

Histologická typizácia bazocelulárneho karcinómu kože – úskalia v dermatopatologickej praxi

MUDr., Mgr. Vladimír Bartoš, PhD.

Oddelenie patologickej anatómie FNŠP, Žilina

Stanovenie histologického typu bazocelulárneho karcinómu (BCC) kože je dôležitým prvkom pre ďalší manažment a liečbu pacienta. Hoci je jeho bioptická diagnostika väčšinou jednoduchá, presná histologická typizácia je mnohokrát problematická. V dôsledku jeho výraznej štruktúrálnej variability boli doteraz navrhnuté viaceré histopatologické klasifikačné systémy, avšak ani v súčasnosti neexistuje jednotná a všeobecne akceptovaná nomenklatura BCC kože. Situáciu ešte viac komplikuje, že tento karcinóm má často kombinovaný mikroskopický obraz pozostávajúci z viacerých histologických typov. Presentovaný príspevok poskytuje základné informácie o klasifikácii BCC kože a význame a úskaliach jeho histologickej typizácie v dermatopatologickej praxi. Zdôrazňuje prognostický dosah nálezu agresívnej rastovej zložky pri bioptickom vyšetrení, ako aj praktický význam kategorizácie BCC do nízkorizikovej a vysokorizikovej podskupiny na základe histomorfologického obrazu.

Kľúčové slová: bazocelulárny karcinóm, histologické typy, klasifikácia.

Histological typing of cutaneous basal cell carcinoma – pitfalls in dermatopathological practice

In basal cell carcinoma (BCC) of the skin, determination of histological type is important point for further management strategy and treatment of the patient. Although its bioptical diagnosis is usually easy, a precise histological subtyping is often difficult. Due to significant structural variability of this cancer, there have been proposed various histopathological classification systems until now. However, even today we do not have a uniform and generally accepted nomenclature of BCC of the skin. In addition, a situation is more complicated by the fact, this neoplasia frequently exhibit a combined microscopic picture consisted of several histological types. A present article provides the basic data about the classification of cutaneous BCC and importance and pitfalls of its histological subtyping in dermatopathological practice. It emphasizes prognostic significance of the aggressive-growth component found at the biopsy examination, as well as practical use of BCC categorization into low-risk and high-risk subgroup, based on tumor histomorphology.

Key words: basal cell carcinoma, histological subtypes, classification.

Dermatol. prax, 2015, 9(3): 82–84

Úvod

Bazocelulárny karcinóm (BCC, basal cell carcinoma) kože predstavuje fenotypovo veľmi rôznorodú nádorovú jednotku. Hoci jeho bioptická diagnostika je väčšinou jednoduchá, pretože má pomerne charakteristický mikroskopický obraz, jeho presná histologická subtypizácia je mnohokrát problematická. V dôsledku výraznej štruktúrálnej variability boli doteraz navrhnuté viaceré histopatologické klasifikačné systémy, avšak ani v súčasnosti neexistuje jednotná a všeobecne akceptovaná nomenklatura BCC kože (1). Stanovenie histologického typu BCC je však dôležité pre voľbu optimálnej liečebnej stratégie, predikciu rizika lokálnej recidívy a porovnávanie terapeutických výsledkov (2, 3). Je pochopiteľné, že terminologická diverzita BCC znižuje reproduktívnosť bioptických náleзов a z vedeckého hľadiska znemožňuje ich exaktné porovnávanie z publikovaných štúdií. Situáciu navyše ešte viac komplikuje, že tento karcinóm má často kombinovaný mikroskopický obraz pozostávajúci z viacerých histologických typov.

Klasifikačné systémy a nomenklatura BCC

Počas posledných desaťročí prešli klasifikačné systémy a nomenklatura BCC kože viacerými

