

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové		Platnost od:	1.7.2020
		Počet stran:	12
		Přílohy:	nejsou
Dokument: standardní léčebný postup		Verze	2020.1
Protokol pro léčbu nemelanomových nádorů kůže			
Schválili:		Datum:	Podpis:
Hlavní autor a garant standardu:	MUDr. Zdeněk Zoul, Ph.D.		
Klinika onkologie a radioterapie			
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
Klinika nemocí kožních a pohlavních			
Přednosta kliniky	doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Pavla Čížinská		
Chirurgická klinika			
Přednosta kliniky	doc. MUDr. Jiří Páral, Ph.D., MBA		
Zástupce přednosta pro plastickou chirurgii	MUDr. Aleš Fibír, Ph.D.		

I. Úvod

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro nemelanomové nádory kůže. Na diagnostice a léčbě těchto nádorů se podílí především Klinika nemocí kožních a pohlavních a Klinika onkologie a radioterapie ve spolupráci s plastickou chirurgií a Fingerlandovým ústavem patologie a dalšími pracovišti FNHK.

Protokol zahrnuje diagnostické a léčebné postupy pro nemelanomové nádory kůže.

Protokol nezahrnuje všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta má multidisciplinární tým.

II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť

Diagnostika, stanovení stagingu onemocnění a stanovení strategie léčby: Klinika nemocí kožních a pohlavních

Fotodynamická léčba: Klinika nemocí kožních a pohlavních

Léčba Aldara krémem: Klinika nemocí kožních a pohlavních

Kryoterapie : Klinika nemocí kožních a pohlavních

Chirurgická léčba: Chirurgická klinika

Radiační léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Systémová léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Poléčebné sledování:

Klinika nemocí kožních a pohlavních a Klinika onkologie a radioterapie

III. Staging onemocnění

TNM 2017, 8. vydání

Karcinom kůže

(mimo oční víčko, hlavu a krk, perianální oblast vulvu a penis)

Primární tumor (T)

Tis karcinom in situ

T1 nádor do 2 cm v největším rozměru

T2 nádor větší než 2 cm, do 4 cm včetně v největším rozměru

T3 nádor větší než 4 cm v největším rozměru nebo menší kostní eroze nebo perineurální šíření nebo postižení hlubokých struktur*

T4a nádor s výrazným postižením kortikalis kosti/kostní dřevě

T4b nádor s postižením axiálního skeletu včetně postižení foramin a/nebo vertebrálních foramin do epidurálního prostoru

Pozn.: * postižení hlubokých struktur je definováno jako postižení do vrstvy podkožního tuku nebo invaze více než 6 mm, perineurální invaze pro klasifikaci T3 je definována jako klinicky nebo radiologicky potvrzené zasažení nervů bez foraminální invaze nebo prostoupení do baze lebni.

V případě vícečetných nádorů se klasifikuje nejvyšší T a do závorky se uvede počet ložisek.

Regionální mízní uzliny (N)

(uzliny, které odpovídají lokalizaci daného primárního nádoru)

N 0 bez metastáz v regionálních lymfatických uzlinách

N1 metastáza v jedné mízní uzlině o velikosti do 3 cm

N2 metastáza v jedné mízní uzlině větší než 3 cm, do 6 cm včetně, nebo metastázy ve vícero mízních uzlinách, kde žádná není větší než 6 cm

N3 metastáza v mízní uzlině větší než 6 cm v největším průměru

Pozn.: Histologické vyšetření má zahrnovat 6 a více lymfatických uzlin (pN0).

Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikujeme jako pN0.

Distanční metastázy (M)

M0 bez vzdálené diseminace

M1 přítomnost vzdálených metastáz

R klasifikace

R0 bez známek reziduálního nádoru

R1 mikroskopické známky reziduálního nádoru

R2 makroskopicky reziduální nádor

Rozdělení do stadií

Stadium	0	Tis	N0	M0
Stadium	I	T1	N0	M0
Stadium	II	T2	N0	M0
Stadium	III	T3	N0	M0
		T1,T2,T3	N1	M0
Stadium	IV A	T1,T2,T3	N2,N3	M0
		T4	jakékoliv N	M0
Stadium	IV B	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Histologické rozdělení

Bazocelulární karcinom

Spinocelulární karcinom

Karcinom vycházející z Merkelových buněk

Bowenova dermatóza

Dermatofibrosarcoma protuberans

Nádory vycházející z kožních adnex

Kaposiho sarkom

Mycosis fungoides

DIAGNÓZA

Vyšetření:

Každý kožní nádor by měl vyšetřit dermatolog a navrhnout způsob léčby.

