

# Nemelanomové kožní nádory

Alena Fialová

Dermatovenerologická klinika, FNKV, Praha

Nemelanomové kožní nádory představují skupinu nádorů s jedním z nejčastějších výskytů v populaci. V posledních letech se velmi dynamicky mění doporučení jejich léčby. Základním léčebným přístupem zůstává chirurgie, ale v případě lokálně pokročilých nebo generalizovaných nádorů se objevují nové léčebné molekuly, které významně prodlužují život. Cílem tohoto článku je popsání problematiky nejčastějších, nemelanomových kožních nádorů a použití těchto informací v klinické praxi.

**Klíčová slova:** bazocelulární karcinom, dermatofibrosarcoma protuberans, karcinom z Merkelových buněk, spinocelulární karcinom kůže, chirurgie, radioterapie, lokální terapie, hedgehog inhibitor, checkpoint inhibitor, EGFR inhibitor, chemoterapie.

## Non-melanoma skin cancers

Non-melanoma skin cancers represent a group of tumors with one of the most common occurrence in the population. The guidelines of their treatment have been changing very dynamically in last years. Surgery remains as the first treatment choice, but new molecules significantly prolong life in the case of locally advanced or metastatic tumors. The goal of this article is to describe the problems of the most common non-melanoma skin cancers and use this information in clinical practice.

**Key words:** basal cell carcinoma, dermatofibrosarcoma protuberans, Merkel cell carcinoma, cutaneous squamous cell carcinoma, surgery, radiotherapy, topical therapy, hedgehog inhibitor, checkpoint inhibitor, EGFR inhibitor, chemotherapy.

## Bazocelulární karcinom

### Úvod

Bazocelulární karcinom (BCC) patří mezi nejčastější kožní zhoubné nádory a vůbec je nejčastějším zhoubným nádorem v populaci. Bazaliom může způsobit lokální destrukci tkáně, a to včetně měkkých tkání, chrupavky či kosti a mít významné mutilující účinky. Obecně ale při včasné léčbě má dobrou prognózu a zřídka metastazuje.

### Etiopatogeneze

Bazaliom vzniká z epidermálních bazálních keratinocytů. Zdá se, že většina BCC pochází z kmenových buněk vlasového folikulu, zatímco jiní autoři tvrdí, že pochází z interfolikulární epidermis a z infundibula (1). Hlavním karcinogenem je ultrafialové záření (UV), ale určitou roli má i ionizující záření použité k léčbě jiných

nádorů. Vyšší výskyt BCC je pozorován u imunokompromitovaných pacientů (2). Při mnohočetném výskytu superficiálních bazaliomů na trupu v anamnéze zjistíme expozici arsenu jako roborans (Arningovy karcinomy). Bazaliom je jeden z nejvíce mutovaných nádorů. Na genetické úrovni je hlavní cestou vzniku aktivace Sonic hedgehog signální dráhy s inaktivační mutací genu PTCH1 (protein patched homolog-1) u 90% sporadicky vzniklých bazaliomů a s aktivačními mutacemi genu SMO (Smoothed) u přibližně 10%. Genetických změn je ale zaznamenáno daleko více (3). Syndrom névoidních bazaliomů, syn. Gorlinův syndrom je onemocnění s mnohočetným familiárním výskytem bazaliomů. Dědičnost je autosomálně dominantní s úplnou penetrací a variabilní expresivitou. Gorlinův syndrom je způsoben mutací genu PTCH1, méně často mutací SMO a dalších genů. U Gorlinova syndromu je již výskyt bazaliomů od dětství,

respektive v pubertě a bývá spojen s dalšími odchylkami, například skeletálními abnormalitami jako čelistními cystami se sklonem k malignizaci, spina bifida occulta nebo skoliózou. Dále jsou typické bodové jamky na dlaních a ploskách, fibromy ovarií, obličejové sktrukturální anomálie, hypertelorismus nebo chybění corpus callosum nebo kalcifikace falx cerebri. Fatální může být u pacientů s Gorlinovým syndromem meduloblastom nebo rhabdomyosarkom.

