakla BŠV infiltratīvās formas gadījumā recidīvu biežums pēc operācijas (21,1%) statistiski ticami atšķiras no recidīvu biežuma pēc staru terapijas (86,0%), kas atbilst citu līdzīgu pētījumu rezultātiem (*Zagrodnik et al.* (2003), *Cognetta et al.* (2012)). Pētījuma autori uzskata infiltratīvo klīniski morfoloģisko formu par recidīvu riska papildu faktoru, bet *Cognetta A. et al.* rekomendē izmantot citu staru terapijas veidu – apstarošanu elektronu režīmā sejas, galvas un kakla BŠV infiltratīvās formas gadījumā. Tas liecina par nepieciešamību noteikt klīniski morfoloģisko formu **pirms ārstēšanas uzsākšanas**, kā arī veikt papildu diagnostiskus izmeklējumus klīniski morfoloģiskās formas precizēšanai un

audzēja infiltrācijas dziļuma noteikšanai (piemēram, ādas augstfrekvences ultrasonoskopija), kas ļautu izvēlēties optimālāko staru terapijas metodi.

3.5. Lāzerķirurģijas iespējas sejas, galvas un kakla BŠV ārstēšanā

Pēdējās desmitgadēs lāzerķirurģija ir kļuvusi plaši pazīstama kā BŠV ārstēšanas metode, pateicoties vairākām priekšrocībām salīdzinājumā ar operāciju un staru terapiju: minimāli asins zudumi, iespēja ārstēt pacientus, kuri lieto antikoagulantus (kas savukārt var būt kontrindikācija plašai operācijai), saudzējošs lokālas iedarbības efekts, labs kosmētiskais rezultāts un metodes ekonomiskums (*Moskalik et al. (2009), Tran et al. (2012)*).

Tomēr pētījumā iegūtie dati liecināja, ka par spīti metodes priekšrocībām, tai ir arī noteikti ierobežojumi. Recidīvu biežums pēc lāzerķirurģijas ir 13,8%, kas ir vairāk nekā pēc operācijas (9,2%) un staru terapijas (8,5%). Šī atšķirība nav statistiski ticama, tomēr, salīdzinot recidīvu biežumu saistībā ar formu, izmēru un precīzu anatomisko lokalizāciju, bija vērojama statistiski ticama atšķirība operācijas un lāzerķirurģijas gadījumā.

Statistiski ticamas recidīvu biežuma atšķirības pēc lāzerķirurģijas un operācijas tika novērotas infiltratīvās klīniski morfoloģiskās formas gadījumā – 93,8% pacientu, pēc operācijas – 21,1%. Virspusējas un nodulāras formas audzējiem statistiski ticamu recidīvu biežuma atšķirību pēc operācijas un lāzerķirurģijas nebija (virspusējā forma: pēc lāzerķirurģijas – 10,2%, pēc operācijas – 5,7%; nodulāra forma: pēc lāzerķirurģijas recidīvi 9,6% pacientu, pēc operācijas – 9,2%). Bieži recidīvi pēc lāzerķirurģijas tika novēroti, ja audzēja izmērs bija 11–20 mm (20,0%) un lielāks par 20 mm (33,3%). Tomēr atšķirības recidīvu biežumā pēc operācijas 11–20 mm lielajiem audzējiem nebija statistiski ticamas, jo arī pēc operācijas recidīvi veidojās ļoti bieži (21,1%). Bez tam izteiktais recidīvu biežums statistiski ticami atšķīrās lūpas BŠV (42,9%) un auss BŠV gadījumos (25,0%).

Iegūtie dati liecina, ka lāzerķirurģijas lietošana ir ierobežota tādēļ, ka šī metode ir efektīva virspusējas un nodulāras klīniski morfoloģiskās formas audzēju gadījumā, ja audzējs < 10 mm (diskutabls ir jautājums par 11–20 mm lieliem audzējiem), ja audzējs lokalizēts deguna, pieres, galvas matainās daļas, kakla, vaiga un zoda ādā. Lāzerķirurģijas lietošana ir ierobežota, ja ir infiltratīvs BŠV, audzējs > 20 mm, kā arī lūpas un auss BŠV gadījumā.

Iegūtie dati kopumā saskan ar citu pētījumu datiem un atšķiras vienīgi pēc lāzerķirurģijas izmantošanas diapazona, piemēram, *Moskalik et al.* (2010) savā pētījumā pārliecināti apgalvo, ka lāzerķirurģija ir lietojama T1N0M0 un T2N0M0 BŠV ārstēšanā, tomēr arī viņa pētījumā ir norādīts, ka lāzerķirurģijas izmantošana ir būtiski ierobežota tad, ja audzēja dziļums nav lielāks par 5 mm. Turpretī Korejā veiktā pētījumā (*Jung et al.* (2011)) tika konstatēts, ka pēc lāzerķirurģijas recidīvi veidojas “nemanāmi” (ir garāks audzēja attīstības intervāls līdz tā diagnosticēšanai), to histoloģiskā forma ir agresīvāka un recidīvu ārstēšanai ir nepieciešams vairāk Mohsa mikrogrāfiskās ķirurģijas ciklu, nekā pirmreizējas BŠV ārstēšanas gadījumā. Tomēr nav īsti korekti salīdzināt pirmreizēju BŠV un tā recidīvu, jo ir zināms, ka recidivējušie audzēji mēdz būt agresīvāki (*Boulinguez et al.* (2004)). Bez tam pētījumā ir akcentēts pieņēmums, ka ārstiem, kuri veica lāzerķirurģiju, trūka adekvātu zināšanu dermatoloģijā, tādēļ viņi varēja BŠV traktēt kā labdabīgu audzēju (seborejas keratozi vai nevasu) – tas visdrīzāk varētu liecināt nevis par konkrētās metodes neefektivitāti, bet gan par skrupulozākas diagnostikas nepieciešamību un atbilstošu ārstu sagatavotību, kuri veic BŠV ārstēšanu.

