

Priporočila za obravnavo bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom

Reccomendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with basal cell carcinoma

Ahčan Uroš¹, Bertenjev Igor², Benedičič Ana³, Bremec Tomi⁴, Dugonik Aleksandra⁵, Grošelj Aleš⁶, Grebenšek Nataša⁷, Hočevar Marko⁸, Jančar Boris⁸, Luzar Boštjan⁹, Mervic Lilijana¹⁰, Ocvirk Janja⁸, Pižem Jože⁹, Rogl Butina Mirjam², Planinšek Ručigaj Tanja⁴, Serša Gregor⁸, Stojanović Larisa¹¹, Stopajnik Neža⁴, Strojjan Primož⁸, Tlaker Vesna¹², Žgavec Borut⁴

¹UKC Ljubljana, Klinični oddelek za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino

²Dermatologija Bartenjev - Rogl, Ljubljana

³Dermatovenerološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje

⁴Dermatovenerološka klinika, UKC Ljubljana

⁵Oddelek za kožne in spolne bolezni, UKC Maribor

⁶Klinika za otorinolaringologijo in cervikalno kirurgijo, UKC Ljubljana

⁷Arsderma, dermatološki center, Ljubljana

⁸Onkološki inštitut Ljubljana

⁹Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Ljubljana

¹⁰Katedra za dermatovenerologijo, Medicinska fakulteta Ljubljana, Klinika Doktor 24, Ljubljana

¹¹Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta Ljubljana

¹²Estetika Medart Ljubljana, Medicinski center Medartis Nova Gorica

Korespondenca: izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: jocvirk@onko-i.si

Poslano / Recieved: 21.3.2019

Sprejeto / Accepted: 20.4.2019

doi:10.25670/oi2019-008on

UVOD

Bazalnocelični karcinom uvrščamo med nemelanomski kožni rak in je najpogostejši med vsemi kožnimi raki. Predstavlja približno 75 % kožnega raka. Največkrat se pojavi na glavi. [1, 2].

Bazalnocelični karcinom je klinično izredno heterogena skupina tumorjev, ki rastejo počasi. Izredno redko zaseva. Ker je njegovo prepoznavanje in zdravljenje običajno dokaj enostavno le redko recidivira, praviloma takrat, kadar ga ne odstranimo v celoti [3]. Priporočila za obravnavo bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom kože smo na podlagi objavljene literature in kliničnih izkušenj sestavili zdravniki različnih strok: dermatovenerologi, kirurgi, onkologi, otorinolaringologi in histopatologi. Namenjena so vsem zdravnikom, ki obravnavajo bolnike z bazalnoceličnim karcinomom. Njihov cilj je poenoten in kakovosten pristop pri prepoznavanju in zdravljenju bazalnoceličnega karcinoma ter spremljanju bolnika po zaključenem zdravljenju.

VIRI

- [1] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol* 2014; 24 (3): 312–29.
- [2] Incidenca raka v Sloveniji 2010. Ljubljana Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2011.
- [3] Clinical practice guide: Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide for the clinical management in Australia. Australian Cancer Network 2008. Dostopno na www.cancer.org.au/skincancerguides 19.4.2014.

INCIDENCA BAZALNOCELIČNEGA KARCINOMA

V skupini nemelanomskega kožnega raka je bazalnocelični karcinom pri svetlopoltem prebivalstvu najpogostejši in obenem tudi najpogostejši med vsemi vrstami raka tako po svetu kot v Sloveniji. Njegova incidenca raste [1, 2, 3]. V skupini kožnih rakov predstavlja bazalnocelični karcinom približno 75 %. Njegova pojavnost je povezana z zemljepisno širino in je največja v bližini ekvatorja [2]. Podatki registrov držav o incidenci nemelanomskega kožnega raka niso zanesljivi, ker je zbiranje podatkov pomanjkljivo, klinična diagnoza pogosto ni histopatološko potrjena, poleg tega se bazalnocelični karcinom lahko pojavi na več mestih hkrati. Incidenčne stopnje se med državami razlikujejo za večkratnik. Najvišje ocenjena je bila leta 2002 incidenca v Avstraliji – 1.041/100.000 pri moških in 745/100.000 pri ženskah [4], v Združenih državah Amerike je bila 407/100.000 pri moških in 212/100.000 pri ženskah [5], na Nizozemskem je bila ocenjena incidenca 148/100.000 pri moških in 141/100.000 pri ženskah [6], v južnem Walesu (Velika Britanija) pa 128/100.000 pri moških in 105/100.000 pri ženskah [7]. Na Danskem so leta 2007 ocenili, da je incidenca 91,2/100.000 pri moških in 96,6/100.000 pri ženskah [8]. Na Nizozemskem se je incidenca v 35 letih trikratno povečala [6]. Raziskave kažejo večanje incidenčne stopnje bazalnoceličnega karcinoma s starostjo povsod po svetu, kar pripisujejo popolnejšemu prijavljanju bolezni in večji ogroženosti zaradi dejavnikov tveganja in ne le staranju prebivalstva. V Sloveniji je po podatkih nacionalnega registra raka leta 2006 z bazalnoceličnim karcinomom zbolelo 840 moških (85,2/100.000) in 916 žensk (89,6/100.000). V petletnem obdobju, od 2001-2005 je bilo registriranih 5.910 novih primerov bazalnoceličnega karcinoma, kar je predstavljalo 78,6 % delež v skupini nemelanomskega kožnega raka. Na glavi jih je vzniknilo 75 % [3]. Leta 2012 je bilo prijavljenih 1.870 histopatološko oziroma citološko potrjenih primerov bazalnoceličnega karcinoma [9]. Incidenca je tudi v Sloveniji močno podcenjena. Tveganje za razvoj bazalnoceličnega karcinoma je 10-krat večje pri bolnikih s presajenim organom v primerjavi s splošno populacijo [10]. Bazalnocelični karcinom zelo redko zaseva, ocenjeno tveganje za zasevanje je manj kot 0,1 % [11].

VIRI

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64: 9-29.
- [4] Ridky TW. Nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2007;57: 484-501.
- [5] Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2007
- [6] NCCI Non-melanoma Skin Cancer Working Group. The 2002 national non-melanoma skin cancer survey. Melbourne: National Cancer Control Initiative, 2003.
- [7] Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30: 774-8.
- [8] Flohil SC, de Vries E, Neumann HA, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol*. 2011;91: 24-30.
- [9] Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353: 2262-9.
- [10] Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjær SK. Trends in the incidence of non melanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer*. 2010;127: 2190-8.
- [11] Incidenca raka v Sloveniji 2012. Ljubljana Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2013.
- [12] Berg D, Otley C. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2002;47: 1-17.

patients: epidemiology, pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2002;47: 1-17.

- [13] Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review. *J Cutan Med Surg*. 2005; 9: 10-5.

ETIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA ZA POJAV BAZALNOCELIČNEGA KARCINOMA

Kljub veliki pogostnosti etiologija bazalnoceličnega karcinoma še vedno ni v celoti pojasnjena. Lezije so klinično zelo raznolike in pojav različnih kliničnih oblik je značilno povezan s starostjo bolnika: pri bolnikih do 40 let je pogostejši površinsko rastoči, pri starejših pa je bistveno več nodularnega bazalnoceličnega karcinoma [1, 2].

V zadnjih letih prevladuje mnenje, da se primarna sprememba zgodi v interfolikularnih zarodnih celicah, morda pa tudi v matičnih celicah folikularnega aparata – vsekakor pa naj bi bila klinična raznolikost odsev pluripotentnosti matičnih celic [3, 4]. Tveganje za razvoj bazalnoceličnega karcinoma je odvisno tako od genetske predispozicije kot od izpostavljenosti dejavnikom tveganja. Zbolevalo predvsem svetlopolti ljudje in to mnogo pogosteje, kot bi pričakovali le glede na fototip [5, 6]. Po prvem bazalnoceličnem karcinomu ima bolnik bistveno večje tveganje za nadaljnje bazalnocelične karcinome [7]. Najpogostejši znani dejavniki tveganja poleg genetske predispozicije so:

- izpostavljanje ultravijoličnim (UV) žarkom: kritična sprememljivka, ki določa pogostnost bazalnoceličnega karcinoma in verjetno tudi zgodnje pojavljanje,
- imunosupresivna stanja (najpogosteje po presaditvah organov, a tudi po PUVA fotokemoterapiji) [4],
- arzen,
- izpostavljenost ionizirajočemu sevanju,
- brazgotine.

Mutacije genoma (ki so prirojene, lahko pa jih lahko sprožijo drugi dejavniki, v prvi vrsti izpostavljanje UV- in ionizirajočemu sevanju):

- motena regulacija celične rasti in diferenciacije. Osnovna, verjetno nujno potrebna motnja je aktivacija SHH poti (angl. sonic hedgehog, ježkova pot), ki se običajno razvije ob mutaciji tumorskega supresorskega gena PTCH1, ki okvarjen ne more več zavirati transmembranske beljakovine SMO (angl. smoothed) in transkripcijskih faktorjev navzdol po poti (GLI, angl. glioma associated oncogene), ki inducirajo ciljne gene SHH poti. Ti so vključeni v proliferacijo [8, 9]. Mutacija PTCH1 gena je prisotna praktično v vseh primerih sindroma bazalnoceličnega nevusa (Gorlinovega sindroma), zelo pogosta pa je tudi pri sporadičnih primerih bazalnoceličnega karcinoma;
- poleg mutacije PTCH1 gena pri deregulaciji SHH poti sodelujejo tudi drugi geni a precej redkeje. Opisane so tudi mutacije beljakovine SMO in SHH [10] ter tudi izguba/mutacija tumorske supresorske beljakovine p53 [3];
- motena regulacija proteinov, ki zaznavajo in popravljajo poškodbe DNK pri xerodermi pigmentosum [11]. Praviloma je prisotna tudi motnja v SHH poti;
- moteno vzdrževanje telomere, na primer pri hipoplaziji hrustanca in las.

VIRI

- [1] Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Modern Pathology* 2006; 19: S127-S147.
- [2] Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) . a guide to clinical management in Australia.

Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney. 2008.

- [3] Kasper M, Jaks V, Hohl D, Toftgard R. Basal cell carcinoma – molecular biology and potential new therapies. *J Clin Invest*, 2012; 122: 455-63
- [4] National Comprehensive Cancer Network. Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. NCCN guidelines version 2.2013.
- [5] Lear W, Dahlke E, Murray CA. Basal cell carcinoma: review of epidemiology, pathogenesis, and associated risk factors. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2007; 11: 19-30.
- [6] Madan V, Hoban P, Strange RC, Fryer AA, Lear JT. Genetic and risk factors for basal cell carcinoma. *British Journal of Dermatology* 2006; 154: 5-7.
- [7] Telfer R, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *British Journal of Dermatology* 2008; 159: 35-48.
- [8] Aszterbaum M, Rothman A, Johnson RL et al. Identification of mutations in the human PATCHED gene in sporadic basal cell carcinomas and in patients with the basal cell nevus syndrome. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 885-8.
- [9] Heitzer E, Lassacher A, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. UV fingerprints predominate in the PTCH mutation spectra of basal cell carcinomas independent of clinical phenotype. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2872-81.
- [10] Reifemberger J, Wolter M, Knobbe CB et al. Somatic mutations in the PTCH, SMOUH, SUFUH and p53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2005; 152: 43-51.
- [11] Young LC, Listgarten J, Trotter MJ, Andrew SE, Tron VA. Evidence that dysregulated DNA mismatch repair characterizes human nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2008; 158: 59-69

KLINIČNE LASTNOSTI BAZALNOCELIČNEGA KARCINOMA

Bazalnocelični karcinom se pojavlja najpogosteje na soncu izpostavljenih predelih kože predvsem pri posameznikih s svetlejšo poltjo. Do 80 % vseh tumorjev je na področju glave in vratu [1]. Približno 15 % se jih razvije na področju ramen, hrbta in prsnega koša [2]. Lahko pa se pojavi kjerkoli na koži, med redkimi lokacijami so na primer dlani in podplati, spolovilo in perianalni predel. Bazalnocelični karcinom se lahko razvije v do 20 % organoidnih nevusov, zelo redko v epidermalnih nevusih in nekaterih benignih kožnih tumorjih [3].

Multipli bazalnocelični karcinomi se lahko razvijejo pri sindromu bazalnoceličnega nevusa (sindrom nevoidnega bazalnoceličnega karcinoma ali Gorlinov sindrom) in pri nekaterih redkejših sindromih kot so Bazexov sindrom (Bazex-Dupr -Christolov sindrom), Rombov sindrom, McKusickov sindrom in xeroderma pigmentosum [4, 5, 6].

Klinično je opisanih ve  različnih podtipov, med katerimi mnogi slabo sovpadajo s histolo skim tipom in niso specifični, na primer ulcus rodens. Po priporočilu francoske delovne skupine, klinične oblike bazalnoceličnega karcinoma razdelimo na tri podtype: nodularni, superficialni/površinsko rastoči in morfeiformni/sklerozirajoči [7].

Nodularni bazalnocelični karcinom se kaže kot papula ali nodus rožnate, rdeče ali biserne barve s teleangiektazijami na površini. Je najpogostejša klinična oblika, predstavlja približno 60 % vseh bazalnoceličnih karcinomov. Najpogostejši je na glavi, pojavlja se tudi na trupu in udih.

Superficialni ali površinsko rastoči tip je plo cat, tanek, dobro omejen eritematoskvamozen plak. Predstavlja okrog 30 % vseh bazalnoceličnih karcinomov. Največkrat se pojavi na trupu. Je najpogostejša oblika pri ljudeh mlajših od 40 let.

Morfeiformni ali sklerozirajoči tip je  vrst, brazgotini podoben, belkast plak z nejasnimi robovi. Predstavlja približno 10 % vseh bazalnoceličnih karcinomov. Največkrat se nahaja na glavi.

Klinično ga je med vsemi tremi oblikami najtežje prepoznati. Pigmentacija in ulceracija se lahko pojavi pri vseh treh oblikah zato pigmentirani in ulcerirani bazalnocelični karcinom nista posebna klinična podtipa.

Diagnozo suma bazalnoceličnega karcinoma postavimo klinično. Točnost klinične diagnoze je ocenjena na 60-70 % [8, 9], zato jo lahko dopolnimo z dermatoskopskim pregledom, ki je zelo zanesljiv [10]. Diagnozo običajno potrdimo z biopsijo in histopatolo sko preiskavo. Natančna določitev histolo skega tipa je možna le ob pregledu celotnega tumorja.

Bazalnocelični karcinom je običajno počasi rastoč tumor. Nekateri so lahko lokalno bolj agresivni in uničujejo okolne strukture (mišice, hrustanec, kosti). Takšne destruktivne tumorje imenujemo lokalno napredujoči bazalnocelični karcinomi. Do uničenja okolnih struktur pogosto pride tudi zaradi zakasnelega zdravljenja tumorja, s katerim se je odla alo več let. Lokalno napredovanje tumorja ocenimo s slikovnimi diagnostičnimi metodami (MR, CT).

Zasevki bazalnoceličnega karcinoma so zelo redki. Ocena incidence je vsekakor manj kot 0,1 %, natančneje natančneje od 0,0028 % do 0,1 %. Verjetnost za zasevke nara a z velikostjo tumorja [11, 12]. Zasevki se najpogosteje pojavijo v regionalnih bezgavkah, sledijo pljuča in jetra. Prognoza metastatske bolezni je zelo slaba s preživetjem med 8 meseci in 3,6 leta [13].

VIRI

- [1] Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B: Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol*. 147: 41-47 2002
- [2] Maafs E, De la Barreda F, Delgado R, et al.: Basal cell carcinoma of trunk and extremities. *Int J Dermatol*. 36: 622-628 1997
- [3] Goldstein GD, Whitaker DC, Argenyi ZB, Bardach J: Basal cell carcinoma arising in a sebaceous nevus during childhood. *J Am Acad Dermatol*. 18: 429-430 1988.
- [4] Leppard BJ: Skin cysts in the basal cell naevus syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 8: 603-612 1983
- [5] Tsao H: Genetics of nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol*. 137: 1486-1492 2001
- [6] Eisner JM, Russell M: Cartilage hair hypoplasia and multiple basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol*. 54: S8-10 2006
- [7] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol* 2014; 24 (3): 312-29.
- [8] Presser SE, Taylor JR: Clinical diagnostic accuracy of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 16: 988-990 1987
- [9] Green A, Leslie D, Weedon D: Diagnosis of skin cancer in the general population: clinical accuracy in the Nambour survey. *Med J Aust*. 148: 447-450 1988.
- [10] Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Specchio F, Rautucci M, Zaluoudek I. The dermoscopic universe of basal cell carcinoma. *Dermatology Pract Concept* 2014; 4: 11-24.
- [11] Vu A, Laub D Jr. Metastatic Basal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Eplasty*. 2011 Apr 29; 11: ic8.
- [12] Lo JS, Snow SN. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:715-719.
- [13] Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev*. 2004 Aug- Dec;23(3-4): 389-402

DERMATOSKOPIJA IN DRUGE OBLIKE SLIKOVNE DIAGNOSTIKE

Pri diagnosticiranju bazalnoceličnega karcinoma lahko klinično diagnozo dopolnimo z različnimi slikovnimi tehnikami. Najbolj uporabljana je dermatoskopija [1].

