

Nemelanómová rakovina kože – etiopatogenéza, klinický obraz, diagnostika a liečba

MUDr. Katarína Poláková, PhD.

Dermatovenerologická ambulancia, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Nemelanómová rakovina kože má v európskej populácii stále stúpajúcu tendenciu. Podobná situácia je aj na Slovensku. Je to najčastejšia rakovina bielej (kaukazskej) rasy. Za najdôležitejší vyvolávajúci faktor sa považuje ultrafialové žiarenie (UVR). Expozícia UV žiareniu spôsobí mutácie v oblasti nukleárných génov, ako napríklad p53 tumor supresorového génu i v inej časti genómu bunky – menovite v mitochondriálnej DNA (mtDNA). Okrem tradičnej chirurgickej liečby sa čoraz častejšie uplatňujú neinvazívne terapeutické modality najmä pri superficiálnych léziách. Spolu s nimi sa výrazne rozvinuli v poslednej dekáde i nové neinvazívne diagnostické technológie. Presun tejto malignity z vyšších do mladších vekových kategórií nás núti venovať tejto problematike zvýšenú pozornosť.

Kľúčové slová: nemelanómová rakovina kože, etiopatogenéza, klinika, diagnostika, liečba.

Non melanoma skin cancer – etiopathogenesis, clinic, diagnostic and treatment

The incidence of non melanoma skin cancer has permanently increasing tendency in populations of European origin. The similar situation is in Slovakia too. It is the most frequent cancer in Caucassian. The UVR is considered as the most important factor for development of such diseases. UV exposure leads to the generation of alterations in nuclear genes such as the p53 tumour suppressor gene as well as in the other genome in the cell – namely mitochondrial DNA (mtDNA). Except traditional surgical treatment, noninvasive treatment modalities are increasingly used, namely for superficial lesions. Together with them, also markant development of new noninvasive diagnostic technologies was observed in the last decade. The shift from the older age groups to the younger ones, forced us to give increased attention to this problem.

Key words: non melanoma skin cancer, etiopathogenesis, clinic, diagnostic, treatment.

Onkológia (Bratisl.), 2009; roč. 4 (3): 154–159

Úvod

V posledných rokoch je nemelanómová rakovina kože (NMSC) najčastejším karcinómom u belochov. Za rizikové faktory vzniku NMSC sú považované: kumulatívna dávka ultrafialového žiarenia (intenzita, trvanie expozície, spálenie), vyšší vek, individuálna citlivosť na UVR – najmä svetlé fototypy (fototyp I. a II.), neschopnosť reparovať poškodenú DNA, strata kontroly rastu normálnych keratinocytov, imunologický stav (orgánová transplantácia), povolanie (práca s ionizujúcim žiarením, dechtom).

Pri vzniku NMSC spôsobuje UVR mutácie v oblasti jadra aj mitochondriálnej DNA. Keratinocyty s mutáciami génu p 53 majú zablokovanú apoptózu, zvýhodnený rast a vyššie riziko ďalších mutácií a transformácií. Expozícia UV žiareniu navodí aj nepriame poškodenie DNA – generovanie voľných kyslíkových radikálov (oxidačný stres). UV žiarenie spôsobí lokálnu imunosupresiu, takže abnormálne bunky nemôžu byť imunitným systémom rozpoznané a odstránené.

NMSC pozostáva prevažne z bazocelulárneho (BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (SCC). Sú to najčastejšie malignity človeka s viac ako 1 miliónom nových prípadov roč-

ne v USA (1). Incidencia NMSC bola v roku 2004 v Slovenskej republike 4005 prípadov, z toho 1983 mužov a 2022 žien (zdroj NOR SR). BCC je najčastejší, tvorí 70 – 80 % všetkých NMSC. Skvamocelulárny – spinocelulárny-epidermoidný karcinóm – spinalióm (*squamous cell carcinoma*, SCC) a ostatné tumory tvoria zvyšné percento.

Bazocelulárny karcinóm (bazalióm)

Bazalióm (*basal cell carcinoma*, BCC) je odvodený z nezrelých pluripotentných buniek spodných vrstiev epidermy, ktoré vznikajú až v priebehu života, napríklad vplyvom chronického UV žiarenia a chýba im schopnosť

normálnej keratinizácie. Môže tiež vyrastať aj z terminálnych úsekov vlasového folikulu. Etiológia je multifaktoriálna. Ako najvýznamnejšia príčina vystupuje expozícia UV žiareniu, nakoľko sa bazalióm vyskytuje predominantne na miestach exponovaných slnku a u jedincov so svetlou pokožkou (fototyp I – II). S latenciou 20 – 30 rokov sa môže objaviť aj po predchádzajúcej expozícii ionizujúcemu žiareniu, alebo po predchádzajúcej fototerapii pre iné kožné ochorenia (psoriáza). Chronické zápalové zmeny, alebo trauma tiež môžu prispieť k vzniku BCC (chronické vredy predkolení, jazvy po popálení, lupus vulgaris). Z chemických karcinogénov môže byť v príčinnej súvislosti arzén.

