

# Bazaliom

**Petr Arenberger, Jiří Ettler**

Dermatovenerologická klinika 3. LF Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Bazaliom je maligní epidermální nádor vycházející z buněk bazální vrstvy. Roste pomalu, ale destruuje kůži i okolní tkáň v daném místě. Má však extrémně nízké riziko metastazování. Bazaliom má charakteristický klinický a histologický obraz. Mezi terapeutické možnosti patří chirurgická excize, kyretáž, kryoterapie, diatermokoagulace, lokální imunoterapie, fotodynamická terapie, cílená systémová léčba a radioterapie. V článku jsou některé z nich probrány detailně.

**Klíčová slova:** bazaliom, klinický obraz, terapie.

## Basal cell carcinoma

Basal cell carcinoma is a malignant epidermal tumour arising from the basal cell layer. It grows slowly, but destroys the skin as well as surrounding tissue in the site area. However, it has an extremely low risk of metastasis. Basal cell carcinoma has a characteristic clinical and histological presentation. Treatment options include surgical resection, curettage, cryotherapy, diathermocoagulation, local immunotherapy, photodynamic therapy, targeted systemic therapy, and radiotherapy. Some of them are discussed in detail in the present article.

**Key words:** basal cell carcinoma, clinical presentation, treatment.

## Charakteristika

Bazaliom je zhoubný nádor vycházející z buněk bazální vrstvy epidermis. Roste relativně pomalu. Destruuje kůži i okolní tkáň v daném místě a má extrémně nízké riziko metastazování.

Jeho zvýšený výskyt pozorujeme po 40. roce věku, nejrizikovější skupina je pak nad 60 let. Může ale vzniknout v každém věku. Postihuje téměř výlučně jedince bílé rasy, pokud se objeví u pigmentovaných ras, je spojen s neobvyklými etiologickými faktory.

## Klinický obraz

Bazaliomy dělíme z klinického pohledu i podle jejich histologických charakteristik. Základní formou je nodulární, superficiální nebo sklerodermiformní bazaliom. Mezi zvláštní formy patří Pinkusův fibroepiteliom a bazoskvamózní tumor.

Nodulární bazaliom se vyskytuje ve více než polovině všech případů. Je typicky lokalizován na hlavě a krku. Ve většině případů se jedná

o lesklý, tuhý, narůžovělý nebo bezbarvý tuber s teleangiektáziemi zasahujícími do periferie (obrázek 1).

Tumor je na povrchu hladký nebo nerovný, postupem času se může centrálně objevit vkrslina s krustou nebo i nebolestivý ulcerus rodens (obrázek 2).

Okraje jsou navalité s perličkovým lemem. Diferenciálně diagnosticky musíme odlišit benigní nádory jako je verruca seborrhoica, melanocytární intradermální névus, dermatofibrom, ale i spinaliom, kožní metastázy jiných nádorů nebo adnexální tumory.

Superficiální bazaliom je z hlediska četnosti na druhém místě s 15–30%. Bývá na trupu u mladších pacientů. Klinicky je to růžové až červenohnědé lehce infiltrované a ostře ohraničené ložisko se šupícím se povrchem. Připomíná tak m. Bowen, psoriázu, tineu nebo ekzém (obrázek 3).

Sklerodermiformní (morfeiformní, jizvící) bazaliom představuje asi 3% všech případů.

Vyskytuje se především na hlavě a krku u starších pacientů a jedná se o mírně vyvýšené neostře ohraničené ložisko žluté nebo bělavé barvy při-

**Obr. 1.** Bazaliom



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, petr.arenberger@fnkv.cz, Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(2): 62–65  
Článek přijat redakcí: 14. 2. 2016  
Článek přijat k publikaci: 28. 3. 2016

**Obr. 2.** Bazaliom**Obr. 3.** Bazaliom**Obr. 4.** Ulcus terebrans

promínající jizvení, někdy s krustami na povrchu. Diferenciálně diagnosticky myslíme na jizvu, morfeu nebo trichoepiteliom.

V bazaliomech může být přítomen melanin (bazaliomy s pigmentem), který zbarvuje nádor do hněda až černa. Od maligního melanomu se dá nejlépe odlišit pomocí dermatoskopu. Bazaliomy mohou též při dlouholetém růstu nejen exulcerovat, ale i prorůstat přes korium do hlubších tkání, kde mohou uzurpovat chrupavku nebo kost se vznikem ulcus terebrans (obrázek 4).