zmenami, ktoré však pravdepodobne ani dnes nie sú konečné. Ich detailnejší opis by výrazne presahoval rámec tohto príspevku, ale stručný a zrozumiteľný prehľad jednotlivých histopatologických klasifikačných systémov prezentovali vo svojej publikácii Vantuchová a Čuřík (1). Pri klasifikácii BCC vychádzala väčšina autorov z histomorfologického rastového vzhladu nádoru, ktorý má najväčšiu výpovednú hodnotu z hľadiska jeho biologického správania. Historicky prvé klasifikačné schémy boli relatívne jednoduché. Sloane (4) v roku 1977 rozlišoval štyri histologické typy BCC: superficiálny, nodulárny, nodulárny s infiltratívnymi okrajmi a infiltratívny. Sexton et al. (5) v roku 1990 klasifikovali päť histologických typov: superficiálny, nodulárny, mikronodulárny, infiltratívny a morfeaformný. Rippey (6) v roku 1998 diferencoval superficiálny, nodulárny, infiltratívny a zmiešaný typ BCC. Ako je možné vidieť, autori v zásade rozlišovali rovnaké histopatologické typy. Postupne sa však nomenklatura rozširovala a súčasné zdroje uvádzajú (7), že doteraz bolo vo vedeckej literatúre opísaných celkom 66 rôznych histologických typov BCC kože, z ktorých až 33 je prezentovaných v dermatopatologických knihách a učebniciach. Na druhej strane treba podotknúť, že niektorí patológovia sa pri

opise bioptického nálezu nesnažia vždy BCC bližšie typizovať. Napríklad práca autorov Al Junidi et al. (8) poukázala, že až v 27 % diagnostikovaných BCC sa patológ o ich histologickom type vôbec nezmenšoval.

Posledná WHO (World Health Organization) klasifikácia nádorov kože z roku 2006 (9) rozlišuje nasledovné histologické typy BCC s príslušnými ICD-O (International Classification of Diseases for Oncology) kódmi (tabuľka). Keďže uvedené typy majú rozdielne biologické správanie a prognózu, z praktického hľadiska sa rozdeľujú na dve podskupiny: a) indolentné (neagresívne) a b) agresívne varianty (10, 11, 12), označované aj ako nízkorizikové („low-risk“) a vysokorizikové („high-risk“) typy (2). Používanie tejto kategorizácie v klinickej praxi je odporúčané aj smernicami Kráľovskej vysokej školy pre patológov (*The Royal College of Pathologists*) z roku 2014 (2). Podľa nich biologické správanie BCC kože ovplyvňujú dva histomorfologické komponenty: a) rastový vzor (pattern) a b) histogenetická diferenciácia nádoru. Prítomnosť nekróz, bunkových atypií či zvýšenej mitotickej aktivity, ktoré pri väčšine iných malignít zodpovedajú agresívnejšiemu správaniu nádoru, nemajú pri BCC prognostický význam.

Tabuľka. Prehľad histopatologických typov BCC kože podľa posledného vydania WHO klasifikácie nádorov kože (z ref. 9).

Histopatologický typ BCC	ICD-O kód
■ superficiálny BCC	8091/3
■ nodulárny BCC	8097/3
■ mikronodulárny BCC	8090/3
■ infiltratívny BCC	8092/3
■ fibroepitelový BCC (Pinkusov nádor)	8093/3
■ BCC s adnexálnou diferenciáciou	8098/3
■ bazoskvamózny (metatypický) karcinóm	8094/3
■ keratotický BCC	8090/3
■ iné varianty BCC (cystický, adenoidný, infundibulocystický, sklerotizujúci/morfeaformný, pigmentovaný)	neurčený

Základom na rozdelenie BCC kože na nízkorizikové a vysokorizikové typy je histomorfologický rastový vzor. Zjednodušene platí, že nízkorizikové („low-risk“) typy sú tvorené súdržnými nádorovými zoskupeniami, ktoré sú od okolitej strómy ostro ohraničené bez typických známkov infiltratívneho rastu. Štandardne k nim zaraďujeme superficiálny, nodulárny a fibroepitelový BCC (2). Vysokorizikové („high-risk“) typy sú charakteristické nepravidelnými (pruhovitými, stĺpcovitými, mikronodulárnymi) nádorovými formáciami, ktoré invadujú do strómy so sekundárnou dezmozplastickou reakciou a často až deštrukciou tkaniva. Do tejto podskupiny patria infiltratívny, morfeaformný (sklerotizujúci), mikronodulárny a bazoskvamózny (metatypický) karcinóm (2, 7).

