

CARCINOMATOZĂ BAZOCELULARĂ LA NIVELUL SCALPULUI, PE RADIODERMITĂ CRONICĂ ATENUATĂ

BASAL CELL CARCINOMATOSIS OF THE SCALP, ON A PATIENT WITH CHRONIC ATTENUATED RADIODERMATITIS

VIRGIL PĂTRAȘCU*, BIANCA ADELA IANCU*

Rezumat

Radiodermita este o consecință nefastă a radioterapiei, ce poate să apară în perioada iradierii (radiodermită acută) sau după câteva luni, uneori chiar ani de la încheierea acesteia, în acest caz fiind vorba despre radiodermită cronică.

În continuare vom prezenta cazul unui pacient cu mai multe carcinoame bazocelulare, apărute pe fondul unei radiodermite cronice atenuate, secundară radioterapiei unei pilomicoze, la vârsta de 6 ani.

Caz clinic

Pacient în vârstă de 59 ani, din mediul urban, s-a spitalizat în clinica de Dermatologie Craiova pentru prezența unor formațiuni tumorale la nivelul scalpului.

Examen dermatologic: În regiunea parietală, se evidențiază 2 plăci eritematoase, infiltrate, ușor elevate, cu descuamare fină și dimensiuni de până la 1 cm. În regiunea occipitală se evidențiază o formațiune tumorală rotundă, bine delimitată, cu diametrul 2 cm, elevată 1 cm, de culoarea tegumentului. În regiunea temporală, pacientul prezintă o formațiune tumorală, bine delimitată, diametru 1/2 cm, ușor elevată, de culoare brună.

Discuții

Radiodermita este o afecțiune a pielii și țesutului subcutanat, determinată de acțiunea locală a radiațiilor ionizante.

Incidența radiodermitei cronice nu este pe deplin cunoscută, dar se estimează că aproximativ 95% dintre pacienții supuși radioterapiei vor prezenta o anumită formă de afectare cutanată.

Summary

Radiodermatitis is a bad consequence of radiotherapy, which may occur during irradiation (acute radiodermatitis) or after several months, sometimes even years after radiotherapy, this being the case chronic radiodermatitis.

In the following, we will present the case of a patient with several basal cell carcinomas, arising from a chronic attenuated radiodermatitis, secondary to radiation treatment received for a pilomycosis, at the age of 6 years.

Clinical case

A 59-year-old urban patient was hospitalized at Craiova Dermatology Clinic for the presence of scalp tumoral formations.

Dermatological examination: In the parietal region, there are 2 erythematous plaques, infiltrated, slightly elevated, with scaly surface and dimensions of up to 1 cm. In the occipital region there is a well-defined rounded tumoral formation with a diameter of 2 cm, elevated 1 cm, with normal skin color. In the temporal region, the patient has a well-defined tumoral formation, 1/2 cm, slightly elevated, of brown color.

Discussions

Radiodermatitis is a condition of the skin and subcutaneous tissue caused by the local action of ionizing radiation.

The incidence of chronic radiodermia is not fully known, but it is estimated that about 95% of patients undergoing radiotherapy will experience some form of cutaneous involvement.

* Departamentul Dermatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova.
Dermatology Department, University of Medicine and Pharmacy of Craiova.

Patogeneza este reprezentată în principal de perturbarea echilibrului dintre citokinele proinflamatorii și cele profibrotice.

Manifestările clinice ale radiodermitei cronice includ telangiectazii, hipo și hiperpigmentări neregulate, atrofie cutanată și cicatrici.

Tratamentul radiodermitei cronice și al carcinoamelor radioinduse este complex, implicând atât metode chirurgicale, cât și metode nechirurgicale, reprezentate de terapie farmacologică, fizioterapie, laserterapie etc.

Concluzii

Radiațiile ionizante administrate în scop terapeutic cresc riscul apariției cancerelor cutanate.

Expunerea la ultraviolete potențează efectul radiațiilor ionizante, crescând riscul de apariție a carcinoamelor cutanate.

Radioterapia utilizată pentru tratamentul pilomicozei în copilărie are efecte indesezirabile pe termen lung, unii pacienți dezvoltând carcinoame bazocelulare la nivelul scalpului.

Timpul scurs între efectuarea radioterapiei și apariția carcinoamelor bazocelulare este în medie de aproximativ 50 de ani la majoritatea cazurilor descrise în literatură.

Cuvinte cheie: carcinomatoză bazocelulară, radiodermită cronică atenuată, tinea capitis, radioterapie, cancer radioinduse.

Intrat în redacție: 23.01.2019

Acceptat: 27.02.2019

Pathogenesis is represented mainly by a disruption of the balance between proinflammatory and profibrotic cytokines.

Clinical manifestations of radiodermatitis include telangiectasias, hypo and hyperpigmentations, cutaneous atrophy and scars.

The treatment of chronic radiodermatitis and radioinduced cutaneous carcinomas is complex, including both surgical and non-surgical methods, the latter being represented by pharmacological therapy, physiotherapy, lasertherapy and so on.

Conclusions

Ionizing radiation treatment increases the risk of skin cancers.

Exposure to ultraviolet potentiates the effect of ionizing radiation, increasing the risk of skin carcinomas.

Radiotherapy used to treat childhood pilomycosis has long-term undesirable effects, some patients developing basal cell carcinomas on the scalp.

The time elapsed between performing radiotherapy and basal cell carcinoma is approximately 50 years for the majority of cases described in the literature.

Key words: basal cell carcinomatosis, attenuated chronic radiodermatitis, tinea capitis, radiotherapy, radioinduced cancers.

Received: 23.01.2019

Accepted: 27.02.2019

Introducere

Radiodermita este o consecință nefastă a radioterapiei, ce poate să apară atât în urma terapiei cancerelor, cât și în urma oricăror altor tratamente ce implică radiațiile ionizante. Simptomele radiodermitei implică durere și semne cutanate (descuamare, ulcerare sau necroză, în forma acută; aspect poikilodermic în forma cronică). Uneori este necesară întreruperea tratamentului. Manifestările clinice lipsesc de regulă în radiodermita cronică atenuată.

Radiodermita poate să apară în perioada iradierii (radiodermită acută) sau după câteva luni, uneori chiar ani de la încheierea acesteia, în acest caz fiind vorba despre radiodermită cronică. [1]

În continuare vom prezenta cazul unui pacient cu mai multe carcinoame bazocelulare, apărute pe fondul unei radiodermite cronice atenuate, secundară radioterapiei unei pilomicoze, la vârsta de 6 ani.

Introduction

Radiodermatitis is a bad consequence of radiotherapy, which can occur as a result of cancer therapy or any other treatments involving ionizing radiation. Symptoms of radiodermatitis involve pain and skin signs (scalling, ulceration or necrosis in acute form, poikilodermic appearance in chronic form). Sometimes it is necessary to stop the treatment. Clinical manifestations are usually absent in attenuated chronic radiodermatitis.

