

Lokálna liečba bazocelulárneho karcinómu – súčasný stav a nové perspektívy

Paula Ďuríková

Dermatovenerologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

Bazocelulárny karcinóm je jednou z celosvetovo najčastejšie sa vyskytujúcich malignít. V indikácii lokálnej liečby bazocelulárneho karcinómu zohráva centrálnu úlohu imiquimod a fotodynamická terapia. Uvedené modalitý sú rezervované pre superficiálne nízkorizikové podtypy, čo významne redukuje mieru ich využiteľnosti v klinickej praxi. S úmyslom preklenutia súčasných limitácií prebieha v oblasti lokálnej liečby bazocelulárneho karcinómu rozsiahly výskum. Predkladaný prehľad stručne sumarizuje aktuálne terapeutické možnosti, ich obmedzenia a príklady nových prístupov v liečbe tohto vysoko prevalentného ochorenia.

Kľúčové slová: bazocelulárny karcinóm, imiquimod, nanočastice, patidegib, vismodegib.

Topical treatment of basal cell carcinoma – current state and future perspectives

Basal cell carcinoma is one of the most common malignancies worldwide. In the indication of topical treatment of basal cell carcinoma, imiquimod and photodynamic therapy play a central role. These modalities are reserved for low-risk superficial subtypes, which reduces their degree of applicability in clinical practice. With the intention of overcoming current limitations, extensive research is conducted in the field of topical treatment of basal cell carcinoma. This article briefly summarizes the current therapeutic modalities, their limitations, and examples of new approaches in the treatment of this highly prevalent disease.

Key words: basal cell carcinoma, imiquimod, nanoparticles, patidegib, vismodegib.

Úvod

Bazocelulárny karcinóm (BCC) patrí medzi celosvetovo najčastejšie sa vyskytujúce malignity. V dôsledku starnutia populácie a zvýšenia expozície UV žiareniu je incidencia BCC konštantne na vzostupe (1). Aj keď je len zriedkavo príčinou zvýšenej mortality, pri progresii bez liečby môže byť dôvodom signifikantnej morbidity vedúcej k rozsiahlej lokálnej deštrukcii tkaniva a mutilácii (2).

Incidencia BCC sa s vekom zvyšuje (3). Analýza vplyvu chirurgického manažmentu cervikofaciálnych BCC na kvalitu života pacientov demonštrovala významnú negatívnu asociáciu chirurgickej intervencie na celkové zdravie, fyzický stav, mentálne zdravie a sociálne funkcie najmä v subpopulácii pacientov

vo veku nad 65 rokov (4). Tieto skutočnosti ilustrujú esenciálny význam nových efektívnych neinvazívnych modalít v liečbe BCC. Lokálna aplikácia antineoplastických látok je jednoduchá a účinná metóda znižujúca riziko systémovej toxicity, maximalizujúca terapeutický benefit liečiva. Z dôvodu limitovaného rozsahu sa príspevok nezaobrá lokálne deštruktívnymi modalitami, ktoré sa využívajú predovšetkým v terapii ľahko liečiteľných BCC (5).

Súčasný stav lokálnej farmakoterapie BCC

Podľa aktuálnych terapeutických odporúčaní Americkej asociácie dermatovenerológie (AAD) je lokálna liečba rezervovaná

pre malé, nízkorizikové BCC v prípade, keď chirurgická excízia nie je vhodná alebo ju pacient odmietne. Nízkorizikové BCC sú podľa odporúčaní AAD primárne ostro ohraničené nádory veľké do 10 mm v stredne rizikových oblastiach a do 20 mm v nízkorizikových oblastiach u imunokompetentných pacientov. BCC, ktoré sú väčšie, recidivujúce, neostro ohraničené, u imunokompromitovaných pacientov, v oblastiach predchádzajúcej rádioterapie a vo vysokorizikových anatomických lokalizáciách (centrofaciálna, periorbitálna, periaurikulárna, mandibulárna, temporálna, genitálna, palmoplantárna lokalizácia a oblasť nosa a pier), sú na základe klinických charakteristík automaticky hodnotené ako vysokorizikové. Lokálna liečba však nie je limitovaná

iba klinicky hodnotenou rizikovosťou BCC, ale aj jeho hrúbkou (podľa zvolenej modality). Dostupné dáta ukazujú, že lokálna liečba je o 10 % až 20 % menej efektívna ako chirurgická excízia (5).