### Epidemiologie

Incidence BCC stoupá, v USA je postiženo bazaliomem každý rok 2 miliony Američanů (4). Přesná incidence je ovšem neznámá, protože roli hraje významná podhlášenost v onkologických registrech, k čemuž přispívá i to, že při konzervativní léčbě BCC (např. kryoterapií) není odebrána histologie a pod diagnostickým kódem MKN klasifikací (Mezinárodní klasifikace

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Alena Fialová, alena.fialova@fnkv.cz

Dermatovenerologická klinika, FNKV, Šrobárova 1 150/50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(5): 233–239

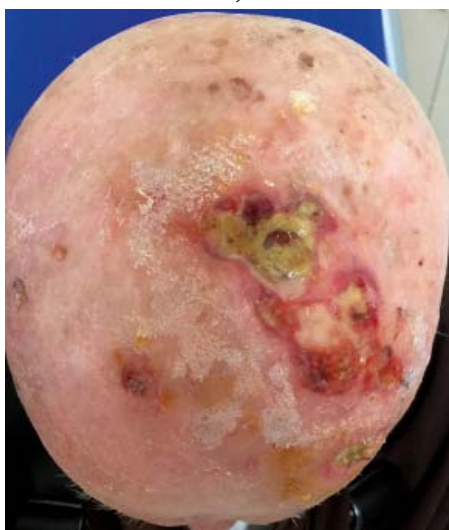
Článek přijat redakcí: 23. 7. 2020

Článek přijat k publikaci: 13. 8. 2020

**Obr. 1.** Lokálně pokročilý bazaliom



**Obr. 2.** Dlaždicobuněčný karcinom



nemocí C44\* figurují i ostatní nemelanomové zhoubné kožní nádory.

## Klinický obraz

Bazaliom je obvykle velmi pomalu rostoucí nádor, začínající ve formě makuly či papuly barvy kůže, s typickým perličkovitým lemem a větvičkovitými angiektáziemi. Může u něj dojít k postupné deskvamaci, ulceraci a krvácení a vytvoření krust na jeho povrchu. Často je spojen se svědivými projevy. Většinou se vyvíjí roky a nejčastějším výskytem jsou místa exponovaná slunci (hlava, krk). Klinicky se rozlišuje několik forem, a to superficiální bazaliom, nodulární bazaliom, sklerodermiformní bazaliom, bazaliom vytvářející ulcerace tzv. ulcus rodens a invazivní bazaliom, který může vzniknout

ze všech těchto subtypů bazaliomů (obrázek 1). Do celkového výčtu patří i bazoskvamózní varianta (tzv. metatypický karcinom), který má v histologickém obraze složku kromě bazaloidního, tak i spinocelulárního karcinomu. Termín lokálně pokročilý bazaliom je dnes chápán jako varianta bazaliomu rostoucího per continuitatem, který není řešitelný chirurgicky ani radioterapií. Metastazující bazaliom je varianta velmi vzácná, uvádí se jeho výskyt v 0,0028–0,55 % případů všech bazaliomů. Z hlediska léčebného je praktické rozdělení, které přinesli evropská autoři. Ti rozlišují bazaliom na „snadno léčitelný“, který zahrnuje nejběžnější BCC a „obtížně léčitelný“ (5). 95 % BCC lze snadno léčit chirurgicky a zbytek BCC představuje skupinu, kde léčba je spojena s technickými obtížemi vzhledem k lokalitě (oči, nos, rty, uši), s častými rekurencemi po předchozích opakovaných výkonech nebo s předchozí radioterapií. Skupina odborníků EADO (Evropská akademie dermatoonkologie) si dále rozdělila „BCC obtížně léčitelné“ do dalších 5 skupin – obtížně léčitelný stran nádoru nebo pacienta, z hlediska počtu BCC, BCC v kritických lokalizacích, BCC lokálně pokročilý v kritických oblastech a extrémně pokročilý (5). Tato stratifikace, pokud se její používání zaběhne do praxe, bude praktickou pomůckou, která pomůže v rozhodování, jakou modalitu léčby u pacienta zvolit.

## Diagnostika

Bazocelulární karcinom má velmi charakteristický klinický obraz. Významným diagnos-

tickým pomocníkem je dermatoskopie, která je navíc užitečným nástrojem dnes již i v predikci subtypu BCC (6). Na některých centrech je k dispozici konfokální mikroskopie a zatím experimentálně se používá optická koherenční tomografie. Probatorní excizi s histopatologickým vyšetřením je ale nadále nutné považovat za zlatý standard, obzvláště u nejasných lézí, velkých, ulcerovaných tumorů, rekurentních tumorů či ke zhodnocení kompletnosti excize. Histopatologická zpráva by měla obsahovat histologický podtyp BCC, popis okrajů excize, zda-li je excize kompletní, perineurální invaze, lymfatická či vaskulární invaze, které jsou prognostickými faktory, stejně jako jednotlivé subtypy histologické.

