



Иванов С.А.¹✉, Ачинович С.Л.², Иванова О.В.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Гомельский областной клинический онкологический диспансер, Гомель, Беларусь

Пятилетние результаты лечения рака кожи носа различными методами

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Иванов С.А. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, подготовка текста, редактирование; Ачинович С.Л. – сбор материала, статистическая обработка данных, обсуждение данных; Иванова О.В. – сбор материала, анализ полученных данных.

Финансирование: финансовой поддержки в виде грантов, оборудования со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Подана: 10.08.2023

Принята: 15.09.2023

Контакты: srgivgm@rambler.ru, ser.achinowitch2017@yandex.ru

Резюме

Цель. Проанализировать результаты лечения рака кожи носа при использовании различных методов.

Материалы и методы. Исследованы данные 5-летнего послелечебного контроля 791 пациента с немеланомным раком кожи носа. Выполнено сравнение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в зависимости от метода лечения: лучевая терапия (группа 1), хирургическое лечение (группа 2), деструкция опухоли (группа 3). Результаты лечения оценивали с использованием метода Каплана – Мейера. Сравнение выживаемости в двух группах производилось с помощью критерия log-rank, в трех – с помощью критерия χ^2 .

Результаты. Уровень 5-летней ВБП после лучевой терапии составил 90,5% (стандартная ошибка (SE) 2,6%), после хирургического лечения – 95,7% (SE 1,1%), после деструкции опухоли – 84,8% (SE 2,0%). Показатель ВБП в группе 2 был статистически значимо выше, чем в группе 1 ($p_{\text{Log-Rank}}=0,030$) и группе 3 ($p_{\text{Log-Rank}}<0,001$). ВБП в группе 1 и 2 не имела статистически значимого различия ($p_{\text{Log-Rank}}=0,131$). В группе пациентов, которым проводилось хирургическое лечение, распределение клинических и морфологических параметров опухоли было менее благоприятным по сравнению с каждой из других групп. Те же параметры были сопоставимыми в группах лучевой терапии и деструкции опухоли. Не было выявлено статистически значимого различия в ВБП при различных вариантах хирургического лечения: простое закрытие раны, пластическое замещение дефекта собственными тканями пациента, пластическое замещение с использованием хрящевого аллографта ($p=0,743$).

Заключение. Хирургическое лечение рака кожи носа показало более высокую эффективность по сравнению с лучевой терапией и деструкцией опухоли. Не обнаружено статистически значимого различия в ВБП при выполнении простого иссечения опухоли по сравнению с выполнением реконструкции носа как только аутоотканями, так и с использованием аллогенного хряща.



Ключевые слова: рак кожи носа, хирургическое лечение рака кожи, лучевая терапия рака кожи, выживаемость без прогрессирования, локальный рецидив рака кожи

Ivanou S.¹, Achinovich S.², Ivanova V.²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Belarus

5-Year Outcomes after Treatment for Nasal Skin Cancer Using Various Methods

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Ivanou S. – development of the concept and design of the study, analysis of the data obtained, statistical data processing, text preparation, editing; Achinovich S. – collection of material, statistical data processing, discussion of data; Ivanova V. – collection of material, analysis of the data obtained.

Funding: the authors did not receive financial support in the form of grants, equipment from drug manufacturing companies.

Submitted: 10.08.2023

Accepted: 15.09.2023

Contacts: srgivgm@rambler.ru, ser.achinowitch2017@yandex.ru

Abstract

Purpose. To analyze the results of treatment of nasal skin cancer using various methods.

Materials and methods. The data of 5-year post-treatment follow-up of 791 patients with non-metastatic skin cancer of the nose were studied. Progression free survival (PFS) was compared depending on the treatment method: radiation therapy (group 1), surgical treatment (group 2), tumor destruction (group 3). Treatment outcomes were evaluated using the Kaplan – Meier method. Survival was compared in two groups using the log-rank test, and in three groups, using the χ^2 test.