Značilni dermatoskopski kriteriji za bazalnocelični karcinom so [2, 3, 4]:

- razvejane teleangiektazije,
- drobne povrhnje teleangiektazije,
- modro-sivi globuli,
- modro-siva jajčasta gnezda,
- drobne črnkaste pike (angl. »in focus« dots),
- strukture, ki spominjajo na leseno kolo ali javorjev list (angl. spoke wheel areas in leaf-like areas): nežno rjavo do sivo modrikasto obarvane nepravilno oblikovane koncentrične strukture različnih barv,
- razjede (običajno opazne kot kruste) in
- svetleča se belo-rdeča nestrukturirana področja.

Kombinacije omenjenih kriterijev v dermatoskopski sliki bazalnoceličnega karcinoma so odsev različnih dejavnikov: histopatološkega podtipa, ki je najpomembnejši dejavnik, starosti, fototipa in spola [5, 6].

Dermatoskopija postaja nenadomestljiv del dermatološkega armamentarija. Poročana natančnost pri diagnosticiranju bazalnoceličnega karcinoma je med 95 in 99 % [4]. V rokah izkušenega strokovnjaka je torej zelo zanesljiva. Sovpadanje značilne klinične in dermatoskopske slike lahko zadošča za začetek nekirurškega zdravljenja bazalnoceličnih karcinomov z majhnim tveganjem za ponovitev.

Z leti uporabe in pridobljenimi izkušnjami jo vse pogosteje uporabljamo tudi:

- pri odločanju za vrsto terapevtskega posega - vse več je dokazov, da se histološki podtipi bazalnoceličnega karcinoma izrazijo v specifičnih dermatoskopskih vzorcih [4, 7],
- pri natančnejšem ocenjevanju potrebnega varnostnega robu pri kirurškem posegu: z oceno, ki je bistveno ustrežnejša kot le klinična, dosežemo manjši delež ponovitev ob optimalnejšem estetskem izidu [4],
- pri spremljanju odziva na nekirurško zdravljenje [4].

Razvijajo se tudi druge diagnostične tehnike, ki se uporabljajo in vivo. Zaenkrat največ obetata odbojna konfokalna (laserska) mikroskopija [8] in multifotonska (fluorescenčna) mikroskopija [9], poleg tega se tudi v dermatologiji pričanja uveljavljati optična koherentna tomografija [10]. V Sloveniji praktičnih izkušenj z njimi nimamo.

Bazalnocelični karcinom ima značilno dermatoskopsko sliko. Dermatoskopija je v rokah izkušenega strokovnjaka zelo zanesljiva diagnostična metoda. Sovpadanje značilne klinične in značilne dermatoskopske slike lahko zadošča za začetek nekirurškega zdravljenja bazalnoceličnih karcinomov z majhnim tveganjem za ponovitev.

VIRI

- [1] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N. Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma. Developed by the Guideline Subcommittee »Basal Cell Carcinoma« of the European Dermatology Forum (predvidoma veljavne do decembra 2015).
- [14] Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M, Barbato F. Dermoscopy improves accuracy of primary care physician to triage lesions suggestive of skin cancer. *Journal of clinical oncology* 2006; 24: 1877-82.
- [15] Scalvenzi M, Lembo S, Francia MG, Balato A. Dermoscopic patterns of superficial basal cell carcinoma. *International*

Journal of Dermatology 2008; 47: 1015-18.

[16] Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Specchio F, Rauti M, Zalaudek I. The dermoscopic universe of basal cell carcinoma. *Dermatology Pract Concept* 2014; 4: 11-24.

[17] Tabanlıoğlu OD, Sahin S, , , , . Correlation between the dermoscopic and histopathological features of pigmented basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010; 24:1317-25.

[18] Zalaudek I, Moscarella E, Longo C, de Pace B, Argenziano G. The signature »pattern« of multiple Basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 2012; 148:1106.

[19] Altamura D, Menzies SW, Argenziano G et al. Dermoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 67-75.

[20] Agero AL, Busam KJ, Benvenuto-Andrade C, Scope A, Gill M, Marghoob AA, Gonzales S, Halpern AC. Reflectance confocal microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *JAAD* 2005; 54: 638-43.

[21] Paoli J, Smedh M, Wennberg AM, Ericson MB. Multiphoton Laser Scanning Microscopy on Non-Melanoma Skin Cancer: Morphologic Features for Future Non-Invasive Diagnostics. *Journal of Investigative Dermatology* 2008; 128, 1248-55.

[22] Cheng HM, Guitera P. Systematic review of optical coherence tomography usage in the diagnosis and management of basal cell carcinoma. *BJD* 2015; doi: 10.1111/bjd.14042

HISTOPATOLOŠKA DIAGNOSTIKA

Bazalnocelični karcinom vznikne iz nediferenciranih pluripotentnih epitelnih celic (germinativnih celic), ki se nahajajo v bazalni plasti epidermisa in dlačnih foliklov. Osnovna histološka značilnost bazalnoceličnega karcinoma so bazaloidne celice, ki praviloma rastejo v skupkih in jih obdaja vezivna stroma. Med epiteljskimi otočki in vezivno stromo so pogosto prisotni artefakti prostori, ki so posledica skrčenja tkiva zaradi fiksacije. Razlikujemo med diagnostičnimi biopsijami (incizijska biopsija, punch biopsija, shave in kiretaža) in terapevtskimi ekscizijami (oziroma ponovnimi ekscizijami (reeksizijami) zaradi nepopolne predhodne odstranitve in/ali premajhne oddaljenosti tumorja od kirurškega roba. Vrsta vzorca določa obseg histoloških parametrov, ki bodo navedeni v končni histopatološki diagnozi. Pri diagnostičnih biopsijah praviloma opredelimo le tip bazalnoceličnega karcinoma, ostale parametre pa odvisno od možnosti (glede na velikost in orientacijo vzorca).

HISTOPATOLOŠKI TIPI BAZALNOCELIČNEGA KARCINOMA

Glede na način rasti tumorja razlikujemo med nizkorizičnimi in visokorizičnimi tipi bazalnoceličnega karcinoma.

Visokorizični tipi so povezani v večjo verjetnostjo perinevralne invazije, lokalne ponovitve tumorja ob nepopolni odstranitvi oziroma odstanitvi z majhnim varnostnim robom in povečanim tveganjem (sicer še vedno zelo majhnim) za razvoj oddaljenih zasevkov, predvsem v pljučih. Med nizkorizične tipe uvrščamo površinsko rastoči in nodularni bazalnocelični karcinom, med visokorizične tipe pa mikronodularni in infiltrativni bazalnocelični karcinom ter bazoskvamozni karcinom.

Nizkorizični	Visokorizični
Površinsko rastoči/superficialni	Infiltrativni
Nodularni	Mikronodularni
Fibroepitelijski/Pinkusov	Bazoskvamozni

Tabela 1: Nizko- in visoko-rizični histološki tipi bazalnoceličnega karcinoma

POVRŠINSKO RASTOČI ALI SUPERFICIALNI BAZALNOCELIČNI KARCINOM

Histološka značilnost površinsko rastočega ali superficialnega bazalnoceličnega karcinoma so skupki bazaloidnih celic, ki so v neposrednem stiku z epidermisom in/ali dlačnimi folikli. Dodatne tridimenzionalne analize so potrdile medsebojno povezanost navidezno ločenih bazaloidnih skupkov, zato je izraz »multifokalni bazalnocelični karcinom«, ki se še vedno uporablja kot sinonim za površinsko rastoči/superficialni tip bazalnoceličnega karcinoma, neustrezen. Bazaloidni skupki so pogosto različnih oblik in velikosti, zato je razlikovanje med površinsko rastočim in nodularnim tipom bazalnoceličnega karcinoma včasih lahko težavno. Bazaloidni skupki pri površinsko rastočem tipu so omejeni na papilarni dermis, ne segajo v retikularni dermis in so po definiciji tanjši od 1 mm (merjeno od površine do najglobljega bazaloidnega skupka v dermisu). V papilarnem in superficialnem delu retikularnega dermisa je pogosto prisotna spremljajoča proliferacija drobnega žilja (kapilar in postkapilarnih venul) in fibroblastov - stromalna reakcija. V histoloških vzorcih kože, ki so bili odstranjeni zaradi kliničnega suma na bazalnocelični karcinom, je včasih prisotna samo stromalna reakcija. Ta je lahko posledica popolne regresije tumorja, na primer zaradi lokalnega zdravljenja z imunomodulatorji, krioterapijo in podobno, ali pa je sestavni del tumorja. V slednjih primerih je potrebno in smiselno pregledati dodatne globlje rezine vzorca, ki potrdijo ali izključijo prisotnost bazaloidnih otočkov vzdolž epidermo-dermalne meje in/ali dlačnih foliklov in s tem površinsko rastočega/superficialnega bazalnoceličnega karcinoma.

NODULARNI BAZALNOCELIČNI KARCINOM

Nodularni bazalnocelični karcinom je zgrajen iz različno velikih otočkov (lobulov) bazaloidnih celic, ki tvorijo nodularni vzorec z značilnim ekspanzivnim načinom rasti in dobro razmejenostjo tumorja od okolnega tkiva. Bazaloidni otočki pri klasičnem nodularnem tipu bazalnoceličnega karcinoma so večji kot pri mikronodularnem tipu (glej spodaj): otočki merijo več kot 0,15 mm v premeru in vsebujejo več kot 25 celic v največjem premeru. Otočki bazaloidnih celic pogosto vsebujejo predele cistične dilatacije/degeneracije (nodulo-cistični tip), značilno je periferno palisadanje, obdani so z miksoidno/mukoidno degenerirano stromo z značilno tvorbo retrakcijskih artefaktov med stromo in epitelnimi otočki.

MIKRONODULARNI BAZALNOCELIČNI KARCINOM

Premer bazaloidnih otočkov je manj kot 0,15 mm, otočki vsebujejo do vključno 25 celic v največjem premeru. Za razliko od klasičnega nodularnega bazalnoceličnega karcinoma, ki raste ekspanzivno, je za mikronodularni podtip značilna vsaj fokalna infiltrativna rast v okolno tkivo.

INFILTRATIVNI BAZALNOCELIČNI KARCINOM

Infiltrativni bazalnocelični karcinom raste v obliki majhnih, iregularno oblikovanih skupkov bazaloidnih celic, ki imajo pogosto

nazobčane obrise. Perifernega palisadanja jeder, ki ga značilno opazamo pri nodularnem tipu, praviloma ni. Tumorska stroma ni prominentna in vsebuje obilico mucina. Tumor obsežno vrašča v okolno zdravo tkivo. Invazija perinevrijskega prostora je pogosta in jo opazamo pri najmanj 25 % infiltrativnih bazalnoceličnih karcinomov.

Morfeiformni oziroma sklerozirajoči bazalnocelični karcinom je različica infiltrativnega bazalnoceličnega karcinoma s prominentno in pogosto tudi sklerozirano stromo, ki dodatno vključuje pomnožene fibroblaste. Morfeiformni/sklerozirajoči bazalnocelični karcinom se klinično manifestira kot čvrst in deloma ugreznjen plak, ki posnema lokalizirano sklerodermo/morfeo.

BAZOSKVAMOZNI KARCINOM

Bazoskvamozni karcinom poleg klasičnega bazalnoceličnega karcinoma vsebuje tudi predele ploščatocelične diferenciacije z zmerno do hudo displazijo ploščatih (skvamoznih) celic znotraj bazaloidnih otočkov in/ali invazivni ploščatocelični karcinom. Obe komponenti, bazalnocelična in ploščatocelična, prehajata druga v drugo oziroma sta med seboj povezani. Sinonim za bazoskvamozni karcinom je metatipični bazalnocelični karcinom. Kolizijski bazalnocelični in ploščatocelični karcinom ne sodi v skupino bazoskvamoznega karcinoma, saj kolizijski tumor predstavlja dva morfološko različna tumorja, ki vznikneta na različnih mestih blizu drug drugega in se zaradi načina rasti na enem mestu stikata. Ploščatocelična (skvamozna) diferenciacija sama po sebi (brez vsaj zmerne atipije), ki je razmeroma pogosta v bazalnoceličnem karcinomu (keratotični podtip bazalnoceličnega karcinoma), predvsem tik pod epidermisom ali ob ulceracijah, ni zadosten pogoj za diagnozo bazoskvamoznega karcinoma.

FIBROEPITELIJSKI BAZALNOCELIČNI KARCINOM (FIBROEPITELIOMA PINKUS)

Pinkusov fibroepiteliom najverjetneje predstavlja različico trihoblastoma, benignega adneksalnega tumorja s folikularno diferenciacijo. WHO klasifikacija tumorjev kože ga še vedno uvršča med različico bazalnoceličnega karcinoma. Histološka značilnost Pinkusovega fibroepitelioma so trački bazaloidnih epitelijskih celic, debeline dveh do treh celic, ki izvirajo iz več fokusov iz epidermisa in se med seboj povezujejo. Tračke epitelijskih celic obdaja vezivna stroma. Pinkusov fibroepiteliom značilno vsebuje pomnožene CK20-pozitivne Merkllove celice.

Nivo invazije

Bazalnocelični karcinom lahko raste v dermisu in ga ne prerašča, lahko prerašča celotno debelino dermisa, vendar ne vrašča v podkožno maščevje, lahko pa vrašča tudi v podkožno maščevje ali druge globlje ležeče strukture. Invazija v podkožno maščevje je visoko rizični dejavnik za oceno tveganja lokalne ponovitve.

Največja debelina tumorja

Debelino tumorja izmerimo od granularne plasti epidermisa do najgloblje bazaloidne celice. V primeru prisotnosti ulceracije debelino merimo od dna ulceracije. Debelino izmerimo na desetinko milimetra natančno do 5 mm, nato zaokroženo na

bližje celo število. Največje debeline tumorja ne navajamo za površinsko rastoči (superficialni) bazalnocelični karcinom, ki je po definiciji tanjši od 1 mm.

Perinevralna in limfovaskularna invazija

Visokorizični podtipi bazalnoceličnega karcinoma vraščajo v perinevrijski prostor (perinevralna invazija) v najmanj 25 %. Perinevralna invazija ima napovedni pomen in je povezana z večjim tveganjem za lokalno ponovitev (recidiv) tumorja.

Prisotnost/odsotnost limfovaskularne invazije obvezno navajamo za bazoskvamozni karcinom. Za vse ostale podtipe bazalnoceličnega karcinoma limfovaskularno invazijo navedemo le, če je prisotna, sicer privzamemo, da je ni.

Oddaljenost tumorja od kirurških robov

Ocenjevanje radikalnosti ekscizije je eden najpomembnejših napovednih dejavnikov lokalne ponovitve (recidiva) bazalnoceličnega karcinoma. Oddaljenost tumorja od stranskega in globokega kirurškega roba izmerimo na desetinko milimetra natančno do 5 mm, nato zaokroženo na bližje celo število (na primer 0,8 mm; 1,4 mm; 6 mm).

Največji premer tumorja

Glede na najnovejša priporočila AJCC (American Joint Committee on Cancer) se največji premer tumorja ocenjuje glede na meritve tumorja ob kliničnem pregledu pacienta. Fiksacija vzorca v formalinu je povezana s skrčenjem tkiva, ki lahko dosega do 20 % v primerjavi z nefiksiranim/nativnim vzorcem. Priporočila »Royal College of Pathologists« temeljijo na makroskopski oziroma mikroskopski oceni največjega premera tumorja (oboje je mogoče, glede na najbolj optimalne pogoje). Tumorji, ki imajo maksimalni premer 20 mm ali manj, se uvrstijo v skupino pT1 glede na AJCC.

