



**Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Gliwicach**

Tomasz Krzysztofiak

**Obrazy kliniczne i dermoskopowe raków podstawnocomórkowych u chorych
poddanych brachyterapii.**

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauk medycznych

przedkładana Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii

im. Marii Skłodowskiej – Curie Państwowego Instytutu Badawczego

Oddział w Warszawie

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Grażyna Kamińska – Winciorek

Promotor pomocniczy:

Dr hab. n. med. Piotr Wojcieszek

Gliwice, 2024

Składam serdeczne podziękowania

Pani Profesor dr hab. n. med. Grażynie Kamińskiej – Winciorek za opiekę merytoryczną, życzliwość i nieocenioną pomoc przy powstawaniu niniejszej pracy.

Panu Profesorowi dr hab. n. med. Andrzejowi Tukiendorfowi za konsultacje w części statystycznej pracy.

Panu Doktorowi hab. n. med. Piotrowi Wojcieszkowski za wsparcie merytoryczne i możliwość prowadzenia badań naukowych.

Koleżankom i Kolegom z Zakładu Brachyterapii za nieocenioną pomoc w realizacji badań.

Moim Bliskim za wyrozumiałość, cierpliwość i wsparcie.

Spis treści:

1. Wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej.....	4
2. Wstęp.....	5
2.1 Epidemiologia.....	5
2.2 Patogeneza.....	5
2.3 Obraz kliniczny raka podstawnkomórkowego.....	5
2.4 Nieinwazyjne metody diagnostyki obrazowej raka podstawnkomórkowego....	7
2.5 Badanie histopatologiczne raka podstawnkomórkowego.....	9
2.6 Leczenie raka podstawnkomórkowego	9
2.7 Uzasadnienie połączenia wskazanych publikacji w jeden cykl.....	11
3. Cele pracy.....	13
4. Materiał i metody.....	13
4.1 Kryteria włączenia do badania.....	13
4.2 Kryteria wyłączenia z badania	14
4.3 Protokół brachyterapii w leczeniu raków skóry	14
4.4 Obserwacja kliniczno – dermoskopowa.....	14
4.5 Analiza statystyczna.....	18
4.6 Komisja bioetyczna.....	18
5. Omówienie wyników publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej.....	19
6. Wnioski.....	26
7. Streszczenie pracy w języku angielskim.....	27
8. Słowa kluczowe w języku angielskim.....	29
9. Wykaz stosowanych skrótów.....	30
10. Spis rycin.....	31
11. Spis tabel.....	31
12. Piśmiennictwo.....	33
13. Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej.....	37
13.1 Krzysztofiak T, Kamińska-Winciorek G, Piłśniak A, Wojcieszek P. High dose rate brachytherapy in non melanoma skin cancer - Systematic review. <i>DermatologicTherapy</i> . 2022.....	38
13.2 Krzysztofiak T, Kamińska-Winciorek G, Tukiendorf A, Suchorzepka M, Wojcieszek P. Basal Cell Carcinoma Treated with High Dose Rate (HDR) Brachytherapy- Early Evaluation of Clinical and Dermoscopic Patterns during Irradiation. <i>Cancers</i> . 2021.....	48
13.3 Krzysztofiak T, Suchorzepka M, Tukiendorf A, Wojcieszek P, Kamińska-Winciorek G. Basal Cell Carcinoma After High Dose Rate Brachytherapy: Medium-term Dermoscopic Evaluation of Cancer's Response. <i>Dermatology and Therapy</i> . 2023.....	64
14. Uchwała komisji bioetycznej.....	80

1. Wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

1. Krzysztofiak T, Kamińska-Winciorek G, Pilśniak A, Wojcieszek P. High dose rate brachytherapy in non melanoma skin cancer – systematic review. *DermatologicTherapy*. 2022;35(9):e15675. doi: 10.1111/dth.15675

Impact factor: 3,6

Punkty MEiN: 70

2. Krzysztofiak T, Kamińska-Winciorek G, Tukiendorf A, Suchorzepka M, Wojcieszek P. Basal Cell Carcinoma Treated with High Dose Rate (HDR) Brachytherapy - Early Evaluation of Clinical and Dermoscopic Patterns during Irradiation. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5188. doi: 10.3390/cancers13205188

Impact factor: 6,575

Punkty MEiN: 140

3. Krzysztofiak T, Suchorzepka M, Tukiendorf A, Wojcieszek P, Kamińska-Winciorek G. Basal Cell Carcinoma After High Dose Rate Brachytherapy: Medium-term Dermoscopic Evaluation of Cancer's Response. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;9:2063-2078. doi: 10.1007/s13555-023-00981-5

Impact factor: 3,4

Punkty MEiN: 100

Łącznie:

Impact factor: 13,575

Punkty MEiN: 310

2. Wstęp

2.1 Epidemiologia

Raki skóry to najczęstsze nowotwory osób populacji kaukaskiej na świecie (1,2,3). Statystyki występowania tych nowotworów pozostają mocno niedoszacowane ze względu na niską raportowalność (2). Rak podstawnocomórkowy (basal cell carcinoma, BCC) oraz płaskonabłonkowy (squamous cell carcinoma, SCC) stanowią 99% raków skóry. Znacznie rzadziej występujące podtypy obejmują: rak neuroendokrynnny z komórek Merkla oraz raki wywodzące się z przydatków skóry. Rak podstawnocomórkowy jest najczęstszym rakiem skóry, który stanowi od 50% - 80% przypadków, zależnie od wybranych doniesień światowych (1,2). W populacji polskiej raki podstawnocomórkowe stanowią 85% wszystkich raków skóry, a częstość ich występowania wzrasta (3,4). Wskaźniki śmiertelności pozostają niskie (1,3,4).

2.2 Patogeneza

Czynnikami ryzyka rozwoju raka podstawnocomórkowego jest wiek oraz przewlekła ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (ultraviolet radiation, UVR), szczególnie w przypadku osób o niskim fototypie skóry wg Fitzpatricka (5). Raki podstawnocomórkowe charakteryzują się największym współczynnikiem mutacji (ang. mutation rate; >65 na milion par zasad) wśród znanych nowotworów (6). Mutacje te są zależne w 75% od UVR. Bezpośrednio z nowotworzeniem powiązane są mutacje w szlaku sygnałowym Sonic Hedgehog (SHh) (6), zwłaszcza w genach PTCH1 (Patched1), SMO (Smoothened), SHH (Sonic Hedgehog Homolog). Zostały one wykryte w 85% zbadanych raków podstawnocomórkowych (6).

Zespół mnogich nabłoniaków podstawnocomórkowych (zespół Gorlina-Goltza) jest chorobą genetyczną dziedziczną autosomalnie dominująco, której podłożem jest mutacja genu PTCH1 (7). Objawia się on występowaniem licznych raków podstawnocomórkowych w młodym wieku. Ponadto charakteryzuje się występowaniem keratocyst żuchwy, wgłębień na dłoniach i stopach, zwapnień w sierpie mózgu, zwiększonym ryzykiem występowania rdzeniaka zarodkowego, czy deformacjami układu kostnego. Zaburzenia w szlaku SHh doprowadziły do opracowania jego inhibitora. Obecnie ma on zastosowanie w leczeniu raka podstawnocomórkowego w stadium przerzutowym lub nie spełniającego kryterium leczenia operacyjnego ani radioterapii.

2.3 Obraz kliniczny raka podstawnocomórkowego

Oceny klinicznej dokonuje się okiem nieuzbrojonym, na podstawie cech makroskopowych guza. Najczęstszą kliniczną prezentacją raka podstawnocomórkowego jest różowo/czerwony/perłowy guzek z widocznymi teleangiektazjami. W trakcie ewolucji guza mogą pojawić się na jego powierzchni nadżerki, a później owrzodzenie (8,9). Podtypy histopatologiczne BCC mają własne manifestacje kliniczne. Podtyp kliniczny guzkowy (nodular) jest najczęściej występującym (21%), manifestuje się jako grudka, lub lśniący guzek w kolorze skóry, zlokalizowany głównie w regionie głowy i szyi. Do podtypu guzkowego zaliczamy podtyp barwnikowy – który występuje u osób o wysokim fototypie skóry. Podtyp

powierzchnowy (superficial) (17%) zwykle ma obraz dobrze odgraniczonej plamy, najczęściej występuje w obszarze tułowia i kończyn. Często ma charakter wieloogniskowy. Podtyp naciekający (infiltrating) (7%) prezentuje się jako nacieczona blaszka, mająca tendencję do penetracji głębszych warstwy skóry i innych tkanek. Podtyp twardzinopodobny (morpheaform) (1%) ma wygląd bliznopodobnej blaszki z towarzyszącymi krótkimi naczyniami (9,10,11). Około 1/3 raków ma mieszany obraz kliniczny. Obraz kliniczny różnych podtypów raka podstawnokomórkowego zaprezentowano na rycinie 1.



Ryc.1. Obraz kliniczny raków podstawnokomórkowych (basal cell carcinoma, BCC): A: Podtyp guzkowy (nodular) prezentujący się jako czerwony guzek z nadżerką i żółto-krwistym strupem. B: Podtyp powierzchniowy (superficial) – dobrze odgraniczona plama. C: Podtyp naciekający (infiltrating) – nacieczona blaszka, pokryta łuską i strupem. D: Podtyp twardzinopodobny (morpheaform) – widoczny jako bliznopodobna blaszka.

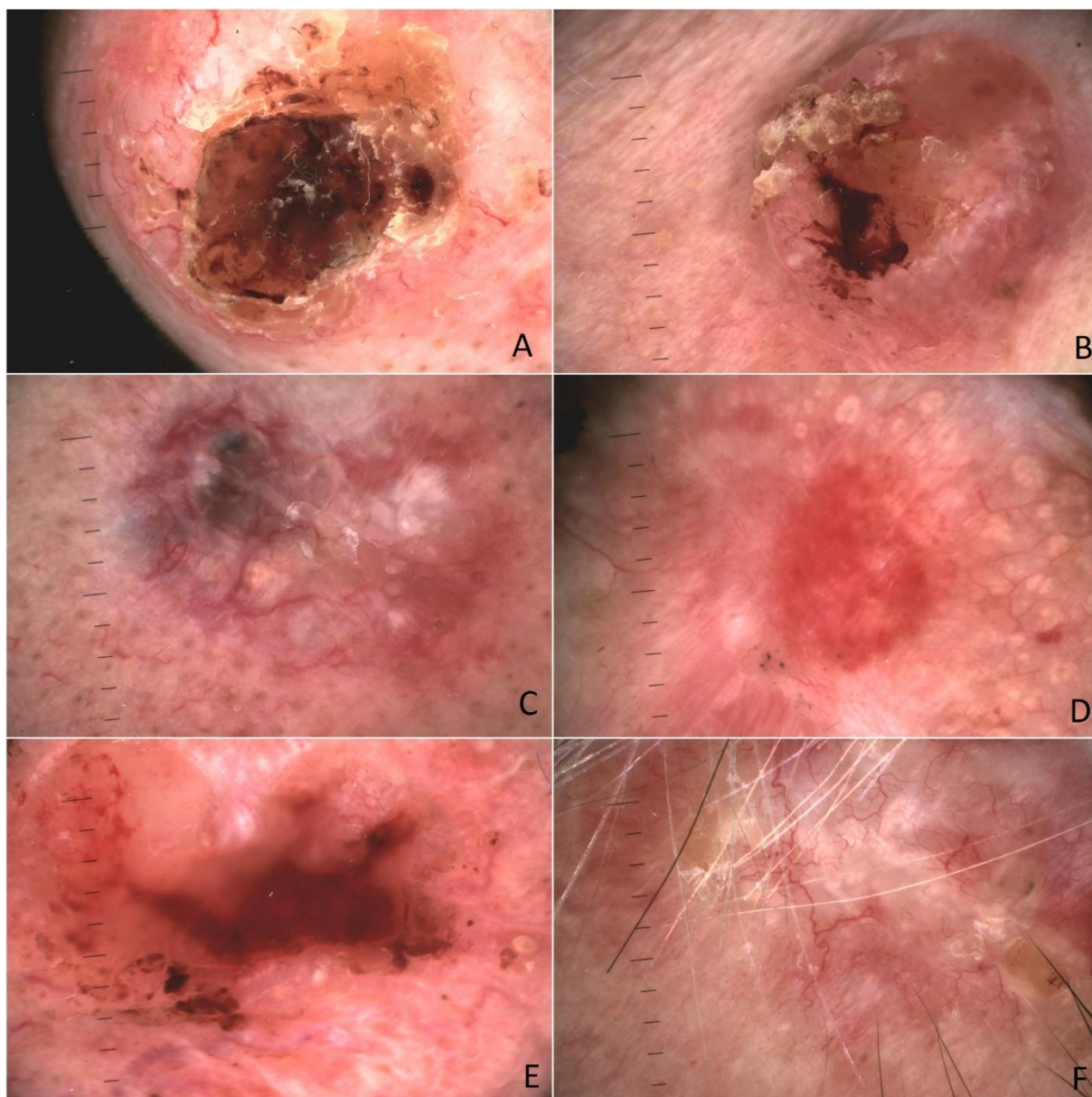
2.4 Nieinwazyjne metody diagnostyki obrazowej raka podstawnocomórkowego

Podstawową metodą rozpoznania oraz podziału na podtypy raków podstawnocomórkowych jest badanie histopatologiczne (9,10,11,12,13). Rozwój technik nieinwazyjnych pozwolił na szybką ambulatoryjną diagnostykę zmian podejrzanych w kierunku nowotworu (14), diagnostykę różnicową (15), ocenę marginesów pooperacyjnych, a także ocenę ex vivo usuniętych guzów (16). Najpowszechniej używanym narzędziem diagnostycznym jest dermoskopia (mikroskopia epiluminescencyjna). Jest to nieinwazyjna metoda oceny struktur naskórka i górnych warstw skóry właściwej (17,18). Wykorzystuje ona powiększenie 10-krotne (wideodermoskopy nawet 400-krotne) oraz światło spolaryzowane, co pozwala na lepsze uwidocznienie struktur leżących głębiej (19). W łatwy sposób implementuje dodatkowe techniki zwiększające jej możliwości diagnostyczne np. imersję w żelu (20). Dzięki temu, że jest metodą powtarzalną, prostą, wystandaryzowaną oraz nieinwazyjną, znalazła szerokie zastosowanie w dermatoonkologii - diagnostyce, obserwacji efektów leczenia, detekcji wznów oraz ocenie marginesów poresekcyjnych (17,21,22). Badanie okiem nieuzbrojonym w diagnostyce BCC ma czułość 66% i swoistość 97%. Dermoskopia pozwala na zwiększenie czułości do 85% i swoistości do 98% (23). Zgodnie z zaleceniami europejskimi badanie dermoskopowe jest wystarczające do rozpoznania podtypu powierzchniowego i guzkowego BCC (poziom dowodu naukowego 3 zgodnie z Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (24), konsensus ekspertów - 100%) (10).

Ocena struktur dermoskopowych raków podstawnocomórkowych odbywa się aktualnie na podstawie trzeciego konsensusu Międzynarodowego Towarzystwa Dermoskopii (25). Zastosowana terminologia opisowa zastąpiła wcześniej używaną terminologię metaforyczną. Oceny dokonuje się w poszukiwaniu linii, grudek, kropek, struktur bezstrukturalnych oraz ocenia się naczynia – ich morfologię oraz rozmieszczenie. Cechami dermoskopowymi raków podstawnocomórkowych są: naczynia linijne o układzie drzewkowatym (linear vessels, branched), liczne nadżerki (erosions), owrzodzenia (ulcerations), niebieskawe grudki różnych rozmiarów (clods), promieniste linie wychodzące ze wspólnej podstawy (lines, radial, connected to a common base), prostopadłe białe linie (perpendicular white lines), linie promieniste wywodzące się ze wspólnej grudki/kropki (lines, radial, converging to a central dot or clod), niebieskie lub brązowe koncentryczne grudki (clod within a clod/clods brown or blue concentric) oraz białe obszary bezstrukturalne (structureless zones, white) (10,25,26).

W badaniu dermoskopowym podtyp histopatologiczny guzkowy charakteryzuje się głównie linijnymi naczyniami o układzie drzewkowatym (10,15,26). Podtyp barwnikowy jest podobny do guzkowego, jednak częściej zawiera brązowe grudki. Wariant powierzchniowy charakteryzują obszary bezstrukturalne o kolorze od białego do czerwonego, linijne naczynia rozmieszczone obwodowo, prostopadłe białe linie oraz nadżerki. W podtypie twardzinopodobnym obserwuje się białe obszary bezstrukturalne oraz cienkie naczynia o układzie drzewkowatym. Obraz podtypu naciekającego jest zdominowany przez owrzodzenie oraz naczynia drzewkowate. Podtyp mikroguzkowy w stosunku do guzkowego rzadziej prezentuje naczynia o układzie drzewkowatym, z kolei częściej zawiera niebieskie grudki i pokryty jest nadżerkami. Podtyp podstawnopłaskonabłonkowy typowo ma obraz owrzodzenia z naczyniami drzewkowatymi na obwodzie, z białymi obszarami bezstrukturalnymi (10,15,26).

Przykładowe obrazy dermoskopowe raków podstawnokomórkowych zaprezentowano na rycinie 2.



Ryc.2. Obraz dermoskopowy raków podstawnokomórkowych: A - podtyp histopatologiczny guzkowy z centralnym owrzodzeniem, białymi obszarami bezstrukturalnymi na obwodzie oraz naczyniami serpentynowatymi. B – podtyp barwnikowy – widoczne prostopadłe białe linie, brązowe grudki, nadżerka, białe obszary bezstrukturalne. C – podtyp mikroguzkowy – uwidoczniono polimorficzne naczynia o układzie drzewkowatym, białe i wielokolorowe obszary bezstrukturalne, niebieskie grudki. D – podtyp powierzchniowy. Uwidoczniono prostopadłe białe linie, szare kropki, białe, różowe obszary bezstrukturalne, linijne monomorficzne naczynia o układzie drzewkowatym. E – typ naciekający – uwidoczniony jako rozległe owrzodzenie z białymi obszarami bezpostaciowymi na obwodzie. F – typ twarżynopodobny, z widocznymi polimorficznymi naczyniami o układzie drzewkowatym oraz białymi obszarami bezstrukturalnymi, a także szarymi kropkami.

Pozostałymi metodami diagnostyki nieinwazyjnej o wysokiej czułości i swoistości są: refleksyjna mikroskopia konfokalna (RCM, reflectance confocal microscopy) (27), optyczna koherentna tomografia (OCT, optical coherence tomography) (28) oraz ultrasonografia wysokiej rozdzielczości (high frequency ultrasonography) (18).

Mikroskopia konfokalna jest metodą diagnostyczną wykorzystującą światło o długości fali zbliżonej do podczerwieni, która pozwala na detekcję z dokładnością subkomórkową (czułość 97% i swoistość 93%) (27). Pozwala na ocenę marginesów raków podstawnkomórkowych z dokładnością porównywalną z badaniem histopatologicznym (29,30). Głębokość detekcji jest ograniczona do struktur powierzchniowych skóry (<200 mikrometrów) (27).

Ograniczenia tego nie posiada optyczna koherentna tomografia (OCT), która pozwala uzyskiwać obraz z głębokości do około 1 mm, przy zachowaniu rozdzielczości porównywalnej z RCM (czułość 97% i swoistości 77%), co pozwala na różnicowanie podtypów BCC (28,30,31,32,33). Dostępne są także urządzenia łączące obie metody (32).

Ultrasonografia wysokiej rozdzielczości (high frequency ultrasonography) jest metodą diagnostyczną pozwalającą ocenić głębokość naciekania guza nowotworowego oraz wstępną ocenę naciekania struktur leżących głębiej (18). Ze względu na większą głębokość badania w stosunku do RCM i OCT pełni rolę uzupełniającą.

2.5 Badanie histopatologiczne raka podstawnkomórkowego

Obraz histopatologiczny różnych podtypów raka podstawnkomórkowego przekłada się na jego podtypy kliniczne. Wszystkie mają cechy wspólne tj. agregaty komórek bazaloidnych z wyraźnie zabarwionymi jądrami, ubogą cytoplazmą, charakterystycznym zrębem i artefaktem retrakcji. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO ang. World Health Organization) dzieli raki podstawnkomórkowe na dwie główne grupy (34). Pierwsza, o niskim ryzyku wznowy miejscowej zawiera podtyp: guzkowy (*nodular*), powierzchniowy (*superficial*), barwnikowy (*pigmented*), BCC z różnicowaniem przydatkowym (*infundibulocystic with adnexal differentiation*) oraz włóknistonabłonkowy (*fibroepithelial*, *Pinkus tumor*). Wariant guzkowy występuje najczęściej. Na drugą grupę składają się podtypy o wysokim ryzyku nawrotu: rak mieszany podstawno-płaskonabłonkowy (*basosquamous*), twarżinopodobny (*sclerosing/morpheic*), naciekający (*infiltrating*), rak podstawnkomórkowy z różnicowaniem miesakopodobnym (*BCC with sarcomatoid differentiation*) oraz drobnoguzkowy (*micronodular BCC*).

2.6 Leczenie raka podstawnkomórkowego

Chirurgia jest podstawową metodą leczenia BCC, zarówno wg zaleceń amerykańskich (12), jak i europejskich (10,11). Dominującą rolę wg obu zaleceń ma zwłaszcza mikrochirurgia Mohsa prezentująca najniższy odsetek wznów. Jest ona szczególnie zalecana w przypadku nowotworów wysokiego ryzyka (10,12,35,36). Amerykańskie wytyczne, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), dzielą raki podstawnkomórkowe na niskiego ryzyka (pierwotne guzy zlokalizowane na tułowie, <2cm w wymiarze poprzecznym, podtyp guzkowy lub powierzchniowy) oraz wysokiego ryzyka, tj. nie spełniające powyższych

kryteriów (12). Rekomendacje europejskie dzielą raki podstawnocomórkowe na tzw. łatwe do leczenia (easy-to-treat) oraz trudne do leczenia (difficult-to-treat). Kwalifikacji do odpowiedniej grupy dokonuje się analogicznie do zaleceń amerykańskich, jednak ostateczną decyzję podejmuje się klinicznie biorąc pod uwagę m.in. lokalizację guza, czy przyleganie do struktur krytycznych (10).

W leczeniu BCC niskiego ryzyka (wg. NCCN) istnieje szerokie spektrum metod postępowania, które dzielą się na destrukcyjne oraz niestrukcyjne. Do pierwszych należą: elektrochirurgia, kriochirurgia, łyżeczkowanie, ablacja laserowa oraz terapia fotodynamiczna (photodynamic therapy, PTD). Powierzchniowe stosowanie imikwimodu lub 5-fluorouracylu w postaci kremów jest metodą niestrukcyjną (10,37,38). Postępowanie w przypadku raków trudnych do leczenia/wysokiego ryzyka powinno w pierwszej kolejności uwzględniać leczenie chirurgiczne – mikrochirurgię Mohsa lub wycięcie guza z szerszymi marginesami (10,11,12,37). W przypadku chorych nie kwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub niewyrażających zgody na takie postępowanie stosuje się leczenie promieniowaniem jonizującym (teleradioterapię albo brachyterapię) (10,12,37). W przypadku braku możliwości leczenia miejscowego pozostaje zastosowanie inhibitorów szlaku Sonic Hedgehog (w Polsce zarejestrowanego w programie lekowym wismodegibu), a w drugiej linii terapii cemiplimabu (10,12).

U chorych, u których rozważa się leczenie promieniowaniem jonizującym, powinno starannie rozważyć się technikę radioterapii. Należy również pamiętać, że o ostatecznej kwalifikacji do takiego postępowania powinien decydować specjalista radioterapii (10). Brachyterapia jest również nazywana radioterapią interwencyjną. Jej głównym założeniem jest bliskie umiejscowienie źródła promieniowania w okolicy guza. U chorych z BCC stosuje się najczęściej brachyterapię powierzchniową, jednak w przypadku guzów penetrujących >5-6 mm od powierzchni skóry należy rozważyć techniki śródtkankowe (10). Najczęściej wykorzystuje się wysokoaktywne źródła promieniotwórcze emitujące wysoką dawkę promieniowania w krótkim czasie (powyżej 12 Gy na godzinę). Jest to brachyterapia wysokiej mocy dawki (High Dose Rate – HDR). Najpowszechniej stosowanym izotopem w brachyterapii HDR jest Iryd 192 (¹⁹²Ir) (39).

Leczenie brachyterapią HDR jest planowane z submilimetrową dokładnością z wykorzystaniem zaawansowanych technik komputerowych oraz nowoczesnego obrazowania tj. tomografii komputerowej, ultrasonografii i rezonansu magnetycznego. Czas leczenia jest dość krótki – kilka/kilkanaście minut. Jedną z podstawowych zalet brachyterapii jest możliwość zachowania leczonego narządu. Znalazła ona zastosowanie w leczeniu nowotworów ginekologicznych, skóry, piersi, gruczołu krokowego, płuc, przełyku (39). Brachyterapię w leczeniu raków skóry stosuje się głównie w nowotworach regionu głowy i szyi, zwłaszcza twarzy. Leczenie chirurgiczne w tych okolicach anatomicznych wiąże się często z wątpliwym efektem kosmetycznym, ze znacznym okaleczeniem lub utratą funkcji narządu (10).

Powyższy obszar wymusza dużą precyzję leczenia. Brachyterapia powierzchniowa wydaje się prawie idealną techniką do stosowania u chorych wymagających użycia promieniowania jonizującego. Jest wysoce konformalna, co oznacza dobrą możliwość dopasowania dawki leczonej do obszaru tarczowego (guza nowotworowego z marginesem). Jednocześnie dawka w

tkankach zdrowych, inaczej narządach krytycznych, pozostaje na poziomie nie powodującym wysokiej toksyczności. Do narządów krytycznych w obszarze leczonym brachyterapią raków skóry głowy i szyi należą gałka oczna (w szczególności soczewka), ślinianki przyuszne i podżuchwowe oraz kości czaszki.

Precyzję i dopasowanie dawki zapewniają aplikatory indywidualne (40). Wykonywane są z materiałów o wartości współczynnika pochłaniania promieniowania jonizującego podobnego do współczynnika wody (35). Powinny ściśle przylegać do obszaru leczonego. Na ich powierzchni umieszczane są dreny, do których zdalnie zostanie wprowadzone źródło promieniotwórcze. Takie aplikatory są wykonywane ręcznie lub drukowane na drukarce 3D (41). W przypadku zmian położonych na równych powierzchniach powszechnie stosuje się aplikatory dostępne komercyjnie – w formie gumowych tzw. flaków (aplikator Freiburg, Elekta AG Szwecja), lub w formie przypominającej łyżeczkę (np. aplikatory Valencia, Elekta AG Szwecja) (42).

Europejskie zalecenia dla brachyterapii, tworzone przez The Groupe Européen de Curiethérapie of the European Society for Radiotherapy & Oncology (GEC ESTRO), pozwalają na stosowanie szerokiego spektrum dawek promieniowania w leczeniu raków podstawnocomórkowych. W brachyterapii kontaktowej wytyczne pozwalają na stosowanie spektrum dawek frakcyjnych od 3-7 Gy do dawki całkowitej od 40-54 Gy. Powszechnie stosuje się dawki frakcyjne 3-5 Gy specyfikowane w obrębie guza lub 5 mm od powierzchni aplikatora, 2-3 razy w tygodniu przez 4-5 tygodni. U osób starszych dopuszcza się podawanie wyższych dawek frakcyjnych (9-10 Gy) 1x w tygodniu, a nawet pojedynczą dawkę 20 Gy (12,42). Konsensus Amerykańskiego Towarzystwa Brachyterapii (American Brachytherapy Society, ABS) zaleca stosowanie dawek frakcyjnych 2-7 Gy do dawki całkowitej 30-60 Gy (43). Istotnym parametrem przy doborze dawki frakcyjnej i całkowitej jest parametr EQD2 (Equivalent dose in 2 Gy fractions, Ekwiwalent dawki 2 Gy), który przy leczeniu raków podstawnocomórkowych powinien być większy niż 56 Gy (43). Historycznie stosowano brachyterapię niską mocą dawki (LDR, low dose rate), podając 60 Gy w obszarze guza, jednak ze względu na długi czas napromieniania metoda ta przestała być stosowana (42).

2.7 Uzasadnienie połączenia wskazanych publikacji w jeden cykl

Prezentowany cykl prac stanowią trzy jednorodne tematycznie publikacje stanowiące rozprawę doktorską dotyczącą brachyterapii w leczeniu raka podstawnocomórkowego skóry.

[1] Pierwsza praca w cyklu pt. „High Dose Rate Brachytherapy in non - melanoma skin cancer – systematic review” ma charakter przeglądowy, podsumowuje dotychczasową wiedzę na temat zastosowania brachyterapii HDR w leczeniu raków skóry. Na podstawie analizy piśmiennictwa zestawiono ją z innymi metodami leczenia i dokonano analizy toksyczności i skuteczności tej metody.

[2] W drugiej pracy w cyklu o charakterze oryginalnym pt. “Basal cell carcinoma treated with High Dose Rate (HDR) brachytherapy – early evaluation of clinical and dermoscopic patterns during irradiation” opisano wczesną ewolucję obrazu klinicznego i dermoskopowego raków podstawnocomórkowych w trakcie brachyterapii, opisano wzorce

kliniczne i dermoskopowe ostrego odczynu popromiennego skóry, zbadano wpływ radioterapii na cechy dermoskopowe charakterystyczne dla BCC oraz te obserwowane w jego otoczeniu, zestawiono zaobserwowane zmiany z czynnikami ryzyka.

