

## РАДИОТЕРАПИЈА У ЛЕЧЕЊУ НЕМЕЛАНОМСКИХ КАРЦИНОМА КОЖЕ

Срђан Милановић<sup>1</sup>, Никола Милошевић<sup>2</sup>, Марко Дожић<sup>3</sup>

## A RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF NON-MELANOMA SKIN CANCERS

Srđan Milanović, Nikola Milošević, Marko Dožić

### Сажетак

Карциноми коже су најчешћи малигни тумори уопште. Најзначајнији фактор ризика за настанак ових карцинома је дуготрајна изложеност сунчевом (ултра-виолетном) зрачењу. Највећу учесталост има базоцелуларни карцином, а сквамозелуларни карциноми су мање заступљени, док други хистолошки типови спадају у групу ређих тумора. Хирургија је први избор лечења, али и радиотерапија у примарном радикалном приступу, такође, даје добре резултате. Зрачна терапија има значајну улогу у адјувантном приступу, као и у случају рецидивантне болести. Код дисеминоване болести примењује се хемиотерапија са ограниченим ефектом.

**Кључне речи:** немеланомски карциноми коже, изложеност сунцу, базоцелуларни карцином, сквамозелуларни карцином, радиотерапија.

### Summary

Skin cancers are the most common of all malignancies. The most important risk factor for these tumors is long term sun (UV radiation) exposure. The most common is basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma is less common, while other histological types belongs in group of rare tumors. Surgery is first option in the treatment, but radiotherapy gives good results in primary radical approach, too. Radiation therapy has significant role in adjuvant approach and also in case of recurrent disease. In disseminated disease, chemotherapy is applied, but with limited effect.

**Key words:** non-melanoma skin cancers, sun exposure, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, radiotherapy.

<sup>1</sup> Срђан Милановић, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија.

<sup>2</sup> Никола Милошевић, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија.

<sup>3</sup> Марко Дожић, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија.

## УВОД

Карциноми коже су најчешћи малигни тумори.<sup>(1)</sup> У погледу терапијског приступа и патохистолошке врсте, ови тумори се најчешће сврставају у две групе, немеланомски карциноми коже (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) и меланоми.

Предмет овог рада јесу немеланомски карциноми коже и улога радиотерапије у лечењу ових тумора.

Највећу учесталост има базоцелуларни карцином (*Basal Cell Carcinoma*, BCC), и до 80% случајева. Сквamoцелуларни карциноми (*Squamous Cell Carcinoma*, SCC) заступљени су до 20% случајева,<sup>(2)</sup> а меланоми испод 2% свих карцинома коже.

Базоцелуларни карцином коже је некератинизујућа неоплазма која настаје од базалног слоја епидермиса. Има неколико подтипова, најчешћи је нодулоулцеративни (око 50%), а ове лезије карактеристично формирају централне улцерације са бемастим ивицама. Следећи хистолошки подтип BCC по учесталости је суперфицијални који карактерише ширење у епидермис без инвазије дермиса. Склерозирајући (морфеаформни) подтип је клинички важан јер га одликују мале површне лезије и истовремено значајан инфилтративни раст.

Сквamoцелуларни карцином коже је неоплазма кератинизирајућих ћелија. Постоје две најчешће варијанте, верукозни карцином и *Spindlecell SCC*.

Неке туморе одликује истовремено присуство ћелија базоцелуларног и сквamoцелуларног карцинома – базосквamoзни карцином.

Ретко су заступљени неуроендокрини карцином Меркелових ћелија (*Merkel cell carcinoma*, MCC), а нарочито ретко аднексални карциноми (карцином знојних жлезда, карцином лојних жлезда, малигни трихилемом).

Кожа може бити и локализација секундарних депозита малигнитета других локализација, али и примарно исходиште кутаних лимфома и саркома. Такође, у кожи се могу јавити и бројни типови бенигну тумора.

Сматра се да је изложеност сунчевом зрачењу најзначајнији етиолошки фактор у настајању немеланомских карцинома коже. У литератури се још као фактори ризика наводе изложеност јонизујућем зрачењу, полицикличним ароматичним угљеним хидратима, пестицидима, хербицидима, катранима и другим хемикалијама. Удруженост са настанком NMSC постоји и код инфекције хуманим папилома вирусима, дуготрајне имуносупресије (употреба кортикостероида, аутоимуни поремећаји), али и наследних поремећаја као што су албинизам, *xerodermapigmentosum*, *basalcellnevus* синдром. Као и код сквamoцелуларних карцинома других локализација, и овде је пушење значајан фактор ризика. Такође, у настанку ових тумора значајну улогу има и генетска предиспозиција, тј. већина базоцелуларних карцинома коже има мутације гена *SHH*, *PTCH* или *SMO*. Мутације на нивоу ових гена изазивају каскаду ћелијских догађаја који доводе до пролиферације ћелије.<sup>(3, 4)</sup>

Треба напоменути да је учесталост немеланомских карцинома коже већа код особа са светлим типовима коже који имају склоност да изгоре на сунцу.

