

Terapeutický manažment bazaliómu

MUDr. Monika Heizerová, PhD.

Dermatovenerologická ambulancia, Poliklinika ProCare, Bratislava

Bazocelulárny karcinóm (BCC) je v súčasnosti najčastejšia malignita v ľudskej populácii. Ide o epitelálny nádor kože s nezvyčajne veľkou klinickou a histopatologickou rozmanitosťou. Až 85 % BCC sa vyskytuje na slnku exponovaných oblastiach hlavy a krku. Vývoj účinnejších lokálnych a nechirurgických terapeutických postupov zvyšuje liečebné možnosti pre mnohé nízkorizikové lézie BCC, hoci chirurgická excízia a rádioterapia zostávajú liečbou voľby pre väčšinu vysokorizikových lézií BCC. Niektoré techniky neumožňujú histologické potvrdenie eliminácie nádoru. Tieto techniky sa všeobecne používajú na liečbu nádorov s nízkym rizikom.

Kľúčové slová: bazocelulárny karcinóm, chirurgické metódy, nechirurgické metódy, fotodynamická liečba, imiquimod.

Therapy of basal cell carcinoma

Basal cell carcinoma (BCC) is currently the most common malignancy in the human population. It is an epithelial tumor of the skin with an unusually large clinical and histopathological diversity. Up to 85 % of BCCs occur in the sun-exposed head and neck region. The recent development of more effective topical and nonsurgical therapies has increased the treatment options for many low-risk lesions, although surgery and radiotherapy remain the treatments of choice for the majority of high-risk lesions. Some techniques do not allow histological confirmation of tumour clearance. These techniques are generally used to treat low-risk tumours.

Key words: basal cell carcinoma, surgical techniques, nonsurgical techniques, photodynamic therapy, imiquimod.

Dermatol. prax, 2014, 8(4): 127–129

Úvod

Bazocelulárny karcinóm (BCC) je v súčasnosti najčastejšia malignita v ľudskej populácii. Ide o epitelálny nádor kože s nezvyčajne veľkou klinickou a histopatologickou rozmanitosťou, je približne 2- až 4-krát častejší ako spinocelulárny karcinóm. Geografická distribúcia bazaliómu varíruje so zemepisnou šírkou v dôsledku účinku slnečného žiarenia na kožu. Najvyššia incidencia BCC sa zaznamenáva v severnej Austrálii. Vo všeobecnosti muži majú približne 1,1- až 1,9-krát vyššiu incidencia ako ženy (1). BCC je najčastejšie (85 %) lokalizovaný na hlave a šíji u oboch pohlaví, pričom 25 – 30 % lézií sa vyskytuje na nose. Na základe biologického správania všeobecne rozlišujeme indolentné typy (superficiálny, nodulárny) a agresívne typy (infiltratívny, mikronodulárny, metatypický – bazoskvamózny) bazocelulárneho karcinómu kože. BCC je rozdelený na dva hlavné podtypy s rôznym klinickým správaním. Nodulárny BCC je najčastejší podtyp, tvorí 50 – 80 % všetkých lézií, superficiálny podtyp tvorí 15 – 25 % všetkých lézií. Nodulárny BCC je najčastejší na miestach tela chronicky exponovaných slnku ako hlava a šíja. Superficiálny BCC je prevažne v oblastiach intermitentne exponovaných slnku, ako je trup a končatiny. Superficiálny BCC je častejší u mladších žien v porovnaní s nodulárnym BCC. Bazalióm má päť hlavných histologických obrazov: nodulárny (21 %), superficiálny (17 %), mikronodulárny (15 %), infiltratívny (7 %), morfeaforný (1 %). Zmiešaný obraz, obsahujúci dve a viac hlavných histologických črt, sa vyskytuje