## Léčba

Mezi zlatý standard léčby většiny bazaliomů je jeho chirurgické odstranění, umožňující i histologické vyšetření. Bazaliom s vyšším rizikem rekurence musí být léčen více radikálně. Riziko rekurence vstoupá s velikostí tumoru, nedefinovaným okrajem, agresivním histopatologickým subtypem nebo předchozí rekurencí. Okraje excize do zdravé tkáně u nízkorizikových bazaliomů se pohybují v rozmezí 2–5 mm a 5–15 mm u vysoce rizikových bazaliomů a hloubka excize by měla být až na úroveň tuku, respektive na úroveň fascie, perichondria nebo periostu (5).

U některých „snadno léčitelných bazaliomů“ nebo kde je operativní kontraindikována (věk, komorbidita, léky) lze uvažovat o konzervativní, lokální léčbě imiquimodem, 5-fluorouracilem, kryoterapií, kyretáží, laserovou ablací, elektrokoagulací. Tyto léčebné modalitativy jsou ale vyhrazeny pro superficiální bazaliomy. Pro superficiální bazaliomy a nodulární bazaliomy, které nejsou tlustší více než 2 mm, lze využít fotodynamickou terapii. Radioterapie je alternativní k kontraindikovanému chirurgickému výkonu. Systémová léčba je vyhrazena pro lokálně pokročilé bazaliomy, které nejsou řešitelné chirurgicky nebo radioterapií a metastazující bazaliomy. Mezi systémovou léčbu patří vismodygib a sonidegib, které jsou inhibitory signální dráhy Sonic Hedgehog, konkrétně onkogenního proteinu SMO (Smoothed). Výhledem do budoucna v systémové léčbě, vzhledem k již zmíněné vysoké mutační náloži bazaliomu, je léčba checkpoint inhibitory (pembrolizumab, nivolumab) (7). Chemoterapie by měla být rezerva-

vována v případě selhání předchozí systémové léčby. U pacientů s Gorlinovým syndromem se radioterapie nedoporučuje z důvodu karcinogenního působení rentgenového záření, které vede k tvorbě nových BCC. U pacientů, kteří nejsou kandidáti na chirurgický zákrok nebo na jiné možnosti léčby, se doporučuje systémová léčba inhibitory hedgehog.

## Follow up

Dispenzarizace pacientů po excizi bazaliomu by měla probíhat u dermatovenerologů. Hrozí riziko lokální rekurence, vytvoření se nového, dalšího bazaliomu a existuje zvýšené riziko ostatních kožních nádorů (5). Pacient by měl být poučen o charakteru onemocnění, o nutnosti samovyšetření a fotoprotekci. Riziko rekurence je u pacientů, kteří již měli řešen recidivující bazaliom (po vystředání různých modalit léčby). Dále by měli být dispenzarizovány osoby s již předchozím mnohočetným výskytem bazaliomů. Je doporučeno jejich vyšetření 1× až 6–12 měsíců po dobu 3–5 let. U lokálně pokročilých bazaliomů nebo metastazujících bazaliomů jsou kontroly nastaveny dle aktuálního stavu. U imunosuprimovaných pacientů by měly kontroly probíhat až 3–6 měsíců. U pacientů s Gorlinovým syndromem by mělo být vyšetření kůže prováděno každých 4–6 měsíců. Kromě pravidelného kožního vyšetření se doporučuje řada dalších zobrazovacích vyšetření kvůli přidruženým anomáliím a tumorům spojeným se syndromem.

## Dermatofibrosarkoma protuberans

Dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) je nádor pojivové tkáně. Chová se lokálně agresivně s tendencí infiltrovat hlubší tkáňové struktury a má tendenci k lokální recidivě, a minimálně zakládá vzdálené metastázy.

## Etiopatogeneze

U více než 90 % DFSP je zastižena chromozomální translokace t(17, 22). Translokací vzniká fúzní protein, který se váže na konstitutivně exprimovaný PDGF receptor (platelet derived growth factor receptor) a působí stimulaci růstu buněk DFSP. Varianta DFSP s pigmentem byla popsána českým autorem Bednářem (8). Generalizace tumoru je spojená s předchozími rekurencemi DFSP (9).

