

UNIwersytet Medyczny
IM. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

ROZPRAWA DOKTORSKA

„Porównanie wyników kontaktowej brachyterapii guzów pierwotnych i wznów
po zabiegu chirurgicznym u chorych na raka podstawnokomórkowego
regionu głowy i szyi.”

lek. Artur J. Chyrek

Promotor: prof. dr hab Andrzej Roszak

Promotor pomocniczy: dr n. med. Adam Chicheł

Katedra i Zakład Elektoradiologii, Wydział Medyczny

Poznań 2021

*Niektóre rzeczy są dokładnie tym,
czym są, i niczym innym.*

- Charles Bukowski, *Szmira*

Rodzinie.

Spis treści:

1. Wstęp.....	5
1.1. Epidemiologia	5
1.2. Budowa i funkcje skóry	11
1.3. Czynniki ryzyka i patogenezę raka podstawnocomórkowego.....	14
1.4. Objawy i diagnostyka raka podstawnocomórkowego	18
1.5. Klasyfikacja zaawansowania i grupy ryzyka wznowy raka podstawnocomórkowego	27
1.6. Leczenie miejscowo zaawansowanego raka podstawnocomórkowego	30
1.6.1. Leczenie dermatologiczne	30
1.6.2. Leczenie chirurgiczne	32
1.6.3. Radioterapia	34
1.6.4. Leczenie systemowe	39
2. Cele pracy	41
3. Materiały i metodyka.....	42
3.1. Materiał kliniczny	42
3.2. Grupa leczenia pierwotnego	43
3.3. Grupa leczenia wznów po wcześniejszym zabiegu chirurgicznym	44
3.4. Procedura kontaktowej brachyterapii HDR 2D	45
3.5. Obserwacja po leczeniu	49
3.6. Gromadzenie danych i analiza statystyczna	50
4. Wyniki.....	51
4.1. Grupa leczenia pierwotnego	51
4.2. Grupa leczenia wznów po wcześniejszym zabiegu chirurgicznym.....	51
4.3. Ocena porównawcza obu grup.....	52
4.4. Efektywność leczenia pierwotnych BCC regionu głowy i szyi.....	53
4.5. Efektywność leczenia wznów BCC regionu głowy i szyi, które wystąpiły po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym.....	54
4.6. Porównanie efektywności leczenia między grupami	55

4.7. Czynniki kliniczne predysponujące do niepowodzenia leczenia	56
4.8. Ocena toksyczności leczenia	56
4.8.1. Analiza występowania powikłań w grupie leczenia pierwotnego	56
4.8.2. Analiza występowania powikłań w grupie leczenia wznów po przebytej chirurgii	60
4.8.3. Porównanie występowania odczynów w obu grupach	63
4.8.4. Czynniki kliniczne predysponujące do wystąpienia zwiększonej toksyczności	63
5. Dyskusja.....	67
6. Wnioski	78
7. Piśmiennictwo.....	79
8. Streszczenie.....	85
9. Spis tabel, rycin i zdjęć	88
9.1. Spis tabel.....	88
9.2. Spis rycin	88
9.3. Spis zdjęć	90

1. Wstęp

1.1 Epidemiologia raka podstawnkomórkowego

Nowotwory skóry są najczęściej rozpoznawanymi nowotworami w populacji rasy białej. Pod tym pojęciem mieści się bardzo heterogenna grupa chorób, która została podzielona na dwie podgrupy – czerniaki (melanoma) i tzw. nieczerniakowe raki skóry (*ang.* non-melanoma skin cancers, NMSC), do których zaliczają się raki podstawnkomórkowe (*ang.* basal-cell carcinoma, BCC), raki płaskonabłonkowe (*ang.* squamous-cell carcinoma, SCC) i bardzo rzadko występujące raki z komórek Merkla, raki gruczołów potowych, a także (mimo nienabłonkowego pochodzenia) mięsaki skóry (dermatofibrosarcoma, angiosarcoma, mięsak Kaposiego) oraz chłoniaki T-komórkowe oraz B-komórkowe [1, 2].

Istnieją znaczne ograniczenia w pełnym określeniu danych epidemiologicznych BCC wynikające głównie z faktu bardzo zróżnicowanej częstości pojawiania się tego nowotworu w zależności od szerokości geograficznej. Dodatkowo w rejestrach epidemiologicznych wyniki bardzo często podawane są dla wszystkich nowotworów z grupy NMSC lub czasem w ogóle nie uwzględniane ze względu na jego bardzo niską śmiertelność [1, 3]. Ponadto zgłaszanie jego rozpoznania w wielu krajach nie jest obowiązkowe. Mimo to szacuje się, że BCC występują najczęściej ze wszystkich nowotworów skóry, stanowiąc około 80% NMSC, a przez niektórych autorów uznawane są w ogóle za najczęściej występujące w skali globalnej [4, 5, 6].

Zgodnie z największą światową bazą epidemiologiczną GLOBOCAN szacuje się, że w 2018 roku NMSC zostały rozpoznane u 1 042 056 pacjentów na całym świecie, co w przypadku pełnych statystyk dawałoby temu rozpoznaniu 5. miejsce wśród najczęstszych nowotworów. Spoglądając na dane z krajów, w których statystyki nowotworowe prowadzone są w bardzo rzetelny sposób, obserwuje się, że NMSC są na pierwszym miejscu co do częstości występowania. I tak w roku 2018 w Kanadzie rozpoznano 46 842 przypadków (surowy współczynnik zachorowalności 126,8/100 000 mieszkańców), w Niemczech 77 272 (surowy współczynnik zachorowalności 93,9/100 000 mieszkańców), w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej było to aż 435 869 nowych przypadków (surowy współczynnik zachorowalności 133,4/100 000 mieszkańców), czyli dwa razy więcej niż nowych zachorowań na raka prostaty. Natomiast w Australii liczba nowo rozpoznanych NMSC była wyższa niż łącznie raków piersi, prostaty i odbytnicy, a wynosiła 59 278 przypadków (surowy współczynnik zachorowalności 239,3/100 000 mieszkańców) [7]. Co jednak ciekawe, autorzy tego raportu w podrozdziale dotyczącym źródeł danych i metod przyznają, że BCC zostały

wyłączone z analiz dotyczących NMSC – zdecydowanie pokazuje to skalę niedoszacowania epidemio-logicznego tego nowotworu.

W oficjalnie dostępnym ostatnim raporcie polskiego Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2017 roku [8] analizowane są dane dotyczące rozpoznania według klasyfikacji ICD-10 [9]. W tejże klasyfikacji BCC należą do „Innych nowotworów złośliwych skóry” i opisane są kodem C44. Rozpoznanie to plasowało się na 3 miejscu pod względem częstości występowania zarówno u mężczyzn (6453 nowych przypadków, surowy współczynnik zachorowalności 34,7/100 000 mieszkańców), jak i u kobiet (7025 nowych przypadków, surowy współczynnik zachorowalności 35,4/100 000 mieszkańców) (Tabela 1 i 2). Częstość zachorowań oraz ich zgłaszalność wzrosła zauważalnie w stosunku do lat poprzednich u obu płci. Otóż w roku 2010 odnotowano ponad półtora tysiąca nowych przypadków więcej zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet w porównaniu do roku 2005 (Tabela 3) [10].

Z kolei umieralność spowodowana rakami skóry jest w Polsce dość niska. W roku 2015 była prawie dziesięciokrotnie niższa niż zachorowalność i wynosiła odpowiednio 691 zgonów wśród mężczyzn i 726 zgonów u kobiet (surowy współczynnik umieralności 3,7/100 000 mieszkańców dla obu grup). Dla porównania w tym samym roku najczęściej występujące u mężczyzn nowotwory płuc (C34) spowodowały 16 238 zgonów, a z powodu raka piersi zmarło 6319 kobiet [11]. Co ciekawe, w roku 2017 odnotowana przez KRN umieralność u pacjentów z rozpoznaniem C44 była prawie dwudziestokrotnie niższa niż w roku 2015. Zgłoszonych zostało wtedy odpowiednio 39 zgonów wśród mężczyzn i 39 zgonów u kobiet (surowy współczynnik umieralności 0,2/100 000 mieszkańców dla obu grup) [8].

Tabela 1. Zachorowania na najczęstsze nowotwory złośliwe u mężczyzn według częstości występowania w Polsce w 2017 roku [8]

ICD-10	Liczba bezwzględna Absolute number	Odsetek Percentage	Współczynnik surowy Crude rate	Współczynnik standaryzowany Standardized rate (ASW)	Współczynnik standaryzowany Standardized rate (ESP2013)	Umiejscowienie Site
Per 100 000						
C61	16253	19,7	87,4	47,7	114,8	Gruczoł krokowy / Prostate
C34	13798	16,7	74,2	41,1	93,0	Płuco / Lung
C44	6453	7,8	34,7	18,3	50,5	Inne nowotwory złośliwe skóry / Other skin cancers
C18	5832	7,1	31,4	17,3	41,6	Określona / Colon
C67	5488	6,7	29,5	16,0	39,9	Pęcherz moczowy / Urinary bladder
C20	3419	4,1	18,4	10,3	23,3	Odbytnica / Rectum
C16	3261	4,0	17,5	9,8	23,0	Żołądek / Stomach
C64	3144	3,8	16,9	10,3	20,2	Nerka / Kidney
C32	1933	2,3	10,4	6,0	12,0	Krtani / Larynx
C43	1796	2,2	9,7	5,9	11,9	Czerniak skóry / Melanoma of skin

Tabela 2. Zachorowania na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet według częstości występowania w Polsce w 2017 roku [8]

ICD-10	Liczba bezwzględna Absolute number	Odsetek Percentage	Współczynnik surowy Crude rate	Współczynnik standaryzowany Standardized rate (ASW)	Współczynnik standaryzowany Standardized rate (ESP2013)	Umiejscowienie Site
Per 100 000						
C50	18529	19,7	93,4	53,0	91,3	Pierś / Breast
C34	7747	16,7	39,1	18,6	37,7	Płuco / Lung
C44	7025	7,8	35,4	14,3	34,7	Inne nowotwory złośliwe skóry / Other skin cancers
C54	5984	7,1	30,2	15,7	29,6	Trzon macicy / Corpus uteri
C18	5073	6,7	25,6	11,2	25,2	Okreznica / Colon
C56	3775	4,1	19,0	10,9	18,8	Jajnik / Ovary
C73	3180	4,0	16,0	12,0	15,7	Tarczyca / Thyroid gland
C53	2502	3,8	12,6	7,7	12,3	Szyjka macicy / Cervix uteri
C20	2198	2,3	11,1	5,1	10,9	Odbytnica / Rectum
C64	2088	2,2	10,5	5,4	10,4	Nerka / Kidney

Tabela 3. Zachorowalność na raka skóry w Polsce w latach 1990-2010 [10]

Rok	Mężczyźni		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1990	1960	10,6	9,5
1995	2193	11,7	10,0
2000	2629	14,0	11,0
2005	3971	21,5	15,1
2010	4792	25,7	16,1
Rok	Kobiety		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1990	1992	10,2	6,5
1995	2335	11,8	7,2
2000	2733	13,8	7,8
2005	4339	22,0	11,5
2010	5261	26,5	12,4
Rok	Ogółem		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1990	3952	10,4	7,7
1995	4528	11,7	8,3
2000	5362	13,9	9,1
2005	8310	21,8	12,8
2010	10053	26,1	13,8

Należy jednak pamiętać, że pod kodem C44 w roku 2017 oraz latach poprzedzających kryły się także pozostałe nowotwory skóry, z wyłączeniem czerniaka złośliwego skóry, skórnych mięsaków Kaposiego oraz wszystkich nowotworów skóry okolic genitalnych [11].

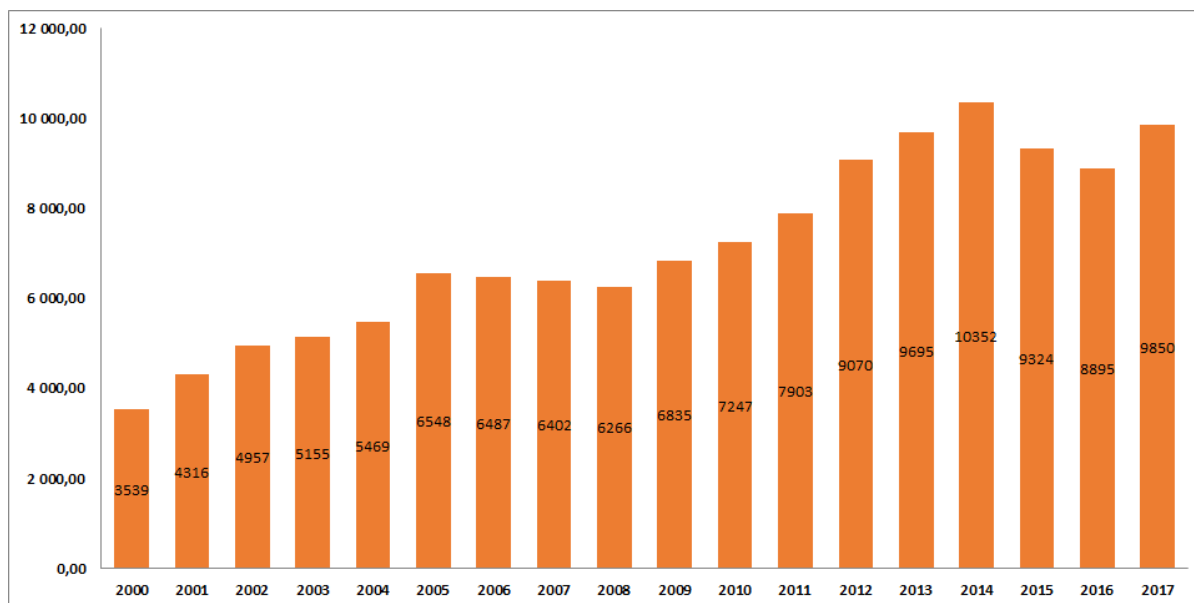
Biorąc pod uwagę wyżej przytoczone informacje, na potrzeby niniejszego opracowania wystosowana została prośba do Krajowego Rejestru Nowotworów o podanie szczegółowych danych dotyczących zgłoszonych przypadków BCC w latach 2000-2017, tj. danych

ilościowych rozpoznań morfologicznych (mieszczących się w rozpoznaniu C44 wg klasyfikacji ICD-0-3 [12]) o numerach:

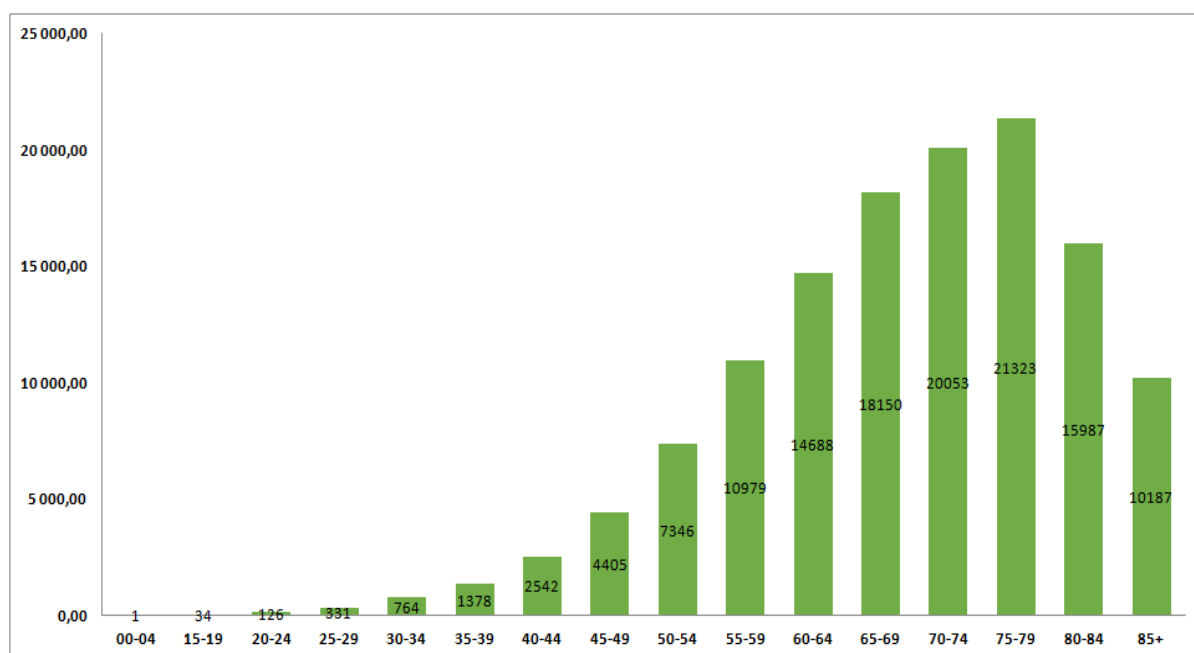
- 8090/3 (Rak podstawnocomórkowy, BNO; Nabłoniak podstawnocomórkowy; Wrzód drążący; Rak podstawnocomórkowy, barwnikowy),
- 8091/3 (Rak podstawnocomórkowy wieloogniskowy, szerzący się powierzchownie; Rak podstawnocomórkowy wieloogniskowy),
- 8092/3 (Rak podstawnocomórkowy naciekający, BNO; Rak podstawnocomórkowy naciekający, typ nietwardzinowy; Rak podstawnocomórkowy naciekający, typ twardzinowy; Rak podstawnocomórkowy, typ twardzinopodobny; Rak podstawnocomórkowy, typ desmoplastyczny),
- 8093/3 (Rak podstawnocomórkowy włóknistonabłonkowy; Włókniakonabłoniak, typ Pinkusa; Rak podstawnocomórkowy włóknistonabłonkowy, typ Pinkusa; Guz Pinkusa; Włókniakonabłoniak, BNO)
- 8097/3 (Rak podstawnocomórkowy guzkowy; Rak podstawnocomórkowy drobnoguzkowy).

W latach 2000-2017 zgłoszonych zostało łącznie 128 310 przypadków BCC. Obserwowano tendencję wzrostową aż do roku 2014. Po nim nastąpił wyraźny spadek ilości raportowanych do KRN przypadków (Rycina 1). Istotny wpływ na to mogło mieć wprowadzenie od 1-go stycznia 2015 roku tzw. pakietu onkologicznego – zbioru przepisów mających na celu poprawę diagnostyki i usprawnienie leczenia raka w Polsce, który nie obejmuje jednak w ogóle chorych z rozpoznaniem BCC. Fakt nieobjęcia tego rozpoznania przez pakiet onkologiczny może mieć znaczący wpływ na obniżenie zgłaszalności poprzez rozproszenie diagnostyki i leczenia chorych poza duże ośrodki onkologiczne, w których finansowanie leczenia zależne jest od ww. pakietu, a raportowanie do KRN jest zwykle wyższe.

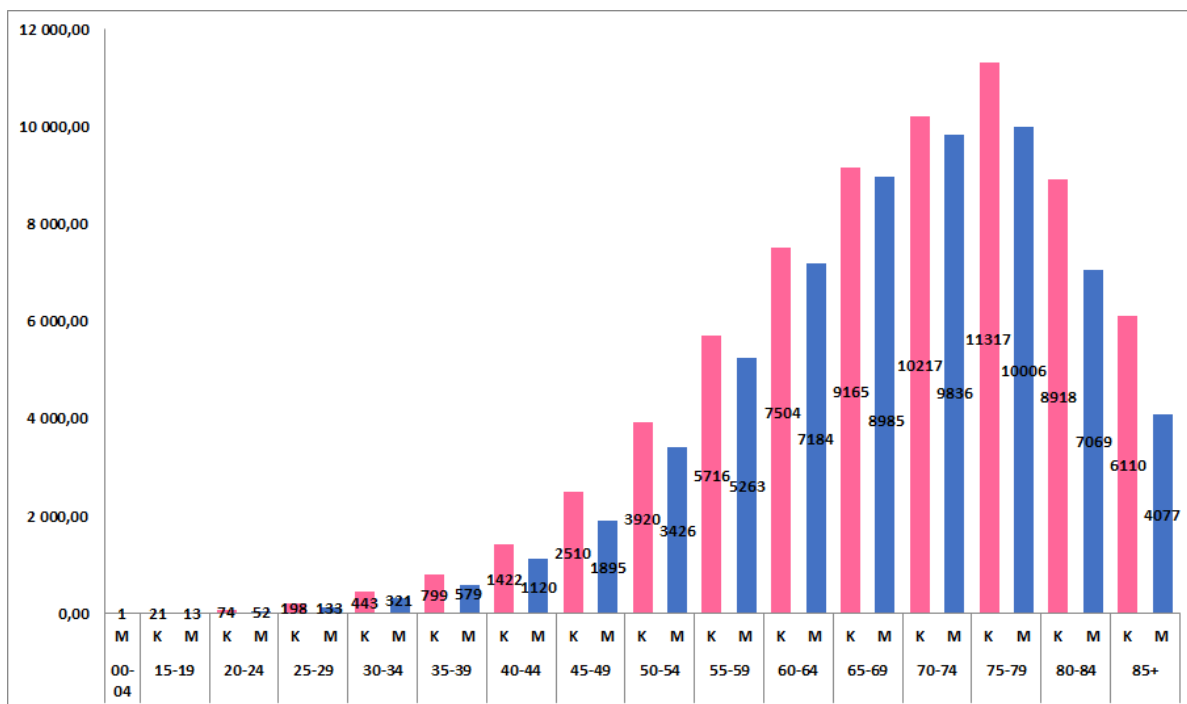
Choroba rozpoznawana była najczęściej u pacjentów w grupie wiekowej między 75 a 79 rokiem życia (Rycina 2). Co ciekawe, zgłaszane rozpoznania BCC we wszystkich latach oraz we wszystkich grupach wiekowych, poza grupą najmłodszych pacjentów, częściej dotyczyły płci żeńskiej (Rycina 3 i 4). Wyższa zgłaszalność u kobiet może być spowodowana wykazywaną przez nie większą dbałością o zdrowie i wygląd skóry.



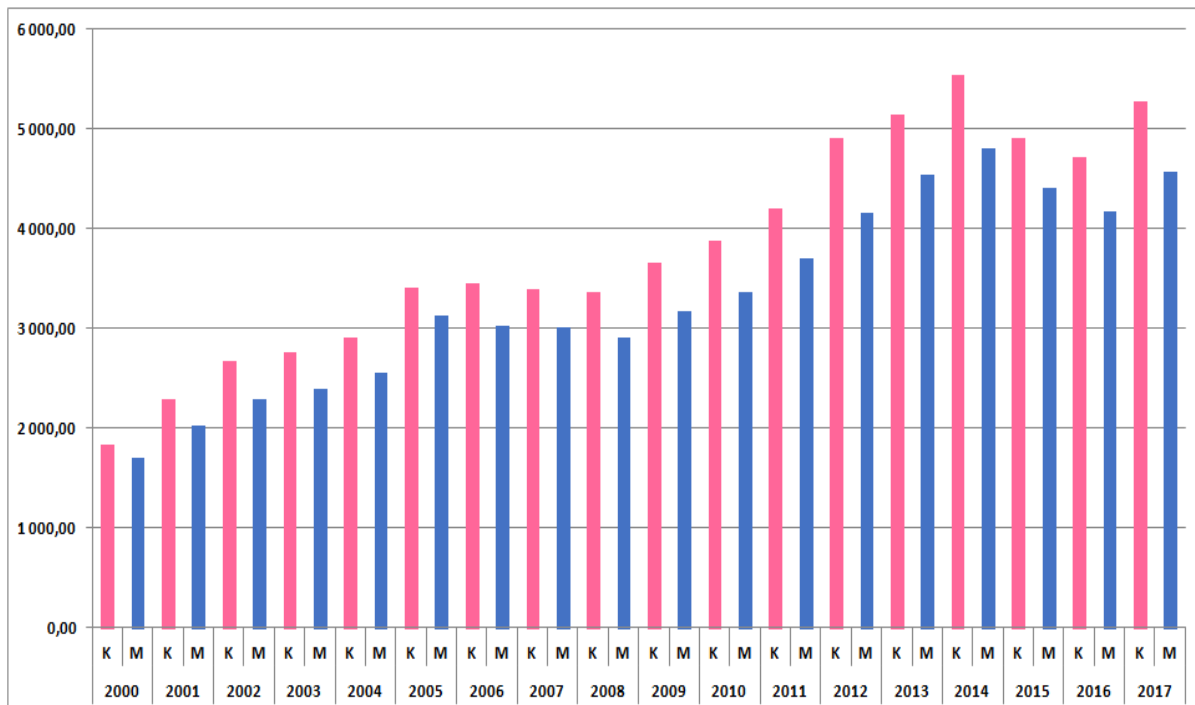
Rycina 1. Ilość zgłoszonych przypadków raka podstawnkomórkowego skóry w Polsce, w latach 2000–2017 [13]



Rycina 2. Ilość zgłoszonych przypadków raka podstawnkomórkowego skóry dla poszczególnych grup wiekowych w Polsce, lata 2000–2017 [13]



Rycina 3. Ilość zgłoszonych przypadków raka podstawnkomórkowego skóry dla poszczególnych grup wiekowych w zależności od płci, w Polsce, lata 2000-2017 [13]

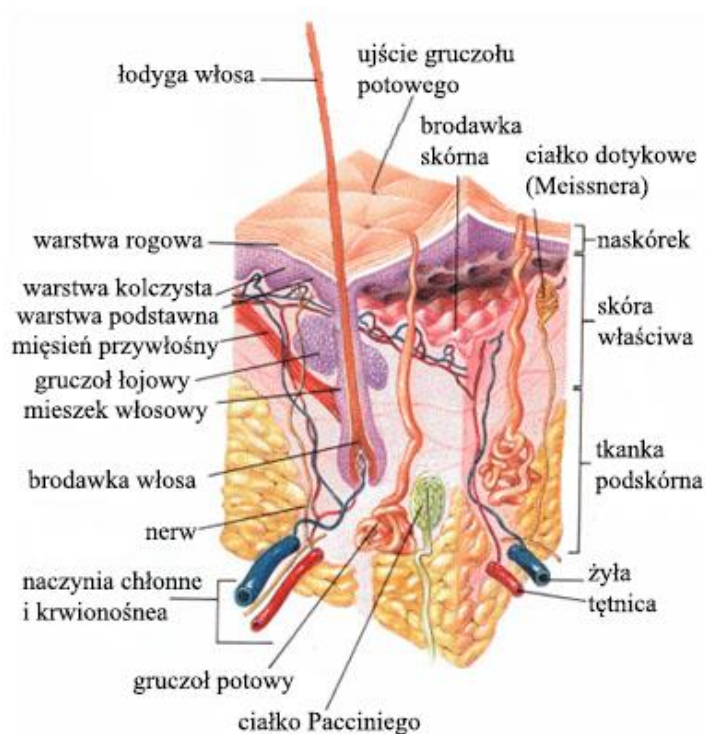


Rycina 4. Ilość zgłoszonych przypadków raka podstawnkomórkowego skóry w Polsce w zależności od płci, lata 2000-2017 [13]

Powyższe dane jasno wskazują, że raki podstawnokomórkowe nie są nowotworami bezpośrednio prowadzącymi do dużej ilości zgonów, ale z powodu bardzo wysokiej, prawdopodobnie mocno niedoszacowanej i zwiększającej się zachorowalności są już teraz – i z pewnością będą – coraz większym wyzwaniem dla systemów opieki zdrowotnej wielu krajów, w tym również Polski.

1.2. Budowa i funkcje skóry

Duża ilość różnych typów nowotworów wywodzących się ze skóry spowodowana jest jej wyjątkowo złożoną budową i mnogością komórek oraz struktur ją budujących. Skóra jest największym organem występującym u człowieka, pokrywającym całą jego zewnętrzną powierzchnię. Jest narządem czucia – to w niej rozgałęziają się zakończenia nerwowe, które pozwalają nam funkcjonować w otaczającym środowisku. Wytwarza również swoistą barierę chroniącą organizm przed zewnętrznymi czynnikami fizycznymi, chemicznymi i biologicznymi. Pełni jednocześnie funkcję regulatora homeostazy między otoczeniem a wnętrzem organizmu poprzez kontrolę kluczowych funkcji takich jak procesy odpornościowe, temperatura, gospodarka wodno-elektrolitowa czy gospodarka hormonalna [14]. Składa się z trzech warstw przedstawionych schematycznie na Rycinie 5.



Rycina 5. Schemat budowy skóry [15]

Najgłębiej położoną warstwą jest tkanka podskórna (subcutis), która zbudowana jest w głównej mierze ze zrazików tłuszczowych oraz tkanki łącznej włóknistej. To w niej znajdują się naczynia krwionośne tworzące głębokie sploty naczyniowe odpowiedzialne za termoregulację oraz naczynia limfatyczne zbierające chłonkę z przydatków skórnych znajdujących się w przestrzeniach międzyzrazikowych, czyli z mieszków włosowych oraz części wydzielniczych gruczołów potowych i łojowych. W tkance podskórnej występują również tzw. mechanoreceptory, czyli upostaciowione zakończenia nerwowe odpowiedzialne za odczuwanie ucisku (ciałka Paciniego) oraz zimna i ciepła (ciałka Ruffiniego).

Powyżej umiejscowiona jest skóra właściwa (dermis) zbudowana z komórek tkanki łącznej (fibrocytów i fibroblastów) i włókien kolagenowych. Wyróżnia się w niej dwie warstwy – brodawkową i siateczkową, które łączą się ze sobą bez wyraźnego rozgraniczenia. Warstwa siateczkowa (stratum reticulare), położona głębiej, jest grubsza, mniej komórkowa i składa się w głównej mierze ze zbitej tkanki łącznej. Położona bardziej powierzchownie warstwa brodawkowa (stratum papillare) jest cieńsza i składa się z luźnej tkanki łącznej. W skórze właściwej, podobnie jak w tkance podskórnej, znajdują się przydatki skóry, czyli gruczoły potowe, włosy, mieszki włosowe, neurony czuciowe, w tym mechanoreceptory odpowiedzialne za uczucie dotyku (ciałka Meissnera) oraz drobniejsze naczynia krwionośne.

Najbardziej zewnętrznie położoną warstwą jest naskórek (epidermis) zbudowany z keratynocytów. Łączy się on ze skórą właściwą za pomocą błony podstawnej złożonej z proteoglikanów i białek wyprodukowanych przez komórki obu warstw. Od strony skóry właściwej w połączeniu tym mają główny udział włókna kolagenowe typu IV oraz włókna kotwiczące kolagenu typu VII. Natomiast od strony naskórka udział biorą hemidesmosomy występujące w komórkach warstwy podstawnej naskórka oraz kompleks białkowy nazwany antygenem pemfigoidu wraz z lamininą, która jest wielkocząsteczkową glikoproteiną i głównym składnikiem powierzchniowej części błony podstawnej [14, 16].