Prvým príkladom lokálnej liečby BCC je imiquimod. Tento lokálny agonista toll-like receptorov je imunomodulátor schválený na liečbu superficiálneho BCC, ktorý svoj efekt sprostredkuje indukciou T-helper 1 dominantnej protinádorovej imunity. V praxi sa používajú rôzne aplikačné režimy vrátane aplikácie dvakrát denne, jedenkrát denne, každý druhý deň, s oklúziou alebo bez nej v liečebných cykloch v rozsahu od 6 do 16 týždňov (5). Najčastejšie využívanou schémou schválenou v Európskej únii, ako aj v Spojených štátoch amerických je aplikácia päťkrát týždenne počas 6–12 týždňov. Nežiaduce účinky spojené s lokálnou liečbou zahŕňajú erytém, edém, erózie, chrasty, vezikuly, svrbenie a príležitostne pocity brnenia. Závažnosť týchto účinkov má vysokú mieru interindividuálnej variability a môže významne obmedziť compliance pacienta. V prípadoch superficiálneho BCC v nízkorizikových lokalitách sa uvádzaná miera klinického a histologického vyliečenia v troj- až dvanásťmesačnej sledovanej perióde pohybuje od 60 % do 80 % v dobre navrhnutých randomizovaných kontrolovaných štúdiách (6). Kazuistické dáta naznačujú, že lokálny imiquimod nachádza využitie aj ako adjuvantná alebo neoadjuvantná liečba k chirurgickému riešeniu vysokorizikových BCC (7). Randomizované kontrolované štúdie demonštrujú superioritu imiquimodu nad 5-fluorou-

racilom (5-FU) a porovnateľnosť jeho účinku s fotodynamickou terapiou (PDT). Limitom liečby imiquimodom je hrúbka nádoru. Pri analýze miery lokálnej rekurencie BCC po šesťtýždňovej liečbe imiquimodom s aplikáciou päťkrát týždenne bola miera rekurencie nádorov hrubších ako 0,4 mm 58 %, zatiaľ čo pri nádoroch tenších ako 0,4 mm nebol hlásený žiaden prípad recidívy (8).

V prospech lokálnej monoterapie superficiálneho BCC lokálnym 5-FU existuje v porovnaní s imiquimodom menej dôkazov. Liečebný režim zahŕňa aplikáciu dvakrát denne počas 3 až 6 týždňov. Nežiaduce účinky sú podobné ako pri imiquimode a zahŕňajú erytém, opuch, chrasty, erózie, vrede a eschary (9). Perkutánnu penetráciu 5-FU len do hĺbky 1 mm je dôležitým limitujúcim faktorom efektivity (10). Aktuálne terapeutické odporúčania AAD svedčia proti monoterapii BCC 5-FU pre nedostatok dôkazov o jeho efektívite a bezpečnosti (11).

Ďalšou modalitou v lokálnej liečbe BCC je fotodynamická terapia (PDT). Pri PDT sa využíva vlastnosť selektívnej koncentrácie fotosenzitizujúcej látky v neoplastických bunkách. Energia svetelného zdroja so špecifickou vlnovou dĺžkou pohltená fotosenzitizérom (5-aminolevulová kyselina 5-ALA PDT alebo metylaminolevulinát MAL-PDT) je emitovaná do okolitého tkaniva s následným vznikom reaktívnych metabolitov kyslíka s cytotoxickým efektom (12). Zvyčajne sa vykonáva jeden liečebný cyklus, ale v prípade potreby je možné PDT opakovať jeden týždeň po prvej aplikácii. Päťročná miera lokálnej recidívy pri PDT superficiálneho BCC je 29,3 % pre ALA-PDT a 23,5 % pre MAL-PDT (12). Monoterapia PDT sa neodporúča pre nodulárny BCC a pre vysokorizikové podtypy BCC z dôvodu nedostatočnej efektivity. Limitom tohto typu liečby je predovšetkým hĺbka penetrácie prekursora, ako aj aktivačného žiarenia, ktorá nedosahuje kritickú hranicu nevyhnutnú pre jej účinnosť (13).

