Názov:

Liečba bazocelulárneho karcinómu

Autori:

MUDr. Katarína Poláková, PhD.

MUDr. Zuzana Murárová, PhD.

Špecializovaný odbor:

Dermatovenerológia

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Liečba bazocelulárneho karcinómu

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0167	*15. jún 2021*	*Schválené*	*1. júl 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:
MUDr. Katarína Poláková, PhD.; MUDr. Zuzana Murárová, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu
Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.
Odborní koordinátori: doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP

Recenzenti
členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; MUDr. Boris Mavrodiev; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Jozef Pribula, PhD., MBA; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš

Technická a administratívna podpora
Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek; Mgr. Barbora Vallová; Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo;, Ing. Petra Hullová; JUDr. Marcela Virágová, MBA; Ing. Marek Matto; prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA; Mgr. Tomáš Horváth; Ing. Martin Malina; Ing. Barbora Kováčová; Ing. Katarína Krkošková; Mgr. Miroslav Hečko; Mgr. Anton Moises; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

bazocelulárny karcinóm (BCC) – zhubný nádor kože z bazálnych buniek epidermis a terminálneho folikulu, klinický obraz, diagnostika, terapia, rádioterapia (RT), fotodynamická liečba (PDT) , nemelanómová rakovina kože (NMSC)

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

AJCC	American Joint Commitee on Cancer
AK	Aktinická keratóza
BCC	Bazocelulárny karcinóm
EADO	Európska asociácia dermato - onkológie
EORTC	Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny
GCP	Správna klinická prax (Good Clinical Practice)
GVDH	Graft versus host disease
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Ľudský leukocytový antigén (Human leukocyte antigen)
HPV	Ľudský papiloma vírus (Human Papiloma Virus)
CHT	Chemoterapia
laBCC	Lokálne pokročilý bazocelulárny karcinóm
LU	Lymfatická uzlina
mBCC	Metastatický bazocelulárny karcinóm
MMS	Mohs micrografic surgery
nBCC	Nodulárny bazocelulárny karcinóm
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NMSC	Nemelanómová rakovina kože (Non Melanoma Skin Cancer)
OCT	Optická koherentná tomografia
OTR	Transplantovaní pacienti (Organ Transplant Recipients)
PNI	Perineurálna invázia
RCM	Reflexná konfokálna mikroskopia
RT	Radioterapia
SCC	Skvamocelulárny karcinóm
sBCC	Superficiálny bazocelulárny karcinóm
TNM	Nádor, uzliny, metastázy
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia

Stupeň odporúčania A, B, C, X, 0
A: dôrazné odporúčanie (musí sa)
B: odporúča sa (malo by sa)
C: nepresvedčivé odporúčanie (mohlo by sa)
X: neodporúča sa
0: odporúčanie zatiaľ nerozhodnuté

Úroveň dôkazu (Podľa Oxfordskej klasifikácie, 2019)

Kompetencie

Tento štandardný diagnostický a terapeutický postup je adresovaný dermatovenerológom, chirurgom, plastickým chirurgom a chirurgom hlavy a krku - za účelom správneho manažovania pacientov s bazocelulárnym karcinómom. Hlavné zameranie je na chirurgickú a medikamentóznu liečbu primárnych bazaliómov, no taktiež na liečbu recidivujúcich nádorov – použitím adekvátnych bioptických techník, stagingu, dispenzarizácie a prevencie BCC. Liečbu nekomplikovaných nádorov môže liečiť a dispenzarizovať dermatovenerológ a chirurg, v prípadoch vysoko rizikových, lokálne pokročilých alebo metastatických nádorov je potrebné odoslať pacienta do onkodermatologických centier. Pacientov môže odoslať dermatovenerológ, chirurg aj všeobecný lekár, prípadne akýkoľvek špecialista, ktorý na koži pacienta spozoruje nádor. Liečba pacientov s pokročilým, prípadne metastatickým bazocelulárnym karcinómom je v kompetencii multidisciplinárnych tímov so skúsenosťou v terapii pacientov s BCC, zložených z dermatovenerológov, chirurgov, radiačných a klinických onkológov, chirurgov hlavy a krku, plastických chirurgov, zdravotných sestier, klinických psychológov a sociálnych pracovníkov.

Základom vypracovania tohto štandardného postupu sú odporúčania expertov multidisciplinárnych tímov Európskeho dermatologického fóra (EDF), Európskej asociácie dermato-onkológie (EADO) a Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (EORTC) z roku 2019.

Úvod

Bazocelulárny karcinóm (BCC) je najčastejším ľudským zhubným nádorom s kontinuálne zvyšujúcou sa ročnou incidenciou. Viac ako jeden z troch nových prípadov rakoviny je rakovina kože a väčšina z nich je bazocelulárny karcinóm (bazalióm, BCC). Tento nádor patrí k nemelanómovej rakovine kože (NMSC). Zvyčajne postihuje osoby bledej pleti, vo veku nad 40 rokov, najčastejšie na hlave a krku, ktoré sú chronicky vystavené slnku. Ak je tento nádor zachytený včas, je ľahko liečiteľný dostupnou terapiou. Bazaliómy zriedka metastázujú, a preto málokedy vedú k smrti. Môžu však viesť k významnej morbidite, ak nie sú včas diagnostikované a správne liečené.
Cieľom tohto štandardu je priniesť odporúčania pre manažment pacientov s BCC na podklade dostupných svetových literárnych zdrojov. Odporúčania sú zacielené na včasnú diagnostiku jednotlivých typov bazocelulárnych karcinómov, na bioptické techniky, pri klinicky suspektných prejavoch a tiež histopatologickú interpretáciu nádorov. Dôležité je stanovenie rizika rekurencie (recidívy) bazaliómov, keďže klasický stagingový systém u týchto nádorov

chýba, vzhľadom na nízke percento ich metastázovania. Ďalšia časť je venovaná liečbe bazocelulárneho karcinómu od lokálnej liečby, povrchovo deštrukčným metódam, chirurgickej a systémovej liečbe. Záverečné časti sa venujú prevencii a dispenzarizácie pacientov s BCC.

Prevencia

Vzniku bazocelulárneho karcinómu je možné úspešne predchádzať a pri dôslednej prevencii jeho incidenciu výrazne znížiť. Úlohou primárnej prevencie sú preventívne kampane s cieľom informovať a edukovať obyvateľstvo o škodlivých účinkoch UV žiarenia, zdôrazňovanie návykov fotoprotekcie (sunscreeny, odev), dodržiavanie zásad správneho opaľovania, kontrola solárií, správne indikovanie fototerapie a dôsledné zaznamenávanie dávok UV žiarenia, neprekročenie ročnej a celoživotnej kumulatívnej dávky (ročná kumulatívna dávka 150 J/cm^2, celoživotná 1000/cm^2). Dôležitá je aj edukácia populácie o nutnosti samovyšetrovania kože. Najviac ohrozené skupiny sú ľudia s fototypom I a II, pacienti s pozitívnou rodinnou anamnézou malígneho melanómu a nemelanómovej rakoviny kože, ľudia už po operácii malígneho melanómu a NMSC, imunokompromitovaní pacienti, napríklad po orgánovej transplantácii, HIV pozitívni, profesie vykonávané vo vonkajšom prostredí. Základnou úlohou sekundárnej prevencie je včasná diagnostika kožných nádorov v skorých štádiách ochorenia. Raz ročne sa odporúča celotelová prehliadka kože dermatológom, v prípade zmeny znamienok a vzniku nových nehojacich, mokvajúcich a šupinatejúcich prejavov, je vyšetrenie neodkladné. Vzdelávacie programy sa zameriavajú na správne samovyšetrovanie kože a ako postupovať pri podozrení na kožný nádor (1).

Epidemiológia

Rozdiely v incidencii NMSC v jednotlivých krajinách sú ovplyvnené odlišnou intenzitou UV žiarenia, etnickými a demografickými faktormi. Väčšina zahraničných štúdii venovaných incidencii NMSC je zmeraných na populáciu Európy, USA a Austrálie. Výsledky jednoznačne dokazujú zvýšenú incidenciu týchto malignít celosvetovo, vo všetkých vekových skupinách a u oboch pohlaví a je to vzrastajúcim problémom zdravotníckych systémov v mnohých krajinách. Najvyšší výskyt týchto nádorov je v Austrálii kde je bazocelulárny karcinóm (BCC) diagnostikovaný viac ako u 1000/100000 osôb ročne a celkovo NMSC je diagnostikovaná u 69% mužov a 58% žien do 70. roku života. Najnižší výskyt je v krajinách Afriky, kde je incidencia BCC menšia ako 1 na 100 000 obyvateľov. Vzrastá tiež incidencia v krajinách Európy. Približný pomer medzi bazocelulárnym karcinómom (BCC) a skvamocelulárnym karcinómom (SCC) je 2,5:1. Vo väčšine krajín nie sú v onkologických registroch jednotlivé diagnózy samostatne evidované ako BCC a SCC (spoločný kód C44) a tiež určité percento NMSC nie je vôbec histologicky vyšetrených, a tak nie sú súčasťou histopatologickej dokumentácie (liečba laserom, PDT, imiquimod..) a tak skutočná incidencia týchto nádorov je určite vyššia (1,2).

