

Možnosti terapie kožních nádorů BCC a SCC, nádorů z Merkelových buněk a DFSP

MUDr. Michaela Fridrichová, MUDr. Karolína Votavová

Ústav radiační onkologie, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

Nemelanomové kožní nádory se hojně vyskytují především ve starší populaci. Přestože úmrtnost na tuto skupinu diagnóz je ve srovnání s incidencí velmi malá, jedná se o onemocnění, jež je třeba řešit včas. Terapií první volby je chirurgické odstranění nádoru. U pokročilých onemocnění a tam, kde chirurgické řešení není možné bez mutilace pacienta, se využívá systémová léčba, radioterapie, a především u BCC se v přesně vymezených indikacích aplikuje také brachyterapie. Článek přináší přehled nejčastějších typů nemelanomových kožních nádorů a možností jejich terapie.

Klíčová slova: nemelanomové kožní nádory, bazocelulární karcinom (BCC), skvamocelulární karcinom (SCC), dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), nádory z Merkelových buněk (MCC), brachyterapie, radioterapie, systémová léčba.

Therapeutic options for skin cancers: BCC, SCC, MCC and DFSP

Non-melanoma skin cancers frequently occur in elderly population. Despite their frequent occurrence, these diagnoses exhibit low mortality. The timely treatment is important for prognosis of the disease. The first choice therapy is surgical removal of the tumor. Systemic therapy and/or radiotherapy applies in the advanced disease and in cases where surgery would mutilate the patient. Brachytherapy can be beneficial in well-defined indications especially with BCC. This article brings an overview of the most frequent non-melanoma skin cancers and their therapeutic options.

Key words: non-melanoma skin cancers, basal cell carcinoma (BCC), squamous cell carcinoma (SCC), dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), Merkel cell carcinoma (MCC), brachytherapy, external radiotherapy; systemic therapy.

Úvod

Mezi nejčastější nádory vyskytující se v dospělé populaci patří kožní nádory. Maligní melanom je samostatná jednotka a do této práce ji nebudeme zahrnovat.

Kožní nádory se vyskytují v rozmezí věku 30+ až 85+ let. Maximum výskytu je 70+ a 80+ let. Podle statistických údajů bylo v roce 2021 hlášeno nejvíce těchto nádorů, celkem 106 971, v kategorii lidí 70–79 let (Graf 1). Při přepočtu na 100 tisíc obyvatel ve věkové kategorii 80–90 let je číslo výskytu velmi vysoké, 1027,62; v předchozích věkových kategoriích je mnohem nižší, 576,87/100 tis. u lidí ve věku 70–74 let a 791,19 ve věku 75–80.

Z grafu 2 je patrné, že tato diagnóza je velmi početná, ale počty úmrtí na ni jsou minimální. Neléčena dokáže způsobit velmi výrazné změny kožního povrchu.

Primární léčba je chirurgická, nutné kompletní odstranění tumoru a posouzení okrajů řezu technikou dle Mohse. Je nutné přihlídnout k zachování funkčnosti a také kosmetickému výsledku operace a k přání pacienta. Ne všechny typy a lokalizace kožních nádorů jsou vhodné k chirurgickému řešení – to bývá někdy velmi obtížné a vyžaduje spolupráci řady odborníků (dermatolog, chirurg, plastický chirurg). V případech, kdy by chirurgické řešení způsobilo zjevnou

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2024;18(2):90-96

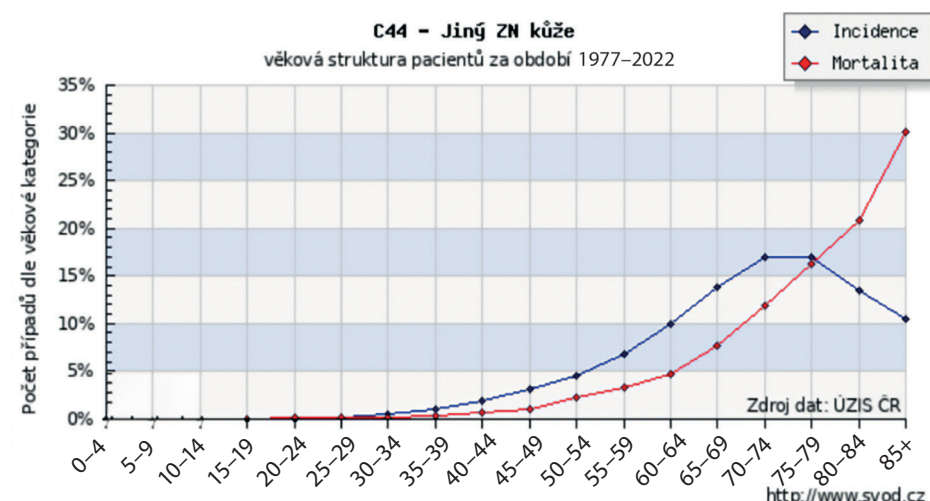
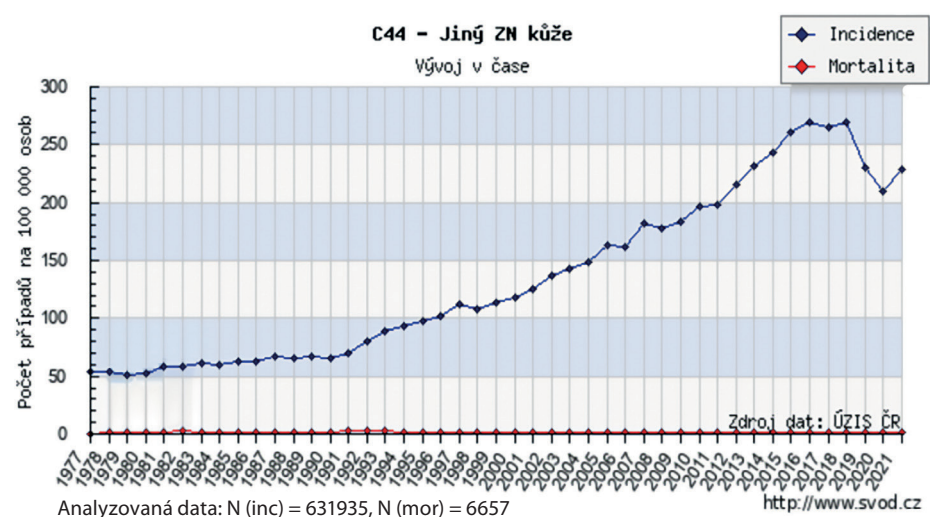
<https://doi.org/10.36290/der.2024.018>