Vislielākais trūkums lāzerķirurģijas izmantošanā ir audzēja morfoloģiskās verifikācijas neiespējamība pēc pabeigtas procedūras, kā arī standartizētas ārstēšanas metodikas trūkums un augstāk aprakstīto šīs metodes izmantošanu ierobežojošo faktoru ignorēšana.

3.6. Kriodestrukcijas iespējas sejas, galvas un kakla BŠV ārstēšanā

Tā kā BŠV lielākoties tiek diagnosticēts vecāka gadagājuma cilvēkiem (šajā pētījumā – 71% pacientu bija vecāki par 61 gadu), kuriem bieži mēdz būt somatiskas slimības, vēlams izmantot mazāk traumatiskas sejas, galvas un kakla BŠV ārstēšanas metodes. Viena no šādām metodēm ir kriodestrukcija.

Tomēr pētījuma rezultāti liecina, ka visbiežāk recidīvi veidojās tieši pēc kriodestrukcijas – 26,7% pacientu – un šis rādītājs statistiski ticami atšķīrās no recidīvu biežuma pēc operācijas (9,2%), staru terapijas (8,5%) un lāzerķirurģijas (13,8%). Turklāt, atšķirībā no lāzerķirurģijas, kriodestrukcijas gadījumā bieži recidīvi bija vērojami visu BŠV klīniski morfoloģisko formu gadījumos (virspusējas formas gadījumā – 23,5% pacientu, nodulāras – 29,2%, infiltratīvas formas gadījumā – 100% pacientu) un visiem audzējiem, kuri bija lielāki par 6 mm. Iegūtie rezultāti saskan ar starptautisku pētījumu rezultātiem, piemēram, *Hall et al.* (1986) pētījumā pēc kriodestrukcijas recidīvi bija 39% pacientu, *Thissen et al.* (2000) pētījumā – 8,2% pacientu. Šajā pētījumā kriodestrukcijai bija visšaurākais izmantošanas diapazons – šie rezultāti saskan ar citu pētījumu datiem: *Thissen et al.* (2000) rekomendēja veikt kriodestrukciju pacientiem, kam nav iespējama operācija, un tikai virspusējas un nodulāras klīniski morfoloģiskas formas gadījumā, ja audzējs ir maza izmēra (līdz 10 mm) un lokalizēts acs plakstiņa ādā. Pētījumā pēc tādiem kritērijiem kā precīza audzēja anatomiskā lokalizācija un izmērs statistiski ticami atšķīrās recidīvu biežums pēc operācijas no recidīvu biežuma pēc kriodestrukcijas. Padziļināta analīze atklāja, ka pēc kriodestrukcijas lūpas BŠV recidīvi bija 2 gadījumos no 2 (100%), auss BŠV recidīvi – 2 gadījumos no 5 (40,0%), deguna ādas BŠV recidīvi – 20 gadījumos no 51 (39,2%); 6–10 mm lieli audzēji recidivēja 31,1% gadījumu, 11–20 mm lieli audzēji – 40,0% gadījumu, un visi šie lielumi statistiski ticami atšķīrās no attiecīgajiem lielumiem pēc operācijas.

Dažos pētījumos ir izteikta visnotaļ optimistiska prognoze par kriodestrukcijas izmantošanu sejas, galvas un kakla BŠV ārstēšanā. *Kuflik* un *G.Gage* (1991), *Kuflik, E.* (2004) pētījumos, analizējot 30 gadu ilgu pieredzi kriodestrukcijas izmantošanā BŠV ārstēšanā, konstatēja, ka 5 gadu laikā recidīvi veidojās 1–2% pacientu un neatrada apstiprinājumu anatomiskās lokalizācijas saistībai ar iznākumu. Tomēr, analizējot pētījumu izlasi, var secināt, ka ārstēšanas pozitīvie rezultāti ir saistīti ar pacientu atlases precizitāti kriodestrukcijai: pētījumā iekļāva tikai tos pacientus, kuru audzēji “atbilst tam, lai viņus ārstētu ar kriodestrukciju” [43], kā arī pacientus, kuru audzējiem bija labi nosakāmas klīniskās robežas.