približne v 40 % prípadov (2). Incidencia metastáz BCC je zriedkavá a pohybuje sa medzi 0,0028 % do 0,5 % (3). BCC sa zvyčajne správa kineticky ako benígny nádor, rastie pomaly a trvá viac ako 6 mesiacov na dosiahnutie veľkosti 1 cm (4). Vzniká z unipotentných kmeňových buniek bazálnej vrstvy epidermy a kožných adnex. Hlavný induktor ich nádorovej transformácie je ultrafialová (UV) zložka slnečného žiarenia, ktorá zodpovedá za indukciu mutácií tumor supresorového génu p53 a tak pravdepodobne za iniciáciu obidvoch foriem – indolentných aj agresívnych variantov BCC. Obe uvedené formy obsahujú identické, UV žiarením indukované mutácie p53, teda táto genetická alterácia má pravdepodobne kľúčovú úlohu v nádorovej iniciácii, ale nie v nádorovej progresii. V rozmedzí 40 – 80 % BCC má mutáciu tumor-supresorového génu PCTH lokalizovaného na 9. chromozóme (5). Význam má aj individuálna genetická predispozícia súvisiaca najmä s polymorfizmami génov reparačných a detoxifikačných enzymatických systémov (cytochrómu p450, glutatión-S-transferázy, receptoru melanokortínu 1) (6). Mortalita BCC je veľmi nízka. Pri BCC je agresivita nádoru závislá od lokalizácie: predovšetkým nádory na ušniciach a očnom viečku sú častejšie metastázujúce. Znaky vyššieho rizika pri BCC zahŕňajú taktiež veľkosť nádoru nad 2 cm, histologický podtyp (sklerodermiformný typ – je viac maligný ako noduloceratinový a superficiálny) (4). Čím je väčšia veľkosť nádoru a vyšší patologický staging ochorenia, tým je jeho odstránenie a liečba náročnejšia a zvyšuje

sa riziko rekurencie. Riziko vzniku recidívy narastá približne o 7 % s každým milimetrom lézie. Mnohé štúdie potvrdili, že pacienti s nálezom infiltratívnych (sklerotizujúcich) BCC a metatypických karcinómov majú signifikantne vyšší podiel recidív v porovnaní s neagresívnymi (superficiálnymi a nodulárnymi) typmi BCC. V literatúre sa uvádza podiel recidív pri nodulárnom type 6,4 % a superficiálnom type iba 3,6 %, ale pri infiltratívnom type až 26 %. Zatriedenie superficiálneho typu BCC nie je ani v súčasnosti celkom zjednotené, niektorí autori skôr uprednostňujú jeho zaradenie k vysokorizikovým typom.

Chirurgické metódy liečby

Chirurgická excízia

Nádor sa exciduje s rôznym lemom okolitého klinicky normálneho tkaniva. Z praktického hľadiska je významnou otázkou, aký lem „zdravého“ tkaniva excíziou je nutné odstrániť, aby sa minimalizovala možnosť ponechania reziduálnych nádorových elementov v mieste resekovaného nádoru. Mnohí autori udávajú, že chirurgicky exstirpované primárne BCC rozmerov 10 mm majú pri zachovaní 2 mm lemu „zdravého“ tkaniva 30 % predpoklad „pozitívnych“ okrajov, pri 3 mm leme 16 % a pri 5 mm leme iba 5 %. Chirurgické excízie s „pozitívnymi okrajmi“ recidivujú v 15 – 67 % prípadov, recidívy pri voľných okrajoch sa zaznamenávajú v 1,3 – 4 % (4). Komplikovanejšie však býva odstránenie recidivujúcich BCC. Je to vo veľkej miere spôso-