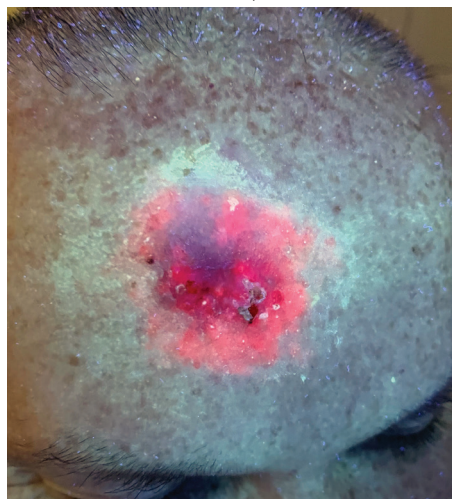
Nové perspektívy lokálnej liečby BCC

Medzi moderné farmakoterapeutické prístupy využívané v liečbe BCC patrí použitie lokálnych inhibítorov sonic hedgehog signalizácie. Hedgehog signalizácia zahŕňa gény sonic, indian desert, PTCH1 a PTCH2, GLI1, GLI2 a GLI3. Táto dráha zodpovedá za prolifera-

ciáciu buniek viacerých tkanív. V prípade BCC spôsobuje aktivovaný gén smoothened (SMO) v dôsledku genetických mutácií stratu negatívnej autoregulácie a následnú proliferáciu a diferenciáciu buniek. Hedgehog inhibítory sa viažu na SMO receptor, čím zamedzujú jeho aktivačnému pôsobeniu (14). Vismodegib je systémové liečivo schválené americkou Food and Drug Administration (FDA) inhibujúce hedgehog signálnu dráhu (15). Aberantná aktivácia tejto dráhy bola zistená pri rôznych typoch rakoviny vrátane BCC, rakoviny prsníka, rakoviny pľúc a ďalších (16). Aktuálne je perorálna liečba vismodegibom indikovaná pri lokálne pokročilých a metastatických BCC (17). Perorálna liečba vismodegibom je limitovaná najmä výskytom systémových nežiaducich účinkov, medzi ktoré patria napr. svalové kŕče, ageúzia/dysgeúzia, alopecia, strata hmotnosti a asténia (18).

Patidegib je ďalší predstaviteľ skupiny hedgehog inhibítorov. Ako jediný z tejto skupiny je určený na lokálnu aplikáciu. V súčasnosti sú dostupné dáta z klinického skúšania fázy II. Ide o multicentrickú dvojito zaslepenú randomizovanú vehikulom kontrolovanú klinickú štúdiu hodnotiacu efektivitu tejto formulácie u pacientov s Gorlinovým syndrómom. Gorlinov syndróm je autozomálne dominantné genetické ochorenie charakterizované početnými BCC, ktoré vznikajú už v detstve. Asociované je aj so skeletálnymi, oftalmologickými a neurologickými abnormalitami. Spôsobený je práve mutáciami v signalizačnej dráhe sonic hedgehog. Dvadsaťtýždňová terapia s aplikáciou 2 % alebo 4 % gélu dvakrát denne demonštrovala 51,29 % redukciu počtu BCC pri použití 2 % gélu a 26,63 % redukciu počtu BCC pri použití 4 % koncentrácie (19). Príčina nepriamej závislosti koncentrácie a efektivity liečiva nebola doposiaľ opísaná. V súčasnosti prebiehajú 2 štúdie fázy III hodnotiace efekt 2 % gélu s patidegibom (19, 20). Bezpečnosť lokálneho patidegibu bola tak tiež potvrdená, na rozdiel od systémových hedgehog inhibítorov sa pri lokálnej aplikácii nezistili žiadne z opísaných systémových nežiaducich účinkov. Patidegib demonštruje aj výnimočnú mieru lokálnej tolerability. V súčasnosti FDA udelila označenie „Orphan Drug and Breakthrough Therapy“ pre lokálny patidegib u pacientov s Gorlinovým synd-

Obr. 1. MAL-PDT – confirmácia absorpcie fotosenzitizéra Woodovou lampou



rómom (21). Vhodný je aj na liečbu pacientov s nesyndrómovými viacpočetnými BCC, ako aj u pacientov vo vyššom veku ohrozených polypragmáziou, u ktorých by pri použití systémových hedgehog inhibítorov hrozilo zvýšenie rizika nežiaducich účinkov (22).