Pēc autora domām, kas balstītas uz veikto pētījumu un personīgo 30 gadu ilgo pieredzi onkoloģijā, un saskaņā ar citu pasaulē veikto pētījumu rezultātiem pareiza ir atziņa, ka katras ārstēšanas metodes efektivitāte ir atkarīga ne tikai no šīs metodes tehniskajām iespējām, bet arī no **precīzas pacientu atlases** noteiktajai ārstēšanas metodei. Tas nozīmē, ka: 1) Ir jāzina ierobežojošie un riska faktori katrai ārstēšanas metodei, precīzi norādījumi un kontrindikācijas šīs metodes lietošanā; 2) Ir svarīgi adekvāti un precīzi diagnosticēt audzēju pirms ārstēšanas uzsākšanas: pareiza klīniski morfoloģiskās formas diagnostika, precīza audzēja malu noteikšana, nepieciešamības gadījumā papildu diagnostisko procedūru (dermaskopijas, augstfrekvences ādas ultrasonoskopijas, konfokālās lāzermikroskopijas) un obligāti – audzēja morfoloģiskās verifikācijas veikšana; 3) Ir nepieciešama izpratne par dažādu faktoru savstarpējo mijiedarbību: sociāli demogrāfiskajiem faktoriem (pacienta dzimumu, vecumu), anamnēzes datiem (iespējamās blakusslimības), audzēja klīniskajām īpašībām un diagnostikas rezultātiem. Precīzi atlasot katrai konkrētai ārstēšanas metodei piemērotus pacientus ar audzējiem, var samazināt recidīvu veidošanos līdz minimumam.

3.7. Ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpe

80–90% bazālo šūnu vēžu (BŠV) lokalizējas sejas, galvas un kakla ādā, tādēļ svarīgi ir izvēlēties ārstēšanas metodi, ar kuras palīdzību iespējams gan pilnībā likvidēt audzēju, gan nodrošināt labu kosmētisko rezultātu, saglabājot orgānu funkciju un sejas individuālo reljefu. Pēc *Shah et al.* (2011) un *Fagundes et al* (2012) pētījumu datiem, visi sejas ādas BŠV var izraisīt dažādu pakāpju ādas kosmētisku defektu. Šie vizuālie defekti negatīvi ietekmē slimnieku dzīves kvalitāti, iespaido viņu psihisko stāvokli un var izraisīt psihopatoloģiskas reakcijas (*Pragnell J.* un *Neilson J.* (2010)). Pēdējo 10 gadu laikā daudzos pētījumos tiek likts akcents ne tikai uz ārstēšanas metodes efektivitāti, bet arī uz labu kosmētisko rezultātu. Šo mērķu sasniegšana un orgāna funkciju saglabāšana ir uzdevumi, par kuru realizēšanu ir atbildīgs ārsts, izvēloties konkrēto ārstēšanas metodi (*Maize et al.* (2005)).

Sejas ādas reljefs ir ļoti sarežģīts un tādēļ ir sarežģīti veikt plašas operācijas. Visas BŠV ārstēšanas metodes tā vai citādi noved pie sejas ādas kosmētiska defekta veidošanās, un katrai ārstēšanas metodei ir savas “vājās” vietas. Veicot **operāciju**, ir nepieciešama vismaz 5 mm liela atkāpe no redzamajām audzēja malām, bet infiltratīvas formas gadījumā ir nepieciešama plašāka atkāpe (vismaz līdz 10–15 mm), pēc kuras būs nepieciešams veikt plastisku rekonstruktīvu operāciju. Pēc galvas matainās daļā, lūpas, auss ļaundabīgu audzēju operācijas defektu korekcija var radīt problēmas plastikas ķirurgiem un mutes, sejas un žokļu ķirurgiem. Pēc *Norman et al* (2009) pētījuma datiem, arī deguna zonā operācija var būt tehniski sarežģīta un radīt kosmētiskus defektus un funkciju traucējumus. Pēc *Paoli et al.* (2011) pētījumu datiem, šo zonu anatomisko īpatnību, iespējamo estētisko problēmu un funkcionālo traucējumu dēļ ir nepieciešama augsta precizitāte plastiskās ķirurģijas operācijas laikā. **Staru terapija** izraisa dažādu ādas kosmētisku defektu veidošanos – hronisku staru dermatītu, ādas distrofiju, pigmentācijas

izmaiņas, eritematozu laukumu parādīšanos. Ir novērots, ka sākotnēji labs kosmētisks rezultāts pēc kāda laika var pasliktināties. Pēc *Paavilainen et al.* (2007) datiem, veicot acs plakstiņa rajona apstarošanu, nereti rodas staru terapijas komplikācijas – staru dermatīts, konjunktivīts un katarakta. Pēc audzēja likvidācijas ar **lāzerķirurģiju** paliek laukums bez ādas seguma, kura dzīšanas procesā veidojas rēta, kura izceļas uz apkārtējās ādas fona (*Trelles et al.* (1996)). Par **kriodestrukcijas** metodes nepilnībām var uzskatīt krionekrozes sekas un brūces ilgstošu epitelizāciju, bet lūpas vai acs plakstiņa BŠV gadījumā pēc rētas izveidošanās notiek blakusesošo anatomisko rajonu deformācija (*Kuijpers et al.* (2007)).

Pētījumā atsevišķs mērķis bija ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpes salīdzinošā analīze, izmantojot ekspertu vērtējumu (eksperta lomā gan ārsti, gan pacienti). Rezultātā tika noskaidrots, ka katras ārstēšanas metodes gadījumā ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpe ir atšķirīga un šīs atšķirības ir statistiski ticamas ($p < 0,05$). Pēc ekspertu domām, viszemākā ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpe bija lāzerķirurģijas rezultātā (salīdzinot vidējos vērtējumus: $M = 2,69$), otrajā vietā – operācija ($M = 3,14$), trešajā vietā – kriodestrukcija ($M = 3,89$) un pēdējā vietā ar visizteiktāko ādas kosmētisko defektu (rētu) – staru terapija ($M = 3,92$), kas atbilst citu pētījumu rezultātiem.