bené tým, že vytvorená jazva môže obsahovať reziduálne nádorové bunky. Rekurentné lézie si všeobecne vyžadujú širšie chirurgické okraje v porovnaní s primárnymi léziami. Periférna excízia pre recidivujúce BCC sa odporúča 5 – 10 mm. Najefektívnejšia, i keď v praxi nadštandardná metóda je Mohsova mikrografická chirurgia, ktorá spočíva v absolútnej histologickej kontrole excidovaného tkaniva a zabezpečuje bezpečné odstránenie nádorového ložiska pri minimálnom poškodení zdravého tkaniva, s najnižším percentom rekurencií. Mohsova mikrografická chirurgia má najnižší podiel recidív. Je najvhodnejšia metóda na väčšie nádory (väčšie ako 2 cm), na invázívne histologické podtypy, nádory lokalizované na miestach s vyšším rizikom recidívy. Riziko recidívy je pri Mohsovej mikrografickej chirurgii približne 1 % v prvých piatich rokoch, zatiaľ čo štandardná chirurgická excízia má približne 5 % podiel recidív v prvých piatich rokoch (2). Kontrola recidivujúcich BCC je náročná, preto nekompletná excízia primárneho nádoru by mala byť nasledovaná okamžitou reexcíziou.

Nechirurgické metódy liečby

Kyretáž a elektrodesikácia

Sú vhodné na nízkorizikové („low-risk“) lézie. Nevýhoda je nepredvídateľný kozmetický efekt, riziko infekcie, bez histologickej kontroly okrajov. Nie sú vhodné na rekurentný typ bazaliómu. Kyretáž nádoru sa kombinuje s rôznymi terapeutickými postupmi ako lokálnym imiquimodom a PDT so snahou zvýšiť efektívnosť liečby (7, 8).

Kryoterapia

Zahŕňa použitie techniky zmrazovania napríklad použitím tekutého dusíka s cieľom deštrukcie tkaniva teplotami – 70 až – 196 °C. Dĺžka aplikácie má vplyv na výsledný efekt terapie, podmieňuje aj možné vedľajšie účinky ako hypopigmentácie a ploché atrofické jazvy. Predovšetkým u starších pacientov kryoterapia predstavuje dobrú alternatívu k chirurgickému riešeniu. Kryoterapia nie je indikovaná na nádory s hĺbkou viac ako 3 mm. Podiel recidív v prvých piatich rokoch sa pohybuje od 3,5 do 16,5 %, v závislosti od veľkosti nádoru a lokalizácie (2).

5-fluorouracil

Nevýhoda použitia je sčasti výrazná zápalová reakcia vyžadujúca si compliance pacienta, relatívne vysoký podiel remisí a čiastočná bolestivosť. Terapia je možná aj pri viacpočetných ložiskách. Výhoda je hojenie bez jaziev, možnosť aplikácie samotným pacientom.

Imiquimod

Imiquimod je syntetická molekula patriaca medzi látky, ktoré modifikujú imunitnú odpoveď. Moduluje prirodzenú aj špecifickú celulárnu imunitu a eliminuje tak bunky poškodené UV žiarením či bunky malígne zmenené. Okrem stimulácie vrodenej imunitného systému imiquimod zvyšuje tkanivový interferón- α , interleukín-12 a interferón- γ , ktorý podporuje Th-1 bunkovú imunitnú odpoveď. Imiquimod prostredníctvom interakcie s dendritickými bunkami a aktiváciou prozápalových cytokínov vedie k apoptóze nádorových buniek. Na monocytoch/makrofágoch a dendritických bunkách epidermis a dermis pôsobí prostredníctvom membránového „toll-like“ receptora 7. Po naviazaní imiquimodu na receptor sa aktivujú Langerhansove bunky a tie začnú uvoľňovať imunomodulačné a prozápalové cytokíny vrátane interleukínu 1, tumor nekrotizujúceho faktora a interferónu- α . Súčasne migrujú Langerhansove bunky do regionálnych lymfatických uzlín. Stimuláciou imunity dochádza k indukcií apoptózy, k inhibícii rastu nádoru a k deštrukcii nádoru NK bunkami a T lymfocytmi. Liečivo je imunologicky špecifické a zabezpečuje selektívnu elimináciu len malígnych buniek. Po použití nevznikajú jazvy ani iné prípadné kozmetické defekty. Napriek tomu postihnutá koža sa však počas liečby viditeľne líši od okolitej zdravej kože. Intenzita lokálnej zápalovej reakcie je asociovaná s vyšším podielom úspešnosti a účinnosti liečby (9). Výhoda je, že si pacient môže aplikovať liečivo sám po krátkom poučení a pri dodržaní odporúčaní lekára je liečba vysokobepečná a efektívna. Pri BCC sa odporúča aplikácia 5-krát týždenne počas 6 týždňov, odpoveď sa hodnotí po 12 týždňoch po ukončení liečby.