Wspomniane już keratynocyty są dominującym rodzajem komórek naskórka i powstają z podziału czynnych mitotycznie komórek macierzystych umiejscowionych w jego warstwie podstawnej (stratum basale) nazywanej też rozrodczą. Według badaczy występują głównie w tzw. regionie wybrzuszenia, czyli przy ujściu gruczołu łojowego, a także w macierzy mieszka włosowego. Proces ten ma charakter ciągły i w miarę dojrzewania komórek powoduje tworzenie się kolejnych warstw naskórka – kolczystej (stratum spinosum), ziarnistej (stratum granulosum) i rogowej (stratum corneum) [16, 17].

Keratynocyty połączone są ze sobą aż do warstwy ziarnistej włącznie za pomocą desmosomów oraz specjalnych cząsteczek kontaktu międzykomórkowego E-kadheryn.

W warstwie rogowej dochodzi do złuszczenia komórek poprzez rozkład desmosomów przy udziale proteiny KLK (peptydazy serynowej związanej z kalikreina), która jest wyzwalana przez obniżone pH w pobliżu powierzchni skóry. Wcześniej w czasie procesu transformacji keratynocytów wytwarzana jest keratyna, która po złuszczeniu się naskórka wraz z lipidami i wodą bierze udział w tworzeniu ochronnego płaszcza regulującego procesy wchłaniania. Keratynocyty biorą również udział w regulacji wchłaniania wapnia poprzez syntezę witaminy D₃ pod wpływem światła oraz w procesach immunologicznych dzięki zdolnościom do produkcji wielu cytokin immunoregulacyjnych. Ponadto biorą udział w komunikacji z komórkami zapalnymi dzięki ekspresji cząstek adhezyjnych takich jak np. ICAM-1 (*ang.* intercellular adhesion molecule-1) [14, 18].

Innymi ważnymi komórkami występującymi w naskórku, a dokładnie w jego warstwie podstawnej, są melanocyty. Nie są one połączone ściśle z innymi komórkami, ponieważ nie posiadają desmosomów, wyposażone są natomiast w mikrotubule i mikrofilamenty aktynowe, które ułatwiają im migrację pomiędzy nimi. Ich główną rolą jest produkcja melaniny, która produkowana jest głównie pod wpływem promieniowania UV. Mechanizmy regulacyjne prowadzące do pigmentacji keratynocytów są złożone i w chwili obecnej nie do końca poznane. Jednak dane sugerują, że indukowane promieniowaniem UV uszkodzenie DNA i/lub jego naprawa wytwarzają sygnały inicjujące, które powodują wzrost melanogenezy po napromieniowaniu UV. Melanina syntetyzowana w melanosomach (organellach specyficznych dla melanocytów) jest transportowana poprzez wypustki melanocytów na zasadzie fagocytozy do sąsiednich keratynocytów. Gromadzi się ona w keratynocytach i melanocytach w okolicy okołojądrowej jako ponadjądrowe „filtry”, które - jak się uważa - chronią DNA przed promieniami UV. Także w warstwie podstawnej - bezpośrednio nad błoną podstawną - lokalizują się komórki Merkla. Są to komórki neuroendokrynne pełniące funkcję mechanoreceptorów dla lekkiego dotyku. Są one związane z sąsiadującymi keratynocytami poprzez desmosomy, a ich błony oddziałują z wolnymi zakończeniami nerwów czuciowych. Ponadto w naskórku występują także komórki dendrytyczne Langerhansa – makrofagi pochodzenia szpikowego uczestniczące w prezentacji antygeny. Stanowią one wspólnie z keratocytami i limfocytami T pierwszą linię nadzoru immunologicznego w skórze dzięki występującym między nimi reakcjom zachodzącym przy udziale wspomnianych już cytokin – głównie interleukin, interferonów, czynnika martwicy guza (*ang.* tumor necrosis factor, TNF) i różnych czynników wzrostowych [14, 16, 19].

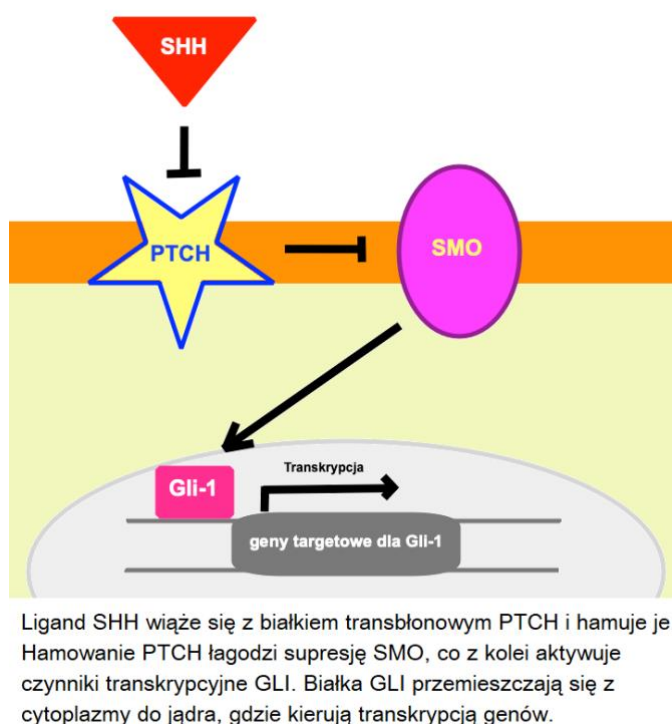
1.3 Czynniki ryzyka i patogeneza raka podstawnocomórkowego

Wpływ na rozwój raka podstawnocomórkowego mają wzajemne zależności między czynnikami zewnętrznymi oraz czynnikami konstytucyjnymi – zarówno fenotypowymi jak i genotypowymi.

Najważniejszym zewnętrznym czynnikiem jest powtarzająca się, ostra lub przewlekła ekspozycja skóry na promieniowanie słoneczne, a konkretnie na jego widmo ultrafioletowe (UV), które w zależności od długości fali dzieli się na promieniowanie UV-A (315–400 nm), UV-B (280–315 nm) i UV-C (100–280 nm) [4, 5, 20, 21]. Na organizm ludzki oddziałują jednak tylko rodzaje A i B, ponieważ promieniowanie typu C pochłaniane jest w całości przez występujące w górnych warstwach atmosfery parę wodną, tlen i ozon. Promieniowanie UV-B, które w około 95% blokowane jest przez atmosferę i penetruje powierzchownie tylko do głębokości warstwy podstawnej naskórka, ma największy wpływ na kancerogenezę BCC poprzez bezpośrednie uszkodzenia DNA komórek skóry i tworzenie mutagennych struktur w jego obrębie takich jak np. dimery cyklodipirymidynowe oraz mutacje w ważnych genach regulujących funkcje komórkowe. Natomiast promieniowanie UV-A, które blokowane jest tylko w 5% przez atmosferę i penetruje głębiej, aż do warstwy skóry właściwej, oddziałuje pośrednio na struktury DNA. W wyniku pochłaniania UV-A przez wewnątrzkomórkowe fotokatalizatory, takie jak np. porfiryryny, dochodzi do wytworzenia reaktywnych form tlenu, które mogą uszkadzać DNA głównie poprzez modyfikacje zasad azotowych oraz tworzenie pęknięć jednoniciowych w strukturze podwójnej helisy, co dodatkowo sprzyja bezpośredniemu mutagennemu wpływowi UV-B [5, 21, 22].

W przypadku BCC mutacje te dotyczą najprawdopodobniej bezpośrednio komórek multipotencjalnych warstwy podstawnej naskórka w okolicy mieszków włosowych i w zdecydowanej większości dotyczą zmian w genie supresorowym PTCH1 (protein patched homolog 1) znajdującym się na 9. chromosomie. Gen ten uczestniczy w kodowaniu białka o tej samej nazwie, które jest receptorem błonowym dla ligandów z rodziny białek SHH (*ang.* Sonic Hedgehog). Tzw. szlak Sonic Hedgehog jest kluczowy dla regulacji organogenezy w tym również dla formacji mieszków włosowych. Wiązanie białek SHH do receptora PTCH indukuje uwalnianie i aktywację innego białka znajdującego się w błonie komórkowej – białka SMO (*ang.* Smoothened) kodowanego przez jednoimienny gen. Następnie białko SMO aktywuje czynnik Gli-1 (*ang.* glioma-associated oncogene homolog 1), który uruchamia transkrypcję kolejnych kilku onkogenów zaangażowanych w rozwój BCC i innych nowotworów złośliwych.

Mutacje genu PTCH stymulują szlak SHH ze względu na zniesienie supresji białka SMO [4, 5, 23, 24]. Szlak SHH został schematycznie przedstawiony na Rycinie 6.



Rycina 6. Schematyczne przedstawienie szlaku SHH (rycina własna)

Odkrycie wpływu szlaku SHH na tworzenie BCC możliwe było dzięki badaniom nad zespołem Gorlina, inaczej zespołem nabłoniaków znamionowych (*ang.* nevoid basal cell carcinoma syndrome, NBCCS). W tej rzadkiej chorobie genetycznej (częstość występowania od 1/57 tys. do 1/256 tys. urodzeń) dziedziczonej autosomalnie dominująco chorzy otrzymują jedną wadliwą kopię genu PTCH1 od rodzica, a w przypadku somatycznego uszkodzenia drugiego allelu dochodzi do utraty heterozygotyczności. Taki właśnie scenariusz obserwowany jest w przypadku 90% dziedzicznego BCC, który odpowiada za 0,1-0,5% wszystkich zachorowań na BCC. Dlatego też BCC w tym zespole pojawiają się stosunkowo wcześnie – średnia wieku to 25 lat. Odnotowywano również przypadki u dzieci 2-letnich. Ponadto u chorych na NBCCS mogą rozwijać się inne nowotwory jak rdzeniaki, oponiaki, włókniakomięsaki, mięsaki prążkowanokomórkowe, hamartomy kości czy włókniaki serca i jajników [24, 25].

W przypadku tak zwanych sporadycznych BCC, czyli pojawiających się bez podłoża choroby genetycznej, do delecji lub inaktywacji w obrębie genu PTCH dochodzi w 30-75%,

a w 10-20% dochodzi do mutacji w genie SMO. Wtedy białko kodowane przez ten gen przestaje być podatne na supresję przez prawidłowe białko PTCH. Rzadko dochodzi do zmian w genach kodujących białka SHH oraz Gli. Sporadyczne postaci BCC występują w znacząco starszym wieku, najczęściej między 50 a 70 rokiem życia, jednak w ostatnich latach obserwuje się wzrost zachorowań także u młodszych pacjentów, wynikający głównie ze zwiększonej mody na opalanie zarówno naturalne, jak i przy użyciu lamp solarnych [5, 24].

Kolejną zmianą wywoływaną przez promieniowanie UVB jest mutacja genu supresorowego P53, którą można stwierdzić w zarówno w BCC jak i SCC. Gen P53 koduje białko P53, które nazywane jest „strażnikiem genomu”, a zaburzenie tego szlaku występuje w większości nowotworów u ludzi. Funkcją prawidłowego białka P53 jest wykrycie uszkodzenia genotoksycznego i zatrzymanie podziału komórek, co umożliwia naprawę DNA przed replikacją lub w przypadku rozległego uszkodzenia DNA indukuje ono apoptozę w celu wyeliminowania uszkodzonych i potencjalnie złośliwych komórek. Ponieważ BCC nigdy nie występuje jako jeden z nowotworów w zespole Li-Fraumeni, związanym z mutacją germinálną genu P53, uważa się, że mutacje te nie są niezbędne do zainicjowania procesu karcynogenezy w tym typie nowotworu i są klasyfikowane jako wtórne zmiany genetyczne, które mogą jednak mieć wpływ na dalszą progresję [14, 26].

Ponadto promieniowanie UV może prowadzić do wystąpienia pewnego stopnia immunosupresji w skórze poprzez deplecję komórek dendrytycznych oraz zmianę ekspresji cytokin. Skutkuje to zahamowaniem zdolności komórek prezentujących antygen do indukowania aktywności przeciwnowotworowej w stosunku do wcześniej zmutowanych komórek i może mieć istotne znaczenie w progresji nowotworu. Dlatego również pacjenci w stanie immunosupresji spowodowanej czy to lekami, czy nabytymi lub wrodzonymi niedoborami odporności znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia BCC [14, 27].

We wcześniejszym podrozdziale wspomniano już o fotoprotekcyjnej funkcji melaniny oraz jej produkcji przez melanocyty. Melanina w rzeczywistości jest mieszaniną dwóch polimerów – żółtoczerwonej feomealaniny, która nadaje skórze i czerwieni wargowej odcień różowoczerwony oraz brązowoczarnej eumelaniny. To właśnie od ilości melaniny i wzajemnych proporcjami między jej polimerami, zależy kolor skóry człowieka oraz jej podatność na oparzenia słoneczne [19]. Stopnie karnacji dzielone są na 6 tak zwanych fototypów według klasyfikacji Fitzpatricka w zależności od reakcji skóry na promieniowanie UV (Tabela 4) [28].

Tabela 4. Klasyfikacja fototypów skóry wg Fitzpatricka [28]

Typ	Cechy charakterystyczne	Reakcja na promieniowanie UV
I	Blady kolor skóry; oczy niebieskie lub piwne; włosy blond lub rude; bardzo często piegi.	Zawsze ulega oparzeniom, nigdy się nie opala.
II	Jasny kolor skóry; oczy zielone lub piwne; włosy blond, rude lub brązowe; często piegi.	Zazwyczaj ulega oparzeniom, trudno się opala.
III	Kremowy kolor skóry; oczy szare lub brązowe; włosy ciemny blond lub brązowe; rzadko piegi.	Umiarkowanie ulega poparzeniom, opala się przeciętnie.
IV	Skóra jasnobrązowa do oliwkowej; oczy brązowe lub ciemnobrązowe; ciemne włosy; brak piegów.	Rzadko ulega oparzeniom, zawsze się opala.
V	Brązowa skóra; oczy ciemnobrązowe; ciemne lub czarne włosy; brak piegów.	Nie ulega oparzeniom.
VI	Skóra ciemnobrązowa lub czarna; oczy ciemnobrązowe; czarne włosy, brak piegów	Nie ulega oparzeniom.

Fototypy I i II uważane są za najważniejszy konstytucyjny czynnik ryzyka rozwoju BCC. Co ciekawe, ich występowanie ma bezpośredni związek z polimorfizmem genu MC1R kodującego receptor melanokortyny-1. Udowodniono, że zwiększone ryzyko rozwoju BCC związane jest z obecnością dwóch spośród trzech alleli tego genu, które nazywane są wariantami RHC (red-hair colour). Warunkują one zwiększoną biosyntezę żółto-czerwonej feomelaniny w stosunku do eumelaniny, a ich obecność została potwierdzona w genotypie osób o jasnej, piegowej skórze i rudowłosych. U osób o takiej karnacji, tzn. posiadających fototyp I i II, prawdopodobieństwo rozwoju BCC jest 10 do 20 razy większe niż u osób o wyższych fototypach, nawet jeśli zamieszkują one ten sam region geograficzny, czyli narażone są na taką samą ekspozycję wobec promieniowania UV [5, 21, 27, 29].