Petit et al. (1999) (n = 347) salīdzināja kosmētisko rezultātu pēc 48 mēnešiem pēc operācijas un staru terapijas. Pētījumā secināts, ka, pēc neatkarīgo ekspertu domām, kosmētiskais rezultāts pēc operācijas ir labāks nekā pēc staru terapijas, kas saskan arī ar mūsu pētījuma rezultātiem. Turpretī *Caccialanza et al.* (2009), analizējot staru terapijas rezultātus (n = 671), secināja, ka kosmētiskais rezultāts pēc staru terapijas bija “labs” vai “pieņemams” (pēc 3 punktu skalas) 96,84% ar staru terapiju ārstēto pacientu. Tomēr pētījuma rezultāti netika salīdzināti ar citu ārstēšanas metožu rezultātiem un par ekspertiem bija izvēlēti tie paši ārsti, kas iepriekš veica staru terapiju,

tādējādi netika izslēgts subjektīvisma faktors. Kosmētiskā rezultāta vērtēšanai tika izvēlēti neatkarīgi eksperti. Vērtēšanai tika iesniegtas visas iespējamās pēc BŠV ārstēšanas izveidojušos rētu fotogrāfijas, kas, pēc autora domām, ir metodoloģiski korektāk, jo ļauj izvairīties no subjektīvisma ekspertu vērtējumos un sniedz plašas salīdzināšanas iespējas. *Moskalik et al.* (2009) ($n = 3346$) konstatēja “pieņemamu” kosmētisku rezultātu pēc lāzerķirurģijas. Tomēr arī šajā pētījumā netika veikta dažādu ārstēšanas metožu kosmētiskā rezultāta salīdzinošā analīze un vērtējumus sniedza tie paši ārsti, kuri bija veikuši šo ārstēšanu. *Thissen et al* (2000) ($n = 96$) salīdzināja operācijas un kriodestrukcijas kosmētisko rezultātu 12 mēnešu laikā pēc ārstēšanas un secināja, ka kosmētiskais rezultāts pēc operācijas ir labāks nekā pēc kriodestrukcijas.

Pacienti, kas izteica viedokli par savu kosmētisko rezultātu, sniedza pozitīvākus vērtējumus nekā ārsti eksperti: operācijai attiecīgi $M_{pac} = 1,55$; $M_{eksp} = 3,14$; staru terapijai $M_{pac} = 2,15$; $M_{eksp} = 3,92$; lāzerķirurģijai $M_{pac} = 1,56$; $M_{eksp} = 2,69$; kriodestrukcijai $M_{pac} = 1,54$; $M_{eksp} = 3,86$, kas atbilst arī citu pētījumu datiem (*Rhee et al* (2004), *Steinbauer et al.* (2011)). Raksturīgi, ka ekspertu-pacientu un ekspertu-ārstu novērtējumu tendence sakrīt (lāzerķirurģija un operācija novērtētas labāk nekā kriodestrukcija un staru terapija).

3.8. Iespējamā rezultātu ekstrapolācija citām ārstēšanas metodēm BŠV ārstēšanai

Pētījuma ietvaros tika salīdzinātas četras sejas, galvas un kakla BŠV ārstēšanas metodes – operācija, staru terapija, lāzerķirurģija un kriodestrukcija (atstājot bez ievērības tādas ārstēšanas metodes kā Mohsa mikrogrāfiskā ķirurģija, fotodinamiskā terapija, terapija ar imunoloģiskās reakcijas modificētāju *Imiquimod*), tomēr, ņemot vērā šajā darbā konstatētās kopējās tendences, ir iespējams veikt šī pētījuma rezultātu ekstrapolāciju arī uz citām

ārstēšanas metodēm. Piemēram, pēc audzēja ārstēšanas recidīvu veidošanās iespēja (varbūtība) ir jo lielāka, (1) jo sarežģītāka ir audzēja klīniski morfoloģiskā forma (virspusēja – nodulāra – infiltratīva), (2) jo lielāks ir audzēja izmērs, (3) kā arī noteiktu lokalizāciju – lūpas, auss, acs, deguna BŠV – gadījumos. Tas liecina par nepieciešamību izvēlēties mazāk “kosmētisku” un ekonomisku, toties efektīvāku ārstēšanas metodi – tādu tradicionālu metodi kā operāciju (un atsevišķos gadījumos – staru terapiju).

Izvēloties piemērotu ārstēšanas metodi katrā konkrētā gadījumā, ir īpaši jāapsver iespēja lietot saudzīgāku alternatīvu ārstēšanas metodi. Pats svarīgākais ir pareizi noteikt BŠV klīniski morfoloģisko formu pirms ārstēšanas uzsākšanas, jo tas ļauj adekvāti novērtēt riska faktorus un prognozēt iznākumu katras konkrētās ārstēšanas metodes izvēles gadījumā.