Fotodynamická terapia (PDT)

K lokálnej PDT schválené látky (5-aminolevulinová kyselina a metylester kyseliny aminolevulinovej) sa v rámci biosyntézy hemu menia na svetloaktívne protoporfyríny. V dôsledku aplikácie svetla vhodných vlnových dĺžok sa porfyríny menia na ich vysokoenergetický tripletový stav, čím dochádza k tvorbe voľných kyslíkových radikálov a singletového kyslíka, ktoré sú cytotoxické a vedú k apoptóze a nekróze cieľového tkaniva. V Európe sú na použitie registrované tri fotosenzibilizujúce látky: 16 % methyl aminolevulinát (MAL), 5-ALA náplast (samoadhezívna, náplast farby kože) a BF-200 ALA gel (nanoemulzia, zvyšujúca ALA stabilitu a kožnú penetráciu) (10). Pred samotnou aplikáciou PDT by mali byť odstránené hyperkeratózy a krusty, pri hrubších

léziách sa odporúča aj mechanická redukcia tumoróznej masy („debulking“). Predpríprava lézie je dôležitejšia pri liečbe nodulárneho typu BCC. Lokálny fotosenzibilizátor sa nanáša v tenkej vrstve na ošetrovanú léziu (niekoľko mm aj na okolitú zdravú kožu) a oklúziou sa pokrýva. Po inkubačnej lehote troch hodín sa oklúzia a zvyšky fotosenzibilizátora odstránia a cieľové ložisko sa ožiarí červeným svetlom (365 nm, 37 J/cm²). Začervenanie a opuch, prípadne tvorba krúst, sú niekoľko dní po aplikácii bežnou reakciou. Pri BCC lokálna PDT sa odporúča pre primárne superficiálne a tenké „low-risk“ nodulárne BCC, ale predstavuje relatívne chabú terapeutickú možnosť pre „high-risk“ lézie zahŕňajúce sklerodermiformný BCC. Odporúčajú sa dve aplikácie so 7-dňovým odstupom. Bolest, pocity pálenia sa vyskytujú často v priebehu PDT ošetrovania, aj keď varujú vo veľkej miere v intenzite, pravdepodobne odzrkadľujú nervovú stimuláciu a/alebo poškodenie tkaniva reaktívnymi kyslíkovými radikálmi, zvýraznenými hypertermiou. Pacienti s citlivým typom pokožky sú viac náchylní na bolesť. Výraznejšia bolestivosť bola pozorovaná pri väčších rozmeroch lézií (11, 12). Druhá aplikácia PDT môže byť výraznejšie bolestivá (13). Erytém a edém sú častým vedľajším účinkom po aplikácii PDT, s tvorbou erózií a chrást, s hojením v priebehu 2 – 6 týždňov. Lokálna fotosenzitivita pretrváva nasledujúcich 48 hodín, postinflamačné hypo- a hyperpigmentácie sú zriedkavé. PDR (fotodynamická reakcia) je cyto- a vaskulotoxická. Deštrukcia tumoróznych buniek pod vplyvom PDT môže prebiehať apoptotickou cestou a cestou nekrózy. Rovnako aj v nádorových bunkách endoteliálne bunky vaskulárneho systému môžu koncentrovať fotosenzibilizátor aktivovaný príslušným svetlom, čo vedie k fotodynamickej reakcii (14). Výhoda PDT je jej bezpečnosť, ako aj kozmetický efekt, hojenie bez jazvenia. Možno ju kombinovať aj s inými terapeutickými postupmi (rádioterapia, kryoterapia). Možná je i kombinácia CO₂ laseru a PDT. Frakcionovaným CO₂ laserom sa v koži indukujú mikroskopicky drobné zóny poškodenia tzv. „microscopic treatment zones“, čím sa zvýši penetrácia fotosenzibilizátora a z toho vyplývajúca výraznejšia syntéza porfyrínu. To môže zlepšiť účinok PDT pri hrubších kožných nádoroch.