Limitom liečby hedgehog inhibítormi je rezistencia BCC, ktorá je relatívne častá a vzniká v dôsledku genetických mutácií na úrovni génu SMO G497W. Strata účinku po iniciálnej terapeutickojej odpovedi vzniká v dôsledku získanej mutácie v géne PTCH alebo SMO D473Y, ktorá vedie k zmene štruktúry cieľového proteínu. Tieto mechanizmy rezistencie boli opísané zatiaľ len pri liečbe vismodegibom (14).

Ďalším moderným farmakoterapeutickým prístupom v liečbe BCC je využitie nanotechnológií. Nanomateriály majú významný potenciál využitia v dermatoonkológii, keďže na rozdiel od konvenčných modalít umožňujú precízne zacielenie účinku liečiva na konkrétnu štruktúru, zvyšujú efektivitu vychytávania a znižujú nežiaducu distribúciu aktívnej látky do zdravých tkanív (23).

Lipidové nanočastice majú v porovnaní s ostatnými nanotechnologickými prístupmi výhodu vo výnimočnej miere biokompatibility, keďže môžu byť syntetizované z lipidových materiálov prirodzene sa vyskytujúcich v koži (mastné kyseliny, mono-, di-, triglyceridy, fosfolipidy) (24). Ďalšou výhodou je rozšírenie škály využiteľných aktívnych látok, keďže prípravou lipidovej nanočastice môžeme preklenúť farmakokinetické limity použitia zle solubilných liečiv, ochrániť fyziologicky degradovateľné látky a kontrolovať ich uvoľňovanie (25). Jedným z aktuálne skúmaných lipidových nanočasticových systémov v liečbe BCC sú ultradeformovateľné lipozómy s vismodegibom, získané z fosfatidylcholínu a cholátu sodného. Tento systém bol vyvinutý s cieľom efektívnejšie zacieliť terapeutický efekt a minimalizáciu rizík súvisiacich so systémovou expozíciou hedgehog inhibítormi. V štúdií realizovanej Calien-

et al. (26) bola pri použití diskov s transdermálne aplikovanými ultradeformovateľnými lipozómami s vismodegibom leziózná koncentrácia liečiva až 8,4 µg/ml. V porovnaní s vyššie uvedeným má 150 mg denná perorálna dávka vismodegibu za následok lezióznú koncentráciu liečiva približne 3 µg/ml. Na zvýšenie lezióznosti dostupnosti aktívnej látky, ako aj na zníženie rizika systémovej toxicity sa lokálny lipozomálny vismodegib javí ako efektívna alternatíva k perorálnemu podaniu liečiva (26).

Ďalším príkladom využitia lipidových nanočastíc v liečbe BCC je použitie nanoemulzného gélu 5-ALA (BF-200 ALA) pri PDT BCC. Účinnosť PDT je primárne limitovaná absorpciou/penetráciou fotosenzitizéra a tvorbou ROS. Klasické fotosenzitizéry sú hydrofóbne, efektom nespecifické a majú nízky absorpčný potenciál, čím obmedzujú klinickú využiteľnosť tejto metódy pri nodulárnom BCC. Nanoemulzné zloženie BF-200 ALA indukuje dva až päťkrát vyššiu produkciu fotosenzitizéra protoporfirín 9 v epiderme v porovnaní s konvenčne používaným krémom s 20% kyselinou 5-aminolevulovou (27). V komparatívnej štúdii porovnávajúcej konvenčne používanú MAL-PDT a BF-200 ALA v liečbe neagresívneho BCC demonštrovala nanoemulzia vysokú účinnosť, nízku mieru recidívy po 1 roku a dobrú tolerabilitu s preukázanou non-inferiornou oproti MAL-PDT (27).

Unikátne farmakokinetické vlastnosti lipidových nanočastíc majú však aj potenciálne riziká. Po intracelulárnej absorpcii (napr. endocytózou) môžu byť lipidové nanočastice intracelulárne skladované aj niekoľko mesiacov, preto so sebou nesú doposiaľ neznáme riziká chronickej toxicity (28, 29). Ďalším aktuálnym limitom použitia nanočastíc v liečbe BCC je ich nízka dostupnosť limitovaná výlučne na špecializované pracoviská, ako aj ich vysoká cena.