3.9. Attīstības perspektīvas un tālāko pētījumu iespējas

Šī pētījuma ietvaros noteiktas ārstēšanas metodes izvēles kritēriji bija sejas, galvas un kakla BŠV klīniski morfoloģiskā forma, audzēja izmērs, precīza anatomiskā lokalizācija, kā arī pacienta sociāli demogrāfiskie dati (dzimums, vecums) un ādas kosmētiskā defekta (rētas) izteiktības pakāpe (ārstēšanas kosmētiskais rezultāts). Pēc *Griffiths et al.* (2007), *Malik et al.* (2010), *Cecchi et al.* (2011) datiem, šos kritērijus būtu vēlams papildināt ar tādu faktoru kā “klīniskās un ķirurģiskās robežas”, jo tieši klīnisko robežu noteikšanas grūtības kopā ar citiem faktoriem var būt svarīgas, izvēloties ārstēšanas metodi. Tomēr papildu mainīgā iekļaušanai pētījumā būtu nepieciešams padziļināts apskats.

Ieguldījumu varētu sniegt pētījums par BŠV kombinēto ārstēšanas metožu iespējām, kas apvienotu tradicionālās un alternatīvās ārstēšanas metodes – piemēram, lāzerķirurģiju un operāciju, lāzerķirurģiju un terapiju ar Imiquimod, Imiquimod un kriodestrukciju, fotodinamiskās terapijas kombināciju ar operāciju vai lāzerķirurģiju. Tas varētu būt īpaši svarīgi, ja BŠV

lokalizējas tādās anatomiski sarežģītās zonās kā lūpa, acs plakstiņš, auss un deguns.

3.10. Pētījuma ierobežojumi

Par dažām lūpas, zoda, acs plakstiņa BŠV ārstēšanas metodēm bija iespējams izdarīt tikai pieņēmumus tendences līmenī, jo (1) kopējais gadījumu skaits nebija pietiekams atšķirību statistiskās ticamības adekvātai novērtēšanai un (2) šīs tendences statistiskai apstiprināšanai būtu nepieciešams veikt padziļinātu pētījumu.

4. SECINĀJUMI

1. Vislielākais bazālo šūnu vēža (BŠV) recidīvu biežums ir pie infiltratīvas klīniski morfoloģiskās formas, 11–20 mm lieliem audzējiem, lūpas, deguna un acs plakstiņa rajonā; vismazākais recidīvu biežums ir audzējiem, mazākiem par 6 mm (< 6 mm), kakla vai zoda rajonā. Nav statistiski ticamas sakarības starp pacientu dzimumu un BŠV recidīvu biežumu, bet ir statistiski ticama sakarība ar pacienta vecumu: jo lielāks pacienta vecums, jo retāk pēc ārstēšanas veidojās slimības recidīvi.
2. Staru terapija un lāzerķirurģija ir tikpat efektīvas BŠV ārstēšanai kā operācija. Kriodestrukcija ir vismazāk efektīva ārstēšanas metode.
3. Efektīvākās ārstēšanas metodes virspusēja un nodulāra BŠV ārstēšanai ir operācija, staru terapija un lāzerķirurģija. Infiltratīva BŠV ārstēšanai efektīva ir operācija. Audzēja izmēru diapazonā līdz 6 mm efektīvas ir visas darbā apskatītās ārstēšanas metodes. BŠV ārstēšanai izmēru diapazonā 6–10 mm, 11–20 mm un vairāk kā 20 mm operācija un staru terapija ir uzskatāmas par efektīvām ārstēšanas metodēm, savukārt lāzerķirurģija un kriodestrukcija ir efektīva tikai noteiktās audzēja lokalizācijās.
4. Faktori, kuri ierobežo (vai pat izslēdz) noteiktu metožu izmantošanu sejas, galvas un kakla BŠV ārstēšanā – staru terapiju: jebkura izmēra un lokalizācijas infiltratīva klīniski morfoloģiskā BŠV forma; lāzerķirurģiju: jebkura izmēra un lokalizācijas infiltratīva klīniski morfoloģiskā BŠV forma; jebkura izmēra un jebkuras klīniski morfoloģiskās formas BŠV auss un lūpas rajonā; kriodestrukciju: jebkura izmēra un lokalizācijas infiltratīva klīniski morfoloģiskā BŠV forma; jebkuras klīniski morfoloģiskās formas BŠV auss, lūpas, deguna, pieres vai acs plakstiņu rajonā.

5. Ekspertu vērtējumā labākais kosmētiskais rezultāts ir pēc lāzerķirurģijas un operācijas; sliktākais kosmētiskais rezultāts ir pēc staru terapijas un kriodestrukcijas.
6. Pētījuma hipotēze ir apstiprināta daļēji. Hipotēzes daļa, kas attiecas uz ārstēšanas metožu salīdzinājumu (noteiktu sejas, galvas un kakla bazālo šūnu vēža klīniski morfoloģisko formu, izmēra un precīzi norādītas lokalizācijas gadījumā tādas alternatīvas ārstēšanas metodes kā staru terapija, lāzerķirurģija, kriodestrukcija ir tikpat efektīvas kā tradicionālā ārstēšanas metode – operācija) apstiprinājās. Savukārt hipotēzes daļa par ādas kosmētisko defektu (rētu) – neapstiprinājās: labākais kosmētiskais rezultāts ir pēc lāzerķirurģijas un operācijas; sliktākais kosmētiskais rezultāts – pēc staru terapijas un kriodestrukcijas.

5. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Noformējot pacienta medicīnisko dokumentāciju par pirmreizējo sejas, galvas vai kakla BŠV, ir nepieciešams norādīt: audzēja klīniski morfoloģisko formu; audzēja izmēru; precīzu anatomisko lokalizāciju.
2. Augstāk minēto pazīmju vieglākai aprakstīšanai ir ieteicams lietot autora veidoto “Unificēto primāra ādas vēža slimnieka klīnisku karti”.
3. Izvēloties piemērotu ārstēšanas metodi, ir jāņem vērā audzēju raksturojošo lielumu kopums (klīniski morfoloģiskā forma, izmēru, precīza anatomiskā lokalizācija), pacienta sociāli demogrāfiskie dati un viņa somatiskais stāvoklis, kā arī vēlmes.
4. Optimālas ārstēšanas metodes izvēlē svarīga ir precīza un adekvāta audzēja diagnostika pirms ārstēšanas uzsākšanas: svarīgi ir noteikt klīniski morfoloģisko formu (sevišķu uzmanību pievēršot infiltratīvai formai).
5. Sagaidāmais kosmētiskais rezultāts ir svarīgs kritērijs, izvēloties ārstēšanas metodi, tomēr tas ir otršķirīgs salīdzinājumā ar ārstēšanas metodes efektivitāti. Ir svarīgi to paskaidrot pacientam, ja viņš izvēlas to ārstēšanas metodi, kas konkrētā pacienta gadījumā būs mazāk efektīva.
6. Piemērotākās ārstēšanas metodes izvēlei, ņemot vērā tādu faktoru kopu kā audzēja klīniski morfoloģiskā forma, izmērs, precīza anatomiskā lokalizācija un sagaidāmais kosmētiskais rezultāts, autors ir izveidojis “Ārstēšanas metodes izvēles algoritmu” un “Ārstēšanas kalkulatoru”, kurus rekomendē praktiskai lietošanai.

6. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Publikācijas (zinātniskie raksti) par pētījuma tēmu

1. **Derjabo A.**, Cema I., Isajevs S., Donina S. A case report of complicated facial basal cell carcinoma treatment. *Acta Chirurgica Latviensis*, 2011 11/2 156–158.
2. Thompson M. S., Andersson-Engels S., Svanberg S., Bendsoe N., Pålsson S., **Derjabo A.**, Kapostins J., Stenram U., Spigulis J., Svanberg K. Photodynamic therapy of nodular basal cell carcinoma with multifiber contact light delivery. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology* 2006, Volume 25 411–424.
3. Griskjans Z., **Derjabo A.**, Cema I. 5-aminolevulinic acid based Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: 10-years follow-up after first Latvian experience at Latvian Oncology Center. *Stomatologija. Baltic Dental and Maxilofacial Journal* 2013 32–36.
4. **Derjabo A.**, Cema I., Lihacova I., Spigulis J. Multispectral imaging method for skin melanoma assessment. *Scottish Medical Journal* (accepted, in press).
5. Diebele I., Kuzmina I., Kapostinsh J., **Derjabo A.**, Spigulis J. Clinical evaluation of melanomas and common nevi by spectral imaging. *Biomedical optics express*. 2012 Vol. 3(3) 467–472.
6. Savicka M., **Derjabo A.**, Cema I. Intervention for basal cell carcinoma of the head and neck region. *Stomatologija. Baltic Dental and Maxilofacial Journal* (accepted, in press)
7. Bekina A., Diebele I., Rubins U., Zaharans J., **Derjabo A.**, Spigulis J. Multispectral assessment of skin malformations by modified videomicroscope. *Latvian Journal of Physics and Technical Sciences*, 5(49), 2012 4–8.

8. Diebele I., Kuzmina I., Kapostinsh J., **Derjabo A.**, Spigulis J. Melanoma – nevus differentiation by multispectral imaging. SPIE (Society of Photo-optical Instrumentation Engineers) – OSA (Optical Society of America) Proceeding - Biomedical Optics, SPIE Vol. 8087, 80872G 2011
9. Diebele I., Bekina A., **Derjabo A.**, Kapostinsh J., Kuzmina I., Spigulis J. Analysis of skin basalioma and melanoma by multispectral imaging. SPIE (Society of Photo-optical Instrumentation Engineers) Proceeding 8427, 842732 2012
10. **Derjabo A.**, Cema I., Lihacova I., Derjabo L. 980 nm laser for difficult-to-treat basal cell carcinoma. SPIE (Society of Photo-optical Instrumentation Engineers) Proceeding 8803, Medical Laser Applications and Laser-Tissue Interactions VI, 88030B June 24, 2013
11. Lihacova I., **Derjabo A.**, Spigulis J. A multispectral imaging approach for diagnostics of skin pathologies. SPIE (Society of Photo-optical Instrumentation Engineers) Proceeding 8798, Clinical and Biomedical Spectroscopy and Imaging III, 87980X June 18, 2013

Konferenču tēzes par pētījuma tēmu

1. **Derjabo A.**, Diebele I., Kapostinsh J., Spigulis J. A case report of multispectral imaging for skin cancer assessment. 8th International Young Scientist Conference on Developments in Optics and Communications (DOC 2012) Rīga, 12–14.04.2012. Abstract book, 110–111.
2. **Derjabo A.**, Cema I. Long time follow-up results after facial basal cell carcinoma laser treatment in Latvija. European Academy of Dermatology and Venereology 9th Spring Symposium. Verona, Italy 06–10.06.2012 Abstracts on CD-ROM, P191
3. **Derjabo A.**, Cema I., Lihaceva I., Derjabo L. 980 nm laser for difficult-to-treat basal cell carcinoma. European Conferences on Biomedical Optics.