Radiodermatitis may occur during irradiation (acute radiodermatitis) or after several months, sometimes even at the end of it, this being the case of chronic radiodermatitis. [1]

In the following, we will present the case of a patient with several basal cell carcinomas, arising from a chronic attenuated radiodermatitis, secondary to radiation treatment received for a pilomycosis, at the age of 6 years.

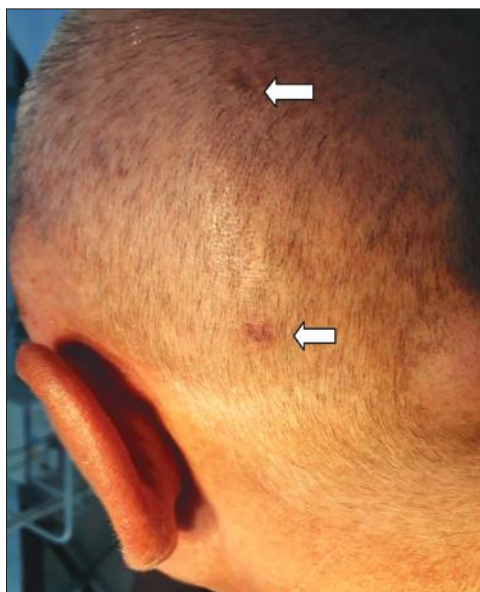


Fig. 1. CBC, forma superficială
Fig. 1. BCC, superficial form



Fig. 2. Neurofibrom
Fig. 2. Neurofibroma

Caz clinic

Pacient în vârstă de 59 ani, din mediul urban, s-a spitalizat în clinica de Dermatologie Craiova pentru prezența unor formațiuni tumorale la nivelul scalpului.

AHC: necunoscute-pacientul nu își cunoaște familia biologică.

APP: Pilomicoză a scalpului la vârsta de 6 ani; două carcinoame bazocelulare la nivelul scalpului, excizate în urmă cu aproximativ 4 luni înainte de prezentarea actuală.

Examen obiectiv: fototip III. Normopondere. Examen clinic pe aparate și sisteme în limite normale, cu ușoare dureri la mobilizarea pasivă a articulațiilor mari și a coloanei vertebrale CDL.

Examen dermatologic: În regiunea parietală, se evidențiază 2 plăci eritematoase, infiltrate, ușor elevate, cu descuamare fină și dimensiuni de până la 1 cm (Fig. 1). În regiunea occipitală se evidențiază o formațiune tumorală rotundă, bine delimitată, cu diametrul 2 cm, elevată 1 cm, de culoarea tegumentului (Fig. 2). În regiunea temporală, pacientul prezintă o formațiune tumorală, bine delimitată, diametru 1,5 cm, ușor elevată, de culoare brună. (Fig. 3)

Istoric: Leziunile cutanate actuale au apărut în urmă cu aproximativ 1 an, de-a lungul timpului

Clinical case

A 59-year-old urban patient was hospitalized at Craiova Dermatology Clinic for the presence of scalp tumoral formations.

Family history: unknown-the patient is not familiar with the biological family.

Personal Pathological history: Scalp pilomycosis at 6 years of age; two basal cell carcinomas on the scalp, surgically removed approximately 4 months before the current presentation.

Clinical Exam: Phototype III. Normal weight. Clinical examination within normal limits, with slight pain on passive mobilization of large joints and cervico-dorso-lumbar spine.

Dermatological examination: In the parietal region, there are 2 erythematous plaques, infiltrated, slightly elevated, with scaly surface and dimensions of up to 1 cm. (Fig.1). In the occipital region there is a well-defined rounded tumoral formation with a diameter of 2 cm, elevated 1 cm, with normal skin color (Figure 2). In the temporal region, the patient has a well-defined tumoral formation, 1,5 cm, slightly elevated, of brown color. (Figure 3)

History: Current skin lesions appeared about 1 year ago, increasing in size over time. Approximately 4 months ago, the patient underwent two other scalp surgeries (Figure 4)

crescând în dimensiuni. În urmă cu aproximativ 4 luni, pacientul a suferit alte 2 intervenții chirurgicale la nivelul scalpului (Fig. 4), pentru excizia a două formațiuni tumorale. Piesele au fost trimise pentru efectuarea examenului histopatologic, care a relevat aspect de carcinom bazocelular adenoid (Fig. 5) și pseudochistic (Fig. 6). În copilărie, la vârsta de 6 ani, pacientul a suferit de pilomicoză, pentru care s-a efectuat radioterapie, perioada de timp dintre efectuarea radioterapiei și apariția primei leziuni la nivelul scalpului fiind de aproximativ 50 de ani.

În cursul spitalizării actuale, s-a practicat excizia celor 4 formațiuni de la nivelul scalpului, piesele fiind trimise pentru efectuarea examenului histopatologic, care a evidențiat pentru leziunile din regiunea parietală aspect de CBC superficial. Formațiunea tumorală din regiunea occipitală a avut structură de neurofibrom, în timp ce pentru leziunea temporală diagnosticul histopatologic a fost de keratoză seboreică.

În urma coroborării datelor clinice și paraclinice, am stabilit diagnosticul de Carcinomatoză bazocelulară la nivelul scalpului, pe radiodermită cronică atenuată.

Evoluția a fost favorabilă, pacientul fiind externat.



Fig. 3. Keratoză seboreică
Fig. 3. Seborrheic Keratosis

for the excision of two tumoral formations. The pieces were sent for the histopathological examination, which revealed the appearance of basal cell adenoid (Fig.5) and pseudocystic (Fig. 6) carcinoma. In childhood, at the age of 6 years, the patient had pilomycosis for which radiotherapy was performed, the time period between radiotherapy and the occurrence of the first lesion on the scalp being about 50 years.

During the current hospitalization, the excision of the four formations of the scalp was performed, the parts being sent for the histopathological examination, which revealed the appearance of superficial CBC for the parietal lesions. The tumoral formation in the occipital region had a neurofibroma structure, while for temporal lesion the histopathological diagnosis was seborrheic keratosis.

Following the corroboration of clinical and paraclinical data, we established the diagnosis of basal cell carcinomatosis of the scalp, on a patient with chronic attenuated radiodermatitis.

Evolution was favorable and the patient was discharged.