Anamnéza, vyšetření kožním lékařem (komplexní vyšetření kůže), biopsie

Fakultativní vyš.: UZ vyšetření spádových lymfatických uzlin, RTG plic, UZ břicha, CT vyšetření

Rizikové faktory pro recidivu - basaliom

	<i>nízké riziko</i>	<i>vysoké riziko</i>
Lokalizace/ velikost	oblast L pod 20 mm oblast M pod 10 mm	oblast L nad 20 mm oblast M nad 10 mm oblast H
Okraje	dobře definované	špatně definované
Primarita vs recidiva	primarita	recidiva
Imunosuprese	ne	ano
Místo předchozí RT	ne	ano
Subtyp	nodulární, povrchový	invazivně rostoucí
Perineurální šíření	ne	ano

Rizikové faktory pro recidivu – dlaždicobuněčný ca

	<i>nízké riziko</i>	<i>vysoké riziko</i>
Lokalizace/ velikost	oblast L pod 20 mm oblast M pod 10 mm	oblast L nad 20 mm oblast M nad 10 mm oblast H
Okraje	dobře definované	špatně definované
Primarita vs recidiva	primarita	recidiva
Imunosuprese	ne	ano
Místo předchozí RT nebo chronického zánětu	ne	ano
Rychle rostoucí tumor	ne	ano
Neurologické symptomy	ne	ano
Stupeň diferenciacie	dobře, středně diferencovaný	špatně diferencovaný
Adenoidní, adenosquomózní nebo desmoplastický typ	ne	ano
Hloubka invaze	pod 6 mm	nad 6 mm
Perineurální šíření	ne	ano

Oblast H - centrální obličej, víčka, nos, rty, brada, kůže kolem uší a očnic, genitálie, ruce a plosky nohou

Oblast M - tvář, čelo, vlasatá část hlavy, krk

Oblast L - trup a končetiny

Do vysokého rizika je nemocný zařazen má-li jeden či více rizikových faktorů.

IV. Obecné zásady léčebné strategie

4.1 Bazaliom

Cílem léčby je mimo vyléčení tumoru i zachování funkce postižené oblasti a dobrý kosmetický efekt léčby.

Růst působí lokální destrukci, metastazování je extrémně vzácné v 0,003-0,1%, jen u velkých, recidivujících nádorů.

Malé povrchové basaliomy (i četné) u dospělých - léčba Aldara krémem (5% imiquimod).

Superficiální a nodulární do tloušťky 3mm - PDT - photodynamická léčba.

Kryoterapie při doporučení dermatologa.

Lokální chirurgická léčba poskytuje identické terapeutické výsledky jako radioterapie.

O výběru léčebné modalit rozhoduje anatomická lokalizace léze a její rozsah, blízkost chrupavky nebo kosti, hloubka invaze, grading, předchozí léčba, věk a celkový zdravotní stav nemocného. Vždy doporučujeme upřednostnit chirurgickou léčbu.

Posouzení rozsahu excize a lemu intaktní tkáně je nutné vždy individuálně

Při výběru léčebné modalit je důležitá i preference nemocného.

Dermatologická léčba

Basaliom superficiální a nodulární do tloušťky 3mm

v lokalizaci na obličeji, na uších a ve křtici, léze na kůži poškozené slunečními paprsky, plošné léze a rekurentní léze, dále ložiska jinými způsoby léčby těžko postižitelná, ev. při chirurgické léčbě způsobující mutilaci je doporučena *PDT - photodynamická léčba*.

Intenzita závisí na použitém zdroji, dávka zpravidla 37 J/cm^2 , závisí na počtu léčebných sezení.

Způsob provedení:

1. lokální aplikace Metvix krému na ložisko + 5-10mm okraj ve vrstvě cca 1mm
2. inkubace pod okluzí a při zakrytí neprůhlednou folií na 3h
3. následné ozáření červeným světlem - spektrum 570-670 nm - v celkové dávce 75 J/cm^2 , intenzita světla $60\text{-}200 \text{ mW/cm}^2$

Malé povrchové basaliomy (i četné) u dospělých

Léčba Aldara krémem (5% imiquimod)

Imiquimod modifikuje imunitní odpověď indukci interferonu alfa a dalších cytokinů. Používá se u imunokompetentních dospělých pacientů.

Aplikace u basaliomů:

5xt cca na 8h - před spaním, ráno smýt. Celková doba léčby 6 týdnů.

