

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové	Platnost od:	15.3.2023
	Počet stran:	18
	Přílohy:	nejsou
Dokument: standardní léčebný postup	Verze	2023.1
Komplexní léčba nemelanomových nádorů kůže		
Schválili:		
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	Doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.	
Klinika nemocí kožních a pohlavních		
Přednosta kliniky	Doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.	
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Marie Jandová, Ph.D.	
Chirurgická klinika		
Přednosta kliniky	Prof. MUDr. Jiří Páral, Ph.D., MBA	
Zástupce přednosta pro plastickou chirurgii	MUDr. Aleš Fibír, Ph.D.	
Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku		
Přednosta kliniky	Prof. MUDr. Viktor Chrobok, CSc., Ph.D.	
Zástupce přednosta pro LP	Doc. MUDr. Petr Čelakovský, 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 Chirurgickou klinikou, Klinikou otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 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.

Histologické typy zahrnuté ve standardu:

Bazocelulární karcinom

Spinocelulární karcinom

Karcinom vycházející z Merkelových buněk

Bowenova dermatóza

Dermatofibrosarcoma protuberans

II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť

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

Léčba Aldara krémem: Klinika nemocí kožních a pohlavních

Kryoterapie: Klinika nemocí kožních a pohlavních

Chirurgická léčba: Chirurgická klinika, Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku

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 klasifikace

Podle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018

Následující obecná klasifikace nezahrnuje karcinomy vulvy, karcinomy penisu, perianální karcinomy, karcinomy v oblasti hlavy a krku a karcinomy očního víčka.

Kožní karcinomy hlavy a krku mají samostatnou klasifikaci, která je uvedena pod obecnou klasifikací.

Kožní karcinomy v oblasti očních víček mají samostatnou klasifikaci zde neuvedenou.

Karcinom z Merkelových buněk má samostatnou klasifikaci uvedenou níže.

Maligní melanom má samostatný léčebný standard.

Karcinomy kůže obecně

T – Primární nádor

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom melanom in situ
T1	nádor do 2 cm nebo méně 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*
T4	
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 lebny.

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

N – Regionální mízní uzliny

Regionálními mízními uzlinami jsou uzliny, které odpovídají lokalizaci primárního nádoru.

Jednostranné nádory:

- Hlava krku: stejnostranné preaurikulární, submandibulární, krční a supraklavikulární uzliny
- Hrudník: stejnostranné axilární uzliny
- Horní končetina: stejnostranné epitrochleární a axilární uzliny
- Břicho bedra a hýždě: stejnostranné tříselné uzliny
- Dolní končetina: stejnostranné popliteální a tříselné uzliny

Nádory v hraničních zónách mezi shora uvedenými lokalizacemi:

Mízní uzliny náležející v oblastech po obou stranách, hraniční zóny se považují za uzliny regionální. Za hraniční zóny se považují pruhy široké 4 cm.

Mezi:	Podél:
Vpravo/vlevo	střední linie
Hlava a krku/hrudník	klavikula – akromion – horní okraj lopatky
Hrudník/horní končetina	rameno – axila – rameno
Hrudník/břicho, bedra, hýždě	vpředu: střed mezi pupkem a žeberním obloukem
	vzadu: dolní hranice hrudní páteře (střední příčná osa)
Břicho, bedra, hýždě/dolní končetina	tříslo – trochanter – gluteální rýha

Jakákoliv metastáza do jiných než uvedených regionálních uzlin se považuje za M1

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	bez metastáz v regionálních lymfatických uzlinách
N1	metastáza v jedné mízní uzlině o velikosti do 3 cm v největším rozměru
N2	metastáza v jedné mízní uzlině větší než 3 cm v největším rozměru, do 6 cm včetně v největším rozměru, nebo metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách, veškeré do 6 cm včetně
N3	metastáza v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru

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.

M – Vzdálené metastázy

M0	bez vzdálených metastáz
M1	vzdálené metastázy

Pozn.: Kontralaterální uzliny metastázy u nemelanomového nádoru mimo hlavu a krku jsou metastázy vzdálené.

Rozdělení do patologických stádií

Stádium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stádium II	T2	N0	M0
Stádium III	T3	N1	M0
	T1, T2, T3	N2, N3	
Stadium IVA	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	jakékoliv N	
Stadium IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Kategorie pT a pN odpovídají kategoriím T a N

pN0 Histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie má standardně zahrnovat 6 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

Karcinomy kůže hlavy a krku

T – Primární nádor

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ
T1	nádor do 2 cm nebo méně 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*
T4	
T4a	nádor s výrazným postižením kortikalis kosti/kostní dřevě
T4b	nádor s postižením baze lební nebo 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 či invaze do baze lební.