Článek přijat redakcí: 25. 4. 2024

Článek přijat k tisku: 6. 5. 2024

MUDr. Michaela Fridrichová

fridrichova.michaela@seznam.cz

Graf 1. Incidence a mortalita u nemelanomových ZN kůže**Graf 2.** Časový vývoj incidence nemelanomových kožních ZN a mortality na tuto diagnózu, přepočteno na 100 000 osob

mutilaci nemocného, lze využít další možnosti:

1. radioterapii ať již ve formě zevního ozáření rozsáhlé léze nebo brachyterapii pro určité, přesně vymezené typy lézí,
2. lokální terapii/imihiomod nebo 5-FU formou unguenta,
3. systémovou léčbu.

U pacientů s primárně vysokým rizikem vzniku mnohočetných bazaliomů (susp. Gorlinův syndrom, xeroderma pigmentosum) je vhodné genetické vyšetření.

Bazocelulární karcinom (BCC)

Pro určení optimální terapie dělíme BCC podle rizika recidivy do skupin s nízkým a vysokým rizikem recidivy (1, 2).

Low risk: nádor menší než 2 cm v oblasti trupu a končetin, nodulární nebo superficiální, primární výskyt nikoli recidiva, dobře definované okraje, bez předchozí RT, bez imunosupresivní terapie, bez perineurální propagace.

High risk: tumor větší než 2 cm s lokalizací trup, končetiny, hlava – obličejová část, především okolí očí, brady, uší – tzv. H zóna (3); krk, ruce, nohy, bérce, anogenitální oblast (jakákoliv velikost); nádor rostoucí infiltrativně; bazocelulární typ se skvamózními rysy má prognózu jako SCC; mikronodulární; s karcinosarkomatoidními rysy.

Poměrně často se setkáváme s lézemi destrujícími kožní kryt a podkoží, léze mohou invadovat do hlubších vrstev (svaly, fas-

cie, tuková tkáň, kost, postihovat lymfatické uzliny). To jsou samozřejmě mezní situace, ale je běžné setkat se s rozsáhlou destrukcí kůže a podkoží nebo lokalizací lézí v obličeji (léze solitární nebo vícečetné), které neumožňují chirurgický výkon bez mutilace obličeje.

V těchto případech má radioterapie nezastupitelné místo a tam, kde tato možnost není schůdná pro blízkost kritických orgánů, je možné zvolit systémovou léčbu, stejně jako u metastatického onemocnění.

Radioterapie může být aplikována formou brachyterapie pro přesně definované léze, blíže v další části článku.

Zevní radioterapii můžeme užít jako definitivní terapii chirurgicky neřešitelných nádorů nebo u pacientů s četnými komorbiditami, kde se vyhneme úskalí lékových interakcí.

Jsou možné frakcionace denně 2 Gy na frakci v době 5–7 týdnů nebo jiná frakcionační schémata podle toho, zda léčíme inoperabilní lokální recidivu nebo primární tumor. Dávkové rozpětí je 60–85+ Gy podle cíle léčby v 5–7 týdnech. Tuto léčbu řídí zkušený radioterapeut.

Z dalších možností, kromě paliativní chemoterapie, jejíž možnosti jsou omezené věkem a komorbiditami pacienta, jsou v našem spektru terapeutických možností další poměrně nová léčiva (4). Několik let vyzkoušené hedgehog inhibitory vismodegib (5) a sonidegib jsou indikovány pro bazocelulární karcinom; monoklonální protilátka cemiplimab (6) je určena primárně pro terapii spinocelulárního karcinomu a pro II. linii léčby bazocelulárního karcinomu po selhání terapie hedgehog preparátem. Pro tyto preparáty platí podávání do progresu nebo netolerovatelné toxicity. Terapie probíhá po schválení úhrady revizním lékařem plátce péče.