## Epidemiologie

DFSP je relativně vzácný tumor s incidencí 1 : 100 000/rok. Nejčastěji se vyskytuje mezi 20.–59. rokem života. Pětileté přežití je zhruba 98–100 %.

## Diagnostika

Nečastější lokalizací DFSP je trup. Je to obvykle pomalu rostoucí nádor, charakteru nejdříve plochého, načervenalého ložiska, které se postupně elevuje a může nabýt multinodulárního vzhledu s lividně žlutým probarvením. Biopsická excize potvrdí diagnózu. V histopatologickém obraze jsou vidět typické větvenité, storiformně uspořádané, nádorové buňky CD34 pozitivní. V patologické zprávě by měla být obsažena informace o přítomnosti nebo nepřítomnosti oblastí s vysokou mitotickou aktivitou anebo popsány známky fibrosarkomatózních změn. Diagnózu potvrdí detekce chromozomálních translokací metodou FISH (fluorescenční in situ hybridizace) nebo RT-PCR (real time – polymerázová řetězová reakce) (10). K potvrzení vzdálených metastáz se využívá ultrazvuk lymfatických uzlin, CT (počítačová tomografie) a MRI (magnetická rezonance).

## Terapie

Léčba DFSP je hlavně chirurgická. Někdy je pomocníkem MRI tumoru a přilehlých měkkých tkání k určení rozsahu resekce. Základem je excize se širokým lemem včetně hluboké fascie k odstranění infiltrujících nádorových buněk. Pokud je k dispozici při mikrochirurgickém výkonu histopatologická kontrola (Breuningerova technika, varianta Mohsovi chirurgie) všech excidovaných okrajů, je 1–1,3 cm laterální bezpečnostní lem dostačující. V případě nedostupnosti této techniky se doporučuje bezpečnostní lem 3 cm (10).

Chirurgicky neřešitelné primární tumory nebo lokálně neoperovatelné respektive metastazující nádory mohou být dnes léčeny cílenou léčbou, tyrosin kinázovým inhibitory imatinibem, který je antagonistou receptoru PDGF. Léčebná odpověď byla zaznamenána u 50 % pacientů. Před podáním imatinibu je nutná analýza nádorové tkáně pro přítomnost mutace PDGFB (platelet derived growth factor subunit B).

Radioterapie je léčebnou možností u primárních inoperabilních nádorů, respektive u R1 a R2 resekce nebo rekurentních nádorů. Neexistuje efektivní léčba chemoterapií.

## Follow up

Doporučuje se klinické vyšetření každých 6 měsíců po dobu 5 let a dále 1× ročně dalších 5 let. Zobrazovací metody CT, MRI se doporučuje provádět pouze u recidivujících DFSP a DFSP s fibrosarkomatózní transformací.

## Karcinom z Merkelových buněk

Karcinom z Merkelových buněk (MCC) je vzácný, vysoce agresivní nádor vycházející z neuroendokrinních buněk, sloužící pravděpodobně jako mechanoreceptory.

## Epidemiologie a etiopatogeneze

Důležitou roli ve vzniku MCC má UV záření. To dokládá i fakt, že jsou více postiženi pacienti s nižším fototypem. Dalším rizikovým faktorem je imunosuprese. U pacientů s HIV a transplantovaných pacientů je zaznamenán vyšší výskyt. Určitý vliv na vznik MCC má lidský polyomavirus, který byl identifikován v 80 % případů pomocí molekulárních metod. Roční incidence MCC na milion obyvatel se pohybuje v rozmezí od 2 do 4 v Evropě a ve Spojených státech (USA) (11). MCC převládá u mužů (61,5 %) a u seniorů (71,6 % pacientů je starších 70 let). MCC je vysoce agresivní onemocnění s celkovým 10letým přežitím 47 % v Evropě (11).

## Diagnostika

MCC je rychle rostoucí, asymptomatický, barvy kůže nebo načervenalý nodulus. Nejčastější výskyt je v oblasti hlavy a krku, nejméně je postižení trupu (12). Diagnóza je založena na histologii z biopsické excize. Pro diagnostiku je nutná dále imunohistochemie. Detekce polyomaviru Merkelových buněk pomocí molekulárních nebo imunohistochemických technik je v současnosti zkoumána.