Results. The level of 5-year PFS after radiation therapy was 90.5% (standard error (SE) 2.6%), after surgical treatment – 95.7% (SE 1.1%), after tumor destruction – 84.8% (SE 2.0%). The PFS in group 2 was statistically significantly higher than in group 1 ($p_{\text{Log-Rank}}=0.030$) and group 3 ($p_{\text{Log-Rank}}<0.001$). PFS in groups 1 and 2 did not show a statistically significant difference ($p_{\text{Log-Rank}}=0.131$). The distribution of clinical and morphological parameters of the tumor was less favorable in the group of patients who underwent surgical treatment, comparing to each of the other groups. The same parameters were comparable in the radiation therapy and tumor destruction groups. There was no statistically significant difference in PFS depending on surgical option: simple wound closure, defect reconstruction with the autologous tissue, reconstruction using a cartilage allograft ($p=0.743$).

Conclusion. Surgical treatment of skin cancer of the nose showed a higher efficiency than radiation therapy ($p=0.030$) and tumor destruction ($p_{\text{Log-Rank}}<0.001$). PFS in nasal skin cancer does not depend on surgical option for wound closure.

Keywords: skin cancer of the nose, surgical treatment of skin cancer, radiation therapy for skin cancer, progression free survival, local recurrence of skin cancer

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак кожи (РК) – одно из наиболее частых злокачественных новообразований в Беларуси. Доля РК в структуре онкологической заболеваемости составляет около 10%, ежегодно регистрируется более 5000 новых случаев заболевания [1].

Самые частые гистологические варианты РК: базальноклеточный рак (БКР), который составляет до 80% случаев, реже встречается плоскоклеточный рак (ПКР) – до 20% [2]. Заболевание выявляют в I–II стадии более чем в 97% случаев [1]. Типичное клиническое течение РК характеризуется медленным локальным распространением с постепенным вовлечением субдермальных структур [3].

Первичная опухоль чаще всего поражает кожу открытых частей тела [4]. В пределах лица новообразование локализуется в области наружного носа (НН) в 20–30% случаев [5]. НН относится к зоне высокого риска РК [6]. Это связано с близким расположением экстрадермальных структур в этой анатомической части, а также частым несоответствием визуальной и реальной границы опухоли. Имеются определенные сложности в лечении карцином НН: регистрируемая частота локальных рецидивов и случаев неполного удаления РК НН значительно выше по сравнению с другими локализациями [7]. Более высокий риск прогрессирования отмечается при ПКР, метатипичном раке, базально-плоскоклеточном раке, большем размере опухоли, экстрадермальном распространении, рецидиве после ранее проведенного облучения или операции [8]. Отношение смертности к заболеваемости при РК не превышает 1% [1], а НН характеризуется высокой косметической и функциональной значимостью. Это определяет актуальность как онкологической эффективности, так и обеспечения качества жизни после лечения [6, 9].

Клинические рекомендации NCCN, Российской Федерации, Республики Беларусь определяют хирургический метод как приоритетный для РК Н-зоны. При обычном иссечении необходимо отступить от видимых краев опухоли не менее 4–6 мм. Использование интраоперационного гистологического контроля краев отсечения позволяет уменьшить площадь удаляемой кожи [8].

Радикальное иссечение опухоли с горизонтальным размером 1,0 см приводит к образованию дефекта не менее 1,5–2,0 см. Устранение такого дефекта кожи НН требует выполнения пластического замещения более или менее сложным способом [6, 9]. В ряде случаев необходимо использовать имплантацию графтов, в том числе аллогенного хряща [9, 10].

Хирургический метод обеспечивает наименьшую частоту рецидивов: до 3–10% в зависимости от клинических параметров опухоли, причем гистологический контроль снижает этот показатель до 2–3% [11, 12]. В доступных публикациях не обнаружено данных о том, как влияет выполнение реконструкции на онкологическую эффективность лечения. Можно предполагать, что специалисты, владеющие широким арсеналом замещения дефектов НН, готовы к более радикальному иссечению карциномы сложной анатомической локализации. С другой стороны, неизвестно влияние аллогенных материалов на риск рецидива РК после имплантации.