Příklad využití vismodegibu u velké léze BCC v H zóně obličeje

47letý pacient s 6–8letou anamnézou vývoje léze L tváře, histologicky bazocelulární karcinom. Nález lokálně pokročilý, inoperabilní. Po prvním cyklu vismodegibu patrné zlepšení – obr. 1a), po 2 cyklech terapie vismodegibem obr. 1b) a c), po třetím cyklu obr. 1d).

Obr. 1. a) Pacient po 1. cyklu vismodegibu; b) a c) po 2. cyklu vismodegibu; d) po 3. cyklu vismodegibu



Příklad léčby pacienta s extrémně rozsáhlým BCC zad – vismodegib

Pacient se několik let odhodlával vyhledat pomoc a BCC narostl do extrémních rozměrů, destruoval značnou část kožního krytu pacientových zad. Dlouhodobě se nehojící defekt úspěšně zareagoval na léčbu vismodegibem, bohužel při každém přerušení terapie dochází k rychlým

relapsům (Obr. 2). Terapie doposud pokračuje, po jejím selhání bude další volbou terapie cemiplimabem nebo zvážení možností radioterapie.

Skvamocelulární karcinom (SCC)

Histologicky jde o karcinom kůže vzniklý maligní proliferací epidermálních keratinocy-

tů. Rozlišuje se karcinoma in situ (Bowenova choroba) a invazivní karcinom.

Invazivní cSCC je pravděpodobně důsledkem dlouhodobě se vyvíjející intraepidermální dysplazie. cSCC je dále rozlišován jako primární a pokročilý. Primární cSCC lze dále klasifikovat jako nízkorizikový a vysokorizikový, v závislosti na schopnosti recidivovat.

Obr. 2. Rozsáhlý defekt zad, bazocelulární karcinom, a) před léčbou 2/2022; b) po 4 měsících léčby 8/2022; c) 11/2022; d) 12/2022; e) relaps po 2 měsících od přerušení léčby pro nežádoucí účinky – 2/2023; f) měsíc po obnovení léčby – 3/2023; g) při léčbě 4/2023; h) 8/2023; i) 4 měsíce po opětovném přerušení léčby pro projevy toxicity – 12/2023; j) progresi při přerušení léčby – 1/2024; k) měsíc po obnovení léčby – 2/2024



Pokročilý cSCC je klasifikován jako lokálně pokročilý (lacSCC) a metastatický (mcSCC). LacSCC je definován jako tumor invadující měkké tkáně či kosti, šíří se podél nervových vláken a je již obtížně chirurgicky řešitelný. Odpovídá dle 8. vydání AJCC klasifikace neresekovatelnému T3/T4.

Dělení do rizikových skupin je podobné jako u BCC.

Nízké riziko: nádor menší než 2 cm v oblasti trupu a končetin, dobře diferencovaný nebo s diferenciací blízkou původní tkáni (low grade), primární výskyt nikoli recidiva, bez předchozí RT, bez imunosupresivní terapie, bez perineurální propagace, bez známek chronického zánětu, tloušťka do 2 mm, bez invaze do okolního tku.

Vysoké riziko: lokalizace – trup, končetiny; velikost 2–4 cm; špatně diferencovaný; výskyt – hlava (zejména oblast boltce, rtu – H zóna), krk, ruce, nohy, bérce, anogenitální oblast (jakákoliv velikost); recidiva v místě předchozí radioterapie nebo v chronickém zánětu kůže; rychle rostoucí; se symptomy perineurálního šíření.

Velmi vysoké riziko: tumor nad 4 cm, hloubka invaze více než 6 mm, prorůstání do okolní tukové tkáně, rychle rostoucí.

Zvláštní skupina pacientů, která je ohrožena vznikem mnohočetných SCC, jsou pacienti po orgánové transplantaci, jiní imunosuprimovaní pacienti (NHL, CLL, HIV), genetické syndromy predisponující k SCC.

Individuální rizikové faktory: vícečetně vznikající kožní nádory, frekvence jejich vzni-

ku, invaze do okolí, perineurální šíření, špatně diferencovaný tumor.

Primární léčba je chirurgické řešení léze, v případě mnohočetných tumorů nebo k chirurgické léčbě nevhodné lokalizaci nálezu jsou ke zvážení jiné modality.

U vysoce rizikových nádorů s velmi rychlým růstem, s in-transit metastázami, lymfovaskulární invazí, které jsou hraničně resekabilní nebo neresekabilní, je možno zvážit podání neoadjuvantní terapie cemiplimabem.

Recidivující laSCC nebo inoperabilní nádor je indikován k radioterapii a podle posouzení multidisciplinárního týmu ke zvážení systémové terapie.

Pro nově vzniklé onemocnění po kompletní resekci není indikována adjuvantní terapie, kromě studie.