## Prognóza

Nepříznivými faktory v prognóze onemocnění je mužské pohlaví, lokalita na hlavě a krku, přítomnost imunosuprese a velikost primárního tumoru (11). Hlavní prognostický faktor je závislý na přítomnosti vzdálených metastáz. Lokalizované tumory mají 5leté přežití 71 %. U regionálních a vzdálených metastáz je pětileté přežití ve velkém evropském registru 52 % a 17 % (11, 12); 47,8 % a 20,1 % ve studii SEER (12). Hlavním prognostickým faktorem je postižení lymfatických uzlin, včetně mikroskopického postižení



tumorem. Proto nově vytvořená AJCC klasifikace (American Joint Committee Classification) zahrnuje i stav sentinelové uzliny. Před plánovaným chirurgickým výkonem je zapotřebí inspekce celého povrchu těla dermatologem, vyšetření regionálních lymfatických uzlin nebo CT vyšetření respektive PET/CT vyšetření (13).

## Terapie

Dle EADO (Evropská akademie dermatoonkologie) je doporučen při excizi bezpečnostní lem 1–2 cm pro možnost mikroskopických sate-litních metastáz, ale s ohledem na anatomickou lokalizaci tumoru. Je doporučována adjuvantní radioterapie oblasti tumoru. Je doporučena dále biopsie sentinelové uzliny (SLN) bez ohle-du na velikost tumoru. Pokud je SLN pozitivní, následuje stále ještě disekce lymfatických uzlin v místě původní pozitivní SLN. Pokud nelze vyšetření SLN uskutečnit, pak je přínosem provádět ultrazvuk regionálních lymfatických uzlin a klinické vyšetření každé 4 měsíce. Adjuvantní radioterapie po disekci spádových regionálních uzlin zlepšuje lokoregionální kontrolu nad onemocněním, ale neovlivňuje celkové přežití. Všeobecně není doporučována, ale měla by proběhnout diskuse na multidisciplinárním týmu v případě extrakapsulárního postižení uzlin (13). Radioterapii MCC a postižení lymfatických uzlin lze zvolit u pacientů, kteří nemohou podstoupit chirurgický výkon. Izolovaná hypertermická perfúze končetiny představuje terapeutickou možnost při lokoregionálním postižení končetiny namísto amputace. Dnes je již lékem volby na lokálně pokročilý, inoperabilní nebo metastazující MCC imunoterapie anti-PD-1 protilátkami zahrnující avelumab, pembrolizumab nebo nivolumab. Kombinované režimy chemoterapie jsou zatíženy vysokou toxicitou a krátkodobým celkovým přežitím.

## Follow up

Během prvních 3 let po chirurgickém odstranění tumoru je doporučeno každé 4 měsíce provádět ultrazvuk regionálních lymfatických uzlin s klinickým vyšetřením a poté každých 6 měsíců po dobu 5 let. CT respektive PET/CT vyšetření by mělo proběhnout 1x ročně po dobu 5 let.

## Spinocelulární karcinom kůže

Spinocelulární karcinom kůže (cSCC) vzniká maligní proliferací epidermálních keratinocytů.

Rozlišuje se karcinoma in situ (Bowenova choro-ba) a invazivní karcinom. Erytroplasia Queyrat je karcinom in situ lokalizovaný na penisu. Invazivní cSCC je pravděpodobně důsledkem dlouho-době se vyvíjející intraepidermální dysplazie. cSCC je dále rozlišován jako primární a pokročilý. Primární cSCC lze dále klasifikovat jako nízkori-zikový a vysokorizikový, v závislosti na schop-nosti recidivovat. Pokročilý cSCC je klasifikován jako lokálně pokročilý (IaSCC) a metastatic-ký (mSCC). IaSCC je definován jako tumor invadující měkké tkáně či kosti a šíří se podél nervových vláken a je již obtížně chirurgicky řešitelný. Odpovídá dle AJCC klasifikace 8. vydání neresekovatelnému T3/T4 (14).

## Epidemiologie

cSCC je druhý nejčastější nádor kůže. Většina primárních cSCC (80–90%) se nachází na hlavě a krku. Postižení jsou především lidé s nižším fototypem kůže. Více jsou postižení starší muži. Data k incidenci cSCC nejsou zcela přesná, údaje naráží na nekonzistentní hlášení do onkologic-kých registrů (15).