Histogenetická diferenciacia sice nemá výraznejší vplyv na prognózu, ale v rutinnej biopтической praxi môže sťažovať diagnostiku ochorenia. Diferenciačné línie zahŕňujú nasledovné podtypy: keratotický, adamantinoidný, granulárny, svetlobunkový, obrovskobunkový, prstencovobunkový, adenoidný či pleomorfný BCC (2, 9, 12). Samostatnú problematiku predstavuje BCC s adnexálnou diferenciáciou zahrňujúci napríklad infundibulocystický, trichoepitelový, trichilemový a BCC s črtami ekrinnej, apokrinnej a sebaceózne diferenciácie (13). Opísaný bol aj BCC kože s myoepitelovou a neuroendokrinnou diferenciáciou (2). Z vedeckého pohľadu by štúdie týchto lézií mohli poskytnúť detailnejšie informácie o histogenetickom pôvode a patogenéze nielen BCC, ale aj iných príbuzných nádorových ochorení kože.

Problematika zmiešaných BCC s rôznorodým histologickým obrazom

V biopтической praxi je bežné, že BCC kože majú rôznorodý mikroskopický obraz, v ktorom možno identifikovať viaceré histologické typy. Takéto

prípady nie je možné jednoznačne zaradiť k žiadnemu konkrétnemu typu a väčšinou záleží na zvyklostiach jednotlivých patológov, či typ BCC definitívne označia iba jedným názvom vystihujúcim jeho dominujúcu zložku, alebo v názve pomenujú všetky prítomné komponenty. Odhadnúť celkové zastúpenie zmiešaných BCC je ťažké, pretože štúdie v tomto smere prinášajú odlišné výsledky. V niektorých prácach (5, 14, 15) predstavovali 32,4 – 43 % hodnotených prípadov, ale recentná štúdia autorov Roozeboom et al. (16) potvrdila, že až 74 % všetkých primárnych BCC pozostávalo z viac ako jedného histologického typu. V databáze Oddelenia patologickej anatómie FNŠP v Žiline sme v období január 2007 – august 2015 registrovali celkom 1027 primárnych BCC kože, z ktorých zmiešané typy predstavovali 33,4 %, čo je na dolnej hranici percentuálneho rozpätia uvádzaného v literatúre.

Samotná mixtúra histologických typov môže byť v rámci jednej lézie rôznorodá a pravdepodobne svedčí o nádorovej evolúcii a postupnej fenotypovej transformácii. Ghanadan et al. (14) v detailnej analýze 267 zmiešaných BCC kože potvrdili až 31 rozličných kombinácií, z ktorých približne tretina pozostávala z troch rôznych histologických typov. Medzi najčastejšie sa vyskytujúce zmiešané BCC patrili nodulárno-infiltratívny, superficiálny-nodulárny a nodulárno-mikronodulárny typ. Keďže približne 70 % všetkých zmiešaných BCC obsahuje agresívny rastový fenotyp (14, 17), prognosticky ide skôr o nepriaznivejšie formy karcinómu. Pri léziách s kombinovaným „low-risk“ aj „high-risk“ fenotypom, napríklad nodulárno-infiltratívny alebo nodulárno-mikronodulárny však nie je jasné, od akého percentuálneho zastúpenia možno minoritnú zložku považovať za prognosticky významnú. Posledný konsenzus *The Royal College of Pathologists* (2) odporúča posudzovať celkový rizikový status BCC z „najagresívnejšej“ histologickej zložky, ktorá sa v lézii vyskytuje, a to bez ohľadu na jej rozsah. Ak teda BCC kože obsahuje akýkoľvek „high-risk“ komponent, z histomorfologického hľadiska by mal byť považovaný za vysokorizikový léziu. Z uvedeného teda vyplýva, že bez ohľadu na zvyklosti v deskripcii, respektíve terminológii zmiešaných foriem BCC medzi patológmi by mala byť prítomnosť agresívnej rastovej zložky vždy spomenutá v biopтической náleze.

Aká je zhoda v klasifikovaní histologických typov BCC medzi patológmi?