Лучевая терапия (ЛТ) проводится в виде короткофокусной рентгенотерапии или контактной терапии для РК I–II стадии. ЛТ является методом выбора при высоком риске операции, отказе пациента от хирургического лечения, сложной анатомической локализации.



Возможно применение других локальных методов деструкции опухоли (ДО): лазерная вапоризация, криохирургия, фотодинамическая терапия, а также локальная химиотерапия. Использование ДО ограничено в основном поверхностными опухолями до 0,5 см при невозможности более радикального лечения, частота рецидивов достигает 14–19% [11–13].

Таким образом, существует проблема выбора оптимального метода лечения РК НН. С одной стороны, хирургический метод более эффективен при РК независимо от локализации. Однако устранение пострезекционных дефектов НН даже 1,5–2,0 см является относительно сложной процедурой. С учетом изложенного, мы считаем целесообразным сравнить противоопухолевую эффективность различных методов лечения РК НН.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать результаты лечения рака кожи носа при использовании различных методов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты с верифицированным РК НН, которым проводилось лечение в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере в 2014–2018 гг. Не были включены пациенты с недостаточной информацией о диагнозе, лечении и послелечебном контроле, а также умершие от других заболеваний в течение 36 месяцев после завершения лечения. Общее число пациентов составило 791, половое отношение: 227 мужчин, 564 женщины. Медианный возраст (Ме (Q_{25} ; Q_{75})) составил 71 (61; 71) год, минимальное значение – 29 лет, максимальное – 96 лет.

Для сравнительной оценки результатов пациенты были разделены на три группы в зависимости от метода лечения: группа 1 – ЛТ, группа 2 – хирургическое лечение (ХЛ), группа 3 – ДО (лазерная вапоризация и электрокоагуляция опухоли). Стратификация групп по основным демографическим и клиническим параметрам представлена в таблице. Сравнение номинальных признаков проводили по критерию χ^2 ,

Распределение демографических, клинических и морфологических параметров в группах пациентов

Distribution of demographic, clinical and morphologic parameters in the patient groups

Критерий		Группа 1 (ЛТ), n=127	Группа 2 (ХЛ), n=328	Группа 3 (ДО), n=336	Значимость различия, p
Пол, М:Ж, число наблюдений		32:95	115:213	76:260	$p_{1-2}=0,044$ $p_{2-3}=0,558$ $p_{1-3}<0,001$
Возраст, Ме (Q_{25} ; Q_{75}), лет		73 (60; 80)	71 (63; 78)	71 (60; 78)	0,767
Вариант РК, число наблюдений	БКР	117 (91%)	280 (85%)	302 (90%)	$p_{1-2}=0,092$ $p_{2-3}=0,052$ $p_{1-3}=0,746$
	Другие	10 (9%)	48 (15%)	34 (10%)	
Т-стадия РК, число наблюдений	T ₁	109 (86%)	263 (80%)	333 (99%)	$p_{1-2}=0,686$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
	T ₂ , T ₃ , рецидив	18 (14%)	65 (20%)	3 (1%)	

при множественных сравнениях использована поправка Бонферрони, уровень статистической значимости – 0,017.

Более высокая доля пациентов женского пола в группе 3 по сравнению с группой 1 может быть объяснена более частым выбором ДО для пациентов старших возрастных групп с учетом половозрастных особенностей белорусской популяции. Нет оснований полагать, что это различие могло повлиять на результаты лечения. Не отмечено статистически значимого различия в группах по возрасту и распределению гистологических вариантов РК.

У пациентов, которым проводилась ДО, зарегистрирована статистически значимо более низкая доля РК стадии T_2 , T_3 и рецидивов по сравнению с группами ЛТ и ХЛ. Перечисленные клинические характеристики опухоли определяют более высокий риск локального рецидива. Таким образом, распределение по данному параметру в группе 3 было более благоприятным. Это соответствует принципу селекции пациентов для ДО как менее инвазивного метода лечения.