Pro inoperabilní nebo inkompletně resekované onemocnění je indikována RT+/- systémová léčba nebo systémová léčba, pokud kurativní RT není možné indikovat.

U metastatického onemocnění je indikována systémová léčba podle celkového stavu pacienta.

Systémová léčba pro užití ke konkomitanci s RT jsou léky na bázi cisDDP nebo CBDCA v kombinaci s 5-FU (7), paclitaxelem, cetuximabem nebo EGFR inhibitory.

Systémová léčba samostatná – pokud RT nebo chirurgický výkon nejsou indikovány pro inoperabilní nebo metastatický nálezu, je indikována léčba cemiplimabem nebo pembrolizumab (8).

Pokud není pacient schopný terapie těmito preparáty nebo nálezu progreduje v průběhu léčby checkpoint inhibitory, je indikována terapie cisDDP+ paclitaxel (9). U primárních nově vzniklých lézí je indikována neoadjuvantní terapie cemiplimabem; pokud je pacient neschopen léčby cemiplimabem nebo progreduje v průběhu terapie, je možno užít capecitabin (10), 5-FU nebo cisDDP.

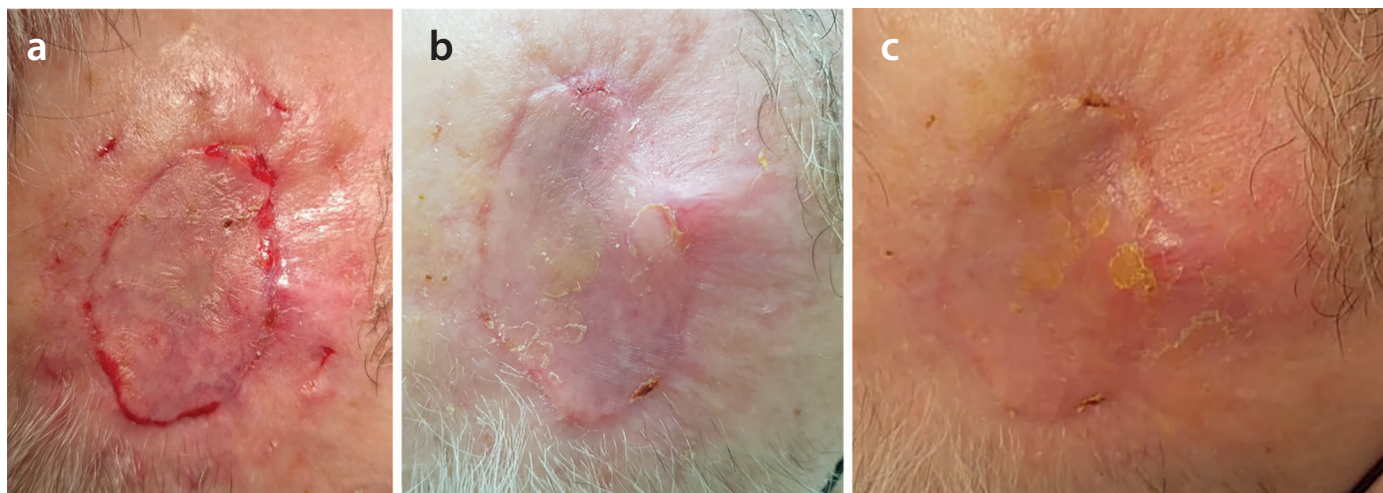
Příklad terapie pacienta s velmi rychle rostoucím SCC

Starší pacient s rychle rostoucím spinocelulárním karcinomem (SCC) temporálně vpravo (Obr. 3) – navzdory úspěšné excizi nádoru s dostatečnými negativními okraji se již týden po odstranění stehů objevuje lokální recidiva, vykazující progresi během několika dnů. Objevuje se počínající postižení spádových lymfatických uzlin. Pacient je indikován k radioterapii s následnou systémovou léčbou.

Brachyterapie nemelanomových kožních nádorů

Léčba nemelanomových kožních nádorů je nejčastěji chirurgická, fotodynamická nebo pomocí kryoterapie s velmi dobrými výsledky. U některých pacientů s opakovaně resekovanými ložisky ve stejné lokalitě nebo v oblastech v blízkosti očí, nosu nebo na ušních boltcích však může být mutilující, zejména v případě většího rozsahu nádoru. V tomto případě je brachyterapie (BRT) jednou z alternativních možností terapie (11, 12).

Obr. 3. Pacient s rychle rostoucím SCC temporálně vpravo: a) situace po odstranění stehů po excizi; b) po týdnu po odstranění stehů – zjevná lokální recidiva; c) za dalších 5 dnů značná progres lokální recidivy



Tab. 1. Přehled indikací a kontraindikací brachyterapie

Indikace	Kontraindikace
Bazocelulární a spinocelulární karcinomy	Maligní melanom
T1-T2 N0 M0	Invaze do kosti
T2-3 N0-1 jako boost k zevní radioterapii	Metastatické postižení
Při neradikálním výkonu	Exofyticky rostoucí kožní léze

HDR (high dose rate) brachyterapie disponuje některými dozimetrickými výhodami oproti zevní radioterapii, je snadno aplikovatelná a dobře tolerovaná.