N – Regionální mízní uzliny

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2a	metastáza v jedné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm do 6cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2c	metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N3a	metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N3b	

	metastáza(y) v jediné nebo vícero mízních uzlinách klinicky s šířením mimo uzlinu
--	---

Pozn. Přítomnost poškození kůže nebo měkkých tkání s hlubokou fixací/přirůstáním ke svalům nebo přilehlým strukturám nebo klinické známky poškození nervu jsou ovažovány za klinické šíření mimo uzlinu (extranodální šíření)

M – Vzdálené metastázy

M0	bez vzdálených metastáz
M1	vzdálené metastázy

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pM odpovídají kategoriím T, M

pN – Regionální mízní uzliny

Histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční disekce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin. Histologické vyšetření vzorků z radikální nebo modifikované radikální krční disekce má standardně zahrnovat 15 a více mízních uzlin.

pNX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
pN0	regionálních mízní uzliny bez metastáz
pN1	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2a	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru se šířením mimo uzlinu, nebo větší než 3 cm do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2c	metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN3a	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN3b	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 3 cm v největším rozměru se šířením mimo uzlinu, nebo metastáza(y) ve více stejnostranných uzlinách, nebo jakékoliv metastázy druhostranné nebo oboustranné se šířením mimo uzlinu

Karcinom z Merkelových buněk

T – Primární nádor

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ
T1	nádor do 2 cm včetně v největším rozměru
T2	nádor větší než 2 cm, do 5 cm včetně v největším rozměru
T3	nádor větší než 5 cm v největším rozměru
T4	nádor postihuje hluboké struktury mimo kůži, např. chrupavku, kosterní sval, fascii nebo kost

N – Regionální mízní uzliny

Regionálními mízními uzlinami jsou uzliny, které odpovídají lokalizaci primárního nádoru.

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách
N2	tranzitorní metastázy bez metastázy v regionální uzlině
N3	tranzitorní metastázy v mízní uzlině

Poznámka: Transitorní metastáza: nádor nesouvisející s primárním nádorem a lokalizovaný mezi primárním nádorem a spádovými lymfatickými uzlinami nebo distálně od primárního nádoru.

M – Vzdálené metastázy

M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy
M1a	kůže, podkoží, nebo mízní uzlina(y) mimo regionální mízní uzliny
M1b	plíce
M1c	jiné lokalizace

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pM odpovídají kategoriím T, M

pN – Regionální mízní uzliny

Regionálními mízními uzlinami jsou uzliny, které odpovídají lokalizaci primárního nádoru.

pNX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
pN0	regionální mízní uzliny bez metastáz
pN1	metastáza regionální mízní uzliny
pN1a(sn)	mikroskopická metastáza v biopsii sentinelové uzliny
pN1a	mikroskopická metastáza v disekovaných uzlinách
pN1b	makroskopická (klinicky zjevná) metastáza
N2	tranzitorní metastázy bez metastázy v regionální uzlině
N3	tranzitorní metastázy s metastázou v mízní uzlině

Obligatorní 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, MR vyšetření, ORL vyšetření a další, vše v závislosti na rozsahu nádorového postižení a klinickém podezření

Karcinom z Merkelových buněk – doporučeno vždy celotělové PET/CT v rámci iniciačního stagingu

Rizikové faktory pro recidivu – bazocelulární karcinom

	<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 – spinocelulární karcinom

	<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, adenosquamosní 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 očí, genitálie, ruce a plochy 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

Bazocelulární karcinom

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 bazocelulární karcinomy (i četné) u dospělých - léčba Aldara krémem (5% imiquimod).
- Kryoterapie
- Lokální chirurgická léčba
- Radioterapie

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

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

Dermatologická léčba

Malé povrchové bazocelulární karcinomy (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 bazocelulárních karcinomů:

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

Chirurgická léčba

Bazocelulární karcinom – 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 minimálně 3-4 mm

Bazocelulární karcinom – vysoké riziko

Excize s pooperačním vyšetřením okrajů

A. pozitivní okraje – reexcize nebo radioterapie

B. negativní okraje – excize s lemem zdravé tkáně minimálně 4-5 mm

V individuálních případech lze akceptovat nedodržení doporučeného minimálního lemu zdravé tkáně pokud by radikální odstranění tumoru vedlo k významné funkční nebo estetické mutilaci.