Изучали выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов в течение 5-летнего срока наблюдения с момента начала лечения. Статус пациента (конечная точка исследования, нет рецидива или рецидив) оценивали на момент достижения предельного срока наблюдения. Учитывая убывание пациентов в группах с течением времени, оценка выживаемости производилась с использованием метода Каплана – Мейера. Сравнение выживаемости в двух группах производилось с помощью критерия log-rank, в трех – с помощью критерия χ^2 . Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Дополнительно исследовали ВБП в зависимости от варианта закрытия дефекта после хирургического иссечения опухоли.

Было рассчитано медианное время развития рецидива в группах пациентов. Длительность наблюдения определялась как время в месяцах, прошедшее от начала наблюдения до момента, когда возник рецидив, или же до момента окончания исследования или исключения пациента из наблюдения, в зависимости от того, что наступит раньше. Пациенты цензурировались при потере контакта или окончании периода анализа выживаемости.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Были исследованы данные послелечебного контроля 791 пациента с РК НН. Рецидив РК НН в течение контрольного периода зарегистрирован в 76 случаях (9,6% от всего числа пациентов, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 7,4–11,8%). В группе 1 (ЛТ) рецидивы РК развились в 12 случаях (9,4%; 95% ДИ 3,6–15,2%), в группе 2 (ХЛ) – в 14 случаях (4,3%; 95% ДИ 1,8–6,8%), в группе 3 (ДО) – в 50 случаях (14,9%; 95% ДИ 10,8–19,0%). Более высокая частота рецидивов в группе 3 в определенной степени могла быть связана с недостаточно строгой селекцией пациентов для выполнения ДО. В то же время частота рецидивов РК после ЛТ и ХЛ находится на уровне показателей, публикуемых другими авторами.

Не было выявлено прогрессирования заболевания в виде регионарных или отдаленных метастазов, а также смерти пациентов, обусловленной основным заболеванием (РК). Медианное время выявления рецидива независимо от метода лечения составило 21 (19; 40) мес. Смерть от других заболеваний в интервале от 36 мес. до 60 мес. после завершения лечения наступила в 70 случаях (8,8%). Данные ВБП в группах пациентов представлены на рис. 1.

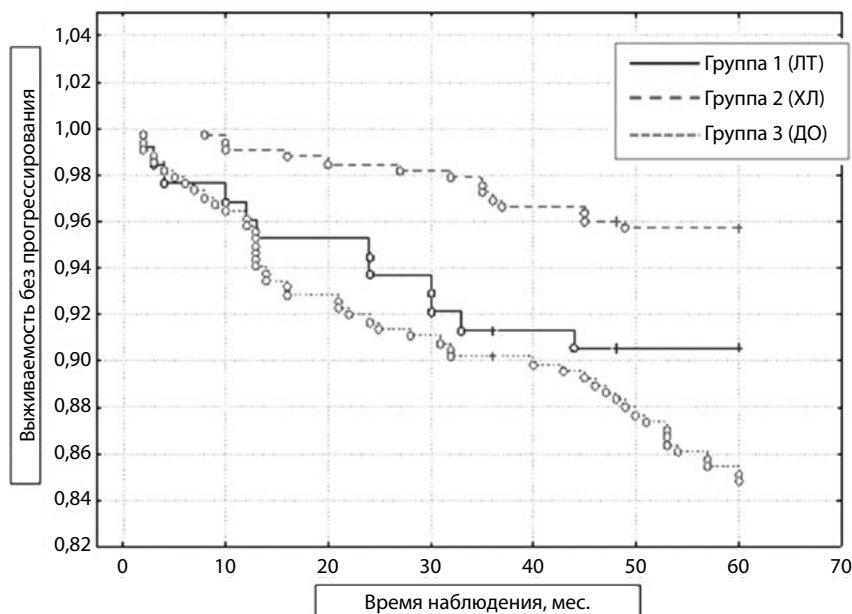


Рис. 1. Кривые ВБП пациентов в зависимости от метода лечения
Fig. 1. Progression free survival curves depending on treatment method