Rzadszymi, zewnętrznymi czynnikami ryzyka, które przy odpowiedniej częstotliwości narażenia prowadzić mogą również do zwiększonego występowania BCC poprzez podobne jak promieniowanie UV mechanizmy uszkodzenia struktury DNA oraz zaburzenia układu odpornościowego, są bogate w arsen oleje przemysłowe, węgiel (smoła i pak węglowy), pestycydy i chemikalia rolnicze powodujące skażenie wody pitnej, a także promieniowanie jonizujące [30, 31].

Zwiększone ryzyko BCC obserwowane jest również w innych niż NBCCS rzadkich zespołach genetycznych takich jak xeroderma pigmentosum (schorzenie dziedziczne

autosomalnie recesywnie spowodowane mutacją jednego z ośmiu genów odpowiedzialnych za naprawę DNA uszkodzonego przez promieniowanie UV), zespół Bazex–Dupré–Christol (schorzenie dziedziczone dominująco, sprzężone z płcią, wywołane mutacją na chromosomie X powodującą defekt enzymu koniungującego ubikwitynę, której homolog bierze udział w naprawie uszkodzeń DNA wywołanych promieniowaniem UV) oraz zespół Rombo (bardzo rzadki zespół z dziedziczeniem autosomalnym dominującym, jak do tej pory nie zidentyfikowano genu odpowiedzialnego za tę chorobę) [32, 33, 34].

1.4. Objawy i diagnostyka raka podstawnokomórkowego

Pierwsze doniesienie na temat zmian skórnych o charakterze klinicznym BCC pojawiło się w literaturze w roku 1824. Doktor Arthur Jacob opisał w nim trzy przypadki pacjentów z długoletnim wywiadem początkowo niewielkich guzów skóry w okolicach powiek, które finalnie uległy progresji do rozległych owrzodzeń skóry obejmujących również gałkę oczną. Zmiany te nie wytworzyły jednak przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych [35]. Można powiedzieć, że opis ten idealnie oddaje ogólny charakter tego nowotworu, który - jak aktualnie wiemy - występuje w wielu odmianach klinicznych.

Znakomita większość BCC (aż 80-85%) lokalizuje się w regionie głowy i szyi, który najbardziej narażony jest na onkogenne działanie promieniowania UV. Pacjenci często opisują początek choroby jako pojawienie się niewielkiej nierówności skóry lub „obolałego miejsca”, które rośnie bardzo powoli i poza tym początkowo jest bezobjawowe. W miarę upływu czasu i wzrostu guza (nierzadko także w wyniku urazów mechanicznych) dochodzi do krwawienia ze zmian i następowego tworzenia się strupów, skorup i owrzodzeń na jego powierzchni (Zdjęcie 1). W miarę dalszego wzrostu nieleczzonego guza może dochodzić do naciekania przez niego tkanki mięśniowej, nerwowej i kostnej, a także okolicznych narządów (np. oko, mózg), co może prowadzić do wystąpienia dodatkowych objawów [6, 36, 37].

Na podstawie morfologii klinicznej BCC najczęściej podzielone są na cztery główne podtypy [3, 4, 6]:

- klasyczny podtyp guzkowy (Zdjęcie 2), który najczęściej występuje w postaci perlowej grudki lub guzka z przylegającymi teleangiektazjami i obwałowaną obwódką, z niejednokrotnie obecnym centralnie położonym strupem lub owrzodzeniem, rzadziej natomiast przypominający powiększone pory lub wgłębienia na łojowej skórze środkowej części twarzy, zwłaszcza w okolicy nosa;

- podtyp powierzchniowy (Zdjęcie 3) występujący jako łuszczący się rumieniowy płat lub płytka;
- podtyp twardzinopodobny, nazywany też naciekowym (Zdjęcie 4), wyglądający najczęściej jak stwardniała, nieregularna, biaława, zbliżowaciąca płytka z bardzo niewyraźnymi marginesami;
- podtyp pigmentowany (Zdjęcie 5) o charakterze zmian jak w podtypach guzkowym i powierzchniowym dodatkowo zawierających melaninę.



Zdjęcie 1. Zaawansowany miejscowo, owrzodziały BCC skóry szczytu głowy u 83-letniej pacjentki (materiał własny Zakładu Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii)



Zdjęcie 2. Dwa ogniska klasycznego guzkowego BCC zlokalizowane na policzku prawym i nosie u 97-letniej pacjentki (materiał własny Zakładu Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii)



Zdjęcie 3. Rozległy BCC podtypu powierzchownego okolicy czołowej prawej u pacjentki 79-letniej (materiał własny Zakładu Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii)



Zdjęcie 4. Słabo odgraniczony, twardzinopodobny BCC okolicy fałdu nosowo-policzkowego lewego u 80-letniej pacjentki (materiał własny Zakładu Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii)



Zdjęcie 5. Pigmentowany BCC okolicy podbródkowej u 85-letniej pacjentki (materiał własny Zakładu Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii)

W odróżnieniu do SCC, w przypadku BCC występowanie przerzutów jest niezmiernie rzadkie, co wynika w głównej mierze z różnic występujących na poziomie relacji między komórkami a błoną podstawną w obu nowotworach. W przypadku SCC dochodzi do zwiększonego przylegania komórek nowotworowych do błony podstawnej w wyniku utraty połączeń międzykomórkowych, następnie dochodzi do jej niszczenia przez wydzielane enzymy proteolityczne, a kolejnym etapem jest przejście komórek nowotworowych do macierzy pozakomórkowej i dalszy rozsiew, który w początkowym etapie ułatwiony jest znacznie przez jednoczasową neoangiogenezę. Z kolei w przypadku BCC, choć błona podstawna nie jest do końca prawidłowa, to jednak spełnia swoją funkcję, a dodatkowo komórki nowotworowe niejako same ograniczają się przed rozsiewem, ponieważ wytwarzają znaczną ilość zrębu łącznotkankowego wokół siebie, co wpływa na hamowanie ich migracji [14]. Niemniej, od końca XIX wieku opisano w literaturze nieco ponad 300 przypadków rozsiewu BCC. Zmiany metastatyczne najczęściej dotyczą węzłów chłonnych, płuc, kości oraz przytarczyc z równą częstością rozprzestrzeniania się drogą limfatyczną i krwionośną, a ewentualnie występujące objawy uzależnione są zarówno od położenia ogniska przerzutowego jak i jego objętości [37, 38, 39, 40].

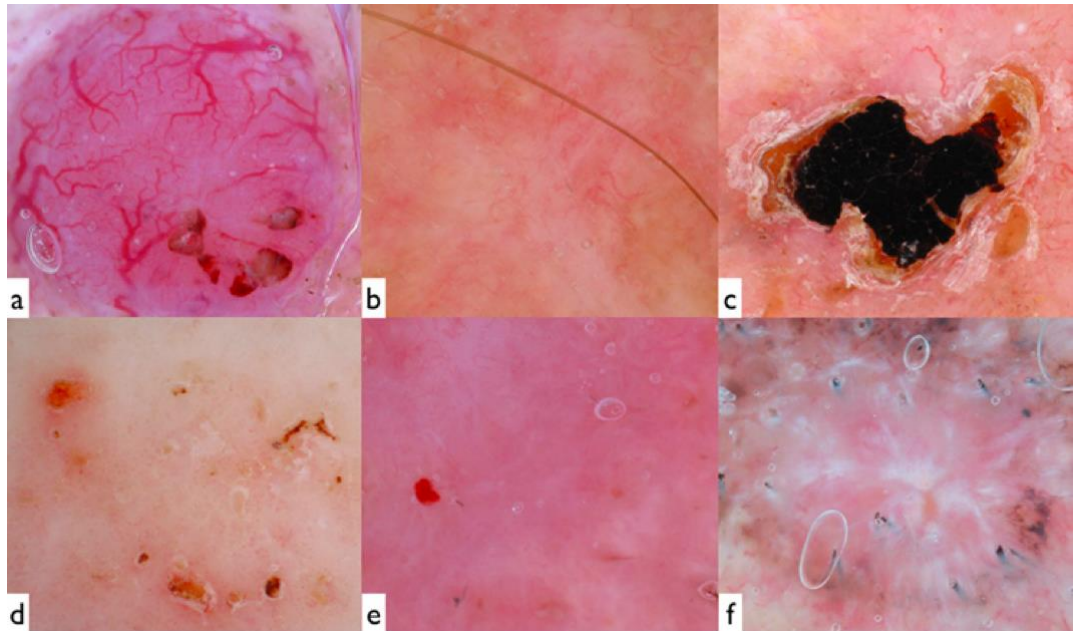
Wstępne rozpoznanie BCC wymaga w pierwszej kolejności szczegółowego badania podmiotowego obejmującego ustalenie występowania ewentualnych czynników ryzyka. W drugim etapie należy przeprowadzić podstawowe badanie przedmiotowe, jakim jest oglądanie i badanie palpacyjne, które jest wystarczające do ujawnienia charakterystycznego, opisanego powyżej obrazu klinicznego podejrzanej zmiany i daje możliwość wstępnej oceny ewentualnego naciekania struktur sąsiadujących ze skórą. W takim przypadku najczęściej występuje brak możliwości przesuwania guza wobec podłoża. Należy również pamiętać o badaniu całej skóry, ponieważ niejednokrotnie, zwłaszcza u starszych pacjentów, potwierdza się występowanie więcej niż jednej zmiany [5, 41].

Oprócz podstawowego badania przedmiotowego zaleca się aktualnie dodatkowe badanie dermatoskopowe, które jest nieinwazyjną i szybką metodą pozwalającą na dokładniejszą diagnostykę w przypadku zmian nietypowych, a także różnicowanie ze zmianami o innej etiologii. Może być również przydatne do dokładniejszej oceny wielkości zmiany przed planowanym leczeniem. Badanie polega na użyciu narzędzia – dermatoskopu, który jest połączeniem lupy o powiększeniu najczęściej 10-krotnym ze źródłem światła spolaryzowanego. Dermatoskop umożliwia wizualizację elementów skóry niewidzialnych gołym okiem [41, 42, 43, 44]. Charakterystyczne zmiany towarzyszące BCC w badaniu dermatoskopowym przedstawione są w Tabeli 5 oraz Zdjęciach 6 i 7.

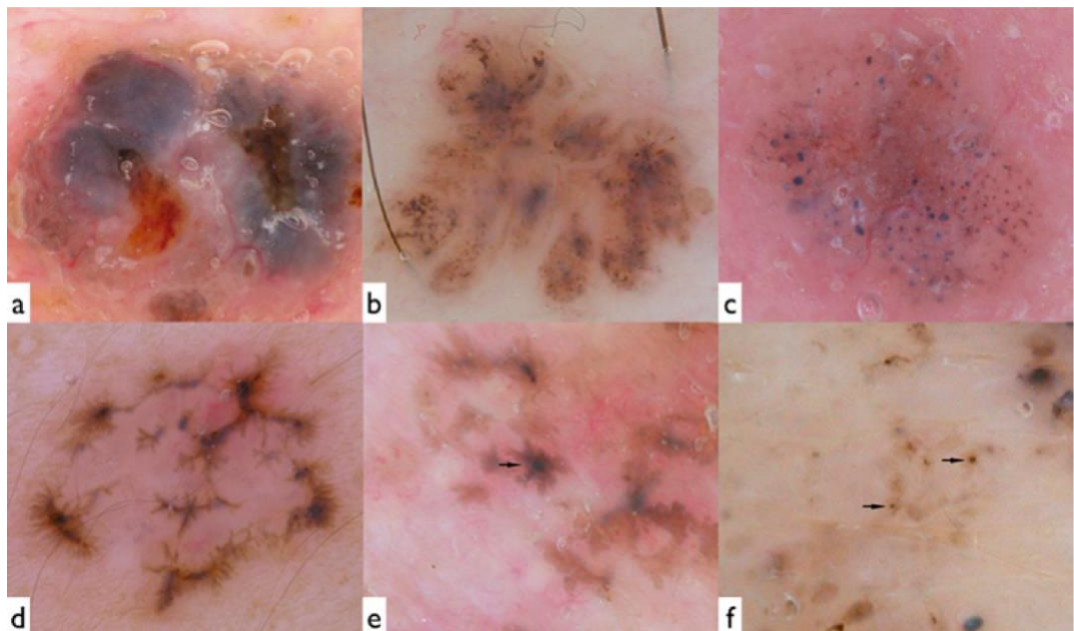
Tabela 5. Nazwy i definicje charakterystycznych objawów dermatoskopowych wg Lallas'a i wsp. [44] (tłumaczenie własne)

Nazwa objawu	Definicja
<i>Rozgałęzione naczynia</i>	Jaskrawoczerwone naczynia krwionośne o dużej średnicy, nieregularnie rozgałęziające się aż do końcowych naczyń kapilarnych położone centralnie na powierzchni guza. Reprezentują neowaskularyzację komórek nowotworowych.
<i>Powierzchowne, drobne teleangiektazje</i>	Krótkie, cienkie, skupione, proste naczynia krwionośne z bardzo małą liczbą gałęzi, położone w warstwie brodawkowej skóry właściwej.
<i>Owrzodzenie</i>	Jeden lub więcej dużych, pozbawionych struktury obszarów koloru czerwonego do czarno-czerwonego odpowiadający utracie warstwy naskórkowej i występowaniu strupów.
<i>Mnogie nadżerki</i>	Drobne ubytki naskórka pokryte małymi strupkami w kolorach brązowych, czerwonych lub żółtych.
<i>Błyszczące biało-czerwone obszary bezstrukturalne</i>	Przezroczyste lub nieprzezroczyste, białe lub czerwone obszary odpowiadające zwłóknieniu skóry lub zwłóknieniu zrębu guza.
<i>Krótkie białe smugi</i>	Ortogonalne krótkie lub grube, przecinające się linie, które wskazują na obecność zrębu kolagenowego i zwłóknienia w skórze właściwej.
<i>Niebiesko-szare jajowate gniazda</i>	Odgraniczone, zlewające się lub prawie zlewające się pigmentowane jajowate lub wydłużone konfiguracje odpowiadające dużym, naciekającym skórę właściwą, gniazdom nowotworowym z agregatami pigmentu.
<i>Mnogie niebiesko-szare kuleczki</i>	Liczne, luźno rozmieszczone okrągłe lub owalne dobrze odgraniczone struktury, które są mniejsze niż gniazda. Zlokalizowane w warstwie brodawkowej i/lub siateczkowej skóry właściwej.

<i>Cętki</i>	Luźno ułożone dobrze zdefiniowane małe, szare kropki, widoczne wyraźnie w zbliżeniu – mogą odpowiadać depozytom pigmentu wzdłuż połączenia skórno-naskórkowego i/lub melanofagom i/lub małym skupiskom pigmentowanych komórek nowotworowych w warstwach brodawkowej i siateczkowatej skóry właściwej.
<i>Struktury liścia klonowego</i>	Przezroczyste, położone peryferyjnie bulwiaste rozszerzenia o barwie brązowej, szarej lub niebieskiej odpowiadają wieloogniskowym gniazdom nowotworowym, które zawierają agregaty pigmentu, połączone ze sobą przedłużeniami zrazikowymi. Zlokalizowane głównie w naskórku, a rzadziej w skórze brodawkowatej.
<i>Struktury kół szprychowych</i>	Dobrze odgraniczone radialne wzory, zwykle brązowe, czasami niebieskie lub szare, spotykające się na często ciemniejszej (ciemnobrązowej, czarnej lub niebieskiej) centralnej osi. Odpowiadają pigmentowym gniazdom nowotworu w naskórku.
<i>Struktury koncentryczne</i>	Nieregularnie ukształtowane struktury kuliste o różnych kolorach (niebieski, szary, brązowy, czarny) z ciemniejszym obszarem centralnym położone w naskórku. Najprawdopodobniej reprezentują wariacje lub są prekursorami struktur kół szprychowych.