## Prognóza

Pokud je cSCC léčen včas a správně má vel-mi dobrou prognózu. Pětileté přežití je více jak 90%. Nejnovější evropská data poskytuje NCRAS (National Cancer Registration and Analysis Service) ve Velké Británii, kde lokoregionální nebo vzdálené metastázy po 15,2 měsících od chirurgického výkonu byly u 2,1% (1,1% u žen, 2,4% u mužů) v letech 2013–15. Většina mSCC (85,2%) byla diagnostikována do 2 let od primár-ního cSCC. Primárně metastazuje cSCC u větši-ny pacientů do lymfatických uzlin hlavy a krku nebo do parotid (73,6%). Riziko metastazování se zvyšuje s věkem, je vyšší u mužů, u pacientů s imunopresí, při primárním výskytu na uchu a na rtu (16).

## Etiopatogeneze

Hlavním karcinogenem je UV záření. Dalšími rizikovými faktory jsou imunoprese, kouření (dlaždicobuněčný karcinom rtů), HPV infekce, ionizující záření (radioterapie). Část cSCC vzniká z prekancerózy z aktinické keratózy. Dalším rizikovým faktorem pro vznik SCC je chroni-ké zánětlivé poškození kůže. SCC vzniká často sekundárně v chronických pístělech nebo v dlou-hotrvajících bércových vředech. Dále vzniká

SCC v jizvách nebo popáleninách (Marjolinův vřed). Zvýšené riziko vzniku SCC mají lidé, kteří jsou vystaveni dlouhodobému vlivu chemických karcinogenů – jsou vystaveni pesticidům, dehtům, polycyklickým aromatickým uhlovodíkům. Dlaždicobuněčný karcinom kůže patří mezi sil-ně mutované nádory, byla zaznamenána řada mutací genů, včetně těch zapojených do kont-roly buněčného cyklu nebo například i mutace epidermálního růstového faktoru (EGFR) (17).

## Diagnostika

cSCC se nejčastěji vyskytuje v solárních loka-litách (hlava, krk, končetiny horní končetiny, hřbet rukou). Obvykle začíná jako makula nebo papula, později je infiltrovaný, červenavý, někdy s šupina-tým/hyperkeratotickým povrchem, který může ulcerovat (obrázek 2). Léze bývá indurovaná. cSCC může být bolestivý na pohmat. Před biop-tickou excizí je žádoucí pořídit fotodokumentaci a změřit průměr tumoru se zaznamenáním do dokumentace. Zaznamenávání klinického prů-měru je důležité, protože se jedná o významný parametr při klasifikaci rizik cSCC. Velkým po-mocníkem k určení diagnózy je dermatoskopie. U všech klinicky podezřelých cSCC by měla být provedena biopsie nebo excize s histologickým vyšetřením. Závěrečná histopatologická zpráva by měla zahrnovat histologické rizikové fakto-ry, které jsou relevantní pro staging a prognózu cSCC, včetně tloušťky tumoru, hloubky invaze (od stratum granulosum sousední normální epi-dermis po základnu nádoru), přítomnosti nebo nepřítomnosti perineurální invaze (PNI), stupně diferenciaci a stavu okrajů excize, histologický podtyp, lymfovaskulární invaze a kalibru postiže-ných nervů s PNI. Mezi histopatologické subtypy, které byly spojeny s vyšším rizikem lokální recidivy nebo s metastazováním, patří podtyp desmo-plastický, metaplastický, akantolytický (adenoidní) nebo adenosquamózní (18). Stupeň diferenciaci je klasifikován na dobře diferencovaný s nízkým metastatickým potenciálem a špatně diferen-covaný s agresivnějším chováním. Diagnostiku dále zahrnuje celotělové vyšetření kůže, palpce regionálních lymfatických uzlin. Stagingová vyšet-ření – ultrasonografie (US), počítačová tomografie (CT) nebo pozitronová emisní tomografie (PET-CT), lze doporučit jen u vysokorizikových cSCC. MRI je indikována pro intrakraniální onemocnění, perineurální šíření a zobrazení invaze nádorů do okolní měkké tkáně (19).

**INZERCE**

## Prognóza

Mezi rizikové prognostické faktory patří klinický průměr tumoru (mm), histologická tloušťka, stupeň invaze, přítomnost desmoplazie, nízké diferencovaný tumor, PNI, lokalita a imunosuprese. Statisticky významné faktory pro riziko recidivy byl průměr tumoru > 20 mm, Breslow (tloušťka tumoru) > 6 mm, invaze do subkutánní tkáně, PNI, umístění na spáncích, rtech, uších a nízká diferenciace, desmoplazie, eroze kostí a imunosuprese (19).