Society of Photo-optical Instrumentation Engineers (SPIE). Munich, Germany 12–16.05.2013 Abstract book

4. **Derjabo A.**, Cema I., Derjabo L. Is diode laser useful for facial basal cell carcinoma? Baltic Association of Dermatovenereologists Congress. Kaunas, Lietuva 17–19.10.2013
5. Lihacova I., **Derjabo A.**, Bekina A., Zaharans J., Spigulis J. Development of multispectral imaging method for skin pathology diagnostics. Biophotonics – Riga, 26–31.08.2013 Abstract book, 12
6. Diebele I., Bekina A., **Derjabo A.**, Kapostins J., Kuzmina I., Spigulis J. Analysis of skin basalioma and melanoma by multispectral imaging. Society of Photo-optical Instrumentation Engineers (SPIE) Photonics Europe conference. Photonic Solutions for Better Health Care, Brussels, 16–19.04.2012 - SPIE 8427, 842732

Ziņojumi kongresos un konferencēs

1. **Derjabo A.**, Thompson M. S., Johansson T., Palsson S., Andersson-Engels S., Svanberg S., Bendsoe N., Kapostins J., Stenram U., Spigulis J., Svanberg K. Photodynamic therapy of basal cell carcinoma. 4th Baltic oncology congress, Tartu Estonia, 25–27.05.2006
2. **Derjabo A.** Specifics of laser treatment for new growth on eyelids. Regional IALMS conference “Photomedicine 2009: Diagnosis and treatment” 2nd Baltic Association of Laser Medicine Congress, Vilnius, Lietuva, 16.09.2009
3. **Derjabo A.**, Cema I. 10 years follow-up results after facial basal cell carcinoma treatment in Latvia. 7th European Association of Dermato-Oncology congress Congress, Nantes, France 20–23.06.2011

4. **Derjabo A.**, Karls R., Ķisis J. Treatment of basal cell carcinoma with imiquimod 5% cream – results of 3 years follow-up. 7th European Association of Dermato-Oncology Congress, Nantes, France
20–23.06.2011
5. Diebele I., Bekina A., **Derjabo A.**, Kapostins J., Kuzmina I., Spigulis J. Analysis of skin basalioma and melanoma by multispectral imaging. Society of Photo-optical Instrumentation Engineers (SPIE) Photonics Europe conference. Photonic Solutions for Better Health Care, Brussels,
16–19.04.2012
6. **Derjabo A.**, Cema I. Long time follow-up results after facial Basal Cell Carcinoma laser treatment in Latvija. European Academy of Dermatology and Venereology 9th Spring Symposium. Verona, Italy 06–10.06.2012
7. **Derjabo A.**, Cema I., Lihaceva I., Derjabo L. 980 nm laser for difficult-to-treat basal cell carcinoma. European Conferences on Biomedical Optics. Society of Photo-optical Instrumentation Engineers (SPIE). Munich, Germany. 12–16.05.2013
8. **Derjabo A.**, Cema I., Derjabo L. Is diode laser useful for facial basal cell carcinoma? Baltic Association of Dermatovenereologists Congress. Kaunas, Lietuva. 17–19.10.2013
9. **Derjabo A.**, Cema I., Derjabo L. Basal cell carcinoma: evaluation of treatment cosmetic results in head and neck region. 12th Joint Symposium Riga-Rostock – Head and Neck Oncology: treatment and reconstruction options. Rīga, 09–10.05.2014
10. **Derjabo A.**, Cema I., Derjabo L. Is so easy to treat facial basal cell carcinoma? XV World Congress on Cancers of the Skin. Edinburgh, Scotland. 03–06.09.2014.

7. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Levell N. J., Igali L., Wright K. A., Greenberg D. C. Basal cell carcinoma epidemiology in the UK: the elephant in the room. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 367–369.
2. Rowe D. E., Carroll R. J., Day C .L., Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 315–328.
3. Silverman M. K., Kopf A. W., Grin C. M. et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 1: Overview. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 713–718.
4. Skellett A. M., Hafiji J., Greenberg D. C. et al. The incidence of basal cell carcinoma in the under-30s in the UK. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 227–229.
5. De Vries E., Micallef R., Brewster D. H. et al. Population-based estimates of the occurrence of multiple vs first primary basal cell carcinomas in 4 European regions. *Arch Dermatol* 2012; 148: 347–354.
6. Statistikas dati. Onkoloģija. Slimību profilakses un kontroles centrs, 2014 <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/>.
7. Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. Version I. 2014. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf.
8. Kim R. H., Armstrong A. W. Nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Clin*. 2012; 30: 125–139.
9. Sartore L., Lancerotto L., Salmaso M. et al. Facial basal cell carcinoma: analysis of recurrence and follow-up strategies. *Oncol Rep* 2011; 26: 1423–1429.
10. Nakayama M., Tabuchi K., Nakamura Y., Hara A. Basal cell carcinoma of the head and neck. *J Skin Cancer* 2011: 496910.