Rádioterapia

Pre väčšinu typov nádorov kože sa podáva celkovo 10 – 25 frakcií ožarovania a každá frakcia zvyčajne trvá 15 – 20 minút. Frakcie sa zvyčajne podávajú denne (pondelok – piatok) a kom-

pletný liečebný kurz môže trvať 2 – 5 týždňov. Používa sa žiarenie mäkkými rtg lúčmi, frakcionované s malými dávkami 3 – 5 Gy do 50 – 60 Gy s ochranným lemom 5 mm do zdravého okolia. Daná terapeutická metóda má priaznivý kozmetický efekt, ale bez histologickej kontroly okrajov. Určená je skôr starším pacientom, na rekurentné nádory, nádory s vysokým rizikom recidívy, ale súčasne nevhodná na riešenie chirurgickou excíziou.

Laserová terapia

Terapia s CO₂ alebo Er: YAG laserom predstavuje možnú alternatívu liečby hlavne pri povrchových BCC, menej invazívnu v porovnaní s chirurgickou excíziou. Ako nežiaduce účinky sa okrem iného môžu vyskytnúť hypopigmentácie a hypertrofické jazvy. V kombinácii s kretážou môže laserová terapia predstavovať užitočnú liečebnú možnosť pre veľké alebo mnohopočetné nízkorizikové superficiálne bazaliómy (9).

Vismodegib

Bazocelulárny karcinóm je zvyčajne dobre liečiteľný, ak sú lézie obmedzené na malé oblasti kože. Avšak, v zriedkavých prípadoch, môžu lézie infiltrovať okolitú tkanivá alebo metastázovať. V týchto prípadoch pokročilého BCC nemožno účinne liečiť štandardnými postupmi. Dňa 30. januára 2012 Americký úrad pre kontrolu potravín a liečiv (FDA) schválil vismodegib na liečbu dospelých pacientov s metastázujúcim bazocelulárnym karcinómom (3). Vismodegib je určený na použitie u dospelých pacientov s lokálne pokročilým bazocelulárnym karcinómom, ktorí nie sú vhodní na operáciu alebo rádioterapiu a u pacientov, u ktorých karcinóm metastázuje. Pri nevhodnosti chirurgickej liečby alebo rádioterapie sa podáva v perorálnej dávke 150 mg raz denne. Liečba pacientov v klinických štúdiách prebiehala priemerne 7 mesiacov a viedla k výraznému zmenšeniu pôvodného ložiska BCC alebo k jeho úplnému vymiznutiu. Pre rýchly nástup i odznenie účinku sa do budúcnosti zvažuje intermitentné podávanie. Vismodegib prináša prielom v liečbe medicínsky doteraz neriešiteľného problému, kde zlyhali všetky spôsoby liečby s pokročilým BCC.

Interferón (IFN)

Interferón účinkuje väzbou na receptory, ktoré sú umiestnené na cieľových bunkách. Interferóny majú antiproliferatívny efekt (inhibícia mitózy a rastových faktorov, aktivácia pro-apoptotických génov, zvýšenie antiangiogenézy, zvýšená regulácia imunitného systému kože). Použitie je limitované cenou, bezpečnostným profilom a nepohodlnosťou opakovanej aplikácie. Pri BCC sa používa intraleziálna aplikácia interferónu (α , β), a to tri injekcie za týždeň à 1 – 3 mil. IU počas troch týždňov.

Novšie metódy liečby

Medzi novšie metódy liečby NMSC patrí v lokálnej liečbe ingenol-mebutát (PEP005) v systémovej liečbe sonic-hedgehog inhibítory (GDC-0449, LDE 225), COX2-inhibítory (celecoxib) (15, 3).