Etiológia a patogenéza BCC

Bazocelulárny karcinóm vzniká z unipotentných kmeňových buniek bazálnej vrstvy epidermy a kožných adnex. Najdôležitejší rizikový faktor vo vývoji NMSC, malígneho

melanómu a kožných prekanceróz je UV žiarenie. V súčasnosti sa však štúdie zameriavajú aj na úlohu molekulárnych, genetických a iných faktorov, ako sú chemické látky, ionizačné žiarenie, imunosupresia a i. Poznanie rizikových faktorov v rozvoji kožnej karcinogenézy nám umožňuje zamerať sa na ne cielene v prevencii týchto častých onkologických ochorení.

UV žiarenie – chronická expozícia zdrojom UV žiarenia je primárnou príčinou vývoja bazocelulárneho karcinómu. Najväčší význam je pripisovaný UVB žiareniu (290-320 nm), ktoré je schopné poškodzovať bunkovú DNA a spôsobuje jej mutácie s výskytom thymidínových dimérov. Bazocelulárny karcinóm je jeden z najčastejšie mutovaných kožných nádorov. Na genetickej úrovni je hlavným hnacím motorom aktivácia Hedgehog dráhy (Hh) s inaktivujúcimi mutáciami PTCH1 identifikovaná v 90% sporadických BCC a aktivujúce mutácie SMO (smoothened protein) približne v 10%. V pozadí 44-100% bazaliómov je inaktivačná mutácia tumor supresorového génu p53, ktorý je lokalizovaný na 17. chromozóme. Za normálnych okolností vedie poškodenie DNA k aktivácii tohto génu a zástave bunkového cyklu, kedy má bunka čas na opravu genetickej informácie, pri výraznom poškodení až k bunkovej smrti. Preto mutácia p53 významnou mierou prispieva k vzniku kožných nádorov. UVA žiarenie (320 - 400 nm) je taktiež zodpovedné za rozvoj bazocelulárneho, skvamocelulárneho karcinómu a malígneho melanómu. Je schopné prieniku cez sklo, zodpovedné je za fotostarnutie a fotoimunosupresiu. Pri intermitentnom ožarovaní vzniká chronické pozápalové mikroprostredie, tvorba kyslíkových radikálov, ktoré bunka nie je schopná odstrániť, s následným vznikom oxidačného stresu a poškodenia bunky. Infekcia ľudským papilomavírusom (HPV) – bola v prípade keratóz zdokumentovaná viacerými autormi a môže prispieť k vývoju NMSC. Vírusový onkoproteín E6 z beta HPV má schopnosť viazať sa na p53 proteín a inaktivovať ho čo má za následok zamedzenie indukcie apoptózy buniek poškodených UV žiarením prostredníctvom redukcie proapoptotického proteínu BCL2. Onkoproteín E7 interferuje s p16. Týmito mechanizmami dochádza k hromadeniu mutácií a onkogénnej transformácii keratinocytov, ktoré sú citlivejšie na UV žiarením indukovanú karcinogenézu. Vplyv UV žiarenia na rozvoj NMSC potvrdzuje aj častejší výskyt týchto nádorov u pacientov v minulosti liečených fototerapiou (PUVA, Goeckermanová terapia….)(1,2).

Typ pokožky – fototyp . K vzniku BCC a SCC sú predisponovaní ľudia s modrými očami, so svetlými alebo ryšavými vlasmi, so svetlou pokožkou, ktorá málo pigmentuje s tendenciou k spáleniu – fototyp I a II. Postihnuté sú miesta chronicky vystavované UV žiareniu – chrbty rúk, tvár, u mužov kalva, dolná pera.

Na vznik NMSC sú viac predisponovaní muži (M:Ž 2:1), ľudia nad 50 rokov – najvyšší výskyt je medzi 60.-80. rokom života.

Prekonané nádorové ochorenie kože . Ľudia, ktorí už v minulosti prekonali nemelanómovú rakovinu kože, majú zvýšené riziko vzniku ďalšieho tumoru, preto musia byť pravidelne sledovaní dermatológom a zredukovať expozíciu UV žiareniu. Často pozorujeme vznik nádoru na mieste s výrazným aktinickým poškodením, kde je pokožka atrofická, s početnými aktinickými keratózami a solárnymi lentigami - takzvané aktinické pole. Riziko vzniku

ďalšieho BCC počas prvých troch rokov od stanovenia diagnózy je približne 35%, počas 5 rokov približne 50%.

Genetické faktory. Familiárny výskyt bazocelulárneho karcinómu sa pozoruje u pacientov so syndrómom névoidných bazaliómov. Dedičná mutácia génu PTCH1 spôsobuje u týchto pacientov vznik viacpočetných bazocelulárnych karcinómov s včasným výskytom týchto nádorov najčastejšie už okolo 25 rokov života a aj skôr. K ďalším genetickým syndrómom parí napr. Xeroderma pigmentosum, kedy riziko vzniku kožných nádorov (NMSC a melanómu) je 1000 x vyššie ako u bežnej populácie.

Imunosupresia. U pacientov po transplantácii orgánov je vysoké riziko kožných komplikácii. Trpia na bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie kože, liekovú toxicitu, kožné zmeny v súvislosti s dlhodobou imunosupresiou a liečbou kortikosteroidmi, GVHD alebo autoimunitné ochorenia. Častý výskyt kožných tumorov, najmä nemelanómovej rakoviny kože u týchto pacientov, pravdepodobne súvisí s perzistujúcou HPV infekciou. Incidencia NMSC vzrastá, ak pacient už mal diagnostikovaný takýto nádor. Pri imunosupresii je najvyššie riziko vzniku spinocelulárneho karcinómu, menej častý je bazalióm a malígny melanóm (4).

Pracovné prostredie .V Nemecku bola v r. 2015 nemelanómová rakovina kože oficiálne uznaná ako choroba z povolania pre ľudí pracujúcich v exteriéri (farmári, záhradníci, pracovníci v stavebníctve) Bohužiaľ informovanosť pracovníkov v týchto profesiách je aj napriek početným preventívnym kampaniam nízka (5).

Klasifikácia

Pri klasifikácii bazocelulárnych karcinómov vychádza väčšina autorov z histomorfologického rastového vzhľadu nádoru, ktorý má najväčšiu výpovednú hodnotu jeho biologického správania. Keďže jednotlivé typy bazaliómov majú rozdielne biologické správanie a prognózu, z praktického hľadiska sa rozdeľujú na nízkorizikové tzv. “easy-to-treat BCC“ (nodulárny, superficiálny, infundibulocystický a fibroepiteliálny bazalióm) a vysokorizikové „difficult-to-treat BCC” (morphea like/sklerodermiformný, infiltratívny, mikronodulárny a bazoskvamocelulárny bazalióm) (EADO klasifikácia z r.2019). K rizikovým faktorom patrí neostré ohraničenie a perineurálne šírenie nádoru, predchádzajúca rádioterapia v mieste nádoru, imunosupresia pacienta, veľkosť nádoru nad 20 mm na trupe, ramenách, predlaktiach a nad 10 mm v rizikových lokalitách tvár, krk, ruky, nohy a recidíva nádoru (tab. 1). Pre nízky metastatický potenciál bazocelulárneho karcinómu, klasická TNM klasifikácia (tumor, uzliny, metastázy) sa u lokalizovaných nádorov neudáva.

Klinický obraz

Bazocelulárny karcinóm má makroskopicky pomerne charakteristický vzhľad a vo väčšine prípadov býva ľahko diagnostikovaný už klinicky. Celkový vzhľad však vo veľkej miere závisí od samotného histologického typu bazaliómu, pretože tento nádor má pomerne pestrý

mikroskopický obraz. Všeobecne platí, že je to nádor, ktorý rastie pomaly, rýchly rast je preň netypický, čo je dôležité v diferenciálnej diagnostike.