[3] Trzecia praca pt. “Basal Cell Carcinoma After High Dose Rate Brachytherapy: Medium-term Dermoscopic Evaluation of Cancer’s Response” jest kontynuacją obserwacji kliniczno dermoskopowej w okresie 24 tygodni po brachyterapii. Skupia się na zmianach klinicznych i dermoskopowych po ustąpieniu ostrego skórniego odczynu popromiennego, umożliwiając wczesną ocenę skuteczności przeprowadzonego leczenia i analizuje obraz dermoskopowy łoża po guzie. Dokonano oceny późnego odczynu popromiennego z jego charakterystyką dermoskopową.

Nowatorskie aspekty mojej pracy doktorskiej na tle dotychczasowej wiedzy to:

1. Zestawienie skuteczności brachyterapii HDR z innymi metodami leczenia raków skóry, w oparciu o najnowsze doniesienia naukowe.
2. Opisanie charakterystycznych cech dermoskopowych raków podstawnocomórkowych poddawanych brachyterapii z uwzględnieniem ich ewolucji w czasie brachyterapii i 6 miesięcy po jej zakończeniu.
3. Odkrycie i ustalenie cech dermoskopowych łoża po guzie po brachyterapii.
4. Określenie wartości diagnostycznej dermoskopii w monitorowaniu raka podstawnocomórkowego u chorych poddanych brachyterapii i obserwacji BCC po tym leczeniu.

3. Cele pracy

Założeniem cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską było poszerzenie wiedzy na temat roli brachyterapii w leczeniu raków skóry, a także określenie roli dermoskopii w monitorowaniu tego leczenia.

Celem pracy był ustalenie:

1. Czy brachyterapia HDR jest skuteczną i dobrze tolerowaną metodą leczenia raków podstawnocomórkowych skóry na podstawie analizowanej literatury?
2. Czy obserwuje się charakterystyczną ewolucję objawów klinicznych i dermoskopowych raków podstawnocomórkowych poddawanych brachyterapii?
3. Czy istnieje charakterystyczny obraz łoża po guzie po brachyterapii HDR?
4. Czy obraz kliniczny wczesnego i późnego odczynu popromiennego koresponduje z obrazem dermoskopowym otoczenia guza?

4. Materiał i metody

Pierwsza praca w cyklu publikacji p.t. „High Dose Rate Brachytherapy in non - melanoma skin cancer – systematic review” [1], stanowi przegląd systematyczny literatury dostępnej w Pubmed oraz Google Scholar na temat skuteczności brachyterapii HDR w leczeniu raków skóry. Użyto klucza wyszukiwania: ((Basal cell carcinoma) OR (squamous cell carcinoma) OR (non-melanoma skin cancer)) AND (HDR brachytherapy). Wyniki ograniczono do pełnych, oryginalnych prac obejmujących grupę o liczebności powyżej 50 chorych oraz okres obserwacji powyżej 1 roku. Przegląd obejmował anglojęzyczne artykuły pełno tekstowe opublikowane od stycznia 1999 roku do października 2021 r.

Kolejne dwie prace oryginalne [2,3] prezentują wyniki prospektywnego, nierandomizowanego badania klinicznego „Analiza obrazów kliniczno - dermoskopowych raków podstawnocomórkowych u chorych poddanych brachyterapii”, w kliniczno-dermoskopowej obserwacji krótkoterminowej (3 tygodnie leczenia) oraz średnioterminowej (6 miesięcy). Do badania włączono chorych poddanych brachyterapii w Zakładzie Brachyterapii Narodowego Instytutu Onkologii – Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-PIB) Oddział w Gliwicach od lipca 2020 do września 2021 roku, z powodu potwierdzonego histopatologicznie raka podstawnocomórkowego w obrębie głowy i szyi.

4.1 Kryteria włączenia do badania

- Wiek >18 lat
- Potwierdzony histopatologicznie rak podstawnocomórkowy zlokalizowany w obszarze skóry głowy o wymiarze maksymalnym 5 cm i głębokości naciekania poniżej 6 mm.

- Pozytywna kwalifikacja do brachyterapii zgodnie z protokołem Zakładu Brachyterapii NIO Gliwice, opartym o rekomendacje The Groupe Europeen de Curietherapie of the European Society for Radiotherapy & Oncology (GEC-ESTRO) (35).

- Świadoma, pisemna zgoda chorego.

4.2. Kryteria wyłączenia z badania

- Brak zgody chorego

- Brak współpracy z chorym

- Przebyte leczenie lekami biologicznymi

- Aktywne dermatozy wpływające na obraz dermoskopowy obszarów skóry poddanych obserwacji.

4.3 Protokół brachyterapii w leczeniu raków skóry

Protokół leczenia brachyterapią kontaktową raków skóry w Zakładzie Brachyterapii NIO Gliwice obejmuje podanie dawki całkowitej 45 Gy w 9 frakcjach po 5 Gy 3x w tygodniu (pon, śr, pt) w obszarze guza wraz z marginesem 5 mm wokół zmiany. Dawka była podawana z powierzchni indywidualnie wykonanego poliakrylamidowego aplikatora, który ściśle przylegał do leczonego obszaru. Na jego powierzchni przyklejono dreny do brachyterapii w odległości 5 – 8 mm od siebie. Z aplikatorem przyłożonym do leczonego obszaru wykonywano tomografię komputerową, a jej obrazy były przysyłane do systemu planowania leczenia Oncentra Masterplan (Elekta AB, Sztokholm, Szwecja) celem zaplanowania leczenia. Do wnętrza drenów aparat HDR wprowadzał źródło ¹⁹²Ir podając dawkę z submilimetrową precyzją.

4.4. Obserwacja kliniczno – dermoskopowa

Każda obserwacja chorego dotyczyła oceny kliniczno – dermoskopowej guza, oceny nasilenia odczynu popromiennego wokół guza w oparciu o zarchiwizowane zdjęcia. Wykonano zdjęcia makroskopowe (kliniczne) leczonego obszaru wraz z guzem oraz zdjęcie dermoskopowe guza nowotworowego (w powiększeniu 10x z użyciem światła spolaryzowanego) z ich archiwizacją w sposób pseudozanimizowany w pamięci komputera. Do badania użyto fotodermoskopu DermLite Cam (3Gen, San Juan Capistrano, Kalifornia, Stany Zjednoczone). Każda zdjęcie makroskopowe oceniano pod względem obecności (1) lub braku obecności (0) 12 cech klinicznych raków podstawnokomórkowych zgodnie z klasyfikacją Tognetti (44) w modyfikacji własnej. Cechy kliniczne raków podstawnokomórkowych oceniane w pracy drugiej i trzeciej przedstawiono w tabeli 1.

Tab.1. Cechy kliniczne raków podstawnocomórkowych wg klasyfikacji Tognetti w modyfikacji własnej (44).

Struktury kliniczne	Opis	Znaczenie
Różowe plamy	Dobrze odróżnicowane różowe plamy	Powierzchnowy BCC
Rumieniowe grudki	Czerwona grudka	Guzkowy BCC
Rumieniowe guzki	Czerwony guzek	Guzkowy BCC
Perłowe, lśniące grudki	Przejrzyste grudki	Powierzchnowy BCC
Perłowe lśniące guzki	Przejrzyste guzki	Guzkowy BCC
Bliznopodobna blaszka	Blaszka koloru kości słoniowej, przypominająca bliznę	Twardzinopodobny BCC
Nadżerka	Liczne drobne ogniska deepitelializacji	Powierzchnowy/guzkowy BCC
Owrzodzenie	Pojedyncze lub liczne, duże ognisko martwicy pokryte krwistym strupem, barwy czerwonej do czarnej	Powierzchnowy/guzkowy BCC
Teleangiektazja	Duże, poszerzone naczynia	Powierzchnowy/guzkowy/twardzinopodobny BCC
Krótkie naczynia	Krótkie, cienkie naczynia	Powierzchnowy/guzkowy/twardzinopodobny BCC
Struktury pigmentowane	Barwnikowa plama, grudka, guzek	Powierzchnowy/guzkowy/twardzinopodobny BCC
Strup/łuska	Małe, brązowo-czerwone, brązowo-żółte strupy	Powierzchnowy/guzkowy/twardzinopodobny BCC

Obrazy dermoskopowe guzów oraz oceniano w kierunku obecności (1) lub braku obecności (0) jednej z 16 cech dermoskopowych raków podstawnocomórkowych zgodnie z trzecim konsensusem Międzynarodowego Towarzystwa Dermoskopii (25) oraz 31 cech nie nowotworowych zaobserwowanych w otoczeniu guza zgodnie z konsensusem ekspertów Międzynarodowego Towarzystwa Dermoskopii (45). Cechy dermoskopowe raków podstawnocomórkowych zaprezentowano w tabeli 2. Cechy dermoskopowe nienowotworowe w ocenie popromiennego zapalenia skóry (radiodermatitis) przedstawiono w tabeli 3.

Tab.2. Cechy dermoskopowe raków podstawnocomórkowych zgodnie z trzecim konsensusem Międzynarodowego Towarzystwa Dermoskopii (25).

Cechy dermoskopowe		Opis	Znaczenie
Terminologia opisowa	Terminologia metaforyczna		
<i>Białe, prostopadłe linie</i>	Lśniące białe linie (dawniej: chrysalis, chrysalids, crystalline)	Krótkie, cienkie linie krzyżujące się prostopadłe	Czerniak, BCC, znamię Spitz, dermatofibroma
<i>Promieniste linie wychodzące ze wspólnej podstawy</i>	Obszary liściopodobne	Szaroniebiesko-brązowe wypustki wychodzące z pigmentowej sieci lub przylegającej rozlanej pigmentowej obszary	BCC
<i>Linie promieniste wywodzące się ze wspólnej kropki/grudki</i>	Obszary koła ze szprychami	Brązowe lub szare linie ostro odgraniczone wywodzące się z centralnego punktu	BCC
<i>Grudki brązowe lub niebieskie koncentryczne</i>	Koncentryczne globule	Szare/brązowe/czarne/niebieskie grudkowe struktury z ciemniejszymi obszarami pośrodku	BCC
<i>Grudki niebieskie, duże, w skupiskach</i>	Niebiesko-szare gniazda jajowate	Pigmentowane jajowate, dobrze odgraniczone struktury oddzielone od guza.	BCC
<i>Małe, niebieskie grudki</i>	Niebieskie globule	Liczne luźno rozrzucone, dobrze odgraniczone struktury, mniejsze od gniazd.	BCC
<i>Grudki, białe, lśniące</i>	Lśniące, białe plamy i pasma	Białe struktury w formie kółek, struktur owalnych albo duże białe, lśniące bezstrukturalne obszary.	BCC
<i>Szare kropki</i>	Skupione kropki	Drobne, luźno rozrzucone kropki na pograniczu skóry właściwej i naskórka.	BCC
<i>Polichromatyczne obszary bezstrukturalne</i>	Tęczowy wzór	Obszary wielobarwne układające się w kolory tęczy	Liczne rozpoznania
<i>Niebieskie obszary bezstrukturalne</i>	Niebiesko-białe obszary welonopodobne	Nieregularnie ograniczone, zlewne, niebieskie struktury z przymglonymi białymi polami.	Czerniak
<i>Białe obszary bezstrukturalne</i>	Bliznopodobna depigmentacja	Białe obszary bezstrukturalne.	BCC, włóknienie

Naczynia - morfologia			
Serpentynowate	Linijne naczynia z licznymi zagięciami	Linijne naczynia z licznymi zagięciami	BCC, czerniak
<i>Linijne</i>	Powierzchnowe, cienkie naczynia	Telangiectyczne naczynia w warstwie brodawkowej skóry	BCC, zapalenie
<i>Monomorficzne</i>		Dominuje jeden typ naczyń	Liczne rozpoznania
<i>Polimorficzne</i>		Różne typy naczyń	Liczne rozpoznania
Naczynia - rozmieszczenie			
<i>Rozgałęzione</i>	Naczynia drzewkowate	Jasnoczerwone, wyraźnie odgraniczone naczynia dzielące się na mniejsze.	BCC
Inne			
<i>Inne</i>	Nadżerki	Powierzchnowy ubytek naskórka pokryty strupem	BCC
	Owrzodzenie	Ubytek naskórka pokryty lub niepokryty strupem.	Różne rozpoznania

Tab. 3. Cechy nienowotworowe opisane w otoczeniu guza zgodnie z konsensusem ekspertów Międzynarodowego Towarzystwa Dermoskopii (45).

Cecha dermoskopowa		
<i>Naczynia</i>	<i>Morfologia:</i>	<i>Rozmieszczenie:</i>
	- kropkowane	- równomierne
	- linijne	- skupione
	- linijne rozgałęzione	- obwodowo
	- linijne zakrzywione	- siateczkowe
		- niespecyficzne
<i>Łuska</i>	<i>Kolor:</i>	<i>Rozmieszczenie:</i>
	- biała	- rozsiana
	- żółta	- centralna
	- brązowa	- obwodowa
		- plamista
<i>Zmiany mieszkowe</i>	czopy mieszkowe czerwone kropki mieszkowe białe zabarwienie okołomieszkowe pigmentacja okołomieszkowa	
<i>Inne struktury</i>	<i>Kolor:</i>	<i>Morfologia:</i>
	- biały	- bezstrukturalna
	- żółty	- kropki lub grudki
	- brązowy	- linie
	- szary	- koła
	- niebieski	
	- pomarańczowy	
	- fioletowy	
	- tęczyowy	

Obserwacje kliniczne oraz dermoskopowe były wykonywane przeze mnie oraz poddawane niezależnej kontroli (G. K-W).

W pierwszej pracy badawczej pt.: ”Basal cell carcinoma treated with High Dose Rate (HDR) brachytherapy – early evaluation of clinical and dermoscopic patterns during irradiation” [2], w grupie 23 chorych skupiono się na ocenie ewolucji cech klinicznych oraz dermoskopowych raków podstawnocomórkowych w trakcie brachyterapii. Pierwszą ocenę (t1) dokonywano przed rozpoczęciem leczenia (dzień 1). Kolejne (t2-t9) przed każdą kolejną frakcją brachyterapii - frakcje były podawane co drugi dzień – pierwsza w poniedziałek, łącznie przez 19 dni (t2-dzień 3, t3 – dzień 5, t4- dzień 8, t5 – dzień 10, t6 – dzień 12, t7 – dzień 15, t6 – dzień 17, t9 – dzień 19). Uzyskano 603 obrazy dermoskopowe, przeanalizowano bazę danych 21526 cech klinicznych i dermoskopowych charakterystycznych dla BCC oraz nienowotworowych cech w otoczeniu guza celem oceny ostrego odczynu popromiennego. Każdorazowej oceny dokonywano zgodnie z metodyką badania.

W drugiej pracy oryginalnej pt.: ”Basal Cell Carcinoma After High Dose Rate Brachytherapy: Medium-term Dermoscopic Evaluation of Cancer’s Response” [3], zaprezentowano wyniki obserwacji 39 chorych. Obserwacje prowadzono w trzech punktach kontrolnych – przed rozpoczęciem leczenia (t1- dzień 1), przy ostatniej frakcji brachyterapii (t2- dzień 19) oraz 24 tygodnie po zakończeniu leczenia (t3). Cechy kliniczne oraz dermoskopowe były oceniane zgodnie z metodyką badania. Uzyskano 603 obrazy kliniczne i dermoskopowe, utworzono bazę danych 12088 cech klinicznych i dermoskopowych charakterystycznych dla BCC oraz nienowotworowych cech w okolicy guza.

4.5. Analiza statystyczna

W końcowej analizie użyłem standardowych metod statystycznych. Jednoczynnikowa regresja logistyczna została wykorzystana do oceny wpływu frakcji brachyterapii na cechy kliniczne oraz dermoskopowe raków podstawnocomórkowych. Do oceny wpływu wykrytych czynników ryzyka na zmiany nowotworowe oraz nienowotworowe użyłem wieloczynnikowej regresji logistycznej porządkowej (ze względu na porządkową skalę nasilenia odpowiedzi klinicznej). Wyniki wyłonionych efektów statystycznych zostały wyrażone klasycznie przy pomocy ilorazu szans z 95% przedziałem ufności oraz statystyką testową p. Jednocześnie zastosowałem poprawkę Bonferroniego do korekty wartości p.

4.6. Komisja bioetyczna

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie Państwowego Instytutu Badawczego oddział Gliwice (sygn. KB/430-41/20). Badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską z 1964r. i jej późniejszymi zmianami. Wszyscy chorzy wyrazili świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu i publikację.

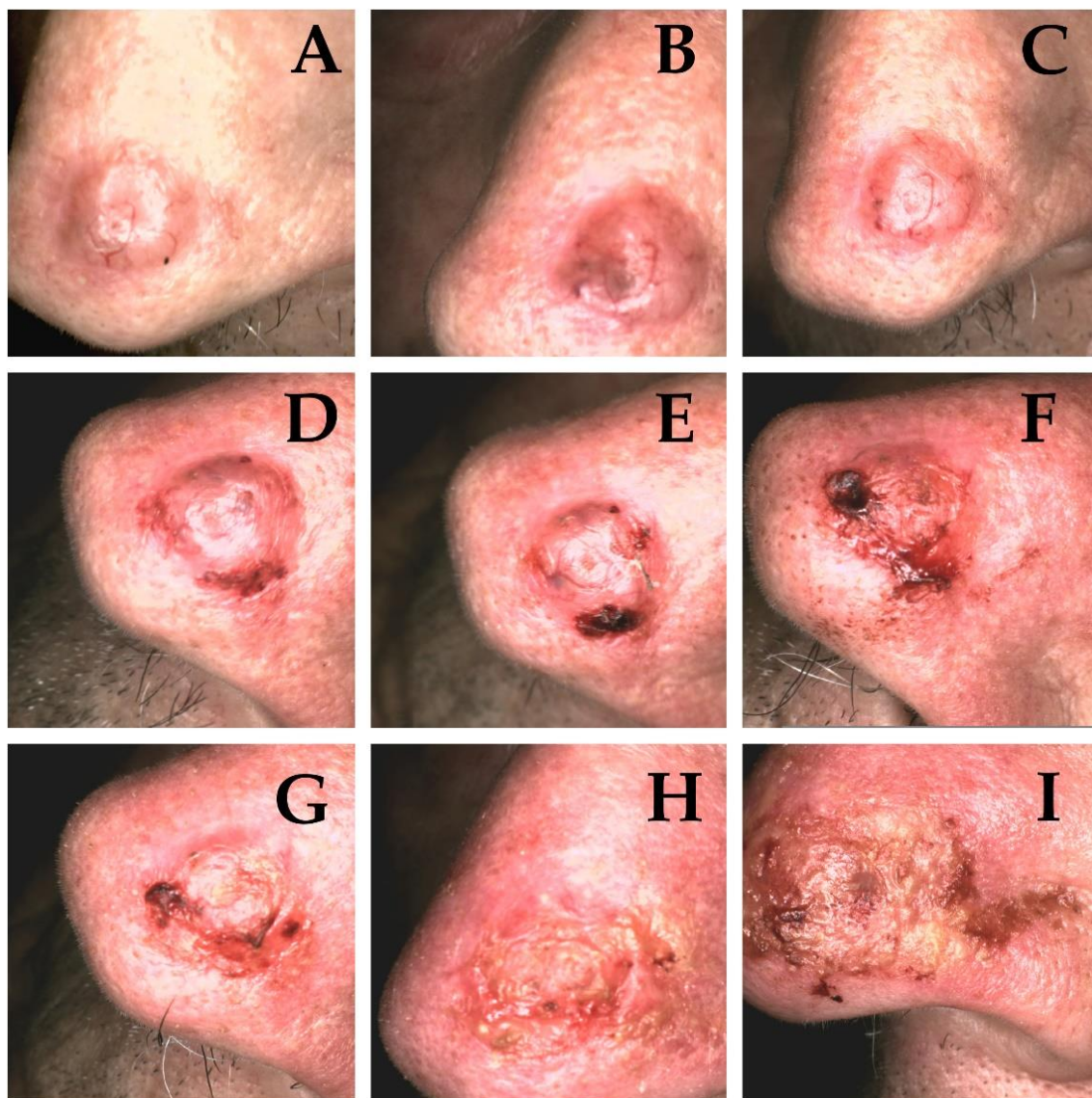
5. Omówienie wyników publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

W pierwszej pracy w cyklu pt. „High Dose Rate Brachytherapy in non - melanoma skin cancer – systematic review” [1] wykonano przegląd systematyczny baz danych Pubmed oraz Google Scholar, w poszukiwaniu wyników leczenia raków skóry za pomocą brachyterapii HDR. Użyto słów kluczowych jako kryteriów wyszukiwania: „((basal cell carcinoma) OR (squamous cell carcinoma) OR (non- melanoma skin cancer)) AND (HDR brachytherapy)”. Znaleziono 1357 artykułów – 257 w bazie Pubmed, 1100 w bazie Google Scholar. Analizę artykułów ograniczono do oryginalnych artykułów opublikowanych w języku angielskim, prezentujących wyniki leczenia grupy chorych o liczebności powyżej 50 chorych oraz obserwacjami dłuższymi niż 1 rok. Czternaście artykułów opublikowanych w latach 1999-2021 spełniło kryteria włączenia do analizy. Wszystkie artykuły stanowiły prace oryginalne o charakterze jednośrodkowym, prospektywnym (5) i retrospektywnym (9) o charakterze nierandomizowanym, Zakwalifikowano je jako dowody naukowe na poziomie 3 zgodnie z Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (24). W sumie we wszystkich badaniach wzięło udział 2403 chorych. Średnia kontrola miejscowa (local control, LC) wyniosła 91,2% (pomiędzy 71% a 99%). Warto zwrócić uwagę na heterogenność prezentowanych badań – użyto różnych schematów frakcjonowania (często nawet w jednym badaniu używano kilku), różnych typów aplikatorów, a użycie indywidualnych aplikatorów było bardzo rzadkie. Mimo to uzyskano wysoką kontrolę miejscową przy raportowanym dobrym lub bardzo dobrym efekcie kosmetycznym. Zestawiono uzyskane wyniki skuteczności z ostatnimi metaanalizami dotyczącymi wyników leczenia raków skóry za pomocą promieniowania, które wykazały podobny odsetek wyleczeń miejscowych jak prezentowane prace. Badania porównujące skuteczność teleradioterapii (EBRT – External beam radiotherapy) i brachyterapii wykazały porównywalną skuteczność obu metod, przy lepszym efekcie kosmetycznym brachyterapii. Zaprezentowano także wyniki porównań pomiędzy chirurgią oraz radioterapią, wykazując wysoką i porównywalną skuteczność leczenia za pomocą obu metod.

Tylko w 5 z analizowanych badań w sposób szczegółowy raportowano ostry odczyn popromienny – dominował ostry odczyn w stopniu (grade, G) G1 i G2 zgodnie z Radiation Therapy Oncology Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC (46), a najczęstsze efekty uboczne leczenia ograniczone były do skóry w bezpośredniej okolicy guza. Większość badań raportowała późny odczyn popromienny – był on ograniczony do stopnia G1 i G2 (wg RTOG/EORTC), a dominującym objawem było odbarwienie i teleangiektazje. Zgłoszono kilka ostrych odczynów skórnych w stopniu G3 i G4 – związane były ze stosowaniem wysokich dawek frakcyjnych, w rejonach słabo unaczynionych, u osób starszych, ze współistniejącymi chorobami upośledzającymi mikrokrażenie (np. cukrzyca), u tych osób raportowano również przewlekłe owrzodzenie.

Podsumowując brachyterapia HDR wydaje się być wysoce skuteczną metodą leczenia, nie ustępującą chirurgii, przy niskim odsetku wczesnej i późnej toksyczności skórnej.

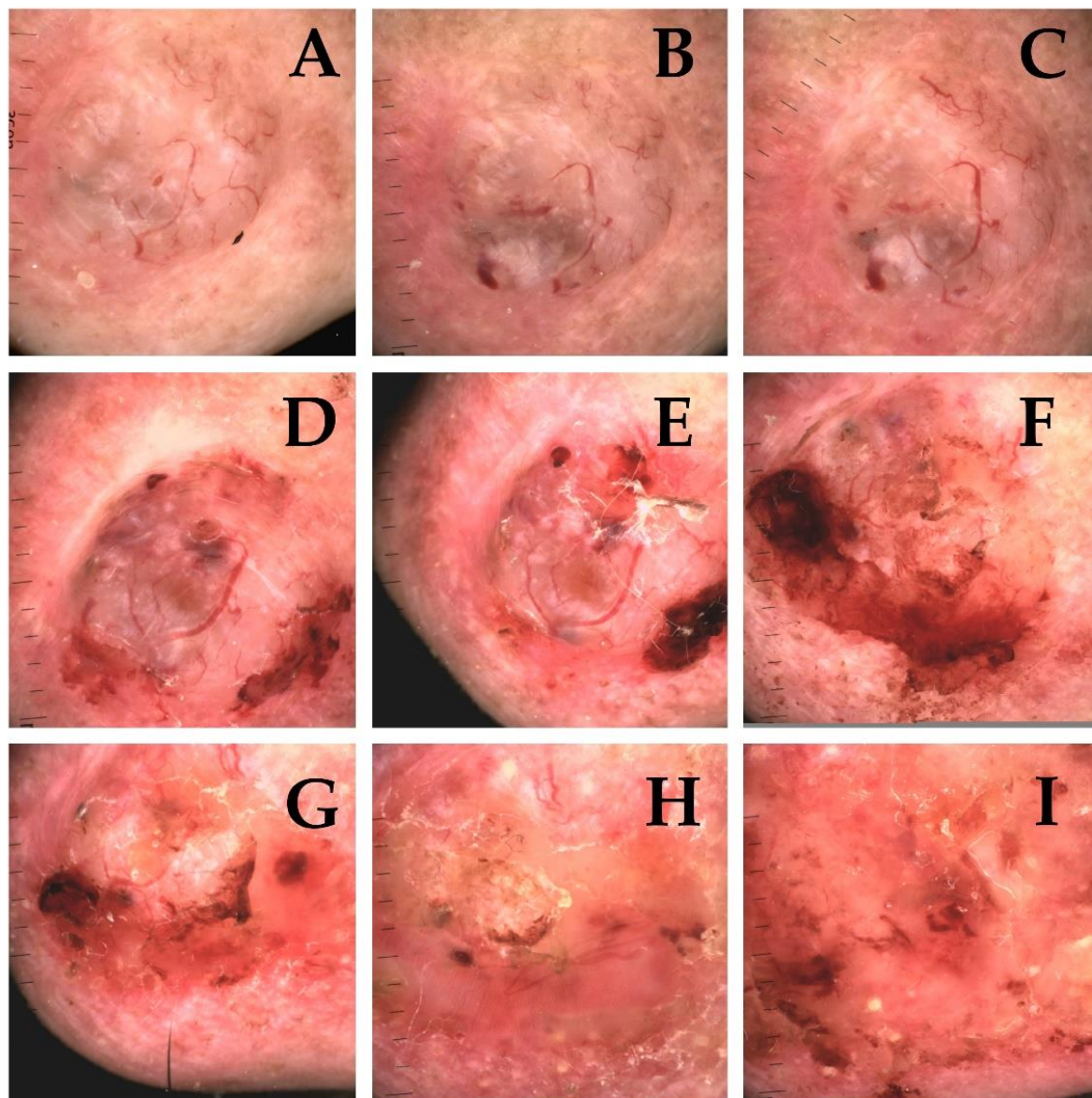
W drugiej pracy włączonej do cyklu publikacji stanowiącej rozprawę doktorską, pierwszej pracy oryginalnej pt. „Basal cell carcinoma treated with High Dose Rate (HDR) brachytherapy – early evaluation of clinical and dermoscopic patterns during irradiation” [2] przeprowadzono obserwacje kliniczne i dermoskopowe przed brachyterapią i w trakcie leczenia zgodnie z metodyką badania. Przykładową ewolucję cech klinicznych raka podstawnokomórkowego w trakcie brachyterapii HDR przedstawia rycina 3.



Ryc. 3. Prezentacja ewolucji cech klinicznych raka podstawnokomórkowego typ guzkowy u 83 letniego chorego w trakcie brachyterapii HDR. A – guz przed leczeniem (t1, dzień 1), widoczny czerwony guzek, krótkie naczynia, teleangiektazje. B-I (dzień 3-15, t2-t9) – stopniowa destrukcja guza. Nadżerka pojawiająca się przy czwartej frakcji (D, dzień 8, t4), rosnąca (E, F, dni 10,12, t5,6), która przechodzi w owrzodzenie (G, dzień 15), naczynia znikają przy 6 frakcji

(F, dzień 17), strup pojawia się przy 7 frakcji (G, dzień 15, t7). Ostatecznie owrzodzenie obejmuje łożę po guzie i jej okolicę, pokryte żółto-brązową łuską i krwistym strupem (I, dzień 19, t9).

Ewolucję cech dermoskopowych w trakcie brachyterapii w/w chorego prezentuje rycina 4.