Ako už bolo spomenuté, určenie histopatologického typu BCC kože je dôležitým prvkom pre ďalší manažment a liečbu pacienta. V súvislosti so značnou štruktúrnou diverzitou tejto malignity sa však naskytá otázka, do akej miery by sa zhodovali,

respektíve odlišovali diagnostikované typy BCC, ak by boli hodnotené nezávisle viacerými patológmi („interobserver“ variabilita), prípadne tým istým patológom po určitom časovom odstupe („intraobserver“ variabilita). Uvedenou problematikou sa v recentnej štúdií zaoberali Nedved et al. (7), ktorá je v tejto oblasti pravdepodobne prvým publikovaným dokumentom. Autori analyzovali zhodu v histologickej typizácii 100 reprezentatívnych BCC kože medzi 6 nezávislými dermatopatológmi, pričom lézie kategorizovali na „low-risk“ a „high-risk“ podskupinu podľa spomínaných kritérií. Výsledky ich práce poukázali na celkovo slabú jednotnosť v typizácii BCC, ako aj používanie rôznej nomenklatúry. Navyše jeden patológ považoval dva nádory za trichoepitelióm a nie za BCC. Najvyššia zhoda bola preukázaná pri superficiálnom a fibroepitelovom type, najnižšia pri agresívnych rastových typoch. Zastúpenie zmiešaných BCC varíovalo v rozmedzí 9 – 48 %. Po kategorizácii BCC na „low-risk“ a „high-risk“ podskupinu však potvrdili vysokú zhodu v diagnostike „high-risk“ lézií. Táto skutočnosť napovedá, že patológovia sa stotožňujú v rozpoznaní agresívneho rastového vzoru BCC ako takého, avšak v rámci tejto podskupiny sa rozchádzajú v ich presnej histologickej typizácii. Nedved et al. (7) preto predpokladajú, že klasifikácia všetkých „high-risk“ typov BCC (mikronodulárny, infiltratívny, sklerotizujúci, morfeaformný, metatypický, bazoskvamózny) pod jednotný názov infiltratívny bazocelulárny karcinóm by odstránila uvedené diskrepancie. Aj posledný konsenzus *The Royal College of Pathologists* (2) zvažuje zlúčenie „high-risk“ typov BCC do jedného univerzálneho názvu – infiltratívny bazocelulárny karcinóm.

Treba však pripomenúť, že aj pri „low-risk“ typoch môže dôjsť k diskordancii v ich histologickej typizácii, napríklad pri rozlíšení superficiálneho a nodulárneho BCC. Superficiálny BCC pozostáva z povrchovo lokalizovaných menších zoskupení proliferujúcich bazaloidných buniek, ktoré sa šíria z epidermy alebo z folikulov či vývodov ekrinných žliaz do kória. Väčšinou rastú paralelne s epidermou a udržiavajú sa v papilárnej časti dermy (1, 9, 12). Hoci je táto definícia pomerne jasná, z akademického hľadiska môže byť problém jednoznačne odlišiť „pokročilý“ superficiálny BCC od „incipientného“ nodulárneho BCC. Nie je totiž presne definované, aký maximálny vertikálny rozmer by mali mať povrchové nádorové zoskupenia, aby ešte zodpovedali diagnostickému kritériu superficiálneho BCC (2). Niektoré literárne zdroje (7) uvádzajú hrúbku $\leq 0,4$ mm, v bežnej praxi však patológ tento rozmer nemeria. Mnohokrát teda ostáva na jeho subjektívnom rozhodnutí, či BCC označí ako superficiálny alebo superficiálny-nodulárny,

prípadne nodulárny. Hoci sú obidva typy zaradené do „low-risk“ podskupiny, ich presné odlíšenie má význam najmä pri nekompletných excíziách so zasahovaním nádorových štruktúr do resekcčných okrajov, pretože superficiálny BCC má v porovnaní s nodulárnym väčšiu tendenciu lokálnej recidívy.

Podobný problém môže nastať pri rozlíšení nodulárneho a mikronodulárneho BCC. Nodulárny BCC pozostáva z väčších nodulárnych zoskupení bazaloidných buniek s periférnym palisádovatením, ktoré vrastajú hlbšie do dermy, prípadne až do podkožia (1, 9, 12). Keďže veľkosť aj tvar týchto nodulov býva rôzny, je otázne, kedy ich možno klasifikovať ako mikronoduly svedčiace pre diagnózu mikronodulárneho BCC, ktorý už patrí do „high-risk“ podskupiny. Mikronodulárny BCC je tvorený malými okrúhlymi nodulmi priemeru $\leq 0,15$ mm, ktoré vykazujú určitý stupeň infiltrácie strómy (2). Pri mikroskopickom vyšetrení však niekedy nie je zjavné, či ide o „pravé“ mikronoduly, alebo len o tangenciálne zrezané okrajové protúzie „bežných“ makronodulov. Okrem toho podobný rastový vzor sa môže vyskytovať aj pri BCC s adnexálnou diferenciáciou. Keďže mikronodulárny BCC nie je súčasťou všetkých histopatologických klasifikačných systémov, je možné, že v závislosti od veľkosti nodulov a prítomnosti či absencie infiltratívneho rastového vzoru ho jednotliví patológovia zahrnujú pod nodulárny alebo infiltratívny typ.