Základem úspěchu léčby je správná **indikace** (tabulka 1). Každé ložisko indikované k brachyterapii by mělo být biopsicky ověřeno, jeho rozsah by měl být pečlivě zakreslen, ideálně ve spolupráci s dermatologem pod kontrolou dermatoskopu a zhodnocena hloubka invaze například pomocí ultrazvuku. Pro léze s invazí více než 5 mm není povrchová brachyterapie vhodná, zde je možné zvážit aplikaci intersticiální pomocí jehel. Brachyterapii lze využít i jako tzv. boost k zevní radioterapii při lokálně pokročilých nádorech nebo při nedostatečné radikalitě výkonu. Naopak **nevhodnými k BRT** jsou maligní melanom, léze s invazí do kosti, postihující horní víčko nebo výrazně exofyticky rostoucí nádory.

Technika a provedení

Cílovým ozařováním objemem je ložisko nádoru s bezpečnostním lemem, v případě bazocelulárního karcinomu (**BCC**) obvykle **5 mm** a v případě spinocelulárního karcinomu (**SCC**) obvykle **10 mm**.

U **povrchových lézí** do 5 mm hloubky se využívá tzv. **povrchová nebo kontaktní brachyterapie** pomocí speciálních aplikátorů (flapy, mouldy, Leipzig aplikátor, termoplastické masky nebo jiné individuální formy aplikátorů – obrázek 4a). V případě **hlubších nádorů** pak **aplikace intersticiální** pomocí jehel. Zdrojem záření je **radioaktivní izotop**, v ČR nejčastěji ¹⁹²Ir (Iridium 192).

Podstatou provedení je přiložení a fixace zvoleného aplikátoru na kůži pacienta. V případě flapy jsou již předem definovány otvory pro zavedení vodičů nebo jsou vodiče našity na masku individuálně. Následně dojde k připojení vodičů ke zdroji ozařování a dle daného ozařovacího plánu zdroj zajíždí pomocí vodičů do jednotlivých poloh, kde setrvá takovou dobu, aby došlo k dopravení požadované dávky do cílového objemu. Samotné ozařování

trvá několik minut, pacient je sám ve stíněné místnosti a po celou dobu sledován kamerou. Aplikace je pro pacienta zcela nebolestivá, vyžaduje pouze, aby se pacient po dobu záření nehýbal. Po dokončení ozařování se zdroj vrací zpět do speciálního přístroje (obr. 4b), tím je zajištěna bezpečnost pro personál.

Mohou být zvolena různá **frakcionační schémata** s ozařováním **denně či obden**. Nejčastější dávka na jednotlivé ozařování se pohybuje mezi **3–5 Gy** v počtu **10–17 ozaření obden či denně**. V případě rozsáhlé plochy nebo více rizikových lokalit (oči, chrupavka) je vhodné zvolit spíše nižší dávku (13) na jednotlivou frakci k dosažení lepšího kosmetického výsledku.

Z nejčastějších **nežádoucích účinků** se vyskytuje kožní toxicita. Již v průběhu radioterapie (Obr. 5) může být na kůži patrný **erytém** s maximem kožní toxicity v **třetím týdnu** po dokončení ozařování. V tomto období je důležitá lokální péče, denní oplachy a v případě **vlhké deskvace** i speciální krytí vhodné k vlhkému hojení. Ke **zhojení** poradiační reakce obvykle dochází do **5–6 týdnů po ukončení léčby**. **Pozdní nežádoucí účinky** jsou velmi vzácné, nejčastěji se vyskytuje **změna**

pigmentace, teleangiektázie nebo **alopecie** v ozařované oblasti. **Lokální kontrola** je dle dostupných studií dosažena v **90–97 % pacientů**.

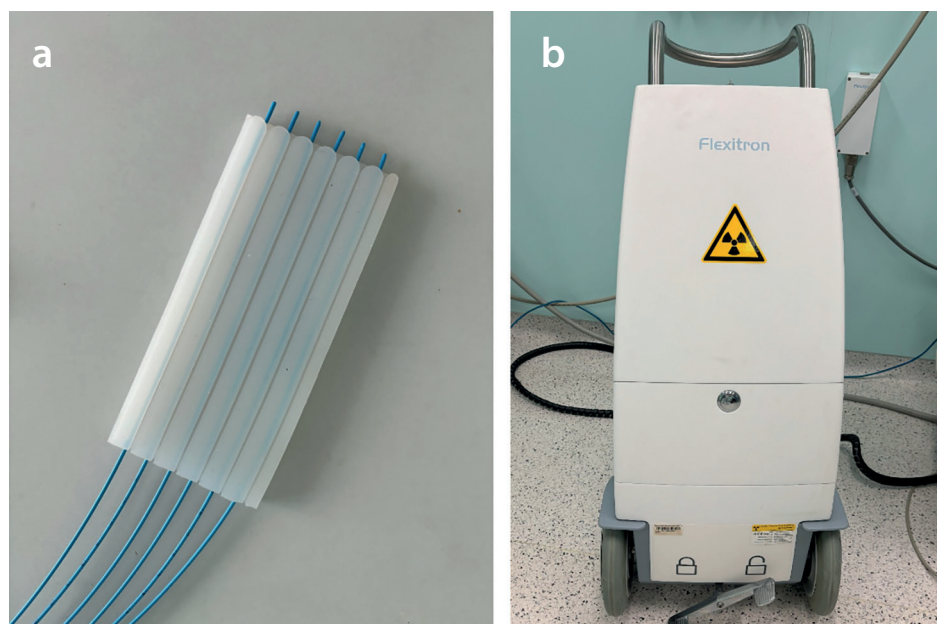
Závěrem lze říci, že brachyterapie je jednou z alternativ léčby nemelanomových kožních nádorů v případech, kdy není vhodná chirurgická léčba, ať už z důvodu rozsahu nebo lokality nádoru nebo riziku podstoupení celkové anestezie, zejména u starších komorbidních pacientů.