Ryc. 4. Prezentacja ewolucji cech dermoskopowych raka podstawnocomórkowego typ guzkowy u 83 letniego chorego w trakcie brachyterapii HDR. A – obraz przed leczeniem (t1-dzień 1), uwidoczniono prostopadłe białe linie, białe obszary bezstrukturalne, białe, lśniąco-grudki, małe, niebieskie grudki i towarzyszące im polimorficzne naczynia linijne, drzewkowate i serpentynowate. W trakcie leczenia (B,C, t2,t3) wspomniane struktury pozostają widoczne. D-I (t2-t9, dzień 3-19) – postępujący rozpad guza, ze stopniowym zanikaniem struktur dermoskopowych i tworzeniem owrzodzenia.

Oceniono bazę danych 21526 klinicznych i dermoskopowych obserwacji. Jednowariantowa regresja logistyczna z efektami losowymi udowodniła, że każda frakcja brachyterapii

zmniejsza prawdopodobieństwo zaobserwowania struktur dermoskopowych charakterystycznych dla BCC. Jednocześnie zwiększa ryzyko obserwacji klinicznej i dermoskopowej owrzodzenia, co jest zrozumiałym efektem rozpadu guza. Ponadto regresja cech dermoskopowych guza jest bardziej wyrażona niż cech nienowotworowych. Wielowariantowa regresja logistyczna porządkowa udowodniła dodatnią korelację pomiędzy nasileniem regresji cech klinicznych i dermoskopowych raka a wiekiem chorych, co przekłada się na wniosek, że starsi pacjenci odpowiadają lepiej na leczenie. Nie udowodniono tej cechy dla zmian dermoskopowych nienowotworowych.

Podsumowując, brachyterapia zmniejsza liczbę cech klinicznych i dermoskopowych raka podstawnokomórkowego, efekt jest bardziej wyrażony u osób starszych.

W trzeciej pracy cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską, drugiej pracy oryginalnej pt. „Basal Cell Carcinoma After High Dose Rate Brachytherapy: Medium-term Dermoscopic Evaluation of Cancer's Response” [3] obserwowano 39 chorych zgodnie z metodyką badania.

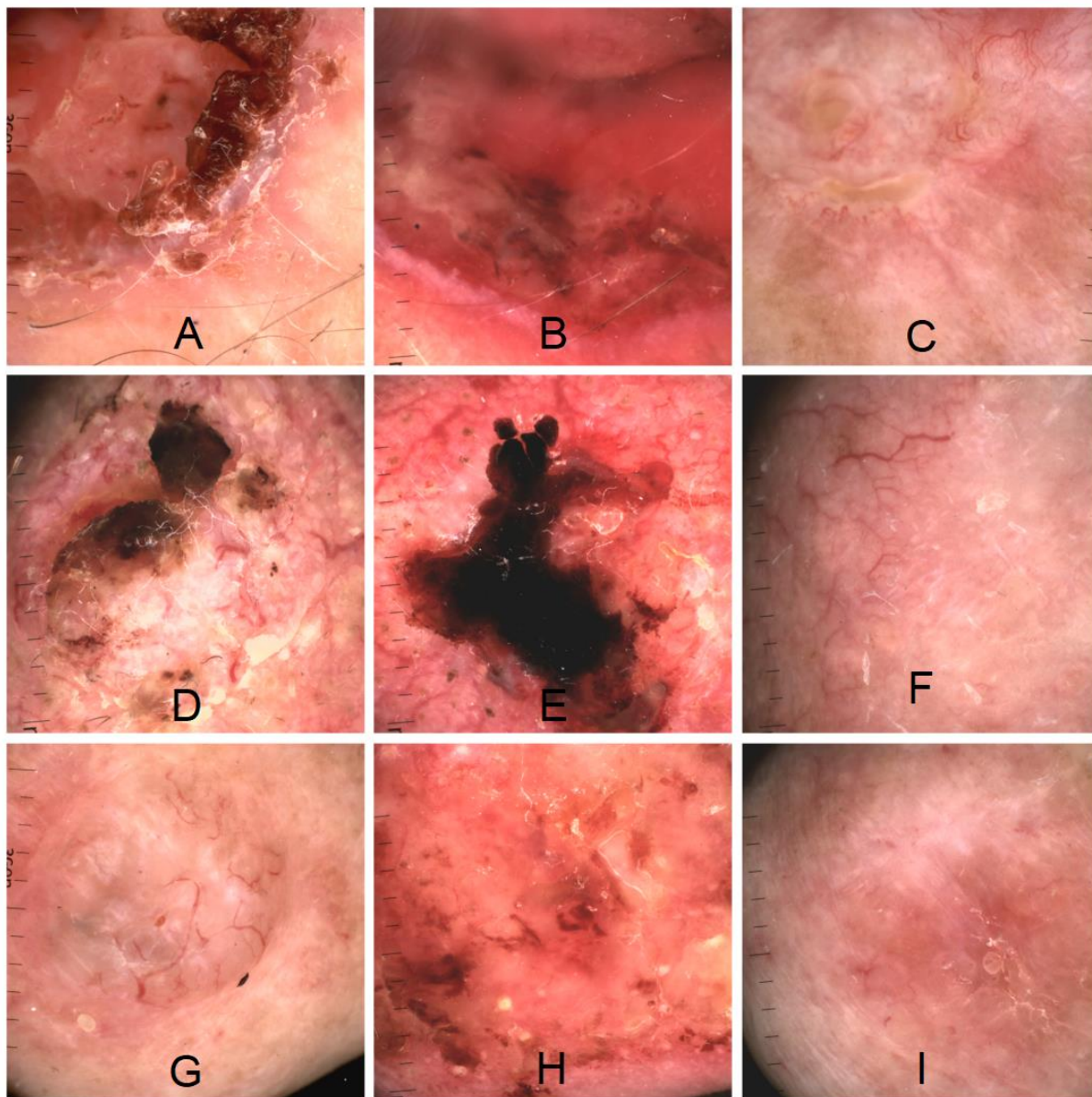
Obraz kliniczny guzów przed leczeniem był zdominowany przez nadżerkę lub owrzodzenie (30/39 chorych), łuskę lub strup (29/39), krótkie naczynia (20/39), blaszkę bliznopodobną (19/39), teleangiektazje (17/39). Plamy, grudki lub guzki były obecne w 15 przypadkach na 39. Ewolucja kliniczna po leczeniu (t2) polegała na zwiększonej liczbie obserwacji owrzodzenia (36/39) i regresji liczby cech klinicznych BCC – krótkie naczynia i teleangiektazje były obecne u 26 chorych. Liczba plam, grudek i guzków zmniejszyła się do 3/39, a łuska do 19/39. Sześć miesięcy po zakończeniu leczenia (t3) zaobserwowano jedną nadżerkę w miejscu leczonym (chory podaje uraz kilka dni przed wizytą kontrolną). Teleangiektazje i krótkie naczynia były obecne u 15 chorych. Liczba plam, grudek i guzków wyniosła 3. Niewielka ilość łuski obecna była u 9 chorych. Przykładową ewolucję cech klinicznych przedstawiono na rycinie 5.



Ryc.5. Obraz kliniczny trzech chorych z rozpoznanymi rakami podstawnocomórkowymi: przed leczeniem (t1- dzień 1, A,D,G), obraz po leczeniu (t2 - dzień 19, B,E,H) oraz 24 tygodnie po leczeniu (t3, C,F,I). Obrazy prezentują różne podtypy BCC – wznowę pooperacyjną, podtyp naciekający (A), owrzodziały podtyp guzkowy (D), podtyp guzkowy (G). Po leczeniu u szczytu ostrego odczynu popromiennego w loży po guzie tworzy się owrzodzenie, a w otoczeniu guza obserwuje się odczyn w stopniu G2 (B,E,H). Po 24 tygodniach, w loży po guzie nie obserwuje się cech klinicznych BCC (C,F,I), utrzymuje się jedynie strup (I).

Dermoskopowo obraz przed leczeniem (t1) był zdominowany przez białe i niebieskie obszary bezstrukturalne, nadżerki i owrzodzenia (33/39 chorych). Linijne, polimorficzne, drzewkowate oraz serpentynowe naczynia zaobserwowano u 30 chorych. Na koniec leczenia (t2) zmniejszyła się liczba linijnych i polimorficznych naczyń (17/39) oraz niebieskich obszarów bezstrukturalnych (24/39). 24 tygodnie po leczeniu (t3) dominującym obrazem były rozległe białe obszary bezstrukturalne (32/39 chorych – obraz tworzącej się blizny) oraz polichromatyczne obszary bezstrukturalne (8/39). Cienkie, monomorficzne, linijne naczynia domino-

wały (29/39 chorych – widoczna sieć naczyniowa głębszych warstw skóry pod depigmentowaną powierzchnią), a polimorficzne, naczynia drzewkowate utrzymały się u 2 chorych. Nie zaobserwowano nadżerek i owrzodzeń. Przykładową ewolucję zmian dermoskopowych zaprezentowano na rycinie 6.



Ryc. 6. Dermoskopowy obraz BCC u chorych poddanych brachyterapii: przed leczeniem (t1- dzień 1, A,D,G), po zakończeniu leczenia (t2 – dzień 19, B,E,H) oraz 24 tygodnie po leczeniu (t3, C,F,I). Obraz A: wznowa pooperacyjna, obraz zdominowany przez owrzodzenie. Obraz D: podtyp guzkowy, uwidoczniono szare kropki, polimorficzne linijne naczynia o układzie drzewkowatym i serpentynowate, białe i różowe obszary bezstrukturalne. Obraz G: podtyp guzkowy BCC z widocznymi białymi i polichromatycznymi obszarami bezstrukturalnymi, polimorficznymi naczyniami linijnymi. Cechy dermoskopowe BCC zanikają po leczeniu z wytworzeniem owrzodzenia (B,E,H). Dwadzieścia cztery tygodnie po brachyterapii większość cech dermo-

skopowych BCC zanika. Uwidocznione teleangiektazje (C,F) jako cechę późnego odczynu popromiennego oraz białe i różowe obszary bezstrukturalne w łoży, prawdopodobnie jako wyraz tworzącej się blizny.

W trakcie leczenia zaobserwowano ostry odczyn popromienny o nasileniu (wg RTOG/EORTC): G1 (30/39), G2 (4/39), G3 (4/39), G4 (1/39). Po brachyterapii odczyn popromienny oceniono (wg RTOG/EORTC) w stopniu: G0 (8/39), G1 (25/39), G2 (6/39).

Jednowariantowa regresja logistyczna z efektami losowymi udowodniła, że wraz ze wzrostem wielkości guza wzrasta prawdopodobieństwo klinicznego wystąpienia teleangiektazji, krótkich naczyń i dermoskopowej obserwacji polichromatycznych obszarów bezstrukturalnych. Ponadto wraz z kolejnymi obserwacjami (t1-t3) obniża się prawdopodobieństwo obecności cech dermoskopowych charakterystycznych dla raka podstawnokomórkowego, jak również nienowotworowych cech dermoskopowych (prawdopodobnie w wyniku tworzenia się blizny w łoży po guzie). Łoża po guzie 24 tygodnie po zakończeniu leczenia ma obraz rozległego obszaru bezstrukturalnego z obecnością monomorficznych, liniowych naczyń, co odpowiada depigmentacji i włóknieniu w tym obszarze.

Podsumowując - zmiany w cechach klinicznych i dermoskopowych mają przełożenie na klinicznie obserwowaną ewolucję regresji guza oraz odczynu popromiennego. Łoża po guzie wykazuje również charakterystyczny obraz.

6. Wnioski

1. Brachyterapia HDR wydaje się być metodą leczenia o wysokiej skuteczności oraz zapewniającą bardzo dobry efekt kosmetyczny.
2. Brachyterapia HDR zmniejsza liczbę klinicznych oraz dermoskopowych cech charakterystycznych dla raków podstawnocomórkowych:
 - a) regresji ulega liczba struktur dermoskopowych: naczyń, obszarów bezstrukturalnych charakterystycznych dla guza, a w ich miejscu pojawia się owrzodzenie.
 - b) regresja liczby cech dermoskopowych jest bardziej wyrażona dla zmian charakterystycznych dla raka podstawnocomórkowego niż dla zmian dermoskopowych nienowotworowych.
 - c) regresja cech klinicznych charakterystycznych dla raka podstawnocomórkowego koresponduje z regresją cech dermoskopowych.
 - d) efekt regresji zmian klinicznych i dermoskopowych jest silniej wyrażony u osób starszych.
 - e) efekt regresji zmian klinicznych i dermoskopowych charakterystycznych dla raka podstawnocomórkowego jest trwały i utrzymuje się po 24 tygodniach.
3. Łoża po brachyterapii raków podstawnocomórkowych ma charakterystyczny obraz zdominowany przez rozległy obszar bezstrukturalny z cienkimi monomorficznymi naczyniami linijnymi.
4. Ewolucja kliniczna ostrego oraz późnego odczynu popromiennego koresponduje z ewolucją nienowotworowych cech dermoskopowych w otoczeniu leczonego guza – całkowitej regresji ulegają cechy dermoskopowe charakterystyczne dla BCC, jak również nienowotworowe.

7. Streszczenie w języku angielskim

Introduction: Basal cell carcinoma (BCC) is the most frequent malignancy in the Caucasian population. It's characterized by slow progression, local growth, and low mortality. Most of the lesions (up to 80%) are located on the head and neck region (of which 90% on the face). Diagnosis is based on anamnesis, clinical examination, and pathological confirmation.

Dermoscopy (epiluminescence microscopy, skin surface microscopy) is a diagnostic tool for in vivo examination of dermal and epidermis structures. It provides a bridge between clinical examination and pathological assessment. This non-invasive, painless technique allows to observe skin lesions in tenfold magnification in polarized light. It's easy, repetitive, and allows to archive obtained images for further assessment.

Skin surface high dose rate (HDR) brachytherapy (BT) is an organ-sparing treatment method utilizing radioactive sources placed over neoplastic tumors in strictly programmed matter. A prescribed radiation dose is delivered to the tumor. To increase precision during skin irradiation individual mold applicators are produced, strictly reflecting the irradiated area, and computed tomography and treatment planning systems are used.

The first aim of this study was to analyze the literature concerning the efficacy of HDR brachytherapy in the treatment of non-melanoma skin cancers (NMSCs). Secondly prospective non-randomized clinical trial was designed. Its goal was to monitor clinical and dermoscopic changes in basal cell carcinomas undergoing brachytherapy with subsequent post-treatment assessment and radiation toxicity analysis.

Materials and methods: The first study of the doctoral dissertation named: „High Dose Rate Brachytherapy in non - melanoma skin cancer – Systematic Review” summarizes current literature found in Pubmed and Google Scholar databases concerning the efficacy of HDR brachytherapy in the treatment of NMSCs. Search phrase used: (Basal cell carcinoma) OR (squamous cell carcinoma) OR (non-melanoma skin cancer)) AND (HDR brachytherapy). Results were limited to full-text articles with study groups above 50 patients and observation periods above 1 year. The review contains articles published between 1999 and 2021 years.

Subsequent studies present results of a prospective clinical trial named “The analysis of clinical and dermoscopic images of basal cell carcinomas undergoing brachytherapy”. The study included patients of the Brachytherapy Department of The National Institute of Oncology in Gliwice, suffering from basal cell carcinomas of the head and neck treated from July 2020 to October 2021. Patients disqualified from surgery were qualified for surface contact HDR brachytherapy. A total dose of 45 Gy was delivered into the tumor in nine 5 Gy fractions, three times a week. The total treatment time was 19 days. Subsequently, patients were followed up post treatment 2 weeks post treatment, 6 weeks post treatment, 3, 6, 12 months post treatment, and then yearly. Clinical (macroscopic) and dermoscopic (microscopic) photographic observation was obtained before treatment, and before every BT fraction. Each macroscopic photograph was examined towards presence (1) or absence (0) of twelve clinical features according to Tognetti classification (in own modification). Dermoscopic photographs were examined towards presence (1) or absence (0) of 61 dermoscopic features characteristic for BCC according

to the third consensus of the International Dermoscopic Society as well as 31 non-neoplastic features according to the International Dermoscopic Society expert consensus. All observations were performed by two independent dermoscopists (TK and G K-W).

The second study of the doctoral dissertation named “Basal cell carcinoma treated with High Dose Rate (HDR) brachytherapy – early evaluation of clinical and dermoscopic patterns during irradiation”, presents the results of 23 patients observed during brachytherapy. The first observation (t1-day 1) was performed before treatment. Subsequent observations (t2-t9 – day 3-19) before every treatment fraction. A database of 21526 clinical and dermoscopic features was analyzed. Every analysis was performed according to the methodology of the study.

The third study of the doctoral dissertation named “Basal Cell Carcinoma After High Dose Rate Brachytherapy: Medium-term Dermoscopic Evaluation of Cancer’s Response” presents results obtained from a group of 39 patients. Observations were performed according to study methodology in three control points – before treatment (t1-day 1), at the last fraction of brachytherapy (t2- day 19), and 24 weeks after treatment (t3).

Statistical analysis for the second and third study was performed using R platform (R core team. R: A Language and Environment for Statistical Computing). Standard statistical tools were used. Univariate logistic regression with random effects was applied to evaluate the impact of the analyzed risk factors on clinical and dermoscopic features. Outcomes were expressed by a classic odds ratio (OR) together with 95% confidence interval (95% CI) and a p-value. P-values were adjusted using Bonferroni correction.

Results: In the first study of the doctoral dissertation named “High Dose Rate Brachytherapy in non - melanoma skin cancer – systematic review”, 14 articles out of 227 search results met the inclusion criteria. In the analyzed material 2403 patients received HDR brachytherapy for NMSC’s. Local control was between 71% and 99%. The reported cosmetic effect was good or very good. Results were cross referenced with recent metaanalyses comparing brachytherapy to surgical excision, Mohs surgery and external beam radiotherapy. Main side effect of brachytherapy is radiodermatitis.

In the second study of the doctoral dissertation named “Basal cell carcinoma treated with High Dose Rate (HDR) brachytherapy – early evaluation of clinical and dermoscopic patterns during irradiation”, univariate logistic regression proved decreasing number of clinical and dermoscopic features typical for basal cell carcinomas with every fraction of brachytherapy. The effect was more pronounced for features typical for BCC compared to non-neoplastic features. Multivariate ordinal logistic model showed positive correlation between patients age and response to treatment – that may lead to conclusion that older patients respond better to treatment.

In the third study of the doctoral dissertation named “Basal Cell Carcinoma After High Dose Rate Brachytherapy: Medium-term Dermoscopic Evaluation of Cancer’s Response”, all patients achieved total clinical and dermoscopic remission of tumor (39/39). Univariate logistic regression proved that brachytherapy decreases the number of clinical and dermoscopic features typical for BCC’s, as well as non-neoplastic features, probably due to formation of scar in

treated area. A positive correlation between tumor size and expression of BCC's dermoscopic features was also proved. A characteristic image of post treatment tumor bed was observed – large white structureless area with thin monomorphic liner vessels.

Conclusions:

1. HDR brachytherapy appears as effective treatment method providing good cosmetic outcome.
2. HDR brachytherapy decreases number of clinical and dermoscopic features of BCCs:
 - a) Number of dermoscopic features, vessels and structureless zones decreases and ulceration is formed in the tumor bed.
 - b) HDR brachytherapy decreases number of dermoscopic features characteristic for BCC more over non-neoplastic features.
 - c) Regression of clinical feature of BCC corresponds with regression of dermoscopic BCC features.
 - d) BCC dermoscopic features decrease after HDR brachytherapy is more pronounced among older patients.
 - e) Regression of clinical and dermoscopic features remains stable after 24 weeks.
3. Tumor bed has characteristic image dominated by large white structureless zone with thin monomorphic linear vessels.
4. Clinical evolution of acute and late radiodermatitis corresponds with evolution of non-neoplastic dermoscopic features of tumor surroundings – complete regression of dermoscopic BCC and non-neoplastic features is observed.

8. Słowa kluczowe w języku angielskim

Basal cell carcinoma, HDR brachytherapy, dermoscopy, dermatooncology

9. Wykaz skrótów

¹⁹²Ir – Iryd 192

ABS – American Brachytherapy Society, Amerykańskie Towarzystwo Brachyterapii

BCC – basal cell carcinoma, rak podstawnocomórkowy

BT – brachytherapy, brachyterapia

EBRT – external beam radiotherapy, teleradioterapia

EQD2 – Equivalent dose in 2 Gy fractions, ekwiwalent dawki we frakcjach 2 Gy

GEC ESTRO - The Groupe Européen de Curiethérapie of the European Society for Radiotherapy & Oncology, Europejska Grupa Brachyterapii Europejskiego Towarzystwa Radioterapii i Onkologii

HDR – high dose rate, brachyterapia wysoką mocą dawki

LC – local control, kontrola miejscowa

LDR – low dose rate, niska moc dawki

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NMSC – non melanoma skin cancer, niebarwnikowy rak skóry

OCT – optical coherence tomography, optyczna koherentna tomografia

PTCH1 – Patched 1, gen Patched 1

PTD – photodynamic therapy, terapia fotodynamiczna

RCM – reflectance confocal microscopy, refleksyjna mikroskopia konfokalna

RTOG / EORTC - Radiation Therapy Oncology Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Grupa Radioterapii Onkologicznej i Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka

SCC – squamous cell carcinoma, rak płaskonabłonkowy

SHH – Sonic Hedgehog Homolog

SHh – Sonic Hedgehog, szlak sygnałowy Sonic Hedgehog

SMO – Smoothened, gen Smoothened

UVR – ultraviolet radiation, promieniowanie ultrafioletowe

WHO – World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia

10. Spis rycin

Rycina 1. Obraz kliniczny raków podstawnocomórkowych (basal cell carcinoma, BCC): A: Podtyp guzkowy (nodular) prezentujący się jako czerwony guzek z nadżerką i żółto-krwistym strupem. B: Podtyp powierzchniowy (superficial) – dobrze odgraniczona plama. C: Podtyp naciekający (infiltrating) – nacieczona blaszka, pokryta łuską i strupem. D: Podtyp twardzinopodobny (morpheaform) – widoczny jako bliznopodobna blaszka.

Rycina 2. Obraz dermoskopowy raków podstawnocomórkowych: A - podtyp histopatologiczny guzkowy z centralnym owrzodzeniem, białymi obszarami bezstrukturalnymi na obwodzie oraz naczyniami serpentynowatymi. B – podtyp barwnikowy – widoczne prostopadłe białe linie, brązowe grudki, nadżerka, białe obszary bezstrukturalne. C – podtyp mikroguzkowy – uwidoczniono polimorficzne naczynia o układzie drzewkowatym, białe i wielokolorowe obszary bezstrukturalne, niebieskie grudki. D – podtyp powierzchniowy. Uwidoczniono prostopadłe białe linie, szare kropki, białe, różowe obszary bezstrukturalne, linijne monomorficzne naczynia o układzie drzewkowatym. E – typ naciekający – uwidoczniony jako rozległe owrzodzenie z białymi obszarami bezpostaciowymi na obwodzie. F – typ twardzinopodobny, z widocznymi polimorficznymi naczyniami o układzie drzewkowatym oraz białymi obszarami bezstrukturalnymi, a także szarymi kropkami.

Rycina 3. Prezentacja ewolucji cech klinicznych raka podstawnocomórkowego typ guzkowy u 83 letniego chorego w trakcie brachyterapii HDR. A – guz przed leczeniem (t1, dzień 1), widoczny czerwony guzek, krótkie naczynia, teleangiektazje. B-I (dzień 3-15, t2-t9) – stopniowa destrukcja guza. Nadżerka pojawiająca się przy czwartej frakcji (D, dzień 8, t4), rosnąca (E, F, dni 10,12, t5,6), która przechodzi w owrzodzenie (G, dzień 15), naczynia znikają przy 6 frakcji (F, dzień 17), strup pojawia się przy 7 frakcji (G, dzień 15, t7). Ostatecznie owrzodzenie obejmuje łożę po guzie i jej okolicę, pokryte żółto-brązową łuską i krwistym strupem (I, dzień 19, t9).

Rycina 4. Prezentacja ewolucji cech dermoskopowych raka podstawnocomórkowego typ guzkowy u 83 letniego chorego w trakcie brachyterapii HDR. A – obraz przed leczeniem (t1- dzień 1), uwidoczniono prostopadłe białe linie, białe obszary bezstrukturalne, białe, lśniące grudki, małe, niebieskie grudki i towarzyszące im polimorficzne naczynia linijne, drzewkowate i serpentynowate. W trakcie leczenia (B,C, t2,t3) wspomniane struktury pozostają widoczne. D-I (t2-t9, dzień 3-19) – postępujący rozpad guza, ze stopniowym zanikaniem struktur dermoskopowych i tworzeniem owrzodzenia.

Rycina 5. Obraz kliniczny trzech chorych z rozpoznanymi rakami podstawnocomórkowymi: przed leczeniem (t1- dzień 1, A,D,G), obraz po leczeniu (t2 - dzień 19, B,E,H) oraz 24 tygodnie po leczeniu (t3, C,F,I). Obrazy prezentują różne podtypy BCC – wznowę pooperacyjną, podtyp naciekający (A), owrzodziały podtyp guzkowy (D), podtyp guzkowy (G). Po leczeniu u szczytu ostrego odczynu popromiennego w łoży po guzie tworzy się owrzodzenie, a w otoczeniu guza obserwuje się odczyn w stopniu G2 (B,E,H). Po 24 tygodniach, w łoży po guzie nie obserwuje się cech klinicznych BCC (C,F,I), utrzymuje się jedynie strup (I).

Rycina 6. Dermoskopowy obraz BCC u chorych poddanych brachyterapii: przed leczeniem (t1- dzień 1, A,D,G), po zakończeniu leczenia (t2 – dzień 19, B,E,H) oraz 24 tygodnie po leczeniu (t3, C,F,I). Obraz A: wznowa pooperacyjna, obraz zdominowany przez owrzodzenie. Obraz D: podtyp guzkowy, uwidoczniono szare kropki, polimorficzne linijne naczynia o układzie drzewkowatym i serpentynowatym, białe i różowe obszary bezstrukturalne. Obraz G: podtyp guzkowy BCC z widocznymi białymi i polichromatycznymi obszarami bezstrukturalnymi, polimorficznymi naczyniami linijnymi. Cechy dermoskopowe BCC zanikają po leczeniu z wytworzeniem owrzodzenia (B,E,H). Dwadzieścia cztery tygodnie po brachyterapii większość cech dermoskopowych BCC zanika. Uwidocznione teleangiektazje (C,F) jako cechę późnego odczynu popromiennego oraz białe i różowe obszary bezstrukturalne w loży, prawdopodobnie jako wyraz tworzącej się blizny.

11. Spis tabel

Tabela 1. Cechy kliniczne raków podstawnocomórkowych wg klasyfikacji Tognetti w modyfikacji własnej (44).

Tabela 2. Cechy dermoskopowe raków podstawnocomórkowych zgodnie z trzecim konsensusem Międzynarodowego Towarzystwa Dermoskopii (25).

Tabela 3. Cechy nienowotworowe opisane w otoczeniu guza zgodnie z konsensusem ekspertów Międzynarodowego Towarzystwa Dermoskopii (45).

12. Piśmiennictwo

1. Global Cancer Observatory, report on year 2020 <https://gco.iarc.fr/today/>, dostęp 11.12.2023.
2. Aggarwal P, Knabel P, Fleischer A, *United States burden of melanoma and non-melanoma skin cancer from 1990 to 2019*, Journal of the American Academy of Dermatology **2021**;85;2:388-395.
3. Wojciechowska, U., Barańska K., Miklewska M., et al. *Cancer in Poland* **2023**, 129-145.
4. Ciążyńska M, Kamińska-Winciorek G, Lange D, et al. *The incidence and clinical analysis of non-melanoma skin cancer*. Sci Rep. **2021**;11:4337.
5. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Mossotti R. et al. *Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study*. Br J Cancer. **2006**;13;743-751.
6. Nawrocka PM, Galka-Marciniak P, Urbanek-Trzeciak MO i wsp. *Profile of Basal Cell Carcinoma Mutations and Copy Number Alterations - Focus on Gene-Associated Noncoding Variants*. Front Oncol. **2021**;11:752579.
7. Palacios-Álvarez I, González-Sarmiento R, Fernández-López E. *Gorlin Syndrome*. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). **2018**;109(3):207-217.
8. Crowson AN. *Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications*. Mod Pathol. **2006**;19 Suppl 2:S127-47.
9. Mackiewicz-Wysocka M, Bowszyc-Dmochowska M, Strzelecka-Węklar D. i wsp. *Basal cell carcinoma - diagnosis*. Contemp Oncol (Pozn). **2013**;17:337-42.
10. Peris K, Fargnoli M, Garbe C, et al. *Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines*. Eur J Cancer. **2023**;10–34.
11. Lesiak A, Czuwara J, Kaminska-Winciorek G i wsp. *Rak podstawnokomórkowy. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego*. Przegląd Dermatologiczny. **2019**;2:107-126.
12. NCCN guidelines Non Melanoma Skin Cancer, 2023, v1. Online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparencyprocess-and-recommendations>, dostęp 14.11.2023.