Наиболее высокий уровень 5-летней ВБП зарегистрирован в группе 2 (ХЛ) – 95,7% (SE 1,1%). В группах 1 (ЛТ) и 3 (ДО) отмечены более низкие показатели: 90,5% (SE 2,6%) и 84,8% (SE 2,0%) соответственно. ВБП в группе 2 статистически значимо выше, чем в группе 1 ($p_{\text{Log-Rank}}=0,030$). Эти группы имели сопоставимое распределение опухолей по морфологическим вариантам, а доля случаев с неблагоприятными клиническими характеристиками была выше в группе 2 (указано в таблице). Показатель ВБП в группе 2 (ХЛ) был статистически значимо выше, чем в группе 3 (ДО) – $p_{\text{Log-Rank}} < 0,001$. При этом как морфологические, так и клинические параметры опухоли были менее благоприятными в группе 2. Сравнение результатов лечения РК НН в группе 1 (ЛТ) и группе 3 (ДО) не показало статистически значимого различия ($p_{\text{Log-Rank}}=0,131$). Следует отметить, что доля случаев с неблагоприятными клиническими параметрами опухоли в группе 1 была более высокой при сопоставимом распределении морфологических вариантов (указано в таблице).

Возникновение рецидива в исследуемой когорте пациентов зарегистрировано в сроки от 2 до 57 месяцев после завершения лечения. Медианное значение составило 21 (10; 40) мес. В группе 1 (ЛТ) этот показатель составил 13 (4; 30) мес., в группе 2 (ХЛ) – 32 (16; 37) мес., в группе 3 (ДО) – 20 (10; 46) мес. Доля наблюдений с развитием рецидива в течение первого года составила 42% в группе 1, 21% – в группе 2, 26% – в группе 3. Однако различие по времени развития рецидива РК в группах пациентов не является статистически значимым ($p=0,290$).

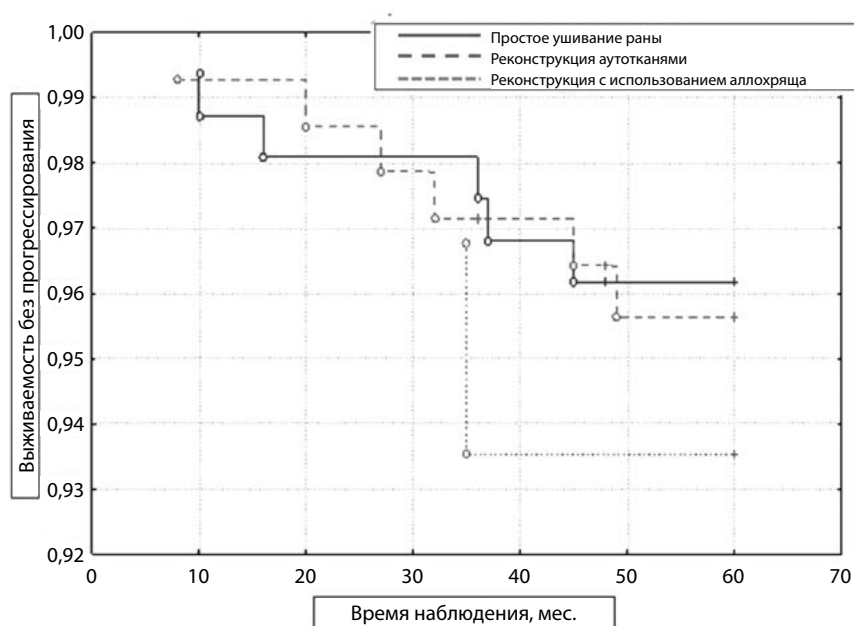


Рис. 2. Кривые ВБП в зависимости от варианта ХЛ РК носа

Fig. 2. Progression free survival curves depending on surgical option for nasal cutaneous carcinoma

Варианты устранения пострезекционного дефекта в нашем материале распределились следующим образом: простое ушивание раны – 157 случаев (47,9%), пластическое замещение с использованием аутоклет – 140 (42,7%), пластическое замещение с использованием аллогенных материалов – 31 (9,5%). Кривые ВБП при использовании различных вариантов ХЛ РК НН представлены на рис. 2.