Mezi vzácnější formy bazaliomu patří Pinkusův fibroepitelový nádor. Bývá lokalizován na končetinách a trupu, ale i na chodidlech, v třísech nebo na genitálu. Klinicky se manifestuje jako přisedlá nebo pendlující kulovitá hladká papula až tuber.

Bazoskvamózní bazaliom označovaný také jako metatypický bazocelulární karcinom je klinicky i lokalizací podobný nodulárnímu bazaliomu, histologicky je nejčastěji popisován současný výskyt bazaliomu a spinaliomu. Narozdíl od nodulárního bazaliomu rychleji a agresivněji roste.

Gorlinův-Goltzův syndrom je autosomálně dominantní onemocnění vznikající mutací v genu patched v signální dráze hedgehog, ať už de novo v embryogenezi či dědičně přenosem mutované alely na potomka. Zbývající zdravá alela je schopna zajistit kompetenci hedgehog signální dráhy s určitými funkčními omezeními. Během intrauterinního vývoje může docházet k vrozeným vadám a následně extrauterinně je pacient velmi náchylný ke vzniku zhoubných i nezhoubných tumorů. To je dáno faktem, že k onkogenní mutaci stačí „prolomit“ pouze jednu zbývající nemutovanou alelu na rozdíl od zdravých jedinců, kde je „obránná linie“ dvojí. Mezi časté manifestace onemocnění patří mnohočetné bazaliomy vznikající od raného věku, odontogenní keratocysty mandibuly, strukturní abnormality žebér a obratlů, kalcifikace falx cerebri, hypertelorismus, makrocefalie, nezhoubné ovariální a srdeční nádory, meduloblastom a další. Bazaliomy vznikající u pacientů s Gorlinovým syndromem mají často specifický vzhled připomínající melanocytární névy, proto se zejména v anglosaské literatuře hovoří o „nevroid basal cell carcinoma syndrome“.

U nemocných je zcela zásadní minimalizovat expozici ionizačnímu záření - vyhnout se diagnostice pomocí počítačové tomografie, léčbě nádorů radioterapií a zajistit striktní

fotoprotekci před slunečním zářením. Terapie spočívá v šetrném a racionálním chirurgickém či neablativním ošetřování vzniklých bazaliomů, chirurgické nápravě manifestních vývojových vad nebo jiných benigních i maligních nádorů. Pro pokročilé či mnohočetné bazaliomy těžko řešitelné konvenčními metodami je vhodné zvážit i léčbu systémovou (viz dále).

## Terapie

Mezi terapeutické možnosti bazaliomu patří chirurgická excize, kyretáž, kryoterapie, diatermokoagulace, lokální imunoterapie, fotodynamická terapie, cílená systémová léčba a radioterapie.

## Chirurgická excize

Mohsova mikrografická chirurgie (MMC) je specializovaná technika, která má docílit co nejtěsnějších okrajů k zabránění recidivy. Při zpracování vzorku se skládá ze série horizontálních řezů, které mají postihnout kompletní rozsah tumoru. Vhodná je především u vysoce rizikových nediferencovaných nádorů s nejasným okrajem a perineurální invazí. Není třeba zdůraznit výhodu v kosmeticky a funkčně citlivých lokalitách (víčka, periorbitální oblast, nasolabiální rýha, čelo, tváře, genitál). I zde je diskutován bezpečnostní lem. Ačkoliv je tumor odstraněn celý, zůstává riziko intrazitních mikrometastáz. Ve srovnání s jinými postupy je MMC zatížena nejnižším počtem recidiv.

## Kryoterapie

Vedle chirurgické léčby je v klinické praxi nejvíce používaná kryoterapie tekutým dusíkem pomocí vatové štětičky, kryokauteru nebo kryospreje. Je to jednoduchá, rychlá a účinná metoda léčení.