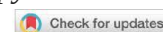
13. Roozeboom MH, Kreukels H, Nelemans PJ i wsp. *Subtyping basal cell carcinoma by clinical diagnosis versus punch biopsy*. Acta Derm Venereol. **2015**;95(8):996-8.
14. Lallas A, Apalla Z, Argenziano G,i wsp. *The dermoscopic universe of basal cell carcinoma*. Dermatol Pract Concept. **2014**;4(3):11-24.
15. Lallas A, Tzello T, Kyrgidis A.i wsp. *Accuracy of dermoscopic criteria for discriminating superficial from other subtypes of basal cell carcinoma*. J Am Acad Dermatol. **2014**;70(2):303-11.
16. Carducci M, Bozzetti M, De Marco G,i wsp. *Usefulness of margin detection by digital dermoscopy in the traditional surgical excision of basal cell carcinomas of the head and neck including infiltrative/morpheaform type*. J Dermatol. **2012**;39(4):326-30.
17. Yélamos, O. Braun, R.P.Liopyris K. I wsp. *Usefulness of dermoscopy to improve the clinical and histopathologic diagnosis of skin cancers*. J. Am. Acad. Dermatol. **2019**;80:365–377.
18. Halip IA, Văță D, Statescu L i wsp. *Assessment of Basal Cell Carcinoma Using Dermoscopy and High Frequency Ultrasound Examination*. Diagnostics (Basel). **2022**;12(3):735.
19. Pogorzelska-Dyrbuś J, Lallas A, Szepietowski JC. *Morphology of Vessels in Basal Cell Carcinoma in Optical Super-high Magnification Dermoscopy*. Acta Derm Venereol. **2023**;2:103.
20. Kaminska-Winciorek G, Spiewak R. *Tips and tricks in the dermoscopy of pigmented lesions*. BMC Dermatol. **2012**;24:12:14.
21. Kumar Jha A, Vinay K, Sławińska M, i wsp. *Application of mucous membrane dermoscopy (mucoscopy) in diagnostics of benign oral lesions - literature review and preliminary observations from International Dermoscopy Society study*. Dermatol Ther. **2021**;34(1):e14478.
22. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N i wsp.; *Cochrane Skin Cancer Diagnostic Test Accuracy Group*. *Visual inspection and dermoscopy, alone or in combination, for diagnosing keratinocyte skin cancers in adults*. Cochrane Database Syst Rev. **2018**;12(12):CD011901.
23. Reiter O, Mimouni I, Gdalevich M, i wsp. *The diagnostic accuracy of dermoscopy for basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis*. J Am Acad Dermatol. **2019**;80:1380-1388.

24. Oxford Centre of Evidence-Based Medicine. The Oxford 2011 levels of Evidence: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>. Dostęp 11.12.2023.
25. Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, et al. *Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy*. J Am Acad Dermatol. **2016**;1093–106.
26. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G i wsp. *Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis*. J Am Acad Dermatol. **2010**;62(1):67-75.
27. Que SKT. *Research Techniques Made Simple: Noninvasive Imaging Technologies for the Delineation of Basal Cell Carcinomas*. J Invest Dermatol. **2016**;136(4):e33-e38.
28. Reddy N, Nguyen BT. *The utility of optical coherence tomography for diagnosis of basal cell carcinoma: a quantitative review*. Br J Dermatol. **2019**;180:475-483.
29. Bennàssar A, Vilata A, Puig S, Malvehy J. *Ex vivo fluorescence confocal microscopy for fast evaluation of tumour margins during Mohs surgery*. Br J Dermatol. **2014**;170(2):360-5.
30. Ghita MA, Caruntu C, Rosca AE i wsp. *Reflectance confocal microscopy and dermoscopy for in vivo, non-invasive skin imaging of superficial basal cell carcinoma*. Oncol Lett. **2016**;11:3019-3024.
31. Adan F, Nelemans PJ, Essers BAB i wsp. *Optical coherence tomography versus punch biopsy for diagnosis of basal cell carcinoma: a multicentre, randomised, non-inferiority trial*. Lancet Oncol. **2022**;23(8):1087-1096.
32. Sahu A, Yélamos O, Iftimia N i wsp. *Evaluation of a Combined Reflectance Confocal Microscopy-Optical Coherence Tomography Device for Detection and Depth Assessment of Basal Cell Carcinoma*. JAMA Dermatol. **2018**;1;154:1175-1183.
33. Ferrante di Ruffano L, Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N i wsp. *Cochrane Skin Cancer Diagnostic Test Accuracy Group. Optical coherence tomography for diagnosing skin cancer in adults*. Cochrane Database Syst Rev. **2018**;12:CD013189.
34. Messina, J.; Epstein, E.H.J.; Kossard, S. I wsp. *Basal cell carcinoma. WHO Classification of Skin Tumors*; Elder, D.E., Massi, D., Scolyer, R.A., Willemze, R., Eds.; WHO Press: Geneva, Switzerland, **2018**;26–34.
35. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. *Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up*. J Dermatol Surg Oncol. **1989**;3:315-28.

36. Bittner GC, Cerci FB, Kubo EM, Tolkachjov SN. *Mohs micrographic surgery: a review of indications, technique, outcomes, and considerations*. *An Bras Dermatol*. **2021**;6:263-277.
37. Rutkowski P, Owczarek W, Nejc D i wsp. *Postępowanie diagnostyczno – terapeutyczne u chorych na raki skóry – zalecenia ekspertów*. *Onkol Prakt Klin Edu* **2022**;8:125-148.
38. Roozeboom MH, Arits AHMM, Mosterd K. *Three-Year Follow-Up Results of Photodynamic Therapy vs. Imiquimod vs. Fluorouracil for Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma: A Single-Blind, Noninferiority, Randomized Controlled Trial*. *J Invest Dermatol*. **2016**;8:1568-1574.
39. Van Limbergen, E.; Pötter, R.; Hoskin, P.; Baltas, D. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*, 2nd ed.; European Society for Therapeutic Radiology and Oncology: Brussels, Belgium, **2019**.
40. Olek D, Moataz N. El-Ghamry MN I wsp. *Custom mold applicator high-dose-rate brachytherapy for nonmelanoma skin cancer—An analysis of 273 lesions*, *Brachytherapy*. **2018**;17:601-608.
41. Bielęda G, Chicheł A, Boehlke M, I wsp. *3D printing of individual skin brachytherapy applicator: design, manufacturing, and early clinical results*. *JContemp Brachytherapy*. **2022**;14:205-214.
42. Guinot JL, Rembielak A, Perez-Calatayud J, i wsp. *GEC ESTRO. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy*. *Radiother Oncol*. **2018**;126(3):377-385.
43. Shah C, Ouhib Z, Kamrava M, Koyfman SA I wsp.. *The American Brachytherapy society consensus statement for skin brachytherapy*. *Brachytherapy*. **2020**;19(4):415-426.
44. Tognetti L, Cinotti E, Fiorani D, et al. *Long-term therapy of multiple basal cell carcinomas: Clinico dermoscopic score for monitoring of intermittent vismodegib treatment*. *DermatolTher*. **2019**;32:e13097.
45. Errichetti, E., Zalaudek, I., Kittler, H., i wsp. *Standardization of dermoscopic terminology and basic dermoscopic parameters to evaluate in general dermatology (non-neoplastic dermatoses): an expert consensus on behalf of the International Dermoscopy Society*. *Br J Dermatol* **2020**;182:454-467.
46. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. *Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. **1995**;30;31:1341-1346.

13. Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej

13.1.Krzysztof T, Kamińska-Winciorek G, Piłśniak A, Wojcieszek P. High dose rate brachytherapy in non melanoma skin cancer - systematic review. *DermatologicTherapy*. 2022



Received: 26 November 2021 | Revised: 13 May 2022 | Accepted: 26 June 2022
DOI: 10.1111/dth.15675

REVIEW ARTICLE



High dose rate brachytherapy in nonmelanoma skin cancer— Systematic review

Tomasz Krzysztof¹ | Grażyna Kamińska-Winciorek² | Aleksandra Piłśniak^{3,4} |
Piotr Wojcieszek¹

¹Brachytherapy Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology (MSCNRIO), Gliwice, Poland

²Department of Bone Marrow Transplantation and Haematology-Oncology, Skin Cancer and Melanoma Team, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice, Poland

³Inpatient Department of Radiation and Clinical Oncology, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology (MSCNRIO), Gliwice, Poland

⁴Department of Internal Medicine, Autoimmune and Metabolic Diseases, Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

Correspondence

Grażyna Kamińska-Winciorek, Department of Bone Marrow Transplantation and Haematology-Oncology, Skin Cancer and Melanoma Team, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15 44-100 Gliwice, Poland.
Email: dermatolog.pl@gmail.com

Abstract

Nonmelanoma skin cancers (NMSCs) are the most common malignancies worldwide. Millions of new cases every year present challenge to healthcare systems. Recent years brought numerous new data concerning high dose rate (HDR) brachytherapy (BT) as treatment option for NMSCs. International guidelines do not recognize BT as a method of choice given lack of randomized trials, however many prospective and retrospective studies show promising results. Aim of the study was to present the efficacy of HDR BT, with analysis of its safety and adverse effects based on review of the English published medical full-text papers. Literature review of 13 articles published between 1999 and 2021 was performed. Pubmed and Google Scholar databases were searched on October 2021 using keywords: ([Basal cell carcinoma] OR [squamous cell carcinoma] OR [non-melanoma skin cancer]) AND (HDR brachytherapy). Fourteen full-text English articles with follow up over 1 year and study group over 50 patients were included into analysis. In analyzed material, 2403 patients received HDR BT. Local control varied between 71% and 99%. Dominant reported cosmetic effect was good or very good. Results were cross-referenced with recent meta-analyses comparing BT to surgical excision, Mohs micro surgery and external beam radiotherapy. Radiodermatitis is the main adverse effect of radiation treatment during and after radiotherapy. HDR BT emerges as potentially noninferior treatment method providing very good reported cosmetic outcomes.

KEYWORDS

basal cell carcinoma, brachytherapy, cosmesis, efficacy, nonmelanoma skin cancer

1 | INTRODUCTION

Basal cell and squamous cell carcinomas, collectively known as non-melanoma skin cancers (NMSC) are the most common malignancies worldwide.¹ It is estimated that occurrence of NMSCs outnumbers other cancers altogether—in USA alone. It is about 2 million new cases per year. Statistics are mostly under evaluated, because of low report rate, many multiple medical and paramedical specialties addressing the subject of treating them.^{1–3} Number of cases is still increasing

worldwide because of population aging and growing popularity of sunbathing. Fair skin, age and high sun exposure are confirmed risk factors associated with occurrence of NMSCs.⁴ Lesions are generally slow growing, locally aggressive, they rarely metastasize and have high 5-year survival rate (up to 90%).^{2,4,5} Basal cell carcinoma (BCC) is most common type of NMSCs has a lower tendency to metastasize comparing to squamous cell carcinoma (SCC).⁶ Both can cause significant destruction to surrounding soft tissues, bone, cartilage. Eighty per centage of lesions are located in the facial region.⁷

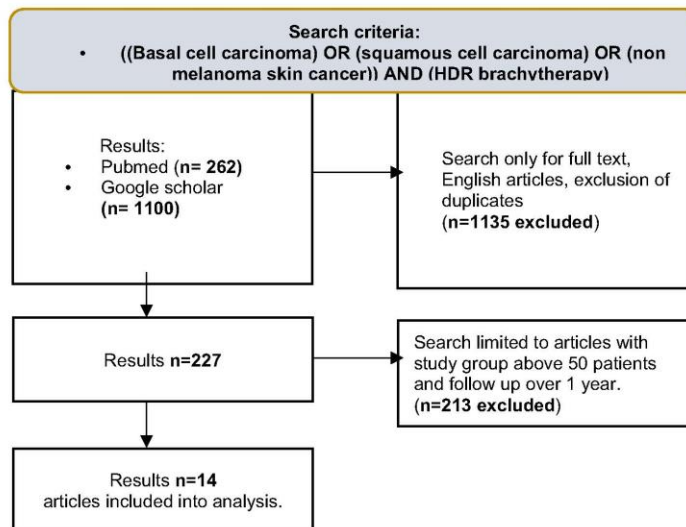


FIGURE 1 Search criteria. All studies included into analysis were level 3 scientific evidence according to 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence¹³

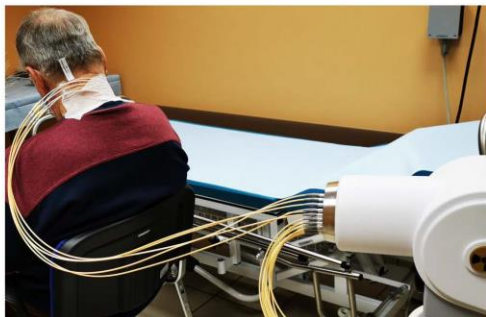


FIGURE 2 Microselectron HDR, during contact brachytherapy (BT) of basal cell carcinoma of the neck

Surgery remains the primary treatment method of NMSCs, according to National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and European guidelines.^{8–10} Mohs microsurgery (MMS) is superior to standard excision with lowest 5- and 10-year recurrence rate.^{11–13} Radiotherapy remains as an option only for nonsurgical candidates, but most guidelines refer only to external beam radiotherapy, which is a proven method—three meta-analyses analyzing efficacy of external beam radiotherapy showed a 5-year recurrence rate between 8.7% and 9.8%.^{11–13} Given lack of randomized trials brachytherapy's (BT) role remains controversial.

Aim of this study is to summarize current literature concerning high dose rate (HDR) BT as a treatment option for patients diagnosed with nonmelanoma skin cancers, its safety, efficacy, early and late adverse effects.

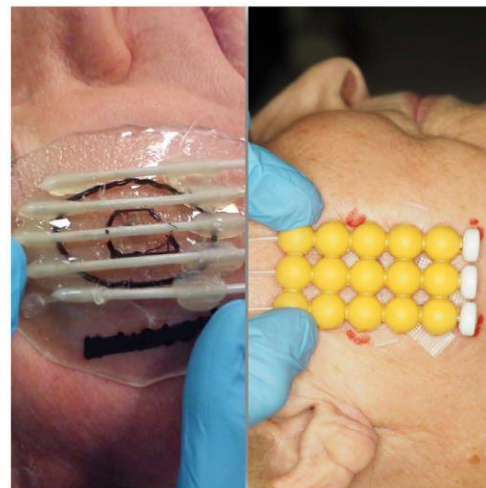


FIGURE 3 Custom made surface mold for basal cell carcinoma of infraorbital area (A), and commercially available Harrison Anderson Mick (H.A.M) applicator placed on BCC of the forehead (B)

2 | MATERIAL AND METHODS

Systemic review of Pubmed and Google Scholar databases for HDR BT of nonmelanoma skin cancer was performed in October 2021. Search criteria included keywords ((Basal cell carcinoma) OR [squamous cell carcinoma] OR [non- melanoma skin cancer]) AND (HDR brachytherapy). Search results (1357 articles—257 found on Pubmed 1100 on Google Scholar) were limited only to full-text English articles presenting



FIGURE 4 Interstitial implant of basal cell carcinoma of the buccal area. Needles placed inside tumor allow to cover whole thickness of tumor with 100% of prescribed dose.

treatment outcomes with study group above 50 patients, and follow-up of over 1 year. Fourteen articles published between 1999 and 2021, out of 227 search results met the criteria (Figure 1). All analyzed articles were single center prospective⁸ and retrospective⁹ studies presenting treatment outcomes of nonrandomized groups of patients, therefore all represent level 3 scientific evidence according to 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence.¹⁴

Treatment outcomes presented in analyzed papers were compared to standard treatment methods of NMSC recommended by National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO).

2.1 | Skin cancer BT—method description and indications

BT is a branch of radiotherapy using radioactive sources placed in close proximity (contact BT) or inside the tumor (interstitial BT).

TABLE 1 Treatment results of HDR brachytherapy (BT) in analyzed literature between 1999 and 2021. Cosmetic effect was stratified based on clinical examination

Study	Year	Number of patients	Total dose (Gy) × number of fractions	Study type	Follow-up	Local Control (%)	Type of BT	Recurrences (%) within the 5-yr follow-up	Good cosmesis
Köhler-Brock et al. ¹⁹	1999	570	40–60 × 6–8	Single-center retrospective	10 years	91	Contact	8	nd
Guix et al. ²⁰	2000	137	45–54 × 25–30	Single-center prospective	5 years	99/87	Contact	3	nd
Skowronek et al. ²¹	2005	154	50 × 5	Single-center retrospective	1 year	81.6	Contact	nd	nd
Kanikowski ²²	2009	497	50 × 10	Single-center retrospective	1 year	71.6	Contact	nd	95.1%
Gauden et al. ²³	2012	200	36 × 12	Single-center prospective	5.5 years	98	Contact	4	88
Arenas et al. ²⁴	2015	134	48–50 × 16–17	Single-center retrospective	33 months	93.3	Contact	6	82
Kalaghchi et al. ²⁵	2018	60	35–50 × 10–13	Single-center prospective	2 years	96.2	Contact	nd	96
Olek D Jr et al. ²⁶	2018	172	40 × 8/46 × 18	Single-center prospective	25 months	95.2	Contact	4.8	nd
Gayar et al. ²⁷	2014	163	42 × 7	Single-center retrospective	17 months	97	Contact	6	94
Casey et al. ²⁸	2019	59	40 × 10	Single-center retrospective	2 years	84.9	Contact	5	98
Pellizzon et al. ²⁹	2020	71	Various ^a	Single-center retrospective	5 years	87.2	Contact	7	96.1
Renard et al. ³⁰	2021	66	7 + 4 × 8 ^b	Single-center prospective	15.3 months	98.5	Interstitial	3	94
Gogineni et al. ³¹	2021	50	40 × 8	Single-center retrospective	15 months	92	Contact	8	92
Conejo et al. ³²	2021	70	54 × 18 40 × 10	Single-center retrospective	8 years	95.8	Contact	5,7	nd

Abbreviations: nd, no data; fx, fractions; local control, complete clinical remission of tumor.

^a40Gy/10fx, 28Gy/7fx, 42Gy/7fx, 48Gy/12fx, 52Gy/12fx.

^bInterstitial catheters.

HDR BT utilizes high energy sources delivering dose up to 12Gy per minute. Qualification criteria for HDR BT of NMSCs include primary tumors, postoperative, and postradiotherapy relapses, BT is also used as an adjuvant after nonradical resection or when post-op margins are below 3 mm.^{8,9,15,16} Tumor thickness determine technique—tumors up to 5 mm are irradiated from the surface of the skin (contact BT) via placed applicator (Figures 2 and 3A, B). Excellent adherence of applicator is crucial, therefore difficult areas such as nose, orbital area require individual applicators (Figure 3A). For even surfaces, commercially available applicators are used (Figure 3B). Thicker tumors require implantation of interstitial needles (Figure 4) to cover whole tumor with prescribed radiation dose.^{15,16} NCCN recommends radiotherapy for nonsurgical candidates, when radical surgery would cause significant deformations or loss of adjacent organ function. Patient preference is also an important factor. No recent publications of computer planned, highly conformal techniques of external beam radiotherapy and BT were mentioned.^{8,9} NCCN guidelines are consistent with American guidelines of the American Academy of Dermatology.¹⁷ The Groupe

Européen de Curiethérapie of the European Society for Radiotherapy & Oncology (GEC-Estro) recommends BT when results of surgery or external beam radiotherapy (EBR) would be suboptimal.¹⁵ European interdisciplinary consensus mentions novel radiotherapy and BT techniques and place radiotherapy as an alternative for surgery especially to be considered in difficult regions as face, scalp, and during treatment of large tumors. The choice between radiotherapy techniques (external beam vs BT) should be individualized according to optimal dose distribution and expected adverse effects as well as lesion's size, location, infiltration depth, team expertise, and institutional resources.^{16,18} In individual cases, radiotherapy may be considered as adjuvant treatment after incomplete resection of BCC with microscopic (R1) or macroscopic (R2) residual tumor.¹⁸

2.2 | Efficacy of BT in SCC and BCC

In the searched literature, there have not been found multicenter, randomized trials concerning the efficacy of HDR BT in NMSCs.

TABLE 2 Skin toxicity reported among analyzed articles, according to RTOG/EORTC

Authors	Number of patients	Acute skin toxicity (grade, G)	Late skin toxicity (grade, G)
Köhler-Brock et al. ¹⁹	570	No data	0
Guix et al. ²⁰	137	G1–117 G2–19	0
Skowronek et al. ²¹	154	G1–126 G2–31 G3–22	G1–66 G2–21 G3–6
Kanikowski et al. ²²	497	G1–372 G2–81 G3–44	G1–388 G2–85 G2–24
Gauden et al. ²³	200	G1–168 G2–81	G1–13
Arenas et al. ²⁴	134	G1–2–57.5% G3–40% G4–2%	G0–1–95.2% G4–0.8%
Kalaghchi et al. ²⁵	60	G1–2–26 G3–4–31	G1–2–50.8% G4–1.6%
Olek D Jr et al. ²⁶	172	G1–49.1% G2–40.7% G3–9.2% G4–0.3%	G1–2–10.4% G4–4%
Gayar et al. ²⁷	163	G3–2	0
Casey et al. ²⁸	59	G1–38 G2–21	G1–27 G2–1
Pellizzon et al. ²⁹	71	G3–9	G3–4
Renard et al. ³⁰	66	G3–4	G1–4
Gogineni et al. ³¹	50	G1–32 G2–19 G3–3	G1–5 G2–2
Conejo et al. ³²	70	G1–14% G2–64% G3–21%	G0–73% ^a

^aAuthors used CTCAE 5.0 atrophy, hyperpigmentation, hypopigmentation, and induration scales—and reported: atrophy G1–12.3%, hyperpigmentation G1–2%, hypopigmentation–G1–16.8%, induration G1–5%, G2–3.8%.

Single-center prospective and retrospective trials show very high effectiveness, however number of works presenting long-term outcomes is not high,^{19–32} and is presented in Table 1.

Among presented data in total 2403 patients with BCC and SCC were treated with average local control of 91.2% (between 71% and 99%).^{19–32} It is worth mentioning that presented studies were heterogenic. Researchers used different fractionation schedules, different types of applicators, and only few used individualized applicators. Only one study was based on interstitial implants.³⁰ Fractionation schedules varied between fractionation typical in external beam radiotherapy (Guix used 30 fractions of 1.8Gy),²⁰ and hypofractionated schedules up to 5 fractions of 10Gy (used by Skowronek et al.),²¹ Lack of unified treatment technique used in analyzed material creates bias in BT data. Even in the same institution various dose fractionation schedules were used. Despite that local control rate remains high

in both short- and long-term observations^{19–32} and varies between 71% and 99%.

NCCN recommends primarily external beam radiotherapy as method of choice, for nonsurgical candidates. Skin cancers respond better to fraction doses above 2Gy (hypofractionation).³³ Gunaratne's systematic review of 40 studies concerning hypofractionated radiotherapy (28 on external beam radiotherapy, 9 on BT and 2 using both methods) summarized treatment outcome of 12,337 patients treated for NMSCs.³⁴ Tumors were located mostly in head and neck region (95%), pathologically dominated by basal cell carcinoma (75%). Despite high heterogeneity in the studied population, various treatment regimens (study contained treatment results from 1983 to 2017) cumulated recurrence rate was 7.9%. No subgroup analysis was performed to compare external beam radiotherapy to BT.³⁴ Zaorsky's metaanalysis compared results of 9965 patients treated with external-beam radiotherapy (EBRT) to 553 patients who received HDR BT. BT



FIGURE 5 Initial tumor (BCC) prior to HDR BT (A), at the end of treatment process (after total dose of 45Gy, by 5Gy fractions) acute radiation dermatitis is present with tumor destruction and ulceration, accompanied by G2 erythema and mild edema of surrounding healthy skin (B), and after 3 months remains permanent depigmentation of treated area with slight atrophy (G1 late adverse effect according to RTOG/EORTC) (C).

was proven superior in cosmesis—effect was reported as good in 95% cases versus 79% in EBRT group, with <7% relapse rate in both studies groups.³⁵ This suggests that BT's supreme precision and conformity results in a much better cosmetic outcome. Supreme precision is especially required in facial region. Cisek et al. reported treatment outcomes of 28 patients with eyelid NMSCs treated with HDR BT.³⁶ One local recurrence was reported with median follow up 22 months.

It is difficult to directly compare results of surgery and BT, because of the selection bias. Patients selected for BT usually are disqualified from operation because of age, tumor location or high tumor volume. Patel et al. directly compared BT to Mohs microsurgery in a matched pair cohort study.³⁶ One hundred and eighty-eight patients received BT, 181 patients Mohs surgery. After 3.4 year follow-up both groups reported high recurrence free survival (99.4% vs 100%), with excellent or good cosmesis (97.6% vs 95%).³⁷ Another big meta-analysis, published by Lee et al., compared conventional excision (CE), to Mohs microsurgery (MMS), external beam radiotherapy (EBRT),

and BT.³⁸ Eighteen thousand ninety five studies of 21,371 patients treated between 1985 and 2018, revealed low 1-year recurrence in all groups—0.8% for CE, 0.2% for MMS, 2% for EBRT, and 0% for BT with “good” cosmesis in 81%, 74.6%, and 97.6% respectively. Five-year recurrence rate was not the endpoint of the analysis, however authors reported 2.1% for CE, 1.8% for MMS, 2.5% for BT, and 6.7% for EBRT. Only five studies presenting 5-year BT results were included, and consisted of heterogeneous groups of patients.

2.3 | Side effects of BT

As previously mentioned, external beam radiation therapy usually involves relatively large volumes of tissue surrounding the tumor. BT, in which the radiation source is placed within or nearby the neoplastic lesion, reduces the risk of postradiation skin complications.¹⁵ BT allows the application of a high dose in a precisely defined tissue

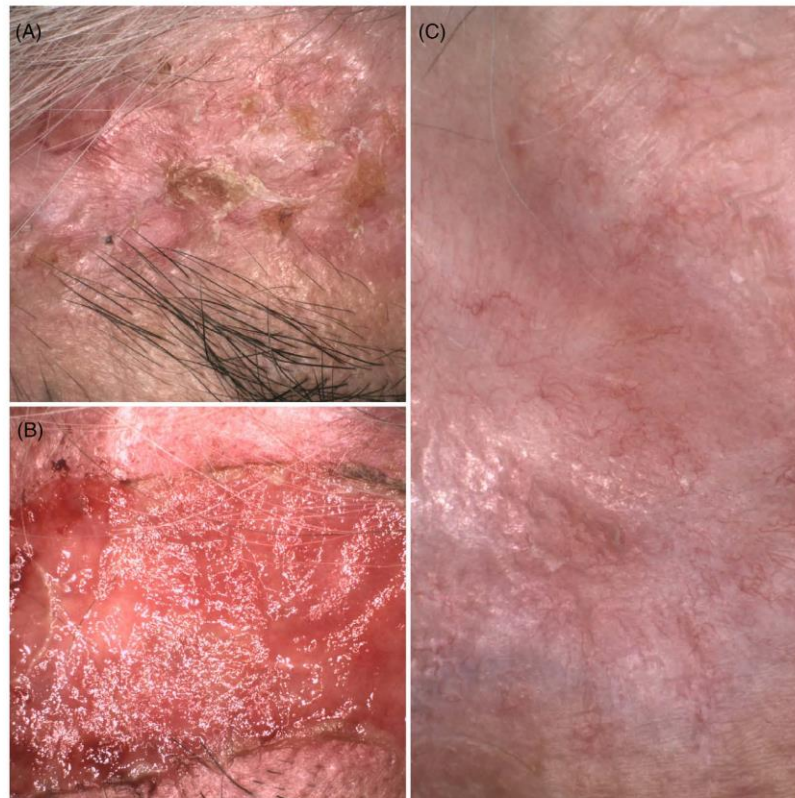


FIGURE 6 Initial tumor (BCC) (A) undergoes surface HDR BT with formation of large ulceration of treated area (after total dose of 45Gy by 5Gy fractions) (B), and formation of depigmented, patchy atrophic area with moderate thin telangiectasia 6 months after treatment (G2 late adverse effect according to RTOG/EORTC) (C).

volume, while preserving the maximum amount of adjacent structures.^{15,16} Ionizing radiation induces morphologic changes in tumor. It can be observed by clinical, histopathological as well as dermoscopic examination.³⁹ Subsequent fractions of radiation diminish number of dermoscopic features typical for cancer and lead to formation of ulceration in tumor bed in the end. In the same time non-neoplastic structures respond in acute radiation induced dermatitis.^{40,41} A prevalent side effect of ionizing radiation-induced skin reaction also called radiodermatitis. It is estimated that up to 95% of patients receiving radiation therapy will develop some grades of radiodermatitis.⁴⁰⁻⁴² Skin reactions can be divided into acute, which appear even during radiotherapy and last up to 6 months and chronic, which appear over 6 months after treatment. In terms of the extent of irradiation, side effects are classified as local or systemic.^{40,42,43} Clinical evaluation of radiodermatitis is performed using various clinical scales. The most commonly used scales are Radiation Therapy Oncology Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and Late Effects Normal Tissue Task Force—Subjective, Objective, Management, Analytic (LENTSOMA).^{40,41} While LENT-SOMA scale scores late adverse effects, CTCAE describes acute reactions, RTOG/EORTC scale is most commonly used for describing acute and late skin toxicity, and was used among presented studies.⁴¹

RTOG/EORTC radiation toxicity scale, gradates adverse effects induced by radiation treatment into 5 grades—0 means absence of toxicity, and 5 means death-related to treatment. Adverse effects are divided into acute and late. Toxicity described in studied material is narrowed only to skin. Acute symptoms begin with erythema and dry desquamation (G1), then they exacerbate through bright erythema, patchy moist desquamation (G2), pitting edema, confluent moist desquamation (G3), to ulceration and hemorrhage (G4). Late radiation morbidity begins with slight atrophy and pigmentation change (G1), through moderate telangiectasia, total hair loss (G2), marked atrophy and gross telangiectasia (G3), to ulceration (G4).