Klinické varianty bazaliómu sú nodulárny – solídny a cystický bazalióm, superficiálny, infundibulocystický, fibroepiteliálny, sklerodermiformný, infiltratívny, mikronodulárny, bazoskvamocelulárny a pigmentový variant.

Nízkorizikové podtypy bazaliómov:

- *Nodulárny bazalióm* (50–80%) - je najčastejším klinickým variantom bazaliómu prevažne lokalizovaného v oblasti hlavy a krku, na miestach najviac exponovaných UV žiareniu. V iniciálnom štádiu sa tento nádor prejavuje ako pomaly rastúca sivobelavá, lesklá papula až nodulus farby kože so stenčenou epidermou a teleangiektáziami. Konzistencia útvaru je tuhá, postupne vzniká centrálna depresia s nerovnými vyvýšenými okrajmi akoby bol zložený z drobných uzlíkov (nádorových čapov), má perličkový vzhľad. V centre môže vzniknúť ulcerácia s krustou, na periférii sa vytvára perličkový lem s teleangiektáziami. Cystický BCC je často multilobulárna lézia zložená z priehľadných nodulov s gélu podobným obsahom a teleangiektáziami. Oba sú považované za nízkorizikové typy bazaliómu. V diferenciálnej diagnóze ho treba odlíšiť od intradermálneho névu, dermatofibrómu, angiofibrómu, hyperplázie mazových žliaz, mollucsum contangiosum, keratoakantómu, seboroickej keratózy, skvamocelulárneho karcinómu a amelanotického malígneho melanómu (1).
- *Superficiálny bazalióm* (10-30%) - (multicentrický bazalióm) je najčastejším typom BCC u mladších dospelých. Predilekčnými oblasťami tohto typu bazaliómu sú trup a plecia. Lokalizácia je veľmi povrchová. Klinicky ide o ľahko infiltrované hnedočervené ložiská, na povrchu s jemným olupovaním či chrastami, epiderma v rozsahu nádorovej lézie má atrofický vzhľad. Okraje často nepravidelných ložísk sú tvorené vyvýšeným perličkovým lemom z drobných lesklých a niekedy aj pigmentovaných uzlíkov. Nádor rastie pomaly a má dobrú prognózu, pacient sa niekedy sťažuje na svrbenie. V diferenciálnej diagnóze treba myslieť na ekzém, psoriázu, epidermofýziu, morbus Bowen, morbus Paget...(1, 2).
- *Infundibulocystický bazalióm* – je menej obvyklý podtyp. Ide o dobre ohraničenú lesklú papulu, vyskytujúcu sa na hlave a krku najčastejšie u starších ľudí.
- *Fibroepiteliálny bazalióm* - (Pinkusov fibroepitelióm) je zriedkavý variant bazocelulárneho karcinómu. Klinický obraz fibroepiteliómu je variabilný, má najčastejšie charakter nodulov, ložísk prípadne až obrovských pedunkulujúcich tumorov. Najvyšší výskyt je zaznamenaný vo vekovej skupine ľudí starších ako 50 rokov. Najčastejšou lokalitou výskytu je dolná časť trupu a končatiny.
- *Pigmentovaný bazalióm* - predstavuje variant nádoru s obsahom melanínu a výsledným hnedým alebo čiernym sfarbením. Má tuhú konzistenciu, neraz so sklovitým povrchom, teleangiektáziami a perličkovým lemom, ktorý ho pomáha odlíšiť od malígneho melanómu, pigmentovaných seboroických keratóz, modrého névu, intradermálnych névov, angiokeratómu. Niekedy je v podobe plošného pigmentovaného plaku klinicky obtiažne odlíšiteľného od povrchovo sa šíriaceho melanómu a morbus Bowen.

Vysokorizikové podtypy bazaliómov:

- *Sklerodermiformný bazalióm* (6-10%) – morphea like basal cell carcinoma. Predilekčnou lokalitou je nos, čelo a líca. Vyznačuje sa ložiskom s centrálnym jazvením, ktoré zanecháva atrofické žltobelavé jazvy a pripomína viac iné dermatózy ako malígny tumor. Perličkový lem a teleangiektázie možno nájsť na periférii lézie. Môže rásť hlboko do dermy a perineurálne sa šíriť. Tento typ bazaliómu zriedka ulceruje, ak áno, ulcerácia nebýva hlboká. Považuje sa za vysokorizikový typ nádoru pre klinicky ťažko definované okraje a hĺbkové šírenie. Často uniká dlhodobo pozornosti, hlavne v teréne ostatných degeneratívnych zmien kože u starších pacientov. V diferenciálnej diagnóze myslíme na ložiskovú sklerodermiu a jazvy.
- *Infiltratívny bazalióm* (5% prípadov) – lokálne deštruktívny agresívny podtyp s vyšším rizikom lokálnej rekurencie. Nepresne ohraničené ploché infiltrované mierne vklesnuté ložisko, bielej, žltej alebo svetloružovej farby, môže byť prekryté hemoragickou krustou, eróziami, ulceráciami alebo drobnými lesklými papulami. Výskyt najmä na hornej tretine krku a hlave.
- *Mikronodulárny bazalióm* (14-15%) - agresívny a lokálne deštrukčný podtyp so subklinickým šírením s vyšším rizikom recidívy najčastejšie lokalizovaný v oblasti chrbta. Nádor býva zdanlivo presne ohraničený, žlto-belavej farby, pri palpácii tuhšej konzistencie.
- *Ulcerujúci bazalióm* – ulcus rodens a ulcus terebrans. Oba tieto typy sú charakterizované veľkými léziami, najčastejšie vo vlasatej časti hlavy a na tvári s centrálnou ulceráciou, papulonodulárnym perličkovým okrajom a typickými teleangiektáziami. Lézie sú zvyčajne nebolestivé, pacientom často zanedbávané, k lekárovi ho privedie až opakované spontánne krvácanie. Ulcus terebrans je bazalióm so sklonom k deštrukcii kedy rastúci nádor postihuje hlbšie, pod kožou ležiace tkanivové systémy. Tento variant vedie niekedy k extrémne rozsiahlym léziám, ktoré môžu postihnúť chrupavku i kosť, sínusové dutiny, oko a môžu sa pridružiť i život ohrozujúce infekcie alebo krvácanie z arodovaných ciev. Napriek rozsiahlej lokálnej nádorovej deštrukcii je metastázovanie zriedkavé.
- *Bazoskvamocelulárny karcinóm* (tzv. metatypický karcinóm) – v tomto nádore dochádza k zmiešaným okrskom s typickou bazaloidnou diferenciáciou a s okrskami blížiacimi sa ku skvamocelulárnemu karcinómu. Biologické správanie tohto variantu môže byť niekedy ťažko predikovateľné, patrí medzi rizikové nádory (1, 3, 5).

Ktorýkoľvek typ bazocelulárneho karcinómu môže exulcerovať a obsahovať invazívnu komponentu.

Dermatoskopické znaky bazocelulárneho karcinómu

V systematickom prehľade štúdií porovnávajúcich diagnostiku bazaliómov dermatoskopiou sa potvrdilo zvýšenie senzitivity vyšetrenia zo 66,9% na 85% a špecificity z 97,2% na 98,2%. Senzitivita a špecificita dermatoskopie je vyššia u pigmentovaných BCC a pri osobnom vyšetrení pacienta v porovnaní s analýzou fotografií. Všeobecne má bazocelulárny karcinóm v dermatoskopickom obraze bez štrukturálne pozadie ružovej alebo bielej farby, absenciu klasickej pigmentovej siete, modrošedé globuly a ovoidné hniezda, fenomén javorového listu na periférii, lúčovité pigmentácie, lineárne a arborizujúce abnormálne vetvené angiektázie,

hemorágie a ulceráciu (6,7). Z ďalších diagnostických techník in vivo sú to reflexná konfikálna mikroskopia (RCM) a optická koherentná tomografia (OCT), v rutinnej diagnostike sa nepoužívajú, skôr v limitovaných prípadoch. Dermatoskopický obraz je závislý od klinického typu bazocelulárneho karcinómu.

Nodulárny bazalióm má ostré ohraničenie, ružové pozadie, silné živočervené stromovito sa vetviace kapiláry, častú ulceráciu, absenciu pigmentovej siete, modrošedé globuly a hniezda.

Sklerodermiformný bazalióm má biele pozadie, neostré ohraničenie, vetviace sa kapiláry, pomocou ktorých vieme presnejšie stanoviť okraje a veľkosť nádoru.