Zdjęcie 6. Objawy dermatoskopowe bezpigmentowego BCC: a - rozgałęzione naczynia;
 b - powierzchowne, drobne teleangiektazje; c - owrzodzenie; d - mnogie nadżerki;
 e - błyszczące białoczerwone obszary bezstrukturalne; f - krótkie białe smugi
 (prawa autorskie Lallas i wsp. [44])



Zdjęcie 7. Objawy dermatoskopowe pigmentowego BCC: a - niebiesko-szare jajowate gniazda; b - mnogie niebiesko-szare kuleczki; c - cętki; d - struktury liścia klonowego;
 e - struktury kół szprychowych; f - struktury koncentryczne
 (prawa autorskie Lallas i wsp. [44])

Dodatkowym narzędziem mogącym ułatwić dokładniejsze określenie granic nowotworu w przypadku jego niewielkiego zaawansowania jest badanie ultrasonograficzne przy użyciu wysokich częstotliwości (*ang.* high-frequency ultrasound, HFUS). Należy jednak pamiętać, że ze względu na stosunkowo krótką historię używania tej metody w diagnostyce nowotworów skóry, powinna ona być tylko uzupełnieniem badania przedmiotowego oraz dermatoskopowego [45]. Natomiast przypadkach zmian bardziej zaawansowanych miejscowo, z podejrzeniem naciekania struktur sąsiednich, wskazane jest wykonanie badania rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej [41].

Badaniem pozwalającym na ostateczne postawienie rozpoznania BCC jest badanie histopatologiczne wykonane za pomocą biopsji podejrzanej zmiany skórnej. Według rekomendacji Amerykańskiego Akademickiego Towarzystwa Dermatologicznego (*ang.* American Academy of Dermatology, AAD) zalecane techniki biopsji dla BCC obejmują: biopsję typu punch (podtyp biopsji gruboigłowej wykonywanej specjalnym narzędziem), biopsję ścinającą (np. techniką styczną) i biopsję wycinającą. Należy pamiętać, że biopsja wycinającą różni się od właściwego wycięcia z marginesami tym, że celem pierwszej jest ustalenie i/lub potwierdzenie diagnozy, podczas gdy w drugim przypadku celem jest usunięcie guza (wyleczenie). W przypadku wszystkich technik, wielkość i głębokość pobranej próbki tkankowej powinna być na tyle wystarczająca, aby zapewnić możliwość uzyskania kluczowych informacji, które powinny znaleźć się w raporcie histopatologicznym – podtypu histologicznego zmiany, inwazji poza warstwę siateczkową skóry właściwej oraz nacieków okołonерwowych [46]. Jeśli pierwotna biopsja nie pozwala na postawienie dokładnej diagnozy, to należy ją powtórzyć. Polskie zalecenia pozwalają także na radykalne wycięcie zmiany skórnej w przypadku klinicznego podejrzenia BCC, jednak w razie jakichkolwiek wątpliwości klinicznych zaleca się wykonanie biopsji [41].

Podtypy histologiczne BCC można podzielić na dwie kategorie. Indolentne BCC (powolnego wzrostu) – do tej kategorii należą podtypy guzkowe i powierzchowne, odpowiadające jednoimiennym podtypom klinicznym, opisanym powyżej. Druga kategoria to agresywne BCC, które mają wyższy wskaźnik nawrotów oraz większą tendencję do powodowania rozległych nacieków – do niej należą podtypy twardzinopodobny, naciekający i mikroguzkowy. Zmianę określa się jako tzw. guz histologicznie mieszany, gdy w badanym bioptacie wykazuje się kombinację różnych podtypów. Mieszane histologicznie BCC stanowią około 40 procent wszystkich pierwotnych BCC. Niektóre klasyfikacje histopatologiczne do agresywnych BCC zaliczają także podtyp basosquamous (BSC), jednak ze względu na fakt występowania w tym podtypie zmian histopatologicznych charakterystycznych dla SCC i BCC

jednocześnie oraz przebieg choroby zbliżony do SCC część badaczy traktuje go jako odrębną jednostkę chorobową [4, 47, 48, 49]. Właśnie ze względu na odmienny charakter i przebieg choroby zdecydowano o nieuwzględnianiu zmian o podtypie BSC w tym opracowaniu zarówno we wcześniejszej analizie epidemiologicznej, jak i w dalszej części pracy badawczej.

1.5. Klasyfikacja zaawansowania i grupy ryzyka wznowy raka podstawnkomórkowego

Po wykonaniu wszystkich niezbędnych badań wymienionych w poprzednim podrozdziale niezmiernie ważnym etapem przed podjęciem decyzji co do wyboru metody leczenia jest ustalenie stopnia zaawansowania zmiany oraz ocena czynników i w konsekwencji grupy ryzyka wznowy BCC.

Najpowszechniej używanym systemem stosowanym do oceny stopnia zaawansowania zmian nowotworowych w ogóle jest system TNM (*ang.* Tumor, Node, Metastasis) według Międzynarodowej Unii Walki z Rakiem (*ang.* Union for International Cancer Control, UICC). W ostatniej, ósmej edycji, w części poświęconej nowotworom skóry [50] zaproponowano osobne systemy klasyfikacji dla:

- raka skóry
- raka skóry regionu głowy i szyi
- raka skóry powiek
- czerniaka skóry
- raka skóry z komórek Merkla.

Wprowadzenie osobnej klasyfikacji dla raków skóry regionu głowy i szyi (przedstawionej w Tabeli 6) jest dużą nowością w porównaniu z poprzednimi edycjami. Stworzenie oddzielnego podziału dla guzów skóry tej okolicy (podobnie jak w przypadku raka skóry powieki) wynika z faktu innego, często bardziej agresywnego przebiegu choroby oraz skomplikowanej anatomii, co może implikować odrębne strategie leczenia w porównaniu do pozostałych lokalizacji. Ocena zaawansowania w tym przypadku jest czysto kliniczna, czyli opiera się tylko na badaniu przedmiotowym i badaniach obrazowych. Należy przy tym pamiętać, że system TNM nie uwzględnia w żaden sposób histopatologii nowotworu ani innych czynników ryzyka, a ze względu na głównie miejscowy przebieg BCC służy głównie do określenia cechy T.

Najbardziej istotnym klinicznie podziałem, który ma pomóc w leczeniu pacjentów z BCC, jest rozgraniczenie między zlokalizowanymi guzami o niskim (*ang.* low risk group,

LRG) i wysokim (ang. high risk group, HRG) ryzyku nawrotu. Systemem pozwalającym na stratyfikację BCC do tych dwóch konkretnych grup ryzyka jest ten opracowany przez NCCN (ang. National Comprehensive Cancer Network). Opiera się on na połączeniu dostępnych dowodów naukowych i multidyscyplinarnej opinii ekspertów dermatologii, patologii, chirurgii głowy i szyi, chirurgii plastycznej, chirurgii ogólnej, radioterapii onkologicznej i onkologii klinicznej, a co najważniejsze - uwzględnia zarówno parametry kliniczne, jak i patologiczne BCC. Wszystkie czynniki ryzyka oraz wynikające z nich grupy ryzyka wznowy przedstawiono w Tabeli 7. Według rekomendacji wystąpienie nawet tylko jednego z wysokich czynników klasyfikuje daną zmianę do grupy wysokiego ryzyka [51]. Jednak według doniesień, cytowanych również przez autorów zaleceń NCCN, największy wpływ na ryzyko wznowy BCC, które najczęściej występuje w ciągu 4 lat po leczeniu, mają lokalizacja zmiany w regionie głowy i szyi, jej rozmiar oraz fakt, że jest to zmiana nawrotowa po wcześniejszej terapii [52,53].

Tabela 6. Klasyfikacja TNM raków skóry regionu głowy i szyi [50] (tłumaczenie własne)

Stopień	T	N	M
x	Brak możliwości oceny.	Brak możliwości oceny.	-
0	Bez cech zmiany pierwotnej.	Bez przerzutów do węzłów chłonnych.	Bez przerzutów odległych.
1	Nowotwór o największym wymiarze < 2 cm.	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego położonego po stronie pierwotnej zmiany, wielkość węzła ≤ 3 cm w największym wymiarze, bez naciekania poza torebkę węzła.	Obecne przerzuty odległe.
2	Nowotwór o największym wymiarze ≥ 2 cm i < 4 cm.	a: Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego położonego w spływie po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła > 3 cm, ale ≤ 6 cm i nie ma naciekania pozatorebkowego. b: Przerzut do licznych węzłów chłonnych po stronie pierwotnej zmiany, jednak żaden węzeł chłonny nie jest większy niż 6 cm i nie ma naciekania pozatorebkowego. c: Przerzuty obustronne lub przerzuty na przeciwną stronę niż zmiana pierwotna, jednak węzły chłonne nie większe niż 6 cm i bez naciekania pozatorebkowego.	-

3	Nowotwór o największym wymiarze ≥ 4 cm z niewielkim naciekiem kości lub naciekiem okołonерwowym, lub głębokim naciekiem (poniżej tkanki podskórnej lub > 6 mm).	a: Przerzut do węzła chłonnego o wielkości > 6 cm w największym wymiarze i bez naciekania pozatorebkowego. b: Przerzut do węzła chłonnego z naciekiem pozatorebkowym.	-
4	a: Nowotwór z naciekiem rozległym kości. b: Nowotwór z naciekiem podstawy czaszki i/lub otworu podstawy czaszki.	-	-

Tabela 7. Czynniki ryzyka wznowy BCC wg NCCN [51] (tłumaczenie własne)

Czynnik ryzyka	Niskie ryzyko wznowy (LRG)	Wysokie ryzyko wznowy (HRG)
Lokalizacja i rozmiar	Strefa L < 20 mm Strefa M < 10 mm	Strefa L ≥ 20 mm Strefa M ≥ 10 mm Strefa H (niezależnie od wielkości)
Granice guza	Dobrze zdefiniowane	Słabo zdefiniowane
Zmiana pierwotna vs wznowa	Zmiana pierwotna	Wznowa
Immunosupresja	Nieobecna	Obecna
Przebyta radioterapia danej okolicy	Nie	Tak
Podtyp histopatologiczny	Indolentny	Agresywny
Inwazja okołonерwowa	Nieobecna	Obecna

Strefy lokalizacji:

H - centralna część twarzy, powieki, brwi, nos, okolice okołoooczodołowe, podbródkowa, żuchwowa, przeduszna, zauszna, skroniowa, małżowiny uszne, narządy płciowe, dłonie i stopy

M - policzki, czoło, skalp, szyja, okolica piszczelowa goleni

L - pozostałe okolice tułowia i kończyn

1.6. Leczenie miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego

W leczenie pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego BCC zaangażowani są głównie lekarze trzech specjalności - dermatologii, chirurgii i radioterapii onkologicznej. O ostatecznym wyborze metody leczenia powinny decydować lepszy potencjał terapeutyczny oraz, co równie ważne, akceptowalny dla pacjenta efekt kosmetyczny i zachowanie funkcji leczonej okolicy anatomicznej. Oprócz wspomnianych już w podrozdziale 1.5 czynników ryzyka wznowy i stopnia zaawansowania, elementami mającymi kluczowe znaczenie w procesie decyzyjnym są dokładna lokalizacja anatomiczna nowotworu, rozległość i głębokość nacieku w stosunku do okolicznych tkanek, metoda wcześniej zastosowanego leczenia w przypadku zmian nawrotowych oraz stan ogólny pacjenta [54].

1.6.1. Leczenie dermatologiczne

Najważniejszą metodą stosowaną w leczeniu BCC przez lekarzy dermatologów jest łyżeczkowanie z elektrodessykacją (*ang.* Curettage and Electrodesiccation, CE). Polega ona na chirurgicznym zdrapaniu tkanki zajętej przez nowotwór za pomocą pętli (tzw. kirety) z 2-4 mm marginesem zdrowej tkanki, a następnie powierzchownej ablacji kolejnego 1 mm tkanki zdrowej. Technika a nawet kolejność stosowania poszczególnych etapów różnią się między autorami doniesień na temat tej metody, jednak najczęściej stosuje się powyżej opisany schemat i - w zależności od wielkości guza - powtarza się go nawet do trzech razy [4, 54, 55]. Mimo tego, że najważniejsze doniesienia na temat skuteczności CE w leczeniu BCC pochodzą z ubiegłego wieku oraz brak jest randomizowanych badań klinicznych porównujących ją z innymi sposobami leczenia, to jest to jedyna metoda dermatologiczna zalecana przez NCCN w leczeniu BCC LRG. Skuteczność CE w tej grupie oscyluje wokół wartości 95% dla 5-letnich przeżyć wolnych od wznowy miejscowej, zwłaszcza dla guzów umiejscowionych na tułowie i kończynach [51, 56, 57]. Jak się jednak podkreśla w niektórych pracach, skuteczność jest wysoce zależna od umiejętności operatora oraz samego położenia guza [55, 58]. W przypadku BCC HRG ilość wznów miejscowych jest zdecydowanie wyższa i może sięgać aż 40% [59]. Przy ewentualnym wyborze tej metody należy również pamiętać, że CE może wiązać się z wydłużonym czasem gojenia oraz gorszym efektem kosmetycznym w porównaniu ze standardowym wycięciem chirurgicznym [60].