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

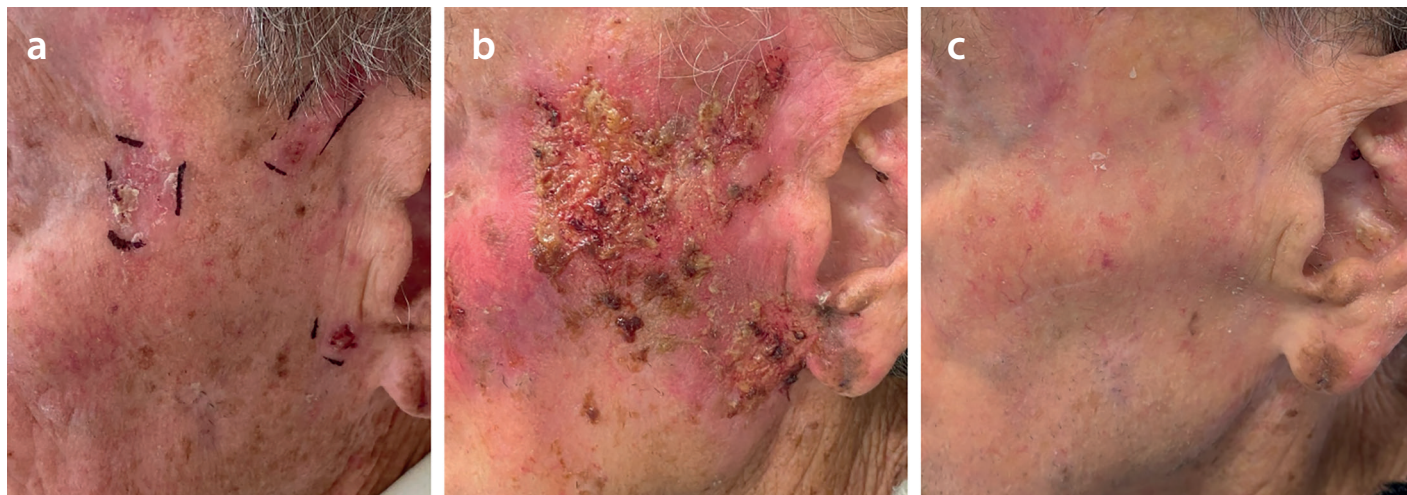
Poměrně málo četný, pomalu rostoucí nádor, patřící mezi nádory postihující mladší věkové skupiny. Maximum výskytu mezi 30.–50. rokem. Výskyt v americké populaci je 0,8–4,5 případů na 1 milion/rok. Důvod vzniku je nejasný, udává se výskyt v jizvách, piercingu, tetováží. Představují 1–6 % měkkotkáňových sarkomů. Pigmentová varianta tumoru se označuje jako Bednářův tumor. Imunohistochemicky jde o nádory CD 34+. U fibrosarkomatózní varianty tumoru nemusí být CD34+ prokázáno (14). Průkaz CD34+ je rozlišením mezi DFSP a maligním fibrózním histiocytem (15).

Léze postihuje kůži trupu, podkoží, tukovou tkáň, výjimečně fascii a svalovou tkáň. Jde o nádor vznikající chromozomální translokací t(17;22) (q22;q13) se vznikem fúzního proteinu COL1A1-PDGFB, který podporuje růst tumoru

Obr. 4. a) Flap s katétru b) Přístroj Flexitron (zdroj ¹⁹²Ir uvnitř)



Obr. 5. Vícečetný BCC obličeje u staršího pacienta, chirurgicky neřešitelný. Užití brachyterapie ^{192}Ir Flexitron: a) před terapií; b) kožní toxicita ve 2. týdnu po dokončení radioterapie; c) kůže po zhojení reakce



nadměrnou produkcí PDGF. Verifikace procesu je bioptická, následuje široká excize s volnými okraji 2–4 cm, někdy je užívána Mohsova technika s kompletním vyšetřováním okrajů.