Superficiálny bazalióm má červenobiele pozadie, mnohopočetné drobné lineárne ektázie, ktoré sú kratšie, zalomené a nebývajú príliš rozvetvené, často s početnými povrchovými eróziami a ulceráciami, absenciu pigmentovej siete, javorovým listom podobnú periférnu pigmentáciu, modrošedé globuly a hniezda, lúčovité pigmentácie. V polarizačnom dermatoskope môžeme tiež pozorovať kryštalické štruktúry, t. j. biele lesklé čiary (8).

Bazalióm s pigmentom je charakterizovaný absenciou pigmentovej siete, javorovým listom podobnou periférnou pigmentáciou, lineárne a stromovito sa vetviacimi kapilárami, početnými modrošedými globulami a ich hniezdami, lúčovitými pigmentáciami a ložiskovými povrchovými ulceráciami. Nepigmentované bazocelulárne karcinómy sa vyskytujú častejšie ako pigmentované varianty, 7% prípadov BCC je v podobe pigmentového prejavu (8,9).

Pinkusov fibroepitelióm má ružové pozadie, ostré ohraničenie, viacpočetné jemné lineárne ektázie, bez nápadného vetvenia (2).

Lokálne pokročilé nádory – ulcus rodens a ulcus terebrans sú dermatoskopicky ťažko vyšetriteľné a typické znaky bazaliómu môžeme nájsť v okrajových častiach nádoru. Diagnosticky je nutné realizovať diagnostickú biopsiu s následným histopatologickým vyšetrením. Súčasťou diagnostiky sú aj zobrazovacie vyšetrenia MR, CT. Následne stanovujeme najoptimálnejší terapeutický postup u pacienta, vyžadujúci medziodborový prístup - dermatológ, plastický chirurg, otorinolaryngológ, radiačný onkológ, klinický onkológ..... Bez jasnej anamnézy poranenia, by mal byť každý prejav s ulceráciou a krvácaním histopatologicky vyšetrený.

Grading a staging

Vzhľadom na nízky metastatický potenciál bazocelulárneho karcinómu, klasická TNM klasifikácia (tumor, uzliny, metastázy) sa u lokalizovaných nádorov neudáva. Pooperačne sa určuje najoptimálnejší postup u pacienta podľa určenia rizikovosti nádoru. Stanovenie histologického typu BCC je dôležité pre voľbu optimálnej liečebnej stratégie, predikciu rizika lokálnej recidívy a porovnávanie terapeutických výsledkov (10). Jednotlivé typy bazaliómov majú rozdielne biologické správanie a prognózu, z praktického hľadiska sa rozdeľujú na nízkorizikové („low-risk“) a vysokorizikové („high-risk“) typy. Nižšie riziko

je pri lokalizácii nádoru na trupe, končatinách okrem rúk, nôh, nechtových platničiek, pretibiálnej oblasti a členkov. Vyššie riziko predstavuje oblasť tváre (líca, čelo, pokožka hlavy, krku), pretibiálna oblasť a najvyššie oblasť centrálnej časti tváre, periorbitálne, nos, pery, brada, čeľusť, ucho, preaurikulárna a retroaurikulárna oblasť, genitálie, ruky a nohy.

Bazocelulárny karcinóm by sa vo všeobecnosti nemal mylne považovať za „indolentnú rakovinu“ – je to len v prípade, ak je nádor s nízkym rizikom, diagnostikovaný a liečený včas. Ak však dôjde k deštruktívnemu rastu a invázii do okolitých tkanív, hoci riziko metastázovania je malé, nádor sa považuje za lokálne pokročilý – ťažko liečiteľný. Je to aj pri nádoroch roky neliečených alebo opakovane recidivujúcich po chirurgických zákrokoch alebo nechirurgických liečebných modalitách. Podľa EADO klasifikácie z r.2019, bazaliómy delíme na „easy-to-treat“ – ľahko liečiteľné BCC 95%, a „difficult-to-treat“ ťažko liečiteľné BCC, vyžadujúce multidisciplinárny prístup k ochoreniu. Histopatologické typy - sklerodermiformný, infiltratívny, mikronodulárny bazalióm, bazoskvamocelulárny karcinóm a tiež nádory neostro ohraničené, s perineurálnym šírením sú agresívnejšie formy bazocelulárneho karcinómu. K rizikovým faktorom patrí predchádzajúca rádioterapia v mieste nádoru, imunosupresia pacienta, veľkosť nádoru nad 20 mm na trupe, ramenách, predlaktiach a nad 10 mm v rizikových lokalitách tvár, krk, ruky, nohy a recidíva nádoru (11).

Tabuľka č. 1: Rozdelenie bazocelulárneho karcinómu na nízko a vysoko rizikový podľa NCCN (12)

National Comprehensive Cancer Network: stratifikácia BCC s nízkym/vysokým rizikom		
Parametre	**Nízkorizikový nádor „easy-to-treat"**	**Vysokorizikový nádor „difficult-to-treat"**
Klinické		
Lokalizácia/veľkosť	Oblasť L <20 mm L oblasť: trup, končatiny (okrem rúk, nôh, nechtových platničiek, pretibiálna oblasť a členky)	Oblasť L ≥20 mm
	Oblasť M <10 mm M oblasť: líca, čelo, pokožka hlavy, krku a pretibiálna oblasť	Oblasť M ≥10 mm
		oblasť H - akákoľvek veľkosť H oblasť: centrálna časť tváre, periorbitálne, nos, pery, brada, čeľusť, preaurikulárna a retroaurikulárna oblasť, ucho, genitálie, ruky a nohy
Okraje	nádor dobre ohraničený	nádor slabo ohraničený
Primárny TU vs. recidíva	primárny	recidivujúci
Imunosupresia pacienta	nie	áno
Miesto predchádzajúcej rádioterapie	nie	áno
Histopatologické		
Histopatologický typ	nodulárny, superficiálny	agresívne formy (morphea like, bazoskvamocelulárny, infiltratívny alebo mikronodulárny)
Perineurálne šírenie	nie	áno

Diagnostika a postup určenia diagnózy

Histopatologické vyšetrenie

Histopatologické vyšetrenie bazocelulárneho karcinómu je realizované po chirurgickej exstirpácii nádoru, prípadne pri diagnostickej biopsii. Vzorka tkaniva určená na histopatologické vyšetrenie musí byť dôkladne označená iniciálami pacienta a presnou lokalizáciou odberu. V sprievodnom lístku na histopatologické vyšetrenie okrem údajov pacienta, zaznamenávame dôležité anamnestické údaje (trvanie prejavu, krvácanie, mokvanie, bolesť, recidíva nádoru), klinický obraz lézie (veľkosť, tvar, sfarbenie, exulceráciu povrchu, lokalizáciu prejavu), typ chirurgického výkonu (excízia, biopsia..) a našu predpokladanú diagnózu nádoru.

Výsledok histopatologického vyšetrenia musí obsahovať makropopis lézie – dĺžku, šírku, hrúbku (v mm alebo cm), symetriu či asymetriu, sfarbenie, topografiu (plochá, nodulárna, exulcerovaná, s krustou, zakrvácaná), lokalizáciu tumoru, typ chirurgického výkonu (excízia,

reexcízia, biopsia...), vyjadrenie sa k otázke primárneho či sekundárneho typu (recidíva).V mikropopise musí byť uvedená definitívna diagnóza a histopatologický typ, prítomnosť, či neprítomnosť ulcerácie, laterálne a spodný okraj excízie v milimetroch (dôležitý údaj pri rozhodovaní o reexscízii jazvy, prípadne pooperačnej rádioterapii), prítomnosť perineurálnej invázie.

Histologické podtypy BCC stratifikované podľa rizika recidívy podľa súčasnej WHO klasifikácie sú: nízko rizikové BCC: nodulárny, superficiálny, pigmentovaný, infundibulocystický, fibroepiteliálny a vysokorizikové BCC: bazoskvamocelulárny, sklerotizujúci /morphea-like, infiltrujúci, BCC so sarkomatoidnou diferenciáciou, mikronodulárny. Často sa vyskytujú zmiešané formy týchto podtypov, rovnako ako kolízne nádory s SCC. Diferenciálna diagnostika so skvamocelulárnym karcinómom môže byť zložitá: imunohistologické markery, ako je protilátka Ber-EP4 (marker pre BCC) a antigén epiteliálnej membrány (marker pre SCC) sú tu veľmi užitočné.