Môže probatórna excízia spoľahlivo predikovať histologický typ BCC?

Ďalším úskalím histologickej typizácie BCC sú probatórne excízie vrátane punkčných biopsií, pri ktorých sa získava len malá časť nádorového tkaniva. Tieto diagnostické metódy sú v dermatologickej praxi pomerne časté a s narastajúcimi možnosťami nechirurgických terapeutických možností BCC kože (18) možno očakávať, že sa budú vykonávať čoraz častejšie. Keďže v prevažnej väčšine prípadov je pacient po stanovení diagnózy liečený neinvazívne (napríklad lokálnou rádioterapiou, imiquimodom), je prakticky nemožné odhadnúť, do akej miery korešponduje nález v parciálnej biopsii vo vzťahu k nádorovému tkanivu ako celku. V posledných rokoch boli publikované viaceré štúdie sledujúce zhodu medzi stanoveným histologickým typom BCC kože v iniciálnej punkčnej biopsii a následnej kompletnej chirurgickej excízii. Roozeboom et al. (16) hodnotili 243 primárnych BCC a zistili zhodu v 60,9 % prípadov. Wolberink et al. (19) analyzovali 500 primárnych BCC a potvrdili zhodu v 69 %, ale pri zmiešaných BCC to

bolo iba v 37 % prípadov. Najvyššiu presnosť preukázali pri superficiálnom type, nižšiu pri infiltratívnom a nodulárnom type a najnižšiu pri mikronodulárnom type. V 11 % prípadov bol v kompletnej excízii prítomný agresívny rastový vzor, ktorý sa v iniciálnej punkčnej biopsii nezachytil. Kamyab-Hesari et al. (17) sledovali 333 primárnych BCC a zistili zhodu v 72,3 % prípadov, avšak až takmer v 40 % všetkých „high-risk“ BCC diagnostikovaných z kompletnej excízie sa v predchádzajúcej punkčnej biopsii nepodarilo identifikovať agresívne rastúci komponent. Najčastejšie k nim patrili nodulárno-mikronodulárny a nodulárno-infiltratívny typ. Podobné výsledky boli preukázané aj pri nádorových recidívach. Mosterd et al. (20) zistili, že zo 73 recidivujúcich BCC sa histologický typ v iniciálnej punkčnej biopsii a následnej kompletnej chirurgickej excízii zhodoval v 67,1 % prípadov. Zo všetkých extirpovaných BCC s prítomným agresívnym rastovým vzorom nedošlo v 19 % prípadov k zachyteniu tejto „high-risk“ zložky v predchádzajúcej punkčnej biopsii. Uvedené práce (16, 17, 19, 20) sa stotožňujú v názore, že dermatológovia by mali brať do úvahy limitovanú diagnostickú hodnotu punkčnej biopsie pri determinácii histologického typu BCC. To sa týka najmä lézií väčších rozmerov s heterogénnejším klinickým vzhľadom, pri ktorých by bolo vhodné odobrať vzorku tkaniva z viacerých úsekov. Prítomnosť agresívneho rastového komponentu BCC nezachyteného v probatórnej biopsii môže zapríčiniť zlyhanie neinvazívnych liečebných postupov a vznik lokálnej recidívy.