Pozostałe metody leczenia dermatologicznego BCC nie zostały w ogóle uwzględnione przez rekomendacje NCCN. Są one jednak rekomendowane przez Polskiego Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) oraz Polskie Towarzystwo Dermatologicznego (PTD) do stosowania w przypadkach małych, powierzchownych BCC LRG, gdy niemożliwe jest przeprowadzenie leczenia chirurgicznego lub radioterapii [41, 61]. Należą do nich:

- krioterapia (nazywana także kriochirurgią) polegająca na wymrażaniu guza z marginesem zdrowych tkanek przy użyciu ciekłego azotu o temperaturze od -50 do -60 stopni Celsjusza. W prospektywnym randomizowanym badaniu klinicznym udowodniono jej niższą skuteczność w porównaniu do radioterapii - częstość wznów miejscowych po dwóch latach od krioterapii w tym badaniu wynosiła aż 39% [46, 62];

- terapia fotodynamiczna (*ang.* photodynamic therapy, PDT) – jest to dwuczęściowa procedura polegająca na miejscowym zastosowaniu fotouczulacza, kwasu 5-aminolewulinowego lub jego pochodnej aminolewulinianu metylu, który akumuluje się w tkance nowotworowej, a następnie naświetlenie go światłem o optymalnej długości fali (najczęściej światłem niebieskim, czerwonym lub szerokopasmowym) w czasie od jednej do kilku godzin, co powoduje utlenianie komórek nowotworowych przez powstały w wyniku reakcji fotochemicznej tlen singletowy i/lub wolne rodniki, i w konsekwencji śmierć komórki na drodze apoptozy lub nekrozy. W metaanalizie randomizowanych badań klinicznych wykazano, że ryzyko wznowy BCC po 5 latach od leczenia fotodynamicznego jest prawie 7 krotnie wyższe niż w przypadku standardowego wycięcia chirurgicznego i nie różni się od krioterapii, ale po PDT występował lepszy efekt kosmetyczny [63, 64];

- terapia kontaktowa 5-fluorouracylem (5-FU) w kremie o stężeniu 5% – polega na miejscowym zastosowaniu tego cytostatyku z grupy antymetabolitów bezpośrednio na BCC. Aplikacja kremu powinna odbywać się 2 razy dziennie przez okres od 3 do 12 tygodni, aż do czasu wystąpienia rozpadu guza i wystąpienia owrzodzenia [65];

- terapia kontaktowa imikwimodem, również w formie 5% kremu – polega na miejscowym zastosowaniu tego środka immunomodulującego (indukuje uwalnianie cytokin prozapalnych) także bezpośrednio na guza. Aplikacja powinna odbywać się 1 x dziennie (wieczorem), pięć razy w tygodniu, łącznie przez sześć tygodni. W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu porównawczym z pojedynczo ślepą próbą, w którym wzięło udział 601 pacjentów, całkowity

wskaźnik wyleczenia po 12 miesiącach obserwacji dla imikwimodu wynosił 83%, dla 5-FU 80%, a dla PDT 73%. Jednak istotna statystycznie była wyłącznie różnica między imikwimodem a PDT. Mimo tego, że w badaniu pacjenci leczeni kremami zgłaszali większe nasilenie powikłań takich jak miejscowy obrzęk, owrzodzenie i swędzenie skóry, częściej niż pacjenci leczeni PDT, to dobry lub doskonały wynik estetyczny stwierdzono w 62,4% przypadków zmian leczonych PDT, w 61,4% leczonych imikwimodem i w 57,5% leczonych 5-FU, a różnice te były nieistotne statystycznie [65, 66]. Co ciekawe, zarówno PTOK i PTD, w przeciwieństwie do NCCN, nie zalecają stosowania CE.

1.6.2. Leczenie chirurgiczne

Chirurgia jest uznawana aktualnie za podstawową metodę leczenia BCC. Technika chirurgiczną dającą świetne wyniki w postaci wysokich odsetków kontroli miejscowych i zalecaną przez NCCN, PTOK oraz PTD do leczenia BCC HRG jest mikrograficzna chirurgia Mohsa (*ang.* Mohs micrographic surgery, MMS) [41, 51, 61]. Jej twórcą był Frederic E. Mohs, chirurg ogólny, który w latach trzydziestych dwudziestego wieku opracował technikę usunięcia guza skóry umożliwiającą ocenę marginesu zdrowych tkanek w trzech wymiarach. Do dziś takie postępowanie zapewnia optymalną kontrolę histopatologiczną obrzeża usuniętej zmiany. Cały proces polega na sekwencji wyłuszczenia guza w celu redukcji objętości, a następnie wycięcia łoża z minimalnym marginesem klinicznie nieobjętej rakiem tkanki, która natychmiast poddawana jest specjalnemu mapowaniu oraz mrożeniu i badana jest pod mikroskopem w kierunku obecności ognisk mikroinwazji. W przypadku stwierdzenia występowania naciekania zdrowej tkanki poszerza się zakres zabiegu w kierunku występującego nacieku i ponownie bada pod mikroskopem, aż do uzyskania onkologicznie wolnych marginesów [4, 54, 67]. Według dwóch dość wiekowych metaanaliz opublikowanych w 1989 roku przez Rowe'a i wsp. obejmujących badania z przestrzeni ponad czterdziestu lat, ilość wznów miejscowych po 5 latach od MMS wynosiła dla pierwotnych i nawrotowych BCC odpowiednio tylko 1 i 5,6%, i była najwyższa spośród wszystkich analizowanych metod (CE, krioterapia, radioterapia i wycięcie chirurgiczne) [59, 68]. Procedura MMS jest trudna i czasochłonna, a przez to kosztowna [69]. Prawdopodobnie dlatego w Polsce nie jest ona refundowana i wykonuje się ją tylko w nielicznych ośrodkach prywatnych.

Metodą ogólnodostępną i najczęściej stosowaną w naszym kraju do leczenia BCC z obu grup ryzyka jest standardowe wycięcie chirurgiczne. Według zaleceń PTD, PTOK i NCCN

w LRG wskazane jest usunięcie całego guza z marginesem co najmniej 4 mm makroskopowo zdrowych tkanek i następową pooperacyjną oceną marginesów mikroskopowych (*ang.* postoperative margin assessment, POMA). Natomiast w HRG polskie rekomendacje zalecają usunięcie guza z marginesem co najmniej 10 mm (dopuszczając jednocześnie mniejsze marginesy w przypadku przewidywanych znaczących ubytków kosmetycznych, jednak margines wycięcia powinien być docelowo wolny od komórek nowotworowych w POMA). Także zalecenia NCCN zwracają uwagę na konieczność zwiększenia marginesu wycięcia w BCC HRG, jednak ze względu na dużą zmienność cech klinicznych, które mogą definiować guz wysokiego ryzyka, nie precyzują one dokładnie jak duży powinien być margines dla standardowego wycięcia chirurgicznego w tej grupie. Przy wyborze tej metody leczenia należy zawsze mieć na uwadze możliwość subklinicznego szerzenia się nowotworu [41, 51, 61].

Uzyskanie mikroskopowego marginesu wolnego od nacieku nowotworu (zabieg R0) ma kluczowe znaczenie dla skuteczności leczenia chirurgicznego. Metaanaliza przeglądowa literatury dotyczącej tego tematu pokazuje, że w przypadku, gdy takiego marginesu nie uda się uzyskać (zabieg R1), wówczas ilość wznów miejscowych wynosi średnio 27% (zakres 0 – 44%) [70]. Niestety, przy standardowym wycięciu chirurgicznym operacja z odpowiednim marginesem makroskopowym może być zabiegiem R1 (5% dla marginesów BCC LRG ≥ 4 mm), a nawet w przypadku zabiegu opisanego w badaniu histopatologicznym jako R0 istnieje pewne ryzyko wznowy ze względu na niedoskonały charakter badania POMA [71].

Wyższość metody oceny śródoperacyjnej wykonywanej podczas MMS nad metodą POMA w standardowym wycięciu chirurgicznym widoczna jest bardzo klarownie dzięki wynikom randomizowanego badania klinicznego porównującego ich skuteczność w dwóch grupach – pierwotnych BCC HRG skóry twarzy oraz wznów BCC w tej samej okolicy. W końcowej analizie odnotowano 10-letni odsetek nawrotów wynoszący 4,4% dla pierwotnego BCC leczonego MMS, w porównaniu do 12,2% ($p = 0.1$) po standardowym wycięciu chirurgicznym. W przypadku nawrotowego BCC 10-letnie wskaźniki wznowy wyniosły odpowiednio 3,9% i 13,5% ($p = 0,023$) po MMS i standardowym wycięciu. W badaniu tym uzyskany efekt estetyczny nie różnił się znacząco między metodami leczenia, jednak był on wyraźnie lepszy w grupie guzów leczonych pierwotnie ($p = 0,038$) [72, 73]. Również prace retrospektywne porównujące skuteczność standardowego wycięcia chirurgicznego dla zmian pierwotnych i wznów po wcześniejszym leczeniu wykazują istotne statystycznie różnice w leczeniu obu grup na zdecydowaną niekorzyść zmian nawrotowych, z odsetkiem niepowodzeń leczenia dochodzącym nawet do 20% w przypadku, gdy były one zlokalizowane w regionie głowy i szyi [74, 75].

1.6.3. Radioterapia

Radioterapia wykorzystuje promieniowanie jonizujące w leczeniu pacjentów z nowotworami złośliwymi i niektórymi chorobami nienowotworowymi. Celem radioterapii onkologicznej jest dostarczenie precyzyjnie odmierzonej dawki promieniowania do określonej objętości guza lub łoża pooperacyjnej przy jak najmniejszym możliwym uszkodzeniu otaczających tkanek zdrowych. Pozwala to na wyeliminowanie komórek nowotworowych o nieograniczonym potencjale dzielenia się, przy jednoczesnym zachowaniu funkcji obszaru leczonego i utrzymaniu wysokiej jakości życia.

W zależności od zastosowanego rodzaju promieniowania uszkodzenie komórek zachodzi w różnych proporcjach na podstawie dwóch głównych mechanizmów: bezpośredniego uszkodzenia struktur DNA komórki przez naładowaną cząsteczkę (dominuje w przypadku promieniowania cząsteczkowego o wysokim transferze energii) lub na drodze pośredniego uszkodzenia DNA poprzez wolne rodniki powstałe w wyniku jonizacji (radiolizy) wody pod wpływem promieniowania (ten efekt dominuje w przypadku promieniowania elektromagnetycznego). W wyniku tak powstałych uszkodzeń komórki tracą zdolność do nieograniczonych podziałów. Jednak zaraz po napromienianiu uszkodzone komórki nie wyglądają na morfologicznie zmienione, mogą kontynuować swoje funkcje, a nawet wykonać jeszcze kilka podziałów. Efekt radioterapii widoczny jest dopiero po pewnym czasie, gdy w chwili próby kolejnego podziału komórkowego następuje liza wszystkich komórek potomnych – czyli tak zwana śmierć mitotyczna komórki. Innym mechanizmem, który również występuje po przebytym napromienianiu, jest apoptoza, czyli zaprogramowana śmierć komórki [76, 77, 78].

W zależności od umieszczenia źródła promieniowania jonizującego w stosunku do pacjenta radioterapia dzieli się na teleterapię (*gr.* tele – daleko; źródło umieszczone jest w odległości od kilku do kilkuset centymetrów od chorego; *ang.* external beam radiotherapy, EBRT), w której promieniowanie fotonowe lub cząsteczkowe generowane jest w specjalnych urządzeniach terapeutycznych (akceleratorzy liniowe, gamma-, beta- i cyklotrony); oraz brachyterapię (*gr.* brachy – krótki, źródło umieszczone jest w bezpośrednim sąsiedztwie obszaru leczonego) wykorzystującą promieniowanie powstałe w wyniku rozpadu izotopów pierwiastków promieniotwórczych [79]. Podział brachyterapii (BT) ze względu na sposób umieszczenia izotopu, czas pozostawiania źródeł w obrębie tkanek oraz aktywność źródła, a także główne pierwiastki wykorzystywane w BT przedstawiono w Tabelach 8 i 9 (nie uwzględniono technik i pierwiastków aktualnie nie stosowanych). Natomiast podział

EBRT ze względu na stosowany rodzaj oraz energię promieniowania przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 8. Podział BT za profesorem Januszem Skowronkiem [80]

Ze względu na sposób umieszczenia źródła promieniowania			
1. Śródkankowa BT	2. Śródjamowa BT		
Stosowana w leczeniu nowotworów jamy ustnej, gardła, wargi, skóry, prącia, cewki moczowej, pęcherza moczowego, gruczołu krokowego, piersi, mózgu, mięsaków, trzustki, sromu.	a) Wewnątrznaczyniowa – leczenie nowotworów przełyku, oskrzela, dróg żółciowych.		
	b) Wewnątrznaczyniowa – leczenie nowotworów szyjki macicy, trzonu macicy.		
	c) Powierzchniowa – leczenie nowotworów skóry.		
Ze względu na czas pozostawiania źródeł w obrębie tkanek pacjenta.			
1. Stała (implanty stałe) – źródło promieniowania umieszczane jest w pacjencie „na zawsze”.	2. Czasowa – źródło umieszczane jest tymczasowo w pacjencie i usuwane po zakończonym napromienianiu.		
Ze względu na aktywność stosowanego źródła			
1. HDR	2. LDR	3. PDR	4. uLDR
High Dose Rate: BT wysokiej mocy dawki (> 12 Gy/h), wysoka aktywność źródła (10 Ci).	Low Dose Rate: BT niskiej mocy dawki (0,4-2 Gy/h), niska aktywność źródła (1-2 mCi).	Pulsed Dose Rate: BT pulsacyjna o niskiej mocy dawki (0,5-1 Gy/h), ale wyższej aktywności niż LDR (1 Ci).	Ultra Low Dose Rate: BT o bardzo niskiej mocy dawki (0,01-0,3 Gy/h).
Implantacje czasowe źródła wykonywane są z zastosowaniem systemu zdalnego ładowania źródła (ang. remote afterloading), napromienianie trwa od kilku do kilkunastu minut.	Źródła pod postacią drutów lub płytek. Implantacje czasowe, wykonywane ręcznie (większe narażenie personelu), trwające od kilkunastu godzin do kilku dni (mniejszy komfort pacjenta). Aktualnie stosowana w Polsce do leczenia nowotworów gałki ocznej (płytki rutenowe, jodowe)	Pozwala na skojarzenie korzystnych fizycznych właściwości BT HDR (lepsza optymalizacja rozkładu dawki w obszarze leczonym, zdalne ładowanie źródła) z pozytywnymi radiobiologicznymi cechami metody LDR (lepsza ochrona zdrowych tkanek).	W Polsce stosowana jedynie jako implanty stałe jodu w leczeniu raka prostaty.