Discussions

Radiodermatitis is a condition of the skin and subcutaneous tissue caused by the local action of ionizing radiation. The specificity of the skin



Fig. 4. Cicatrici post excizie a două CBC
Fig. 4. Post-surgical excision scars after two BCC

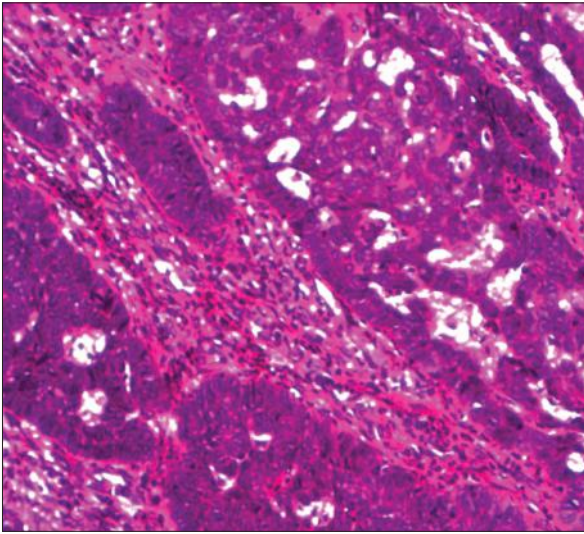


Fig. 5. CBC adenoid, aspect histopatologic
Fig. 5. Adenoid BCC, histopathological aspect

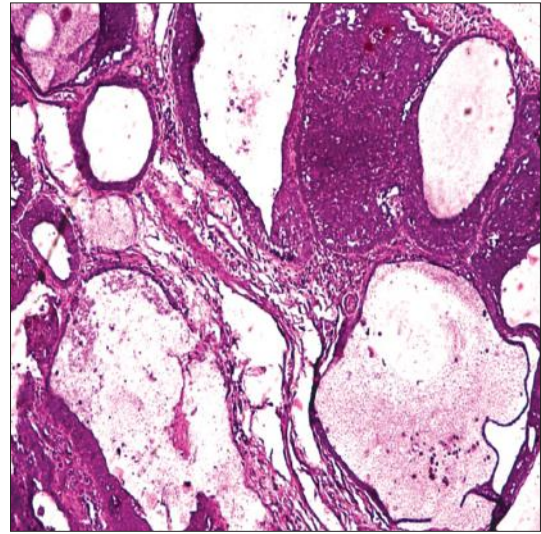


Fig. 6 - CBC pseudochoistic, aspect histopatologic
Fig. 6- Pseudocystic BCC, histopathological aspect

Discuții

Radiodermita este o afecțiune a pielii și țesutului subcutanat, determinată de acțiunea locală a radiațiilor ionizante. Particularitatea organului cutanat este aceea de continuă regenerare, ceea ce face ca pielea să fie sensibilă în mod particular la acțiunea radiațiilor. În țesutul sănătos, nesupus radiațiilor, există un echilibru perfect între producția de noi celule și apoptoza celulară, echilibru care este perturbat în urma acțiunii radiațiilor ionizante, determinând astfel apariția radiodermitei și a cancerelor cutanate radio-induse.

Radiodermita cronică este caracterizată printr-o perioadă lungă de timp între radioterapie și apariția primelor leziuni cutanate. Perioada de latență este, de obicei, cuprinsă între câteva luni și câțiva ani, fiind însă raportate numeroase cazuri de pacienți cu radiodermită cronică apărută după 50 de ani de la radioterapie. Frecvența și severitatea au fost corelate cu doza totală (>50 Gy la nivelul pielii). Apariția radiodermitei a fost de asemenea observată mai frecvent după tratamente efectuate la intervale scurte, în doze limitate și pe suprafețe cutanate întinse.

Factorii externi care influențează negativ evoluția radiodermitei sunt reprezentați de traumatisme repetate, ultraviolete și continuarea expunerii la radiații ionizante.[2]

organ is that of continuous regeneration, which makes the skin particularly sensitive to the action of radiation. In healthy, non-irradiated tissue, there is a perfect balance between new cell production and cellular apoptosis, a balance that is disturbed by the action of ionizing radiation, thus resulting in radiodermatitis and radio-induced skin cancers.

Chronic radiodermatitis is characterized by a long period of time between radiotherapy and the appearance of the first skin lesions. The latency period is usually between a few months and a few years, but many cases of patients with chronic radiodermatitis occur 50 years after the radiotherapy was performed. Frequency and severity were correlated to the total dose (> 50 Gy on the skin). The occurrence of radiodermatitis was also observed more frequently after treatments at short intervals, with limited doses but on large skin areas.

External factors that negatively influence the evolution of radiodermatitis are repeated trauma, ultraviolet radiations, and continued exposure to ionizing radiation. [2]

The incidence of chronic radiodermia is not fully known, but it is estimated that about 95% of patients undergoing radiotherapy will experience some form of cutaneous involvement.

Pathogenesis is represented mainly by a disruption of the balance between proin-

Incidența radiodermitei cronice nu este pe deplin cunoscută, dar se estimează că aproximativ 95% dintre pacienții supuși radioterapiei vor prezenta o anumită formă de afectare cutanată.

Patogeneza este reprezentată în principal de perturbarea echilibrului dintre citokinele proinflamatorii și cele profibrotice, categorie din care fac parte TNF α , IL-6, IL-1, factorul TGF β , PDGF și factorul de creștere a țesutului conjunctiv. TNF α , IL-1 și IL-6 sunt citokine proinflamatorii, în timp ce TGF β și PDGF activează fibroblastele și induc sinteza de proteine extracelulare și metalloproteinaze, promovând astfel fibroza. [3]

Perturbarea acestui echilibru debutează după iradiere și se poate întinde pe parcursul mai multor ani.

Radiațiile determină lezarea endoteliului vascular pe suprafața iradiată, rezultând alterarea vascularizației și reducerea perfuziei sanguine în teritoriul interesat. Acest fenomen, coroborat cu acțiunea PDGF, pare să aibă un rol important în apariția telangiectaziilor.

Persistența inflamației și secreția continuă a citokinelor proinflamatorii par să determine alte manifestări clinice întâlnite în radiodermita cronică, precum atrofia cutanată sau necroza. [4]

Radiațiile ionizante, prin alterările subletale și mutațiile la nivelul celulelor iradiate, pot determina cancerizarea acestora.

Țintele radiațiilor ionizante sunt în special celulele de la nivelul stratului bazal și stratului spinos. Celelalte celule de la nivelul epidermului sunt mult mai rezistente, fiind mai puțin afectate de radiațiile ionizante.

Modurile prin care radiațiile ionizante acționează asupra celulelor și țesuturilor sunt următoarele:

- apoptoza indusă de hiperexpresia p53, ceea ce determină moartea celulară rapidă;
- inhibiția mitozei, ceea ce determină moarte celulară tardivă;
- mutații și aberații cromozomiale cu alterarea genelor tumorsupreroase sau a proto-oncogenelor, determinând apariția cancerului. Studii genetice au relevat faptul că activarea genei c-myc are rol important în cancerogeneză;
- alterări subletale și mutații la nivelul celulelor iradiate, care determină transformare neoplazică.