Obrázok 1. BCC nodulárny na ľavom spánku, typický ružový perličkový lem na periférii.



Obrázok 2. BCC cystický, čiastočne pigmentovaný – nos vľavo.



Pri genetických poruchách je častý u pacientov s *xeroderma pigmentosum* a syndróme bazocelulárneho névu (Gorlin-Goltzov syndróm). Metastázy sú extrémne zriedkavé a morbidita spojená s BCC sa viaže na lokálnu tkanivovú inváziu a deštrukciu (2). Multipotentný diferenciálny potenciál sa odráža vo veľkej klinickej rozmanitosti a morfológii

Nodulárny – solidný a cystický bazalióm, ulceratívny, superficiálny, morphea like – sklerotizujúci, keratotický a pigmentový variant. Sú to najčastejšie klinické varianty bazaliómu, tvoria približne 70 % všetkých BCC. Spočiatku sú charakterizované vznikom nodulárneho kopulovitého uzlíka so sklovitým vzhľadom a povrchom s teleangiektáziami. Konzistencia útvaru je tuhá, postupne vzniká centrála depresia, niekedy aj ulcerácia, na periférii sa vytvára perličkovitý lem s teleangiektáziami. Cystický BCC je často multilobulárna lézia zložená z priehľadných nodulov a cievok. Oba sú považované za nízko rizikové typy bazaliómu, niekedy s folikulárnou diferenciáciou a keratínovými cystami.

Ulcerujúci bazalióm – *ulcus rodens* a *ulcus terebrans*. Oba tieto typy sú charakterizované veľkými léziami, najčastejšie vo vlasatej časti hlavy a na tvári s centrálnou ulceráciou, papulonodulárnym perličkovým okrajom a typickými teleangiektáziami. Lézie sú zvyčajne nebolestivé, a preto často pacientom zanedbávané. Niekedy sa objavuje spontánne krvácanie. Kedysi sa používalo latinské označenie *ulcus rodens* (latinsky *rodere* = hloďať), vzhľadom na spôsob progresie nádoru, šírením sa do periférie. *Ulcus terebrans* je bazalióm so sklonom k deštrukcii, rastúci nádor postihuje hlbšie, pod kožou ležiace tkanivové systémy. Tento variant vedie niekedy k extrémne rozsiahlym léziám, ktoré môžu postihnúť chrupavku i kosť, môžu byť postihnuté sinusové dutiny, oko a môžu sa pridružiť život ohrozujúce infekcie alebo krvácanie z arodovaných ciev. Napriek rozsiahlej lokálnej nádorovej deštrukcii je metastázovanie zriedkavé.

Pigmentovaný bazalióm predstavuje pigmentový variant solidného bazaliómu. Má tuhú konzistenciu, neraz so sklovitým povrchom, teleangiektáziami a perličkovitým lemom, ktorý ho pomáha odlíšiť od malígneho melanómu, pigmentovaných seboroických keratóz, modrého névu, intradermálnych névov, angiokeratómu. Pri pochybnostiach najviac pomáha dermatoskopia. Histologicky sa nájdu depozity melanínu v hniezdach tumorózných buniek, tiež v histiocytoch (melanofógoch) v okolitej stróme.

Sklerodermiformný bazalióm – *morpheic basal cell carcinoma*. Predilekčnou lokalitou je nos, čelo i líca, vyznačuje sa ložiskom s centrálnym jazvením, ktoré zanecháva atrofické žltobelavé jazvy a pripomína viac iné dermatózy ako malígne tumor, hoci perličkový lem a teleangiektázie možno nájsť na periférii lézie. Môže rásť hlboko do dermy i za klinicky aparentné okraje, považuje sa preto za vysokorizikový typ bazaliómu.

Multifokálny superficiálny bazalióm – zvyčajne mnohopočetné lézie, ktoré sa objavujú na trupe alebo na končatinách. Lokalizácia je veľmi povrchová. Prejavuje sa ako ružové až červenohnedé, mierne svrbivé ložisko, na povrchu s jemným olupovaním či s chrastami, neraz pripomínajú ekzém. Rastú relatívne pomaly. Okrem chronickej expozície UV žiarenia sa do príčinnej súvislosti ich vzniku dáva aj veľkoplošné ožiarenie rentgenovými lúčmi (pre vnútorné nádory), alebo po prívide arzenu s latenciou 20 – 30 rokov (kontaminovaná pitná voda, kedysi liečba psoriázy arzénom). V diferenciálnej diagnostike treba myslieť na psoriázu, numulárny ekzém, morbus Bowen, morbus Paget. Perineurálna invázia je častá u atypických, skvamózných, infiltratívnych a sklerodermiformných BCC, je spojená s vysokou incidenciou rekurencie, čo je často zapríčinené aj nekompletnou excíziou. Skvamóze atypie majú tiež vyššiu incidenciu rekurencie (2)

Aktinická keratóza

Aktinická keratóza (*keratosis actinica*, AK) je proliferácia cytologicky atypických keratinocytov. Dnes je aktinická keratóza považovaná za včasný *in situ* skvamocelulárny karcinóm. Delí sa na tri stupne v závislosti na množstve atypických keratinocytov v epiderme.