Léčba (16) spočívá v chirurgickém řešení, bez adjuvantní RT pokud jsou okraje řezu bez nádorových struktur a dostatečně široké. V případě pozitivních okrajů nebo spodiny je indikovaná reexcize nebo radioterapie. Lokální recidivy jsou poměrně časté, s největším výskytem do 3 let. Terapii lokální recidivy je exstirpace, v případě nemožnosti operačního řešení je indikována léčba imatinib mesylátem s odpovědí asi 65 %. Je možné využít RT inoperabilního procesu. Metastazování je vzácné.

Fibrosarkomatózní varianta vede k častější generalizaci.

V případě terapie recidivy je možné adjuvantní podání imatinib mesylátu stejně jako k terapii generalizovaného onemocnění.

Principy radioterapie: po chirurgickém výkonu s pozitivními okraji bez možnosti reexcize je indikovaná radioterapie (RT) dávkou 50–66 Gy s frakcionací 2 Gy/d, s polem zahrnujícím celé operační pole rozšířené o 3–5 cm, pokud je to technicky možné.

Příklad terapie mladého pacienta s DFSP

Šestatřicetiletý pacient přišel na kliniku plastické chirurgie s mnohožiskovým DFSP ve vlasaté části hlavy temporo-okcipitálně. Celá postižená plocha byla chirurgicky odstraněna s následnou plastikou, volné okraje bez nádorů, dosažen výborný kosmetický efekt.

Následně ozářený. Pacient dispenzarizován, bez obtíží, kontroly sporadické, posléze několik let bez kontrol. Dostavil se s novým nálezem lokální recidivy temporálně vlevo po 6 letech od primární operace (Obr. 6). Opět široké odstranění lézí a plastika defektu s dobrým kosmetickým efektem. Po roce od operace byl pacient zcela bez obtíží a přestal docházet na kontroly. (V dané situaci bylo možno zvažovat ještě podání imatinib mesylátu.) Otázka je, jak dlouhé bude období do další recidivy.

Nádory z Merkelových buněk (MCC)

Jde o vzácný neuroendokrinní tumor, který je registrován v Evropském registru vzácných nádorů. Pro Evropu byla nejvyšší incidence udávaná ve studii v UK 2004–2013: 1,78/100 tis. obyvatel, naproti tomu Austrálie udávala v období 2012–2016 2,5 případů na 100 tis. obyvatel.

Známý rizikový faktor je UV záření, průkaz MCPyV, imunosuprese v anamnéze (HIV, transplantace, hematologické malignity), bílá

populace, rezavé vlasy, v anamnéze expozice arzenu, chronické zánětlivé onemocnění. Medián věku výskytu je 76 let, 2× častější u mužů.

Diagnóza je bioptická. Terapie: chirurgická se širokou excizí s exstirpací snLU a adjuvantní radioterapií operačního pole.

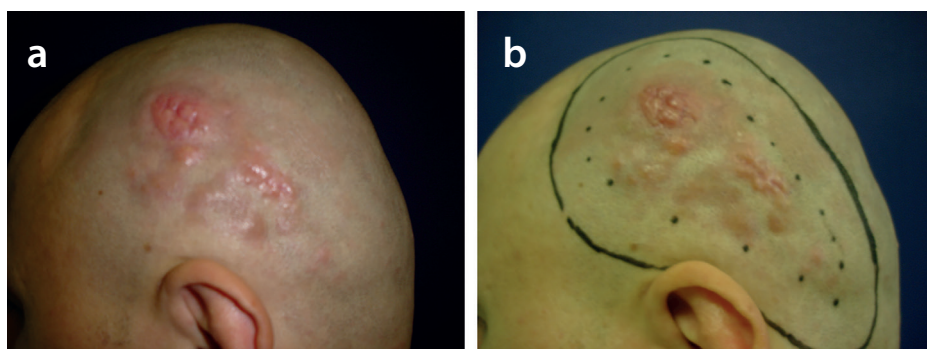
V případě lokálně pokročilého MCC s indikací kurativní radioterapie je možné zvážit neoadjuvantní podání antiPD-1 nebo anti PD-L1 preparátu podle rozhodnutí multidisciplinárního týmu s následnou RT (17).

Operace s 1–2 cm volnými okraji, možno-li, kontrola okrajů Mohsovou technikou.

Imunohistochemicky: CK20+, TTF-1-, AE1/3keratin +, synaptofyzin, chromogranin, CD56, NSE, +/- Merkel-cell polyoma virus MCPyV.

Radioterapie: Pooperační radioterapie je zařazována po zhojení operační rány. Frakcionace 2 Gy/d u všech indikací. Adjuvantní RT u negativních okrajů: doporučené dávkování 50–56 Gy. U mikroskopicky pozitivních okrajů je doporučené dávkování 56–60 Gy. U pozitivních okrajů bez možnos-

Obr. 6. Mladý pacient s recidivou DFSP po několika letech od první léčby a) nový nález; b) plánování chirurgického výkonu k odstranění recidivy



ti re-resekcce je indikovaná dávka 60–66 Gy. V případech, kdy chirurgickou léčbu nelze vůbec zařadit pro velikost, lokalizaci nádoru nebo kvůli odmítnutí resekce pacientem je indikovaná dávka 66 Gy. V případě paliativní RT je možné zkrátit frakcionační schéma a podat 3 Gy v 10 frakcích nebo 20 Gy v 5 frakcích nebo 1 frakci s 8 Gy. Pooperační RT spádových LU závisí na histologickém vyšetření uzliny. Při negativním nálezů v uzlině není RT indikována, u pozitivní snLU je indikovaná dávka 50–56 Gy. U mnohočetného postižení LU je indikována dávka 60–66 Gy. Totéž u zvětšených uzlin s evidentním postižením bez disekce.