Radioterapie jako primární léčba

Je indikována u pacientů, u kterých není možná chirurgická léčba, nebo u kterých je chirurgická léčba z nějakého důvodu kontraindikována. Dále u povrchních, mnohočetných nebo rozsáhlých lézí. Je indikována i tam, kde by radikální chirurgický výkon znamenal velkou estetickou nebo funkční mutilaci, významně snižující kvalitu života.

Pooperační ozáření

je zvažované po chirurgické excizi, pokud byly pozitivní okraje excize a nebyla-li možná reexcize.

V případě symptomatického metastazujícího a lokálně pokročilého bazocelulárního karcinomu, nevhodného k chirurgické léčbě nebo k radioterapii, lze zvážit léčbu vismodegibem (Erivedge). Pro léčbu preparátem Erivedge je nutný souhlas revizního lékaře zdravotní pojišťovny.

Spinocelulární 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 (preferovaný postup), případně radikální radioterapie. Při výběru léčebné modalit je důležitá i preference nemocného.

Chirurgická léčba - posouzení rozsahu excize a lemu intaktní tkáně je nutné vždy individuálně

Chirurgická léčba

Spinocelulární karcinom – nízké riziko

Excize s pooperačním vyšetřením okrajů

A. pozitivní okraje – reexcize nebo radioterapie

B. negativní okraje – excize s lemlem zdravé tkáně 4 - 6 mm

Spinocelulární karcinom – vysoké riziko

Excize s pooperačním vyšetřením okrajů

A. pozitivní okraje – reexcize nebo radioterapie

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

Lymfadenektomie (regionální disekce krčních uzlin) je indikovaná 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 excizi – pokud byly pozitivní okraje excize, při perineurálním šíření tumoru a invazi do kosti, chrupavky, při extenzivní infiltraci svalů a při pozitivních lymfatických uzlinách při vysokém riziku.

Aktinické keratózy - spinocelulární karcinom in situ

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

Kryoterapie dle doporučení dermatologa

Lokální terapie 5-fluorouracilem (krém Tolak) - indikována k léčbě nehyperkeratotické, nehyperfrofitické aktinické keratózy (stupeň I a II dle Olsena) na obličeji, uších a/nebo v kapiliciu (kštici) u dospělých.

- Nanáší se v tenkém filmu, který se pomocí prstů jemně a rovnoměrně vmasíruje do kůže. Doba mezi první léčbou a zahájením další léčby přípravkem Tolak se v klinických studiích pohybovala mezi 7 a 13 měsíci (průměr 9,4 měsíce). Počet opakování léčby přípravkem Tolak je na rozhodnutí ošetřujícího lékaře.
- Přípravek Tolak se aplikuje po dobu 4 týdnů dle tolerance.
- Vyhodnocení léčebného účinku je možné provádět přibližně 4 týdny po ukončení léčby.

Aldara cr. - aplikace 3x na 8 h - 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)

Bowenova dermatóza

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

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

Karcinom 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 lymfadenektomie. Doporučený lem zdravé tkáně při chirurgické excizi je minimálně 1-2cm, zejména pokud je plánována následná radioterapie.

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

Indikované je pooperační ozáření regionálních lymfatických uzlin v případě lymfadenopatie nebo nebyla-li provedena disekce spádových lymfatických uzlin (ke zvážení i v případě negativní sentinelové uzliny).

Metastazující karcinom z Merkelových buněk: systémová léčba

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.

V. Obecné principy radioterapie

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

Pro ozáření primárního nádoru se obvykle využívá RTG ozařovač (RTG Wolf) nebo elektronový svazek lineárního urychlovače. Při ozáření rozsáhlých a lokálně a regionálně pokročilých a metastatických nádorů je obvykle indikováno fotonové ozáření na lineárním urychlovači.

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

Cílový objem, dávka, frakcionace

GTV

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

CTV

Bazocelulární 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 ozářena celá oblast původního tumoru

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

Spinocelulární 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 ozářena 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

Karcinom z Merkelových buněk

Pooperační ozáření primárního ložiska - okraj 3-5 cm.

Dávka: primární ložisko při negativních okrajích 50 Gy/25 fr, při pozitivních okrajích dávka 60-66 Gy/30-33 fr.

Profylaktické ozáření spádové lymfatické oblasti (pN0) nebo pooperační ozáření při pN+v dávka 50 Gy v 25 fr.

Technika a plánování

Poloha a imobilizace dle polohy primárního tumoru.

Při ortovoltážním 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 3-5 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 ortovoltážním 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.

Při ozáření rozsáhlých a lokálně a regionálně pokročilých a metastatických nádorů je obvykle indikováno fotonové ozáření na lineárním urychlovači, standardně 6 MV. Při potřebě dostatečné dávky při povrchu je vhodné použít bolus.