Diskusia

Príspevok poskytuje rýchly prehľad v súčasnosti používaných lokálne apliko-

vaných liečiv, ako aj príklady potenciálnych nových možností v liečbe bazocelulárneho karcinómu. V indikácii lokálnej liečby BCC zohráva aktuálne centrálnu úlohu imiquimod, 5-ALA PDT alebo MAL-PDT. Lokálna liečba BCC má viaceré výhody oproti konvenčnej chirurgickej intervencii, avšak pre limitovanú efektivitu je akceptovaná výlučne pri malých, nízkorizikových BCC v prípade, keď je chirurgická excízia nevhodná alebo ju pacient odmietne. Dôležitým limitom lokálnej liečby BCC významne znižujúcim jej efektivitu je hrúbka nádoru (30, 31). Nodulárny BCC sa vyskytuje v 60–80% všetkých prípadoch. Tento podtyp sa najčastejšie vyskytuje v cervikokraniálnej lokalizácii, ktorá je z hľadiska lokálnej liečby najkritickejšia (32). Vyššie uvedené skutočnosti významne redukujú využiteľnosť v súčasnosti dostupných modalít. Lokálne formulácie založené na princípe nanočastíc majú potenciál preklenúť farmakokinetické limity lokálnej liečby. Ďalším dôležitým limitom je profil lokálnej tolerability uvedených liečiv. Patidegib je príkladom liečiva priamo antagonistujúceho centrálny patomechanizmus tumorigenézy pri BCC. Týmto vysoko špecifickým pôsobením redukuje mieru lokálnych nežiaducich účinkov, ktoré bývajú hlavnou príčinou nízkej compliance pacientov.

Záver

BCC je jednou z celosvetovo najčastejšie vyskytujúcich sa malignít. V jeho liečbe aktuálne dominuje kompletná chirurgická excízia. Rozsiahle chirurgické výkony v špecifických subpopuláciách pacientov a v kozmeticky kritických lokalitách majú významný negatívny dopad na viaceré ukazovatele kvality života pacientov. Lokálna farmakoterapia je jednoduchá, účinná a znižuje riziko systémovej toxicity liečiv. Jej súčasným limitom je miera efektivity, ako aj lokálne nežiaduce účinky. Nové prístupy opísané v príspevku predstavujú sľubné príklady sofistikovaného použitia najnovších vedeckých poznatkov v riešení každodenných dilem klinika.

LITERATÚRA

1. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(2):303-317.
2. Seidl-Philipp M, Frischhut N, Höllweger N, et al. Known and new facts on basal cell carcinoma. *JDDG: Journal der Deut-*

- schen Dermatologischen Gesellschaft. 2021;19(7):1021-1041.
3. Kilinc AN. Early-onset basal cell carcinoma; wide case series at a single tertiary center in Middle Anatolia. *Northern Clinics of Istanbul*. 2022;9(3):261-265.
4. Stundys D, Ulianskaite G, Stundiene I, et al. The quality of

- life in surgically treated head and neck basal cell carcinoma patients: A comprehensive review. *Cancers*. 2023;15(3):801.
5. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(3):540-559.