Histopatologické vyšetrenie nie je nutné realizovať u malých, povrchových a nodulárnych BCC (pod 1 cm) v nerizikových lokalitách, ak je diagnóza jasne stanovená klinicky alebo inými neinvazívnymi technikami – napr. dermatoskopicky, konfokálnou mikroskopiou... Probatórne excízie vrátane punkčných biopsií, pri ktorých sa získava len malá časť nádorového tkaniva sú v dermatologickej praxi pomerne časté s narastajúcimi možnosťami nechirurgických terapeutických možností bazaliómu. Keďže v prevažnej väčšine prípadov je pacient po stanovení diagnózy liečený neinvazívne (napríklad imiquimodom, fotodynamickou terapiou, rádioterapiou), je prakticky nemožné odhadnúť, do akej miery korešponduje nález v parciálnej biopsii vo vzťahu k nádorovému tkanivu ako celku (10,11).

Odporúčanie č. 1

Histopatologické vyšetrenie	Odporúčania založené na dôkazoch
Stupeň odporúčania: A Úroveň dôkazu: 1 Sila konsenzu: 100 %	Histopatologické vyšetrenie nie je nutné realizovať u malých, povrchových a nodulárnych BCC (pod 1 cm) v nerizikových lokalitách, ak je diagnóza jasne stanovená klinicky alebo inými neinvazívnymi technikami - napr. dermatoskopicky, punkčná biopsia (11)

Odporúčanie č. 2

Histopatologické vyšetrenie	Odporúčania založené na dôkazoch
Stupeň odporúčania: B Úroveň dôkazu: 3 Sila konsenzu: 100 %	Histopatologické vyšetrenie je povinné u nejednoznačných nádorov, pri veľkých prejavoch a prejavoch v rizikových lokalitách. Na základe histologického výsledku, sa stanovuje ďalší diagnostický a terapeutický postup (11)

Liečba

Manažment nízkorizikových – ľahko liečiteľných bazocelulárnych karcinómov

Väčšina primárnych BCC sa dá ľahko liečiť chirurgickým zákrokom alebo nechirurgickými metódami podľa typu, veľkosti a lokalizácie nádoru. BCC s vysokým rizikom recidívy je potrebné liečiť viac agresívne. Riziko recidív stúpa s veľkosťou nádoru, zle definovanými okrajmi, agresívnym histologickým podtypom, prípadne predchádzajúcimi recidívami nádoru.

Chirurgická liečba BCC

Chirurgická excízia je veľmi účinná liečba primárnych BCC, pričom miera recidívy po kompletnej exstirpácii sa pohybuje menej ako 2% až 8% po 5 rokoch od operácie. Výhodou chirurgickej exstirpácie, je možnosť následného histopatologického vyšetrenia, ktoré nie je možné pri topických deštrukčných nechirurgických metódach ako je kryoterapia, elektrokoagulácia, PDT, liečba imiquimodom… Tieto liečebné modality nie sú vhodné pre bazaliómy s vysokým rizikom recidívy (morphea-like BCC, bazoskvamocelulárny, infiltratívny, mikronodulárny). Cieľom chirurgickej terapie je odstránenie klinicky evidentného nádoru a tiež jeho možné mikroskopické šírenie do okolia, takže je nutné extirpovať nádor s bezpečnostným lemom. Následne sa realizuje histopatologické vyšetrenie vo formalíne fixovaného tkaniva zaliateho do parafínového bločka. Šírka bezpečnostného lemu závisí od rizikovosti nádoru. Aktuálne odporúčania udávajú 3 - 4 mm bezpečnostný lem u low-risk nádorov a 5 - 15 mm bezpečnostný lem u high risk bazaliómov. Menšie okraje 2 - 3 mm sa môžu zvážiť na miestach, kde sú limitované možnosti rekonštrukcie – centrálna časť tváre, periorbitálne, nos, pery, brada, čeľusť, preaurikulárna a retroaurikulárna oblasť. Ak je histologicky potvrdená kompletná extirpácia nádoru s čistými resekčnými okrajmi bez malignity, reexcízia nie je nutná. 3 D mikroskopicky kontrolovaná mikrochirurgia je vhodná pri vysokorizikových nádoroch, recidivujúcich nádoroch v kritických anatomických lokalitách. Bazocelulárne karcinómy, ktoré boli inkompletne extirpované, špeciálne vysoko rizikové nádory, by mali byť reoperované. Riziko recidívy u inkompletne extirpovaných nádorov je od 26% do 41% počas 2 - 5 rokov sledovania, kedy najväčšie riziko je to pri morphea-like BCC (13). Riziko recidívy inkompletne extirpovaných už recidivujúcich nádorov je viac ako 50%, obzvlášť, ak sú infiltrované laterálne a spodný okraj excízie. Opakované recidívy nádoru naznačujú agresívny histologický podtyp s vysokým rizikom recidívy, s nutnosťou stanovenia liečebnej stratégie pre vysokorizikový nádor (14).

Odporúčanie č. 3

Chirurgická liečba BCC	**Odporúčania založené na dôkazoch**
Stupeň odporúčania: A Úroveň dôkazu: 3 Sila konsenzu: 100 %	Chirurgická exstirpácia je vysokoefektívna metóda liečby BCC s možnosťou histologického vyšetrenia. Cieľom je kompletná excízia (R0) s histologickým potvrdením diagnózy BCC (11, 13)

Odporúčanie č. 4

Nevhodnosť topických a deštruktívnych techník	**Odporúčania založené na konsenze**
Správna klinická prax (GCP) Sila konsenzu: 100 %	Nechirurgické lokálne a deštrukčné metódy nie sú vhodné pre liečbu BCC s vysokým stupňom recidívy (morphea-like BCC, bazoskvamocelulárny, infiltratívny, mikronodulárny)

Odporúčanie č. 5

Chirurgické okraje	**Odporúčania založené na konsenze**
Správna klinická prax (GCP) Sila konsenzu: 100 %	U „low-risk“ BCC sa odporúčajú 3 - 4 mm bezpečnostné okraje pri štandardnej exscízii. U „high risk“ BCC, ak nie je prístupná mikroskopicky kontrolovaná (3D) chirurgia, sa odporúčajú bezpečnostné okraje od 5 - 15 mm, v závislosti od charakteru nádoru a jeho lokalizácie.

Odporúčanie č. 6

Reoperácia BCC	**Odporúčania založené na dôkazoch**
Stupeň odporúčania: A Úroveň dôkazu: 3 Sila konsenzu: 100 %	BCC, ktoré boli inkompletne exstirpované, hlavne v rizikových oblastiach - by mali byť reoperované (11, 13, 14)

Lokálna liečba bazocelulárneho karcinómu

Lokálne nechirurgické liečebné modality - liečba imiquimodom a 5% 5-Fluorouracilom sú určené pre pacientov s nízko-rizikovými nádormi (primárnymi superficiálnymi bazaliómami BCC, tenkými nodulárnymi BCC nepresahujúcim hrúbku 2 mm v nerizikových anatomických lokalitách), u pacientov čo odmietajú chirurgickú liečbu, prípadne je u nich kontraindikovaná (komorbidity, medikácia, logistické problémy...)

Imiquimod

Imiquimod je syntetická molekula patriaca medzi látky, ktoré modifikujú imunitnú odpoveď, schválená v Európe a USA pre liečbu primárnych superficiálnych BCC u imunokompetentných dospelých. 5% imiquimod môže mať úlohu aj v liečbe primárnych nízkorizikových nodulárnych bazaliómov. Moduluje prirodzenú aj špecifickú celulárnu imunitu a eliminuje tak bunky poškodené UV žiarením, či bunky malígne zmenené. Na monocytoch/makrofágoch a dendritických bunkách epidermis a dermis pôsobí prostredníctvom membránového „toll-like“ receptora 7. Po naviazaní imiquimodu na receptor sa aktivujú Langerhansove bunky a tie začnú uvoľňovať imunomodulačné a prozápalové cytokíny vrátane interleukínu 1, tumor nekrotizujúceho faktora a interferónu-α. Súčasne migrujú Langerhansove bunky do regionálnych lymfatických uzlín. Stimuláciou imunity dochádza k indukcii apoptózy, k inhibícii rastu nádoru a k deštrukcii nádoru NK bunkami a T lymfocytmi. Liečivo je imunologicky špecifické a zabezpečuje selektívnu elimináciu len malígnych buniek. Po použití nevznikajú jazvy ani iné prípadné kozmetické defekty. Intenzita lokálnej zápalovej reakcie je asociovaná s vyšším podielom úspešnosti a účinnosti liečby . Výhoda je, že si pacient môže aplikovať liečivo sám po krátkom poučení a pri dodržaní odporúčaní lekára je liečba vysokobezpečná a efektívna. Pri BCC sa odporúča aplikácia 5-krát týždenne 1 x denne, počas 6 týždňov – liečba je vhodná pre „low-risk“ superficiálne BCC (15).