Уровень 5-летней ВБП среди пациентов, которым выполнено простое ушивание раны, составил 96,2% (SE 0,02%). Этот показатель наиболее высокий среди сравниваемых вариантов. ВБП после пластического замещения дефекта аутоклетами составила 95,7% (SE 0,02%), а при реконструкции с имплантацией хрящевого аллогraftа – 93,5% (SE 0,04%). Кривые выживаемости Каплана – Мейера не демонстрируют статистически значимого различия при разных вариантах хирургического лечения ($p_{\text{Log-Rank}}=0,810$). Следует отметить, что пластическое замещение дефекта приходилось выполнять при большем горизонтальном размере дефекта и, соответственно, более высокой вероятности рецидива РК. Имплантация хрящевого аллогraftа была методом выбора при дефектах с вовлечением субдермальных тканей НН, что также является неблагоприятным фактором.

Интраоперационное гистологическое исследование краев раны при ХЛ было выполнено в 34 случаях. Мы прибегали к этому методу контроля радикальности при удалении РК стадии T_2 и T_3 , наличии рецидива после ранее проведенного ХЛ или ЛТ, опухоли с нечеткими краями. Иссечение выполняли с захватом не менее 0,5 см визуально здоровой кожи. Опухолевый рост в исследованных краях (показан на рис. 3) был выявлен в 5 наблюдениях, 15% от числа выполненных исследований.

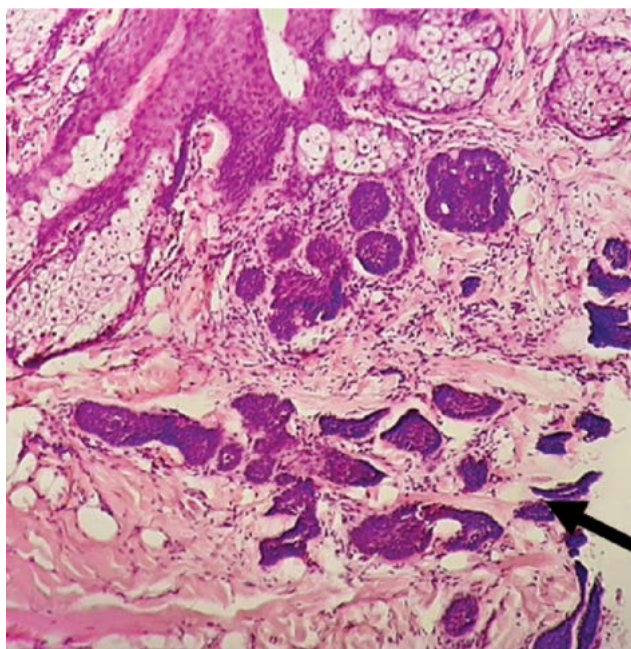


Рис. 3. Комплексы БКР (указано стрелкой) в крае раны после иссечения опухоли с захватом 5 мм визуально интактной кожи. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: объектив 10х, окуляр 10х
Fig. 3. Basal cell carcinoma growth (arrowed) at the wound margin after excision of the tumor taking off 5 mm of intact skin. Staining: hematoxylin & eosin. Magnification: objective 10x, eyepiece 10x

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследованном материале 5-летняя ВБП была достигнута в более 90% случаев. Полученные показатели для каждого из методов лечения в целом соответствуют публикуемым данным других авторов [13–15]. Для лечения РК НН чаще использовали ДО и хирургический метод, соответственно 42,5% и 41,5% от всех случаев. Можно предполагать, что более редкий выбор ЛТ (16,0%) обусловлен техническими и логистическими сложностями, а также риском выраженных поздних лучевых повреждений с учетом анатомического строения НН [16].