## Fotodynamická terapie

Další možností je fotodynamická terapie (PDT) ve specializovaných dermatovenerologických centrech (obrázek 5). U bazaliomu se používá v široké míře už více než 15 let, ale stále není využívána její obrovská výhoda, která spočívá v odstraňování tenkých bazaliomů do tloušťky 2 mm bez jizev. Proto se u ní zastavíme podrobněji. Účinkem absorbovaného světla totiž dochází ke vzniku excitovaného stavu molekul fotosenzibilizující látky (v našem případě derivátu hematoporphyrinu). K dalšímu

**Obr. 5.** PDT



**Obr. 6.** Aplikace metylaminolevulinátu



**Obr. 7.** Fotodynamická diagnostika



**Obr. 8.** Dermatitis po imiquimodu



průběhu fotodynamické reakce je však nezbytně nutná přítomnost kyslíku. Viditelným světlem aktivované molekuly hematoporphyrinu excitují samotný kyslík, který se stává vysoce reaktivním. Následně vytvořené produkty jako superoxidový anion, peroxidové a hydroxylové radikály souhrnně označované jako ROS („reactive oxygen species“) způsobují poškození tkáně na úrovni různých buněčných struktur, což je podstatou fotodynamického efektu, využívaného při PDT. Důležité tu je, že ke zvýšené akumulaci porfyrinů dochází ve tkáních s vyšší metabolickou aktivitou, tedy v nádorech nebo v ložiscích zánětu. ROS přednostně poškozují neovaskulární a vaskulární elementy, což vede k destrukci tumorózní tkáně způsobené sekundárním nedostatkem kyslíku a živin.

Podle základního fotobiologického zákona Grotthusova a Draperova platí, že jen světlo absorbované je biologicky účinné, a proto při PDT léčbě musí být přesně stanoveny jak vlastnosti fotosenzibilizátoru, tak vlastnosti k léčbě použitého světla. Hematoporphyriny, které se při PDT nejčastěji používají jako fotosenzibilizátory, mají velmi typické absorpční spektrum s maximem (Soretův vrchol) ve 405 nm a poté řadu vrcholů až do 635 nm. Fialové světlo 405 nm proniká do kůže nehluboko (1 mm), pak se rušivě uplatní 2 hlavní primárně endogenní chromofory v kůži pro viditelné světlo – hemoglobin a melanin. Hemoglobin má absorpční vrcholy ve 425, 544 a 577 nm, a proto je zapotřebí použít při PDT k ozáření vlnové délky větší než 600 nm, aby došlo k významné penetraci světla skrz dermální kapilární pleteně. Při vlnových délkách kratších než 600 nm je hloubka penetrace do kůže nízká a navíc se uplatňuje i absorpce melaninem. Při vlnových délkách nad 1 200 nm zase vadí absorpce v molekulární vodě. Použitelné rozmezí je tedy 600–1 200 nm, které umožňuje významný průnik světla do tkáně. U vlnových délek větších než 850–900 nm nemají fotony dostatečnou energii k účasti na fotochemické reakci. Proto pro fotosenzibilizátory při fotodynamické léčbě zůstávají použitelné látky absorbující pouze světlo vlnové délky od 600 do 800 nm. Prakticky to znamená, že pro provedení fotodynamické terapie je nutná aplikace fotosenzibilizátoru o známých vlastnostech a následné ozáření zdrojem červeného světla 600–800 nm. V praxi se u nás používá Metvix krém obsahující metylester ALA v okluzní aplikaci v masti (obrázek 6). Výhodou

PDT je její bezpečnost (nedochází k ovlivnění celkového metabolismu porfyrinů), dále žádoucí kosmetický efekt, kdy prakticky nedochází k jizvení. A nespornou výhodou je možnost kombinovat PDT s jinými terapeutickými postupy – radioterapií, kryoterapií. Nevýhodou je časová náročnost a někdy nutnost opakovat léčebné sezení. PDT se dá použít v kombinaci s UV zářením k fotodynamické diagnostice, při které nádorová tkáň červeně fluoreskuje (obrázek 7).