- **I. stupeň** (nízky) je charakterizovaný ložiskovitými atypiami v dolnej tretine epidermis.
- **II. stupeň** (intermediárny) je charakterizovaný ložiskovitými atypiami v dolných dvoch tretinách epidermy.
- **III. stupeň** (vysoký) je charakterizovaný difúznou proliferáciou atypických keratinocytov v celej hrúbke epidermis.

Incidencia stúpa u bielej populácie v súvislosti s vekom, za rizikové faktory sú považované aj kumulatívna dávka UV žiarenia, opakované spálenie kože najmä v detstve, zemepisná šírka i dĺžka, životný štýl (rekreačné aktivity, opaľovanie), mužské pohlavie, svetlý fototyp, solárne lentigá, aktinická elastóza, imunologický stav, u orgánovo-transplantovaných stúpa riziko vývoja AK 100-násobne. V austrálskej populácii je prítomná u 40 – 50 % obyvateľov nad 40 rokov (3).

Obrázok 3. Početné hyperkeratotické AK na ľavom líci, čele, ľavej ušnici. Na ľavom líci už prechod do SCC.



Aktinické keratózy sú najčastejšie malígne lézie na koži. Klinicky sú charakterizované ako olupujúce sa, resp. hyperkeratotické makuly alebo papuly s erytematóznou spodinou, zvyčajne menšie ako 1 cm v priemere, sú farby kože až hnedočervenej, hnedožltej. Nájde ich na slnku exponovaných častiach kože, v strednom alebo staršom veku u kaukazskej populácie. Vzhľadom na drsný povrch sa niekedy lepšie diagnostikujú palpačne ako vizuálne (3, 4).

Hyperkeratotický variant AK sa označuje **cornu cutaneum**, nájde ho často na tvári alebo na ušnici. **Aktinická cheilitída** – prejav AK na pere, je charakterizovaná suchosťou a olupovaním pery, je sprevádzaná aj tvorbou fisúr a leukoplakiou. Čo sa týka ďalšieho vývoja, AK môžu byť spontánne regresovať, čo je pomerne zriedkavý jav, môžu zostať stabilné bez výraznejšej zmeny, alebo progredovať do invazívneho skvamocelulárneho karcinómu, ktorý už má potenciál metastázovať, či zapríčiniť úmrtie pacienta. Nie sme schopní odhadnúť kedy a ktorá AK bude progredovať do invazívneho karcinómu. Niekedy je ťažko z klinického vzhľadu určiť, kde sa končí AK a kde už začína SCC. Oba majú podobný cytologický základ a len samotné cytologické vyšetrenie ich nerozliší. Mnohé genetické a chromozomálne abnormality majú spoločné. Z týchto dôvodov je potrebné všetky AK liečiť.

Spinocelulárny karcinóm

Skvamocelulárny karcinóm (*Squamous Cell Carcinoma*, SCC) predstavuje najagresívnejší typ nemelanómnej kožnej rakoviny (5). Až 60 % invazívnych SCC vzniká z predchádzajúcej AK (3). Za jeho *in situ* varianty sú považované už spomínaná aktinická keratóza, radiačná (arzenová) keratóza, morbus Bowen, bowenoidá papulóza, aktinická cheilitída, erythroplasia Queyrat.

SCC je neoplazma vznikajúca z keratinocytov, ktorá vykazuje invazívny a deštruktívny rast s potenciálom metastázovať. Etiológia je multifaktoriálna. Sú to najmä chronická expozícia

Obrázok 4. SCC na čele vpravo, na čele vľavo typické povrchové suché, drsné ružovkasté AK.