Radiation-induced dermatitis, its stratification and management was summarized by Dudek and coauthors.⁴¹ Early and late radiation skin toxicity among analyzed studies is presented in Table 2.

Not all authors described in details their adverse effects. Most of them reported only very good tolerance. Detailed description of clinical presentation of adverse effects was presented by Guix,²⁰ Olek,²⁶ Casey,²⁸ Gogineni,³¹ and Conejo.³² Dominant acute radiodermatitis was presented as erythema grade 1 or grade 2 (According to RTOG/EORTC). Due to high precision in dose delivery all adverse effects were limited to about 1 cm radius around tumors.¹⁹⁻³² Exception was G1–2 conjunctivitis accompanying treatment of tumors of the periorbital area.²⁸ Acute symptoms were relieved within 3 months from treatment.¹⁹⁻³²

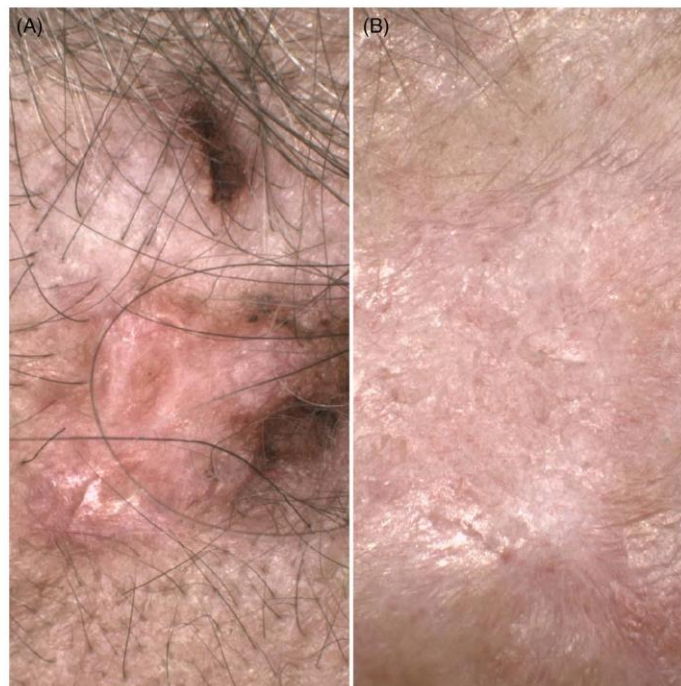


FIGURE 7 Basal cell carcinoma in the scalp region (A) prior to treatment, 6 months after HDR BT (45Gy in 9 fractions)depigmented area is visible with total, permanent hair loss in irradiated region accompanied by several thin telangiectasias on the center (G2 late adverse effect according to RTOG/EORTC) (B).



FIGURE 8 Initial tumor of lower extremity (BCC) prior to HDR BT (A), chronic ulceration 6 months after treatment (total dose 45Gy in 9 Gy fractions). G4 late adverse effect according to RTOG/EORTC (B). Tumor persistence and reoccurrence was excluded by histopathological examination.

Cosmetic effects reported in analyzed material are referred to as good or very good. Very good effect reported in presented studies is mostly defined by clinical examination and clinician's description or by patients. In majority of the studies late adverse effects were stratified in objective scales. Most patients experience grade 1–2 early radiation toxicity lasting up to 3 months (Figure 5C, Figure 6C), with mild late adverse effects, dominated by depigmentation^{19–32} (Figures 5C, 6C, and 7C).

Dominant late adverse effect was depigmentation and telangiectasia.^{21–32} Results correspond with author's own clinical experience—postradiation symptoms are mostly mild and do not affect quality of life. Typical evolution of clinical symptoms before treatment, in the end of treatment and 3 months after HDR BT is presented on Figure 5A–C. Sometimes telangiectasia is present as a late adverse effect (Figure 6B). BT results in permanent hair loss in the treated area (Figure 7B). Only few grade 4 early and late skin toxicity was reported in studied material.^{19–32} Arenas²⁴ reported grade 4 early morbidity among patients treated with surface molds. In this study, molds were used to cover large tumors, which may explain higher toxicity, and probably prolonged healing. One patient suffering from venous insufficiency developed chronic ulceration of lower extremity. Kalaghchi²⁵ reported toxicity in grade 3 and 4 altogether and proved that higher fraction doses correlate with slightly increased risk of toxicity. Olek²⁶ reported late morbidity in grade 4 (chronic ulceration) among patients with tumors localized on lower

extremity. Considering this altogether BT should be used cautiously in poorly vasculated areas such as lower extremities among older patients with chronic conditions impairing circulation in treated area, for example, diabetes, chronic venous insufficiency (Figure 8B). To summarize complications in radiodermatitis healing is dominant adverse effect of skin HDR BT. Expected impaired healing is also a factor that may disqualify patient from surgery. It is worth mentioning that most patients qualified for analyzed studies were previously disqualified from surgery. Tumors located in close proximity to radiosensitive regions such as an eye are challenge to contemporary skin cancer treatment. Surgery is both difficult and accompanied by large cosmetic and functional morbidities. Eye is radiosensitive organ especially lens.³³ Cisek et al. published treatment outcomes of interstitial BT of 28 patients with tumors in eyelid region. One G3 acute radiation toxicity, and dry eye syndrome was dominant late complication (59%).³⁶

3 | CONCLUSIONS

HDR BT emerges as safe and efficient organ sparing treatment method of nonmelanoma skin cancer, noninferior to surgery, with mild and transient adverse effects and good cosmetic outcome. This encourages more trials, and raise need for randomized control studies in this subject.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: Tomasz Krzysztofiak and Grażyna Kamińska-Winciorek. **Data curation:** Tomasz Krzysztofiak, Aleksandra Piłśniak. **Formal analysis:** Tomasz Krzysztofiak, Grażyna Kamińska-Winciorek. **Investigation:** Tomasz Krzysztofiak, Aleksandra Piłśniak. **Methodology:** Tomasz Krzysztofiak, Grażyna Kamińska-Winciorek, Aleksandra Piłśniak, Piotr Wojcieszek. **Project administration:** Tomasz Krzysztofiak, Grażyna Kamińska-Winciorek and Piotr Wojcieszek. **Supervision:** Grażyna Kamińska-Winciorek, Piotr Wojcieszek. **Validation:** Tomasz Krzysztofiak, Grażyna Kamińska-Winciorek, Aleksandra Piłśniak, Piotr Wojcieszek. **Visualization:** Tomasz Krzysztofiak. **Writing – original draft:** Tomasz Krzysztofiak, Aleksandra Piłśniak, Grażyna Kamińska-Winciorek, Piotr Wojcieszek. **Writing – review & editing:** Tomasz Krzysztofiak, Grażyna Kamińska-Winciorek, Aleksandra Piłśniak, Piotr Wojcieszek.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Data sharing not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the current study.

ORCID

Tomasz Krzysztofiak  <https://orcid.org/0000-0002-6003-0709>

REFERENCES

- Miller DL, Weinstock MA. Non-melanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:774-778.
- Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, et al. *Cancer in Poland*. 2018;16-21. Accessed October 01 2021.
- Sng J, Koh D, Siong WCH, Choo TB. Skin cancer trends among Asians living in Singapore from 1968 to 2006. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:426-432.
- Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Mossotti R, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-Centre case-case-control study. *Br J Cancer*. 2006;13(94):743-751.
- Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013;149:541-547.
- Ciężkańska M, Kamińska-Winciorek G, Lange D, et al. The incidence and clinical analysis of non-melanoma skin cancer. *Sci Rep*. 2021;11:4337.
- Lee KJ, Soyer HP. Cutaneous keratinocyte cancers of the head and neck: epidemiology, risk factors and clinical, dermoscopic and reflectance confocal microscopic features. *Oral Oncol*. 2020;96:109-117.
- NCCN guidelines Squamous Cell Skin Cancer 2.2020. Accessed September 01, 2021.
- NCCN guidelines Basal Cell Skin Cancer 1.2020. Accessed September 01, 2021.
- Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130:S125-S132.
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL 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.
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989;15:424-431.
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:976-990.
- Oxford Centre of Evidence-Based Medicine. The Oxford 2011 levels of evidence. Accessed May 2022. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocbm-levels-of-evidence>
- Guinot JL, Rembielak A, Perez-Calaatayud J, et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2018;126:377-385.
- Gerbaulet A, European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. The GEC ESTRO handbook of brachytherapy, ESTRO. Brussels Chapter 1-7. 2017.
- Bichakjian KC, John YS, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:540-559.
- Peris K, Fargnoli M, Garbe C, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019;118:10-34.
- Köhler-Brock A, Prager W, Pohmann S, Kunze S. The indications for and results of HDR afterloading therapy in diseases of the skin and mucosa with standardized surface applicators (the Leipzig applicator). *Strahlenther Onkol*. 1999;175:170-174.
- Guix B, Finestres F, Tello J, et al. Treatment of skin carcinomas of the face by high-dose-rate brachytherapy and custom-made surface molds. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;1:95-102.
- Skowronek J, Chicheł A, Piotrowski T. HDR brachytherapy of skin cancer—the Wielkopolski cancer Centre's experience. *Współcz Onkol*. 2005;1:347-354.
- Kanikowski M. HDR brachytherapy of skin cancer in material of greater Poland cancer center. *J Contemp Brachytherapy*. 2009;1:197.
- Gauden R, Pracy M, Avery AM, Hodgetts I, Gauden S. HDR brachytherapy for superficial non-melanoma skin cancers. *J Med Imag Radiat Oncol*. 2013;57:212-217.
- Arenas M, Arguís M, Díez-Presa L, et al. Hypofractionated high-dose-rate plesiotherapy in nonmelanoma skin cancer treatment. *Brachytherapy*. 2015;14:859-865.
- Kalaghchi B, Esmati E, Ghalehtaki R, et al. High-dose-rate brachytherapy in treatment of non-melanoma skin cancer of head and neck region: preliminary results of a prospective single institution study. *J Contemp Brachytherapy*. 2018;10:115-122.
- Olek D Jr, El-Ghamry MN, Deb N, et al. Custom mold applicator high-dose-rate brachytherapy for non melanoma skin cancer-an analysis of 273 lesions. *Brachytherapy*. 2018;17:601-608.
- Gayar HE, Devisetty K, Sharma VK, et al. Results of novel multichannel HDR brachytherapy applicators in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(1):S760.
- Casey S, Awotwi-Pratt J, Bahl G. Surface Mould brachytherapy for skin cancers: the British Columbia cancer experience. *Cureus*. 2019;11:e6412.
- Pellizzon ACA, Fogaroli R, Chen MJ, et al. High-dose-rate brachytherapy using Leipzig applicators for non-melanoma localized skin cancer. *J Contemp Brachytherapy*. 2020;12:435-440.
- Renard S, Salleron J, Py JF, et al. High-dose-rate brachytherapy for facial skin cancer: outcome and toxicity assessment for 71 cases. *Brachytherapy*. 2021;5:S1538-S4721.
- Gogineni E, Cai H, Carillo D, et al. Computed tomography-based flap brachytherapy for non-melanoma skin cancers of the face. *J Contemp Brachytherapy*. 2021;13:51-58.
- MembriveConejo I, PeraCegarra O, ForoArnalot P, et al. High-dose-rate plesiotherapy with customized molds in non-melanoma skin cancer: efficacy and safety at 10 years-single institution experience. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(3):578-585.
- Joiner MC, van der Kogel A. Chapter 8. *Basic clinical radiobiology*. 5th ed. Hodder Arnold; 2009:108.

34. Gunaratne DA, Veness MJ. Efficacy of hypofractionated radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer: results of a systematic review. *J Med Imag Radiat Oncol*. 2018;62:401-411.
35. Zaorsky NG, Lee CT, Zhang E, Galloway TJ. Skin cancer brachytherapy vs external beam radiation therapy (SCRIBE) meta-analysis. *Radiation Oncol*. 2018;126:386-393.
36. Cisek P, Kiesko D, Bilski M, et al. Interstitial HDR brachytherapy in the treatment of non-melanocytic skin cancers around the eye. *Cancer*. 2021;13:1425.
37. Patel R, Strimling R, Doggett S, et al. Comparison of electronic brachytherapy and Mohs micrographic surgery for the treatment of early-stage non-melanoma skin cancer: a matched pair cohort study. *J Contemp Brachytherapy*. 2017;9:338-344.
38. Lee CT, Lehrer EJ, Aphale A. Surgical excision, Mohs micrographic surgery, external-beam radiotherapy, or brachytherapy for indolent skin cancer: An international meta-analysis of 58 studies with 21,000 patients. *Cancer*. 2019;125:3582-3594.
39. Krzysztofik T, Kamińska-Winciolek G, Tukiendorf A, Suchorzepka M, Wojcieszek P. Basal cell carcinoma treated with high dose rate (HDR) brachytherapy—early evaluation of clinical and Dermoscopic patterns during irradiation. *Cancer*. 2021;13:5188.
40. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;30(31):1341-1346.
41. Dudek A, Rutkowski T, Kamińska-Winciolek G, et al. What is new when it comes to acute and chronic radiation—induced dermatitis in head and neck cancer patients? Acute and chronic radiation—induced dermatitis. *Nowotwory*. 2020;5:11-17.
42. Singh M, Alavi A, Wong R. Radiodermatitis: a review of our current understanding. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17:277-292.
43. Hegedus F, Mathew LM, Schwartz RA. Radiation dermatitis: an overview. *Int J Dermatol*. 2017;56:909-914.

How to cite this article: Krzysztofik T, Kamińska-Winciolek G, Piłśniak A, Wojcieszek P. High dose rate brachytherapy in nonmelanoma skin cancer—Systematic review. *Dermatologic Therapy*. 2022;35(9):e15675. doi:10.1111/dth.15675

13.2.Krzysztof T, Kamińska-Winciorek G, Tukiendorf A, Suchorzepka M, Wojcieszek P.
Basal Cell Carcinoma Treated with High Dose Rate (HDR) Brachytherapy—Early Evaluation
of Clinical and Dermoscopic Patterns during Irradiation. *Cancers*. 2021



Article

Basal Cell Carcinoma Treated with High Dose Rate (HDR) Brachytherapy—Early Evaluation of Clinical and Dermoscopic Patterns during Irradiation

Tomasz Krzysztof T¹, Grażyna Kamińska-Winciorek^{2,*} , Andrzej Tukiendorf³ , Magdalena Suchorzepka⁴ 
and Piotr Wojcieszek¹

- ¹ Brachytherapy Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology (MSCNRO), Gliwice Branch, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice, Poland; tomasz.krzysztof T@io.gliwice.pl (T.K.); piotr.wojcieszek@io.gliwice.pl (P.W.)
 - ² Skin Cancer and Melanoma Team, Department of Bone Marrow Transplantation and Haematology-Oncology, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice, Poland
 - ³ Department of Public Health, Wrocław Medical University, ul. Bartła 5, 51-618 Wrocław, Poland; andrzej.tukiendorf@gmail.com
 - ⁴ Pathology Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice, Poland; m.suchorzepka@gmail.com
- * Correspondence: dermatolog.pl@gmail.com



Citation: Krzysztof T, Kamińska-Winciorek, G.; Tukiendorf, A.; Suchorzepka, M.; Wojcieszek, P. Basal Cell Carcinoma Treated with High Dose Rate (HDR) Brachytherapy—Early Evaluation of Clinical and Dermoscopic Patterns during Irradiation. *Cancers* **2021**, *13*, 5188. <https://doi.org/10.3390/cancers13205188>

Academic Editor: Aimilios Lallas

Received: 28 September 2021

Accepted: 10 October 2021

Published: 16 October 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Simple Summary: Basal cell carcinoma (BCC) is the most frequent malignancy of the Caucasian population. High dose rate (HDR) brachytherapy is a re-emerging treatment method for various skin cancers. Dermoscopy is an acknowledged and widely used diagnostic tool providing the bridge between histopathology and clinical examination. Current literature lacks data reporting on the dermoscopic observation of basal cell carcinomas undergoing brachytherapy. In this article, the authors describe clinical and dermoscopic patterns of basal cell carcinomas from 23 patients treated with HDR brachytherapy, and analyse the evolution of BCC structures.

Abstract: Basal cell carcinoma (BCC) is the most frequent malignancy of the Caucasian population. Dermoscopy is an established diagnostic method providing the bridge between clinical and pathological examination. Surface skin high dose rate (HDR) brachytherapy is an organ sparing treatment method used for non-surgical candidates. This prospective study aimed to observe clinical and dermoscopic features and their evolution in 23 patients with pathologically confirmed BCC that have been treated with HDR brachytherapy. In all cases, custom-made surface moulds were used. HDR brachytherapy was performed with ¹⁹²Ir, dose 45Gy was delivered to the tumour in nine fractions of 5Gy, three times a week. The evolution of clinical and dermoscopic features was followed up at the beginning of treatment, and on the day of every fraction (t1–t9). Dermoscopic evaluation of neoplastic and non-neoplastic structures was based on current diagnostic criteria according to current literature. Univariate logistic regression showed a decreasing number of clinical and pathological features of basal cell carcinoma with every treatment fraction. The effect was more strongly pronounced for cancer-related dermoscopic structures compared with non-neoplastic features. We used multivariate ordinal logistic regression with random effects to prove that the patients' age corresponds with the tumour's response to radiation—which may implicate a better response to treatment among older patients. High dose rate brachytherapy decreases the number of clinical and dermoscopic features typical for basal cell carcinoma. The effect is more pronounced among older patients.

Keywords: HDR brachytherapy; basal cell carcinoma; dermoscopy

1. Introduction

Basal cell carcinoma (BCC) is the most frequent skin cancer and most frequent malignancy among Caucasians worldwide [1–3]. It is characterized by slow progression and low mortality. Most lesions (80%) are localized on the head region, among which 90% are located on the face [2,4,5]. Diagnostics include anamnesis, clinical and pathological examination. Dermoscopy (epiluminescence microscopy and skin surface microscopy) is an *in vivo* examination of epidermis and dermis structures. It is an easy to perform, painless, non-invasive, repetitive diagnostic technique allowing doctors to observe neoplastic and non-neoplastic skin lesions in at least 10× magnification in polarized and non-polarized light [6,7]. It gives additional information in the preliminary assessment of tumour morphologic type [8–10]. Moreover, this examination helps to determine surgical margins preoperatively [11,12]. It may also be beneficial in *ex-vivo* examinations for resected lesions [13]. The current literature lacks data concerning dermoscopic feature evaluation of basal cell carcinomas treated with brachytherapy.

Skin surface brachytherapy uses radioactive sources placed close to the tumour, allowing the delivery of high radiation doses to the treatment area with a steep gradient dose in the normal tissues (i.e., conformity). Nowadays, the most commonly used radioactive source in surface brachytherapy is Iridium 192. It delivers a dose over 12Gy per hour, which is defined as a high-dose-rate brachytherapy (HDR BT). One fraction of the treatment usually takes several minutes [14].

In recent years brachytherapy has gained more attention because of its unique features: high conformity—rapid dose drop-off outside of the target area and the possibility of optimizing the radiation dose distribution. Due to the wide range of commercial applicators available or individual applicators (custom made or 3D printed), sub-millimeter precision in dose optimization can be achieved [14].

Surgery remains the primary treatment method of non-melanoma skin cancer (NMSC's) [15,16]. Mohs surgery is superior to standard excision with the lowest 5 and 10-year recurrence rate [17,18]. Radiotherapy remains an option only for non-surgical candidates, but most guidelines refer only to external beam radiotherapy [15,16]. Other treatment options such as topical therapies (5% imiquimod or 5% fluorouracil) and destructive approaches (curettage, electrocautery, cryotherapy, laser ablation) should be considered only in patients with low-risk superficial BCC. Photodynamic therapy was found to be effective only for superficial BCC and in cases of thin nodular BCC [15,16].

Skin surface HDR BT is recommended for elderly patients, patients with comorbidities and non-surgical candidates. Furthermore, for patients with tumours involving facial aesthetic units, for whom radical surgery would cause massive deformations, may be advised to choose brachytherapy. There is a need for a standardised, non-invasive, fast and easy use method of follow-up, presumably a dermoscopy.

2. Materials and Methods

This study aimed to assess dermoscopic features of basal cell carcinoma among patients qualified for brachytherapy, with a subsequent analysis of clinical and dermoscopic patterns of the treated area. Researchers evaluated lesions clinically, obtained macroscopic and dermoscopic photographs of tumours for further comparison. Dermoscopic features occurring, disappearing and changing during exposition to ionizing irradiation were analysed. Acute radiation dermatitis was also monitored and stratified, which allows objective post-treatment observation.

2.1. Patients

Twenty-three T1 and T2 (according to AJCC ed. 8th edition) patients with a median age of 72 years (SD:9.7 years) who received HDR brachytherapy between September 2020 and March 2021 were included in the study. Patients were disqualified from surgery because of age (ranged from 86 to 95 years, 3/23), the poor expected cosmetic outcome of surgery—tumour localization in the central face region (16/23), or due to patient's choice

(4/23). Tumours were localized on the central facial region in 16 cases, lateral face in four cases, scalp in one case and neck in two cases. Details of patients' clinical, histopathological and therapeutic characteristics are shown in Table 1.

Table 1. Clinical, histopathological and therapeutic characteristics of observed patients' group.

Sex (M/F)	Median Age	Location of Tumor	Tumour Size According to AJCC [19]	Clinical Subtype [8]	Primary or Recurrent Type	High-Risk and Low-Risk BCC According to NCCN [15]	Histopathological Type (WHO Classification) [20]	Acute Morbidity According to RTOG [21]
10/13	72 (58–95)	Forehead (2) Ear (1) Temporal region (1) Infraorbital region (2) Buccal region (3) Neck (2) Nose (9) Orbital region (2)	T1 (20) T2 (3)	Superficial (5) Nodular (12) Sclerodermiform (3) Infiltrating (3)	Primary (20) Recurrent (3)	High (23)	Nodular (12) Nodular (adenoid) (3) Superficial (4) Micronodular (1) Infiltrating (3)	G0–1 (11) G2 (2) G3 (3) G4 (7)

2.2. Treatment

The treatment protocol of the Brachytherapy Department of Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology (MSCNRIO), Gliwice Branch, was developed over the last three decades of experience in the field. It has commonalities with The Groupe Européen de Curiethérapie of the European Society for Radiotherapy & Oncology (GEC-ESTRO) recommendations [22], but there are some differences, i.e., maximal surface dose, mould thickness and fractionation. The schedule is nine fractions of 5Gy delivered to the tumour with a 5 mm margin. The treatment was prescribed three times a week to a total dose of 45 Gy. Custom-made surface mould polyacrylamide applicators precisely covering the treatment area were prepared. On the surface of the applicator, plastic tubes were glued for Iridium 192 HDR radioactive source loading. The position of the source and time of treatment was planned by a medical physicist with OncentraBrachy (Elekta AB, Stockholm, Sweden) software (version 4.6.0), using computed tomography images of the treatment area with an attached applicator. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (KB/430-41/20). All patients gave written informed consent.

2.3. Clinical Evaluation

Clinical evaluation of basal cell carcinomas was performed according to 12 clinical features at the beginning of the treatment (t1), and before every treatment fraction (t2–t9). Digital photographic images were obtained using DermLite Cam (3Gen., San Juan Capistrano, CA, USA) digital dermoscopy camera. Presence (1) or absence (0) of 12 clinical features of BCC according to Tognetti et al. classification [23] were described. They are presented in Table 2.

Moreover, acute radiodermatitis (according to the RTOG/EORTC scale) [21] was observed. Twelve patients experienced grade 0–1 toxicity, two experienced grade 2, two experienced grade 3, and six experienced grade 4 skin radiation toxicity, called acute radiodermatitis.

Table 2. Clinical structures of BCC according to Tognetti classification [23].

Clinical Structures	Description	Significance
Pink macules	Well-demarcated pink macules	Superficial BCC
Erythematous papules	Red papules	Nodular BCC
Erythematous nodules	Red nodules	Nodular BCC
Pearly-shiny papules	Translucent papules	Superficial BCC
Pearly-shiny nodules	Translucent nodules	Nodular BCC
Scar-like plaque	Ivory-white plaque resembling scar or morpheaform plaque	Scleroderma-like BCC
Erosions	Multiple small de-epithelized areas	Superficial/nodular BCC
Ulcerations	One or more large red to blackish red areas representing hematogenous crusts	Superficial/nodular BCC
Telangiectasia	Large dilated vessels	Superficial/nodular/scleroderma-like BCC
Short vessels	Short fine vessels	Superficial/nodular/scleroderma-like BCC
Pigmented structures	Hyperpigmented macule, papule, or nodule	Superficial/nodular/scleroderma-like BCC
Crust/scale	Small brown-red to brown-yellow crusts	Superficial/nodular/scleroderma-like BCC

2.4. Histopathologic Assessment

All lesions before brachytherapy were confirmed in histopathological examination. Standard stains with hematoxylin and eosin were used in all cases, and the specimens were assessed by a qualified pathologist (M.S). Due to the presence of heterogeneous tumours, a dominant pattern in the microscopic image was reported according to the WHO classification of tumours (2018) [20].

2.5. Dermoscopic Procedure and Image Data Collection

Dermoscopy was performed by a certified medical doctor who is an expert in dermoscopy and an integral member of the skin cancer brachytherapy team. Dermoscopic assessment of skin lesions was performed using the polarized DermLiteFoto dermoscope (3Gen, LLC, San Juan Capistrano, CA, USA) at tenfold magnification. Dermoscopic images ($n = 603$) of 23 BCCs were acquired nine times (t1–t9)—at the beginning of the treatment and on the day of each fraction. Dermoscopic images were captured and saved using the DermLiteCam digital dermoscopy camera with polarized light and then independently analysed by two certified dermoscopists (T.K and G.K-W), who were blinded to any patient/protocol data following the methods of the study. Dermoscopic evaluation of the tumour was performed based on the third consensus of the International Society of Dermoscopy (61 features) [7], and non—neoplastic features according to an expert consensus of the International Dermoscopy Society (overall 31 features) [6] were described as present (1) and absent (0). Moreover, the evaluators were required to score the presence (1) or absence (0) of dermoscopic features including BCC-associated criteria (16) (Table 3) that were selected based current knowledge [7] in modification of Lallas et al. [8] and Tognetti's et al. classification [23].

Non-neoplastic patterns of the surrounding area of the tumour were described according to the expert consensus of the International Dermoscopy Society [6]. Since the score is not described in Table 3, while analysing the non-neoplastic surroundings of tumour, scale covering tumour was analysed as a non-neoplastic feature. Correlation between clinically observed radiodermatitis and non-neoplastic dermoscopic patterns of area surrounding tumor was analysed.

Table 3. Dermoscopic structures of BCC-associated criteria (16 features) ranked according to Lallas et al. [8] and Tognetti's et al. [23] in own modification based on dermoscopic terminology from IDS [7].

Descriptive Terminology	Metaphoric Terminology	Description	Significance
Lines, white, perpendicular	Shiny white streaks (former: chrysalis, chrysalids, crystalline)	Short thick shiny orthogonal crossing lines	Melanoma, BCC, Spitz nevus, dermatofibroma
Lines, radial, connected to a common base	Leaf-like areas	Greyish/bluish brown peripheral globular extensions arising from pigmented network or adjacent confluent pigmented areas	BCC
Lines, radial, converging to a central dot or clod	Spoke wheel area	Brown or greyish well-circumscribed radial projections, usually around a dark brown/black, bluish central axis	BCC
Clods, brown or blue, concentric (clod within a clod)	Concentric globules	Gray/brown/black/blue globular structures with darker central areas	BCC
Clods, blue, large, clustered	Blue-grey ovoid nests	Pigmented ovoid or elongated structures well circumscribed and separate from pigmented tumor body	BCC
Clods, blue, small	Blue globules	Numerous loosely arranged round to oval well circumscribed structures, smaller than nests	BCC
Clods, white, shiny	Shiny white blotches and strands	White structures in the form of circles, oval structures, or large structureless areas, bright white.	BCC
Gray dots	In focus dots	Small well defined loosely arranged grey dots in focus at dermoepidermal junction	BCC
Structureless zone, polychromatic	Rainbow pattern	Many different colours of the rainbow ranging from red to violet	Various diagnoses
Structureless zone, blue	Blue-white veil-like structures	Irregularly margined confluent blue pigmentation with overlying white ground glass haze	Melanoma
Structureless zone, white	Scar-like depigmentation	White structureless areas	BCC presence, tumour fibrotic stroma
Vessel Morphology			
Serpentine	Linear vessels with multiple bends	Linear vessels with multiple bends	Flat BCC, melanoma
Linear	Superficial fine vessels	Telangiectatic vessels in papillary dermis	BCC, inflammation
Vessel Arrangement			
Branched	Arborizing vessels	Bright-red, sharply in focus, large of thick diameter vessels dividing into smaller vessels	BCC
Others	Erosions	Thin crusts overlaying superficial loss of epidermis	BCC
	Ulcerations	Loss of epidermis with/without haematogenous crusts	Various diagnoses

2.6. Statistical Analysis

The entire photographic database of 21,526 observations including all clinical and dermoscopic structures was analysed in the final statistical assessment. In the statistical analysis we used standard methods. Univariate logistic regression was applied to evaluate the impact of the BT fractions on binary skin diagnostic outcomes. In turn, to estimate the influence of the collected risk factors on the 16 available completed (ranked) number of Lallas/Tognetti's features and non-neoplastic lesions, a multivariate ordinal logistic model was used. Due to repeated measures with consecutive BT fractions for each patient, the regressions were extended for random effects. The statistical outcomes were expressed by a classical odds ratio (OR) together with a confidence 95% interval (CI 95%) and a *p*-value. The computation was performed in the R platform [24].