## Prevence

Samozřejmostí je vyhýbání se zvýšené expozici sluncem nebo soláriím a používání sunscreensů či oblečení s dlouhým rukávem. Novinkou ještě může být použití perorálních retinoidů (acitretin a isotretinoin), nikotinamidu a nesteroïdního antiflogistika (19).

## Léčba

Chirurgická excize je považována za první linii léčby primárního cSCC. Evropská skupina odborníků navrhuje bezpečnostní lem 5 mm pro nízkorizikové léze a 6–10 mm pro vysoce rizikové léze, i když neexistuje zcela jednotný konsensus. Hloubka excize by měla zahrnovat subkutánní tkáň (společně s galea-aponeurotica na hlavě). Pokud je zasaženo perichondrium či periost, musí být rozšířena resekce i na tyto struktury. V případě postižení regionálních lymfatických uzlin následuje disekce. Konzervativní přístupy – kryotáž, kryoterapie, kryochirurgie, lasery, fotodynamická terapie je určená pro malé, nízkorizikové primární cSCC a patří do zkušených rukou a ve vybraných případech (například pacienti s více cSCC), pokud nelze zvolit primární chirurgický přístup (20).

Radioterapie představuje dobrou alternativu pro pacienty s cSCC, kteří nejsou kandidáty na chirurgický zákrok (např. LacSCC, přítomnost ko-

morbidit, anatomická lokalita), respektive pokud chirurgií nedosáhneme radikálního odstranění tumoru a tumor přesahuje okraje excize, která již nelze rozšířit. Adjuvantní radioterapie je na některých pracovištích součástí klinické praxe u pacientů s vysoce rizikovým cSCC, zejména pokud je přítomno mikroskopické nebo klinické PNI (20).

Vzhledem k vysoké mutační náloži cSCC se na lokálně pokročilé cSCC a metastazující cSCC nově používá protilátka cemiplimab – protilátka anti-PD-1 (anti-programmed death-1). Cemiplimab byl schválen v červenci 2019 Lékovou evropskou agenturou (EMA) pacientům s mcSCC nebo lacSCC, kteří již nejsou kandidáty k chirurgickému výkonu nebo radioterapii (21). V klinických studiích se zkouší další anti-PD-1 protilátky (např. pembrolizumab) se slibným výsledkem. Jak bylo posáno výše, některé cSCC nesou mutaci EGFR. Mezi dostupné cílené inhibitory EGFR patří inhibitory extracelulární domény EGFR na bázi protilátek (cetuximab, panitumumab) a inhibitory tyrosinkinázy s malou molekulou, včetně erlotinibu, gefitinibu a lapatinibu. Cetuximab může být použit jako léčba druhé linie po cemiplimabu (první linie), a to v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny nebo radioterapií (20).

## Follow up

Pacienti s cSCC by měli být pečlivě sledováni kvůli eventuálnímu včasnému odhalení recidivy a pro možnost výskytu nového cSCC respektive jiného kožního tumoru spojeného s UV karcinogenezí. Sledování u všech pacientů by mělo zahrnovat pravidelné klinické vyšetření. Pacienti s vysoce rizikovým cSCC by měli být sledováni každých 3–6 měsíců během prvních 2 let a každých 6–12 měsíců po dobu 3–5 let a poté každoročně. Ultrazvuk regionálních lymfatických uzlin by měl být prováděn každých 3–6 měsíců během prvních 2 let v závislosti na stratifikaci

rizika a předchozích nálezech. U pacientů s lacSCC nebo mcSCC a po operaci lokoregionálních metastáz by mělo být klinické vyšetření prováděno každé 3 měsíce během prvních 5 let a poté každých 6–12 měsíců. Ultrazvukové vyšetření regionálních lymfatických uzlin se doporučuje každých 3–6 měsíců po dobu 5 let a poté každých 6–12 měsíců. Zobrazovací metody (počítačová tomografie, magnetická rezonance, pozitronová emisní tomografie) by mělo být prováděno každých 3–6 měsíců během prvních 3 let.

Pacienti s přidruženým jiným primárním onemocněním (imunosuprese, hematologické komorbidity, genetická predispozice, předchozí mnohonásobný cSCC) by měli být sledováni každých 3–6 měsíců po celý život, v závislosti na celkovém počtu nádorů a frekvenci vývoje nových nádorů (20).