## КЛИНИЧКА СЛИКА

Клиничка слика NMSC може бити различита и са неспецифичним симптомима у почетном стадијуму болести. Заједничко за базо и сквamoцелуларне карциноме је да имају спор раст на површини или непомредно испод површине коже и спору почетну еволуцију. Пацијенти често наводе претходно присуство мале ране која није потпуно зарасла. Други знаци, као што је крвављење или бол, нису уобичајени све док не дође до значајног увећања ле-

зије (чак и тада су симптоми благи) или захватања суседних структура. Када постоји перинеурална инвазија, чест симптом је појава парестезија, нарочито формикације. Мали тумори су обично неправилни нодуларни или у форми плака неправилних ивица, док се са растом тумора развијају улцерације. Инфилтративни раст је карактеристичан за сквамoцелуларне карциноме, али може бити присутан и код базoцелуларних са дуготрајном еволуцијом, и може довести до захватања околних ткива.

Сквaмoцелуларни карциноми се шире локално инвазивно, лимфогено и хематогено. Образац лимфогеног ширења наравно зависи од локализације тумора на кожи. Сматра се да се метастазе јављају у око 10% случајева сквaмoцелуларног карцинома коже. Базoцелуларни карциноми ретко метастазирају, али их карактерише локално инфилтративни раст.<sup>(5, 2)</sup>

## ДИЈАГНОЗА

Постављање дијагнозе је олакшано захваљујући приступности ових промена за хистопатолошку верификацију. Дијагностика обухвата клинички преглед са биопсијом туморске промене и процену стадијума болести. Радиолошке методе којима се процењује евентуална проширеност болести укључују ултразвук (УЗ) регионалних лимфатика, радиографију или компјутеризовану томографију (ЦТ) грудног коша, УЗ или ЦТ абдомена и карлице. Када су у питању рекурентни, агресивни или занемарени тумори, као и када је тумор локализован у максилофацијалној регији, нпр. у пределу медијалне границе орбита, унутрашњег угла ока, крила носа, назолабијалне бразде, трагуса и ретроаурикуларне регије, за процену екстензивности тумора преглед магнетном резонанцијом (МР) регије од интереса може бити од изузетне користи.<sup>(6)</sup>

## СТАДИЈУМИ БОЛЕСТИ

Клинички стадијум болести зависи од величине примарног тумора, захваћености регионалних лимфних чворова и постојања удаљених метастаза. Особине високог ризика су дубина инвазије већа од 2mm, Clark ниво  $\geq IV$ , перинеурална инвазија; затим уколико је локализован на ушној шкољки или уснама и ако је лоше диферентован или недиферентован.<sup>(7)</sup>

Стадијум T0 указује да постојање тумора није доказано, а Tis (tumor in situ) да није захваћена базална мембрана.

Тумор величине до 2cm је стадијума T1.

Туморски стадијум T2 означавају тумори већи од 2cm, а мањи од 4cm.

Тумори који су већи од 4cm су стадијума T3.

Стадијум T4a представља захватање костију скелета, а T4b захватање костију базе лобање или аксијалног скелета, укључујући и епидурални простор.

Захваћеност регионалних лимфних чворова је у зависности од регије у којој се налази тумор, а обележава се симболима N0 до N3. Уколико регионални чворови нису захваћени, реч је о N0 стадијуму.

Стадијум N1 карактерише присуство једног ипсилатералног лимфног чвора величине до 3cm.

Нодални стадијум N2 означава присуство једног ипсилатералног лимфног чвора већег од 3cm, али мањег од 6cm, или присуство више ипсилатералних лимфних чворова мањих од 6cm, или присуство билатералних или контралатералних лимфних чворова мањих од 6cm.

Стадијум N3 означава присуство лимфног чвора већег од 6cm.

Постојање метастаза у удаљеним органима означава се као M1 и представља четврти клинички стадијум болести. Клинички стадијуми немеланомских карцинома коже по UICC, осмо издање TNM,<sup>(8)</sup> приказани су у Табели 1.

Табела 1. Стадијуми немеланомских карцинома коже.