6. Geisse J, Caro I, Lindholm J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: Results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50(5):722-733.
7. Roldán-Marín R, Toussaint-Caire S. Imiquimod 5% as adjuvant therapy for incompletely excised infiltrative nodular basal cell carcinoma and dermoscopy to monitor treatment response. *Dermatology and Therapy*. 2015;5(4):265-272.
8. McKay KM, Sambrano BL, Fox PS, et al. Thickness of superficial basal cell carcinoma (SBCC) predicts imiquimod efficacy: A proposal for a thickness-based definition of SBCC. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(3):549-554.
9. Roozeboom MH, Arits AHM, Nelemans PJ, et al. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *British Journal of Dermatology*. 2012;167(4):733-756.
10. Sharquie KE, Noaimi AA. Basal cell carcinoma: Topical therapy versus surgical treatment. *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery*. 2012;16(2):41-51.
11. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(3):540-559.
12. van Delft LCJ, Nelemans PJ, Kessels JPHM, et al. Long-term efficacy of photodynamic therapy with fractionated 5-aminolevulinic acid 20% versus conventional two-stage topical methyl aminolevulinate for superficial basal-cell carcinoma. *Dermatology*. 2022;238(6):1044-1049.
13. Ceilley RJ, Del Rosso JQ. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *International Journal of Dermatology*. 2006;45(5):489-498.
14. Habashy S, Jafri A, Osman HO, et al. Hedgehog pathway inhibitors: Clinical implications and resistance in the treatment of basal cell carcinoma. *Cureus*. 2021;13(3):13859.
15. Nguyen NM, Cho J. Hedgehog pathway inhibitors as targeted cancer therapy and strategies to overcome drug resistance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1733.
16. Gambini D, Passoni E, Nazzaro G, et al. Basal cell carcinoma and hedgehog pathway inhibitors: Focus on immune response. *Frontiers in Medicine*. 2022;9.
17. Yin VT, Sniegowski M, Esmali B. Indications and limitations of vismodegib for basal cell carcinoma. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132(7):905-906.
18. Cozzani R, Aguila R, Carrizo M, et al. Efficacy and safety profile of vismodegib in a real-world setting cohort of patients with advanced basal cell carcinoma in Argentina. *International Journal of Dermatology*. 2020;59(5):627-632.
19. ClinicalTrials.gov. Trial of Patidegib Gel 2%, 4%, and Vehicle to Decrease the Number of Surgically Eligible Basal Cell Carcinomas in Gorlin Syndrome Patients – Full Text View. [cited 2023 Mar 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02762084>.
20. ClinicalTrials.gov. Clinical Trial of Patidegib Gel 2%, 4%, and Vehicle Applied Once or Twice Daily to Decrease the GLI1 Biomarker in Sporadic Nodular Basal Cell Carcinomas – Full Text View. [cited 2023 Mar 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02828111>.
21. Villani A, Potestio L, Fabbrocini G, et al. New emerging treatment options for advanced basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Advances in Therapy*. 2022;39(3):1164-1178.
22. Verkouteren BJA, Sinx KAE, Reinders MGHC, et al. Update on hedgehog pathway inhibitor therapy for patients with basal cell naevus syndrome or high-frequency basal cell carcinoma. *Acta Dermato-Venereologica*. 2022;102:980.
23. Zeng L, Gowda BH, Ahmed MG, et al. Advancements in nanoparticle-based treatment approaches for skin cancer therapy. *Molecular Cancer*. 2023;22(1).
24. Souto EB, Macedo AS, Dias-Ferreira J, et al. Elastic and ultradeformable liposomes for transdermal delivery of active pharmaceutical ingredients (apis). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(18):9743.
25. Zielińska A, Szalata M, Gorczyński A, et al. Cancer nanopharmaceuticals: Physicochemical characterization and in vitro/in vivo applications. *Cancers*. 2021;13(8):1896.
26. Calienni MN, Febres-Molina C, Llovera RE, et al. Nanoformulation for potential topical delivery of Vismodegib in skin cancer treatment. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;565:108-122.
27. Morton CA, Dominicus R, Radny P, et al. A randomized, multinational, noninferiority, phase III trial to evaluate the safety and efficacy of BF-200 aminolaevulinic acid gel vs. methyl aminolaevulinate cream in the treatment of nonaggressive basal cell carcinoma with photodynamic therapy. *British Journal of Dermatology*. 2018;179(2):309-319.
28. Mohammadpour R, Dobrovolskaia MA, Cheney DL, et al. Subchronic and chronic toxicity evaluation of inorganic nanoparticles for Delivery Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2019;144:112-132.
29. Tang W, Fan W, Lau J, et al. Emerging blood-brain-barrier-crossing nanotechnology for brain cancer theranostics. *Chemical Society Reviews*. 2019;48(11):2967-3014.
30. McKay KM, Sambrano BL, Fox PS, et al. Thickness of superficial basal cell carcinoma (SBCC) predicts imiquimod efficacy: A proposal for a thickness-based definition of SBCC. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(3):549-554.
31. Łasińska I, Zielińska A, Mackiewicz J, et al. Basal cell carcinoma: Pathology, current clinical treatment, and potential use of lipid nanoparticles. *Cancers*. 2022;14(11):2778.
32. Dourmishev LA, Rusinova D, Botev I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian Dermatology Online Journal*. 2013;4(1):12.