POŠILJANJE VZORCA ZA HISTOPATOLOŠKO PREISKAVO

Za zagotavljanje ustreznih in pravih kliničnih podatkov je odgovoren zdravnik, ki pošilja vzorec kože na histopatološko analizo. Minimalna nujna klinična podatka za vsak vzorec sta mesto odvzema in način odvzema oziroma vrsta vzorca (na primer diagnostična biopsija, ki vključuje incizijsko biopsijo, shave, punch biopsijo in kiretažo, oziroma terapevtski poseg, kot sta ekscizija in dodatna ekscizija). Kadar je to smiselno, je potrebna ustrezna orientacija vzorca, na primer s kirurškimi šivi, in spremljajoča skica odstranjenega vzorca, kar omogoči patologu prostorsko orientacijo vzorca in natančnejšo prostorsko oceno kirurških robov. Vzorec z različnih mest morajo biti poslani v ločenih vsebnikih in ustrezno označeni z velikimi črkami (A, B, C, itd).

Obvezni in na napotnici jasno navedeni/označeni podatki so:

- natančno mesto odvzema (na primer: koža hrbta ob hrbtenici desno v višini Th 10)
- vrsta vzorca oziroma način odvzema (incizijska biopsija, punch biopsija, shave, kiretaža, ekscizija, dodatna ekscizija)
- čas posega/odvzema (dan, ura, minuta)
- klinična diagnoza/opis

Pomembni drugi podatki, ki so lahko poslani v priloženem popisu, so:

- prisotnost rezidualnega/recidivnega tumorja
- morebitne predhodne biopsije
- predhodno zdravljenje
- imunska pomanjkljivost
- največji premer tumorja
- dodatni relevantni klinični podatki

STANDARDIZIRAN HISTOPATOLOŠKI IZVID ZA BAZALNOCELIČNI KARCINOM

Obvezni parametri so:

- lokacija
- način odvzema vzorca
- histopatološki tip
- globina invazije
- debelina tumorja (v mm*)
- perinevralna invazija (razen za površinsko rastoči tip)
- limfovaskularna invazija (samo za bazoskvamozni karcinom)
- oddaljenost tumorja od stranskega kirurškega roba (v mm*)
- oddaljenost tumorja od globokega kirurškega roba (v mm*)
- spremembe v/na koži izven tumorja

* na desetinko milimetra do 5 mm, nato zaokroženo na bližje celo število

Opcijski parametri so:

- največji premer tumorja (v mm)
- dodatna diferenciacija v tumorju
- limfovaskularna invazija

Natančen opis standardiziranega histopatološkega izvida je v prilogi 1.

Histopatološki pregled tkiva je preiskava, s katero zanesljivo potrdimo/postavimo diagnozo bazalnoceličnega karcinoma in določimo njegove lastnosti.

Minimalna nujna klinična podatka za vsak vzorec sta mesto odvzema in način odvzema oziroma vrsta vzorca.

VIRI

- [1] Slater D. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histological reporting of primary cutaneous basal cell carcinoma. The Royal College of Pathologists. 2014.
- [23] Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. McKee's pathology of the skin with clinical correlations. 4th edition. Elsevier Saunders, 2012.
- [24] American Joint Committee on Cancer. Cancer staging manual. 7th edition. Springer 2010.
- [25] Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide to clinical management in Australia. Caancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney. 2008.
- [26] LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarsain A (eds). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of skin tumours. IARC Press: Lyon 2006.
- [27] Gregory N, Mulvaney M, Pattison T, Hill J, Carlson JA, Goncharuk V. Shrinkage of skin excision specimens and downcoding. Arch Dermatol 2003; 139 (4): 542-5

NAPOVEDNI DEJAVNIKI ZA PONOVI TEV BOLEZNI

Glede na prisotnost ali odsotnost napovednih dejavnikov bolnika oziroma tumor razvrstimo v skupino z majhnim ali v skupino z velikim tveganjem za ponovitev bolezni po zdravljenju. Razvrstitev v eno od skupin pomaga pri odločitvi za vrsto zdravljenja, napovedi poteka bolezni in načinu nadaljnjega spremljanja bolnika.

Napovedni dejavniki:

- Velikost tumorja: naraščujoča velikost poveča tveganje za ponovitev
- Lokacija tumorja: področja z velikim tveganjem za ponovitev so centralni del obraza, predvsem okrog nosu, oči, ust in uhljev ter na sencih; področja z zmernim tveganjem za ponovitev so lica, čelo, lasišče, vrat; področja z nizkim tveganjem za ponovitev so trup in okončine
- Klinična omejenost tumorja: slabo klinično omejene lezije pomenijo večje tveganje za ponovitev
- Histološki tip: agresivne oblike, kot so mikronodularni, infiltrativni (tudi morfeiformni/sklerozirajoči) in bazoskvamozni/metatipični bazalnocelični karcinom imajo večje tveganje za ponovitev, prav tako prisotnost perinevralne invazije; majhno tveganje za ponovitev imajo nodularni in površinsko rastoči/superficialni tip ter Pinkusov fibroepiteliom
- Neuspešno predhodno zdravljenje: recidivni bazalnocelični karcinom ima večje tveganje za ponovitev
- Imunska oslabeledost: verjetno poveča tveganje za ponovitev, vendar zaenkrat povezava ni jasno dokazana

Spol, starost in trajanje tumorja niso dejavniki tveganja za ponovitev bolezni.

Kirurško zdravljenje in radioterapija sta terapevtski metodi izbora za večino tumorjev z velikim tveganjem za ponovitev. Pri tumorjih z majhnim tveganjem za ponovitev je primerno tudi lokalno in destruktivno površinsko zdravljenje.

Dejavniki, kot so bolnikova starost, splošno stanje, pridružena resna obolenja, uporaba antikoagulantnih zdravil, prav tako vplivajo na izbiro načina zdravljenja, ki naj povzroči manj težav kot sam tumor. Pri zelo starih bolnikih v slabem zdravstvenem stanju je paliativni pristop verjetno primernejši kot kurativni. Pri zdravljenju je treba upoštevati tudi bolnikovo željo, kozmetični in

funkcionalni izid zdravljenja, dostopnost posameznih terapevtskih metod in izkušnje ter izurjenost lečečega specialista. Pri multiplih tumorjih in sindromu bazalnoceličnega nevusa (Gorlinov sindom) lahko sčasoma pride do zmanjšane rezerve zdrave kože, kar omeji možnosti zdravljenja.

VIRI

- [1] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N (European Dermatology Forum). Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma Dostopno na www.euroderm.org 19.04.2014.
- [28] Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. Br J Dermatol 2008; 159: 35–48.
- [29] Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B. Management of basal cell carcinoma in adults. Clinical practice guidelines. Eur J Dermatol 2006; 16: 394–401.
- [30] Clinical practice guide: Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide for the clinical management in Australia. Australian Cancer Network 2008. Dostopno na 4.6.2016.
- [31] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. Verzija 2.2014. Dostopno na 19.4.2014.

ZDRAVLJENJE**KIRURŠKO ZDRAVLJENJE**

Kirurško zdravljenje je najpogostejša vrsta zdravljenja bazalnoceličnega karcinoma in predstavlja zlati standard s katerim se primerjajo vsa ostala nekirurška zdravljenja. Glavne prednosti kirurškega zdravljenja so:

- omogoči histološko preiskavo celotnega tumorja in s tem potrditev diagnoze,
- omogoči histološki pregled robov in s tem oceno ustreznosti zdravljenja (ekscizije),
- zagotavlja zelo visok odstotek lokalnega nadzora bolezni, ki je višji kot pri nekirurških zdravljenjih. Uspešnost zdravljenja pet let po kirurškem posegu je od 92-98 %.

	Majhno tveganje za ponovitev	Veliko tveganje za ponovitev
Velikost in lokacija	Tumor manjši od 2 cm na trupu in okončinah. Tumor manjši od 1 cm na licih, čelu, lasišču in vratu. Tumor manjši od 6 mm na centralnem delu obraza, periorbitalno, na nosu, perioralno, na uhljih, preavrikularno, postavrikularno in temporalno.	Tumor velik 2 cm ali več na trupu in okončinah. Tumor velik 1 cm ali več na licih, čelu, lasišču in vratu. Tumor velik 6 mm ali več na centralnem delu obraza, periorbitalno, na nosu, perioralno, na uhljih, preavrikularno, postavrikularno in temporalno.
Klinična omejenost in klinični tip	Dobra; nodularni in površinsko rastoči/superficialni tip	Slaba; morfeiformni/sklerozirajoči tip
Histološki tip	Nodularni, površinsko rastoči/superficialni tip in Pinkusov fibroepiteliom	Mikronodularni, infiltrativni (tudi morfeiformni/sklerozirajoči) in bazoskvamozni/metatipični tip
Perinevralna invazija	Ne	Da
Predhodno zdravljenje	Primarni	Recidivni
Imunska oslabeledost	Ne	Da
Metoda zdravljenja	Kirurška (popolna ekscizija)	Nekirurška (lokalno in destruktivno zdravljenje) in nepopolna ekscizija

Tabela 2: Tveganje za ponovitev bolezni

Namen kirurškega zdravljenja je:

- ozdravitev, kar dosežemo z RO ekscizijo (histološko potrjeni negativni lateralni in globoki robovi),
- dober funkcijski (ohranjena normalna funkcija) in estetski rezultat.

Negativni robovi (potrjeni histološko – RO ekscizija) so najpomembnejši dejavnik, ki zagotavlja lokalni nadzor in s tem ozdravitev. Pri načrtovanju potrebne velikosti (širine in globine) robov moramo upoštevati več dejavnikov:

- klinični tip in histološke značilnosti bazalnoceličnega karcinoma,
- velikost tumorja,
- lokacijo tumorja.

Kirurško zdravljenje lahko izvajajo zdravniki, ki so za poseg ustrezno usposobljeni in opremljeni: kirurgi, dermatologi, otorinolaringologi, oftalmologi, družinski zdravniki...

Kirurško zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma z majhnim tveganjem za ponovitev

Pri klinično dobro omejenih tumorjih (površinsko rastoči/superficialni in nodularni tip), tumorjih manjših od 2 cm, lociranih izven centralnega dela obraza ali uhljev zadošča 2-3 mm širok makroskopski rob. Verjetnost lokalne ponovitve pri teh bolnikih je le 1,2 %, če je histološki (mikroskopski) rob širši od 0,5 mm (eno polje velike povečave, x400).

Kirurško zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma z velikim tveganjem za ponovitev

Pri klinično slabo omejenih tumorjih (na primer morfeiformni/sklerozirajoči tip), tumorjih večjih od 2 cm lociranih na centralnem delu obraza ali uhljih je potreben širši, 3-4 mm rob. Na centralnem delu obraza je pri klinično slabo omejenih tumorjih zaželen intraoperativna ocena robov z zmrzlim rezom ali po možnosti Mohsova mikrografska kirurgija.

Kirurško zdravljenje nepopolno izrezanega bazalnoceličnega karcinoma Pri bolnikih z nepopolno izrezanim bazalnoceličnim karcinomom (histološko tumor v robu – RI ekscizija) lahko pričakujemo ponovitev bolezni v 38 % primerov. Pri teh bolnikih je zato indicirana reekscizija do negativnih robov. Alternativa reeksciziji je lahko obsevanje v primerih, ko bolnik odkloni reekscizijo ali pa bi ta povzročila nesprejemljiv funkcionalen ali estetski rezultat zdravljenja. Rezultati zdravljenja z obsevanjem so primerljivi rezultatom zdravljenja z reekscizijo. Pri bolnikih, ki odklonijo dodatno zdravljenje ali za njega niso sposobni, je potrebno spremljanje. Bolnika je pri tem treba opozoriti, da bo v primeru ponovitve bolezni najverjetneje potrebno radikalnejše zdravljenje (obsežnejša ekscizija).

Kirurško zdravljenje recidivnega bazalnoceličnega karcinoma

Večina lokalnih ponovitev, natančneje 2/3 se zgodi v prvih treh letih po zdravljenju. V približno 20 % primerov so možne kasne ponovitve bolezni (5-10 let po zdravljenju). Večkrat recidvirajo bazalnocelični karcinomi z velikim tveganjem za ponovitev (mikronodularni, infiltrativni - tudi morfeiformni/sklerozirajoči in bazoskvamozni/metatični tip), večji od 2 cm, locirani na centralnem delu obraza ali uhljih) in bazalnocelični karcinomi zdravljeni nekirusko. V primerjavi s primarnimi bazalnocelični karcinomi imajo recidivni bazalnocelični karcinomi večjo verjetnost ponovitve po zdravljenju. Cilj zdravljenja recidivnih bazalnoceličnih karcinomov je ekscizija v zdravo (histološko negativni robovi). Pri tem vedno izrežemo celotno področje predhodnega zdravljenja. Za oceno robov si lahko pomagamo z zmrzlim rezom. Zaželen je histološki pregled celotnega obsega in dna izrezanega vzorca.

Mohsova mikrografska kirurgija je posebna kirurška tehnika, pri kateri se sproti ocenjujejo kirurški robovi z mikroskopskim pregledom cele spodnje površine in zunanjih robov tumorja. Kirurg v naslednjih fazah odstrani tumorsko tkivo le na mestih, kjer je to še prisotno. Metoda je časovno in organizacijsko zahtevna, vendar omogoči ohranitev zdravega tkiva v največji možni meri. Uspešnost zdravljenja primarnih tumorjev je po 3-5 letih od posega 97-99 %, pri recidivnih tumorjih pa 93-98 %. Priporočljiva je za zdravljenje recidivnih tumorjev na obrazu pa tudi primarnih tumorjev z velikim tveganjem za ponovitev. Pri vseh bolnikih z bazalnoceličnimi karcinomi, kjer lahko po kirurškem posegu pričakujemo večjo estetsko in/ali funkcionalno motnjo (zlasti napredovali in recidivni bazalnocelični karcinomi) je potreben timski pristop, ki v načrtu zdravljenja vključuje tudi ustrezen rekonstrukcijski poseg.

Kirurško zdravljenje je najpogostejša vrsta zdravljenja bazalnoceličnega karcinoma, je zdravljenje izbora in predstavlja zlati standard s katerim se primerjajo vsa ostala nekiruska zdravljenja. Lahko ga izvajajo zdravniki, ki so za poseg ustrezno usposobljeni in opremljeni: kirurgi, dermatologi, otorinolaringologi, oftalmologi, družinski zdravniki...

Pri bazalnoceličnih karcinomih z majhnim tveganjem za ponovitev zadošča makroskopski rob 2-3 mm. Pri bazalnoceličnih karcinomih z velikim tveganjem za ponovitev je potreben širši, 3-4 mm rob.

Pri bolnikih z nepopolno izrezanim bazalnoceličnim karcinomom je indicirana reekscizija.

Pri bolnikih z recidivnim bazalnoceličnim karcinomom je potrebna ekscizija v zdravo (po možnosti z nadzorom kirurških robov z zmrzlim rezom ali Mohsovo kirurgijo). (moč priporočil A, kakovost dokazov D)

VIRI

- [1] http://www.cancer.org.au/content/pdf/HealthProfessionals/ClinicalGuidelines/Basal_cell_carcinoma_Squamous_cell_carcinoma_Guide_Nov_2008-Final_with_Corrigendums.pdf
- [32] Walker P, Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment. *Australas J Dermatol.* 2006 Feb;47(1): 1-12. Review
- [33] Liu FF1, Maki E, Warde P, Payne D, Fitzpatrick P. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Mar;20(3): 423-8. A management approach to incompletely excised basal cell carcinomas of skin.
- [34] Emmett AJ. Surgical analysis and biological behaviour of 2277 basal cell carcinomas. *Aust N Z J Surg.* 1990 Nov;60(11): 855-63
- [35] Richmond JD, Davie RM. The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. *Br J Plast Surg.* 1987 Jan;40(1): 63-7.
- [36] Smeets NWJ, Kuijpers DIM, Nelemans P, Ostertag JU, Verhaegh MEJM, Krekels GAM, et al. Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face--results of a retrospective study and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2004 Jul;151(1):141-7.

DESTRUKTIVNE KIRURŠKE METODE

Destruktivne kirurške metode so krioterapija/kriokirurgija, kiretaža in elektrodisekacija ter lasersko zdravljenje. Poleg klasičnih kirurških metod predstavljajo pomemben način zdravljenja kožnih tumorjev v vsakodnevni praksi. V primerjavi s kirurško ekscizijo, lokalnimi imunomodulatorji, fotodinamičnim zdravljenjem in radioterapijo so enostavne, poceni in hitre metode, ki se lahko opravijo ambulantno. Uporabne so predvsem pri bazalnoceličnih karcinomih z majhnim tveganjem za ponovitev: klinično dobro omejenih tumorjih, manjših od 2 cm, lociranih izven centralnega dela obraza ali uhljev, pa tudi pri pacientih z večjim številom tumorjev, pri tistih, ki zaradi drugih zdravstvenih težav niso primerni za operacijo ali kadar želimo zdraviti spremembe na mestih, kjer brazgotinske kontrakture lahko predstavljajo funkcionalno motnjo (prsti). Slabosti destruktivnih metod sta nepredvidljiva učinkovitost in estetski učinek, ki sta odvisna predvsem od izkušenosti in izurjenosti lečečega zdravnika. Destruktivne metode ambulantno izvajajo zdravniki, ki obvladajo tehniko in imajo primerno opremo, pretežno dermatologi. Pred zdravljenjem je zaželen histopatološka verifikacija. Za začetek nekirurškega zdravljenja bazalnoceličnih karcinomov z majhnim tveganjem za ponovitev lahko zadošča tudi sovpadanje značilne klinične in dermatoskopske slike.