Онкологическая эффективность ХЛ по сравнению с ДО была ожидаемо выше. Безусловно, ножевое иссечение обеспечивает более надежную эрадикацию опухолевого субстрата по сравнению с методами деструкции. Однако пострезекционные дефекты кожи носа, особенно дистальной локализации, требуют достаточно сложных реконструктивных мероприятий [6, 9]. В нашем исследовании частота их использования составила 52,2% от всех случаев ХЛ, что свидетельствует о важности реконструктивного этапа при хирургии РК НН. С другой стороны, подтверждается актуальность методов лечения с минимальной травмой и в целом невысоким риском рецидива. В нашем исследовании получен относительно высокий уровень ВБП для ДО ($84,8 \pm 2,0\%$). Эти методы сохраняют свое значение в качестве альтернативы хирургическому методу у пациентов с невысокой ожидаемой продолжительностью

жизни и ограниченной возможностью оперативного вмешательства. Частота рецидивов может быть снижена путем более строгого учета клинических и морфологических параметров опухоли при назначении ДО. Дополнительным аргументом может быть отсутствие ограничений для последующего ножевого иссечения рецидивной опухоли: ДО не вызывает микроциркуляторных нарушений в окружающих тканях и не повышает риск осложнений при последующих реконструктивных операциях [17]. ЛТ требует больше затрат времени и материальных ресурсов по сравнению с деструкцией опухоли. Если после облучения развивается рецидив РК, то выполнение операции связано с более высоким риском осложнений. Сопоставимая онкологическая эффективность ЛТ и ДО в нашем материале может быть основанием для предпочтения менее инвазивной деструкции в отношении небольших поверхностных карцином.

Сравнение ВБП при ХЛ и ЛТ также показало большую эффективность хирургического метода. Можно констатировать, что с онкологической точки зрения ХЛ должно быть приоритетным методом при РК НН несмотря на сложное строение, косметическую и функциональную значимость анатомической единицы.

Более короткий период ремиссии после лечения РК может быть обусловлен тем, что эрадикация опухолевого субстрата была неполной. Появление рецидива в ранние сроки увеличивает затраты на лечение и может негативно влиять на качество жизни пациента. В нашем материале время возникновения рецидива в группах было сопоставимым. Можно констатировать, что при ножевом иссечении и деструкции опухоли рецидивы в течение первого года после лечения развивались реже (21 и 26% случаев соответственно), чем при облучении (42%). Возможно, ХЛ и ДО обеспечивают более полноценную эрадикацию опухоли по сравнению ЛТ, и для более корректного сравнения требуется большее число наблюдений.

Сопоставление онкологической эффективности в зависимости от варианта закрытия пострезекционной раны актуально с учетом сложности устранения приобретенных дефектов НН. Стремление облегчить восстановление НН может приводить к снижению онкологического радикализма при ХЛ [7, 14]. С другой стороны, свободное владение техникой реконструкции носа после удаления карциномы кожи позволяет расширять площадь и глубину иссекаемых тканей с учетом критериев радикализма. Отсутствие статистически значимого различия в ВБП при использовании разных вариантов устранения дефекта свидетельствует об одинаковой онкологической эффективности ХЛ РК независимо от способа реконструкции НН. В том числе имплантация хрящевых аллографтов не привела к снижению онкологических результатов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пятилетняя ВБП при лучевой терапии РК НН составила 90,5% (SE 2,6%), при хирургическом лечении – 95,7% (SE 1,1%), при деструкции опухоли – 84,8% (SE 2,0%). Уровень ВБП при ХЛ статистически значимо выше по сравнению с ЛТ ($p_{\text{Log-Rank}}=0,030$) и по сравнению с ДО ($p_{\text{Log-Rank}}<0,001$); ВБП при ЛТ и при ДО не имела статистически значимого различия ($p_{\text{Log-Rank}}=0,131$). Время развития рецидива РК НН после ЛТ составило 19 (7; 30) мес., после ХЛ – 34 (16; 37) мес., после ДО – 21 (12; 46) мес. Не отмечено статистически значимого различия по времени развития рецидива в зависимости от метода лечения ($p=0,290$). Уровень ВБП не имел статистически значимого различия