3. Results

All patients suffered from high-risk basal cell carcinomas (23/23). Twenty tumours were stratified as T1, three as T2 according to AJCC 8th edition [19]. All tumours were observed nine times (t1–t9) before treatment and before every treatment fraction among all patients (the completeness of the Lallas/Tognetti's features in the consecutive t1–t9 times were: 40%, 41%, 42%, 43%, 40%, 40%, 35%, 32%, and 29%, respectively), while in case of non-neoplastic lesions, analogously: 9%, 9%, 8%, 9%, 9%, 9%, 8%, 8% and 8%.

The list of statistically significant ORs ($p < 0.05$) of the influence of BT fractions on the skin diagnostic outcomes (univariate logistic regression with random effects) is reported in Table 4.

Table 4. Statistically significant ORs ($p < 0.05$) of the influence of BT fractions on the skin diagnostic outcomes (univariate logistic regression with random effects).

Clinical Outcome	OR (CI 95%), p -Value
Erythematous nodules	0.51 (0.43,0.59), <0.0001
Pearly, shiny nodules	0.67 (0.58,0.78), <0.0001
Scar-like plaque	0.61 (0.52,0.70), <0.0001
Erosion	0.84 (0.75,0.94), 0.0029
Ulceration	1.49 (1.27,1.74), <0.0001
Telangiectasia	0.83 (0.73,0.95), 0.0055
Pigmented structures	1.15 (1.00,1.32), 0.0465
Demoscopic Outcome	OR (CI 95%), p -Value
Clods, white, shiny	0.69 (0.60,0.80), <0.0001
Gray dots	0.66 (0.56,0.77), <0.0001
Lines, white, perpendicular	0.84 (0.74,0.95), 0.0046
Vessels arrangement—branched	0.67 (0.57,0.79), <0.0001
Vessels—linear	0.81 (0.70,0.94), 0.0049
Vessels—serpentine	0.61 (0.51,0.73), <0.0001
Vessels—polymorphous	0.73 (0.63,0.84), <0.0001
Structureless zone, white	0.65 (0.53,0.79), <0.0001
Erosions	0.83 (0.74,0.94), 0.0028
Ulcerations	1.75 (1.50,2.05), <0.0001

The statistical interpretation of the ORs listed in Table 4 is as follows: each subsequent BT fraction statistically generates a lower chance of occurrence of the erythematous nodules on the skin; the use of one fraction reduces the risk of their occurrence by nearly half, and the use of two doses by $(1 - 0.51^2) \times 100\% = 74\%$, i.e., almost three-quarters. In turn, the administered radiotherapy increases the risk of ulceration; the difference of one dose statistically generates an increased risk by almost a half, and for two doses: $1.49^2 = 2.22$, i.e., more than twice. Statistical interpretations of the remaining results reported in Table 4 is analogous. The graphical presentation of ORs of the influence of BT fractions on the skin diagnostic outcomes is shown in Figure 1.

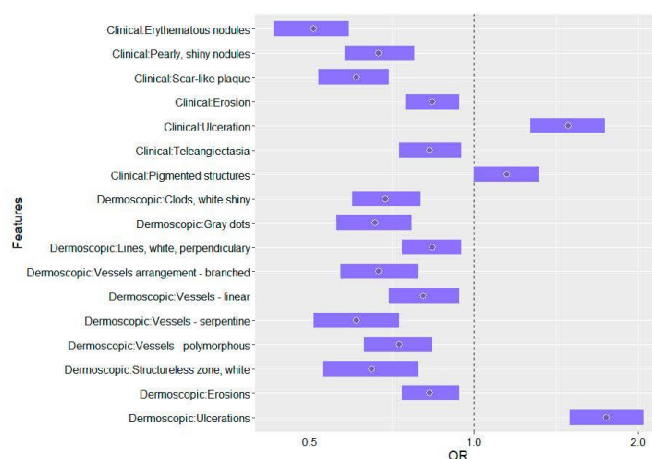


Figure 1. Influence of brachytherapy fractions on skin diagnostic outcomes.

The statistically significant ORs ($p < 0.05$) of the influence of BT fractions and available risk factors on ranked Tognetti's diagnostic clinical (23) and Lallas/Tognetti's dermoscopic (8) features (multivariate ordinal logistic regression with random effects) is reported in Table 5 and graphically in Figure 2.

Table 5. The influence of BT fractions and available risk factors on ranked Tognetti's clinical (23) and Lallas/Tognetti's dermoscopic (8) features of BCCs.

Neoplastic:	Risk Factor	OR (CI 95%), p -Value
Yes	BT fraction	0.77 (0.76,0.78), <0.0001
	Age	0.98 (0.97,0.99), 0.0005
No	BT fraction	0.94 (0.85,1.04), 0.2190
	Age	1.01 (0.87,1.16), 0.9440

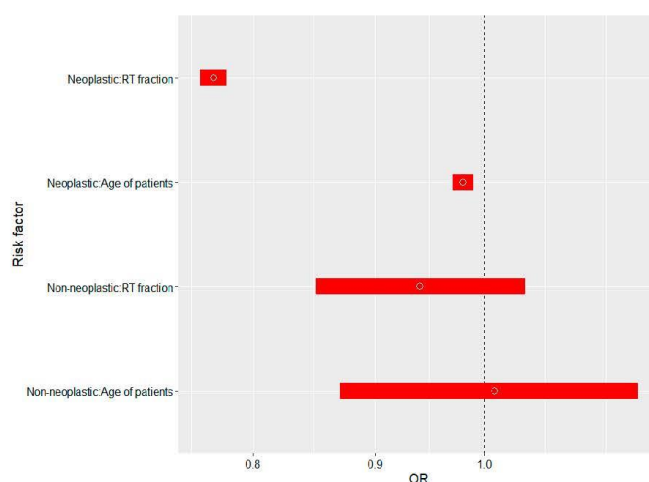


Figure 2. The influence of BT fractions and available risk factors on ranked Tognetti's clinical (23) and Lallas/Tognetti dermoscopic (8) features of BCCs in correlation with non-neoplastic features (10).

The statistical interpretation of the ORs reported in Table 5 is as follows: each subsequent BT fraction statistically decreases the Lallas/Tognetti's diagnostic rank, i.e., the first dose of BT by 23%, and two fractions by nearly $(1 - 0.77^2) \times 100\% \approx 40$. In addition, a 10-year difference in age of patients generates a $(1 - 0.98^{10}) \times 100\% = 18\%$ reduction in the cumulative number of clinical and dermoscopic features characterizing tumor, while in case of non-neoplastic features, ORs for the same risk factors were statistically non-significant ($p > 0.05$). The results are shown graphically in Figure 2.

Non-neoplastic dermoscopic patterns of the area surrounding the tumour are presented in Table 6. There is a confirmed negative, statistically significant correlation between intensity (grade) of clinically described acute radiodermatitis (according to RTOG/EORTC criteria) [21] and the number of its non-neoplastic dermoscopic features (OR = 0.65 (0.45,0.93), $p = 0.017$). The number of dermoscopic features decreases with increasing clinical grade of radiodermatitis ($p = 0.017$).

Table 6. Percentage occurrence of dermoscopic non-neoplastic features [6] depending on grade of radiodermatitis according to RTOG/EORTC [21].

TERMINOLOGY		G0	G1	G2	G3	G4
VESSELS MORPHOLOGY	Dotted	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	Linear	24.3%	35.7%	0.0%	50.0%	8.3%
	Branched	24.3%	31.4%	0.0%	50.0%	8.3%
VESSELS DISTRIBUTION	Curved	4.9%	4.3%	0.0%	0.0%	8.3%
	Uniform	2.9%	0.0%	0.0%	0.0%	4.2%
	Clustered	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	Peripheral	1.0%	2.9%	0.0%	0.0%	0.0%
	Reticular	1.9%	7.1%	0.0%	0.0%	4.2%
SCALE COLOUR	Unspecific	19.6%	30.0%	0.0%	50.0%	8.3%
	White	46.6%	45.7%	25.0%	0.0%	12.5%
	Yellow	38.2%	34.3%	100.0%	83.3%	8.3%
SCALES DISTRIBUTION	Brown	12.6%	22.9%	50.0%	50.0%	0.0%
	Diffuse	30.1%	27.1%	100.0%	16.7%	4.2%
	Central	1.9%	11.4%	0.0%	0.0%	0.0%
	Peripheral	20.4%	22.9%	0.0%	0.0%	8.3%
	Patchy	13.6%	11.4%	0.0%	66.7%	0.0%
FOLLICULAR FINDINGS	Plugs	13.6%	15.7%	0.0%	0.0%	8.3%
	Red dots	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	Peripheral White colour	3.9%	2.9%	0.0%	16.7%	0.0%
	Peripheral Pigmentation	5.8%	4.3%	0.0%	0.0%	0.0%
OTHER STRUCTURES COLOR	White	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	Brown	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	Grey	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	Blue	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	Orange	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	Yellow	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	Purple	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
OTHER STRUCTURES MORPHOLOGY	Structureless	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	Dots	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	Lines	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	Circles	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

4. Discussion

In general, the population nodular subtype of BCC is dominating especially on the head, with 60–80% occurrence. It is followed by a superficial BCC subtype with 10–30% occurrence [25]. Among our group, multiple clinical subtypes of BCC were observed—superficial (5/23), nodular (12/23), scleroderma-like (3/23) and infiltrating (3/23).

The broad spectrum of clinical patterns of basal cell carcinomas translates into multiple histopathological variants. All share common morphological features: basaloid cell aggregates with hyper-coloured cell nuclei and sparse cytoplasm, characteristic stroma and retraction artifact. Recent WHO classification divides basal cell carcinomas into two groups [20]. The first group includes tumours with low recurrence risk: nodular, superficial, pigmented, infundibulocystic with adnexal differentiation and fibroepithelial (Pinkus tumour). The second group contains tumours with high recurrence rate: basosquamous, sclerosing/morpheic, infiltrating, BCC with sarcomatoid differentiation and micronodular. The nodular variant is the most common basal cell carcinoma. It is characterized by large islands of neoplastic cells with peripheral palisading. It is not a homogenous group of tumours. It divides into keratotic nodular BCC—with features of mature keratosis in central parts of neoplastic cell islands, nodulocystic BCC—with retrograde cystic changes along islands, adenoid nodular BCC—forming reticular islands with pseudo adenoidal structures. In the studied material nodular variant was dominant (15 cases), among which in three cases pseudo adenoidal structures characterizing adenoid cystic subtype were found. In four cases low recurrence risk superficial type was present. In this variant in histopathological examination connection between neoplastic cell nests and the epider-

mal layer is present. Microscopically cancer foci spread into several locations was also observed, which explains this tumour's other description—superficial multifocal BCC. High recurrence-risk tumours in the studied group were represented by one micronodular and three infiltrating BCCs. Morphologically micronodular BCC is built from islands of neoplastic cells, however islands are considerably smaller (even <0.15 mm) and are more dispersed. They tend to invade skin nerves, subdermal tissues and muscles. Invasive BCC represents narrow strings and nests of neoplastic cells in rich collagen stroma, especially in front of the tumour. Invasive growth patterns often include neuroinvasion. It shares many similarities with scleroderma-like BCC and is often wrongly recognized as such [20].

In searched literature, only one data concerning dermoscopy in monitoring BCC's treatment effects using high dose ionizing radiation therapy was reported [26]; Moreover, dermoscopy was also used in the monitoring of changes in the course of lentigo maligna radiotherapy [27], or dermoscopic margin delineation in radiotherapy planning for superficial or nodular basal cell carcinoma [28]. Until the present data concerning dermoscopic features of BCC's undergoing brachytherapy has not been reported. Dermoscopic follow-up helped to monitor the therapeutic response to selected topical therapies including ingenolmebutate in BCC [29], and systemic therapy with vismodegib in BCC [23].

Obtained results prove that with every fraction of ionizing radiation the number of clinically visible tumour features diminish. The characteristic clinical appearance of the tumour (erythematous/pearl nodule with e.g., scar-like plaque—depending on the clinical and pathological variant) is replaced by ulceration (Figures 3A–I and 4A–I).

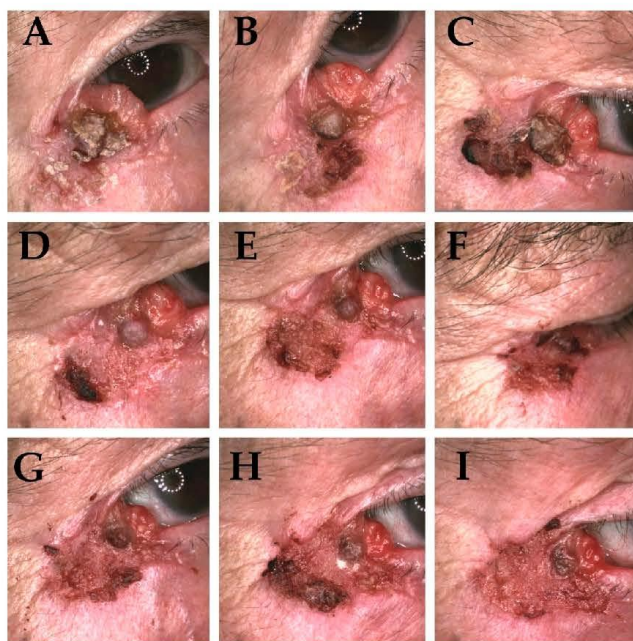


Figure 3. Clinical presentation of basal cell carcinoma of the orbital area of 95-year-old patient, infiltrating type. (A)—Tumour prior to brachytherapy, visible—Erythematous nodule, scar-like plaque, pigmented structures, telangiectasia, short vessels, erosion, ulceration. (B–I) (t2–t9) During subsequent treatment fractions visible gradual vanishing of nodular structures and vessels with formation of ulceration have been noticed.

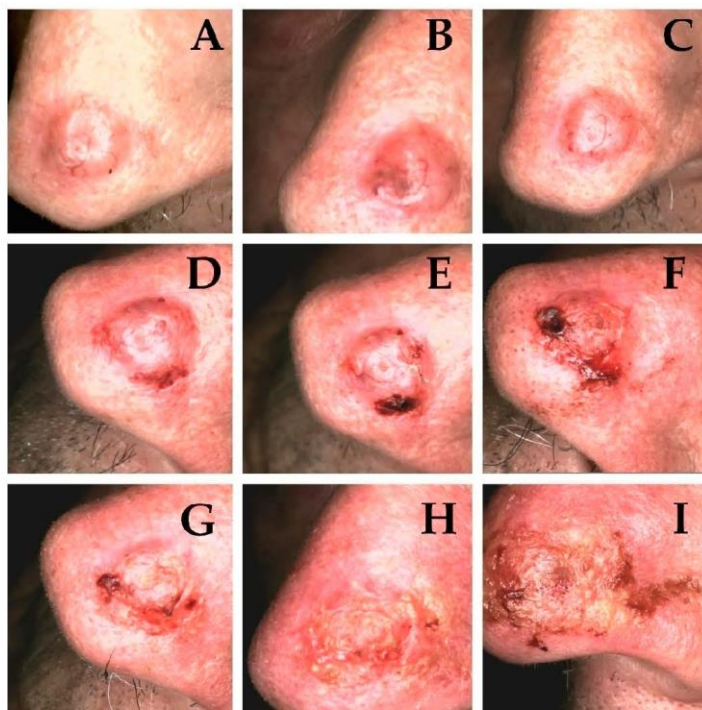


Figure 4. Clinical presentation of basal cell carcinoma of the nose of 83-year-old patient, nodular type. (A)—Tumour before treatment, with visible—erythematous nodule, short vessels and telangiectasia. (B–I)—evolution of tumour destruction with erosion arising in 4th fraction (t4) (D), evolving into ulceration with disappearing vessels in 6th fraction (t6) (F), and crust appearing in 7th fraction (t7) (G), with finally forming ulceration covered by scale and haemorrhagic crusts (t8–9) (H,I).

Destruction of the tumour corresponds with exposure of the underlying stroma, which may explain the increased number of pigmented structures in the irradiated areas. Increased number of pigmented structures indicates exposition of deeper layers of skin after destruction of tumour above. Only further dermoscopic follow up allows to assess the efficacy of the brachytherapy taking into account the persistence of the BCC (total clinical and dermoscopic clearance of the dermoscopic structures of the tumour). Persistence of ovoid nests and bluish dots was observed during monitoring of not efficient treatments reported in the previous publications (i.e., imiquimod applied topically in nodular BBC). Occurrence of these structures during irradiation has an important clinical significance—it raises the need for dermoscopic follow up, but also is an expected symptom of some BCC variants including nodular type, pigmented type previously covered by necrotic tissue or ulceration. Our study exemplifies that dermoscopy is a valuable diagnostic aid that helps to assess potential tumour recurrence/residual disease and to monitor post-brachytherapy response in the future. The presence of pigmented structures such as blue grey ovoid nests as a BCC related features in the previous studies concerning BCC treated with 5% imiquimod suggested poor therapeutic response of BCC [30]. Moreover, the blue-white veil areas and rainbow pattern were only observed in non-responding BCC lesions [31]. The opposite of the above, dermoscopy of responding lesions showed a higher frequency of lesions within focus grey dots [30]. In the final conclusion, the time of the disappearance of blue structures should be taken into account. In the previous study of Husein-ElAhmed [31]

blue-grey globules were the fastest to exhibit clearance (50% at week 4), followed by leaf-like areas and large blue-grey ovoid nests [31]. Our short term dermoscopic follow up is a pioneer observation, therefore further investigations are necessary in this matter in the nearest future.

Dermoscopically higher correlation with the destruction of structures typical for neoplastic tumors (e.g., serpentine vessels) (Figure 5A–I) was observed, than structures also observed in healthy tissue (e.g., linear vessels). According to Reiter's BCC dermoscopic review, the occurrence of linear vessels in BCC corresponds to all histopathological subtypes of BCC [10]. We found no significant correlation between ongoing brachytherapy and changes in non-neoplastic features, which comparing to strong correlation with changes characteristic for carcinoma brings the conclusion that brachytherapy induces significant effect on the tumour. Clinical and dermoscopic erosion present in tumours often in the beginning of treatment is replaced by ulceration often present in the entire treated area which corresponds with clinical destruction of the treated tumour (Figures 4A–I and 6A–I).

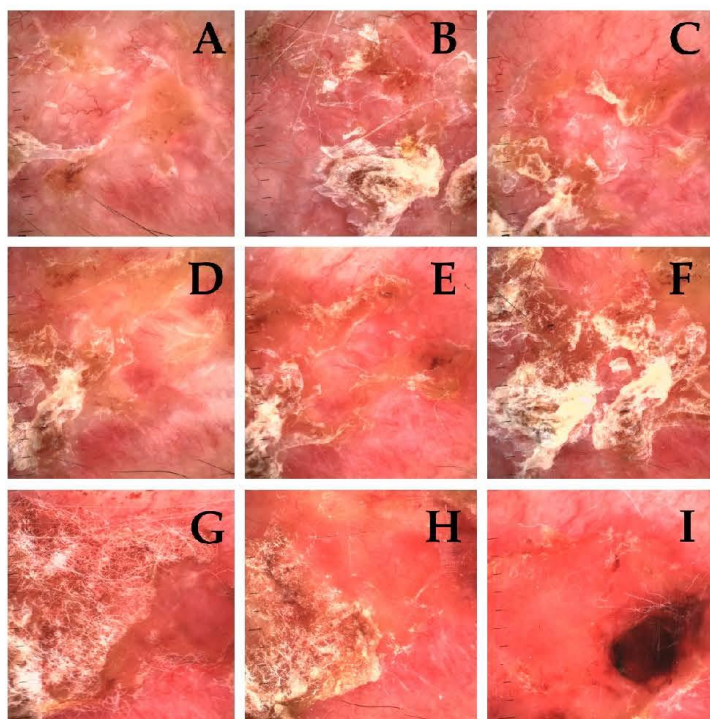


Figure 5. Dermoscopic presentation of basal cell carcinoma, nodular (adenoid type), localized on the forehead of 76-year-old patient. (A)—Dermoscopic image before brachytherapy showed the presence of—polymorphous, branched, linear and serpentine vessels, as well as white, shiny clods, perpendicular white lines and white and polychromatic structureless zones, white scale. (B–H)—Dermoscopy of the BCC during subsequent treatment fractions (t2–t8) revealed diminishing number of serpentine, branched vessels as well as formation of the ulceration arising (t9) (I).

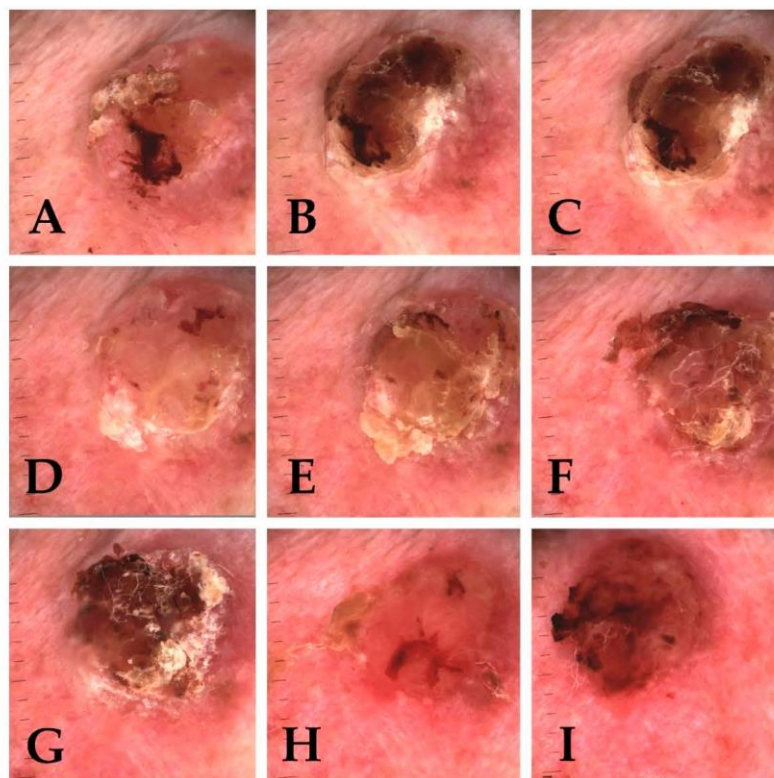


Figure 6. Dermoscopic picture of basal cell carcinoma of the infraorbital region, nodular type, of 67-year-old patient. (A)—Tumour prior to brachytherapy (t1) exhibit the presence of white clods, white structureless zones and erosion. (B–I)—White clods and structureless zones gradually vanishing from 5th fraction (t5), with developing predominance of ulceration.

Radiation also reduces the number of structures corresponding with fibrosis including perpendicular white lines, white, shiny clods and white structureless zones (Figure 7A–I). The diminished number of these structures may be the result of image overlapping from ulceration and inflammation.

Observed correlations correspond with the typical radiobiological response of tissue to ionizing radiation [32]. Skin is a hierarchic tissue, and regenerates from a population of stem cells in its deeper layers. Ionizing radiation from a brachytherapy source damages the DNA of stem cells of skin and tumour, without causing much damage to the population of mature cells of upper layers of skin. With time damaged stem cells cannot reproduce a diminishing number of mature cells, leading to ulceration in the irradiated area. Ulceration after tumor destruction heals within three months, from edges into the centre from non-damaged stem cells of healthy skin outside irradiated area [32]. A diminishing number of vessels in the treated area may be caused by radiation damage, but also because ulceration and inflammation may blur the dermoscopic image. Moreover, it is important to distinguish destruction of the tumour from ulceration of healthy skin surrounding BCC. The first effect is desirable, occurs in the second week of treatment. Ulceration of the surrounding healthy skin is an adverse effect defined as an acute radiodermatitis according to RTOG definitions [21]. Exact borders between ulceration created by tumour destruction

and radiodermatitis of surrounding skin are often difficult to establish. Dermoscopic non-neoplastic features also correspond with clinically assessed radiodermatitis—i.e., in G2 acute radiodermatitis (according to RTOG/EORTC) diffuse scale is visible among 100% patients. Occurrence of ulceration (G4) corresponds with diminished number of all dermoscopic patterns (Figure 8).

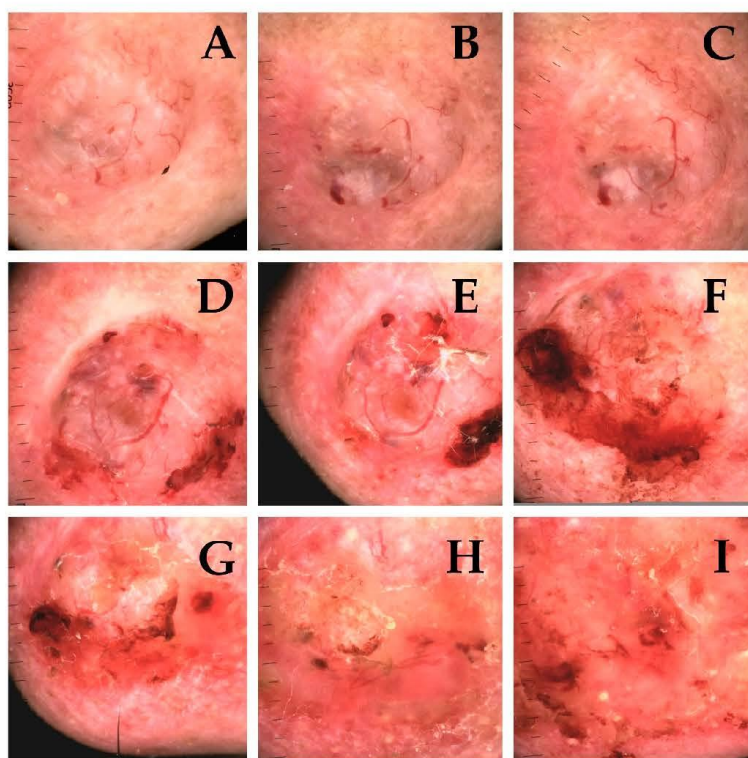


Figure 7. Dermoscopic image of basal cell carcinoma of the nose, nodular type, of 83-year-old patient (clinically presented in Figure 4). (A)—tumour prior to brachytherapy (t1), exhibit the presence of multiple white structures including: perpendicular white lines, structureless white zones, white shiny clods, accompanied by multiple polymorphous vessels (serpentine, in branched arrangement), with addition of blue, small clods. (B,C)—During the consecutive treatment fractions (t2–t3) mentioned structures remain visible. (D–I) Development of necrosis of the tumour (t4–t9) leads to gradual disappearance of dermoscopic structures with formation of ulceration.

No correlation between non-neoplastic features and brachytherapy in comparison to strong correlation between treatment and changes in BCC specific features indicate that response to radiation is tumour-specific, which also reflects radiobiology—tumour is more susceptible to radiation than healthy tissue [32].

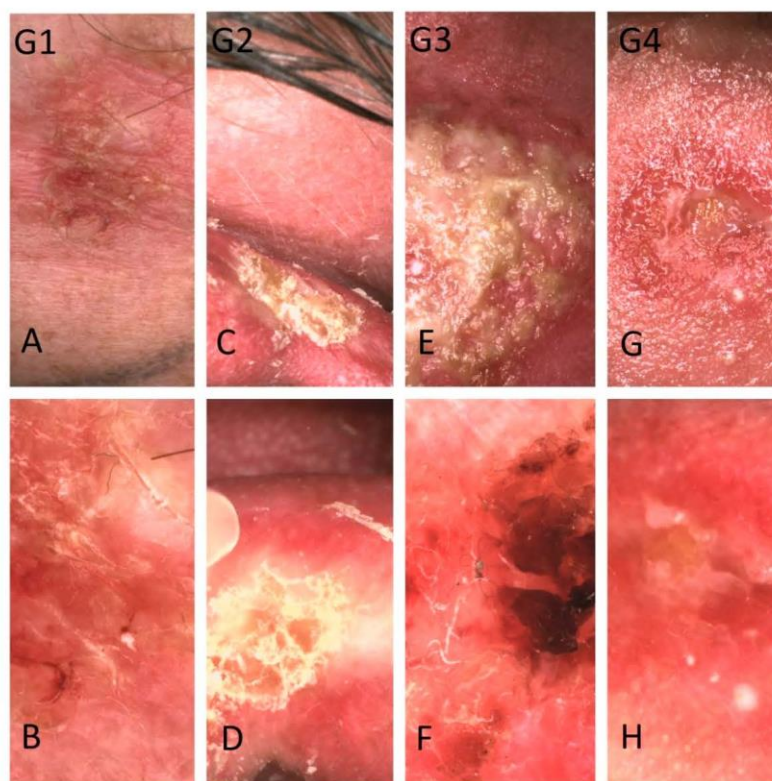


Figure 8. Dermoscopic images of various basal cell carcinomas with coexisting acute radiodermatitis in stage from G1 to G4 were clinically assessed according to RTOG criteria [21] (A)—minor erythema of the surrounding area with moderate dry desquamation (G1), (B)—dermoscopic image (G1) acute radiodermatitis reveals yellow scale with linear vessels in non-specific distribution in the surrounding area, (C)—bright erythema of the tumour's surroundings with dry desquamation (G2), (D)—dermoscopic image of acute radiodermatitis (G2) shows yellow scale (E)—confluent, moist desquamation (G3), (F)—dermoscopic image (G3) with linear vessels in unspecific distribution, yellow and brown crust. (G)—ulceration in acute radiodermatitis (G4), (H)—dermoscopic image (G4) reveals the absence of any dermoscopic features.