Krioterapija/kriokirurgija

Krioterapija/kriokirurgija je destruktivna kirurška metoda, ki se uspešno uporablja za zdravljenje bazalnoceličnih karcinomov z majhnim tveganjem za ponovitev.

Osnovni princip krioterapije/kriokirurgije temelji na povzročitvi selektivne nekroze tkiva z uporabo tekočega dušika (-196°C). Obseg poškodbe tkiva je odvisen od stopnje zamrzovanja. Ponavljajoči cikli zamrzovanja in taljenja povzročijo obsežnejšo poškodbo tkiva zaradi večje prevodnosti in okvarjene cirkulacije predhodno zamrznjenega tkiva.

Cilj krioterapije je doseči nekrozo tkiva v takem obsegu, kot bi ga odstranili s kirurško ekscizijo. V tkivu moramo za uničenje doseči temperaturo od -50 do -60°C. Za zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma na obrazu je priporočljivo opraviti dva cikla 20-30 s zamrzovanja in 60 s taljenja s 3-5 mm varnostnim robom, za površinsko rastoče bazalnocelične karcinome na trupu večinoma zadostuje enojni cikel. Večje lezije moramo zdraviti frakcionirano, po delih. Metodo lahko kombiniramo s predhodno kiretažo, saj z zmanjšanjem tumorske mase izboljšamo učinkovitost zdravljenja, hkrati pa dobimo tudi tkivo za histopatološko preiskavo.

Za začetek zdravljenja lahko zadošča sovpadanje značilne klinične in dermatoskopske slike. Histopatološko preiskavo je potrebno opraviti pred zdravljenjem v primeru nejasne klinične slike, neznačilne dermatoskopske slike ali v primeru rezidualnega tumorja.

Učinkovita krioterapija/kriokirurgija tumorjev zapušča hipopigmentirane atrofične brazgotine, zato je uporaba neprimerna na mestih, kjer je pomemben dober estetski rezultat in pri temnopoltih posameznikih. Estetski rezultat klasične kirurške ekscizije površinsko rastočih in nodularnih bazalnoceličnih karcinomih na glavi in vratu je boljši kot pri krioterapiji/kriokirurgiji.

Metoda je kontraindicirana pri krioglobulinemiji, kriofibrinogenemiji in urtikariji na mraz in ni primerna metoda za zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma z velikim tveganjem za ponovitev. Verjetnost recidiva bazalnoceličnega karcinoma po krioterapiji/kriokirurgiji je 8-40 %, v primeru skrbne izbire lezije in izkušenosti lečečega specialista pa le 1 %. Spremljanje bolnikov je pomembno, ker nimamo histološke potrditve ozdravitve. Večina ponovitev se pojavi v petih letih po zdravljenju, veliko že v prvih dveh.

Krioterapijo/kriokirurgijo in spremljanje po posegu izvajajo zdravniki, ki obvladajo tehniko in imajo primerno opremo, pretežno dermatologi.

Krioterapija/kriokirurgija je dobra in učinkovita metoda zdravljenja bazalnoceličnih karcinomov z majhnim tveganjem za ponovitev. Po zdravljenju je potrebno spremljanje. (moč priporočila A, kakovost dokazov II)

VIRI

- [1] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N (European Dermatology Forum). Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma Dostopno na www.euroderm.org 19.04.2014.
- [37] Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. Br J Dermatol 2008; 159: 35-48.
- [38] Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B. Management of basal cell carcinoma in adults. Clinical practice guidelines. Eur J Dermatol 2006; 16: 394-401.
- [39] Clinical practice guide: Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide for the clinical management in Australia. Australian Cancer Network 2008. Dostopno na 19.4.2014.
- [40] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. Verzija 2.2014. Dostopno na 19.4.2014.

Kiretaža in elektrodisekacija

Kiretaža je tehnika mehanskega odstanjevanja tumorskega tkiva z uporabo kiretažne žličke različnih velikosti. Primerna je za tumorje z majhnim tveganjem za ponovitev.

Stroma nemelanomskih oblik kožnega raka je načeloma mehkejša, želatinozne konzistence kot zdrav dermis, kar omogoča terapevtu razlikovanje tumorskega in zdravega tkiva na podlagi upora oziroma čvrstosti tkiva [1]. Če je tumor napredoval v masčevje, razlikovanje na podlagi čvrstosti tkiv ni več mogoče. Po kiretaži tumorja se na rani opravi termična disekacija z elektrokateterjem, radiofrekvenco ali CO₂ laserjem. Cikle kiretaže in disekacije lahko opravimo večkrat zapored.

Za začetek zdravljenja lahko zadošča sovpadanje značilne klinične in dermatoskopske slike. Histopatološko preiskavo je potrebno opraviti pred zdravljenjem v primeru nejasne klinične slike, neznačilne dermatoskopske slike ali v primeru rezidualnega tumorja.

Kiretaža in elektrodisekacija je primerna za zdravljenje površinsko rastočega bazalnoceličnega karcinoma predvsem na vratu, trupu in okončinah ne glede na velikost tumorja.

Ni primerna za tumorje večje od 5 mm na področjih z velikim tveganjem za ponovitev (centralni del obraza in uhlji) in za tumorje večje od 10 mm na področjih s srednjim tveganjem za ponovitev (lateralni deli obraza, čelo in lasišče). Prav tako ni primerna za zelo tanko kožo (veke, ustnice in genitalni predel), saj ob kiretaži takoj prodremo v podkožje, ter pri atrofično spremenjeni koži zaradi staranja, bolezenskih ali iatrogenih vzrokov (korikosterodi in rentgensko obsevanje) [2]. Kozmetični rezultati po celjenju omejujejo uporabo na obrazu. Ne uporabljamo je pri morfeiformni/sklerozirajoči obliki, ter pri recidivnih tumorjih z brazgotinjskim tkivom [1,2].

Pojav recidivov bazalnoceličnega karcinoma po petih letih od zdravljenja varira od 3 % na področjih z majhnim tveganjem do 19 % na področjih z velikim tveganjem za ponovitev. Delež ponovitev je odvisen od velikosti in histopatološke oblike bazalnoceličnega karcinoma ter od pravilne izvedbe metode [2]. Po zdravljenju je potrebno spremljanje, ker nimamo histološke

potrditve ozdravitve. Zdravljenje in spremljanje po posegu izvajajo zdravniki, ki obvladajo tehniko in imajo primerno opremo, pretežno dermatologi.

Kiretaža z elektrodisekacijo je dobra oblika zdravljenja bazalnoceličnih karcinomov z majhnim tveganjem za ponovitev. Po zdravljenju je potrebno spremljanje. (moč priporočila A, kakovost dokazov II)

VIRI

[1] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N (European Dermatology Forum). Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma Dostopno na www.euroderm.org 19.04.2014.

[41] Clinical practice guide: Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide for the clinical management in Australia. Australian Cancer Network 2008. Dostopno na 19.4.2014.

Lasersko zdravljenje

Destruktivno zdravljenje z laserji, ablativnimi (CO₂ in Er:YAG laser) ter vaskularnimi (pulzni barvni laser, Nd:YAG in Nd laser) lahko po mehanizmu prištevamo med ostale destruktivne kirurške metode. Lasersko zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma zaradi relativno kratkega časa dostopnosti v primerjavi z ostalimi kirurškimi metodami ni splošno uveljavljeno. Primerno je pri zdravljenju tumorjev z majhnim tveganjem za ponovitev. Lasersko zdravljenje naj opravlja izključno zdravnik specialist z izkušnjami laserskega zdravljenja in dermatoonkologije ali v tesni povezavi z dermatoonkologom.

Laserska ablacija z ogljikov-dioksidnim laserjem (CO₂ laser) se za zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma redko uporablja. Postopek zagotavlja odsotnost krvavitve, minimalno postoperativno bolečino in dober postoperativni izgled z minimalnim brazgotinjenjem, zaradi česar lahko pride v poštev pri bolnikih s hemoragično diatezo [1].

Uporaba Er:YAG laserja je pri zdravljenju površinsko rastočega in nodularnega bazalnoceličnega karcinoma omenjena v posameznih publikacijah. V večji raziskavi je bila učinkovitost zdravljenja bolnikov z nodularnim bazalnoceličnim karcinomom 92 % [2]. Pulzni barvni laser (Pulse Dye Laser - PDL) se načeloma uporablja za zdravljenje vaskularnih kožnih lezij, kot so hemangiomi in telangiektazije. Mehanizem delovanja uporabe PDL pri zdravljenju bazalnoceličnega karcinoma še ni povsem jasen. Številne razširjene žile v bazalnoceličnem karcinomu naj bi služile kot tarča za laserski žarek, ki tumorju uniči oskrbo s krvjo in posledično povzroči njegov propad. Opisana je uporaba PDL in kombinacija PDL in 1064 nm Nd:YAG laserja pri zdravljenju različnih oblik bazalnoceličnega karcinoma. Odgovor na zdravljenje je zelo variabilen, vendar zdravljenje zmanjša velikost tumorja, kar bi bilo lahko dobrodošlo pri pacientih, ki so predvideni za nadaljnje druge oblike zdravljenja, predvsem na kozmetično občutljivih področjih [3, 4, 5]. Prednosti laserskega zdravljenja so časovna učinkovitost, enostavna izvedba, krajši čas okrevanja in manjše tveganje za neželene učinke, kot je krvavitev, brazgotinjenje, slabo celjenje rane in sekundarne okužbe. Možne so postinflamatorne hipopigmentacije [6].

Lasersko zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma zaradi relativno kratkega časa dostopnosti v primerjavi z ostalimi kirurškimi metodami ni splošno uveljavljeno. Trenutno je premalo dokazov za njegovo rutinsko uporabo.

VIRI

1. Nouri K, Chang A, Trent JT, Jimenez GP. Ultrapulse CO₂ used for the successful treatment of basal cell carcinomas found in patients with basal cell nevus syndrome. *Dermatol Surg.* 2002 Mar;28(3): 287-90.
2. Smucler R., Vlk M., »Combination of Er:YAG laser and photodynamic therapy in the treatment of nodular basal cell carcinoma,« *Lasers Surg. Med.* 40(2), 153-158
3. Jalian HR, Avram MM, Stankiewicz KJ, Shofner JD, Tannous Z. Combined 585 nm pulsed-dye and 1,064 nm Nd:YAG lasers for the treatment of basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med.* 2014 Jan;46(1): 1-7. [PubMed]
4. Shah SM, Konnikov N, Duncan LM, Tannous ZS. The effect of 595nm pulsed dye laser on superficial and nodular basal cell carcinomas. *Lasers in Surgery and Medicine.* 2009;41(6): 417-422. [PubMed]
5. Ballard CJ, Rivas MP, McLeod MP, Choudhary S, Elgart GW, Nouri K. The pulsed dye laser for the treatment of basal cell carcinoma. *Lasers in Medical Science.* 2011;26(5): 641-644.
6. Norman Minars, Marianna Blyumin-Karasik. Treatment of Basal Cell Carcinomas with Pulsed Dye Laser: A Case Series. *J Skin Cancer.* 2012;2012: 286480.

LOKALNO ZDRAVLJENJE

Imikvimod

Imikvimod je sintetični imidazokinolin amin in je bil prvi lokalni modifikator imunskega odziva nove generacije [1]. Topikalna formulacija je v obliki 5 %, 3,75 % in 2,5 % kreme. Za zdravljenje površinsko rastočega bazalnoceličnega karcinoma je registriran v 5 % koncentraciji.

Imikvimod stimulira tako naravni kot tudi celično posredovani (pridobljeni) imunski odziv proti tumorskim antigenom. Osnovni mehanizem delovanja je preko stimulacije toll-like receptorjev (TLR), ki so locirani na površini antigen predstavitevnic celic [2, 3]. Imikvimod deluje kot močan agonist receptorjev TLR-7 in TLR-8, kar vodi v aktivacijo centralnega transkripcijskega faktorja NF- κ B (kappa B nuklearni faktor). Posledica stimulacije zgoraj omenjene signalne poti je tvorba in sproščanje številnih endogenih citokinov in kemokinov, kot so TNF- α (faktor tumorske nekroze alfa), IFN- γ (interferon gama), IFN- α (interferon alfa), interlevkinov (IL-6, IL-1a, IL-1b, IL-8 in IL-12), GM-CSF (granulocitne in monocitne kolonije stimulirajoči faktor) in G-CSF (granulocitne kolonije stimulirajoči faktor). Omenjeni mediatorji stimulirajo tako naravni (NK celice) kot pridobljeni (Th1, citotoksične T celice) imunski odziv proti tumorskim celicam [2, 3]. Imikvimod deluje protitumorsko tudi preko inhibicije patološke rasti novih žil ter stimulacije apoptoze tumorskih celic. Najnovejši podatki kažejo, da naj bi imel vlogo tudi pri limfatičnem transportu imunskih celic in faktorjev s posledično imunološko destrukcijo tumorja ne le na mestu aplikacije zdravila temveč tudi na področju med slednjim in regionalnimi bezgavkami (»lymphatic field clearance«) [1].

Pri zdravljenju površinsko rastočega bazalnoceličnega karcinoma je bilo uporabljanih več režimov lokalnega zdravljenja. Kot klinično najkoristnejša se je izkazala aplikacija petkrat ali sedemkrat tedensko v trajanju 6 tednov [4, 5]. Trenutno je v Evropi in Združenih državah Amerike za površinsko rastoči bazalnocelični karcinom, ki je manjši od 2 cm in se nahaja na vratu, trupu in/ali udih (roke in stopala so izzeti) pri imunokompetentnih odraslih, priporočeno zdravljenje petkrat na teden za 6-12 tednov. Zdravilo je potrebno aplicirati na lezijo pred nočnim počitkom, po osmih urah pa umiti z vodo in blagim milom. Med zdravljenjem je potrebno izogibanje oziroma minimalno izpostavljanje sončnim žarkom zaradi morebitne večje dovzetnosti za

sončne opekline, čeprav se potencial za fototoksične ali fotoalergijske reakcije ni pokazal. Ob zdravljenju periokularnih lezij se je potrebno izogibati nanosu na sluznico, saj lahko povzroči konjunktivitis ali keratitis [6].

Pred začetkom zdravljenja je priporočljiva histopatološka potrditev diagnoze, za začetek zdravljenja pa lahko zadošča tudi sovpadanje značilne klinične in dermatoskopske slike. Zdravljenje in nadaljnje spremljanje izvajajo zdravniki, ki so poučeni o uporabi zdravila, pretežno dermatologi, pa tudi družinski zdravniki, kirurgi, onkologi...

Uporaba imikvimoda v nosečnosti ni priporočljiva (kategorija C). Kontraindiciran je pri znani preobčutljivosti za zdravilo.

Neželeni učinki imikvimoda so večinoma zmerne do hude lokalne reakcije na mestu aplikacije, ki se občasno razširijo še izven mesta zdravljenja. Lokalne reakcije vključujejo pruritus, eritem, pekoč občutek, vezikule, erozije, eksudacijo in formacijo krust. Občasno se lahko pojavijo trajne pigmentne spremembe, vendar je estetski rezultat večinoma dober [1]. Razvoj vnetne reakcije je napovednik terapevtske učinkovitosti. Obstaja povezava med intenzivnostjo lokalne reakcije in kliničnim odzivom na zdravljenje. Intenzivnejša kot je reakcija, boljši je odziv [7]. Pri zdravljenju večjih področij lahko pride do sistemskih učinkov podobnih gripi: utrujenost, povišana telesna temperatura, mrzlica, artralgijske, mialgijske, diareje [8].