Chirurgická léčba

Basaliom – nízké riziko

Kryoterapie

U starších nemocných bez lokálních obtíží watch and wait

Excize s pooperačním vyšetřením okrajů

A. pozitivní okraje - reexcize nebo radioterapie, u starších nemocných watch and wait

B. negativní okraje - excize s lemem zdravé tkáně 4 mm

Basaliom – vysoké riziko

Excize s pooperačním vyšetřením okrajů

A. pozitivní okraje – reexcize nebo radioterapie

B. negativní okraje – excize s lemem zdravé tkáně 4-9 mm

Radioterapie jako primární léčba

Nemocní nevhodní k chirurgické léčbě, riziko kosmetických následků či porucha funkce

Léze na čele nebo v obočí, kde pro excizi a suturu rány není dostatek volné kůže

Léze v blízkosti očních víček, na nose, rtech

Nádory větší než 3 cm, nádory hluboko fixovaných nebo zasahujících okolní struktury

Mnohočetné léze

Pooperační ozáření

je zvažované po chirurgické extirpaci – pokud byly pozitivní okraje extirpátu a nebyla-li dop. reexcize.

V případě symptomatického metastazujícího basaliomu a lokálně pokročilého basaliomu nevhodnému k chirurgické léčbě nebo k radioterapii lze zvážit léčbu vismodegibem (Erivedge).

Pro léčbu preparátem Erivedge je nutný souhlas revizního lékaře zdravotní pojišťovny.

4.2 Dlaždicobuněčný karcinom

Cílem léčby je mimo vyléčení tumoru i zachování funkce postižené oblasti a dobrý kosmetický efekt léčby.

Nikdy nelze doporučit pouhé sledování a odklad radikální léčby na dobu progresu.

U časných superficiálních lézí a u starších, polymorbidních nemocných je léčbou volby kryoterapie, u všech ostatních nemocných je indikován radikální chirurgický výkon nebo radikální radioterapie.

Vždy doporučujeme upřednostnit chirurgickou léčbu. Posouzení rozsahu excize a lemu intaktní tkáně je nutné vždy individuálně

Při výběru léčebné modality je důležitá i preference nemocného.

Chirurgická léčba

Dlaždicobuněčný karcinom – nízké riziko

Excize s pooperačním vyšetřením okrajů

- A. pozitivní okraje – reexcize nebo radioterapie
- B. negativní okraje – excize s lemem zdravé tkáně 4 - 6 mm

Dlaždicobuněčný karcinom – vysoké riziko

Excize s pooperačním vyšetřením okrajů

- A. pozitivní okraje – reexcize nebo radioterapie
- B. negativní okraje – excize s lemem zdravé tkáně 4-9 mm

Lymfadenektomie (regionální disekce krčních uzlin) je indikována při postižení regionálních lymfatických uzlin - při vysokém riziku pooperační ozáření

(Rizikové faktory – více než jedna postižená lymfatická uzlina, uzlina velikosti nad 3 cm, extrakapsulární šíření)

Radioterapie je primárně indikována u pacientů, u kterých není možná chirurgická léčba, např. rozsáhlé či mnohočetné léze, pacienti s významnými komorbiditami, které mohou komplikovat chirurgický výkon. Radioterapie by měla být primárně indikována pouze tehdy, pokud oprávněně předpokládáme, že ani v budoucna nebude chirurgická léčba možná. Před indikací k primární radioterapii je vhodné vyjádření plastického chirurga.

Pooperační ozáření

je indikované po chirurgické extirpaci – pokud byly pozitivní okraje extirpátu, při perineurálním šíření tumoru a invazi do kostí, chrupavky, při extenzivní infiltraci svalů a při pozitivních lymfatických uzlinách při vysokém riziku.

4.3 Aktinické keratózy - spinaliom in situ

léze v oblasti hlavy - obličeje i kštice - plošné, jinou léčbou těžko postižitelné

Doporučena léčba PDT ev. Aldara krémem

PDT - stejně jako u basaliomu

Kryoterapie dle doporučení dermatologa

Aldara cr. - aplikace 3xt na 8h - na noc před ulehnutím, ráno smýt po dobu 4 týdnů, dále pauza 4 týdny bez léčby a pokud je potřeba pokračovat ještě 4 týdny v léčbě stejným stylem (celková doba léčby 8 týdnů)

4.4 Bowenova dermatóza

Léčbou volby je chirurgická excize, radioterapie (kontaktní RTG terapie) a kryoterapie.