UV žiareníu, svetlý fototyp, dlhodobá predchádzajúca fototerapia pre iné dermatózy, profesionálna expozícia rtg žiareníu alebo ožarovanie pre interné malignity, chemické karcinogény. Kofaktorom vzniku SCC sú i chronické zápalové zmeny na koži, môže sa objaviť v jazvách po popálení a obarení, v jazvách po prekonanom *lupus vulgaris*, niekedy vzniká u dlhotrvajúcich chronických venózných vredov predkolenia, pri fistulujúcich zápaloch. Náchylnejší sú imunosuprimovaní pacienti (orgánová transplantácia, AIDS), infekcia HPV vírusmi, najmä pri type 16 a 18 je tiež spojená s vyšším rizikom vzniku SCC. Častejšie sa vyskytuje u mužov, pomer muží/ženy je 2 : 1, predominantne sa nájde vo vyšších vekových skupinách. Vyrastá *de novo* alebo už z predchádzajúcej prekancerózy. Okolité koža zvyčajne vykazuje známky solárneho poškodenia. Iničiálne sa objavujú indurované, neobestivé papuly alebo ložiská farby kože, šedasté, hnedožlté i začervenalé. S progresiou sa lézia stáva nodulárnou a pevnou, na povrchu sa objavia chrasty i ulcerácia. Chrasty sa odlučujú s ťažkosťami, pri pokuse o odlupnutie sa objavuje krvácanie. Keď sú nádory väčšie, možno z nich niekedy vytlačiť žltkasté vláknité hmoty, tzv. „vermיותtes“ (červíky), ktoré sú histologicky zložené zo zrohovatých nádorových buniek alebo rohovinových perál. Nádor rýchle rastie, rozpadáva sa, môže prerastať mäkké tkanivá, chrupavku aj kosť. Môže metastázovať do regionálnych lymfatických uzlín, neskôr aj do iných orgánov. Prognóza závisí na lokalizácii, veľkosti, stupni diferenciácie nádoru, relatívne zlú prognózu má karcinóm jazyka, vulvy a penisu.

Existuje veľa iných maligných tumorov, ktoré sa môžu objaviť na koži. Tie, ktoré spomínáme v článku však patria medzi najčastešie.

Nemelanómová rakovina kože (NMSC) je najčastejšou rakovinou u svetlokožej pohlavie, pričom kritickým faktorom v prognóze je včasná diagnóza. Závažná morbidita pri NMSC je často výsledkom nesprávnej diagnózy, alebo vznikne

podhodnotením biologického potenciálu primárneho tumoru (6).

Klinické a fyzikálne vyšetrenie

Je to najčastejšie vyšetrenie, či už ho robí dermatovenerológ, praktický lekár alebo samotný pacient. Jeho presnosť je však často neznáma. Nemožno ignorovať falošne pozitívne, ani falošne negatívne výsledky. V Hallockovej štúdii (7) sa 3 % lézií považovali za benígne, ale boli overené ako maligne a 40 % klinicky suspektých malignít bolo po histologickom rozbere benígnych.

Celková senzitivita pre klinickú diagnózu NMSC je 56 % – 90 % a špecificita 75 % – 90 %, s najvyššími hladinami významnosti pre diagnózu bazolekulárneho karcinómu – BCC (6).

Biopické techniky

Priebojníková biopsia (*punch biopsy*) je presná na 81 % na potvrdenie diagnózy BCC, zoškra-bová biopsia (*shave biopsy*) správne identifikuje 76 % týchto ochorení (8). Exfoliatívna cytológia vykazuje pre BCC senzitivitu 97 % a špecificitu 86 %, avšak nedáva informácie o subtype, ani o okrajoch excidovaného tumoru.

Histopatológia a molekulárne markery

Histopatológia je zatiaľ najvýznamnejším potvrdením diagnózy NMSC, napriek tomu je to tiež subjektívne vyšetrenie posudzované konkrétnym dermatopatológom. Ideálna histopatologická klasifikácia NMSC by mala identifikovať jednotlivé subtypy v korelácii s klinickým správaním sa tumoru a liečebnými potrebami. Existuje veľa klasifikačných systémov pre NMSC. Medzi jednotlivými dermatopatológmi existujú v posudzovaní typu nádoru diferencie od 1,2 % do 7 % (6). Snahou je definovať kožnú rakovinu na základe fenotypu, molekulárnych abnormalít a docieľiť tak referenčný štandard pre diagnostiku NMSC. Avšak doteraz sa neidentifikoval molekulárny marker s vysokou diagnostickou presnosťou pre NMSC.

Vysokofrekvenčná sonografia a Doppler sonografia

Vysokofrekvenčná sonografia (HFUS) je novšou technikou využívanou v dermatológii. Axiálne rozlíšenie pri 20 MHz je 50 mikrometrov a laterálne rozlíšenie je 350 mikrometrov. Využívajú sa frekvencie 20 – 100 MHz. Vzhľadom na to, že ide o vertikálny rez, výhodou je možnosť zistiť hĺbku penetrácie, a tak je možné pomerne presne určiť hrúbku tumoru. Nevýhodou

vyšetrenia je, že neodlíši bunkové abnormality a histologické subtypy kožných nádorov. Samotná HFUS nie je teda využiteľná v diferenciálnej diagnostike tumorov. Nadhodnotenie hrúbky tumoru je hlavným problémom, ak je pridružená fibróza a zápal, nakoľko tieto majú podobnú echogenitu ako NMSC (6). Vaskularizáciu tumoru je možné sledovať technikou Doppler. Pomocou HFUS sa dá určiť kvalita tumoru (solídny, cystický, kombinovaný) a dá sa získať informácia o vnútornej štruktúre (homogénna, nehomogénna alebo hyperechogénna, kalcifikácia, nekróza).