Záver

Bazocelulárny karcinóm kože má rôznorodý mikroskopický obraz, čomu zodpovedá aj široké spektrum histopatologických typov a klasifikačných schém. Podľa navrhovaných smerníc pre manažment a liečbu pacientov s BCC kože (3) sú v zásade zohľadňované tri histologické typy, ktoré ovplyvňujú voľbu terapeutického stratégie: superficiálny, nodulárny a infiltratívny. V patologickej praxi je však mnohokrát nemožné jednoznačne stanovenie histologického typu, čo platí najmä v prípadoch BCC s kombinovaným histomorfologickým obrazom. Z prognostického hľadiska je významná predovšetkým prítomnosť agresívnej rastovej zložky, ktorú by mal patológ vždy spomenúť v bioptickom náleze. Viaceré recentné literárne zdroje napovedajú (2, 7), že kategorizácia histologických typov BCC do nízkorizikovej a vysokorizikovej podskupiny by v klinickej praxi zjednodušila terminológiu a odstránila diskrepancie v názvosloví medzi patológmi.

Literatúra

1. Vantuchová V, Čuřík R. Histological types of basal cell carcinoma. *Scripta Medica*: Brno, 2006;79(5-6):261–270.
2. Slater D, Walsh M. Standards and dataset for reporting cancers. Dataset for the histological reporting of primary cutaneous basal cell carcinoma. The Royal College of Pathologists. 3rd ed., May 2014. 29 pages.
3. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*, 2008;159(1):35–48.
4. Sloane JP. The value of typing basal cell carcinomas in predicting recurrence after surgical excision. *Br J Dermatol*, 1977;96(2):127–32.
5. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol*, 1990;23(6 Pt 1):118–26.
6. Rippey JJ. Why classify basal cell carcinomas? *Histopathology* 1998;32(5):393–8.
7. Nedved D, Tonkovic-Capin V, Hunt E, et al. Diagnostic concordance rates in the subtyping of basal cell carcinoma by different dermatopathologists. *J Cutan Pathol*, 2014;41:9–13.
8. Al Junidi KFM, Paravina M, Katic V, Mitsa P. Basal cell carcinoma: a retrospective clinicopathological analysis of 100 cases derived from the Histopathological Registry of the Institute of Pathology in Niš. *Serbian J Dermatol Venereol*, 2012;4 (1):18–30.
9. LeBoit P, Burg G, Weedon D et al. (Eds). World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Skin tumours. IARC Press: Lyon, 2006. 355 p.
10. Tlili CMLJ, Van Steensen MAM, Krekels GAM et al. Molecular etiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*, 2005;152(6):1108–1124.
11. Bozdogan O, Erkek E, Atasoy P, et al. Bcl-2-related proteins, alpha-smooth muscle actin and amyloid deposits in aggressive and non-aggressive basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol*, 2002;82:423–427.
12. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol*, 2006;19 (Suppl 2):S127–S147.
13. Bartoš V, Pokorný D, Zacharová O, et al. Bazocelulárny karcinóm kože s adnexálnou diferenciáciou – rozbor diagnostikovaných prípadov a prehľad literatúry. *Dermatol. Prax*, 2011;5(1):37–41.
14. Ghanadan A, Abbasi A, Rabet M, et al. Characteristics of mixed type basal cell carcinoma in comparison to other BCC subtypes. *Indian J Dermatol*, 2014;59(1):56–59.
15. Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR. Basal cell carcinoma with mixed histology: a possible pathogenesis for recurrent skin cancer. *Dermatol Surg*, 2006;32(4):542–51.
16. Roozeboom MH, Mosterd K, Winnepenninckx VJ, et al. Agreement between histological subtype on punch biopsy and surgical excision in primary basal cell carcinoma. *JEADV* 2013;27(7):894–8.
17. Kamyab-Hesari K, Seirafi H, Naraghi ZS et al. Diagnostic accuracy of punch biopsy in subtyping basal cell carcinoma. *JEADV* 2014;28(2):250–3.
18. Heizerová M. Terapeutický manažment bazaliómu. *Dermatol. Prax* 2014;8(4):127–129.
19. Wolberink EA, Pasch MC, Zeiler JM et al. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. *JEADV* 2013;27(8):985–9.
20. Mosterd K, Thissen MR, van Marion AM et al. Correlation between histologic findings on punch biopsy specimens and subsequent excision specimens in recurrent basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):323–7.

MUDr., Mgr. Vladimír Bartoš, PhD.
Oddelenie patologickej anatomie FNŠP
V. Spányola 43, 012 07 Žilina
vladim.bartos@gmail.com