Zbrani podatki iz raziskav, ki skupno vključujejo 515 bolnikov s površinsko rastočim bazalnoceličnim karcinomom, poročajo o histološki odsotnosti bolezni po 6 do 12 tednih zdravljenja pri 81 % pacientov. Izključeni so bili tumorji na lokacijah z velikim tveganjem za ponovitev (znotraj 1 cm linije lasišča, oči, nos, usta ali uho ali tumorji na rokah, stopalih in anogenitalni regiji) in tumorji, ki so bili večji od 2 cm² [11]. V raziskavi s 5-letnim sledenjem, ki je vključevala 182 pacientov je bila ocenjena histološka ozdravitev prav tako 81 %. Večina ponovitev je nastala zgodaj, v prvih 24 mesecih [12]. Pri ostalih oblikah bazalnoceličnega karcinoma je bil imikvimod manj učinkovit. Pri 167 bolnikih z nodularnim bazalnoceličnim karcinomom s površino od 0,5 do 1,5 cm² na lokacijah z majhnim tveganjem za ponovitev (prav tako so bili izključeni tumorji znotraj 1 cm linije lasišča, oči, nos, usta ali uho ali tumorji na rokah, stopalih in anogenitalni regiji) je bila histološka odsotnost tumorja po 6 tednih zdravljenja enkrat dnevno 76 % po 8 tednih zdravljenja dvakrat dnevno 3 dni v tednu pa 42 %. Pri zdravljenju bolnikov z infiltrativno obliko bazalnoceličnega karcinoma je bila 5-letna odsotnost tumorja 63 % oziroma 56 %, odvisno od režima zdravljenja [13, 14]. Novejše raziskave proučujejo uporabo imikvimoda tudi na specifičnih lokacijah telesa (obraz in veke) v kombinaciji z nekirurškimi metodami, kot je fotodinamično zdravljenje, krioterapija, pri lokalnih rekurentnih ter večjih lezijah v kombinaciji z ostalimi metodami, celo Mohsovo kirurgijo in nenazadnje tudi v specifičnih kliničnih situacijah, kot so imunsko oslabei bolniki. Zdravljenje površinsko rastočega bazalnoceličnega karcinoma z imikvimodom se je izkazalo kot stroškovno učinkovitejše od kirurškega ali fotodinamičnega zdravljenja [9, 10].

Lokalni imikvimod sodi med zdravila prvega izbora za zdravljenje majhnih primarnih površinsko rastočih bazalnoceličnih karcinomov na mestih z majhnim tveganjem za ponovitev pri imunokompetentnih odraslih. Po zdravljenju je potrebno spremljanje. (moč priporočila A, kakovost dokazov I)

Lokalni imikvimod ima morda lahko vlogo pri zdravljenju majhnega primarnega nodularnega bazalnoceličnega karcinoma. (moč priporočila C, kakovost dokazov I)

VIRI:

- [1] Micali G., Lacarrubba F., Nasca MR., Schwartz RA. Topical pharmacotherapy for skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2014;70: 965.e5-6.
- [42] Lacarrubba F, Nasca MR, Micali G. Advances in the use of topical imiquimod to treat dermatologic disorders. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4: 87-97.
- [43] Schon M, Schon MP. The antitumoral mode of action of imiquimod and other imidazoquinolines. *Curr Med Chem* 2007;14: 681-7.
- [44] Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz I, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III randomized vehicle controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(5): 722-733.
- [45] Sterry W, Ruzicka T, Herrera E, et al. Imiquimod cream 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low frequency dosing with and without occlusion. *Br J Derm* 2002; 147: 1227-36.
- [46] Attili SK, Ibbotson SH, Fleming C. Role of non-surgical therapies in the management of periocular basal cell carcinoma and squamous intra-epidermal carcinoma: a case series and review of the literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012;28: 68-79.
- [47] Gollnick H, Barona CG, Frank RG et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following successful treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5 year long term follow up study in Europe *Eur J Derm* 2008; 18(6): 677-682.
- [48] Micali G, Lacarrubba F, Dinotta F, Massimino D, Nasca MR. Treating skin cancer with topical cream. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11: 1515-27.
- [49] Vanaclocha F, Daudén E, Badía X, Guillén C, Conejo-Mir JS, Sainz de Los Terreros M, Hamel L, Llorens MA; HEIS Study Group. Cost-effectiveness of treatment of superficial basal cell carcinoma: surgical excision vs. imiquimod 5% cream. *Br J Dermatol*. 2007
- [50] Arits AH, Spoorenberg E, Mosterd K, Nelemans P, Kelleners-Smeets NW, Essers BA. Cost-effectiveness of topical imiquimod and fluorouracil vs. photodynamic therapy for treatment of superficial basal-cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2014
- [51] Love E, Bernhard J, Bordeaux J. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma-systematic review. *Arch Derm*, 2009, 145: (12): 1431-1438.
- [52] Schon MP and Schon M: Imiquimod: mode of action.. *Br J Derm* 2007; 157 (suppl 2): 8-13.
- [53] Vidal D, Matias -Gulu X, Alomar AA open study of the efficacy and mechanism of action of topical imiquimod in basal carcinoma. *Clin Exp Derm* 2004, 29 (5): 518-525.
- [54] Vidal D, Matias -Gulu X Alomar A: Forty basal cell carcinoma treated with topical imiquimod: outcome 5 years follow up. *Arch Derm* 2007; 143(2): 266-268.

5-fluorouracil

5-fluorouracil je pirimidinski antimetabolit, ki z inhibicijo timidilat sinteze prepreči pretvorbo uridin monofosfata v timidin monofosfat in s tem sintezo DNA in RNA. V lokalni obliki je uveljavljen za zdravljenje aktiničnih keratoz in ploščatoceličnega karcinoma in situ. Pri zdravljenju površinsko rastočega bazalnoceličnega karcinoma je bila opravljena le ena raziskava: 5-fluorouracil 5 % kremo so nanašali dvakrat dnevno do klinične ozdravitve oziroma največ 12 tednov. Mediana časa do klinične ozdravitve je bila 10,5 tedna. Tri tedne po zaključenem zdravljenju je pri 90 % bolnikov prišlo do klinične in histološke ozdravitve vendar v nadaljevanju ni bilo sledenja. Neželeni učinki so bili bolečina, oteklina, pekoč občutek, erozije in kruste na mestu

nanosa. Kontraindikacije za uporabo zdravila so preobčutljivost na 5-fluorouracil, nosečnost in dojenje.

Zdravljenje s 5-fluorouracilom bi lahko bila ena izmed možnosti zdravljenja površinsko rastočega bazalnoceličnega karcinoma, vendar je trenutno premalo dokazov za njegovo uporabo.

VIRI:

[1] Gross K, Kircik L, Kricorian G. 5% 5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial Basal cell carcinoma: efficacy, tolerability, cosmetic outcome, and patient satisfaction. *Dermatol Surg.* 2007 Apr;33(4):433-9.

Ingenol mebutat

Ingenol mebutat je diterpen ester, izoliran in prečiščen iz rastline *Euphorbia peplus* (vrtni mleček), ki se je izkazal kot uspešen za lokalno zdravljenje aktiničnih keratoz. Deluje preko dvojnega mehanizma, s prekinitvijo mitohondrijske in celične membrane, ki povzroči direktno celično smrt in s posledično aktivacijo celične citotoksičnosti.

V raziskavi I/II faze kliničnega testiranja so pri bolnikih z nodularnimi in površinsko rastočimi bazalnoceličnimi karcinomi, ki so se predhodno neuspešno zdravili kirurško, s 5-fluorouracilom ali krioterapijo oziroma so odklonili kirurški poseg, aplicirali ingenol mebutat 0,05 % gel enkrat dnevno, tri zaporedne dni. Po enem mesecu je pri 82 % bolnikov prišlo do popolnega kliničnega odgovora, v 57 % histoloških vzorcev ni bilo prisotnega tumorja [1]. V raziskavi IIa faze kliničnega testiranja, kjer so na površinsko rastoče bazalnocelične karcinome aplicirali ingenol mebutat 0,05 % gel 2 zaporedna dneva oziroma 1. in 8. dan v 38 % oziroma 63 % histoloških vzorcev ni bilo prisotnega tumorja. Neželeni učinki so bili eritem, luščenje kože, kruste, oteklina, vezikule, pustule in erozije na mestu nanosa [2].

Zdravljenje ingenol mebutatom bi lahko bila ena izmed možnosti zdravljenja površinsko rastočega bazalnoceličnega karcinoma, vendar je trenutno premalo dokazov za njegovo uporabo.

VIRI:

[1] Ramsay JR, Suhrbier A, Aylward JH, et al. The sap from *Euphorbia peplus* is effective against human non-melanoma skin cancers. *Br J Dermatol* 2011 Mar; 164 (3): 633-6.

[55] Siller G, Rosen R, Freeman M, Welburn P, Katsamas J, Ogbourne SM. PEP005 (ingenol mebutate) gel for the topical treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a randomized phase IIa trial. *Australas J Dermatol.* 2010 May; 51 (2): 99-105.

FOTODINAMIČNO ZDRAVLJENJE

Princip fotodinamičnega zdravljenja temelji na fototoksični reakciji v celicah po inkubaciji s fotosenzibilizatorjem in osvetlitvi z vidno svetlobo. Po lokalnem nanosu fotosenzibilizatorja se pretežno v rakasto spremenjenih kožnih celicah kopičijo porfirini. Ti porfirini so svetlobno aktivne, fluorescentne učinkovine. Po aktivaciji s svetlobo se v prisotnosti kisika tvorijo reaktivne kisikove spojine, ki okvarijo celične strukture, zlasti mitohondrije [1].

Fotodinamično zdravljenje nekaterih vrst bazalnoceličnih karcinomov se uporablja v številnih evropskih državah [2]. Kot zdravilo, ki povzroči topično fotosenzibilizacijo, se lahko uporablja 5-aminolevulininska kislina, ki se jo pod okluzijo nanese na lezijo za 4-6 ur, ali njen lipofilni metilni ester, metil

aminolevulinat, pri katerem je potrebna triurna okluzija. Pred uporabo fotosenzibilizatorja je potrebna toaleta lezije, tako da nežno a temeljito odstranimo morebitne luske in kruste ter tako povečamo penetracijo zdravila. Po pripravi nanesemo fotosenzibilizator z loparčkom v 1 mm debelim sloju na lezijo in 5-10 mm okolne zdrave kože ter pokrijemo z okluzivnim zavojem. Po poteku predpisanega časa inkubacije področje očistimo s fiziološko raztopino in takoj obsevamo z rdečo vidno svetlobo, katere spekter obsega absorpcijski vrh protoporfirina IX 630/635 nm. Priporočen odmerek svetlobe na površini lezije znaša 75 J/cm². Odvisen je od velikosti obsevanega polja, oddaljenosti svetilke od površine kože in časa osvetlitve. Ti dejavniki se razlikujejo med posameznimi svetilkami, zato je potrebno uporabljati svetilke z oznako CE in te parametre prilagoditi glede na priporočila proizvajalca in upoštevati ustrezne varnostne ukrepe. Bolnik in terapevt morata med obsevanjem nositi zaščitna očala. Zdrave, neprizadete kože okrog lezije med obsevanjem ni potrebno zaščititi. Zdravljenje poteka v dveh sejah z 1-3-tedenskim razmikom. Odziv na zdravljenje ocenimo 3 mesece po zadnji seji. Ocena uspešnosti zdravljenja je klinična, po presoji zdravnika je lahko tudi histopatološka. Če ocenimo, da ni prišlo do popolnega odziva, lahko zdravljenje ponovimo. Pred začetkom zdravljenja je priporočljiva histopatološka potrditev diagnoze, za začetek zdravljenja pa lahko zadošča tudi sovpadanje značilne klinične in dermatoskopske slike.

Med fotodinamičnim zdravljenjem se pogosto pojavi bolečina in/ali občutek pečenja, običajno že v prvih minutah po začetku obsevanja. Za lajšanje bolečin lahko uporabimo premedikacijo s peroralnim analgetikom, lokalno anestezijo lezije ali blokado živca. Učinkovit način lajšanja bolečine med obsevanjem je hlajenje z ventilacijo z mrzlim zrakom temperature okrog -35°C. Na zdravljenem mestu se pogosto pojavita rdečina in oteklina z erozijami in krustami, ki se zacelijo v 2-6 tednih.

V literaturi poročajo o številnih različnih režimih izvajanja fotodinamičnega zdravljenja bazalnoceličnih karcinomov, zato so podatki o uspešnosti metode zelo različni in primerjave z drugimi metodami težke [1, 2]. Na splošno je fotodinamično zdravljenje najuspešnejše za primarni površinsko rastoči bazalnocelični karcinom, z odličnim estetskim uspehom. Na uspešnost zdravljenja vpliva debelina tumorja [3]. Slabše se na fotodinamično zdravljenje odzovejo nodularni bazalnocelični karcinomi in bazalnocelični karcinomi na okončinah [4]. Delež ponovitev je podoben kot po krioterapiji in je večji kot po kirurškem zdravljenju.

Zdravljenje in spremljanje po posegu izvajajo zdravniki, ki obvladajo tehniko in imajo primerno opremo, pretežno dermatologi.

Fotodinamično zdravljenje je najprimernejše za primarne površinsko rastoče (moč priporočila A, kakovost dokazov I) in tanke nodularne (moč priporočila B, kakovost dokazov I) bazalnocelične karcinome, zlasti, če so te lezije velike ali multiple ali se nahajajo na estetsko pomembnem področju.

VIRI

[1] European Dermatology Forum. Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma. Dostopno na: http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/guideline_Basal_Cell_Carcinoma-update2012%20.pdf

[56] Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. In: Cox N, English J. *British Association of Dermatologists« Management Guidelines*. London: Wiley-Blackwell, 2008: 130-43

[57] Morton CA, MacKie RM, Whitehurst C, et al. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: effect of tumour

thickness and duration of photosensitizer application on response. Arch Dermatol 1998; 134: 248-9.

[58] Fantini F, Greco A, Del Giovane C, Cesinaro A, Venturini M, Zane, et al. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: clinical and pathological determinants of response. JEADV 2011; 25: 896-901.

RADIOTERAPIJA

Radioterapija ali zdravljenje z ionizirajočim sevanjem je učinkovit način zdravljenja bazalnoceličnega karcinoma. Uporablja se kot samostojno in kot adjuvantno zdravljenje po predhodni operaciji. Pred pričetkom zdravljenja je potrebna histopatološka potrditev bazalnoceličnega karcinoma. V Sloveniji radioterapijo izvajajo onkologi - specialisti radioterapevti na Onkološkem inštitutu.

Prednost radioterapije je njena neinvazivna narava, ki ne zahteva anestezije. Radioterapija tudi ne zahteva odstranitve zdravega tkiva v okolici tumorja, kar je pomembno na estetsko občutljivih področjih telesa (okolica oči, nos, ušesa) in v primerih obsežnejših tumorjev v neposredni bližini pomembnih struktur. Primerna je pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulantna zdravila. Najpomembnejša slabost radioterapije je, da ne omogoča histopatološke preverbe robov, kar lahko vodi do »geografske napake«, ko celoten tumor ni zajet v obsevalno polje. Po drugi strani pa neinvazivna narava obsevanja običajno omogoča uporabo dovolj širokega varnostnega roba okoli vidnega tumorja, brez povzročitve pomembne obolenosti. Slabost je tudi trajanje zdravljenja: skupni odmerek obsevanja je zaradi izboljšanja terapevtskega indeksa običajno razdeljen v več manjših odmerkov, kar podaljša zdravljenje na 1-6 tednov. To lahko predstavlja težavo bolnikom, ki živijo daleč od radioterapevtskega centra ali so v slabšem splošnem stanju in zato manj mobilni. Neželjeni učinki so omejeni izključno na obsevano področje: ob uporabi ustrezne tehnike obsevanja se resni neželeni učinki pojavljajo pri manj kot 3 % obsevanih bolnikov. Najpogostejši so tkivna nekroza, radiodermatitis, hiperpigmentacije, atrofija, teleangiektazije in fibroza. Sčasoma lahko napredujejo.

Za obsevanje bazalnoceličnega karcinoma se lahko uporablja različne radioterapevtske tehnike:

- brahiradioterapija (vstavev radioaktivnega vira neposredno v tumor, uporablja se redko, ker gre za invaziven in logistično zapleten način zdravljenja,
- kontaktna in površinska radioterapija (kilo- oziroma ortovoltne obsevalne naprave), zaradi omejene prodornosti žarka je omejena z debelino tumorja,
- elektronski snop, teleradioterapija (linearni pospeševalnik), služi za obsevanje debelejših tumorjev ali kadar se tumor nahaja nad kostjo (na primer na goleni ali nartu) in
- megavoltni fotonski snop, teleradioterapija (telekobalt, linearni pospeševalnik), za obsevanje obsežnih, v globino infiltrirajočih tumorjev.