Dermskopia, dermatoskopia, epiluminiscenčná mikroskopia, kožná povrchová mikroskopia

Lézia v dermskopickom obraze je zväčšená 10 – 100 násobne. Dermskopia má najväčší klinický dopad spomedzi nových diagnostických technológií pri diagnostike pigmentových lézií (maligny melanóm), dá sa použiť aj pri NMSC. Dermskopia pre NMSC je stále „v plienkach“, doteraz sa nevytvoril konsenzus pre jednoznačné diagnostické kritériá. Diagnostická presnosť je však sľubná najmä pri cievnych štruktúrach prítomných v BCC a *morbus Bowen*, senzitivita/špecificita na odlíšenie normálnej kože od NMSC sa udáva 79 – 94 %/85 – 97 % (6).

Dermskopické obrazy a videomikroskopia môžu byť podrobené aj počítačovej analýze. Nodulárny BCC je charakterizovaný koncentraciou perilezionálnych ciev v kombinácii s miernou centrálnou fibrózou, vetvenie ciev je zvyčajne nepravidelné. Charakteristické sú aj šedohnedé hrudky ovoidného tvaru a jantárovo sfarbené chrasty. Pri *morbus Bowen* sú prítomné cievy pripomínajúce glomerulárne štruktúry obličky (90 %) a šupinatý povrch (90 %).

Optická koherentná tomografia

Umožňuje axiálne aj laterálne rozlíšenie (dvojdimenziálny obraz). Senzitivita/špecificita na odlíšenie normálnej kože od NMSC sa udáva 79 – 94 %/85 – 96 %. Dajú sa rozlíšiť jednotlivé vrstvy kože, adnaxálne štruktúry, krvné cievy, cystické lézie. Nedajú sa však rozpoznať bunkové či vnútrobunkové štruktúry, bazálna membrána, preto sa nedá určiť včasná invázia tumoru.

Reflexná konfokálna mikroskopia

Má najväčšiu rozlišovaciu schopnosť zo všetkých nových optických techník používaných v diagnostickom výskume NMSC (6). Senzitivita/špecificita pre BCC je 100%/95 – 97 %. Rezy sú

horizontálne. Rozlíšiteľné sú mikroštruktúry: melanín, hemoglobín, bunkové organely, chromofóry. V aktinickej keratóze vidno atypické keratinocyty, jadrový polymorfizmus. Reflexná konfokálna mikroskopia (RCM) dokáže odlíšiť AK od povrchového BCC, limitáciou je AK s markantnou hyperkeratózou. Technológia je vhodná aj na detekciu subklinických zmien, reziduálnych AK, monitorovanie liečby AK.

V diagnostickom výskume sa uplatňujú aj iné technológie – Ramanova spektroskopia, Terahertz pulzné zobrazovanie (TPI), elektrická impedancia, avšak ich reálne používanie v našej každodennej praxi je zatiaľ vzdialené.

V mnohých centrách sa už v diagnostike NMSC dajú využiť známe technológie ako je počítačová tomografia (CT), pozitronová emisná tomografia (PET), magnetická rezonancia (MR). Ich použitie však tiež nespadá do rutínnej diagnostiky nemelanómových kožných nádorov, využívajú sa skôr v diagnosticky problematických prípadoch. Rozvoj nových neinvazívnych diagnostických technológií je sľubným prínosom ku konvenčným diagnostickým modalitám pre NMSC, avšak ich plné uplatnenie v praxi nastane až pri početnejších, nezávislých klinických štúdiách.

Liečba

Voľba jednotlivých terapeutických stratégií závisí od anatomickej lokality, hrúbky tumoru, postihnutej plochy kožného povrchu, histologického typu nádoru, komorbidity pacienta, ekonomiky zákroku, očakávaného kozmetického efektu, želania pacienta, erudície lekára, dostupnosti metódy. Mnohé techniky zaužívané v liečbe aktinických keratóz, BCC a SCC sú vhodné len pre solitárne a málo početné lézie, nie všetky liečia rakovinové pole. Liečba poľa eradikuje klinicky evidentné AK, subklinické AK, aj malé ložiská transformovaných bunkových klonov. Takáto liečba môže ochrániť pred vývinom invazívneho SCC, môže iniciovať dlhšiu remisiu (prolonguje čas do objavenia sa novej AK v liečenom poli), umožňuje odhadnúť agresívne lézie, predĺži interval medzi terapeutickými procedurami.