Odporúčanie č. 7

Štandardné postupy	
5 % Imiquimod v liečbe BCC	**Odporúčania založené na dôkazoch**
Stupeň odporúčania: A	Lokálny 5 % Imiquimod je efektívnou liečebnou možnosťou primárnych superficiálnych bazaliómov sBCC
Stupeň odporúčania: B Úroveň dôkazu: 2 Sila konsenzu: 100 %	Lokálny 5 % Imiquimod môže mať aj úlohu v liečbe primárnych nízkorizikových nodulárnych bazaliómov nBCC (15)

5-Fluorouracil

5% 5-FU je schválený spoločnosťou Food and Drug Administration (FDA) a Európskou agentúrou pre lieky (EMA) na liečbu povrchového BCC – aplikácia 2x denne 2 - 4 týždne.

Odporúčanie č. 8

Štandardné postupy	
5 % 5-Fluorouracil v liečbe BCC	**Odporúčania založené na dôkazoch**
Stupeň odporúčania: A Úroveň dôkazu: 2 Sila konsenzu: 100 %	Lokálny 5 % 5-Fluorouracil je efektívnou liečebnou možnosťou primárnych superficiálnych bazaliómov sBCC (15)

Deštruktívne metódy pri liečbe BCC

Kyretáž a elektrokoagulácia, kryoterapia a laserová ablácia sú metódy vhodné pre malé, nerizikové bazaliómy, ktoré nie sú lokalizované na tvári a nemajú multifokálny charakter. Predstavujú alternatívne možnosti liečby malých nerizikových bazaliómov na trupe a končatinách. Elektrokoagulácia, laserová terapia a kyretáž v chirurgickom móde, umožňuje histologické vyšetrenie tkaniva. Kryoterapia zahŕňa použitie techniky zmrazovania napríklad použitím tekutého dusíka s cieľom deštrukcie tkaniva teplotami – 70 až – 196 °C. Dĺžka aplikácie má vplyv na výsledný efekt terapie, podmieňuje aj možné

Vedľajšie účinky ako hypopigmentácie a ploché atrofické jazvy. Predovšetkým u starších pacientov kryoterapia predstavuje dobrú alternatívu k chirurgickému riešeniu. Kryoterapia nie je indikovaná na nádory s hĺbkou viac ako 3 mm (16).

Fotodynamická liečba BCC

Princíp PDT je akumulácia fotosenzibilizátora: kyseliny δ-aminolevulovej (ALA) alebo jej metylesteru (MAL, Metvix® creme), v bunkách s vyššou metabolickou aktivitou napr. v nádoroch, alebo v ložiskách zápalu, s následnou vyššou koncentráciou hematoporfyrínu. Účinkom absorbovaného svetla (lampa emitujúca žiarenie o vlnovej dĺžke približne 630 nm a dávke 37 J/cm2) dochádza k aktivácii molekúl fotosenzibilizátora. Excitovaný kyslík sa stáva vysoko reaktívnym a vytvára radikály, tieto poškodzujú tkanivá na úrovni bunkových štruktúr, následkom čoho nastáva – apoptóza, vaskulotoxicita a upregulácia imunitného systému. PDT je metódou voľby u pacientov s neagresívnymi low risk BCC – napríklad superficiálnym alebo nodulárnym typom, nepresahujúcim hrúbku 2 mm, kedy chirurgia nie je možná alebo je kontraindikovaná (vek pacienta, komorbidity, medikácia...). Tiež je to metóda voľby u recidivujúcich veľkých či malých povrchových sBCC. Pre morfeaformný, pigmentovaný, mikronodulárny BCC a tiež nádory s rizikom rekurencie v rizikových zónach (H-tvárová oblasť) – PDT nie je vhodná (17).

Odporúčanie č. 9

Štandardné postupy	
PDT s MAL alebo ALA v liečbe BCC	**Odporúčania založené na dôkazoch**
Stupeň odporúčania: A Úroveň dôkazu: 1 Sila konsenzu: 75 %	5-MAL alebo ALA v kombinácii s červeným svetlom, sú vhodné na efektívnu liečbu superficiálnych sBCC a tenkých nodulárnych nBCC nepresahujúcich hrúbku 2 mm, kedy chirurgia nie je možná alebo je kontraindikovaná (11, 17)

Kombinovaná liečba BCC

Kombinácia liečebných možností BCC by mala byť založená na princípe doplnkového alebo synergického mechanizmu účinku jednotlivých liečebných modalít. Tento postup volíme u pacientov, u ktorých by bolo chirurgické riešenie mutilujúce alebo by malo malý očakávaný liečebný výsledok.

- CO2, Er:YAG, diódový laser alebo parciálny chirurgický debulking pred PDT,

- kyretáž alebo kryoterapia nodulárneho BCC pred liečbou imiquimod krém,
- kombinácia PDT a imiquimod,
- neoadjuvantná liečba imiquimod krém pred mikroskopicky kontrolovanou chirurgiou (3D/ Mohsovou chirurgiou) (11).

Manažment vysoko rizikových - ťažko liečiteľných bazocelulárnych karcinómov

Chirurgická liečba je považovaná za primárnu terapeutickú možnosť, či už kuratívnu, paliatívnu, či následnú po neoadjuvantnej liečbe za účelom redukcie rozsahu chirurgického zákroku. V prípadoch vysoko rizikových, lokálne pokročilých alebo metastatických nádorov je potrebné odoslať pacienta do onkodermatologických centier. Pacientov môže odoslať dermatovenerológ, chirurg, plastický chirurg aj všeobecný lekár. Manažment pacienta s pokročilým BCC musí byť starostlivo naplánovaný multidisciplinárnym tímom zameraným na liečbu kožnej rakoviny zloženým z dermatovenerológov, chirurgov, radiačných a klinických onkológov, chirurgov hlavy a krku a plastických chirurgov. Liečba vysokorizikových bazocelulárnych karcinómov často pozostáva z kombinácie jednotlivých liečebných modalít: chirurgický zákrok, rádioterapia, systémová liečba. Pri nádoroch s rizikom hlbokej invázie, perineurálneho postihnutia, či prerastania do kosti indikujeme zobrazovacie vyšetrenie (CT, MR...) (11).

Systémová liečba bazocelulárneho karcinómu

Vismodegib

Vismodegib je špecifický inhibítor onkogénneho proteínu SMO schválený spoločnosťou Food and Drug Administration (FDA) a Európskou agentúrou pre lieky (EMA) pre pacientov s lokálne pokročilým a metastatickým bazocelulárnym karcinómom, ktoré nie je možné manažovať chirurgicky, prípadne rádioterapiou. Schválená perorálna dávka vismodegibu je 150 mg/deň. Vismodegib bol prvým schváleným inhibítorom Hh. Pilotné klinické skúšanie fázy 2 (ERIVANCE) u 104 pacientov s lokálne pokročilým BCC (laBCC) a metastatickým BCC (mBCC) Výsledky ukázali mieru odpovede 48% (laBCC) a 33% (mBCC) a medián trvania odpovede 9,5 a 7,6 mesiaca. Medián prežitia pre pacientov s mBCC bola 33,4 mesiacov (18). U laBCC možno diskutovať o neoadjuvantnej liečbe inhibítorom Hh so zámerom zmenšiť lézie, ale neexistujú randomizované údaje, ktoré by preukazovali jej priaznivý výsledok. V rade 15 pacientov liečených vismodegib po dobu 3 - 6 mesiacov pred chirurgickým zákrokom, iba 1 pacient recidivoval po 22 mesiacoch . U väčšiny pacientov liečených vismodegibom sa objavuje niekoľko špecifických vedľajších účinkov liečby ako svalové spazmy, strata chute, vypadávanie vlasov, únava, strata hmotnosti – u 30% pacientov výrazné nežiaduce účinky vedú k prerušeniu /ukončeniu liečby. V klinických štúdiách neboli hlásené žiadne úmrtia pacientov v súvislosti s liečbou (19).