## Dikuse

Incidence nemelanomových kožních nádorů vzrůstá. Vzhledem k tomu, že jsou v rámci MKN klasifikace nemocí zahrnuty pod jednu diagnózu C44\*, přesné rozlišení a přesnou incidenci ve skutečnosti neznáme. Do budoucna by bylo vhodné rozlišit přesné jejich zastoupení, i vzhledem k tomu, že biologická léčba pokročilých stadií NMCS představuje a bude představovat významnou finanční zátěž pro zdravotnický systém a je nutné stanovit si farmakoeconomický plán. Navíc je nutné si uvědomit, že zdravotnický systém by měl být zajištěn i personálně, aby byl schopen zvládnout dispenzarizaci rizikových pacientů (stoupá i počet pacientů s trvalou imunosupresí, například příjemci transplantátů) a pacientů po chirurgických řešení vysoce rizikových NMCS. V primární diagnostice a dispenzarizaci významnou úlohu hrají dermatologové, ale klíčová je zároveň mezioborová spolupráce v managementu NMCS.

## LITERATURA

- Wang GY, Wang J, Mancianti ML, Epstein EH Jr. Basal cell carcinomas arise from hair follicle stem cells in Ptc1(+/-) mice. *Cancer Cell*. 2011; 19(1): 114–124. doi: 10.1016/j.ccr.2010.11.007.
- Krynitz B, Olsson H, Lundh Rozell B, Lindelöf B, Edgren G, Smedby KE. Risk of basal cell carcinoma in Swedish organ transplant recipients: a population-based study. *Br J Dermatol*. 2016; 174(1): 95–103. doi: 10.1111/bjd.14153.
- Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutiérrez García-Rodrigo C, Fargnoli MC. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(11): 2485. Published 2017 Nov 22. doi: 10.3390/ijms18112485.
- Asgari MM, Moffet HH, Ray GT, Quesenberry CP. Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998–2012. *JAMA Dermatol* 2015; 151(9): 976–981.
- Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, et al. Comment on 'Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines'. *Eur J Cancer*. 2020;131:100–103. doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.040.
- Lallas A, Tzellos T, Kyrgidis A, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for discriminating superficial from other subtypes of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(2): 303–311. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.003.
- Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, et al. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunother Cancer*. 2016; 4: 70. Published 2016 Nov 15. doi: 10.1186/s40425-016-0176-3.
- Bednar B. Storiform neurofibromas of the skin, pigmented and nonpigmented. *Cancer*. 1957; 10(2): 368–376. doi: 10.1002/1097-0142(195703/04)10:2<368::aid-cn-cr2820100218>3.0.co;2-3.
- Rouhani P, Fletcher CD, Devesa SS, Toro JR. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S.: an analysis of 12,114 cases. *Cancer*. 2008; 113(3): 616–627. doi: 10.1002/cncr.23571

10. Saiag P, Grob JJ, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51(17): 2604–2608. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.108.
11. Coit DG. Merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8(9 Suppl): 99S–102S.
12. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol*. 2010; 37(1): 20–27. doi: 10.1111/j.1600-0560.2009.01370.x.
13. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015; 51(16): 2396–2403. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.131
14. Amin MB, et al. AJCC cancer staging manual (Eighth Edition) Springer Switzerland (2017).
15. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012; 166(5): 1069–1080. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x.
16. Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol*. 2012; 106(7): 811–815. doi: 10.1002/jso.23155.
17. Al-Rohil RN, Tarasen AJ, Carlson JA, et al. Evaluation of 122 advanced-stage cutaneous squamous cell carcinomas by comprehensive genomic profiling opens the door for new routes to targeted therapies. *Cancer* 2016; 122(2): 249–257. doi: 10.1002/cncr.29738.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. squamous cell skin cancer. version 1.2020-October 2, 2019. Available at NCCN.org.
19. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *Eur J Cancer*. 2020; S0959–8049(20)30018–6. doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.007.
20. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *Eur J Cancer*. 2020; S0959–8049(20)30019–8. doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.008.
21. Schaper K, Köther B, Hesse K, Satzger I, Gutzmer R. The pattern and clinicopathological correlates of programmed death-ligand 1 expression in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2017; 176(5): 1354–1356. doi: 10.1111/bjd.14955.