Latența apariției cancerului este dependentă de doza de iradiere și timpul scurs de la

inflammatory and profibrotic cytokines, including TNF α , IL-6, IL-1, TGF β factor, PDGF factor and connective tissue growth factor. TNF α , IL-1 and IL-6 are proinflammatory cytokines, while TGF β and PDGF activate fibroblasts and induce extracellular protein and metalloproteinases synthesis, thus promoting fibrosis. [3]

The disruption of this balance begins after irradiation and can extend over several years.

Radiation causes damage to vascular endothelium on the irradiated surface, resulting in alteration of the vascularisation and reduction of blood perfusion in the area concerned. This phenomenon, corroborated with the action of PDGF, appears to play an important role in the occurrence of telangiectasias.

The persistence of inflammation and the continuous secretion of proinflammatory cytokines seem to determine other clinical manifestations encountered in chronic radiodermatitis, such as cutaneous atrophy or necrosis. [4]

Ionizing radiation, by sublethal alterations and mutations in irradiated cells, can cause cancer.

Ionizing radiation targets especially the cells of the basal and spinous skin layer. The other cells of the epidermis are much more resistant, being less affected by ionizing radiation.

The ways in which ionizing radiation acts on cells and tissues are as follows:

- apoptosis induced by p53 hyperexpression, which results in rapid cell death;
- inhibition of mitosis, which results in late cell death;
- chromosome mutations and aberrations resulting in the alterations of tumor-suppressor genes or protooncogenes, causing cancer to develop. Genetic studies have revealed that activation of the c-myc gene plays an important role in cancerogenesis;
- sublethal alterations and mutations in irradiated cells that cause neoplastic transformation.

The latency of the onset of cancer is dependent on the irradiation dose and the time elapsed from exposure to ionizing radiation. Human skin is an organ with medium sensitivity to ionizing radiation, with no minimum safe dose.

momentul expunerii la radiații ionizante. Pielea umană este un organ cu sensibilitate medie la radiațiile ionizante, neexistând o doză minimă sigură.

Riscul apariției cancerului cutanat la persoanele expuse la radiații ionizante este multiplicat de efectele radiațiilor ultraviolete, carcinogenilor chimici sau virusurilor oncogene.

Kahan și Woodard au emis următoarele criterii pentru susținerea diagnosticului de cancer radioindus:

- tumora nouă să aibă aspect diferit de cancerul inițial pentru care s-a făcut iradierea;
- cancerul nou apărut să survină pe câmpul iradiat;
- intervalul liber de la efectuarea radioterapiei până la apariția cancerului radioindus să fie de minim 5 ani.

Alți factori care influențează apariția cancerului radioindus sunt: doza totală de radiații; tipul de fracționare; vârsta bolnavului în momentul iradierii; tipul de țesut iradiat; prezența unei radiodermite.

S-a observat faptul că sarcoamele apar după doze ridicate de radiații (70 Gy), în timp ce carcinoamele epiteliale survin după doze mici (30 Gy). Carcinomul bazocelular (CBC) apare după aproximativ 36 ani de la radioterapie, dozele de radiații fiind scăzute. Carcinomul spinocelular (CSC) se dezvoltă mai repede și după doze mai mari de radiații.

Vârsta la momentul iradierii este, de asemenea importantă. Riscul este mai mare pentru iradierile din perioada copilăriei.

În ceea ce privește tipurile de carcinoame cutanate dezvoltate post radioterapie, s-a observat faptul că mai frecvent apar CSC și leziuni keratozice, în timp ce pentru CBC riscul este mai scăzut, acesta reprezentând 38% din cazurile de carcinoame cutanate radioinduse. [5]

Manifestările clinice ale radiodermitei cronice includ telangiectazii, hipo și hiperpigmentări neregulate, atrofie cutanată și cicatrici.

Apariția cancerelor cutanate post radioterapie depinde de anumiți factori, precum: zona topografică iradiată, doza și tipul de radiații, vârsta în momentul iradierii, expunerea în continuare la soare, predispoziția genetică. Riscul este mai mare pentru pacienții care au primit doze mici de radiații, dar localizarea a fost la nivelul capului și gâtului. [6] Perioada de latență

The risk of skin cancer in people exposed to ionizing radiation is multiplied by the effects of ultraviolet radiation, chemical carcinogens or oncogenic viruses.

Kahan and Woodard have issued the following criteria for supporting the diagnosis of radioinduced cancer:

- the new tumor has a different appearance than the original cancer for which irradiation has taken place;
- new cancer emerged in the irradiated field;
- the free interval from radiotherapy to the occurrence of radio-induced cancer should be at least 5 years.

Other factors that influence the occurrence of radioinduced cancer are: total radiation dose; type of fractionation; the age of the patient at the time of the irradiation; the type of irradiated tissue; the presence of a radiodermatitis.

It has been observed that sarcomas occur after high doses of radiation (70 Gy), while epithelial carcinomas occur at low doses (30 Gy). Basal cell carcinoma (BCC) occurs approximately 36 years after radiotherapy, with low radiation doses. Spinocellular carcinoma (SCC) develops more quickly and after higher doses of radiation.

Age at the time of irradiation is also important. The risk is higher for childhood irradiation.

Regarding the types of cutaneous carcinomas developed after radiotherapy, it was observed that SCCs and keratoses are more common, while for BCC the risk is lower, representing 38% of the radioinduced cutaneous carcinomas. [5]

Clinical manifestations of chronic radiodermatitis include telangiectasias, irregular hypo and hyperpigmentation, cutaneous atrophy and scarring.

The appearance of skin cancers after radiotherapy depends on certain factors, such as: the irradiated topographic area, dose and type of radiation, age at irradiation, continued exposure to sunlight, genetic predisposition. The risk is higher for patients who have received low doses of radiation, but the location was on the head and neck. [6] The latency period is very long, sometimes going to 65 years, with an average of 20-45 years.

The link between radiotherapy for tinea capitis and the appearance of radiodermatitis and

este foarte lungă, uneori mergând până la 65 de ani, cu o medie de 20-45 ani.

Legătura dintre radioterapia pentru tinea capitis și apariția radiodermitei și a cancerelor cutanate este deja cunoscută. Pacienții expuși la radiații în copilărie, ca metodă de tratament pentru tinea capitis, prezintă un risc de 4 ori mai mare de a dezvolta cancer cutanat și un risc de 3 ori mai mare de a dezvolta tumori benigne pe zona iradiată. Bolnavul nostru a prezentat mai multe CBC-uri, dar și două tumori benigne (neurofibrom și keratoză seboreică) pe tegumentul iradiat în copilărie.