Tabela 9. Najczęściej stosowane w BT izotopy pierwiastków promieniotwórczych [81]

Izotop promieniotwórczy	Metoda stosowania	Średnia energia promieniowania	Czas połowicznego rozpadu
Iryd ¹⁹²	PDR, HDR	0,397 MeV	73,8 dni
Kobalt ⁶⁰	HDR	1,25 MeV	5,26 lat
Cez ¹³⁷	LDR	0,662 MeV	30,3 lat
Jod ¹²⁵	implanty stałe	0,028 MeV	59,6 dni
Palad ¹⁰³	implanty stałe	0,022 MeV	17 dni
Ruten ¹⁰⁶	LDR	3,55 MeV	368 dni

Tabela 10. Podział EBRT [82]

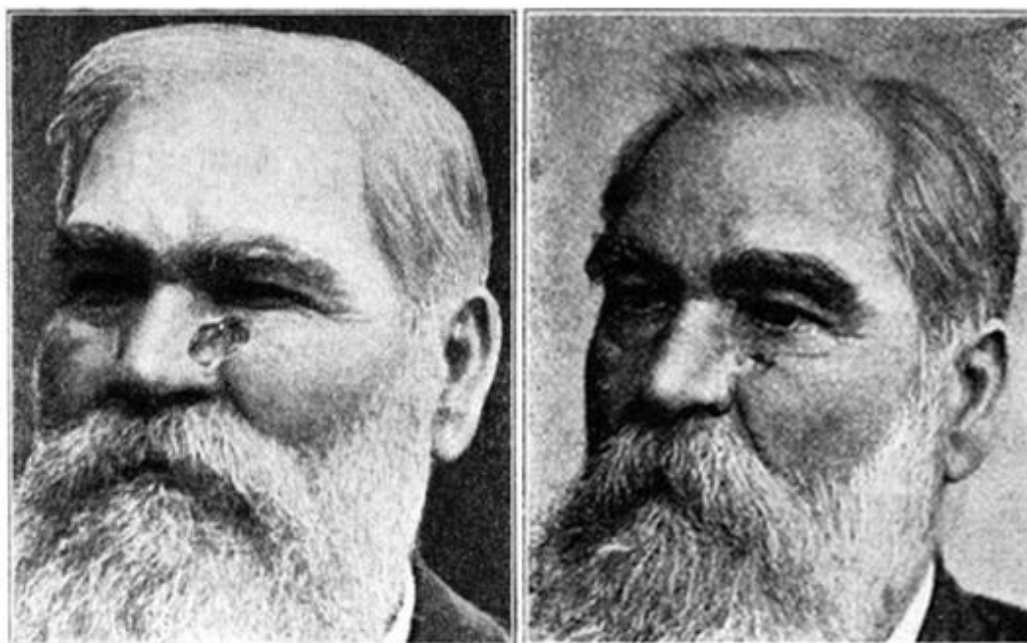
W zależności od rodzaju promieniowania	
<i>Elektromagnetyczne (fotonowe):</i>	<i>Cząsteczkowe (korpuskularne):</i>
- promieniowanie X	- elektrony
- promieniowanie gamma	- hadrony (neutrony, protony, ciężkie jony)
W zależności od energii promieniowania	
- konwencjonalne (ortowoltowe): energia rzędu 60 - 400 keV generowana przez aparaty rentgenowskie	- megawoltowe: energia rzędu 1 – 50 MeV generowana przez przyspieszacze liniowe, betatrony, cyklotrony lub izotop kobaltu (tzw. bomba kobaltowa)

EBRT w leczeniu BCC została zastosowana po raz pierwszy już niecałe 4 lata po odkryciu promieniowania X przez Wilhelma Roentgena. Dokładnie 4-ego lipca 1899 roku w Sztokholmie, Tor Stenbeck rozpoczął leczenie pacjentki z BCC okolicy czubka nosa, które trwało kilka miesięcy – łącznie zostało przeprowadzonych 99 zabiegów z użyciem promieniowania X, a pacjentka pozostała w remisji choroby przez kolejnych 30 lat (Zdjęcie 8) [83]. Z kolei BT po raz pierwszy w leczeniu BCC została zastosowana nieco ponad 4 lata od odkrycia radu przez Marię Skłodowską-Curie, Pierre’a Curie i André-Louis’a Debierne. Dwudziestego czwartego marca 1903 roku w Sankt Petersburgu, S.W. Goldberg i E.S. London

rozpoczęli leczenie 58-letniego biznesmena z rozpoznaniem BCC okolicy lewego skrzydełka nosa i kąta wewnętrznego oka. Terapia polegała na przykładaniu do guza pudełka z radem i trwała łącznie 7 godzin, jednak rozłożona była na 13 seansów w okresie 2,5 miesiąca. Dzięki tak przeprowadzonemu leczeniu uzyskali oni zarówno dobry efekt terapeutyczny, jak i kosmetyczny (Zdjęcie 9) [84] i zapisali się na kartach historii jako pierwsi badacze, którzy wykorzystali pierwiastek radu w leczeniu zmian nowotworowych [85].



Zdjęcie 8. A – pierwszy BCC leczony promieniowaniem rentgenowskim w 1899 roku przez Tora Stenbecka. B – stan po 30 latach. [83]



Zdjęcie 9. Stan pacjenta przed i po zakończeniu pierwszego leczenia BCC z użyciem radu przez S.W. Goldberga i E.S. Londona w 1903 roku [84]

Aktualnie radioterapia jest zalecana przez wspomniane wcześniej towarzystwa w leczeniu zarówno BCC LRG jak i HRG tylko w przypadku, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego (nieoperacyjność, przeciwwskazania internistyczne do zabiegu) lub gdy pacjent nie wyraża na nie zgody. Jednak zarówno NCCN jak i PTOK podnoszą, że w wielu przypadkach należy rozważyć radioterapię jako metodę pierwszego wyboru ze względu na możliwość zachowania funkcji oraz możliwy lepszy efekt kosmetyczny, zwłaszcza gdy guzy położone są w obszarze anatomicznym głowy i szyi. Niejednokrotnie zdarza się, że zabiegi chirurgiczne w tym regionie mogą prowadzić do znacznych defektów zarówno estetycznych, jak i funkcjonalnych. W tym miejscu należy wspomnieć, że ww. wytyczne w zakresie stosowanych dawek, jak i schematów frakcjonowania oraz konkretnych wskazań, dotyczą praktycznie tylko EBRT. BT zasłużyła w nich tylko na niewielką wzmiankę - według PTOK może być stosowana u wyselekcjonowanych pacjentów z powierzchniowymi guzami w stopniu zaawansowania T₁ oraz po nieradykalnych zabiegach. Natomiast według NCCN powinno się ją rozważać tylko w „wysoce wybranych” przypadkach BCC, z kolei PTD o BT nie wypowiada się wcale [41, 51, 61]. W tym miejscu należy nadmienić, że najnowsze wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (*ang.* American Society for Radiation Oncology, ASTRO) stawiają BT na równi z EBRT w leczeniu BCC i SCC [86], co podkreślają również aktualizowane rekomendacje europejskich (*ang.* The Groupe Européen de Curiethérapie and the European Society for Radiotherapy, GEC-ESTRO) i amerykańskich (*ang.* American Brachytherapy Society, ABS) towarzystw brachyterapii [87, 88].

Wydaje się, że pierwszeństwo leczenia operacyjnego nad radioterapią spowodowane jest wynikami jak dotąd jedyne przeprowadzonego prospektywnego badania randomizowanego porównującego obie te metody w leczeniu pierwotnych BCC skóry twarzy o maksymalnym wymiarze do 4 cm, opublikowanego ponad dwadzieścia lat temu. Wykazano w nim, że prognozowany 4-letni wskaźnik wznów miejscowych był niższy po zastosowaniu standardowego wycięcia z POMA niż po zastosowaniu radioterapii i wynosił odpowiednio 0,7% i 7,5%, a uzyskane efekty kosmetyczne były lepsze w grupie leczonej chirurgicznie [89].

Natomiast zdecydowana większość prac retrospektywnych opisujących leczenie zarówno metodą EBRT, jak i BT najczęściej dotyczyła heterogennych grup chorych leczonych z rozpoznaniem zarówno SCC jak i BCC. W wykonanej przez Zaorsky'ego i wsp. metaanalizie przeglądowej tych badań wykazano, że skuteczność w zakresie 1-roczonej kontroli miejscowej wynosiła powyżej 93% dla obu metod, z niewielką przewagą lepszych efektów kosmetycznych w przypadku BT [90]. Podobne wyniki zbiorcze obu metod, jednak z dłuższymi okresami

obserwacji, zaprezentowali Van Limbergen i Mazzeron w rozdziale dotyczącym nowotworów skóry jednej z najpopularniejszych książek w temacie BT – skuteczność miejscowa BT dla pierwotnych guzów T₁ – T₂ okolicy skóry twarzy wynosiła powyżej 95%, dla EBRT powyżej 93%, a efekty kosmetyczne obu metod zostały uznane za porównywalne. Natomiast w przypadku wznów po przebytych leczeniu chirurgicznym odsetek kontroli miejscowych w dwóch cytowanych przez nich doniesieniach spadał do poziomu 80% dla EBRT i 87% dla BT [91, 92, 93].

Jednak zbiorcze przedstawianie wyników leczenia dotyczących dwóch zupełnie różnych pod względem biologicznym nowotworów, jakimi są SCC i BCC, powoduje brak ich przejrzystości, zwłaszcza w dziedzinie radioterapii, ponieważ już w latach 80-tych XX wieku udowodniono większą promieniowrażliwość BCC w porównaniu do SCC [94, 95].

W nielicznych doniesieniach retrospektywnych dotyczących samodzielnej EBRT w leczeniu wyłącznie zmian o charakterze BCC 5-letnie ryzyko niepowodzenia miejscowego w leczeniu zmian pierwotnych wynosiło od 7,4 do 15,8% [96, 97]. Co ciekawe, druga z cytowanych prac autorstwa Silvermana i wsp. jest jedyną pracą bezpośrednio porównującą efekt EBRT u dużej grupy chorych leczonych z powodu zmian pierwotnych (u 861 pacjentów) i wtórnych (u 211 pacjentów) zlokalizowanych na skórze całego ciała, a jej wyniki pokazują statystycznie nieistotną różnicę między ilością wznów w obu grupach (odpowiednio 7,4% i 9,5 %; $p = 0,552$) [94]. Z kolei w innej pracy retrospektywnej dotyczącej tylko i wyłącznie wznów BCC, Wilder i wsp. zaobserwowali w prezentowanej grupie leczonych 61 zmian, że kontrola miejscowa była gorsza w przypadku guzów zlokalizowanych w rejonie głowy i szyi i wynosiła 88% w porównaniu do 93% w pozostałych lokalizacjach [98].

W jedynej retrospektywnej pracy dotyczącej BT HDR w leczeniu wyłącznie pierwotnych BCC skóry całego ciała Tormo i wsp. uzyskali świetne wyniki w postaci kontroli miejscowej 98% z 45 leczonych zmian przy medianie obserwacji wynoszącej 47 miesięcy [99].

Autorowi tej rozprawy nie udało się zidentyfikować w dostępnej literaturze żadnej pracy dotyczącej samodzielnej BT w leczeniu wyłącznie BCC o charakterze nawrotowym.

1.6.4. Leczenie systemowe

W przypadku miejscowo zaawansowanego BCC zdecydowana większość guzów może być z powodzeniem leczona metodami przedstawionymi wcześniej w tym rozdziale, zwłaszcza chirurgią i radioterapią. Jeśli jednak obie te metody są przeciwwskazane lub niemożliwe do

przeprowadzenia, a także gdy po operacji i/lub radioterapii utrzymuje się guz resztkowy lub dochodzi do wznowy miejscowej, a kolejne zabiegi chirurgiczne i radioterapia są przeciwwskazane lub niemożliwe, wówczas po przeprowadzeniu multidyscyplinarnej dyskusji na temat danego chorego należy rozważyć włączenie terapii systemowej z użyciem inhibitora SHH. Aktualnie w Polsce w ramach programu lekowego stosowany jest wismodegib w dawce 150 mg. Jego skuteczność u pacjentów z powyższymi wskazaniami mierzona odsetkiem obiektywnych odpowiedzi w jednym z badań klinicznych wynosiła niebagatelne 47,6% z 22% odsetkiem odpowiedzi całkowitych, co daje nadzieję na znaczną poprawę jakości i komfortu życia w tej grupie chorych [41, 46, 100].

2. Cele pracy

Wcześniej wspomniane luki w literaturze dotyczącej BT w leczeniu BCC regionu głowy i szyi stanowiły bodziec do wyznaczenia następujących celów pracy doktorskiej:

- 1) Ocena skuteczności kontaktowej BT HDR w leczeniu pierwotnych BCC regionu głowy i szyi.
- 2) Ocena skuteczności kontaktowej BT HDR w leczeniu wznów BCC regionu głowy i szyi, które wystąpiły po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym.
- 3) Porównanie skuteczności kontaktowej BT HDR między obiema grupami.
- 4) Próba określenia czynników klinicznych predysponujących do niepowodzenia leczenia.
- 5) Ocena i analiza porównawcza występowania powikłań wczesnych oraz późnych w obu grupach.

3. Materiał i metodyka

Przedstawiana rozprawa doktorska jest pracą retrospektywną przeprowadzoną w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu w oparciu o dane pacjentów pozyskane z historii chorób w formie elektronicznej. Leczenie wszystkich chorych zostało przeprowadzone zgodnie z procedurą przyjętą i stosowaną w Zakładzie Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii. Niniejsze badanie nie jest eksperymentem medycznym i nie wymagało zgody komisji bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, co potwierdzone zostało decyzją jej Przewodniczącego z dnia 16.01.2019.

3.1. Materiał kliniczny

Od marca 2012 roku do lutego 2017 roku w Zakładzie Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu leczonych było łącznie 510 pacjentów z różnymi nowotworami skóry za pomocą wielu technik i schematów brachyterapii. Na potrzeby tego badania ustalono cztery kryteria włączenia chorych do dalszej analizy:

- 1) Potwierdzony w badaniu histopatologicznym BCC.
- 2) Lokalizacja guza w regionie anatomicznym głowy i szyi.
- 3) Przeprowadzone leczenie radykalne z użyciem kontaktowej BT HDR w planowaniu dwuwymiarowym (*ang.* two-dimensional, 2D) z użyciem schematu frakcjonowania 10 x 5 Gy.
- 4) Minimalny okres obserwacji wynoszący 12 miesięcy od zakończenia leczenia.

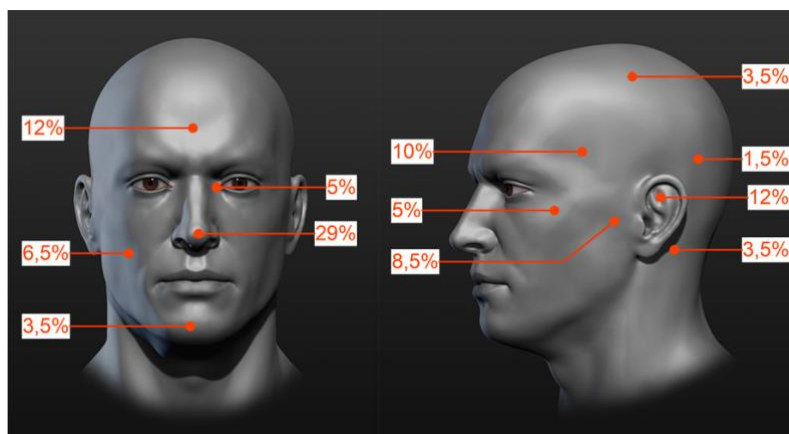
Na podstawie przyjętych kryteriów analizą objęto grupę 90 pacjentów, u których leczono łącznie 102 guzy BCC w stopniu zaawansowania klinicznego T₁₋₂N₀M₀. Wszyscy chorzy z tej grupy skierowani byli do Zakładu Brachyterapii w celu leczenia przez lekarzy dermatologów, chirurgów onkologicznych lub laryngologów oraz wyrazili pisemną zgodę na proponowane leczenie po wcześniejszej rozmowie z lekarzem prowadzącym.

Następnie dokonano podziału pacjentów i guzów na dwie podgrupy – leczonych pierwotnie BT HDR i leczonych tą metodą z powodu wznowy miejscowej po wcześniejszym standardowym wycięciu chirurgicznym (dwóch pacjentów znalazło się w obu grupach ze względu na jednoczesowe leczenie zmian pierwotnych i wtórnych). W tym miejscu należy

wspomnieć o jednym ważnym ograniczeniu tego retrospektywnego badania. Ze względu na występujące w znakomitej większości skąpe opisy raportów histopatologicznych wycinków pobranych z guzów w obu grupach, zawierające jedynie sformułowanie „carcinoma basocellulare”, w dalszej analizie nie uwzględniono występowania podtypów histologicznych BCC.

3.2. Grupa leczenia pierwotnego

W grupie leczenia pierwotnego znalazło się 59 guzów występujących u 50 pacjentów. Spośród nich 43 chorych poddanych zostało terapii jednego guza, u 2 pacjentów leczone były jednocześnie trzy, a u pozostałych 5 dwa guzy. Grupa składała się z 24 kobiet i 26 mężczyzn, u których leczono odpowiednio 25 i 34 zmiany nowotworowe. Średni wiek pacjenta w momencie rozpoczęcia BT wynosił 72,8 lat (mediana 72,9; zakres 47,8 – 89,9 lat). Stopień miejscowego zaawansowania klinicznego guzów wg klasyfikacji TNM dla raków skóry regionu głowy i szyi wynosił T₁ w 47 (79,7%) i T₂ w 12 (20,3%) przypadkach. Umieszczenie guzów w 71,2% dotyczyło lokalizacji H, podczas gdy pozostała część (28,8%) znajdowała się w lokalizacji M. Ze względu na rozmiary oraz lokalizację 100% guzów należało do grupy wysokiego ryzyka wznowy wg NCCN. Procentowy rozkład guzów w szczegółowych lokalizacjach anatomicznych został przedstawiony na Rycinie 7.