Systémová léčba: Pro primární resekabilní onemocnění není systémová terapie doporučena. Pokud jde o lokálně pokročilé onemocnění a není indikována chirurgická léčba a není možná radioterapie, je preferovaný režim avelumab nebo pembrolizumab a je možné zvažovat neoadjuvantní podání

nivolumabu. Z nových preparátů je retifanlimab. Kromě užití avelumabu je nutno žádat o úhradu RL a terapie probíhá na pracovištích s možností podávat centrovou léčbu.

Pro recidivující onemocnění s lokoregionálním postižením je možné užití CHT na bázi cisplatiny/karboplatiny a etoposidu, eventuálně nivolumab. V případě nemožnosti použít RT nebo chirurgické řešení je doporučená terapie v rámci studie nebo pembrolizumab, avelumab nebo retifanlimab (17).

Pro generalizované onemocnění je možné použít identické preparáty, pokud nedošlo ke generalizaci po léčbě anti PD-1 nebo anti-PD-L1, doplněné o chemoterapii CAV, IPI+Nivo, topotecan, somatostatin po testu somatostatinových receptorů, pazopanib, talimogene laherparepvec. U imunosuprimovaných pacientů je možné zvážit TK inhibitory a somatostatinová analoga (17).

Prognóza u tohoto onemocnění je závislá na stadiu onemocnění. U lokálního onemocnění se pětileté přežití pohybuje v rozmezí 60–87 %, u onemocnění s uzlinovým postižením od 39–62 % nemocných a u generalizovaného onemocnění jen 11–20 % léčených pacientů.

Závěr

Pokusily jsme se o přehled terapeutických modalit nemelanomových ZN kůže, jejich chirurgických řešení, brachyterapie jakožto elegantního způsobu řešení nálezů a možností systémové léčby, event. doplněné o radioterapii inoperabilních nálezů.

Poděkování

Za zapůjčení snímků předoperačního a pooperačního nálezů společného pacienta děkujeme MUDr. Janě Matějovské z Kliniky plastické chirurgie FN Bulovka v Praze.

LITERATURA

1. Work Group; Invited Reviewers, Kim JYS, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:540-559.
2. Morgan FC, Ruiz ES, Karia PS, et al. Brigham and Women's Hospital tumor classification system for basal cell carcinoma identifies patients with risk of metastasis and death. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 85:582-587.
3. Stein JM, Hrabovsky S, Schuller DE, et al. Mohs micrographic surgery and the otolaryngologist. *Am J Otolaryngol.* 2004; 25(6):385-93.
4. ASTRO guidelines for RT skin tumors. Available from: <https://www.astro.org/patient-care-and-research/clinical-practice-statements/skin-cancer-guideline> [17. 4. 2024].
5. Dreno B, Basset-Seguín N, Caro I, et al. Clinical benefit assessment of vismodegib therapy in patients with advanced basal cell carcinoma. *Oncologist.* 2014;19:790-796.
6. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:848-857.

7. Khansur T, Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer.* 1991;67:2030-2032.
8. Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): *Ann Oncol.* 2021;32:1276-1285.
9. Tahara M, Kiyota N, Yokota T, et al. Phase II trial of combination treatment with paclitaxel, carboplatin and cetuximab (PCE) as first-line treatment in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CSPOR-HN02). *Ann Oncol.* 2018;29:1004-1009.
10. Martinez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer.* 2010; 102(12):1687-91.
11. The GEC – ESTRO handbook of brachytherapy. Available from: www.estro.org [cited 17. 4. 2024].
12. Gauden R, Pracy M, Avery AM, et al. HDR brachytherapy

- for superficial non-melanoma skin cancers. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2013; 57:212-17.
13. Arenas M, Arguis M, Díez-Presa L, et al. Hypofractionated high-dose rate plesiotherapy in non melanoma skin cancer treatment. *Brachytherapy.* 2015;14:859-865.
14. Hodgson A, Dickson B. Soft-tissue fibroblastic/myofibroblastic DFSP. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/skintumornonmelanocyticdfsp.html> [11. 5. 2024]. Access
15. Kutzner H. Expression of the human progenitor cell antigen CD34 (HPCA-1) distinguishes dermatofibrosarcoma protuberans from fibrous histiocytoma in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28(4):613-7.
16. Jennifer Brooks; Michael L. Ramsey. Bookshelf ID: NBK513305PMID: 30020677. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513305/> [cited 17. 4. 2024].
17. NCCN Guidelines, Version 1.2024, Merkel Cell Carcinoma. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1444>. [cited 11. 5. 2024].