Odporúčanie č. 10

Hedgehog inhibítory v liečbe BCC	**Odporúčania založené na dôkazoch**
Stupeň odporúčania: B Úroveň dôkazu: 3 Sila konsenzu: 100 %	Hh inhibítory, by mali byť indikované pacientom s lokálne pokročilým alebo metastatickým BCC (11, 18, 19)

Chemoterapia, imunoterapia mBCC

Použitie systémovej chemoterapie pre metastázujúci mBCC bolo popísané v kazuistikách jednotlivých pacientov. Väčšina pacientov s rozšírenými metastázami dostávalo chemoterapie na báze platiny. Títo pacienti sú zvyčajne liečení podobne ako u pacienti s metastázami SCC. Miera odpovede nie je vyššia ako 20 - 30%, ale občas je miera odpovede až 60%. Avšak takmer vo všetkých úspešne liečených prípadoch, trvanie odpovede už nebolo viac ako 2 - 3 mesiace. Chemoterapiu možno zvážiť pre lokálne pokročilý BCC a metastatický BCC ako liečba druhej alebo tretej línie u pacientov ktorí nereagujú alebo zprogredovali po Hh inhibítoroch, často v kombinácii s rádioterapiou (20). Imunoterapia - inhibítory kontrolného bodu imunitného systému PD1 (pembrolizumab, nivolumab) vykazujú významnú aktivitu v liečbe BCC, klasická CHT preto môže predstavovať poslednú liečebnú líniu (21).

Rádioterapia BCC

V posledných desaťročiach je rádioterapia považovaná za ekvivalentnú alternatívu k chirurgickému zákroku. Odhad miery recidívy po rádioterapii (3,5%) je porovnateľný s chirurgickým zákrokom (3,8%) a Mohsovým chirurgickým zákrokom (3,8%). Rádioterapia sa môže byť indikovaná ako primárna liečba (definitívna rádioterapia) u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na operáciu (napr. lokálne pokročilé ochorenie, komorbidita alebo odmietanie chirurgického zákroku), alebo v prípadoch, keď nie je možný liečebný chirurgický zákrok resp. by mohol byť znetvorujúci alebo zaťažený zlým estetickým výsledkom (očné viečko, nos, pera, veľké lézie na uchu, čele alebo pokožke hlavy). Rádioterapiu taktiež možno zvážiť v pooperačnom období (pooperačná, adjuvantná rádioterapia) v prípade R1, alebo R2 resekcie, resp. pri opakovanej lokálnej recidíve (záchranná liečba). Najčastejšie používanými technikami radiačnej liečby sú techniky externej rádioterapie (ortovoltážna RTG terapia, liečba elektrónmi a megavoltovými fotónmi), menej často metódy brachyterapie (povrchová alebo intersticiálna brachyterapia). Pri voľbe medzi externou rádioterapiou a brachyterapiou je nutné brať do úvahy viacero faktorov: veľkosť a umiestnenie lézie, hĺbka infiltrácie lézie, tímová odbornosť a technologická vybavenosť pracoviska radiačnej onkológie. Celková predpísaná dávka žiarenia a frakcionačný režim by mali zohľadňovať rozdiely v rádiobiologickej účinnosti medzi rôznym radiačnými modalitami. Lokálne pokročilé lézie môžu byť liečené megavoltovou rádioterapiou do celkovej dávky 60 až 70Gy (štandardná frakcionácia, 2Gy na frakciu/5 dní v týždni). Menšie lézie môžu byť liečené aj rádiobiologicky

ekvivaletnými režimami, napr. 10x 4,5Gy (5 dní v týždni), alebo 17x 3Gy (5 dní v týždni). Keďže vysoká dávka na frakciu zvyšuje riziko neskorej toxicity, akcelerované frakcionačné schémy majú byť vyhradené pre starších, resp. fragilných pacientov, alebo ak má kozmetický výsledok menší význam. Predpísaná dávka musí zahŕňať všetky viditeľné nádory plus príslušné lemy (CTV, clinical target volume), šetriac čo najviac okolité zdravé štruktúry. Bez ohľadu na zámer liečby (definitívny, adjuvantný, paliatívny), dozimetrické a technické hľadiská liečby musia byť pod dohľadom klinického fyzika.

Odporúčanie č. 11

Rádioterapia	Odporúčania založené na dôkazoch
Stupeň odporúčania: A Úroveň dôkazu: 1 Sila konsenzu: 100 %	Rádioterapia je alternatívou k chirurgii u BCC lokalizovaných na tvári - periorbitálne oblasti a tiež v iných anatomických oblastiach u starších pacientov a u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na chirurgický zákrok (22)

Dispenzarizácia (follow-up) pacienta s BCC

Neexistujú dôkazy, že intenzívne sledovanie pacientov s nízkorizikovými BCC prináša lepšie liečebné výsledky (záťaž chorobou, kozmetické výsledky). Pacient po operácii bazocelulárneho karcinómu by mal absolvovať minimálne jedno kontrolné vyšetrenie, kedy sa skontroluje jazva po operácii, prediskutuje sa jeho diagnóza a liečba, zdôrazní sa nutnosť ochrany pred UV žiarením, dôležitosť samovyšetrovania pri riziku recidívy nádoru, prípadne nového primárneho BCC. Riziko recidívy nádoru závisí od povahy primárneho nádoru a použitej liečebnej metódy (23). Pre väčšinu primárnych BCC liečených podľa usmernení je riziko rekurencie nízke. Aj napriek tomu je sledovanie pacientov s nízkorizikovým BCC odporúčané. Inak je to u „high risk“ BCC– tu musí byť pacient dôsledne informovaný o riziku recidívy nádoru, o jeho klinickom obraze a o dôležitosti včasnej kontroly a manažmentu recidívy. Dlhodobé sledovanie často nie je možné, keďže recidíva BCC sa môže objaviť po 5 a viac rokoch – dynamika rastu BCC je veľmi pomalá. Rizikové skupiny pacientov s BCC – pacienti po liečbe „ high risk „(rekurentného) BCC a pacienti s anamnézou viacerých BCC. U týchto skupín je vhodné sledovanie každých 6-12 mesiacov počas minimálne 3-5 rokov (ak nie celoživotne) (11).

Odporúčanie č. 12

Dispenzarizácia pacientov	Odporúčania založené na konsenze
Správna klinická prax (GCP) Sila konsenzu: 100 %	Sledovanie pacientov s BCC je odporúčané každých 3, 6, 12 mesiacov, v závislosti od rizikovosti nádoru (11, 23)

Diagnostika a manažment pacienta so syndrómom névoidných bazaliómov (NBCCS)
NBCCS – dedičnosť v prípade tohto ochorenia je autozomálne dominantná s úplnou penetráciou, no miera expresivity kolíše medzi generáciami. Prevalencia sa pohybuje medzi 1/40000 – 60000 obyvateľov. Dedičná mutácia PTCH1 génu spôsobuje u pacientov vznik viacpočetných bazaliómov. Zriedkavo sa pozorujú mutácie v SMO, SUFU a PTCH2. Diagnóza sa stanovuje na základe výskytu majoritných a minoritných diagnostických kritérií a genetického vyšetrenia – splnené 2 majoritné a 1 minoritné kritérium, alebo 1 majoritné a 3 minoritné kritéria.

Majoritné kritéria: viacpočetné BCC (> 5 počas života), alebo BCC pred 30 rokom života, lamelárna kalcifikácia falxu, keratocysty čeľuste, palmárne/plantárne jamky, príbuzný prvého stupňa s NBCCS.

Menšie kritériá: detský meduloblastóm, lymfomesenterické alebo pleurálne cysty, makrocefália, rázštep pery/podnebia, anomálie stavcov/rebier pozorované na RTG hrudníka a/alebo röntgene chrbtice, preaxiálna alebo postaxiálna polydaktýlia, vaječníkové/srdcové fibrómy, očné anomálie.

Prínos testovania na PTCH1:
Genetické testovanie na PTCH1 sa navrhuje pre nasledujúce situácie:

1. potvrdiť diagnózu u pacientov, ktorí nemajú dostatočné klinické diagnostické kritériá;
2. prediktívne testovanie pacientov s rizikom postihnutia - rodinný príslušník, ale nespĺňajúci klinické kritériá;
3. prenatálne testovanie, ak existuje známa familiárna mutácia.

Liečba pacientov s NBCCS si vyžaduje multidisciplinárny prístup a follow-up dermatológom, ktorý má skúsenosti v diagnostike a liečbe kožnej rakoviny. Cieľom je včasný záchyt a liečba nových nádorov. Rádioterapia sa neodporúča z dôvodu karcinogénneho účinku s rizikom tvorby nových BCC. Pacienti, ktorí nie sú kandidátmi na operáciu alebo na iné liečebné možnosti BCC, by mali byť indikovaní na liečbu Hh inhibítormi (11).