## Lokální imunomodulace

Alternativou PDT je léčba lokálním imunomodulátorem imiquimodem. Ten vyvolá lokální potenciaci imunity v místě aplikace. Výhodou léčby imiquimodem je možnost domácí aplikace, nevýhodou může být i rozsáhlejší podráždění kůže. Imiquimod ve formě 5% krému je syntetický imidazolchinolin s antivirovým a protitumorózním efektem. Cestou indukce cytokinů vede k stimulaci nespecifické a specifické buněčné imunitní odpovědi. V roce 2003 byl schválen FDA k léčbě kondylomat a aktinických keratóz. O rok později k léčbě bazaliomu. Pouze u něj je ale v ČR hrazen ze zdravotního pojištění. Imiquimod je agonistou toll – like receptorů (TLR) 7 a 8. Aktivované buňky produkují cytokiny, interferon- $\alpha$ , interleukin-6 a tumor necrosis factor- $\alpha$ . Aplikuje se pět po sobě jdoucích dní na dobu 8 hodin. Následuje dvoudenní pauza. Doba léčby je 6 týdnů. Mezi nežádoucí účinky patří svědění, pálení, bolest, febrilie, bolesti kloubů, chřipkové příznaky, svědění očí a eroze v ústech. Lék nesmí být podán těhotným a kojícím, při alergii a graft versus host disease. Lepší terapeutická odpověď bývá u mladších pacientů. Velmi důležitá je edukace pacienta, neboť většina se zalekne očekávané zánětlivé reakce, která nastupuje při 3. týdnu léčby. Někdy však dojde k neočekávané výrazné reakci (obrázek 8) a tehdy je vhodné léčbu na týden přerušit.

## Ostatní lokální terapie

Lokální 5-fluorouracil nebo nesteroidní antiflogistikum, kdy se aplikuje diclofenac v gelu kyseliny hyaluronové, nejsou v České republice v současnosti k dispozici.

## Radioterapie

Radioterapie je metodou první volby zcela výjimečně a svoji roli má spíše u rozsáhlejších, recidivujících a nejasně ohraničených nádorů.



Radiační léčba je logickou metodou volby tehdy, pokud by chirurgický zákrok byl pro pacienta neúnosně rozsáhlý, či je kontraindikovaný. Další indikací je recidivující onemocnění. Kosmetický výsledek je ve většině případů dobrý, někdy přetrvávají hypopigmentace nebo teleangiektázie. Ozáření nesmí být nikdy provedeno u pacientů s diagnózami, kde je radiace predispozicí k rozvoji dalších nádorů. Jedná se o xeroderma pigmentosum a Gorlinův–Goltzův syndrom. Zásadní nevýhodou je trvalé poškození okolní tkáně, které poté pro značně zhoršenou schopnost hojení snižuje možnosti budoucích chirurgických intervencí. Nutno však opět zdůraznit, že radioterapie je v indikovaných případech metodou nezastupitelnou.

## Systémová terapie

U bazaliomů, které pro svůj rozsah, lokalitu a agresivitu nejsou vhodné k chirurgické léčbě ani k radioterapii (eventuálně již po radioterapii recidivovaly), je zbývající možností systémová léčba.

Donedávna bylo jedinou možností systémové léčby užití cytostatické chemoterapie – nejčastěji paklitaxel, 5-fluorouracil, kapecitabin a platinové deriváty. S užitím systémových cytostatik pro léčbu pokročilých bazaliomů jsou velmi omezené zkušenosti s nejistými terapeutickými účinky, značnými nežádoucími účinky, doprovodnými riziky a s celkově velmi pochybným přínosem pro pacienta. V odborné literatuře chybí relevantní studie dokazující objektivní účinnost zmíněných cytostatik. Ani zahraniční, ani národní léčebná doporučení (Evropské dermatologické fórum, Česká onkologická společnost) neuvádějí pro nedostatek evidence based

údajů chemoterapii v rámci léčebných postupů u bazaliomu. Práce publikované v odborné literatuře jsou spíše popisem kazuistik, popřípadně retrospektivní analýzy, z kterých lze těžko činit relevantní závěry.