($p_{\text{Log-Rank}}=0,810$) в зависимости от варианта устранения дефекта после иссечения РК НН: простое ушивание раны (96,2% (SE 0,02%)), пластическое замещение аутоклетками (95,7% (SE 0,02%)), реконструкция с имплантацией хрящевого аллогraftа (93,5% (SE 0,04%)).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Okeanov A. *Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Register for 2010–2019*. Minsk: RNPC OMR named after N.N. Alexandrov, 2020. 298 p. (in Russian)
2. Rubin A.I., Chen E.H., Ratner D. Basal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353:2262–2269. doi: 10.1056/NEJMr044151.
3. Choi J.H., Kim Y.J., Kim H. Distribution of Basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma by facial esthetic unit. *Arch Plast Surg*. 2013;40(4):387–391. doi: 10.5999/aps.2013.40.4.387.
4. Mendez B.M., Thornton J.F. Current Basal and Squamous Cell Skin Cancer Management. *Plast Reconstr Surg*. 2018;42(3):373e–387e. doi: 10.1097/PRS.00000000000004696.
5. Griffin L.L., Ali F.R., Lear J.T. Non-melanoma skin cancer. *Clinical Medicine*. 2016;16(1):62–65. doi: 10.7861/clinmedicine.16-1-62.
6. Wollina U., Bennewitz A., Langner D. Basal cell carcinoma of the outer nose: overview on surgical techniques and analysis of 312 patients. *J Cutan Aesthet Surg*. 2016;7(3):143–150. doi: 10.4103/0974-2077.146660.
7. Rogalski C., Kauer F., Simon J.C. Meta-analysis of published data on incompletely excised basal cell carcinomas of the ear and nose with introduction of an innovative treatment strategy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(2):118–126. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.06197.x
8. Ferry A.M., Sarraimi S.M., Hollier P.C. Treatment of Non-melanoma Skin Cancers in the Absence of Mohs Micrographic Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8(12):e3300. doi: 10.1097/GOX.00000000000003300.
9. Halani S.H., Ma C., Pierce J. Nasal Reconstruction after Mohs Cancer Resection: Lessons Learned from 2553 Consecutive Cases. *Plast Reconstr Surg*. 2021;148(1):171–182. doi: 10.1097/PRS.00000000000008098.
10. Ivanov S., Shlyaga I. The reconstruction of external nasal full-thickness defects with plastic materials using allograft cartilage. *Health and Ecology Issues*. 2016;2(48):99–104.
11. Landsbury L., Bath-Hextall F., Perkins W. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ*. 2013;347:f6153. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.f6153.
12. Firnhaber J.M. Diagnosis and treatment of Basal cell and squamous cell carcinoma. *Am Fam Physician*. 2012;86(2):161–168.
13. Chren M.M., Linos E., Torres J.S. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(5):1188–1196. doi: https://doi.org/10.1038/jid.2012.403.
14. Walker P., Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment. *Australasian Journal of Dermatology*. 2006;47:1–12. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2006.00216.x
15. Drucker A.M., Adam G.P., Rofeberg V. Treatments of Primary Basal Cell Carcinoma of the Skin. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(7):456–466. doi: 10.7326/M18-0678.
16. Smith V., Walton S. Treatment of facial Basal cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer*. 2011;2011:380371. doi: 10.1155/2011/380371.
17. Wu S.S., Patel V., Oladeji T. Development of a Risk Prediction Model for Complications Following Forehead Flaps for Nasal and Periorbital Reconstruction. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2023;34(1):362–367. doi: 10.1097/SCS.00000000000009030.