Prognóza

Bazocelulárny karcinóm vo väčšine prípadov progreduje indolentne - s pomalým rastom a lokálnou inváziou. Iba malá časť BCC sa mení na lokálne pokročilý (cca 0,8%) alebo metastatický nádor. Iba 1% lokálne pokročilých bazaliómov je primárne inoperabilných, prípadne sa nedá chirurgicky dosiahnuť kuratívneho výsledku (veľkosť, anatomická lokalizácia). Metastázovanie u BCC je vo všeobecnosti veľmi vzácne s rizikom do 0,5%.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Pri liečbe BCC možno počítať s dočasnou pracovnou neschopnosťou, pokiaľ sa nedosiahne uspokojivá kompenzácia klinického stavu a potrebná funkčná schopnosť. Pokročilé štádiá ochorenia – ťažko liečiteľné, ktoré sú dôvodom dlhodobo nepriaznivého zdravotného stavu, z posudkového hľadiska podmieňujú uznanie invalidity podľa zákona 461/2003 Z.z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov, s mierou poklesu schopností

vykonávať zárobkovú činnosť až do 90%. Dlhodobo nepriaznivý zdravotný stav je podľa zákona o sociálnom poistení taký zdravotný stav, ktorý spôsobuje pokles schopností vykonávať zárobkovú činnosť a ktorý má podľa poznatkov lekárskej vedy trvať dlhšie ako jeden rok.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Organizácia starostlivosti sa popisuje v bode Kompetencie. Diagnosticko-terapeutickým štandardom vypracovaným pre BCC sa riadia vo svojej činnosti všeobecní lekári pre dospelých, chirurgovia, chirurgovia v onkologických centrách, neštátni plastickí chirurgovia, plastickí chirurgovia vo všetkých typoch nemocníc a ambulanciách, neštátni dermatovenerológovia, dermatovenerológovia vo všetkých typoch nemocníc, dermatovenerológovia na iných dermatovenerologických pracoviskách a v onkodermatologických centrách, klinickí rádioterapeuti, klinickí onkológovia. Dôležitá je práca kvalifikovaných zdravotných sestier, klinických psychológov a sociálnych pracovníkov.

Ďalšie odporúčania

V súčasnosti štandard nevyžaduje iné materiálne a personálne zabezpečenie oproti aktuálnemu stavu. Existujúce výkony katalógu zdravotných výkonov dostatočne definujú výkony, ktorých vykonanie je štandardom dané. Platba od zdravotných poisťovní je potrebná pre všetky dermatologické, plastickochirurgické a chirurgické pracoviská, ktoré zabezpečujú liečbu nízko-rizikových BCC, pre onkodermatologické centrá a plastickochirurgické pracoviská, ktoré zabezpečujú liečbu pacientov so všetkými formami BCC (nízkorizikových, vysoko rizikových, lokálne pokročilých a metastatických) v spolupráci s onkologickým chirurgom, plastickým chirurgom, rádioterapeutom a klinickým onkológom. Predpokladom kontroly kvality liečby (celkové prežívanie) pacientov s BCC je pravidelná aktualizácia Národného onkologického registra (NOR).

Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

U nízkorizikových foriem BCC zodpovedá za liečbu dermatovenerológ, chirurg a plastický chirurg v ambulantnej alebo nemocničnej praxi, pri nízko rizikových, vysoko rizikových, lokálne pokročilých a metastatických formách BCC dermatovenerológ onkodermatologického centra v spolupráci s onkologickým chirurgom, plastickým chirurgom, s radioterapeutickým a chemoterapeutickým pracoviskom.

Špeciálny doplnok štandardu

Špeciálnym doplnkom štandardného diagnostického a terapeutického postupu pri liečbe bazocelulárneho karcinómu je informovaný súhlas pacienta, ktorého súčasťou by mal byť stručný a zrozumiteľný popis odporúčaní, diagnostických a terapeutických výkonov.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Plánovaný audit a revízia tohto štandardného diagnostického a terapeutického postupu po 5 rokoch, resp. pri novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky

a liečby BCC v čo najskoršom čase, kedy je možné takýto postup zaviesť do zdravotného systému v Slovenskej republike.

Literatúra

- Krajsová I et all. Maligní kožní nádory. Praha. Mladá fronta 2017. 287 s.
- Poláková K: Nemelanómová rakovina kože – etiopatogenéza, klinický obraz, diagnostika a liečba, Onkológia, 2009; roč. 4 (3): 154–159.
- Bartoš V, Pokorný D, Zachraová O, Haluska P, Doboszová J, Péč M. Bazocelulárny karcinóm kože: klinicko-morfologický rozbor prípadov diagnostikovaných počas 1-ročného obdobia, Dermatol. prax, 2009; 3(4).
- Naldi L, Venteruzzo A, Invernizzi P. Dermatological complications after solid organ transplantation. Clin Rev Allergy Immunol. 2018, 54, s. 185-2012.
- John S M, Trakatelli M, Gehring R, Finlay K, Fionda C et al. Consensus report: Recognising non-melanoma skin cancer, including actinic keratosis, as an occupational disease. J Am Acad Dermatol. 2016, 30, s. 38-45.
- Fikrle T, Pizinger K. Dermatoskopie nepigmentovaných kožních nádorů. Kožní karcinomy a aktinické kertózy. Čes-Slov Derm, 2016, 91, No.4, s. 174-176.
- Pock L, Fikrle T, Drlík L, Zloský P. Dermatoskopický atlas. Praha, Phlebomedica s.r.o., Praha. 2008, 149 s.
- Lallas A, Apalla Z, Ioannides D, Argenziano G, Castagnetti F, Moscarella E, Longo C, Ramundo D, Palmieri T, Zalaudek I. Dermoscopy in the diagnosis and management of basal cell carcinoma. Future Oncology, 2015, 141, 22.
- Puig S, Cecilia N, Malvehy J. Dermoscopic criteria and basal cell carcinoma. G Ital Dermatol Venerol. 2012, 147 (2), s. 135-140.
- Bartoš V. Histopatologická typizácia bazocelulárneho karcinómu kože – úskalia v dermatopatologickej praxi. Dermatol. prax, 2015, 9 (3): 82-84.
- Peris K. Et all.Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consenzus – based interdisciplinary guidelanes. European Journal of Cancer 118 (2019) 10-34)
- Bichakjan CH et work group. Guidelines of care for management of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol, 2018, Vol 78, 3, s. 540-559 .
- Bozan A, Gode S, Kaya I, Yaman B, Uslu M, Akyildiz S, et al. Long-term follow-up of positive surgical margins in basal cell carcinoma of the face. Dermatol Surg 2015;41:761e7. https:
- Masud D, Moustaki M, Staruch R, Dheansa B. Basal cell carcinomata: risk factors for incomplete excision and results of re-excision. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2016;69:652e6. https:
- Jansen MHE, Mosterd K, Arits AHMM, Roozeboom MH, Sommer A, Essers BAB, et al. Five-year results of a randomized controlled trial comparing effectiveness of photodynamic therapy, topical imiquimod, and topical 5-fluorouracil in patients with superficial basal cell carcinoma. J Invest Dermatol 2018; 138:527e33
- Zane C, Facchinetti E, Arisi M, Ortel B, Calzavara-Pinton P. Pulsed CO2 laser ablation of superficial basal cell of limbs and trunk: a comparative randomized clinical trial with cryotherapy and surgical ablation. Dermatol Surg 2017;43:920e7
- Collier NJ, Haylett AK, Wong TH, Morton CA, Ibbotson SH, McKenna KE, et al. Conventional and combination topical photodynamic therapy for basal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol 2018;179:1277e96
- Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2012;366:2171e9.
- Kwon GP, Ally MS, Bailey-Healy I, Oro AE, Kim J, Chang AL, et al. Update to an open-label clinical trial of vismodegib as neoadjuvant before surgery for high-risk basal cell carcinoma (BCC). J Am Acad Dermatol 2016;75:213e5. https: //doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1235.
- McCusker M, Basset-Seguin N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. Eur J Cancer 2014;50:774e83.
- Borradori L, Sutton B, Shayesteh P, Daniels GA. Rescue therapy with anti-programmed cell death protein 1 inhibitors of advanced cutaneous squamous cell carcinoma and basosquamous carcinoma: preliminary experience in five cases. Br J Dermatol 2016;175:1382e6.
- Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, Gazula A, Smith B, Moustafa F, et al. Treatments of primary basal cell carcinoma of the skin: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med 2018;169:456
- van Egmond S, Wakkee M, Droger M, Bastiaens MT, van Rengen A, de Roos KP, et al. Needs and preferences of patients regarding basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma care: a qualitative focus group study. Br J Dermatol 2019 Jan;180(1):122e9

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 1. júla 2021 .

Vladimír Lengvarský
minister zdravotníctva