Ingenol mebutát predstavuje sľubnú terapeutickú možnosť pre superficiálny bazocelulárny karcinóm. Ide o diterpénový ester z rastliny *Euphorbia peplus*. Štúdie poukazujú na dvojitý mechanizmus účinku ingenol mebutátu, a to indukciou epidermálnej nekrózy a výraznej zápalovej reakcie, charakterizovanej infiltráciou imunokompetentných buniek. Odporúčajú sa dve aplikácie realizované po sebe nasledujúce dni alebo s odstupom jedného týždňa. Incidencia vedľajších účinkov je nízka a zahŕňa ošupovanie, suchosť, erytém šíriaci sa mimo miesta aplikácie, bolesťivosť v mieste aplikácie (3).

Záver

Vývoj účinnejších lokálnych a nechirurgických terapeutických postupov zvyšuje liečebné možnosti pre mnohé nízkorizikové lézie, hoci chirurgická excízia a rádioterapia zostávajú liečbou voľby pre väčšinu vysokorizikových lézií. Niektoré techniky neumožňujú histologické potvrdzenie eliminácie nádoru. Tieto techniky sú všeobecne používané na liečbu nádorov s nízkym rizikom, aj keď rádioterapia má dôležitú úlohu v terapii vysokorizikových BCC (9). Prognóza BCC sa zlepšila v posledných desaťročiach celosvetovo, pravdepodobne z dôvodu včasnej diagnostiky, lepšieho prístupu k zdravotníckym službám a zvýšenia informovanosti verejnosti rôznymi vzdelávacími kampaňami (4).

Literatúra

1. Jensen AO, Lamberg AL, Olesen AB. Epidemiology of Non-Melanoma Skin Cancer. In: Jemec GBE, et al. *Non-Surgical Treatment of Keratinocyte Skin Cancer*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2010. 15-24 p.
2. Firnhaber JM. Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinoma. *Am Fam Physician*. 2012;86(2):161–168.
3. Frankel A, Goldenberg G.. Presentations and treatment of basal cell carcinoma: a review. *Cutaneous Oncology Today*. 2011;5–9.
4. Chinem VP, Mior HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):292–305.
5. Soufir N, Gerard B, Portela M, et al. PTCH mutations and deletions in patients with typical nevoid basal cell carcinoma syndrome and in patients with a suspected genetic predisposition to basal cell carcinoma: a French study. *Br J Cancer*. 2006;95(4):548–553.
6. Bartoš V, Adamicová K, Kullová M, Péč M. Bazocelulárny karcinóm kože – biologické správanie nádoru a prehľad najvýznamnejších molulových ukazovateľov progresie ochorenia v praxi patológa. *Klin Onkol*. 2011;24(1):8–17.
7. Spencer JM. Pilot study of imiquimod 5% cream as adjunctive therapy to curettage and electrodesiccation for nodular basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2006;32:63–69.
8. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with 5-amino- Δ -laevulinic-acid-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol*. 2001;145:467–471.
9. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2008;159:35–48.
10. Morton CA, Syeimes RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications – actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J EADV*. 2012;1–9.
11. Grapengiesser S, Ericson M, Gudmundsson F, et al. Pain caused by photodynamic therapy of skin cancer. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(6):493–497.
12. Ibbotson SH. Adverse effects of topical photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(3):116–130.
13. Arits A, Van De Weert M, Nelemans P, Kelleners-Smeets N. Pain during topical photodynamic therapy: uncomfortable and unpredictable. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:1452–1457.
14. Allison RR, Moghissi K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms. *Clin Endosc*. 2013;46:24–29.
15. Liebman TN, Stein JA, Polsky D. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors for chemoprevention of nonmelanoma skin cancer: Is there a role for these agents?. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:173–176.

MUDr. Monika Heizerová, PhD.
Dermatovenerologická ambulancia
Poliklinika ProCare
Betliarska 17, 851 07 Bratislava
monikaheizerova@gmail.com