PDT - stejná indikace a provedení jako u basaliomu zejména vhodné v oblasti genitálu

Aldara cr - jako u aktinických keratóz - pacient hradí léčbu sám

4.5 Karcinom vycházející z Merkelových buněk

Léčba vyžaduje intenzivní mezioborovou spolupráci pro silně nepříznivou prognózu.

Onemocnění má vysoký metastatický potenciál.

Chirurgická léčba – široká excize primárního tumoru a profylaktická regionální lymadenektomie.

Indikované je pooperační ozáření oblasti primárního ložiska ke snížení pravděpodobnosti lokální recidivy.

Indikované je pooperační ozáření regionálních lymatických uzlin v případě lymfadenopatie nebo nebyla-li provedena disekce spádových lymfatických uzlin.

Ozáření primárního ložiska s okraji 3-5 cm.

Při pooperačním ozáření při negativních okrajích LD 50Gy/25 fr, při pozitivních okrajích LD 60 Gy/30 fr.

Léčba metastazujícího karcinomu z Merkelových buněk

1. Dosud neléčené nemocní systémovou léčbou

Cisplatina + Etoposid

Cisplatina 80 mg/m² D1

Etoposid 100 mg/m² D1-3

Podání opakovat po 3 týdnech

Carboplatina + Etoposid

Carboplatina AUC 5

Etoposid 100 mg/m² D1-3

Podání opakovat po 3 týdnech

U nemocných s histologicky potvrzeným metastazujícím onemocněním, PS 0-1, alespoň s jednou měřitelnou lézí:

Bavencio (avelumab) 10 mg/kg, po 14 dnech, do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

Pro léčbu preparátem Bavencio je nutný souhlas revizního lékaře zdravotní pojišťovny.

2. Nemocní s progresí po předchozí chemoterapii (chemorefrakterní)

Bavencio (avelumab) 10 mg/kg, po 14 dnech, do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity, po dosažení CR pokračovat v léčbě dalších 6-12 měsíců.

Pro léčbu preparátem Bavencio je nutný souhlas revizního lékaře zdravotní pojišťovny.

4.6 Dermatofibrosarcoma protuberans

Základní léčebnou modalitou je chirurgická léčba – široká excize s okraji 2-4 cm, pokud není jistota ohledně negativních okrajů a nebo při rozsáhlém primárním ložisku je indikováno pooperační ozáření LD 50-60Gy/25-30 fr.

V. Obecné principy radioterapie

Dávka a frakcionace záření závisí na velikosti a lokalizaci tumoru, na celkovém zdravotním stavu nemocného.

Obvykle se využívá RTG ozařovač (RTG Wolf) nebo elektronový svazek lineárního urychlovače.

Kontraindikace k radioterapii – genetické faktory (xeroderma pigmentosum, lupus, scleroderma).

5.1 Cílový objem, dávka, frakcionace

GTV

Nemocný musí být velmi pečlivě klinicky vyšetřen při dobrém osvětlení, musí být přesně stanoveny okraje tumoru.

PTV

Basaliom

Stadium I (tumor do 20 mm) okraj 1-1,5 cm

Stadium II a vyšší (tumor nad 20 mm) okraj 1,5 – 2 cm

Pooperační ozáření – musí být ozářená celá oblast původního tumoru

Dávka – denní dávka 2-6 Gy, celková dávka 30-50 Gy v 6-20 frakcích (např. 45 Gy/ 18 fr)

Dlaždicobuněčný karcinom

Stadium I (tumor do 20 mm) okraj 1-1,5 cm

Stadium II a vyšší (tumor nad 20 mm) okraj 1,5-2 cm

Pooperační ozáření – musí být ozářená celá oblast původního tumoru

Dávka – denní dávka 2-6 Gy, celková dávka 50-60 Gy v 6-30 frakcích (např. 60Gy/30 fr., 55 Gy/22 fr)

U nemocných ve špatném celkovém stavu:

LD 36 – 42 Gy /6 – 7 fr./3x týdně, dávka na frakci 6 Gy

LD 32-36 Gy / 1x týdně / dávka na frakci 8 - 9 Gy

5.2 Technika a plánování

Poloha a imobilizace dle polohy primárního tumoru.

Při ortovoltážení ozáření není nutné plánovací CT, cílový objem se zakresluje na ozařovně a dávka je specifikovaná na povrchu kůže (D_{max}).

Plánovací CT při ozáření elektronovým svazkem, CT řezy po 10 mm.

Při použití elektronového svazku volba energie dle hloubky uložení tumoru (tumor musí být obsažen v 90% izodoze), využití bolusu k dosažení adekvátní povrchové dávky, okraj kolem GTV musí být větší než při ortovoltážení RTG ozáření.