11. Betti R., Radaelli G., Mussino F. et al. Anatomic location and histopathologic subtype of basal cell carcinomas in adults younger than 40 or 90 and older: any difference? *Dermatol Surg* 2009; 35: 201–206.
12. Hamm H., Hoger P. H. Skin tumors in childhood. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 347–353.
13. Rhee J. S., Davis-Malesevich M., Logan B. R. et al. Behavior modification and risk perception in patients with nonmelanoma skin cancer. *WMJ* 2008; 107: 62–68.
14. Skin Cancer Fact Sheet. In. American Academy of Dermatology. 2012.
15. Stafanous S. Five-year cycle of basal cell carcinoma management re-audit. *Orbit* 2009; 28: 264–269.
16. Skelton L. The effective treatment of basal cell carcinoma. London, Royaume-uni: Allen 2009.
17. Chren M. M., Linos E., Torres J. S. et al. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 1188–1196.
18. Chren M., Torres J. S., Stuart S. E. et al. Recurrence after treatment of nonmelanoma skin cancer: A prospective cohort study. *Arch Dermatol* 2011; 147: 540–546.
19. Bath-Hextall F. J., Perkins W., Bong J., Williams H. C. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD003412.
20. Cigna E., Tarallo M., Maruccia M. et al. Basal cell carcinoma: 10 years of experience. *J Skin Cancer* 2011; 2011: 476362.
21. Dubin N., Kopf A. W. Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1983; 119: 373–377.
22. Goldberg L. H., Rubin H. A. Management of basal cell carcinoma. Which option is best? *Postgrad Med* 1989; 85: 57-58, 61–53.

23. Rees J. Choosing treatments for patients: the not so simple case of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 450–452.
24. Culleton S., Breen D., Assaad D. et al. 5-year review of a unique multidisciplinary nonmelanoma skin cancer clinic. *J Cutan Med Surg* 2011; 15: 220–226.
25. Veronese F., Farinelli P., Zavattaro E. et al. Basal cell carcinoma of the head region: therapeutical results of 350 lesions treated with Mohs micrographic surgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 838 – 843.
26. Rodriguez-Vigil T., Vazquez-Lopez F., Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 91–95.
27. Moesen I., Duncan M., Cates C. et al. Nitrous oxide cryotherapy for primary periocular basal cell carcinoma: outcome at 5 years follow-up. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1679–1681.
28. Tran H. T., Lee R. A., Oganesyanyan G., Jiang S. B. Single treatment of non-melanoma skin cancers using a pulsed-dye laser with stacked pulses. *Lasers Surg Med* 2012; 44: 459–467.
29. Hulyalkar R., Rakkhit T., Garcia-Zuazaga J. The role of radiation therapy in the management of skin cancers. *Dermatol Clin* 2011; 29: 287–296.
30. Garcia-Martin E., Gil-Arribas L. M., Idoipe M. et al. Comparison of imiquimod 5% cream versus radiotherapy as treatment for eyelid basal cell carcinoma. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1393–1396.
31. Essers B., Nieman F., Prins M. et al. Perceptions of facial aesthetics in surgical patients with basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1209–1214.
32. Essers B. A., Nieman F. H., Prins M. H. et al. Determinants of satisfaction with the health state of the facial skin in patients undergoing surgery for facial basal cell carcinoma. *Patient Educ Couns* 2006; 60: 179–186.

33. Asgari M. M., Bertenthal D., Sen S. et al. Patient satisfaction after treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg* 2009; 35: 1041–1049.
34. Berridge J. K., Morgan D. A. A comparison of late cosmetic results following two different radiotherapy techniques for treating basal cell carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; 9: 400–402.
35. Thissen M. R., Nieman F. H., Ideler A. H. et al. Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg* 2000; 26: 759–764.
36. Maize J. Basal Cell Carcinoma. In Rigel D (ed) *Cancer of the skin*. Elsevier Health Sciences 2005.
37. Wewers M. E., Lowe N. K. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health* 1990; 13: 227–236.
38. Teibe U. *Bioloģiskā statistika*. Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2007.
39. Altamura D., Menzies S. W., Argenziano G. et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 67–75.
40. Ferulova I., Rieba A., Lesins J. et al. Photodiode based prototype device for skin autofluorescence photobleaching diagnostics in dermatology. *Lithuanian Journal of Physics* 2012; 52.
41. Diebele I., Bekina A., Derjabo A. et al. Analysis of skin basalioma and melanoma by multispectral imaging. In *Society of Photo-optical Instrumentation Engineers (SPIE) Photonics Europe conference - Photonic Solutions for Better Health Care*. Brussels 2012; 842732.
42. Ulrich M., Lange-Asschenfeldt S., Gonzalez S. Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy in dermatology. *G Ital Dermatol Venereol* 2012; 147: 171–178.
43. Kuflik E. G. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg* 2004; 30: 297–300.

PATEICĪBAS

Vēlos izteikt pateicību manai ģimenei – sievai Ludmilai, meitai Inetai un maniemi vecākiem Dmitrijam un Marijai Derjabo. Paldies par palīdzību, atbalstu un mīlestību. Bez Jums šis darbs nebūtu iespējams.

Sirsnīgi pateicos Profesorei Ingrīdai Čēmai, kas palīdzēja šī darba tapšanā, par atbalstu un ieguldīto darbu.

Sirsnīgi pateicos Profesoram Jurijam Kuzminam par komentāriem.

Pateicos Docentam Renāram Ertam par konsultācijām un palīdzību statistisko datu apstrādē.

Paldies Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra un RAKUS Ambulatorās daļas ārstiem par atbalstu pētījuma veikšanā.

Pateicos Rīgas Stradiņa universitātei par iegūtajām zināšanām un pieredzi, kas saņemta doktorantūras studiju laikā un par finansiālo atbalstu. Promocijas darbs veikts ar Eiropas sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu (Nr.2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009).