Liečba orientovaná na solitárne a málo početné lézie

Chirurgická excízia

Je stále prevažujúcou terapeutickou stratégiou. Je to rýchla a pomerne ľahká procedúra. 4 – 5 milimetrové okraje excízie sú považované za dostatočné pre malé BCC (menšie ako 20 mm v priemere), takéto okraje zaisťujú až 95 % vyliečenie. Morphea-like a veľké BCC vyžadujú širšie okraje pre kompletne negatívne histologické re-

sekáty (2). V praxi sa vždy nedodržia odporúčané resekčné okraje. Rekurencia nádorov typu NMSC pri chirurgickej excízii sa pohybuje v rozmedzí 5 – 15 %. Výhodou je možnosť okamžitého histopatologického rozboru, za menšie nevýhody sa považujú nutnosť lokálnej anestézie a niekedy variabilný kozmetický efekt.

Mohsova mikrografická chirurgia

Je liečbou voľby pre veľké a rozsiahle tumory, lézie v kritických lokalitách, v miestach po rádioterapii, pri rekurentných tumoroch s agresívnymi histologickými črtami. Jej výhodou je histologické mapovanie okrajov tumoru a zo všetkých techník má najnižšie percento rekurencií. 5-ročné vyliečenie (CR) pre primárny bazalióm je 99 %. 5-ročné vyliečenie (CR) pre rekurentný bazalióm touto technikou je 94,4 % (2). Je možné vykonať ju ambulantne s maximálnymi potrebnými okrajmi pri minimalizovanom množstve excidovaného tkaniva. Nevýhodou je časová náročnosť, mnohostupňovosť, niekedy komplikované techniky na uzáver rany, variabilný kozmetický efekt, extrémna cena, nedostupnosť metódy v našej republike.

Kyretáž a elektrodesikácia

Táto technika je vhodná pre nízko rizikové lézie (malé), dobre ohraničené primárne lézie s neagresívnym histologickým typom tumoru s výskytom v nerizikových lokalitách. Nie je vhodná pre veľké a vysokorizikové tumory (2). Nevýhodou je niekedy nepredvídateľný kozmetický efekt a riziko infekcie. Nehodí sa pre rekurentný typ bazaliómu. 5-ročné vyliečenie (CR) dosahuje len 60 % (2). Vynikajúci liečebný efekt má pri aktinických keratózach (4).

Kryoterapia

Výhodou tejto techniky je rýchlosť, dostupnosť, nízka cena. Používa sa tekutý dusík vo forme sprejovej či kontaktnej terapie. Je neštandardná čo sa týka frekvencie, trvania, intenzity a teploty v zmrazenom tkanive. Ako nešpecifická technika deštruuje atypické, ale aj normálne bunky. Počas liečby a po liečbe sa môže objaviť bolesť, začervenanie, edém a pluzgieri. Po terapii je možné jazvenie, hypopigmentácie, hyperpigmentácie (9). Napriek uvedenému je stále najčastejšou ambulantnou technikou pre aktinické keratózy, aj keď pri nej odpadá možnosť histologického vyšetrenia zmrazeného tkaniva.

Laserová liečba

Používajú sa CO₂ alebo Erbium-YAG lasery. Tieto ablatívne laserové systémy sú vhodné pri aktinických keratózach a nízkorizikových superfici-

álnych BCC. Vedľajšími účinkami liečby sú bolestivosť, zápal, možné zmeny v pigmentácii, jazvenie či oneskorené hojenie a pozápalový erytém. Pre jednotlivé lézie je kompletná remisia 90 – 91 %, rekurencia po 3 – 6 mesiacoch od vykonania laserového zákroku je však 10 – 15 % (2, 4).

Radioterapia

Výhodou je nebolestivosť, možnosť aplikovať ju na veľké plochy, preferujú sa starší pacienti (vek nad 65 rokov), popri prípade pacienti rizikovní pre operačný zákrok (liečba antikoagulantami), nízka rekurencia (približne 9 %). Nevýhodou je nemožnosť opakovať ju do toho istého ložiska, obava z následnej akútnej i chronickej rádiodermatitídy či indukcie nového karcinómu. Používa sa fracionované dávkovanie 3 – 5 Gy do celkovej dávky 50 – 60 Gy.

Liečba rakovinového poľa

Kritériá pre liečbu poľa spĺňajú len niektoré liečivá:

- **5% fluorouracil (5-FU)** – lokálny chemoterapeutický antimetabolit inhibujúci syntézu DNA, v menšej miere i tvorbu RNA. Nevýhodou je dlhé ošetrovanie, závažné lokálne reakcie, pre ktoré nie je často preferovaná pacientom (dermatitída, erózie, ulcerácie). Liečba je často bolestivá, nie je vhodná pre hrubé AK, problémy compliance (domáca aplikácia).
- **3% diclofenac v géli s kyselinou hyalurónovou** účinkuje ako inhibitor cyklooxygenázy (COX I. a COX II). Inhibuje syntézu prostaglandínov (PGE2), touto cestou sa potláča rast tumoróznych buniek a neovaskularizácia. Trvanie liečby je 12 týždňov, časté sú zápalové reakcie aj v okolitej koži. U nás je to zatiaľ liečba „off label“.
- **Fotodynamická liečba (PDT)** navodzuje selektívnu deštrukciu atypických keratinocytov cez svetelnú aktiváciu fotosenzibilizátora za prítomnosti kyslíka. Vyhojenie lézií nastáva u 70 – 80 % pacientov. Bolestivosť je prítomná v 10 – 20 %. Pre možnú fotosenzitivitu je nevyhnutná dôsledná fotoprotekcia.
- **Chemický piling** – deštrukcia sa docíli s 35 % kyselinou trichloroctovou (TCA), alpha-hydroxy kyselinami (AHA), zinc-chloridom a kyselinou fenolovou. Je vhodnou alternatívou pre veľmi rozsiahle AK na tvári. Nevýhodou je bolestivosť, perzistujúci erytém, pozápalové hyperpigmentácie, aktivácia *herpes simplex*. Rekurencia do roka po skončení liečby sa udáva 25 – 35 % (4).
- **Retinoidy** – možno ich aplikovať lokálne i celkovo. Lokálny retinylaldehyd má antioxidačný efekt, znižuje počet slnkom spálených buniek (*sun burn cells*). Celkovo podávaný etretinate redukuje AK na 85 %. Celkovo podávané sa

preferujú u pacientov s genodermatózami: *xeroderma pigmentosum*, névoidný BCC syndróm, na tumory vznikajúce u pacientov po orgánovej transplantácii, kde je vždy chronická imunosupresia (4). Aj táto liečba je u nás pre uvedenú indikáciu zatiaľ „off label“.

- **5% imiquimod v kréme** vykazuje agonistickú aktivitu cez toll-like receptory (TLR) 7 a 8 dendritických buniek epidermy a dermy. Postupne sa aktivuje transkripčný faktor (NF- κ B). Výsledkom je indukcia prozápalových cytokínov, chemokínov, iných mediátorov, čo vedie k aktivácii antigén prezentujúcich buniek (APC) a iných komponentov vrodenej imunity. Narastá T-helperová (Th1) antitumorózna bunková odpoveď. Zdá sa, že imiquimod nezávisle od TLR interferuje s adenosine-receptorovou signálnou cestou a spôsobuje na receptore nezávislú redukciiu aktivity adenylcyklázy. Tento nový mechanizmus môže posilňovať prozápalovú aktivitu liečiva cestou supresie negatívnych spätnoväzbových mechanizmov. Imiquimod indukuje apoptózu tumorózných buniek. Proapoptotický účinok imiquimodu zapája kaspázovú aktiváciu. Účinkuje na viacerých úrovniach, čo synergicky podčiarkuje masívnu antitumoróznú účinnosť liečiva (10). Výhodou

je neinvazívne domáce ošetrovanie, výborný kozmetický efekt, nevýhodou zápalové zmeny, svrbenie, edém, chrasty, mokvanie. Kompletná remisia sa dosahuje približne u 84 % pacientov. Rekurencia po 1 roku je 10 %, po 2 rokoch do 20 %.

Záver

Incidenca NMSC má v posledných dekádach v našej republike, mnohých iných európskych krajinách i v USA stále stúpajúci trend. Včasná a správna diagnostika týchto ochorení je základným predpokladom ich úspešnej liečby. Zlatým štandardom pre diagnostiku BCC, SCC a AK je histopatologické vyšetrenie. Pri mnohopočetných AK je diagnostika neraz len klinická a monitorovanie účinnosti liečby je väčšinou založené tiež len na klinickom obraze.

Posledná dekáda priniesla nové neinvazívne diagnostické techniky, ktoré umožňujú vyšetriť rozsahom veľké oblasti postihnutej kože a monitorovať aj efektívnosť liečby NMSC. Nové neinvazívne modality v liečbe rakovinového poľa dokážu liečiť aj subklinické lézie, ktoré sa neraz paralelne vyskytujú už s viditeľnými prejavmi kožnej rakoviny. Liečba rakovinového poľa dokáže výrazne znížiť riziko vývoja nových lézií a oddiali progresiu ochorenia.