Редни број	СТАДИЈУМ	T	N	M
0	1	2	3	4
1	<b>I</b>	T1	N0	M0
2	<b>II</b>	T2	N0	M0
3	<b>III</b>	T3	N0	M0
4		T1	N1	M0
5		T2	N1	M0
6		T3	N1	M0
7	<b>IV A</b>	T1	N2	M0
8		T2	N2	M0
9		T3	N2	M0
10		Било који T	N3	M0
11		T4	Било који N	M0
12	<b>IV B</b>	Било који T	Било који N	M1

## ТЕРАПИЈА НЕМЕЛАНОМСКИХ КАРЦИНОМА КОЖЕ

Одлука о начину лечења је мултидисциплинарна и уз сагласност пацијента о предложеној врсти лечења, а зависи од локализације промене, могућности очувања функције захваћене регије, очекиваног козметског ефекта и општег стања пацијента.

## ХИРУРГИЈА

Хирургија је први избор лечења, посебно код мањих тумора који се могу ексцидирати тако да се ивице дефекта могу затворити директно или помоћу графта коже.

Мохс микрографска хирургија (*Mohs micrographic surgery*) је начин хируршког лечења карцинома коже где се примењује

ZnCl<sub>2</sub> (цинк-хлорид) као фиксатив, тако што се паста цинк-хлорида апликује у тумор, а затим се изводе серијске ексцизије. Хистолошким провером се практично процењује локална проширеност тумора, а ре-ексцизије се изводе у регији где је још увек присутна одређена количина цинк-хлорида, односно резидуална болест. На тај начин је највећи део здравог ткива поштеђен приликом операције, а стопа излечења је преко 95%. Индикације за Мохс микрографску операцију су базоцелуларни карциноми са локализацијом високог ризика, морфеаформни или инфилтративни тип ВСС, рекурентни ВСС, верукозни карцином и малигни аднексални тумори знојних жлезда.<sup>(7)</sup>

По добијању дефинитивног хистопатолошког налаза, у зависности од ивица препарата и перинеуралне инвазије, доноси се

одлука о ре-ексцизији или постоперативној зрачној терапији.

Опсежни и занемарени тумори захтевају широку хируршку ексцизију, а често и ампутације захваћених делова екстремитета.

## РАДИОТЕРАПИЈА

Радиотерапија (РТ) као метод лечења немеланомских карцинома коже се може спроводити као куративна у примарном радикалном приступу, као адјувантна (постоперативна) терапија, али и у случају рецидивантне болести. Зрачна терапија може имати и важну улогу у палијативном приступу, нарочито имајући у виду хемостатски ефекат.

У погледу третираног волумена, зрачна терапија може бити локална и локорегионална. Локорегионална радиотерапија подразумева да су у планирани зрачни волумен обухваћени и регионални лимфни чворови.

Упоредјујући ефекат радиотерапије са хируршким лечењем базоцелуларних и сквамозелуларних карцинома у раном стадијуму, резултати лечења су слични. Пацијенти са узнапредовалим облицима ових карцинома се чешће лече комбиновано: први корак је хируршко лечење, а потом се у адјувантном приступу примењује зрачна терапија. Код млађих пацијената је пожељно изабрати хирургију као дефинитивну методу када год је то могуће с обзиром на развој касних ефеката зрачне терапије током дужег периода.

Такође, *Merkel cell* карцином, као и аднексални тумори коже, с обзиром на агресивнију природу ових обољења, у примарном приступу се лече хируршки, а затим се препоручује адјувантна зрачна терапија, а код МСС се примењује хемотерапија као и код других неуроендокриних тумора.

Осим у овим случајевима, постоперативна радиотерапија је индикована када по-

стоје позитивне хируршке маргине (R1 или R<sub>x</sub> ресекција) и/или перинеурална инвазија. Адјувантна зрачна терапија је индикована и када је тумор био стадијума T4, а препоручује се и након операције тумора који су били већи од 3cm. Локорегионална зрачна терапија се примењује када постоје фактори високог ризика код SCC.

У радиотерапији ових карцинома, постоји широк спектар техника које се могу применити. Избор и одлука о начину планирања и спровођења зрачне терапије зависи од локализације тумора и стадијума болести.

Техника избора која се са највише успеха користи у лечењу NMSC, али и других тумора коже, је ортоволтажна РТ, чија се предност у односу на друге технике зрачења огледа у дозној дистрибуцији, тако што је максимум дозе управо на површини коже, то јест, на површини туморске лезије.

Осим ортоволтажне радиотерапије, у зрачној терапији тумора коже се користи и радиотерапија електронима и фотонима у зависности од димензија тумора, дубине инфилтрације и локализације болести.

С обзиром на доступност лезија, аранжман поља је једноставан (из једног директног поља) уз колимацију оловним заштитима.

У одређеним ситуацијама, неопходно је зрачну терапију планирати и спровести 3D конформалном техником или интензитетом модулисаном радиотерапијом (ИМРТ). У неким радиотерапијским центрима се у зависности од техничке опремљености, примењује и зрачна терапија протонима.