Tinea capitis este o infecție fungică, întâlnită frecvent la copii în urmă cu mai multe decenii. Această patologie a pus mari probleme sistemului de sănătate din numeroase țări, înainte de introducerea antimicoticelelor în 1950, când se practica iradierea cu raze X ca metodă de tratament. Numărul copiilor care au "beneficiat" de radioterapie pentru pilomicoză se ridică la aproximativ 200,000 la nivel mondial. Dintre aceștia, majoritatea au dezvoltat CBC-uri, în timp ce CSC-ul și melanomul au fost foarte rar întâlnite. Perioada de timp scursă între expunerea la radiații și dezvoltarea primelor semne de afectare cutanată este de ordinul zecilor de ani. Primul studiu care evalua efectul pe termen lung al radiațiilor a fost efectuat în 1968 de către Albert și colab. Dintre cei 2043 de copii participanți la studiu, 14 cazuri au prezentat tumori maligne, jumătate fiind CBC-uri. [7]

Un alt studiu efectuat în 2004 de către Mseddi și colaboratorii a avut ca obiectiv descoperirea aspectelor clinice și histologice caracteristice ale CBC-urilor apărute după radioterapie. Studiul a cuprins 33 de pacienți (27 bărbați, 6 femei) cu CBC și istoric de radioterapie în copilărie. Vârsta de debut a tumorilor cutanate a fost cuprinsă între 32 și 62 ani, iar radioterapia a fost efectuată la vârste cuprinse între 5 și 17 ani. Timpul trecut de la începutul radioterapiei și apariția carcinomului cutanat a variat între 21 și 51 de ani. Localizarea de elecție a formațiunilor tumorale a fost în regiunea occipitală, tipul nodular fiind observat la 51% dintre pacienți, iar forma pigmentară a fost evidențiată la 61% dintre pacienți. Tipul nodular și pigmentar nu au predominat doar clinic ci și histologic.[8]

În ceea ce privește tipul histopatologic de CBC post radioterapie, un studiu efectuat de

skin cancers is already known. Patients exposed to radiation in childhood as a treatment for tinea capitis have a 4 times higher risk of developing skin cancers and a 3-fold higher risk of developing benign tumors on the irradiated area. Our patient presented several BCCs, but also two benign tumors (neurofibroma and seborrheic keratosis) on the surface of the skin irradiated during childhood.

Tinea capitis is a fungal infection, commonly seen in children many decades ago. This pathology has posed great health problems in many countries before the introduction of antimycotics in 1950 when X-rays were being practiced as a treatment method. The number of children who have benefited from radiotherapy for pilomycosis amounts to approximately 200,000 worldwide. Of these, most developed BCCs, while SCCs and melanoma were very rare. The time elapsed between exposure to radiation and the development of the first signs of skin damage is in the order of decades. The first study evaluating the long-term effect of radiation was conducted in 1968 by Albert et al. Of the 2,043 children participating in the study, 14 cases had malignancies, half being BCCs. [7]

Another study conducted in 2004 by Mseddi et al. aimed to discover the characteristic clinical and histological aspects of BCCs after radiotherapy. The study comprised 33 patients (27 males, 6 women) with BCC and a history of radiotherapy in childhood. The age of onset of skin tumors ranged from 32 to 62 years, and radiotherapy was performed at ages of 5 to 17 years. The time since the beginning of radiotherapy and the occurrence of cutaneous carcinoma varied between 21 and 51 years. The tumors were located in the occipital region, the nodular type being observed in 51% of the patients, and the pigmentary form was highlighted in 61% of the patients. The nodular and pigmentary type predominated not only clinically but also histologically. [8]

Regarding the histopathologic type of post-radiotherapy BCC, a study by Oshinsky et al., which included 31 patients (17 men and 14 women), 56 years of age at the time of biopsy, revealed that most types of BCC were nodular, followed by superficial, micronodular and mixed ones. Frequent melanin deposits and stromal

Oshinsky și colaboratorii, care a cuprins 31 de pacienți (17 bărbați și 14 femei), cu vârsta medie de 56 de ani la momentul biopsiei, a relevat faptul că majoritatea tipurilor de CBC au fost cele nodulare, urmate de cele superficiale, micronodulare și mixte. De asemenea, s-au întâlnit frecvent depozite de melanină și fibroplazii stromale. Niciunul dintre pacienți nu a prezentat semne de invazivitate locală sau metastaze. [9]

Cu privire la mecanismul patogenetic, Boaventura și colaboratorii au demonstrat recent că ratele mutațiilor mitocondriale D-Loop D310 au fost asociate cu o doză crescută de radiații. Rolul acestor mutații la copiii cu CBC este totuși neclar încă. Mutațiile genetice ale p53 și PTCH la pacienții cu CBC nu relevă o diferență majoră între pacienții iradiati și cei care nu au beneficiat de radioterapie. [10]

Diagnosticul diferențial al radiodermitei se face cu:

- dermatita postradioterapie, care reprezintă o reacție cutanată localizată la nivelul unei zone iradiate anterior, după expunerea la un anumit medicament, de obicei chimioterapice. Debutul este după câteva săptămâni, respectiv câțiva ani de la radioterapie, la fel ca în cazul radiodermitei, dar în cazul celei din urmă lipsește expunerea la un medicament declanșator;
- morfeea radioindusă, care reprezintă o indurație a pielii de la nivelul zonei iradiate anterior. Poate să apară la mai mult timp după radioterapie, afectând aproximativ 1 din 500 de pacienți. Este mai frecventă după radioterapia pentru cancerul de sân. Diagnosticul diferențial se face în general în funcție de aspectul clinic, în radiodermită indurarea fiind mai puțin importantă;
- carcinoame cutanate radioinduse. La nivelul câmpului de iradiere pot să apară carcinoame bazocelulare, spinocelulare sau angiosarcoame, tumori care pot uneori mima radiodermita sau pot coexista cu aceasta. Diagnosticul diferențial se face în baza aspectului histopatologic. [11]

Prevenția radiodermitei implică utilizarea unor tehnici radioterapice adecvate, pentru a putea evita iradiere pielii sănătoase. S-a dovedit faptul că aplicarea radioterapiei cu intensitate modulată reduce masiv reacțiile post-iradiere. O altă

fibroplasias have also been encountered. None of the patients showed signs of local invasiveness or metastasis. [9]

Regarding the pathogenetic mechanism, Boaventura et al. have recently demonstrated that rates of D-Loop D310 mitochondrial mutations have been associated with an increased radiation dose. The role of these mutations in children with BCC is still unclear. The genetic mutations of p53 and PTCH in patients with BCC did not reveal a major difference between irradiated patients and those who did not receive radiotherapy. [10]

Differential diagnosis of radiodermatitis is done with:

- post-radiotherapy dermatitis, which is a cutaneous reaction located in a previously irradiated area after exposure to a particular drug, usually chemotherapeutic. The onset is a few weeks or several years after radiotherapy, just as in the case of radiodermatitis, but in the latter case there is no exposure to a triggering drug;
- radioinduced morphea, which is an induration of the previously irradiated skin area. It may occur later after radiotherapy, affecting about 1 in 500 patients. It is more common after radiotherapy for breast cancer. Differential diagnosis is generally based on the clinical aspect, in radiodermatitis the induration being less obvious compared to morphea;
- radioinduced cutaneous carcinomas. Basal cell carcinoma, spinocellular carcinoma or angiosarcoma may appear on the surface of the irradiation field. Tumors that can sometimes mimic radiodermatitis or coexist with it have also been described. The differential diagnosis is based on the histopathological aspect. [11]