Ker z radioterapijo večinoma zdravimo manjše tumorje, so obsevalna polja majhna in zato dnevni odmerki višji. Temu so prilagojeni celokupni odmerki. Širina varnostnega roba pri uporabi fotonskih snopov je 5-20 mm (odvisno od velikosti in zamejenosti tumorja) oziroma dodatnih 5 mm v primeru elektronskega snopa. Kilo- oziroma ortovoltno obsevanje uporabljamo pri tumorjih velikih do 6 cm in debeline do 2,5 cm, ležečih na konkavnih površinah, medtem ko ima uporaba elektronskega snopa prednost v primerih večjih tumorjev (tudi večjih od 6 cm), ki niso v bližini oči ali zračnih votlin oziroma se nahajajo na ploskih površinah. Rezultati zdravljenja bazalnoceličnega karcinoma z radioterapijo so primerljivi z rezultati kirurškega zdravljenja (razen Mohsove

kirurgije) z 91-99 % lokalnim nadzorom nad boleznijo in dobrim do odličnim estetskim učinkom pri večini bolnikov [1-6]. Medtem ko je pri kirurško zdravljenih bolnikih pričakovati, da se bo estetski rezultat sčasoma lahko celo izboljšal, se po radioterapiji estetski učinek z leti ne spreminja ali se celo poslabša [7]. Dejavniki povezani z neuspehom radioterapije so velikost tumorja, invazija v okolne strukture, sklerozirajoči tip bazalnoceličnega karcinoma, recidivni tumorji, in tehnično neustrezno izvedeno obsevanje (varnostni rob, odmere) [1, 4, 6].

Z radioterapijo lahko zdravimo večino bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom. Lahko jo uporabimo kot prvo metodo zdravljenja bazalnoceličnega karcinoma pri:

- starejših bolnikov, običajno nad 60 let, zaradi možnih neugodnih estetskih sprememb na zdravljenem področju in zaradi minimalne možnosti indukcije novih kožnih tumorjev;
- tumorjih na uhljih, nosu, ustnicah in v periorbitalnem področju, ker kirurška odstranitev tumorjev na teh mestih povzroča tkivne defekte, ki praviloma zahtevajo rekonstrukcijo ali povzročajo okvaro funkcije;
- multiplih, večjih in/ali od okolice slabše omejenih površinskih tumorjih, ker lahko operacija vodi do večjih tkivnih defektov, ki zahtevajo obsežnejše rekonstruktivne posege;
- recidivnih tumorjih po eni ali več predhodnih operacijah.

Po kirurškem zdravljenju dodatno obsevamo ležišče odstranjenega tumorja v primerih, kadar obstaja povečano tveganje za lokalno ponovitev:

- kirurška odstranitev ni bila popolna (R1 ali R2 ekscizija) in dodatna operacija zaradi možnega slabšega kozmetičnega ali funkcionalnega rezultata ni primerna;
- širjenje tumorja ob živcu;
- obsežni oziroma infiltrativni tumorji (z vraščanjem v kost, hrustanec, mišico).

Radioterapija je absolutno kontraindicirana pri bolnikih s porfirijo ali epidermodysplasio verruciformis in ni priporočljiva pri bolnikih z Gorlinovim sindromom in drugimi genodermatozami ter avtoimunimi boleznimi (skleroderma, sistemski lupus eritematosus). Obolenost povzročena z radioterapijo je v teh primerih povečana. Radioterapija je kontraindicirana tudi v primerih ponovitve tumorja po predhodnem obsevanju. Bolnike zdravljene z radioterapijo je treba spremljati. Kontrolni pregledi po zaključku zdravljenja si sledijo prvo leto na 3 mesece, drugo leto na 6 mesecev in nato na eno leto. Spremljanje izvaja onkolog - specialist radioterapevt ali dermatolog.

Radioterapija je učinkovito zdravljenje izbranih primarnih bazalnoceličnih karcinomov (pri starejših od 60 let, nesposobnih ali neprimernih za kirurško zdravljenje) ter recidivnih bazalnoceličnih karcinomov z izjemo ponovitev po predhodni radioterapiji. Primerna je tudi kot dodatno zdravljenje po kirurškem posegu, kadar obstaja povečano tveganje za lokalno ponovitev. (moč priporočila A, kakovost dokazov I)

VIRI

[1] Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. J Dermatol Surg Oncol 1989; 15: 315-28.

[59] Griep C, Davelaar J, Scholten AN, Chin A, Leer JW. Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy

in the treatment of skin carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1347-50.

[60] Locke J, Karimpour S, Young G, Lockett MA, Perez CA. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 748-55.

[61] Petrovich Z, Kuisk H, Langholz B, Astrahan M, Luxton G, Chak L, Rice D. Treatment results and patterns of failure in 646 patients with carcinoma of the eyelids, pinna, and nose. *Am J Surg* 1987; 154: 447-50.

[62] Avril MF, Auperin A, Margulis A, Gerbault A, Duvillard P, Benhamou E, Guillaume JC, Chalon R, Petit JY, Sancho-Garnier H, Prade M, Bouzy J, Chassagne D. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997; 76: 100-6.

[63] Seegenschmiedt MH, Oberste-Beulmann S, Lang E, Lang B, Guntrum F, Olschewski T. Radiotherapy for basal cell carcinoma. Local control and cosmetic outcome. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 240-6. [članek je v nemščini]

[64] Petit JY, Avril MF, Margulis A, Chassagne D, Gerbault A, Duvillard P, Auperin A, Rietjens M. Evaluation of cosmetic results of a randomized trial comparing surgery and radiotherapy in the treatment of basal cell carcinoma of the face. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 2544-51.

ELEKTROKEMOTERAPIJA

Elektrokemoterapija je način zdravljenja raka, ki združuje uporabo standardnih kemoterapevtikov (bleomicina ali cisplatin) in aplikacijo električnih pulzov na območje tumorja. S povečanjem prehodnosti celičnih membran (elektroporacija) se zviša znotraj tumorske koncentracija molekul citostatika in za večkrat poveča njegova citotoksičnost, vendar samo na področju dovedenih električnih pulzov. Za učinkovit odgovor tumorja na zdravljenje je potrebna nizka koncentracija kemoterapevtika, zato ima elektrokemoterapija dober terapevtski indeks [1]. Elektrokemoterapija je lokalno zdravljenje in jo lahko izvajamo tudi ambulantno, v splošni ali lokalni anesteziji, lahko tudi samo s sedacijo. Najprej apliciramo kemoterapevtik bleomicin ali cisplatin, intravensko ali intratumorsko. Odmerek kemoterapevtika je odvisen od bolnikove telesne površine ali volumna tumorja. V kratkem časovnem zamiku dovedemo električne pulze na področje celotnega tumorja z 2-5 mm varnostnim robom (odvisno od velikosti in zamejenosti tumorja). Električne pulze dovajamo s pomočjo različnih elektrod: ploščate elektrode so primerne za površinske in tanke tumorske lezije, igelne elektrode z različno razporeditvijo igel pa so namenjene zdravljenju v globini ležečih ali v globino infiltrirajočih oziroma večjih tumorjev. Čas posega je različen, odvisen od velikosti in števila tumorjev in lahko traja največ 30-40 minut. V eni seji lahko tretiramo tudi do 100 manjših tumorskih nodusov. Pri večjih tumorjih je lahko potrebnih več aplikacij električnih pulzov, s katerimi dosežemo celoten volumen tumorja. Če je potrebno, lahko elektrokemoterapijo ponovimo tudi večkrat, vendar ne smemo preseči skupnega dovoljenega odmerka kemoterapevtika. Podrobnejša navodila za izvajanje elektrokemoterapije so objavljena v [2]. Elektrokemoterapijo bazalnoceličnega karcinoma izvajajo na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo po predhodni predstavitvi na multidisciplinarnem konziliju.

Elektrokemoterapija je indicirana predvsem pri primarnih bazalnoceličnih karcinomih, ki so težje dosegljivi oziroma neprimerni za zdravljenje z drugimi uveljavljenimi metodami. Prednost elektrokemoterapije je postopna resorbcija zdravljenega tkiva in progresivno celjenje; spremembe videza so zato manjše, estetski učinek je večinoma dober ali celo odličen. Elektrokemoterapija je zato primerna metoda zdravljenja bolnikov z multiplimi bazal-

noceličnimi karcinomi ali tumorji na mestih, kjer so estetski rezultati drugih metod zdravljenja manj ugodni. Indicirana je tudi v primerih ponovitev po predhodnem zdravljenju z obsevanjem, operacijo ali drugimi metodami in v nekaterih specifičnih kliničnih situacijah, kot so bolniki s Gorlinovim sindromom.

Izbor bolnikov za zdravljenje z elektrokemoterapijo sodi v domeno multidisciplinarnega tima.

Elektrokemoterapija je v Evropi že uveljavljen način zdravljenja različnih vrst kožnih tumorjev; uveljavila se je predvsem za zdravljenje kožnih in podkožnih zasevkov melanoma, kjer dosega približno 80 % delež objektivnih in 60 % delež popolnih odgovorov po enkratnem zdravljenju [1]. Rezultati zdravljenja bazalnoceličnega karcinoma so še boljši, delež objektivnih odgovorov je nad 95 %, delež popolnih odgovorov pa nad 85 % [3].

Splošna ocena varnosti in sprejemljivosti elektrokemoterapije je dobra. Glavni neželeni pojav je neželena kontrakcija mišic, ki jo bolniki zaznajo kot sunek. Zaradi tega sopojava je potrebno elektrokemoterapijo izvajati v lokalni ali splošni anesteziji, kar je odvisno od velikosti zdravljenih tumorjev in njihove lege. Neprijeten občutek izzveni takoj po prenehanju dovajanja električnih pulzov. V primeru bolečine po zdravljenju je ta obvladljiva s paracetamolom. Obstajajo posamezna poročila o slabosti in alergični reakciji zaradi kemoterapevtika. Zaradi nizkih odmerkov apliciranega kemoterapevtika ni sistemskih sopojavov, ki običajno spremljajo konvencionalno kemoterapijo.

Resorbcija zdravljenih tumorjev je počasna zato je odgovor zdravljenja možno oceniti šele 4-6 tednov po elektrokemoterapiji. Bolnike je nato treba spremljati. Nadaljnji kontrolni pregledi si sledijo prvo in drugo leto po zdravljenju v 3- oziroma 6-mesečnih intervalih, nato pa na eno leto. Spremljanje lahko izvaja otorinolaringolog, onkolog ali dermatolog.

Elektrokemoterapija je učinkovito zdravljenje izbranih primarnih in recidivnih bazalnoceličnih karcinomov na težko dostopnih lokacijah za kirurško zdravljenje ali pri ponovitvah po predhodnih zdravljenjih. (moč priporočila A, kakovost dokazov II)

VIRI

[1] Sersa G, Miklavcic D, Cemazar M, Rudolf Z, Pucihar G, Snoj M. Electrochemotherapy in treatment of tumours. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 232-40.

[65] Mir LM, Gehl J, Sersa G, Collins CG, Garbay JR, Billard V, et al. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. *EJC Suppl* 2006; 4: 14-25.

KEMOTERAPIJA

Kemoterapijo običajno uporabljamo pri napredovalih in metastatskih oblikah karcinomov. Bazalnocelični karcinom zelo redko zaseva in je zato bolnikov z metastatsko obliko bazalnoceličnega karcinoma zelo malo, zaradi česar ni randomiziranih kliničnih raziskav faze III, ki bi ugotovljale učinkovitost kemoterapije pri tej vrsti raka. Srednja preživetja bolnikov z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom so kratka in znašajo običajno manj kot leto dni [1,2]. V literaturi lahko najdemo opise zdravljenja posameznih bolnikov ali manjših skupin bolnikov s preparati platine, ki govorijo v prid zdravljenju s cisplatinom. Tovrstno zdravljenje je povezano s številnimi neželenimi učinki kot so nevtropenija, trombocitopenija, nefrotoksičnost in nevtrotoksičnost [3-6].

Kemoterapijo izvaja onkolog - specialist internistične onkologije na Onkološkem inštitutu.

Zdravljenje s kemoterapijo ne sodi med standardno priporočene načine zdravljenja, čeprav se izjemoma tudi uporablja pri zdravljenju metastatskega bazalnoceličnega karcinoma. (moč priporočila C, kakovost dokazov III)

VIRI

- [1] Wadhera A, Fazio M, Bricca G, Stan-ton O. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J* 2006;12(5): 7.
- [66] Raszewski RL, Guyuron B. Long-term survival following nodal metastases from basal cell carcinoma. *Ann Plast Surg* 1990; 24: 170-5.
- [67] Guthrie TH Jr, Porubsky ES, Luxenberg MNet al. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8: 342-6.
- [68] K. Moeholt, H. Aagaard, P. Pfeiffer, O. Hansen. Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell carcinoma – a review of the literature. *Acta Oncol*, 35 1996, pp. 677–682.
- [69] Carneiro BA, Watkin WG, Mehta UK, et al.: Metastatic basal cell carcinoma: complete response to chemotherapy and associated pure red cell aplasia. *Cancer Invest* 2006; Jun-Jul. 24 (4): 396-400.
- [70] Apar Kishor Ganti, Anne Kessinger. Systemic therapy for disseminated basal cell carcinoma: An uncommon manifestation of a common cancer *Cancer Treatment Reviews*, Volume 37, Issue 6, Pages 440-443.

TARČNA ZDRAVILA

Vizmodegib je peroralni malomolekulski zaviralec ježkove signalne poti (angl. hedgehog signaling pathway). Signaliziranje po tej poti preko transmembranske beljakovine SMO (angl. smoothed) povzroči aktiviranje in jedrno lokalizacijo transkripcijskih faktorjev GLI (angl. glioma associated oncogene) in indukcijo ciljnih genov ježkove poti. Številni od teh genov so vključeni v proliferacijo, preživetje in diferenciacijo. Vizmodegib se veže na beljakovino SMO in tako zavira prenos signalov po ježkovi poti [1]. Registriran je za zdravljenje metastatskega bazalnoceličnega karcinoma in lokalno napredovale bolezni, ki ni primerna za kirurško zdravljenje ali radioterapijo. V kliničnih raziskavah ERIVANCE BCC in STIVIE so bolnike z napredovalim ali metastatskim bazalnoceličnim karcinomom, med katerimi so bili tudi bolniki z Gorlinovim sindromom, zdravili z vizmodegibom. V prvo raziskavo so vključili 104 bolnike, v drugo jih bo vključenih predvidoma 1200 [2-4]. V raziskavi ERIVANCE BCC je bilo ocenjenih 63 bolnikov z napredovalim in 33 bolnikov z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom. Mediana časa do največjega zmanjšanja tumorja je bila pri lokalno napredovali bolezni 5,6 meseca, pri metastatski bolezni pa 5,5 meseca. Odgovor na zdravljenje je bil glede na RECIST (angl. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kriterije pri lokalno napredovali bolezni 48 %, pri metastatskih bolnikih pa 33 %. Mirovanje bolezni je bilo ugotovljeno pri 35 % bolnikov v lokalno napredovali in 61 % bolnikov v metastatski skupini. Mediano preživetje brez napredovanja bolezni je bilo v obeh skupinah 9,5 meseca. Po analizi prvih 300 bolnikov iz raziskave STIVIE je na zdravljenje odgovorilo 57 % bolnikov, 17 % s popolnim in 40 % z delnim odgovorom. Bolezen je mirovala pri 39 % bolnikov. Najpogosteje opisani neželeni učinki so bili mišični krči, ki se pojavijo pri več kot polovici bolnikov, alopecija, motnje okusa, izguba apetita in telesne teže pa tudi navzeja in splošno slabo počutje. Večinoma so bili malo izraženi (stopnje 1 in 2), izjemoma stopnje 4. Neželeni učinki so obvladljivi in redko zahtevajo prekinitve zdravljenja. Zdravilo je teratogeno. Drugih

kontraindikacij ni.

Primernost bolnika za zdravljenje ocenjuje konzilij na Onkološkem inštitutu, kjer se zdravljenje tudi izvaja.

Zdravljenje z vizmodegibom je priporočljivo pri bolnikih z neoperabilnim, napredovalim ali metastatskim bazalnoceličnim karcinomom. Je učinkovito z zadovoljivim varnostnim profilom. (moč priporočila A, kakovost dokazov I)

VIRI

- [1] Sekulic A et al. Efficacy and safety of Vizmodegib in advanced basal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 2171-9.
- [71] Sekulic A et al. Long-Term Safety and Efficacy of Vismodegib in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma (aBCC): 18-Month Update of the Pivotal ERIVANCE BCC Study. *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl 15): 9037.
- [72] Grob JJ et al. Vismodegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor, in Advanced Basal Cell Carcinoma: STEVIE Study Interim Analysis in 300 patients. Presented at the 8th World Congress of Melanoma; July 17-20, 2013; Hamburg, Germany.
- [73] Sekulic A et al. Survival of patients With Metastatic Basal Cell Carcinoma and Distant Metastases: The Effect of Vismodegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor. Presented at the 8th World Congress of Melanoma; July 17-20, 2013; Hamburg, Germany.