Ozáření nejčastěji z jednoho přímého pole, nutno volit polohu nemocného tak aby centrální paprsek dopadal kolmo k povrchu cílového objemu.

Tvarování polí – krytí dle tvaru PTV.

5.3 Kritické orgány

Dle lokalizace tumoru.

Při lokalizaci tumoru v oblasti očních víček krytí očního bulbu olověným plechem zavedeným pod víčka.

Při lokalizaci tumoru v blízkosti očí – vždy pečlivé krytí očí.

5.4 Zvláštní situace

Lokální recidiva po radioterapii – provedení široké excize, popř. reozáření.

Lokální recidiva po chirurgické léčbě – zvážit doplnit resekci recidivy radioterapií.

Metastazující kožní dlaždicobuněčný karcinom (lymfatické uzliny, plíce, skelet, játra, mozek).

Často se jedná o inkurabilní stav, indikovaná paliativní terapie.

Při meta do skeletu paliativní radioterapie.

V případě postižení měkkých tkání systémová chemoterapie založená na platinovém derivátu.

VI. Režimy chemoterapie

Basaliom

V případě symptomatického metastazujícího basaliomu a lokálně pokročilého basaliomu nevhodnému k chirurgické léčbě nebo k radioterapii lze zvážit léčbu vismodegibem (Erivedge).

Doporučená dávka Erivedge: 150 mg (jedna kapsle) denně. Nutná prevence početí u mužů i žen. Léčba trvá do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

Pro léčbu preparátem Erivedge je nutný souhlas revizního lékaře zdravotní pojišťovny.

Dlaždicobuněčný karcinom

V případě symptomatického metastazujícího dlaždicobuněčného karcinomu a lokálně pokročilého dlaždicobuněčného karcinomu nevhodnému k chirurgické léčbě nebo k radioterapii lze zvážit léčbu cemiplimabem (Libtayo).

Doporučená dávka Libtayo: 350mg v infuzi na 30 minut každé 3 týdny.

Léčba trvá do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

Pro léčbu preparátem Libtayo je nutný souhlas revizního lékaře zdravotní pojišťovny.

V případě kontraindikace imunoterapie, nesouhlasu ZP s podání či inefektivitou možno zvážit systémovou chemoterapii založenou na platinovém derivátu např.:

Cisplatina + 5FU

Cisplatina 80 -100 mg/m² D1

5 FU 800-1000mg/m² D1-4

Podání opakovat po 4 týdnech

Cisplatina + doxorubicin

Cisplatina 25 mg/m² D1-3
Doxorubicin 50 mg/m² D1
Podání opakovat po 3 týdnech

Karcinom z Merkelových buněk

1. Dosud neléčení nemocní systémovou léčbou

U nemocných s histologicky potvrzeným metastazujícím onemocnění, PS 0-1, s alespoň jednou měřitelnou lézí Bavencio (avelumab) 10 mg/kg, po 14 dnech, do progresse onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity

Při kontraindikaci imunoterapie:

Cisplatina + Etoposid

Cisplatina 80 mg/m² D1
Etoposid 100 mg/m² D1-3
Podání opakovat po 3 týdnech

Carboplatina + Etoposid

Carboplatina AUC 5
Etoposid 100 mg/m² D1-3
Podání opakovat po 3 týdnech

2. Nemocní s progresí po předchozí chemoterapii (chemorefrakterní) a bez imunoterapie

Bavencio (avelumab) 10 mg/kg, po 14 dnech, do progresse onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity, po dosažení CR pokračovat v léčbě dalších 6-12 měsíců.

VII. Sledování po léčbě

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu. Klinické vyšetření má být zaměřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby. Součástí klinických kontrol je komplexní dermatologické vyšetření. Zvláštní režim sledování vyžadují nemocní v chronické imunosupresi např. příjemci orgánových transplantátů.

Poučení nemocného – nutnost ochrany před UV zářením (nosit pokrývku hlavy a vhodný oděv, aplikovat kosmetiku s vysokým ochranným faktorem)

Kontroly po 3 měsících první 2 roky, po 6 měsících 3-5 rok, potom 1x ročně.

- vždy klinické vyšetření léčené oblasti a spádových lymfatických uzlin,
- vyšetření kůže celého těla k vyloučení dalšího kožního tumoru.

Další vyšetření při podezření na recidivu či generalizaci tumoru.

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines:
 - https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf
 - https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf
 - https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016): <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>
- Iorio ML et al. Evidence-based medicine: facial skin malignancy. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132:1631-43.