Prevention of radiodermatitis involves the use of appropriate radiotherapy techniques to avoid healthy skin irradiation. It has been shown that application of modulated intensity radiation reduces massive post-irradiation reactions. Another method of avoiding chronic radiodermatitis is to avoid „bolus“ radiotherapy, where there is no call for it. Modern radiotherapy has introduced a new method of fractionation, namely hypofractionation, the doses received in such patients being smaller, but over a longer period. This procedure resulted in fewer cases of

metodă de evitare a radiodermitei cronice este reprezentată de evitarea radioterapiei „in bolus”, acolo unde aceasta nu este necesară. Radioterapia modernă a introdus o nouă metodă de fracționare, și anume hipofracționarea, dozele primite astfel de pacienți fiind mai mici, dar pe o perioadă mai lungă de timp. Această procedură s-a soldat cu mai puține cazuri de radiodermită cronică, aceasta din urmă fiind condiționată în special de doza de radiații administrată în cadrul unei ședințe, și mai puțin de doza cumulativă. Desigur, această metodă poate fi utilizată doar în cazurile în care tumora primitivă nu este influențată la rândul ei de doza de radiații utilizată, existând anumite tumori care necesită doze mari de radiații, caz în care doza radioterapică nu trebuie fracționată.

Pentru a evita toxicitatea cutanată se pot utiliza inhibitori BRAF sau MEK 3 sau mai multe zile înainte și după radioterapie. [12]

În anumite cazuri, utilizarea antioxidanților precum vitamina E, vitamina C, seleniu și melatonină în timpul radioterapiei poate să scadă afectarea celulelor cutanate sănătoase și să stimuleze sistemul imun. [13]

Tratamentul radiodermitei cronice se face în funcție de manifestările clinice.

Pentru telangiectazii se folosește laserul pulsed dye sau lumina intens pulsată, cu o lungime de undă de 595 nm.

Pentru fibroză, tratamentul este mult mai complex, fiind necesare managementul durerii, fizioterapia, farmacoterapia, laserterapia și oxigenul hiperbaric. Fizioterapia constă în practicarea unor exerciții fizice specifice și a masajului profund pentru a îmbunătăți sau a conserva mobilitatea în zona afectată și pentru a preveni apariția contracturilor. Ca tratament farmacologic al fibrozei post radioterapie a fost utilizată Pentoxifilina, singură sau în combinație cu tocoferolul (vitamina E). Pentoxifilina are efect antiinflamator și reglează activitatea fagocitară a leucocitelor și monocitelor, inhibă sinteza de TNF- α și TNF- β , scade factorul de creștere al coloniilor de granulocite și macrofage, precum și interferonul γ . Vitamina E, în schimb, scade concentrația radicalilor liberi de oxigen. Oxigenul hiperbaric pare să aibă efect asupra radiodermitei cronice prin inducerea reepitelizării și scăderea durerii, a edemului și eritemului, dar efectele sale nu sunt pe deplin elucidate.

chronic radiodermatitis, the latter being mainly conditioned by the radiation dose administered at a session, and less than the cumulative dose. Of course, this method can be used only in cases where the primitive tumor is not influenced in turn by the radiation dose used. Some tumors require high doses of radiation, in which case the radiotherapy dose should not be split.

To avoid cutaneous toxicity, BRAF or MEK inhibitors may be used 3 or more days before and after radiotherapy. [12]

In some cases, the use of antioxidants such as vitamin E, vitamin C, selenium and melatonin during radiotherapy may decrease the damage to healthy skin cells and stimulate the immune system. [13]

Chronic radiodermatitis treatment is based on clinical manifestations.

For telangiectasia, a pulsed dye laser or intense pulsed light with a wavelength of 595 nm is used.

For fibrosis, treatment is much more complex, requiring pain management, physiotherapy, pharmacotherapy, laser therapy, and hyperbaric oxygen. Physiotherapy involves practicing specific physical exercises and deep massage to improve or preserve mobility in the affected area and to prevent the occurrence of contractions. As a pharmacological treatment of post-radiotherapy fibrosis, pentoxifylline was used alone or in combination with tocopherol (vitamin E). Pentoxifylline has an anti-inflammatory effect and regulates the phagocytic activity of leukocytes and monocytes, inhibits the synthesis of TNF- α and TNF- β , decreases the growth factor of granulocyte and macrophage colonies, and interferon γ . Vitamin E, in turn, lowers the concentration of free oxygen radicals. Hyperbaric oxygen appears to have an effect on chronic radiodermatitis by inducing reepithelialization and decreasing pain, oedema and erythema, but its effects are not fully elucidated.

For the treatment of patients with ulceration and necrosis in chronic radiodermatitis, hydrocolloid dressings and hydrogel may be used. Old ulcers require debridement, while suprainfected ulcers require antibiotic therapy and silver-based dressings. In some cases, surgery is required, followed by cutaneous grafts,

Pentru tratamentul pacienților cu ulceratii și necroză în cadrul radiodermitei cronice se pot utiliza pansamente hidrocoloide și hidrogel. Ulcerațiile vechi necesită debridare, în timp ce ulcerile suprainfectate necesită antibioterapie și pansamente pe bază de argint. În anumite cazuri, sunt necesare intervenții chirurgicale, urmate de grefe cutanate, în special în cazurile în care ulceratiile sunt de dimensiuni mari. [14]

Tratamentul CBC-urilor radioinduse poate fi împărțit în două categorii: chirurgical și nonchirurgical.

Metodele chirurgicale includ:

- excizia chirurgicală cu margini de siguranță de 3-5 mm, în funcție de dimensiunea formațiunii tumorale. Pentru CBC morfeiform, frecvent întâlnit după radioterapie, marginile chirurgicale trebuie să fie de 10-15 mm;
- chirurgia Mohs este o tehnică ce permite cartografierea extinderii tumorale, având o rată de succes foarte mare și o incidență scăzută a recidivelor;
- chiuretarea și cauterizarea sunt recomandate în formațiunile de dimensiuni mici, având o rată de succes bună, atât timp cât leziunile sunt selectate corect pentru acest tip de tratament. Leziunile de dimensiuni mari și cu risc crescut de recidivă nu sunt eligibile pentru acest tip de tratament. În ceea ce privește leziunile de la nivelul feței, s-a observat o rată de recidivă în urma chiuretării și electrocauterizării, comparativ cu leziunile de la nivelul trunchiului. Cu alte cuvinte, în cazul carcinomului bazocelular localizat la nivelul feței, tratamentul de elecție ar trebui să fie chirurgia clasică sau chirurgia Mohs, în timp ce pentru tumorile de la nivelul trunchiului poate fi utilizată electrocauterizarea ca tratament de elecție;
- criochirurgia se utilizează pentru leziunile de dimensiuni mici, fără un grad mare de recidivă, localizate de obicei la nivelul feței. Această tehnică este preferată din cauza faptului că nu lasă cicatrici majore. Mai poate fi utilizată și ca metodă paliativă, în cazul CBC-urilor de dimensiuni mari, unde au fost epuizate celelalte metode terapeutice. Se practică fie în doză unică mare, fie în regim double-freeze sau fracționată, cu multiple sedințe pentru aceeași formațiune tumorală;

especially in cases where the ulceration is large. [14]

The treatment of radioinduced BCCs can be divided into two categories: surgical and non-surgical.