SPREMLJANJE BOLNIKA PO ZDRAVLJENJU

Splošnega dogovora o pogostosti in o dolžini trajanja spremljanja bolnika po zdravljenju primarnega bazalnoceličnega karcinoma v mednarodnem prostoru ni. Dolgotrajno spremljanje je vsekakor primerno pri bolnikih z visokorizičnimi in recidivnimi bazalnoceličnimi karcinomi [1]. Tveganje za lokalno ponovitev bolezni po zdravljenju je odvisno od značilnosti tumorja (velikost, histološki tip, prisotnost perinevralne invazije), imunskega statusa bolnika in vrste izbranega zdravljenja. Pri tumorjih, ki so se že predhodno ponovili, je stopnja ponovitve večja [1]. Ker je bazalnocelični karcinom počasi rastoč tumor, se lahko ponovite kar v 18 % pojavijo po petih ali več letih, zato je za visoko rizične tumorje potrebno dolgo sledenje, za kar se odločamo individualno [1,2]. Raziskave, ki dokazujejo upravičenost večletnega sledenja bolnikov, kažejo, da do ponovitve primarnega bazalnoceličnega karcinoma zdravljenega z različnimi načini v prvem letu pride v eni tretjini primerov, v prvih dveh letih v 50 % in v prvih treh letih v 66 % primerov [1,3]. Nov nemelanomski kožni rak se razvije 30-50 % bolnikov s predhodnim nemelanomskim kožnim rakom v petih letih po zdravljenju [1, 4], poleg tega je pri njih večja možnost za nastanek kožnega melanoma [1,5]. Metaanaliza sedmih raziskav poroča o 33-70 % kumulativnem tveganju (povprečno 44 %) za pojav novega bazalnoceličnega karcinoma znotraj treh let po zdravljenju, kar je za približno 10-krat večje tveganje, kot je pričakovano v splošni populaciji [1,6]. Največji delež novih tumorjev je pri bolnikih z vsaj dvema bazalnoceličnima karcinomoma, torej s povečevanjem števila bazalnoceličnih karcinomov raste tudi verjetnost nastanka novih tumorjev [1]. Nasprotno pa pri bolnikih, ki v prvih treh letih po primarnem tumorju niso razvili novega, tveganje za pojav novega bazalnoceličnega karcinoma pada [1]. Dejavniki tveganja za razvoj novega bazalnoceličnega karcinoma so naraščajoča starost (po 60. letu starosti), moški spol, več sočasnih bazalnoceličnih karcinomov, tumor večji od 1 cm in površinsko rastoči tip bazalnoceličnega karcinoma na trupu ter imunska oslabelelost bolnika [1,7]. Za zgodnje odkrivanje lokalnih ponovitev in novih tumorjev je ključno redno samopregledovanje kože. Za preprečevanje

nastanka novih primarnih bazalnoceličnih karcinomov je potrebna zaščita pred soncem. O tem poučimo vsakega bolnika. Zaradi možnosti lokalne ponovitve bolezni po zdravljenju in povečanega tveganja za pojav novega bazalnoceličnega karcinoma (in tudi melanoma) je smiselno pregledati vse bolnike vsaj enkrat, 3–6 mesecev po zdravljenju [1,8]. Takrat jih tudi poučimo o pomenu zaščite pred soncem, samopregledovanja kože ter o možnosti ponovitve bolezni oziroma pojava novega kožnega raka. Idealno bi bilo dosmrtno spremljanje bolnikov, kar v številnih zdravstvenih sistemih, tudi našem ni izvedljivo [1]. Zato je priporočljivo individualno redno spremljanje visokorizičnih bolnikov, takšnih s ponovitvami bolezni oziroma s številnimi bazalnoceličnimi karcinomi na 6-12 mesecev prvih 3-5 let [1,4,8-10]. Ob imunski oslabelosti in dednih sindromih z bazalnoceličnim karcinomom je potrebno spremljanje na 3–6 mesecev vse življenje, ki ga izvaja dermatovenerolog ali izbrani zdravnik, za kar se odločamo individualno [1]. Bolnike po zaključenem zdravljenju bazalnoceličnega karcinoma spremljata dermatolog ali izbrani zdravnik. Kadar je tveganje za lokalno ponovitev in nastanek novega primarnega bazalnoceličnega karcinoma majhno, bolnika lahko spremlja tudi izbrani zdravnik vsaj enkrat na leto 3-5 let. Pri lokalno napredovali in metastatski bolezni mora biti sledenje bolnika multidisciplinarno in časovno prilagojeno posamezniku [1,4,8-10].

VIRI

- [1] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, Basset-Seguin N. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol* 2014; 24 (3): 312–29.
- [2] Silverman MK, Kopf AW, Grin CM et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17:720–6.
- [3] Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Long-term recurrence rates in previously untreated(primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 315-28.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. 2011;v.1:Accessed June 3 2011.

Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf.

- [5] Chen J, Ruczinski I, Jorgensen TJ et al. Nonmelanoma skin cancer and risk for subsequent malignancy. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Sep 3;100(17):1215-22.
- [6] Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2000; 136:1524–30.
- [7] Lovatt TJ, Lear JT, Bastrilles J, Wong C, Griffiths CE, Samarasinghe V, Roebuck J, Ramachandran S, Smith AG, Jones PW, Fryer AA, Strange RC. Associations between ultraviolet radiation, basal cell carcinoma site and histology, host characteristics, and rate of development of further tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Mar;52(3 Pt 1):468-73.
- [8] Clinical practice guide: Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide for the clinical management in Australia. Australian Cancer Network 2008. Dostopno na .
- [9] Telfer R, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *British Journal of Dermatology* 2008; 159: 35–48.
- [10] Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B. Management of basal cell carcinoma in adults. *Clinical practice guidelines.* *Eur J Dermatol* 2006; 16: 394–401.

Spremljanje	Majhno tveganje za lokalno ponovitev in nov primarni bazalnocelični karcinom.	Veliko tveganje za lokalno ponovitev in/ali nov primarni bazalnocelični karcinom.
	Kontrolni pregled pri dermatologu 3–6 mesecev po zdravljenju, nato spremljanje pri dermatologu ali na primarni ravni na 6–12 mesecev, individualno prilagojeno posameznemu bolniku.	Kontrolni pregled pri dermatologu 3–6 mesecev po zdravljenju, nato spremljanje pri dermatologu ali izbranem zdravniku na 6–12 mesecev 3–5 let, individualno prilagojeno posameznemu bolniku.
	Bolnika poučimo o zaščiti pred soncem, opozorimo o možnem nastanku novega bazalnoceličnega karcinoma, podamo navodila za samopregledovanje kože.	Ob imunski oslabelosti in dednih sindromih z bazalnoceličnim karcinomom spremljanje pri dermatologu ali izbranem zdravniku na 3–6 mesecev vse življenje, individualno prilagojeno posameznemu bolniku.
		Bolnika poučimo o zaščiti pred soncem, opozorimo o možni ponovitvi zdravljenega in nastanku novega bazalnoceličnega karcinoma, podamo navodila za samopregledovanje kože.

Tabela 3: Spremljanje bolnikov po zdravljenju bazalnoceličnega karcinoma.

PREVENTIVA

PRIMARNA PREVENTIVA

Ker je delovanje UV-sevanja na kožo glavni vzrok za razvoj kožnega raka [1, 2], je cilj primarne preventive zmanjšanje izpostavljenosti UV-sevanju sonca.

Individualna zaščita:

- Zaščitne ukrepe pred sončnim UV-sevanjem izvajamo v naslednjem vrstnem redu [1]:
 - izogibanje izpostavljanja močnemu soncu med 10. in 16. uro,
 - nošenje primernih oblačil,
 - uporaba varovalnih pripravkov za zaščito pred soncem.
- Priporočljivi ukrepi za preprečevanje izpostavljenosti močnemu sončnemu sevanju so [1]:
 - bivanje na prostem čim krajši čas,
 - izogibanje zadrževanja na prostem v opoldanskem času,
 - izpostavljanje soncu ne sme preseči posameznikovega varnega časa (čas do pojava sončne opekline: ob izpostavljanju opoldanskemu soncu v centralni Evropi 3 minute pri fototipu I, 40 minut pri fototipu IV),
 - iskanje sence,
 - prelaganje aktivnosti na prostem na jutranje in večerne ure,
 - počasno privajanje kože na sonce (na primer v začetku leta/na počitnicah),
 - nujno je preprečevanje sončnih opeklin.

Ob izpostavljanju soncu je potrebna zaščita s primernimi oblačili, pokrivali za glavo in sončnimi očali. Kadar je mogoče, je na prvem mestu vedno uporaba fizikalnih sredstev (izogibanje izpostavljanju soncu, oblačila) [1].

Pripravke za zaščito pred soncem uporabimo na izpostavljeni koži, kadar drugi načini zaščite niso mogoči. Ne smejo biti namenjeni podaljševanju izpostavljanja soncu [3-8]. Skrbno jih nanašamo na izpostavljeno kožo, ki je ne moremo zaščititi z oblačili (glava, obraz, roke, podlahti, goleni), ob upoštevanju naslednjega [1]:

- uporaba ustreznega zaščitnega faktorja (ZF ali angl. SPF, sun protection factor), ki naj bo vsaj 15, pri svetlih fototipih pa višji,
- nanos v debeli plasti (2 mg/cm²),
- enakomerna uporaba na vseh izpostavljenih površinah,
- uporaba pred izpostavljanjem soncu
- ponovna uporaba po 2 urah in po kopanju (zaščitni čas se s ponovno uporabo ne podaljša).

Uporaba kemičnih pripravkov za zaščito pred soncem bi morda lahko zmanjšala tveganje za razvoj bazalnoceličnega karcinoma, vendar je trenutno za to premalo dokazov [2].

Intenzivno izpostavljanje soncu/UV-sevanju pri vseh ljudeh poveča tveganje za kožni rak, zato se mu je treba izogibati. Tudi solariji kor vir UV-sevanja povečajo tveganje za kožni rak, zato se jim je treba izogibati.

Otroci ne smejo biti opečeni. Dojenčkov ne smemo izpostavljati neposrednemu soncu. Otroke je treba pred močnim soncem zaščititi z oblačili. Oči otrok je treba zaščititi z ustreznimi kakovostnimi otroškimi sončnimi očali. Predvsem otroke svetle polti je treba poleg izogibanja izpostavljanja močnemu UV-sevanju zaščititi z oblačili in uporabo pripravkov za zaščito pred soncem [9].

Imunsko oslABLJENE osebe po presaditvi organov morajo izvajati zaščito pred UV-sevanjem kot del dosledne, celovite zaščite pred kožnim rakom [10].

Zmerna izpostavljenost UV-sevanju in visoke ravni vitamina D imajo možen zaščitni učinek na nastanek in razvoj različnih vrst raka, vključno melanoma. Razpoložljivi dokazi o povezavi med

vitaminom D in tveganjem za nastanek raka so še nezadostni [11-14]. Pri osebah z velikim tveganjem za nastanek kožnega raka (na primer po presaditvi organov, imunsko oslabeledi) je ob celoviti zaščiti pred soncem potrebno preverjati vsebnost vitamina D in ga nadomeščati [1].

Populacijski ukrepi:

- širjenje informacij o škodljivosti sončnega oziroma UV-sevanja, dejavnih tveganja za razvoj kožnega raka in možnosti pravilne in učinkovite zaščite pri predšolskih in šolskih otrocih ter mladini, njihovih starših in drugih skrbnikov, bolnikih s kožnimi obolenji in udeležencih presejalnih programov ter zaposlenih na prostem in njihovih delodajalcih,
- poročanje o vrednostih UV-indeksa in promocija stopnjevanja zaščitnih ukrepov pri višjih vrednostih,
- tehnični in organizacijski ukrepi za zmanjšanje izpostavljanja UV-sevanju (na primer zagotavljanje senčnih površin na športnih objektih, ustrežna organizacija dejavnosti),
- zaščita delavcev na prostem s podrobno ustrezno pravno ureditvijo, saj so zaradi izpostavljenosti še posebej dovzetni za škodljive učinke intenzivnega UV-sevanja [1].

SEKUNDARNA PREVENTIVA

Bolnika je treba poučiti o individualnih dejavnih tveganja za ponovitev bolezni oziroma za pojav novega bazalnoceličnega karcinoma ter ga motivirati za samopregledovanje kože. V pomoč pri samopregledovanju so slikovni materiali. Ob pojavu sumljive lezije na koži je potreben pregled pri izbranem zdravniku ali dermatologu.

Presejanje (angl. screening) populacije za kožni rak (melanom, bazalnocelični karcinom, ploščatocelični karcinom), v katerem standardizirano preiskavo kože celega telesa izvedejo usposobljeni zdravniki, lahko poveča število odkritih tumorjev, kar lahko vpliva na obolevnost in stroške zdravljenja zaradi kožnega raka. Po presejanju na kožni rak v nemški pokrajini Schleswig-Holstein je bilo večje pozitivne učinke opaziti v prvih letih [15, 16, 17], v celotnem obdobju 2007 – 2014 pa se umrljivost zaradi melanoma ni zmanjšala [18]. Za presojo dolgoročnih skupnih učinkov presejanja na kožni rak bo potrebno daljše in bolj natančno opazovanje ne le s stališča umrljivosti, ampak tudi drugih dejavnikov, ki lahko pomagajo oceniti potencialno korist in škodljivost presejanja [18].

VIRI

- [1] Leitlinienprogramm Onkologie. Kurzversion S3-Leitlinie: Prävention von Hautkrebs. AWMF-Registernummer: 032/052OL, April 2014.
- [74] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol* 2014; 24 (3): 312–29.
- [75] Autier P, Boniol M, Dore JF. Sunscreen use and increased duration of intentional sun exposure: still a burning issue. *Int J Cancer*, 2007. 121(1): 1-5.
- [76] Autier P, et al. Sunscreen use and international exposure to ultraviolet A and B radiation: A double blind randomized trial using personal dosimeters. *Br J Cancer*, 2000. 83(9): 1243-8.
- [77] Autier P, et al. Melanoma and use of sunscreens: an Eortc case-control study in Germany, Belgium and France. The Eortc Melanoma Cooperative Group. *Int J Cancer*, 1995. 61(6): 749-55.
- [78] Gorham ED, et al. Do sunscreens increase risk of melanoma in population residing at higher latitudes? *Ann Epid*, 2007. 17(12): 956-63.

- [79] Green AC, et al. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow up. *J Clin Oncol*, 2011. 29(3): 257-63.
- [80] Lin JS, Eder M, Weinmann S. Behavioral counseling to prevent skin cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2011. 154(3): 190-201.
- [81] Gallagher RP, et al. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2000. 283(22): 2955-60.
- [82] Ulrich C, et al. Prevention of nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*, 2009. 161(Suppl 3): 78-84.
- [83] Krause R, et al. UV radiation and cancer prevention: what is the evidence? *Anticancer Res*, 2006. 26(4A): 2723-7.
- [84] Schwalfenberg G. Not enough vitamin D: Health consequences for Canadians. *Canad Fam Phys*, 2007. 53(5): 841-54.
- [85] Tuohimaa P et al. Does solar exposure, as indicated by the non-melanoma skin cancers, protect from solid cancers: vitamin D as a possible explanation. *Eur J Cancer*, 2007. 43(11): 1701-12.
- [86] van der Rhee HJ, de Vries E, Coebergh JW. Does sunlight prevent cancer? A systematic review. *Eur J Cancer*, 2006. 42(14): 2222-32.
- [87] Breitbart EW, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol*, 2012. 66(2): 201-11.
- [88] Waldmann A, et al. Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany – an observational study on incidence trends in regions with and without population-based screening. *Br J Cancer*, 2012. 106(5): 970-4.
- [89] Katalinic A, et al. Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in mortality in regions with and without screening. *Cancer*, 2012. 118(21): 5395-402.
- [90] Stang A et al. The many unanswered questions related to the German skin cancer screening programme. *Eur J Cancer*, 2016. 64: 83-8.

RETINOIDI

V skupino retinoidov uvrščamo naravne in sintetično pridobljene snovi, ki imajo učinke vitamina A. Vitamin A se v naravi nahaja v obliki alkohola (retinol), aldehida (retinal) in kisline (retinojska kislina), ki pa imajo terapevski učinek le v visokih odmerkih, ob katerih se izrazi veliko neželenih učinkov. Kemijska modifikacija osnovnih molekul je omogočila razvoj sintetičnih retinoidov, ki jih delimo v tri generacije:

- prva generacija (nearomatski retinoidi): tretinoin, izotretinoin in alitretinoin
- druga generacija (monoaromatski retinoidi): etretinat in njegov aktivni metabolit acitretin
- tretja generacija (poliaromatski retinoidi): tazaroten, beksaroten in adapalen [1].