V posledních letech je možno u indikovaných pacientů nasadit i inhibitory hedgehog signální dráhy – v ČR zatím dostupný pouze vismodegib. Vismodegib (Erivedge® 150 mg cps.) je první perorální inhibitor hedgehog signální dráhy, jejíž deregulovaná aktivita je podkladem velké většiny bazaliomů a v menší míře i jiných zhoubných nádorů. Inhibice je docílena vazbou na aktivační transmembránový protein smoothened. Registrace přípravku pro komerční užití v USA proběhla v lednu 2012 a v Evropské unii v červenci 2013. V České republice byla léčba nejprve dostupná v rámci klinické studie STEVIE od prosince 2012, nyní je však již plně hrazena ze zdravotního pojištění. Terapie je indikována pro pacienty s lokálně pokročilým inoperabilním bazaliomem po selhání nebo při kontraindikaci radioterapie, eventuálně pro léčbu symptomatického metastazujícího bazaliomu. Přípravek se užívá perorálně ve formě kapslí jednou denně. Léčba vismodegibem je součástí léčebných doporučení NCCN (National Comprehensive Cancer Network), EDF (European Dermatology Forum) i České onkologické společnosti.

Zkušenosti našeho pracoviště jsou již s několika desítkami nemocných, léčených tímto cíleným preparátem. Kromě velmi dobrého terapeutického efektu u jinak neřešitelných případů ale pozorujeme i časté nežádoucí účinky. Patří mezi ně svalové křeče, dysgeusie až ageusie (ztráta smyslu chuti), alopecie, zažívací obtíže, únavnost a úbytek hmotnosti. Nežádoucí efekty

léčby jsou vratné a mizí během týdnů až měsíců od vysazení léku. Během léčby postihnou téměř všechny pacienty, byť obvykle bývají nižší závažnosti a jsou-li důvodem k ukončení léčby, často tomu tak je až po několikaměsíční léčbě, kdy je již léčebného efektu dosaženo.

Zásadní a diskutovanou problematikou je rezistence k léčbě. Ta může být způsobena mutacemi v genu pro protein smoothened, které zabrání efektivní vazbě inhibitoru, mutací v jedné z intracelulárních složek signální dráhy nebo onkogenními mutacemi v jiných signálních drahách. Nádor může neodpovídat na léčbu již od počátku nebo může rezistenci získat v průběhu léčby nejspíše na podkladě selekce rezistentních nádorových buněk. Bohužel často tak dochází k situaci, kdy nádor velmi rychle při léčbě regreduje a po několika měsících dojde k recidivě, která již na pokračování léčby nereaguje.

I přes nové a efektivní možnosti je léčba pokročilých bazaliomů stále suboptimální. Cílem dalšího výzkumu je zejména zvýšení efektivity, redukce nežádoucích účinků a snížení rizika vzniku rezistence. Pozornost je soustředěna na nové inhibitory hedgehog signální dráhy – ať už na četné molekuly cílící protein smoothened (zde je další nadějnou molekulou, která je nejdále v klinickém testování, sonidegib) nebo na léky blokující jiný úsek zmiňované dráhy (např. oxid arsenitý nebo překvapivě itrakonazol, které účinkují na intracelulární úrovni). Probíhají také klinické studie kombinující vismodegib s radioterapií a chirurgickou excizí nebo je léčba vedena intermitentně. S příchodem dalších účinných látek se otevírají i možnosti užití léčebných režimů kombinačních a rotačních.

## LITERATURA

1. Alter M, Hillen U, Leiter U, Sachse M, Gutzmer R. Current diagnosis and treatment of basal cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015 Sep;13(9):863–75. doi: 10.1111/ddg.12798.
2. Burness CB, Scott LJ. Sonidegib: A Review in Locally Advanced Basal Cell Carcinoma. *Target Oncol.* 2016 Feb 12. [Epub ahead of print].
3. Griffin LL, Ali FR, Lear JT. Non-melanoma skin cancer. *Clin Med (Lond).* 2016 Feb; 16(1): 62–65. doi: 10.7861/clinmedicine.16–1–62.
4. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, et al. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. *Skin Cancer Prevention Study Group. JAMA* 267, 1992; (24): 3305–10.
5. Kiiski V, de Vries E, Flohil SC, et al. Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 2010; 146(8): 848–855.
6. Robinson JK. Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study. *Cancer* 1987; 60(1): 118–120.
7. 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 (3): 315–328.
8. Tarstedt M, Gillstedt M, Wennberg Larkö AM, Paoli J. Aminolevulinic acid and methyl aminolevulinate equally effective in topical photodynamic therapy for non-melanoma skin cancers. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Feb 3. doi: 10.1111/jdv.13558. [Epub ahead of print].