Surgical methods include:

- Surgical excision with 3-5 mm safety margins, depending on the size of the tumor. For morphea-like BCC, commonly encountered after radiotherapy, the surgical margins should be 10-15 mm;
- Mohs surgery is a technique that allows tumor size mapping, with a very high success rate and a low incidence of recurrences;
- curettage and cauterization are recommended in small size tumors with a good success rate as long as lesions are correctly selected for this type of treatment. Large lesions with high risk of relapse are not eligible for this type of treatment. In terms of facial lesions, a recurrence rate following curettage and electrocautery was observed compared to trunk lesions. In other words, in the case of basal cell carcinoma located on the face, elective treatment should be classical surgery or Mohs surgery, whereas for tumors of the trunk electrocauterisation may be used as an elective treatment;
- cryosurgery is used for small lesions without a high degree of relapse, usually located on the face. This technique is preferred because it does not leave major scars. It can also be used as a palliative method in the case of large BCCs where other therapeutic methods have been exhausted. It is practiced either in single large doses or in double-freeze or fractional regimen with multiple sittings for the same tumor formation;
- the carbon dioxide ablative laser. It is not a common method of treatment for BCC. However, it can be used for small size tumors as well as for large tumors but with low risk of relapse. [15]

Non-surgical methods include:

- 5% 5-fluorouracil cream, which is only used for the treatment of small BCCs that are located in low-risk areas. This drug interferes with DNA synthesis, blocking cell proliferation. The cream is applied twice a day for at least 6

- laserul ablativ cu dioxid de carbon. Nu este o metodă uzuală de tratament pentru CBC. Totuși, poate fi folosit atât pentru formațiuni de dimensiuni mici, cât și pentru formațiuni de dimensiuni mari, dar cu risc scăzut de recidivă. [15]

Metodele non-chirurgicale includ:

- cremă cu 5-fluorouracil 5%, care se utilizează doar pentru tratamentul CBC-urilor de mici dimensiuni și localizate în zone cu risc scăzut. Acest medicament interferează cu sinteza de ADN, blocând astfel proliferarea celulară. Crema se aplică de 2 ori pe zi, timp de cel puțin 6 săptămâni. Pacienții prezintă frecvent iritații locale și cruste, dar vindecarea este fără cicatrice;
- interferon α -2b se utilizează pentru tratamentul tumorilor cu dimensiuni mai mici de 1 cm, rezultatele fiind satisfăcătoare în aproximativ 80% din cazuri. Interferonul se utilizează intralezional, în doze de 1.5 milioane UI, de 3 ori pe săptămână, timp de 3 săptămâni. Costurile ridicate ale tratamentului sunt un impediment, interferonul nefiind utilizat ca metodă terapeutică uzuală;
- imiquimod 5% cremă (Aldara) este util în special în tratamentul CBC-urilor cu altă localizare decât cea facială. Se aplică de 2 ori pe zi, timp de 6-12 săptămâni. Inițial, crema se aplică de 3-7 ori pe săptămână, cu o creștere progresivă a dozei, până la aplicarea bicotidiană. Iritațiile cutanate sunt frecvente, dar nu trebuie să determine sistarea terapiei. Imiquimod se utilizează în general pentru terapia CBC-urilor superficiale;
- tazaroten gel 1%, ce poate fi folosit pentru tratarea CBC-urilor de dimensiuni mici și cu localizare în zone cu risc minim. Se recomandă o aplicație pe zi, timp de 24 de săptămâni. Efectele adverse sunt reprezentate de uscăciunea locală și iritații cutanate;
- terapia fotodinamică implică utilizarea unor lungimi de undă specifice pentru a fotoexcita medicamentul aplicat anterior și reținut selectiv la nivelul celulelor neoplazice. Se formează astfel radicali liberi de oxigen care interacționează cu țesutul tumoral, distrugându-l. Se utilizează ca substanță fotosensibilizantă acidul 5-aminolevulinic și esterul metil al acestuia metil-amino-

weeks. Patients frequently experience local irritations and crusts, but they heal without a scar;

- interferon α -2b is used for the treatment of tumors smaller than 1 cm in size, the results being satisfactory in about 80% of cases. Interferon is used intralesional at 1.5 million IU three times a week for 3 weeks. High treatment costs are an impediment, with interferon not being used as the usual therapeutic method;
- imiquimod 5% cream (Aldara) is especially useful for the treatment of non-facial BCCs. It is applied twice a day for 6-12 weeks. Initially, the cream is applied 3-7 times a week, with a progressive increase in the dose until the twice daily application. Skin irritations are common but should not result in discontinuation of therapy. Imiquimod is generally used for superficial BCCs;
- 1% tazarotene gel, which can be used to treat small BCCs, localized in areas with minimal risk. It requires one application per day for 24 weeks. Adverse effects are local dryness and skin irritation;
- photodynamic therapy involves the use of specific wavelengths to exacerbate the drug applied previously and selectively retained in the neoplastic cells. Oxygen free radicals are formed that interact with the tumor tissue, destroying it. 5-aminolevulinic acid and its methyl ester methyl-amino-levulinate are used as the photosensitizing agents. For the treatment of tumors, the photosensitizer is applied topically in a thin layer under occlusive dressing for 4-6 hours (ALA) or 3 hours (MAL), then the skin is exposed to green, blue or red light. For cutaneous carcinomas we use red light. Photodynamic therapy has no major side effects nor contraindications, except for patients known with porphyria. Oncological and aesthetic results are very good, this type of treatment being a good option for treating superficial BCCs. [5, 16]
- Vismodegib was approved by the FDA in 2012 to treat patients with recurrent, advanced or metastatic BCC. It has been promising in a Tauber study in 2015 that tracked 8 patients who received Vismodegib as the main treatment for radioinduced BCC. Four patients

levulinatului. Pentru tratarea formațiunilor tumorale, fotosensibilizantul se aplică topic, în strat subțire, sub pansament ocluziv, timp de 4-6 ore (ALA) sau 3 ore (MAL), apoi tegumentul este expus la lumină verde, albastră sau roșie. Pentru terapia carcinoamelor cutanate, se folosește lumina roșie. Terapia fotodinamică nu are efecte secundare majore și nici contraindicații, cu excepția pacienților cunoscuți cu porfirie. Rezultatele oncologice și estetice sunt foarte bune, acest tip de tratament reprezentând o opțiune bună pentru tratarea CBC-urilor superficiale. [5, 16]