Retinoidi, naravni in sintetični derivati vitamina A imajo varovalni učinek pri več rakavih obolenjih [1, 2]. Raziskave na živalih so pokazale, da imajo retinoidi zelo šibek in nezadovoljiv terapevski učinek pri že izraženih tumorskih lezijah, imajo pa zadovoljiv kemopreventivni oziroma kemosupresivni učinek pri nekaterih oblikah kožnega raka [1]. Mehanizem kemopreventivnega učinka pri nemelanomskih oblikah kožnega raka je v veliki meri še neznan, temelji pa na inhibiciji celične proliferacije, stimulaciji diferenciacije celic in indukciji apoptoze.

Več raziskav dokazuje izrazito zmanjšanje nastanka novih kožnih tumorjev, vključno bazalnoceličnega karcinoma pri sindromih s povečanim tveganjem za pojav kožnih tumorjev (Gorlinov sindrom, xeroderma pigmentosum, epidermalna displazija, epidermodysplasia verruciformis, Basexov in Rombov

sindrom) ob zdravljenju z izotretinoinom v odmerku 2 mg/kg/dan. Zdravljenje je doživljenjsko, ob prekinitvi se pojavnost različnih oblik kožnih tumorjev v celoti povrne [1, 2]. Sistemske retinoidi zmanjšajo pojavnost različnih oblik kožnega raka pri bolnikih po presaditvi organov [1]. Ta namreč poveča incidenco kožnega raka, predvsem ploščatoceličnega karcinoma. Rezultati majhnih, randomiziranih in kontroliranih raziskav nakazujejo na ugoden vpliv acitretina pri bolnikih po presaditvi organov in multiplimi ploščatoceličnimi karcinomi. Priporočen je začetni odmerek 10 mg/dan, ki se lahko zviša do 30 mg/dan. Zdravljenje je doživljenjsko, pri čemer še ni raziskav o dolgoročni učinkovitosti in varnosti zdravila [2]. Najpogostejši neželeni učinki, ki se pojavijo zgodaj v poteku zdravljenja so suha koža in ustnice, hepatotoksičnost in povišane koncentracije trigliceridov. Ob dolgotrajni uporabi lahko nastanejo skeletne spremembe, kot so kalcifikacija tetiv in ligamentov ter spinalne hiperostoze. Zdravilo je teratogeno. Trenutno ni dokazov za kemopreventivni ali kemoterapevtski učinek lokalnih retinoidov.

Namen zdravljenja s sistemskimi retinoidi je nepopolna inhibicija nastajanja kožnih tumorjev pri bolnikih z velikim tveganjem za njihov nastanek (dedni sindromi z bazalnoceličnim karcinomom in po presaditvi organov) ob odmerkih zdravila, ki jih lahko prenašajo. Izotretinoin lahko uporabimo pri bolnikih z Gorlinovim sindromom in xeroderma pigmentosum, primeren je tudi za zdravljenje žensk v rodni dobi, acitretin pa pri bolnikih po presaditvi organov. Zdravljenje je trajno. (moč priporočila B, kakovost dokazov II)

VIRI:

- [1] Jemec GBE, Miech D, Klemenč L. Non-surgical treatment of keratinocyte skin cancer. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010, 187-195
- [91] Hardin J, Mydlarski PR. Systemic retinoids: chemoprevention of skin cancer in transplant recipients. *Skin therapy letter*. Vol. 15 Num. 7

PRILOGA 1**STANDARDIZIRAN HISTOPATOLOŠKI IZVID ZA
BAZALNOCELIČNI KARCINOM****A. Mesto in vrsta vzorca**

1. Koža, navedi lokacijo, ekscizija:
2. Koža, navedi lokacijo, incizijska biopsija:
3. Koža, navedi lokacijo, punch biopsija:
4. Koža, navedi lokacijo, shave:
5. Koža, navedi lokacijo, kiretaža:
6. Koža, navedi lokacijo, drugo (navedi tip posega)

B. Histopatološki tip bazalnoceličnega karcinoma*

7. Površinsko rastoči tip
8. Nodularni (nodulo-cistični) tip
9. Mikronodularni tip
10. Infiltrativni tip
11. Infiltrativni, morfeiformni (dezmodoplastični/sklero zirajoči) tip,
12. Bazoskvamozni karcinom

* Razdelitev histopatoloških tipov glede na način rasti in s tem povezanim tveganjem/rizikom lokalne ponovitve. Histopatološki tip bazalnoceličnega karcinoma ima napovedni pomen, zato mora biti v izvidu obvezno naveden. V vzorcu je lahko prisotnih več kot en tip bazalnoceličnega karcinoma. Potrebno je navesti vse tipe, najprej visokorizične, nato nizkorizične.

C. Nivo invazije*

13. Tumor raste v dermisu in ga ne prerašča.
14. Tumor prerašča celotno debelino dermisa, vendar ne vira v podkožno maščevje.
15. Tumor vira v podkožno maščevje.
16. Tumor vira v _____
(navedi, npr. prečnop rogasta mišica, fascija, perihon drij, periost, hrustanec, kost)

* invazija v podkožno maščevje je visoko rizični dejavnik za oceno tveganja lokalne ponovitve; pT3 glede na AJCC: invazija v obrazne kosti in kosti lobanjskega svoda (maksila, mandibula, orbita, temporalna kost); pT4 glede na AJCC: invazija v lobanjsko bazo ali skelet

**D. Največja debelina tumorja
(razen za čisti površinsko rastoči tip)**

17. Največja debelina tumorja je _____ mm.
18. Največje debeline tumorja ni mogoče oceniti (navedi razlog).

* debelino tumorja izmerimo od granularne plasti epidermisa do najgloblje bazaloidne celice. V primeru prisotnosti ulceracije merimo od dna ulceracije. Debelino izmerimo na desetinko milimetra natančno do 5 mm, nato zaokroženo na bližje celo število. Največje debeline tumorja ne navajamo za površinsko rastoči bazalnocelični karcinom, ki je po definiciji tanjši od 1 mm.

E. Perinevralna invazija (razen za površinsko rastoči tip)

19. Ni perinevralne invazije.
20. Prisotna je perinevralna invazija.
21. Perinevralne invazije ni mogoče oceniti (navedi razlog).

* Perinevralne invazije ne navajamo le pri površinsko rastočem bazalnoceličnem karcinomu

**F. Limfovaskularna invazija
(obvezno navesti le za bazoskvamozni karcinom)**

22. Ni limfovaskularne invazije.
23. Prisotna je limfovaskularna invazija.
24. Limfovaskularne invazije ni mogoče oceniti (navedi razlog)

* Prisotnost/odsotnost limfovaskularne invazije obvezno navajamo za bazoskvamozni karcinom. Za vse ostale tipe bazalnoceličnega karcinoma limfovaskularno invazijo navedemo le, če je prisotna, sicer privzamemo, da je ni. Pri oceni limfovaskularne invazije ne razlikujemo med invazijo v limfne ali krvne žile.

G. Oddaljenost tumorja od kirurških robov

25. Tumor vira v stranski kirurški rob.
26. Tumor je oddaljen _____ mm od stranskega kirurškega roba (če je vzorec predhodno označen, navedi od katerega, npr. »ob medialnem delu uhlja«).
27. Tumor vira v globoki kirurški rob.
28. Tumor je oddaljen _____ mm od globokega kirurškega roba.

* oddaljenost od stranskega in globokega kirurškega roba izmerimo na desetinko milimetra natančno do 5 mm, nato zaokroženo na bližje celo število (npr. 0,8 mm; 1,4 mm; 5 mm). Uporaba izrazov, kot so: »tumor je izrezan v celoti«, »rob je ustrezen«, »rob ni ustrezen«, »robovi so bp«, »izrezano v zdravo«, »tumor blizu roba« za oceno kirurških robov NI ustrežna.

H. Diferenciacija bazalnoceličnega karcinoma (opcijsko)*

29. Granularnocelični, svetlocelični, pečatnocelični, pleomorfni (gigantocelularni), keratotični, keloidalni, in nevroidni
30. Adneksalna diferenciacija: duktalna, folikularna, sebacealna, infundibulocistična, matrikalna, pilomatrikalna, apokrina, ekrina
31. Nevroendokrinska diferenciacija
32. Mioepitelijska diferenciacija
33. Ostalo (navedi)

* dodatna diferenciacija ne vpliva na biološki potencial tumorja in nima napovednega pomena. Navajanje morebitne dodatne diferenciacije v histopatološkem izvidu zato ni obvezno.

I. Največji premer tumorja (opcijsko)*

34. Največji premer tumorja je _____ mm.
35. Največjega premera tumorja ni mogoče izmeriti/oceniti (navedi razlog).

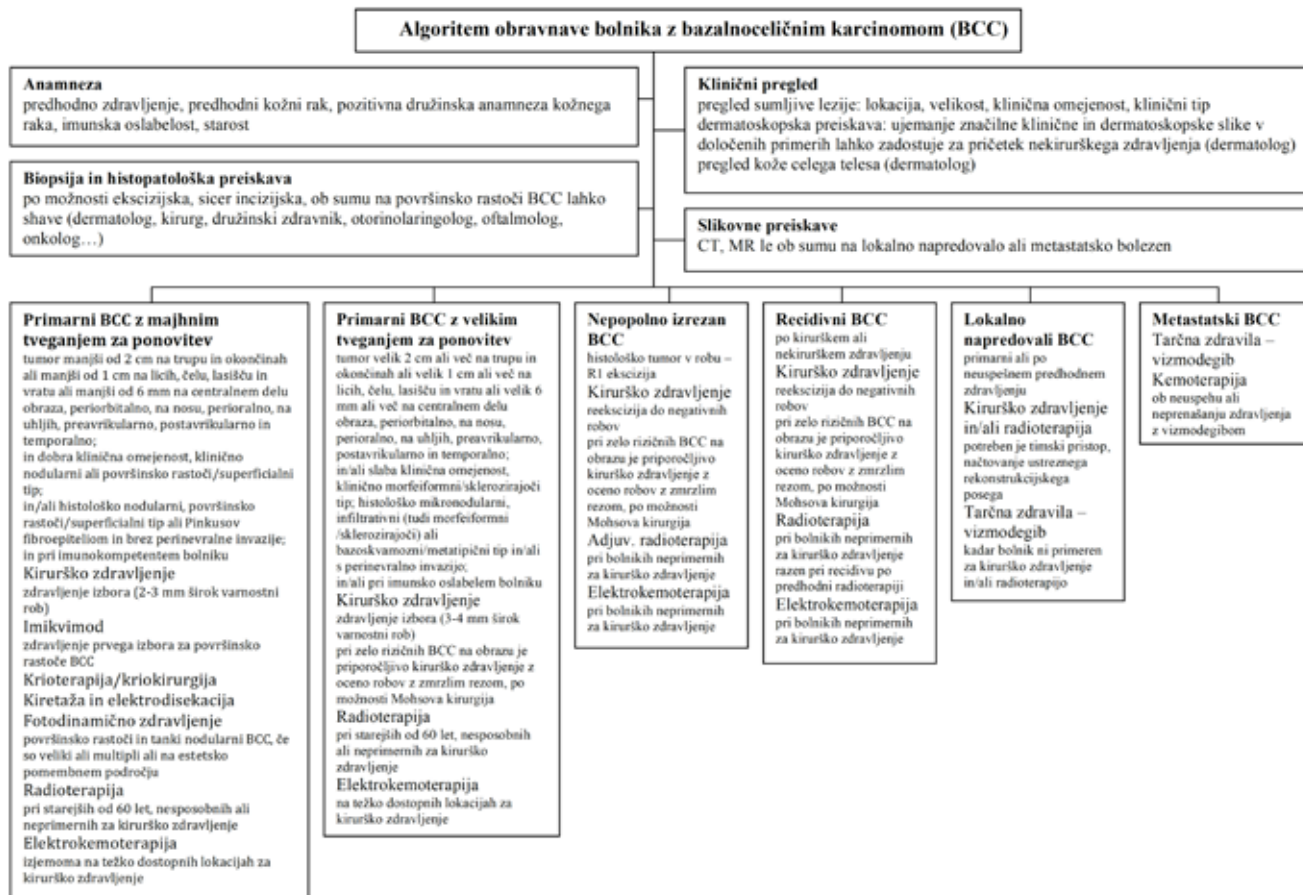
* glede na priporočila AJCC se največji premer tumorja ocenjuje glede na meritve tumorja ob kliničnem pregledu pacienta. Fiksacija vzorca v formalinu je povezana s skrčenjem tkiva, ki lahko dosega do 20% v primerjavi z nefiksiranim/nativnim vzorcem. Priporočila »Royal College of Pathologists« temeljijo na makroskopski oziroma mikroskopski oceni (oboje je mogoče, glede na najbolj optimalne pogoje) največjega premera tumorja.

J. Spremembe na koži izven tumorja

36. Na koži izven tumorja ni sprememb.
37. Na koži izven tumorja je aktinična keratoza.
38. Na koži izven tumorja je/so _____ (navedi).

PRILOGA 2

ALGORITEM OBRAVNAVE BOLNIKA Z BAZALNOCELIČNIM KARCINOMOM



PRILOGA 3

SPREMLJANJE BOLNIKA PO ZDRAVLJENJU
BAZALNOCELIČNEGA KARCINOMASpremljanje bolnika po zdravljenju
bazalnoceličnega karcinoma (BCC)**majhno tveganje za lokalno ponovitev**

primarni tumor manjši od 2 cm na trupu in okončinah ali manjši od 1 cm na licih, čelu, lasišču in vratu ali manjši od 6 mm na centralnem delu obraza, periorbitalno, na nosu, perioralno, na uhljih, preavrikularno, postavrikularno in temporalno;

in dobra klinična omejenost, klinično nodularni ali površinsko rastoči/superficialni tip;

in/ali histološko nodularni, površinsko rastoči/superficialni tip ali Pinkusov fibroepiteliom, brez perinevralne invazije;

in pri imunokopetentnem bolniku; in zdravljeni kirurško – R0 ekscizija

in

majhno tveganje za nov primarni BCC

prvi tumor pri imunokompetentnem bolniku

Kontrolni pregled pri dermatologu 3–6 mesecev po zdravljenju, nato spremljanje pri dermatologu ali na primarni ravni na 6–12 mesecev, individualno prilagojeno posameznemu bolniku.

Bolnika poučimo o zaščiti pred soncem, opozorimo o možnem nastanku novega bazalnoceličnega karcinoma, podamo navodila za samopregledovanje kože.

veliko tveganje za lokalno ponovitev

tumor velik 2 cm ali več na trupu in okončinah ali velik 1 cm ali več na licih, čelu, lasišču in vratu ali velik 6 mm ali več na centralnem delu obraza, periorbitalno, na nosu, perioralno, na uhljih, preavrikularno, postavrikularno in temporalno;

in/ali slaba klinična omejenost, klinično morfeiformni/sklerozirajoči tip

in/ali histološko mikronodularni, infiltrativni (tudi morfeiformni/sklerozirajoči) ali bazoskvamozni/metatipični tip ali s perinevralno invazijo,

in/ali rekurentni tumor (tudi predhodno zdravljen z radioterapijo)

in/ali pri imunsko oslabelem bolniku

in/ali tumor zdravljen z destruktivnimi in lokalnimi metodami ali nepopolno kirurško – R1 ekscizija

in/ali

veliko tveganje za nov primarni BCC

multipli bazalnocelični karcinomi (tudi dedni sindromi z bazalnoceličnim karcinomom, na primer Gorlingov sindrom) ali imunska oslabelost

Kontrolni pregled pri dermatologu 3–6 mesecev po zdravljenju, nato spremljanje pri dermatologu ali izbranem zdravniku na 6–12 mesecev 3–5 let, individualno prilagojeno posameznemu bolniku.

Ob imunski oslabelosti in dednih sindromih z bazalnoceličnim karcinomom spremljanje pri dermatologu ali izbranem zdravniku na 3–6 mesecev vse življenje, individualno prilagojeno posameznemu bolniku.

Bolnika poučimo o zaščiti pred soncem, opozorimo o možni ponovitvi zdravljenega in nastanku novega bazalnoceličnega karcinoma, podamo navodila za samopregledovanje kože.

PRILOGA 4

MOČ PRIPOROČILA IN KAKOVOST DOKAZA

Moč priporočila:

A dobra

B zmerna

C slaba

D zmerna proti

E dobra proti

Kakovost dokaza:

I \geq 1 randomizirana, kontrolirana raziskava

II \geq 1 dobra klinična raziskava brez randomizacije

III dokaz na podlagi mnenja strokovnjakov, poročil, opisnih raziskav