Literatúra

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43–66.
2. Subcommittee of the EDF: Guideline for the Management of Basal cell carcinoma. *Čes.-slov. Derm.* 2006; 81: 2–11.
3. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis – an update. *B J Dermatol* 2007; 157: 18–20.
4. Subcommittee of the EDF: Guideline for the Management of Actinic keratoses. *Čes.-slov. Derm.* 2006; 81: 4–11.
5. Martínez-Cruz AB et al. Spontaneous squamous cell carcinoma induced by the somatic inactivation of retinoblastoma and Trp53 tumor suppressors. *Cancer Res.* 2008; 68: 683–692.
6. Mogensen M, Jemec BEG. Diagnosis of Nonmelanoma Skin Cancer/Keratinocyte Carcinoma: a Review of Diagnostic Accuracy of Nonmelanoma Skin Cancer Diagnostic Tests and Technologies. *Dermatol Surg* 2007; 33: 1158–1174.
7. Hallock GG, Lutz DA. Prospective study of the accuracy of the surgeon's diagnosis in 2000 excised skin tumors. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 1255–1261.
8. Russel EB, Carrington PR, Smoller BR. Basal cell carcinoma: a comparison of shave biopsy versus punch biopsy techniques in subtype diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 69–71.
9. Poláková K. Imiquimod verus ostatné terapeutické modality v liečbe aktinických keratóz – výhoda liečby rakovinového poľa. *Derma* 2008; 8(3): 42–43.
10. Schon MP, Schon M. Imiquimod: mode of action. *Br J Dermatol* 2007; 157(2): 8–13.



MUDr. Katarína Poláková, PhD.

Dermatovenerologická ambulancia, OÚša Heydukova 10, 812 50 Bratislava kpolakov@ousa.sk

ProSure®

špeciálna terapeutická výživa pre onkologických pacientov s klinicky overenými účinkami

(2 balenia ProSure® obsahujú 2,2g EPA)



1 Fearon K, von Meyenfeldt M, Moses A, van Geenen R a kol.: Vplyv podávania proteínového a energetického doplnku výživy obohateného o n-3 mastné kyseliny na nežiaduci úbytok hmotnosti a svalovej hmoty v prípade kachexie u pacientov s nádorovým ochorením. Dvojito zaslepená štúdia. *Gut.* 2003; 52: 1479–1486.

- podporuje tvorbu svalovej hmoty
- podporuje prírastok hmotnosti

2 Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KCH. Vplyv podávania enterálnej výživy obohatenej o rybí tuk na nežiaduci úbytok hmotnosti u pacientov s nádorovým ochorením pankreasu. *Brit J Can.* 1999; 81: 80–86.

- podporuje tvorbu svalovej hmoty
- podporuje prírastok hmotnosti

3 Moses AWG, Slater C, Preston T a kol.: Znížený celkový výdaj energie a fyzická aktivita u pacientov s nádorovým ochorením pankreasu sa dá upraviť podávaním proteínových a energetických doplnkov výživy obohatených o n-3 mastné kyseliny. *Br J Can.* 2004; 90:996–1002

- zlepšuje fyzickú aktivitu

4 Bauer J, Capra S. Zásahy do výživy zlepšujú výsledky u onkologických pacientov s kachexiou, ktorí sa podrobujú chemoterapii. Pilotná štúdia. *Support Care Cancer.* 2005; 13:270–274.

- zlepšuje kvalitu života
- zlepšuje fyzickú aktivitu

5 Von Meyenfeldt M, Ferguson M, Voss A a kol. Naberanie hmotnosti súvisí so zlepšenou kvalitou života u onkologických pacientov s kachexiou, ktorým sú podávané proteínové a energetické doplnky výživy obohatené o n-3 mastné kyseliny. *Proc Am Assoc Clin Oncol.* 2002; 21:385A.

- zlepšuje kvalitu života
- zvyšuje silu

6 Weed HG, Gaff RL, Ferguson ML a kol.: Vplyv podávania proteínového a energetického doplnku výživy s obsahom kyseliny eicosapentaenovej u pacientov s nádorovým ochorením hlavy a krku pri nežiadacom úbytku telesnej hmotnosti. *Americká spoločnosť klinickej onkológie.* 2005; 81:12A.

- podporuje tvorbu svalovej hmoty
- podporuje prírastok hmotnosti

7 Read JA, Beale PJ, Volker DH a kol.: Zmeny vo výžive a podávanie enterálnej výživy s obsahom kyseliny eicosapentaenovej (EPA) u pacientov s pokročilým štádiom nádorového ochorenia hrubého čreva a konečníka. Vplyv na výživu a zápalové stavy. Pokus – fáza II. *Support Care Cancer.* 2007; Mar. 15(3):301–7.

- podporuje prírastok hmotnosti
- zlepšuje kvalitu života
- podporuje tvorbu svalovej hmoty

8 Erbey F, Bayram I, Can Z a kol.: Využitie enterálnej výživy s obsahom kyseliny eicosapentaenovej a s vysokým obsahom proteínov u detí s úbytkom hmotnosti súvisiacim s nádorovým ochorením. *Turkish Journal of hematology.* 2005; 6:66A.

- podporuje prírastok hmotnosti

9 Guarcello M, Riso S, D' Andrea FD. Orálne podávaná enterálna výživa obohatená o EPA u pacientov s nádorovým ochorením pľúc: vplyv na výživu a kvalitu života. *Nutritional Therapy and Metabolism.* 2006; 24:168–175.

- podporuje prírastok hmotnosti