It is worth underlying that all patients in this study suffered from high-risk BCC's located in the facial 'H'-zone. According to European expert consensus for management of such lesions [16] primary treatment method should be surgery or radiotherapy for non-surgical candidates. Other destructive therapies including cryosurgery, curettage, electrodessication and laser ablation are dedicated only for small, low-risk non-facial BCC and for multiple small BCCs, whereas photodynamic therapy (PTD) can be considered in non-aggressive, low-risk BCC, i.e., small superficial and nodular types, not exceeding 2 mm tumour thickness, recurrent small and large BCC [16]. Less common histologic variants of BCC, morphoeic, pigmented and micronodular types, as well as areas with higher risk of tumour survival and deep penetration (facial 'H'-zone), should not be treated with PDT [16].

Correlation between age and higher tissue response to radiation up to now was unexpected. Older patients may be better candidates for brachytherapy than younger since

their response to radiation is more pronounced. The correlation between dermoscopic response to radiation and the relapse rate of treated tumours requires further study.

5. Limitations of the Study

Dermoscopic evaluation presented in the study did not include post treatment long-term follow up, therefore no data on efficacy of brachytherapy was presented. The observations published above indicate which dermoscopic features diminished during brachytherapy, and which persisted. Further observation is needed to assess clinical significance of those findings and to establish further correlation between the persistence of selected dermoscopic features and the relapse rate of brachytherapy.

6. Conclusions

High dose rate brachytherapy decreases the number of clinical and dermoscopic features typical for basal cell carcinoma in the early observation. The effect is more pronounced among older patients.

Author Contributions: Conceptualization, T.K. and G.K.-W.; Data curation, T.K. and M.S.; Formal analysis, T.K., G.K.-W., A.T. and M.S.; Funding acquisition, G.K.-W.; Investigation, T.K., G.K.-W. and M.S.; Methodology, T.K., G.K.-W. and A.T.; Project administration, T.K., G.K.-W. and P.W.; Resources, T.K., G.K.-W., A.T., M.S. and P.W.; Software, A.T.; Supervision, G.K.-W. and P.W.; Validation, T.K., G.K.-W. and A.T.; Visualization, T.K., G.K.-W. and A.T.; Writing—original draft, T.K., G.K.-W., A.T., M.S. and P.W.; Writing—review & editing, T.K., G.K.-W., A.T., M.S. and P.W. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (KB/430-41/20). Informed consent was obtained from all subjects involved to the study.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: All data used in the study are available from the corresponding author upon request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Rogers, H.W.; Weinstock, M.A.; Harris, A.R.; Hinckley, M.R.; Feldman, S.R.; Fleischer, A.B.; Coldiron, B.M. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch. Dermatol.* **2010**, *146*, 283–287. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Wojciechowska, U.; Didkowska, J.; Michalek, J.; Olasek, P.; Ciuba, A. *Cancer in Poland 2018, Krajowy Rejestr Nowotworów*; Ministerstwo Zdrowia: Warszawa, Poland, 2020; pp. 16–21.
3. Sng, J.; Koh, D.; Siong, W.C.; Choo, T.B. Skin cancer trends among Asians living in Singapore from 1968 to 2006. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2009**, *61*, 426–432. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Zanetti, R.; Rosso, S.; Martinez, C.; Nieto, A.; Miranda, A.; Mercier, M.; Loria, D.I.; Østerlind, A.; Greinert, R.; Navarro, C.; et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: A multi-centre case-case-control study. *Br. J. Cancer* **2006**, *94*, 743–751. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Schmults, C.D.; Karia, P.S.; Carter, J.B.; Han, J.; Qureshi, A.A. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: A 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol.* **2013**, *149*, 541–547. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Errichetti, E.; Zalaudek, I.; Kittler, H.; Apalla, Z.; Argenziano, G.; Bakos, R.; Blum, A.; Braun, R.P.; Ioannides, D.; Lacarrubba, F.; et al. Standardization of dermoscopic terminology and basic dermoscopic parameters to evaluate in general dermatology (non-neoplastic dermatoses): An expert consensus on behalf of the International Dermoscopy Society. *Br. J. Dermatol.* **2020**, *182*, 454–467. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Kittler, H.; Marghoob, A.A.; Argenziano, G.; Carrera, C.; Curiel-Lewandrowski, C.; Hofmann-Wellenhof, R.; Malvey, J.; Menzies, S.; Puig, S.; Rabinovitz, H.; et al. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2016**, *74*, 1093–1106. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Lallas, A.; Apalla, Z.; Argenziano, G.; Longo, C.; Moscarella, E.; Specchio, F.; Zalaudek, I. The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma. *Dermatol. Pract. Concept.* **2014**, *4*, 11–24. [\[CrossRef\]](#)
9. Pampena, R.; Parisi, G.; Benati, M.; Borsari, S.; Lai, M.; Paolino, G.; Cesinaro, A.M.; 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**, *10*, 630458. [\[CrossRef\]](#)

10. Reiter, O.; Mimouni, I.; Dusza, S.; Halpern, A.C.; Leshem, Y.A.; Marghoob, A.A. Dermoscopic features of basal cell carcinoma and its subtypes: A systematic review. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2021**, *85*, 653–664. [\[CrossRef\]](#)
11. Mae, K.; Tsuboi, R.; Irisawa, R.; Sato, T.; Fukushima, N.; Harada, K. Recent reductions in the size of facial pigmented basal cell carcinoma at diagnosis and the surgical margin: A retrospective and comparative study. *J. Dermatol.* **2021**, *5*, 661–666. [\[CrossRef\]](#)
12. Conforti, C.; Giuffrida, R.; Zalaudek, I.; Guameri, F.; Cannavò, S.P.; Pizzichetta, M.A.; Bonin, S.; Corneli, P.; Bussani, R.; Bazzacco, G.; et al. Dermoscopic Findings in the Presurgical Evaluation of Basal Cell Carcinoma. A Prospective Study. *Dermatol. Surg.* **2021**, *47*, 37–41. [\[CrossRef\]](#)
13. Yélamos, O.; Braun, R.P.; Liopyris, K.; Wolner, Z.J.; Kerl, K.; Gerami, P.; Marghoob, A.A. Usefulness of dermoscopy to improve the clinical and histopathologic diagnosis of skin cancers. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2019**, *80*, 365–377. [\[CrossRef\]](#)
14. Van Limbergen, E.; Pötter, R.; Hoskin, P.; Baltas, D. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*, 2nd ed.; European Society for Therapeutic Radiology and Oncology: Brussels, Belgium, 2019.
15. NCCN Guidelines Non Melanoma Skin Cancer, 2021,V.1. Available online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations> (accessed on 30 May 2021).
16. Peris, K.; Fargnoli, M.C.; Garbe, C.; Kaufmann, R.; Bastholt, L.; Seguin, N.B.; Bataille, V.; Marmol, V.D.; Dummer, R.; Harwood, C.A.; et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur. J. Cancer* **2019**, *118*, 10–34. [\[CrossRef\]](#)
17. Rowe, D.E.; Carroll, R.J.; Day, C.L.J. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: Implications for patient follow-up. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* **1989**, *15*, 315–328. [\[CrossRef\]](#)
18. Rowe, D.E.; Carroll, R.J.; Day, C.L.J. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* **1989**, *15*, 424–431. [\[CrossRef\]](#)
19. American Joint Committee on Cancer. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. In *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed.; Springer: New York, NY, USA, 2017; pp. 171–181.
20. Messina, J.; Epstein, E.H.J.; Kossard, S.; McKenzie, C.; Patel, R.M.; Patterson, J.W.; Scolyer, R.A. Basal cell carcinoma. In *WHO Classification of Skin Tumours*; IARC Publications: Lyon, France, 2018; pp. 26–34.
21. Cox, J.D.; Stetz, J.; Pajak, T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1995**, *31*, 1341–1346. [\[CrossRef\]](#)
22. Guinot, J.L.; Rembielak, A.; Perez-Calatayud, J.; Rodríguez-Villalba, S.; Skowronek, J.; Tagliaferri, L.; Guix, B.; Gonzalez-Perez, V.; Valentini, V.; Kovacs, G.; et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. *Radiother. Oncol.* **2018**, *126*, 377–385. [\[CrossRef\]](#)
23. Tognetti, L.; Cinotti, E.; Fiorani, D.; Couzan, C.; Cavarretta, C.; Chazelle, M.; Labeille, B.; Pianigiani, E.; Cevenini, G.; Perrot, J.L.; et al. Long-term therapy of multiple basal cell carcinomas: Clinicodermoscopic score for monitoring of intermittent vismodegib treatment. *Dermatol. Ther.* **2019**, *32*, e13097. [\[CrossRef\]](#)
24. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Available online: <http://cran.r-project.org> (accessed on 30 May 2021).
25. Dourmishev, L.A.; Rusinova, D.; Botev, I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian Dermatol. Online J.* **2013**, *4*, 12–17. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Navarrete-Dechent, C.; Cordova, M.; Liopyris, K.; Aleissa, S.; Rajadhyaksha, M.; Cohen, G.; Marghoob, A.A.; Rossi, A.M.; Barker, C.A. In vivo imaging characterization of basal cell carcinoma and cutaneous response to high-dose ionizing radiation therapy: A prospective study of reflectance confocal microscopy, dermoscopy, and ultrasonography. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2021**, *84*, 1575–1584. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Richtig, E.; Arzberger, E.; Hofmann-Wellenhof, R.; Fink-Puches, R. Assessment of changes in lentigo maligna during radiotherapy by in-vivo reflectance confocal microscopy: A pilot study. *Br. J. Dermatol.* **2015**, *172*, 81–87. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Sánchez, R.B.; Llanas, O.P.; Calatayud, J.P.; Estrada, R.B. Dermoscopy margin delineation in radiotherapy planning for superficial or nodular basal cell carcinoma. *Br. J. Dermatol.* **2015**, *172*, 1162–1163. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Diluvio, L.; Bavetta, M.; Di Prete, M.; Orlandi, A.; Bianchi, L.; Campione, E. Dermoscopic monitoring of efficacy of ingenolmebutate in the treatment of pigmented and non-pigmented basal cell carcinomas. *Dermatol. Ther.* **2017**, *30*, e12438. [\[CrossRef\]](#)
30. Aguilar, J.A.; Garcés, M.H.; Bayona, J.I.Y.; Azcona Rodríguez, M.; Martínez de Espronceda Ezquerro, I.; Sarriugarte Aldecoa-Otalora, J. Criterios dermatoscópicos como predictores de ausencia de respuesta a tratamiento con imiquimod en carcinomas basocelulares superficiales [Dermoscopic signs as predictors of non-response to imiquimod treatment in superficial basal cell carcinoma]. *An. Sist. Sanit. Navar.* **2019**, *42*, 303–307.
31. Husein-ElAhmed, H.; Fernandez-Pugnaire, M.A. Dermatoscopy-guided therapy of pigmented basal cell carcinoma with imiquimod. *An. Bras. Dermatol.* **2016**, *91*, 764–769. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Dörr, W. Radiobiology of tissue reactions. *Ann. ICRP* **2015**, *44* (Suppl. S1), 58–68. [\[CrossRef\]](#)

13.3.Krzysztof T, Suchorzepka M, Tukiendorf A, Wojcieszek P, Kamińska-Winciorek G.
Basal Cell Carcinoma After High Dose Rate Brachytherapy: Medium-term Dermoscopic
Evaluation of Cancer's Response. *Dermatology and Therapy*. 2023

Dermatol Ther (Heidelb) (2023) 13:2063–2078
<https://doi.org/10.1007/s13555-023-00981-5>



ORIGINAL RESEARCH

Basal Cell Carcinoma After High Dose Rate Brachytherapy: Medium-term Dermoscopic Evaluation of Cancer's Response

Tomasz Krzysztof Tukiendorf · Magdalena Suchorzepka ·

Andrzej Tukiendorf · Piotr Wojcieszek · Grażyna Kamińska-Winciorek

Received: May 5, 2023 / Accepted: July 10, 2023 / Published online: August 9, 2023
© The Author(s) 2023

ABSTRACT

Introduction: Basal cell carcinoma of the facial region remains a challenge for contemporary oncology due to the presence of aesthetic regions and critical organs. Surgery is not always the optimal solution, and high dose rate (HDR) brachytherapy has emerged as an organ-sparing treatment method whose effectiveness has been proven by a growing number of publications. Dermoscopy is a diagnostic tool that bridges clinical and pathological examination of skin lesions. It is routinely used for diagnosis, monitoring of treatment, and post-treatment evaluation; however, the literature lacks data concerning changes in dermoscopic patterns of skin cancers during and after irradiation.

Methods: Our team conducted a prospective non-randomized trial of 39 patients with high-risk basal cell carcinomas (BCCs), mostly localized within the high-risk zone (H-zone) of the facial region, and who qualified for HDR brachytherapy. HDR contact brachytherapy with custom-made surface molds was introduced, delivering a dose of 45 Gy in 9 fractions prescribed to the tumor. Every patient was observed clinically and dermoscopically at three observational points: before treatment, at the end of treatment (3rd week), and 24 weeks after the end of therapy. The evolution of clinical and dermoscopic patterns was observed by two independent dermoscopists using current diagnostic criteria. A database of 12,088 photographic observations was evaluated.

T. Krzysztof Tukiendorf · P. Wojcieszek
Brachytherapy Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology (MSCNRIO), Gliwice Branch, Poland ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice, Poland
T. Krzysztof Tukiendorf
e-mail: tomasz.krzyzstof.tukiendorf@io.gliwice.pl
P. Wojcieszek
e-mail: piotr.wojcieszek@io.gliwice.pl

M. Suchorzepka
Pathology Tumor Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Poland ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice, Poland
e-mail: m.suchorzepka@gmail.com

A. Tukiendorf
Institute of Health Sciences, University of Opole, ul. Katowicka 68, 45-060 Opole, Poland
e-mail: andrzej.tukiendorf@gmail.com

G. Kamińska-Winciorek
Department of Bone Marrow Transplantation and Haematology-Oncology, Skin Cancer and Melanoma Team, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Poland ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice, Poland
e-mail: dermatolog.pl@gmail.com

Results: Univariate logistic regression proved that brachytherapy decreases the number of clinical and dermoscopic patterns typical for basal cell carcinoma, as well as dermoscopic features not related to BCC, presumably due to the formation of scar tissue. In addition, univariate logistic regression with random effects proved a positive correlation between tumor size and presence of various dermoscopic patterns typical for BCC.

Conclusion: Dermoscopy is proven to be easy to perform and an adequate monitoring tool for patients with BCCs undergoing HDR brachytherapy.

Keywords: Basal cell carcinoma; Dermoscopy; Dermatoscopy; HDR brachytherapy; Skin cancer

Key Summary Points

Why carry out this study?

Searched literature lacks data regarding evolution of dermoscopic patterns among patients undergoing HDR brachytherapy.

What have We learned from this study?

HDR brachytherapy decreases number of clinical and dermoscopic features of basal cell carcinoma.

Changes in clinical observation correlate with evolution of dermoscopic features.

Dermoscopy is easy to perform and adequate monitoring tool for patients with BCC's undergoing HDR brachytherapy.

HDR brachytherapy is well tolerated method with good cosmetic outcome.

thought to be under evaluated due to a low reporting rate. Fair skin, sunbathing, and age are common risk factors associated with occurrence of NMSCs [4]. Basal cell carcinoma (BCC) is a predominant type of NMSC [2, 3, 5]. It is characterized by slow progression, a low rate of metastasis, and long overall survival [5]. Eighty percent of lesions are located in the facial region [5]. If untreated, it can cause massive destruction of the surrounding tissues, and because it is so common, it remains a challenge to contemporary oncology. Dermoscopy (skin surface microscopy) is a non-invasive tool used for diagnosis of skin and mucous lesions. It provides a bridge between clinical and pathological examination. As a standardized diagnostic method, it is widely used for initial diagnosis, differentiation of various BCC subtypes, post-operative margin assessment, and early relapse detection [6].

High dose rate (HDR) brachytherapy is a treatment method that uses high-energy radioactive sources placed in proximity to the tumor. Thanks to computed planning, a precisely prescribed radiation dose can be delivered to the treated area with submillimeter precision. Contact surface brachytherapy is an organ-sparing method that has become more popular in recent years, especially in the treatment of skin cancers of the facial region in places where surgery would cause large disfigurements or loss of an organ [7, 8].

The current standard for monitoring the effects of BCC treatment is clinical examination and, in advanced cases, imaging studies including magnetic resonance or computed tomography. In some cases, assessment is made with ultrasonography or by using reflectance confocal microscopy. Histopathological examination is not routinely performed in the follow-up after treatment, so dermoscopy seems to have established itself as the most routinely used monitoring tool for now and the immediate future [9].

Changes in clinical and dermoscopic patterns during irradiation were analyzed and described by our investigation group in 2021 [9] in a prospective study. The current literature lacks more detailed descriptions of evolution in these patterns after brachytherapy.

INTRODUCTION

Non-melanoma skin cancers (NMSC) are the most common malignancies in the Caucasian population of the world [1–3]. The numbers are

METHODS

A prospective, non-randomized study was designed. Thirty-nine patients diagnosed with high-risk basal cell carcinomas of the head and neck region qualified for HDR brachytherapy [Table 1]. Clinical and dermoscopic observations were performed to assess changes in patterns of the tumor and surrounding area after irradiation. The methodology of the clinical and dermoscopic analysis was based on our first short-term follow-up that investigated the evolution of clinical and dermoscopic patterns before every treatment fraction up to treatment end in the 3rd week [9]. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch (reference number KB/430–41/20). The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 1964, and its later amendments. All subjects provided written informed consent to participate in the study, as well as for publication.

PATIENTS' CHARACTERISTICS

Thirty-nine patients suffering from T1 and T2 [tumors below 4 cm in diameter, according to American Joint Committee of Cancer (AJCC)] [10] high-risk BCCs [according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 8th edition, 2017] [11], were disqualified from surgery because of age and coexisting comorbidities (11/39), poor expected cosmetic outcome (20/39), or due to patients' preferences (8/39). Details of patients' characteristics are presented in Table 1.

INCLUSION CRITERIA

Inclusion criteria were: histopathologically confirmed basal cell carcinoma, tumor location in head and neck region (predominantly within H-facial zone), maximum tumor size 4 cm, disqualification from surgical excision, no prior irradiation in the tumor area, patient's written informed consent, and age above 18 years.

Table 1 Clinical, histopathological, and therapeutic characteristics of observed patient group according to Tognetti and Lallas [6, 9, 13]

Sex (M/F)	Median age	Location of tumor	Tumor size according to AJCC [12]	Clinical subtype	Primary or recurrent type	Histopathological type (WHO classification) [13]	Acute morbidity according to RTOG	Late morbidity according to RTOG
19/20	70 (38–95)	Nose (12) Buccal region (10) Orbital region (6) Forehead (5) Scalp (2) Ear (2) Temporal region (1) Infraorbital region (1)	T1 (33) T2 (6)	Nodular (16) Superficial (10) Sclerodermiform (7) Infiltrating (6)	Primary (32) Recurrent (7)	Nodular (15) Superficial (10) Nodular (adenoid) (4) Infiltrating (4) Scleroderma-like (4) Micronodular (2)	G0-1 (30) G2 (4) G3 (4) G4 (1)	G0 (8) G1 (25) G2 (6)

HISTOPATHOLOGICAL ASSESSMENT

All patients had histopathologically confirmed basal cell carcinomas using a standard stain with hematoxylin and eosin. Examination was performed by a qualified pathologist (M.S.). The predominant pattern in the microscopic image was reported according to the World Health Organization (WHO) classification current for 2018 [12].

TREATMENT

Patients were qualified for HDR brachytherapy using ^{192}Ir isotope. Treatment was performed according to the protocol used by the Brachytherapy Department of Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology (MSCNRIO) in Gliwice Branch [9]. The protocol was designed based on 30 years of experience in the field of skin brachytherapy, and has similarities with the Groupe Européen de Curiethérapie of the European Society for Radiotherapy & Oncology (GEC-ESTRO) recommendations for treating NMSCs [7]. All patients were treated with custom-made polyacrylamide mold applicators, individually built to firmly cover the treatment area. On the surface of the molds, catheters were placed 1 cm apart. Computed tomography was obtained with the applicator placed in the treatment area, and images were sent for treatment planning. Treatment was planned using Oncentra Masterplan software (Elekta, AB, version 4.6), and a dose of 45 Gy was prescribed for the tumor in 9 fractions of 5 Gy. Treatment was performed 3 times a week (Monday, Wednesday, Friday) on 3 consecutive weeks.

OBSERVATION

Clinical (macroscopic) and dermoscopic images were obtained before treatment (t1), on the day of the last fraction (t2), and at 24 weeks after the end of the treatment (t3). A DermLiteCam (3Gen, LLC, San Juan Capistrano, CA, USA) dermoscopic camera was used with tenfold

magnification and polarized light, and every image was catalogued for further assessment. On every clinical picture, the presence (1) or absence (0) of 12 clinical features, typical for basal cell carcinomas were observed based on Tognetti and Lallas et al.'s classification (in authors' modification) [6, 9, 13] were observed according to previously used and described methodology [9] (presented in Table 2).

Sixty one dermoscopic features typical for basal cell carcinoma were described according to the third consensus of the International Dermoscopic Society [14] (Table 3). Thirty-one non-neoplastic dermoscopic features of the area surrounding the tumor were also described according to expert consensus of the International Dermoscopic Society (IDS) [14]. Dermoscopic observations were performed by two independent dermoscopists (T.K. and G. K.-W.). In total, 603 photographs were obtained and a database of a total of 12,088 observations was analyzed. All patients suffered from acute radiation dermatitis, which was observed clinically on the area adjacent to the tumor and stratified according to Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) criteria [16].

Statistical Analysis

Analysis of the 12,088 observations was performed. To evaluate the impact of the analyzed risk factors on binary skin diagnostic outcomes (dermoscopic features) in the observation periods, univariate logistic regression with random effects was applied. The statistical outcomes were expressed by a classic odds ratio (OR) together with a 95% confidence interval (95% CI) and a *p*-value. The computation was performed using the R statistical platform [17]. Tested *p*-values were adjusted using the Bonferroni correction.

RESULTS

All patients suffered from high-risk basal cell carcinomas (39/39), 32 of them with primary diagnosed tumors (32/39), 7 were post-surgical relapses (7/39). Thirty-three were T1 tumors

Table 2 Clinical structures of BCC according to the Tognetti and Lallas classification with own modification [6, 9, 13]

Clinical structures	Description	Significance
Pink macules	Well-demarcated pink macules	Superficial BCC
Erythematous papules	Red papules	Nodular BCC
Erythematous nodules	Red nodules	Nodular BCC
Pearly-shiny papules	Translucent papules	Superficial BCC
Pearly-shiny nodules	Translucent nodules	Nodular BCC
Scar-like plaque	Ivory-white plaque resembling scar or morpheaform plaque	Scleroderma-like BCC
Erosions	Multiple small de-epithelized areas	Superficial/nodular BCC
Ulcerations	One or more large red to blackish red areas representing hematogeneous crusts	Superficial/nodular BCC
Telangiectasia	Large dilated vessels	Superficial/nodular/scleroderma-like BCC
Short vessels	Short fine vessels	Superficial/nodular/scleroderma-like BCC
Pigmented structures	Hyperpigmented macule, papule, or nodule	Superficial/nodular/scleroderma-like BCC

Table 2 continued

Clinical structures	Description	Significance
Crust/scale	Small brown–red to brown-yellow crusts	Superficial/nodular/scleroderma-like BCC

(33/39), and the rest were T2 (6/39) (according to AJCC) [10].

CLINICAL FOLLOW-UP

The clinical pre-treatment picture of observed BCCs (t1) was dominated by erosion or ulceration present among 30 of 39 patients, followed by crust or scale (29/39), short vessels (20/39), scar-like plaque (19/39), and telangiectasias (17/39). Macules, papules, or nodules were present in 15 cases (15/39).

Clinical evolution of the tumor at the end of treatment (t2) showed increased erosion and ulceration in the treated area (present in 36 of 39 patients), a decreased number of cases with short vessels and telangiectasias in comparison to pre-treatment evaluation (26 patients vs 37 patients), and a decreased number of macules, papules, and nodules (3 patients after vs 15 before treatment). Crust or scale was observed among 19 patients vs 29 before treatment.

At 24 weeks (t3) after brachytherapy, only one erosion in the treated area was observed (patient reported trauma 1 day before examination, with no erosion prior to event). Telangiectasia or short vessels were observed among 15 patients. The number of macules, papules, or nodules decreased to 3. A small amount of crust or scale was observed in 9 cases. Examples of clinical changes are presented in Fig. 1.

DERMOSCPIC FOLLOW-UP

Dermoscopic pre-treatment images (t1) were dominated by linear, polymorphous, branched,

Table 3 Dermoscopic structures of BCC-associated criteria (16 features) ranked according to Lallas et al. [6] and Tognetti et al. [13] with own modification [9]

Descriptive terminology	Metaphoric terminology	Description	Significance
Lines, white, perpendicular	Shiny white streaks (former: chrysalis, chrysalids, crystalline)	Short thick shiny orthogonal crossing lines	Melanoma, BCC, Spitz nevus, dermatofibroma
Lines, radial, connected to a common base	Leaf-like areas	Greyish/bluish brown peripheral globular extensions arising from pigmented network or adjacent confluent pigmented areas	BCC
Lines, radial, converging to a central dot or clod	Spoke wheel area	Brown or grayish well-circumscribed radial projections, usually around a dark brown/black, bluish central axis	BCC
Clods, brown or blue, concentric (clod within a clod)	Concentric globules	Gray/brown/black/blue globular structures with darker central areas	BCC
Clods, blue, large, clustered	Blue-grey ovoid nests	Pigmented ovoid or elongated structures well circumscribed and separate from pigmented tumor body	BCC
Clods, blue, small	Blue globules	Numerous loosely arranged round to oval well circumscribed structures, smaller than nests	BCC
Clods, white, shiny	Shiny white blotches and strands	White structures in the form of circles, oval structures, or large structureless areas, bright white	BCC
Gray dots	In-focus dots	Small, well-defined loosely arranged grey dots in focus at dermoepidermal junction	BCC
Structureless zone, polychromatic	Rainbow pattern	Many different colours of the rainbow ranging from red to violet	Various diagnoses
Structureless zone, blue	Blue-white veil-like structures	Irregularly margined confluent blue pigmentation with overlying white ground glass haze	Melanoma
Structureless zone, white	Scar-like depigmentation	White structureless areas	BCC presence, tumour fibrotic stroma
Vessel morphology			
Serpentine	Linear vessels with multiple bends	Linear vessels with multiple bends	Flat BCC, melanoma
Linear	Superficial fine vessels	Telangiectatic vessels in papillary dermis	BCC, inflammation

Table 3 continued

Descriptive terminology	Metaphoric terminology	Description	Significance
Vessel arrangement			
Branched	Arborizing vessels	Bright-red, sharply in focus, large number of thick vessels dividing into smaller vessels	BCC
Others	Erosions	Thin crusts overlaying superficial loss of epidermis	BCC
	Ulcerations	Loss of epidermis with/without hematogenous crusts	Various diagnoses

and serpentine vessels (present among 30 of 39 cases). White or blue structureless zones were also observed (33/39), polychromatic structureless zones were observed in 12 cases. Erosion or ulceration was common (33/39). Non-neoplastic dermoscopic features (according to IDS) [15] were exhibited by linear (15/39) and branched (12/39) vessels, and yellow (17/39) and white (19/39) scale.

At the end of brachytherapy (t2) the number of linear, polymorphous, branched, and serpentine vessels decreased (17/39), as well as white or blue structureless zones (24/39). Polychromatic structureless zones were observed among 6 patients. Evolution of non-neoplastic features was exhibited by a reduction of linear (8/39) and branched (8/39) vessels. The amount of white (7/39) and yellow (13/39) scale was reduced.

At 24 weeks after treatment (t3), a white structureless area dominated the dermoscopic image (present among 32 patients of 39), followed by polychromatic structureless zones (8/39). Thin monomorphous vessels dominated (29/39), with polymorphous, branched vessels present among 2 patients. No ulceration or erosion was observed. The evolution of dermoscopic BCC features is presented in Fig. 2.

The dermoscopic observations proved that brachytherapy decreases the number of clinical and dermoscopic structures, both cancer related, and those not typical for BCC, as presented in Fig. 2.

The pattern of non-neoplastic features shows that the number of vessels reduced at the end of treatment returns to a pre-treatment level, with linear (23/39) and branched (14/39) vessels mostly not specifically arranged (15/39). White scale returned to a pre-treatment level (15/39), and the amount of yellow scale was reduced (3/39). Other features that emerged in the image were structureless areas (20/39), mostly white (17/39).

After 24 weeks, all patients achieved total clinical remission. The number of BCC-related dermoscopic patterns was reduced (Fig. 2C, F, I).