Зрачна терапија се спроводи дозама од 60 Gy до 70 Gy стандардним режимом фракционисања, 2 Gy дневно, 5 дана недељно. Могу се прописати и други режими фракционисања уз обраћање пажње на чињеницу да је за очекивани курабилни ефекат РТ за карциноме коже потребно достићи TDF (*Time Dose Fractination*) фактор између 90 и 110, уз напомену да се најбољи козметски ефекти постижу стандардним

режимом фракционисања, односно применом мањих дневних доза.<sup>(9)</sup>

Када је у питању палијативна зрачна терапија NMSC, техника спровођења и прескрипција дозе се одређује индивидуализовано сходно локалном налазу.

### **Акутни токсични ефекти**

Први акутни ефекти се могу приметити већ после 7 до 10 дана зрачне терапије у виду еритема, убрзане десквamacије и епилације. Са акумулацијом примењене дозе сува десквamacија може прогредирати у влажну десквamacију. Ове промене се обично санирају у року од 6 до 7 недеља, али могу чак и даље прогредирати до некрозе. Адекватном локалном негом акутна радијациона токсичност се може у значајној мери ублажити и превенирати. Саветује се локална хигијена, нежно прање, примена хидрокортизонских крема, као и локалних антибиотских масти у регији оштећеног интегритета коже и у случају влажне десквamacије.<sup>(10)</sup>

### **Касни токсични ефекти**

Касни ефекти токсичности се могу појавити неколико месеци до неколико година након спроведене зрачне терапије. Најзначајније промене које настају су атрофија, телеангиектазије, субкутана фиброза, индурација, едем. Препоручују се заштита од сунца и редовна употреба хидратантних препарата за негу коже. Уколико дође до развоја хроничног улцера, антибиотска терапија је неопходна, а понекад и хируршка ексцизија. За терапију телеангиектазија се препоручује пентоксифилин.

Акутни и касни токсични ефекти су израженији када се уз радиотерапију даје и хемопотенцијација.<sup>(10)</sup>

## **ХЕМОТЕРАПИЈА**

Хемотерапија је у току лечења немеланомских карцинома коже свакако индикована у дисеминовној фази болести, када се

примењују различити антинеопластични лекови. Најчешће се препоручују појединачно или комбинација лекова на бази платине, инхибитори експресије рецептора епидермалног фактора раста (EGFR), доцетаксел и паклитаксел, метотрексат, блеомицин, али са ограниченим успехом.

Током радиотерапије SCC, нарочито верукозног облика сквамoцелуларног карцинома, лезија са особинама високог ризика, и код локално узнапредовале болести, индикована је конкомитантна хемотерапија (потенцијација) цисплатином.

Када је у питању *Merkel cell* карцином, с обзиром да је реч о карциному изузетно агресивног клиничког понашања, уз адјувантну РТ индикована је и хемотерапија као и код других неуроендокриних карцинома.

## **ЗАКЉУЧАК**

Немеланомски карциноми коже су најчешћи малигни тумори. Најчешћи је свакако базoцелуларни карцином, док је значајна и учесталост сквамoцелуларног карцинома. *Merkel cell* карцином и аднексални малигни тумори спадају у групу ретких тумора и одликује их агресиван ток болести и лоша прогноза. Хируршко лечење је први терапијски избор, али значајну улогу у терапији ових обољења свакако заузима радиотерапија. Примена антинеопластичних лекова у дисеминованој фази болести не даје очекивани ефекат.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. American Cancer Society. Skin cancer: basal and squamous cell overview. <https://www.cancer.org/cancer/basal-and-squamous-cell-skin-cancer/about/key-statistics.html>.
2. Lu JJ, Brady LW (eds.). Decision Making in Radiation Oncology. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2011.
3. Wicking C, McGlinn E. The role of hedgehog signalling in tumorigenesis. *Cancer Lett.* 2001; 173(1): 1–7.
4. Bale AE, Yu KP. The hedgehog pathway and basal cell carcinomas. *Hum Mol Genet.* 2001; 10(7): 757–62.
5. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. Lippincott Williams & Wilkins. 6th ed, 2013.
6. Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. Practical Radiotherapy Planning. Hodder Arnold, 4th ed, 2009.
7. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology. Springer, 2010.
8. UICC. TNM класификација. Осмо издање, 2017.
9. Cognetta AB, Mendenhall WM (eds.). Radiation Therapy for Skin Cancer. Springer, New York, 2013.
10. Pazdur R, Camphausen KA, Wagman LD, Hoskins WJ. Cancer Management: A multidisciplinary approach. Cmp United Business Media, 7<sup>th</sup> ed, 2008.

---

**Контакт:** Др Срђан Милановић, радиолог, Институт за онкологију и радиологију Србије, Пастерова 14, Београд, Србија, тел. 011/2067242, e-mail: [srdjan\\_milanovitch@yahoo.com](mailto:srdjan_milanovitch@yahoo.com)