Poloha a imobilizace dle polohy primárního tumoru, při ozařování v oblasti hlavy a krku použití fixační masky.

Plánovací CT s řezy po 3-5 mm.

Kritické orgány

Dle lokalizace tumoru.

Při ortovoltážním ozáření na rtg přístroji a lokalizaci tumoru v oblasti očních víček krytí očního bulbu olověným plechem zavedeným pod víčka. Při lokalizaci tumoru v blízkosti očí – vždy pečlivé krytí očí.

Zvláštní situace

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

Lokální recidiva po chirurgické léčbě – zvážit doplnění resekce recidivy radioterapií.

Regionální recidiva – postižení lymfatických uzlin

Vzdálené metastázy (lymfatické uzliny, plíce, skelet, játra, mozek)

- oligometastázy – zvážení lokální léčby (resekce, stereotaktická radioterapie)
- vícečetné metastázy – paliativní RT, systémová léčba, paliativní péče

S ohledem na rozsah onemocnění a celkový stav pacienta, není-li možná kurativní radioterapie, možno zvážit paliativní terapii či péči.

VI. Režimy systémové léčby

Bazocelulární karcinom

V případě symptomatického metastazujícího a lokálně pokročilého bazocelulárního karcinomu nevhodnému k chirurgické léčbě nebo k radioterapii lze zvážit léčbu **vismodegibem (Erivedge)**. Jako 2. linie systémové terapie připadá v úvahu anti-PD-1 terapie **cemiplimab (Libtayo)**.

Vismodegib (Erivedge)

Vismodegib 150 mg (jedna kapsle) denně

Nutná prevence početí u mužů i žen

Léčba trvá do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

Cemiplimab (Libtayo)

cemiplimab 350 mg (flat dose) inf. D1

Opakování á 3 týdny.

Léčba trvá do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity, maximálně do dvou let léčby.

Pro léčbu preparáty Erivedge a Libtayo je nutný souhlas revizního lékaře zdravotní pojišťovny.

Spinocelulární karcinom

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

Cemiplimab (Libtayo)

cemiplimab 350 mg (flat dose) inf. D1

Opakování á 3 týdny.

Léčba trvá do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity, maximálně do dvou let léčby.

V případě kontraindikace imunoterapie či inefektivity možno zvážit systémovou chemoterapii založenou na platinovém derivátu např.:

Cisplatina v monoterapii

Cisplatina 80 - 100 mg/m² D1

Opakování á 3 týdny

Cisplatina + 5FU

Cisplatina 80 - 100 mg/m² D1
5 FU 800 – 1000 mg/m² D1-4
Opakování á 4 týdny

Karboplatina + paklitaxel

karboplatina AUC 5-6
paclitaxel 175 mg/m²
Opakování á 3 týdny

Karcinom z Merkelových buněk

U nemocných s histologicky potvrzeným metastazujícím onemocnění, PS 0-1, s alespoň jednou měřitelnou lézí **avelumab (Bavencio)**.

Avelumab (Bavencio)

Avelumab 10 mg/kg D1
opakování po 14 dnech do progresu onemocnění nebo do nepříjemné 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

VII. Sledování po léčbě

Vzhledem k tomu, že nemelanomové nádory kůže zahrnují soubor onemocnění nehomogenní z hlediska histologie, etiologie a biologického chování, lokality a rozsahu postižení i použitých léčebných modalit atd., u každého pacienta může poléčebné sledování být modifikováno výše uvedenými parametry.

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)

Bazocelulární a spinocelulární karcinom

Frekvence kontrol se řídí histologií, přítomností rizikových faktorů pro recidivu onemocnění a radikality proběhlé léčby (např. adekvátnost resekcí okrajů).

Obvykle po 3 měsících první 2 roky, po 6 měsících 3-5 rok, následně 1x ročně.

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

V případě bazocelulárního karcinomu bez rizikových faktorů a po radikálním odstranění je možné volit méně častou frekvenci.

Další vyšetření, včetně zobrazovacích vyšetření, při podezření na recidivu či generalizaci tumoru, případně dle zvážení ošetřujícího lékaře.

Karcinom z Merkelových buněk

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

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

Zobrazovací vyšetření:

- zvážít PET/CT á 6-12 měsíců první 3 roky, následně á 1 rok do 5 let
- v mezidobí mezi PET/CT UZ regionálních lymfatických uzlin

Další vyšetření při podezření na recidivu či generalizaci tumoru, případně dle zvážení ošetřujícího lékaře.

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-multidisciplinari-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.
- Gauci ML, et al.; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022; 171: 203-231.