- vismodegib a fost aprobat FDA în 2012 pentru tratarea bolnavilor cu CBC recurent, avansat sau metastatic. Acesta a dat rezultate promițătoare într-un studiu efectuat în anul 2015 de către Tauber, care a urmărit 8 pacienți tratați cu vismodegib pentru CBC-uri radioinduse. La 4 pacienți s-au obținut rezultate parțiale, iar la 3 cazuri tumorile s-au stabilizat. Un bolnav a fost exclus în săptămâna 34 de follow-up. Cel mai important efect secundar evidențiat la acești pacienți a fost apariția keratoacantoamelor. Mai nou, se încearcă și utilizarea sonidegibului pentru tratarea CBC-urilor radioinduse. Totuși, aceste medicamente (vismodegib și sonidegib) sunt încă în stadiul de evaluare, utilizarea lor ca tratament de elecție pentru CBC-urile radioinduse nefiind încă justificată. [17]

Concluzii

Radiațiile ionizante administrate în scop terapeutic cresc riscul apariției cancerelor cutanate.

Expunerea la ultraviolete potențează efectul radiațiilor ionizante, crescând riscul de apariție a carcinoamelor cutanate.

Radioterapia utilizată pentru tratamentul pilomicozei în copilărie are efecte indozirabile pe termen lung, unii pacienți dezvoltând carcinoame bazocelulare la nivelul scalpului.

Timpul scurs între efectuarea radioterapiei și apariția carcinoamelor bazocelulare este în medie de aproximativ 50 de ani la majoritatea cazurilor descrise în literatură.

achieved partial results, and in 3 cases the tumors stabilized. One patient was excluded in the 34th follow-up week. The most important side effect in these patients was the appearance of keratoacanthomas. More recently, the use of sonidegib for the treatment of radioinduced BCCs was also attempted. However, these drugs (vismodegib and sonidegib) are still in the assessment stage, their use as a treatment option for radioinduced BCCs is still not warranted. [17]

Conclusions

Ionizing radiation treatment increases the risk of skin cancers.

Exposure to ultraviolet potentiates the effect of ionizing radiation, increasing the risk of skin carcinomas.

Radiotherapy used to treat childhood pilomycosis has long-term undesirable effects, some patients developing basal cell carcinomas on the scalp.

The time elapsed between performing radiotherapy and basal cell carcinoma is approximately 50 years for the majority of cases described in the literature.

Bibliografie/Bibliography

1. Michele N. Edison, Carolyn M. Johns, Acute and chronic reactions to radiotherapy,, *Physical Aspects of Dermatological Radiotherapy*, pag (55-69), April 2013, DOI: 10.1007/978-1-4614-6986-5_6.
2. Sophie Seite, Rene-Jean Bensadoun, Jean-Michel Mazer, Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis, *Breast cancer (Dove Med Press)*, Nov 2017, vol 9, pg 551-557.
3. Yarnold J, Brotons MC. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother Oncol.* 2010;97(1):149-161.
4. Quarmby S, Kumar P, Kumar S. Radiation-induced normal tissue injury: role of adhesion molecules in leukocyte-endothelial cell interactions. *Int J Cancer.* 1999;82(3):385-395.
5. Virgil Pătrașcu, Boli dermatologice și infecții sexual-transmisibile, Ediția III, Craiova 2014.
6. Ekmekçi P, Bostanci S, Anadolu R, Cengizhan Erdem C, Gürgey E. Multiple basal cell carcinomas developed after radiation therapy for tinea capitis: A case report. *Dermatol Surg.* 2001;27:667-9.
7. Albert RE, Omran AR, Brauer EW, Cohen NC, Schmidt H, Dove DC, et al. Follow-up study of patients treated by x-ray epilation for tinea capitis. II. Results of clinical and laboratory examinations. *Arch Environ Health.* 1968;17:919-34.
8. Mseddi M, Bouassida S., Marrekchi S., Khemakhem M., Gargouri N., Turki H., Zahaf A., Basal cell carcinoma of the scalp after radiation therapy for tinea capitis: 33 patients, *Cancer radiother*, Aug 2004, Vol 8, issue 4, pg 270.
9. Oshinsky S., Baum S., Huszar M., Debby A., Barzilai A., Basal cell carcinoma induced by therapeutic radiation for tinea capitis-clinicopathological study, *Histopathology*, July 2018, 73(1):59-67.
10. Boaventura P, Pereira D, Mendes A, Batista R, da Silva AF, Guimaraes I, et al. Mitochondrial D310 D-Loop instability and histological subtypes in radiation-induced cutaneous basal cell carcinomas. *J Dermatol Sci.* 2014;73:31-9. []
11. Jonathan Leventhal, Melissa Rasar Young, Radiation dermatitis: Recognition, prevention and management, *Oncology Journal, Radiation Oncology*, Vol 31, Issue 12, Dec 2017.
12. Christopher J. Anker, Kenneth F. Grossmann, Michael B. Atkins, Gita Suneja, Ahmad A. Tarhini, John M. Kirkwood, Avoiding severe toxicity from combined BRAF inhibitor and radiation treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Jun 2016,
13. Mateusz Spalek, Chronic radiation-induced dermatitis: challenges and solutions, *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Dec 9 2016, vol 9, pag 473-482.
14. Joliens Robijns, Hans-Joachim Laubach, Acute and chronic radiodermatitis: clinical signs, pathophysiology, risk factors and management options, *Journl of Egyptian Women's Dermatologic Society*, Oct 2017, 15:2, 9, DOI: 10.1097/01.EWX.0000529960.52517.4c
15. N.R. Telfer, G.B. Colver, C.A. Morton, Guidelines for the management of basal cell carcinoma, *British Journal of Dermatology*, 2008, 159, pag 35-48.
16. Robert S Bader, Basal cell carcinoma treatment and management, *Medscape*, May 07 2018,
17. Tauber G, Pavlovsky L, Fenig E, Hodak E. Vismodegib for radiation-induced multiple basal cell carcinomas (BCCs) of the scalp. *J Am Acad Dermatol.* 2015.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Prof. univ. dr. Virgil Patrascu, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
Str. Petru Rares nr. 2-4, 200345, Craiova, România
Tel.: 004-0724273676,
e-mail: vm.patrascu@gmail.com

Correspondance address: Virgil Pătrașcu, MD, PhD, University of Medicine and Pharmacy from Craiova
Petru Rares Street, No 2-4, 200345, Craiova, Romania
phone: 004-0724273676,
e-mail: vm.patrascu@gmail.com