Acute radiation dermatitis was observed among all patients in the following grades (G): G1 (30/39), G2 (4/39), G3 (4/39), G4 (1/39), according to RTOG skin toxicity criteria [16]. Commonly, acute G1 toxicity presented as erythema of dry desquamation in the area surrounding the tumor. G4 toxicity was presented by ulceration of the perinasal area, which healed within 6 weeks. Late skin radiation toxicity after 6 months from treatment was stratified using the RTOG scale: G0 (8/39), G1 (25/39), G2 (6/39) (Fig. 1C, F, I). Depigmentation was the dominant symptom, with hair loss in the irradiated area and moderate telangiectasia as the dominant G2 presentation. No G3 late radiation toxicity was observed. The cosmetic effect was described as good or very good by all patients.

Typical clinical and dermoscopic presentation of the treated area 24 weeks after brachytherapy is presented in Fig. 3.



Fig. 1 Clinical observation of three basal cell carcinomas prior to treatment (A, D, G), at the end of brachytherapy (B, E, H), and 24 weeks after brachytherapy (C, F, I). Figures represent different types of BCC: postsurgical relapse (A), eroded nodular BCC of the nose (D) and nodular type (G). After treatment, at the peak of the early

radiation toxicity ulceration, the treated area shows destruction of the tumor and grade 2 (G2) radiation dermatitis of surrounding healthy skin (B, E, H). After 6 months, no clinical patterns characteristic for BCC are visible, with some crust remaining in image I

The list of statistically significant ORs ($p < 0.05$) of the influence of the analyzed risk factors on the skin diagnostic outcomes (univariate logistic regression with random effects) is reported in Table 4 and shown graphically in Fig. 4. Larger tumors have an increasing probability of dermoscopic presentation of

telangiectasias (strongest correlation), polychromatic structureless zones, and clinically visible short vessels. The statistical interpretation of the ORs listed in Table 4 is as follows: the class of tumor size has a strong impact on the dermoscopic features reported; increasing the size of the tumor increases the risk of these

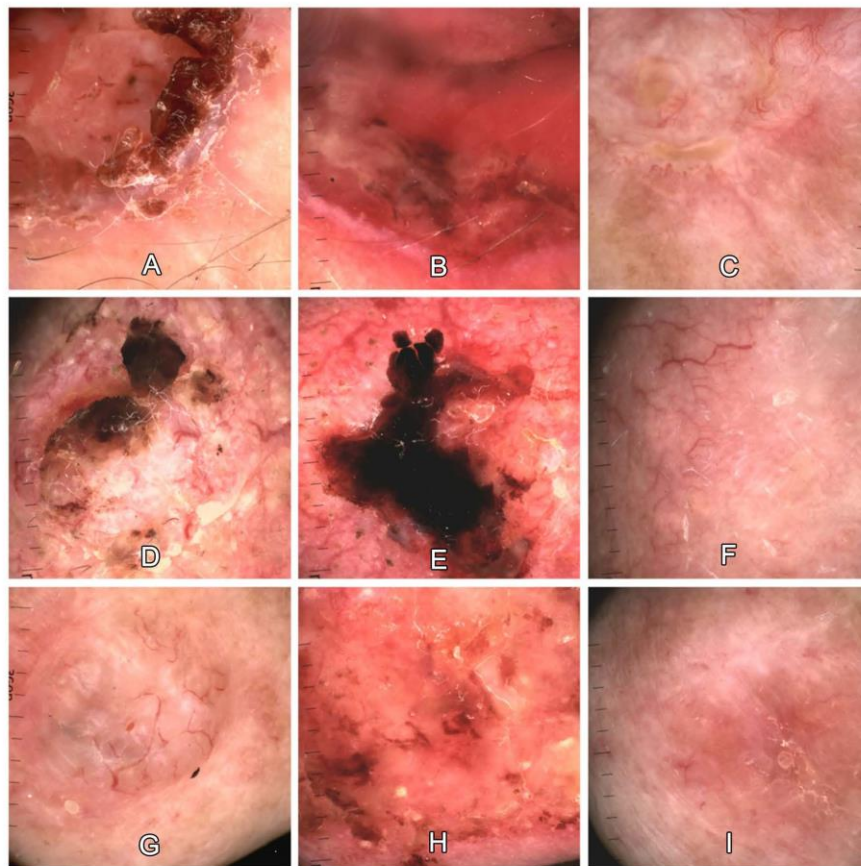


Fig. 2 Dermoscopic images of basal cell carcinomas prior to treatment (**A, D, G**) at the end of brachytherapy (**B, E, H**), and 24 weeks after brachytherapy (**C, F, I**). Image **A**: post-surgical relapse is dominated by ulceration; image **D**: nodular type BCC with gray dots, linear, branched, and serpentine polymorphous vessels, and white and pink structureless zones. **G**: nodular type BCC with white, polychromatic structureless zones, and polymorphic linear

vessels. BCC related features disappear at the end of brachytherapy with formation of ulceration (**B, E, H**). Twenty-four weeks after brachytherapy, BCC related dermoscopic features are reduced, there is visible telangiectasia (**C, F**) as late radiation morbidity, and white and pink structureless zones in the treated area, possibly due to formation of a scar

changes by several times (from 3 for a branched vessel arrangement to almost 16 for telangiectasia).

Changes in the risk of the analyzed dermoscopic features in the subsequent stages of

observation are reported in Table 5 and Fig. 5. Tested *p*-values were adjusted using the Bonferroni correction. Similarly, it can be seen that the risk of observation of clinical and dermoscopic features decreases with the next

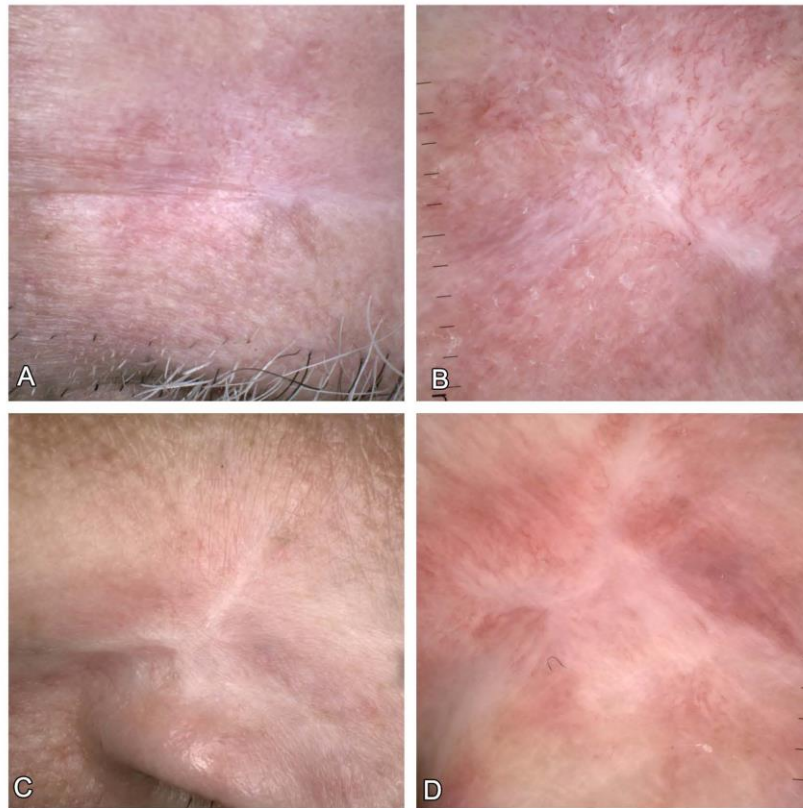


Fig. 3 Clinical (A, C) and dermoscopic (B, D) presentation of treated area 24 weeks after brachytherapy of BCCs. Clinically hypopigmented area adjacent to post biopsy scar

is visible, with occasional short vessels (A). Dermoscopically monomorphous linear vessels accompany structureless white zones

observation interval (t1–t3) by completing the estimated odds ratios (Table 2).

DISCUSSION

The nodular subtype of BCC dominates in the general population (60–80%), followed by the superficial type (10–30%) [18]. Our study reflects that trend with 16 nodular type (16/39) and 10 superficial type (10/39) primary diagnosed tumors. The WHO classifies nodular and

superficial types as tumors with low risk of recurrence [12]. Other BCC types present in our study—micronodular, infiltrating, and scleroderma-like, are considered high recurrence rate tumors. The NCCN stratifies basal cell carcinomas according to pathological subtype, tumor size, and location [11]. Head and neck BCCs are always considered to be high-risk tumors [11]. Curettage, electrodesiccation, imiquimod, and photodynamic therapy are not recommended treatment options for morphoeic, pigmented, or micronodular types, or for areas with higher

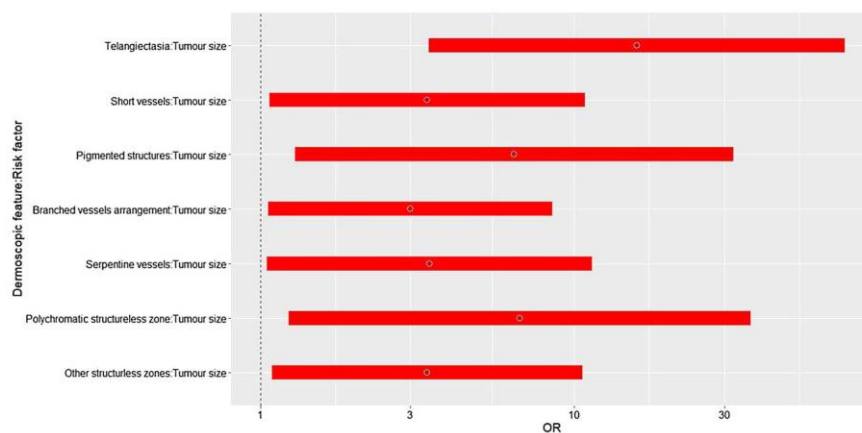
Table 4 Statistically significant ORs ($p < 0.05$) showing positive correlation between tumor size and observed clinical and dermoscopic features (univariate logistic regression with random effects)

Clinical and dermoscopic feature/tumor size	OR	95% CI	<i>p</i> -value
Telangiectasia	15.8	(3.44, 72.5)	0.0011
Short vessels	3.39	(1.07, 10.8)	0.0453
Pigmented structures	6.43	(1.29, 32.1)	0.0292
Branched vessels arrangement	3.00	(1.06, 8.53)	0.0459
Serpentine vessels	3.45	(1.05, 11.4)	0.0487
Polychromatic structureless zones	6.70	(1.23, 36.4)	0.0341
Other structureless zones	3.40	(1.09, 10.6)	0.0418

risk of tumor survival and deep penetration (facial H-zone) [19].

Among the literature searched, only one published paper on dermoscopic follow-up in brachytherapy of BCCs was found [20]. Our group published results describing clinical and dermoscopic changes in basal cell carcinomas during HDR brachytherapy [9]. This study proved that every fraction of HDR brachytherapy reduces the number of clinical and dermoscopic patterns typical to BCC. The correlation was stronger for cancer-specific dermoscopic

features than for non-neoplastic features [9]. In the treated area, erosion and ulceration was formed in the tumor bed [9]. Acute radiation dermatitis may cloud remaining dermoscopic features. From a radiobiological perspective, 24 weeks post-treatment time is considered the limit for acute radiation toxicity. All toxicity observed after that time is considered to be late toxicity [21]. In our study, at the 24-week time point, the acute radiation dermatitis had healed, and late radiation skin toxicity was described. All patients achieved clinical

**Fig. 4** A forest plot of statistically significant ORs ($p < 0.05$). Increasing tumor size correlates with higher possibility of observation of features presented above. The

strongest correlation was observed towards telangiectasia and polychromatic structureless zones (univariate logistic regression with random effects)

Table 5 Statistically significant ORs ($p < 0.05$) present decreased possibility of observing clinical and dermoscopic features presented above (univariate logistic regression with random effects). Tested p -values were adjusted by the Bonferroni correction

Features	Risk factor	OR	95% CI	p -value	p -value (Bonferroni correction)
Clinical features	Red nodules	0.19	(0.08, 0.43)	0.0002	0.0050
	Scar-like plaque	0.28	(0.14, 0.57)	0.0007	0.0175
	Erosion	0.22	(0.11, 0.41)	< 0.0001	< 0.0001
	Ulceration	0.27	(0.17, 0.45)	< 0.0001	< 0.0001
Dermoscopic BCC features	Telangiectasia	0.55	(0.34, 0.88)	0.0154	0.3850
	Short vessels	0.43	(0.27, 0.69)	0.0007	0.0175
	Crust/scale	0.31	(0.19, 0.51)	< 0.0001	< 0.0001
	Clods (blue, large, clustered)	0.29	(0.17, 0.51)	0.0001	0.0025
	Clods (white, shiny)	0.12	(0.06, 0.23)	< 0.0001	< 0.0001
	Gray dots	0.48	(0.22, 1.03)	0.0628	1.0000
	Lines (white, perpendicular)	0.50	(0.31, 0.80)	0.0050	0.1250
	Branched vessels	0.34	(0.20, 0.58)	0.0002	0.0050
	Serpentine vessels	0.44	(0.28, 0.69)	0.0007	0.0175
	Curved vessels	0.46	(0.17, 1.22)	0.1210	1.0000
	Polymorphous vessels	0.26	(0.16, 0.43)	< 0.0001	< 0.0001
	Blue structureless zone	0.41	(0.31, 0.56)	< 0.0001	< 0.0001
	Pink structureless zone	0.35	(0.10, 1.19)	0.0961	1.0000
	Erosion	0.07	(0.03, 0.14)	< 0.0001	< 0.0001
	Ulceration	0.30	(0.18, 0.49)	< 0.0001	< 0.0001
Non-neoplastic dermoscopic features	Vessels: peripheral distribution	0.48	(0.28, 0.81)	0.0073	0.1825
	Yellow scale color	0.38	(0.22, 0.66)	0.0011	0.0275
	Brown scale color	0.56	(0.33, 0.95)	0.0355	0.8875
	Diffuse scale distribution	0.51	(0.30, 0.88)	0.0183	0.4575
	Scale: peripheral distribution	0.08	(0.04, 0.17)	< 0.0001	< 0.0001
	Follicular plugs	0.35	(0.20, 0.59)	0.0002	0.0050

complete tumor remission, and all patients described the aesthetic effect as good or very good. Good cosmetic outcomes from brachytherapy were also reported in a previously published paper [8].

Typical dermoscopic evolution of irradiated basal cell carcinoma presents as progressing edema from pathological tumor vessels, with their subsequent erosion and destruction. At first, the amount of crust increases, but then diminishes, the number of structureless areas is

reduced, and erythema dominates the vicinity [9]. In a previous pioneering study conducted by Navarrete-Dechent et al., [20] patients treated with brachytherapy were followed by dermoscopy, reflectance confocal microscopy, and ultrasound imaging. Dermoscopic follow-up showed diminishing numbers of arborizing vessels and a gradual increase of white color [20]. Our recent findings are consistent with this report where irradiated areas were dominated by large white structureless zones with

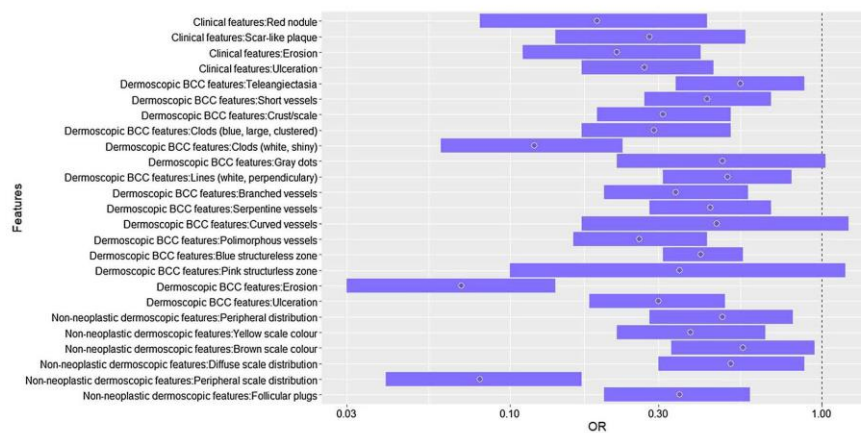


Fig. 5 Statistically significant ORs ($p < 0.05$) of the analyzed risk factors on the clinical and dermoscopic features. Negative correlation was observed: brachytherapy

reduces the chance of observing the clinical and dermoscopic features presented above (univariate logistic regression with random effects)

short monomorphous vessels (Figs. 1 and 3). Dermoscopy was also proven to be a highly sensitive tool for detecting relapse or residual BCC. In the literature searched, dermoscopic monitoring of treated BCC was reported in topical non-ablative therapies. Apalla and colleagues [22] observed patients with BCCs treated topically with imiquimod or methylaminolaevulinate photodynamic therapy (PDT) and checked them 3 and 12 months after therapy. All patients with positive dermoscopic BCC features were biopsy positive. Furthermore, despite the different treatment, dermoscopic images of a cancer-free area resembles the post brachytherapy tumor bed, with the presence of large whitish areas representing upper dermal fibrosis and short, fine telangiectases; the superficial vascular plexus is more visible with post-treatment atrophy. Apalla et al. [22] also described the persistence of ovoid globular structures as markers of BCC early relapse. Aguilar and colleagues [23] indicated dermoscopic failure patterns among patients treated with imiquimod as another example of non-invasive treatment. The presence of arborizing telangiectasia, blue-gray ovoid nests, ulceration, perpendicular white

lines (chrysalis) and white-red structureless areas correlated with poor response of the treated tumor. In the dermoscopic observation described by Husein El-Ahmed et al. [24] ulceration and neovascularization were the first dermoscopic features cleared, followed by blue-grey globules, leaf-like areas and large blue-grey ovoid nests, in the course of imiquimod topical therapy [24]. The authors correlated this with the depth of invasion and noticed that structures closer to the surface respond first [24].

Our present study showed no clinical or dermoscopic tumor persistence after 24 weeks after brachytherapy, nor any of the dermoscopic structures indicating potential residual disease presented above. Ionizing radiation as opposed to topical BCC therapies, including imiquimod or PDT, penetrates much deeper from the first dose to the depth planned by the radiologist [7]. Therefore, we observed much faster reduction of dermoscopic features, followed by ulceration in the tumor bed, than in previous studies [24].

Of interest will be the long-term clinical and dermoscopic observation at the 5-year evaluation in the context of potential recurrence or manifestation of residual disease features.

Other non-invasive diagnostic techniques are also valuable tools in diagnosis and post-treatment observation of BCCs. Optical coherence tomography (OCT) was proven to be a highly sensitive and specific diagnostic tool for BCC detection [25], while reflectance confocal microscopy (RCM) was described as superior to dermoscopy in treatment monitoring of BCC after radiotherapy [20]. Both methods were combined into a single diagnostic tool [26] that can further increase early detection of relapses. In this study, dermoscopic observations were not cross-referenced with OCT or RCM, which is a limitation of this study.

CONCLUSION

Dermoscopy is an efficient observational, easy-to-perform diagnostic method in the close-up monitoring and evaluation of BCC treated with HDR brachytherapy. Changes in clinical observations correlate with the dermoscopic evolution of radiation dermatitis and tumor destruction.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the participants of the study.

Funding. No funding or sponsorship was received for this study. Publication of this article and the Rapid Service Fee was funded by the National Research Institute of Oncology (MSCNRIO), Gliwice Branch.

Medical Writing and Editorial Assistance. The authors did not have medical writing or editorial assistance for this paper.

Author Contributions. Conceptualization, Krzysztof Tomasz and Kamińska-Winciorek Grażyna; Data curation, Krzysztof Tomasz, Kamińska-Winciorek Grażyna, Tukiendorf Andrzej, Suchorzepka Magdalena; Formal analysis, Krzysztof Tomasz, Kamińska-Winciorek Grażyna, Tukiendorf Andrzej, Suchorzepka Magdalena; Funding acquisition, Kamińska-Winciorek Grażyna; Investigation, Krzysztof Tomasz,

Tomasz, Tukiendorf Andrzej, Suchorzepka Magdalena; Methodology, Krzysztof Tomasz, Kamińska-Winciorek Grażyna, Tukiendorf Andrzej; Project administration, Krzysztof Tomasz, Kamińska-Winciorek Grażyna, Wojcieszek Piotr; Resources, Krzysztof Tomasz, Tukiendorf Andrzej, Suchorzepka Magdalena; Software, Tukiendorf Andrzej; Supervision, Kamińska-Winciorek Grażyna, and Wojcieszek Piotr; Validation, Krzysztof Tomasz, Kamińska-Winciorek Grażyna, Tukiendorf Andrzej; Visualization, Krzysztof Tomasz, Kamińska-Winciorek Grażyna, and Suchorzepka Magdalena; Writing—original draft, Krzysztof Tomasz, Kamińska-Winciorek Grażyna, Tukiendorf Andrzej; Writing—review & editing, Krzysztof Tomasz, Kamińska-Winciorek Grażyna, Tukiendorf Andrzej, Suchorzepka Magdalena, and Wojcieszek Piotr.

Disclosures. The authors have no conflicts of interest to declare.

Compliance with Ethics Guidelines. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch (reference number KB/430–41/20). The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 1964, and its later amendments.

Data Availability. The data that support the findings of this study are not publicly available due to containing information that could compromise the privacy of research participants, but are available from the corresponding author [Tomasz Krzysztof Tomasz].

Open Access. This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit

line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCES

1. Global Cancer Observatory, report on year 2020 <https://gco.iarc.fr/today/>, Accessed July 14 2022.
2. Aggarwal P, Knabel P, Fleischer A. United States burden of melanoma and non-melanoma skin cancer from 1990 to 2019. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(2):388–95.
3. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek J et al. Cancer in Poland 2018, 16–21.
4. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Mossotti R, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-control study. *Br J Cancer*. 2006;13(94):743–51.
5. Ciałyńska M, Kamińska-Winciorek G, Lange D, et al. The incidence and clinical analysis of non-melanoma skin cancer. *Sci Rep*. 2021;11:4337.
6. Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Specchio F, Zalaudek I. The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma. *Dermatol Practical Conceptual*. 2014;4:11–24.
7. Guinot JL, Rembielak A, Perez-Calatayud J, Rodriguez-Villalba S, Skowronek J, Tagliaferri L, Guix B, Gonzalez-Perez V, Valentini V, Kovacs G; GEC ESTRO. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. *RadiotherOncol*. 2018;126:377–385.
8. Krzysztofiak T, Kamińska-Winciorek G, Piłśniak A, Wojcieszek P High dose rate brachytherapy in non-melanoma skin cancer—Systematic review. *Dermatologic Therapy*. 2022;35(9).
9. Krzysztofiak T, Kamińska-Winciorek G, Tukiendorf A, Suchożępka M, Wojcieszek P. Basal cell carcinoma treated with high dose rate (HDR) brachytherapy—early evaluation of clinical and dermoscopic patterns during irradiation. *Cancers*. 2021;13:5188.
10. American Joint Committee on Cancer. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer, New York, US, 2017;171–181.
11. NCCN guidelines Non Melanoma Skin Cancer, 2022, V.2. Available online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations>. Accessed on 17 July 2021.
12. Messina J, Epstein EH Jr, Kossard S, McKenzie C, Patel RM, Patterson JW, Scolyer RA. WHO classification of skin tumours, Basal cell carcinoma, 2018;26–34.
13. Tognetti L, Cinotti E, Fiorani D, et al. Long-term therapy of multiple basal cell carcinomas: Clinico-dermoscopic score for monitoring of intermittent vismodegib treatment. *Dermatol Ther*. 2019;32:e13097.
14. Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, et al. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:1093–106.
15. Errichetti E, Zalaudek I, Kittler H, et al Standardization of dermoscopic terminology and basic dermoscopic parameters to evaluate in general dermatology (non-neoplastic dermatoses): an expert consensus on behalf of the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol*. 2020;182:454–467.
16. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1341–6.
17. R Core Team (2020). A language and environment for statistical computing. Version 4.2.1. Vienna, Austria
18. Dourmishev LA, Rusinova D, Botev I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian Dermatol Online J*. 2013;4:12–7.
19. Peris K, Fargnoli M, Garbe C, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019;118:10–34.
20. Navarrete-Dechent C, Cordova M, Liopyris K, et al. In vivo imaging characterization of basal cell carcinoma and cutaneous response to high-dose ionizing radiation therapy: a prospective study of reflectance confocal microscopy, dermoscopy, and ultrasonography. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1575–84.

21. Dörr W Radiobiology of tissue reactions. *Annals of the ICRP*. 2015, 44 (1_suppl), 58–68.
22. Apalla Z, Lallas A, Tzellos T, et al. Applicability of dermoscopy for evaluation of patients' response to nonablative therapies for the treatment of superficial basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2014;170: 809–15.
23. Aróstegui Aguilar J, Hervella Garcés M, Yanguas Bayona JI, Azcona Rodríguez M. Dermoscopic signs as predictors of non-response to imiquimod treatment in superficial basal cell carcinoma. *An Sist Sanit Navar*. 2019;42:303–7.
24. Husein-ElAhmed H, Fernandez-Pugnaire MA. Dermatoscopy-guided therapy of pigmented basal cell carcinoma with imiquimod. *An Bras Dermatol*. 2016;91:764–9.
25. Reddy N, Nguyen BT. The utility of optical coherence tomography for diagnosis of basal cell carcinoma: a quantitative review. *Br J Dermatol*. 2019;180:475–83.
26. Iftimia N, Sahu A, Cordova M, et al. The potential utility of integrated reflectance confocal microscopy-optical coherence tomography for guiding triage and therapy of basal cell carcinomas. *J Cancer*. 2020;18:6019–24.

14. Uchwała komisji bioetycznej

**Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-102 Gliwice
tel. 48-32-278 98-24 tel./fax. 48-32-231-35-12**

**UCHWAŁA KOMISJI BIOETYCZNEJ
NUMER KB/430- 41/20**

Na podstawie § 2.ust.2 rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 199 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. z 1999 r Nr 47), art. 29, ust 2, ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U.2017 poz. 125 z późn. zm, poz.480), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018 r (poz. 1994), Zarządzenia Dyrektora Centrum Onkologii- Instytutu nr 56/2020 z dnia 10 czerwca 2020 roku i Regulaminu działania komisji

**Dr hab. Grażyna Kamińska-Winciorek, prof. NIO
Dr n.med. Piotr Wojcieszek, lek. Tomasz Krzysztofiak
w miejscu**

Komisja Bioetyczna przy Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowym Instytucie Badawczym Oddział w Gliwicach na posiedzeniu w dniu 09.07.2020 r. zapoznała się z wnioskiem pt. „Analiza obrazów kliniczno-dermoskopowych raków podstawnokomórkowych u pacjentów leczonych brachyterapią.”

Do Komisji wpłynęły:

- Wniosek do Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowym Instytucie Badawczym Oddział w Gliwicach (zał.1 do Regulaminu Pracy Komisji Bioetycznej)
- Opis projektu obserwacji klinicznej
- Informacja dla osób poddanych obserwacji klinicznej zawierająca szczegółowe dane o celach i zasadach przeprowadzenia badań, spodziewanych dla tych osób korzyściach leczniczych i innych oraz ryzyku związanym z udziałem w badaniach
- Zobowiązanie do uzyskania świadomej zgody od wszystkich osób lub ich przedstawicieli ustawowych
- Wzór formularza Informacji dla pacjenta
- Wzór formularza świadomej zgody na udział w badaniu
- Oświadczenie dotyczące przetwarzania danych osobowych
- Recenzja dr hab. n.med. Tomasz Rutkowski

Po dyskusji i głosowaniu Komisja postanowiła zaakceptować wyżej wymienione dokumenty i wyraziła zgodę na przeprowadzenie projektu obserwacji klinicznej

Z poważaniem

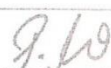
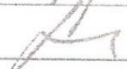
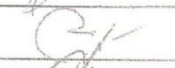
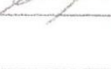
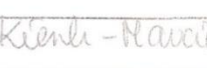
Gliwice, dn.10.07.20 r

PRZEWODNICZĄCY
Komisji Bioetycznej

prof. dr hab. n. med. Rafał Suwiński

Skład osobowy Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowym Instytucie Badawczym Oddział w Gliwicach.
w dniu09.07.2020 r.....

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP.

Lp.	Imię i Nazwisko	Pracownik Instytutu	Podpis
1.	prof. dr hab. n. med. Rafał Suwiński Radioterapeuta	Tak	
2.	prof. dr hab. n. med. Dariusz Lange Patolog	Tak	
3.	dr hab. n. med. Daria Handkiewicz-Junak Radioterapeuta	Tak	
4.	dr hab. n. med. Sławomir Blamek Radioterapeuta	Tak	
5.	dr n. med. Aleksander Zajusz Radioterapeuta	Tak	
6.	dr n. med. Janusz Wierzoń Chirurg	Tak	
7.	dr n. med. Krzysztof Olejnik Anestezjolog	Tak	
8.	lek. med. Hanna Grzbiela Radioterapeuta	Tak	
9.	ks. dr hab. Stanisław Bafia Duchowny	Nie	
10.	dr n. prawn. Michał Synoradzki Prawnik	Nie	
11.	mgr farm. Małgorzata Wolańska Farmaceuta	Nie	
12.	piel. Dorota Kieszowska-Marcinkiewicz Pielęgniarka	Nie	