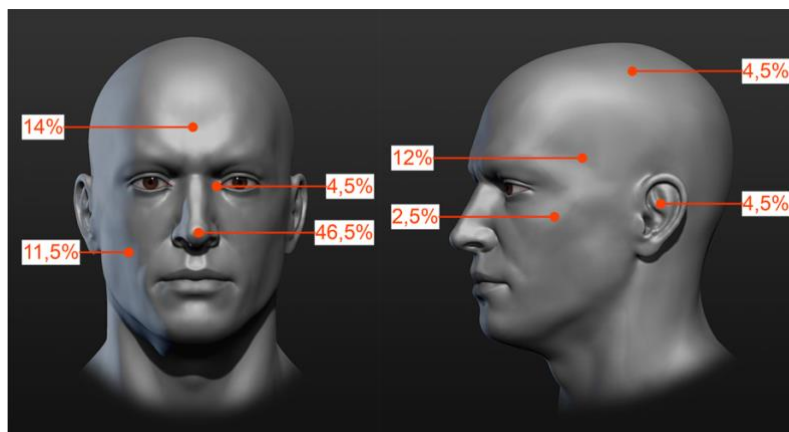


Rycina 7. Procentowy rozkład guzów leczonych pierwotnie BT HDR. Wyszczególnione okolice: skroniowa, ciemieniowa, czołowa, potyliczna, małżowiny usznej, przeduszna, zauszna, policzkowa, jarzmowa, bródkowa, nos i kąt wewnętrzny oka (do wykonania ryciny wykorzystano model anatomiczny stworzony przez Stefana Polstera, dostępny na stronie <https://www.artstation.com/artwork/X28Y1l>)

3.3. Grupa leczenia wznów po wcześniejszym zabiegu chirurgicznym

W grupie leczenia wznów po wcześniejszym zabiegu chirurgicznym znalazły się 43 guzy występujące u 42 pacjentów. Czterdziestu jeden chorych poddanych zostało terapii jednego guza, natomiast u jednego pacjenta leczono jednocześnie dwa guzy. Grupa składała się z 24 kobiet i 18 mężczyzn, u których leczono odpowiednio 24 i 19 zmian nowotworowych. Średni wiek pacjenta w momencie rozpoczęcia BT wynosił 70 lat (mediana 72,9; zakres 32,9– 89,9 lat).

Stopień miejscowego zaawansowania klinicznego guzów wg klasyfikacji TNM dla raków skóry regionu głowy i szyi wynosił T₁ w 35 (81,4%) i T₂ w 8 (18,6%) przypadkach. Umieszczenie guzów w 67,4% dotyczyło lokalizacji H, podczas gdy pozostała część (32,6%) znajdowała się w lokalizacji M. Również w tej grupie 100% leczonych zmian należało do grupy wysokiego ryzyka wznowy wg NCCN, ponieważ wszystkie miały charakter nawrotowy. Procentowy rozkład guzów w szczegółowych lokalizacjach anatomicznych został przedstawiony na Rycinie 8.



Rycina 8. Procentowy rozkład guzów leczonych BT HDR z powodu wznowy miejscowej po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym. Wyszczególnione okolice: skroniowa, ciemieniowa, czołowa, małżowiny usznej, policzkowa, jarzmowa, nos i kąt wewnętrzny oka (do wykonania ryciny wykorzystano model anatomiczny stworzony przez Stefana Polstera, dostępny na stronie <https://www.artstation.com/artwork/X28Yl>)

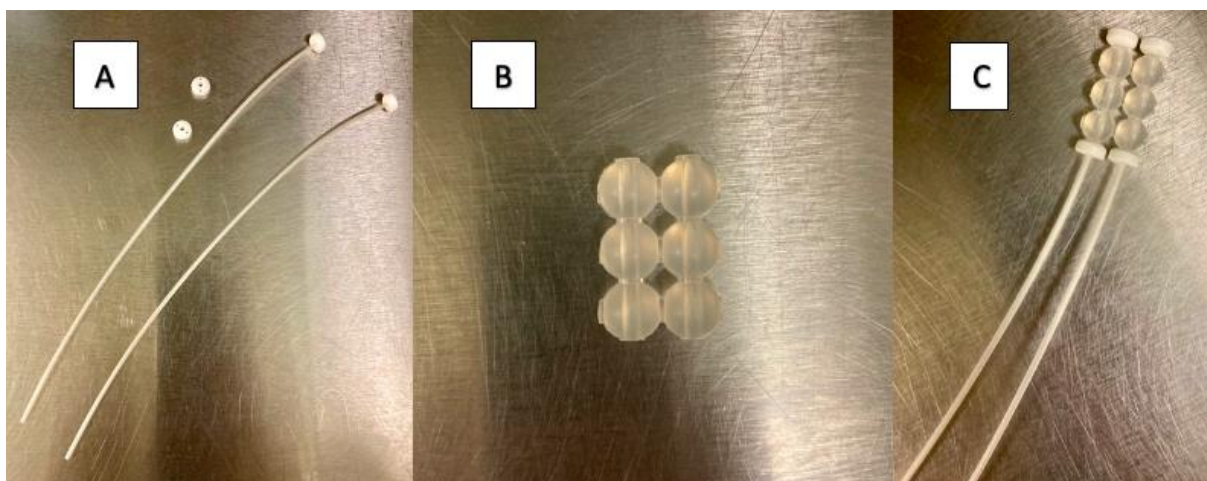
3.4. Procedura kontaktowej brachyterapii HDR 2D

Leczenie przeprowadzono z użyciem aparatu microSelectron HDR (Nucletron, ELEKTA Company, ELEKTA AB, Stockholm, Szwecja) z systemem zdalnego ładowania zaopatrzonym w źródło kroczące irydu-192 o nominalnej aktywności 10 Ci (Zdjęcie 10). Wszystkie guzy leczone były metodą kontaktową za pomocą aplikatorów typu Freiburg-Flap połączonych z elastycznymi aplikatorami śródkankowymi typu single-leader (Zdjęcie 11). Rekonstrukcja aplikacji i obliczenia rozkładów dawki wykonywane były z zastosowaniem oprogramowania Oncentra Brachy firmy Nucletron.

W terapii wszystkich zmian użyto planowania dwuwymiarowego. W pierwszym etapie takiego planowania lekarz na podstawie badania przedmiotowego oraz za pomocą dostępnych badań obrazowych, określał położenie i wymiary zmiany nowotworowej. Następnie dobierano rozmiar aplikatora typu Freiburg-Flap w taki sposób, aby aplikator pokrywał zmianę z co najmniej 5 mm marginesem z każdej ze stron na powierzchni skóry i wprowadzano aplikatory single-leader w odpowiednie kanały aplikatora Freiburg-Flap. W taki sposób wykonany aplikator indywidualny można było później podłączyć do aparatu terapeutycznego i zapewnić bezpieczne wprowadzenie źródła kroczącego.

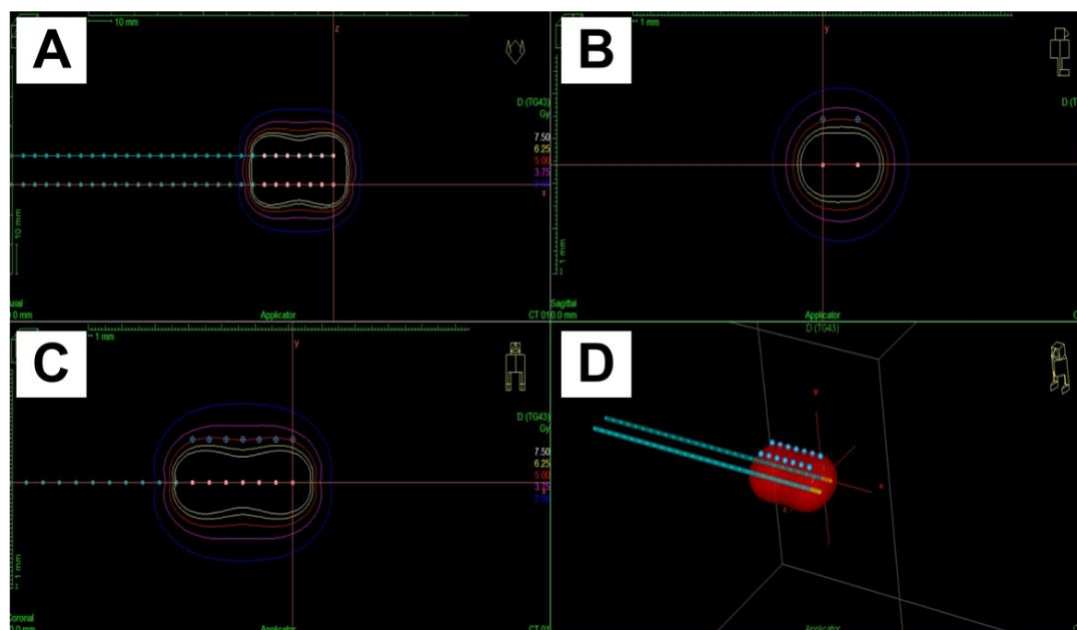


Zdjęcie 10. Aparat microSelectron HDR zawierający kroczące źródło irydu-192
(fotografia własna)



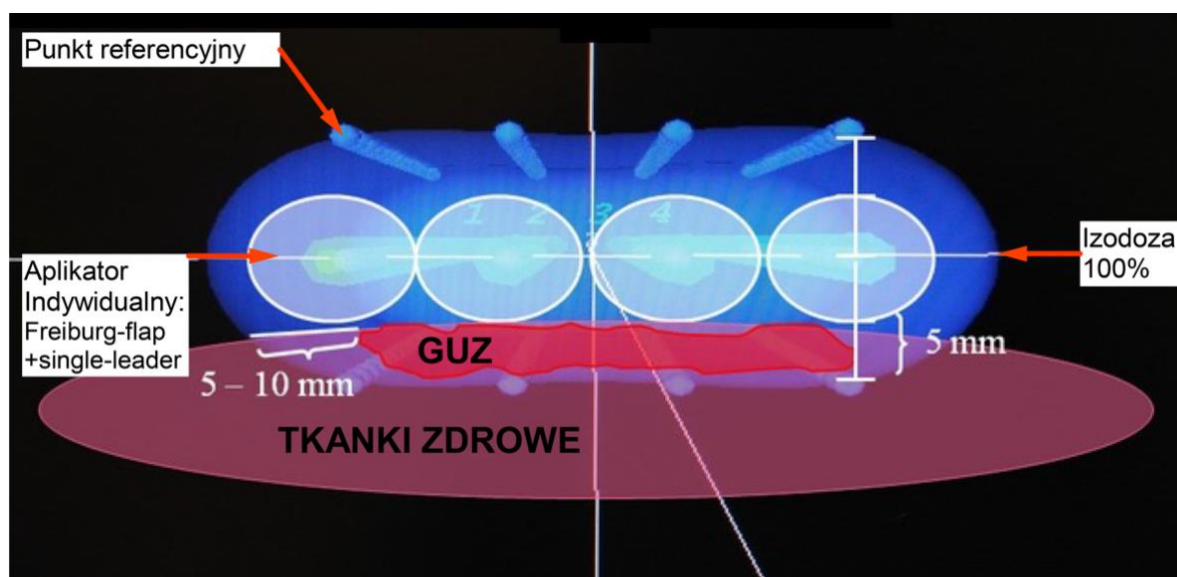
Zdjęcie 11. A – dwa aplikatory typu single-leader z guzikami mocującymi; B – aplikator typu Freiburg-Flap o wymiarach 2 x 3 cm; C – przykładowy aplikator indywidualny złożony z ww. typów aplikatorów; (fotografie własne)

W kolejnym etapie, bez wykonywania badań obrazowych, tworzone fizyczne plany leczenia. Przygotowanie planu leczenia wymagało ścisłej współpracy fizyka medycznego oraz lekarza prowadzącego. W systemie planowania leczenia wstawiano w wirtualnym fantomie równoległe katetery w liczbie odpowiadającej kanałom w przygotowanym aplikatorze, oddalone od siebie o 1 cm. Następnie aktywowano pozycje postoju źródła znajdujące się nad zmianą wraz z marginesem. Standardowo przyjęto skok źródła o długości 5 mm. Następnie tworzone były punkty typu „osiowego” w odległości 10 mm od każdej aktywnej pozycji postoju źródła w płaszczyźnie równoległej do aplikatora. Rozkład dawki był normalizowany na te punkty, a następnie wykonywano optymalizację na punkty z opcją odległościową, podczas gdy gradient czasów postoju źródła przyjmowany był na poziomie 0.3 (Rycina 9). Izodoza 100% w tego typu planie znajduje się 5 mm pod powierzchnią skóry i przecina powierzchnię skóry pacjenta w odległości 3 - 5 mm od aplikatora (Rycina 10). W toku planowania 2D należy pamiętać, że w przypadku przykładania aplikatora do nierównej powierzchni wypukłego guza lub do wypukłej czy nierównej powierzchni okolicy anatomicznej może dojść do przesunięcia izodozy referencyjnej (co, w zależności od odkształcenia, może powodować zwiększenie lub zmniejszenie penetracji dawki na głębokość). Jednak objętość leczona zależy w głównej mierze od powierzchni guza i otaczającego go marginesu tkanek zdrowych, które w przypadku tego badania ściśle były definiowane za pomocą cechy T.



Rycina 9. Rekonstrukcja aplikatorów oraz planowanie leczenia w systemie Oncentra Brachy:

A – widok od góry; B – widok od przodu; C – widok od boku; D - Prezentacja 3D z przestrzennym przedstawieniem izodozy 100% (materiał własny)



Rycina 10. Schematyczne przedstawienie dopasowania aplikatora do leczonego guza skóry pozwalające na objęcie go leczącą izodozą 100% wraz z co najmniej 5 mm marginesem tkanek zdrowych; widok od przodu (schemat zmodyfikowany za zgodą autora – dr. n. med. Adama Chichęła).

Planowana dawka fizyczna we wszystkich przypadkach była jednakowa i wynosiła 50 Gy w 10 frakcjach po 5 Gy (podawanych dzień po dniu, od poniedziałku do piątku). W celu późniejszego porównania prezentowanego schematu z innymi obecnymi w literaturze sposobami frakcjonowania radioterapii dokonano kalkulacji dawek fizycznych na dawki efektywne biologicznie (*ang.* biologically effective dose – BED) zarówno dla komórek BCC i odczynów wczesnych ($\alpha/\beta = 10$ Gy) oraz dla odczynów skórnych późnych ($\alpha/\beta = 3$ Gy). Do przeliczeń użyto przedstawionego poniżej wzoru 1. Ze względu na krótkie OTTs (< 28 dni) oraz brak danych w literaturze dotyczącej BCC w obliczeniach nie uwzględniano czynnika repulacji komórek nowotworowych [101, 102].

Wzór 1. Wzór użyty w celu obliczenia dawek efektywnych biologicznie na podstawie modelu liniowo-kwadratowego [101]

$$\text{BED} = nd [1 + d/(\alpha/\beta)]$$

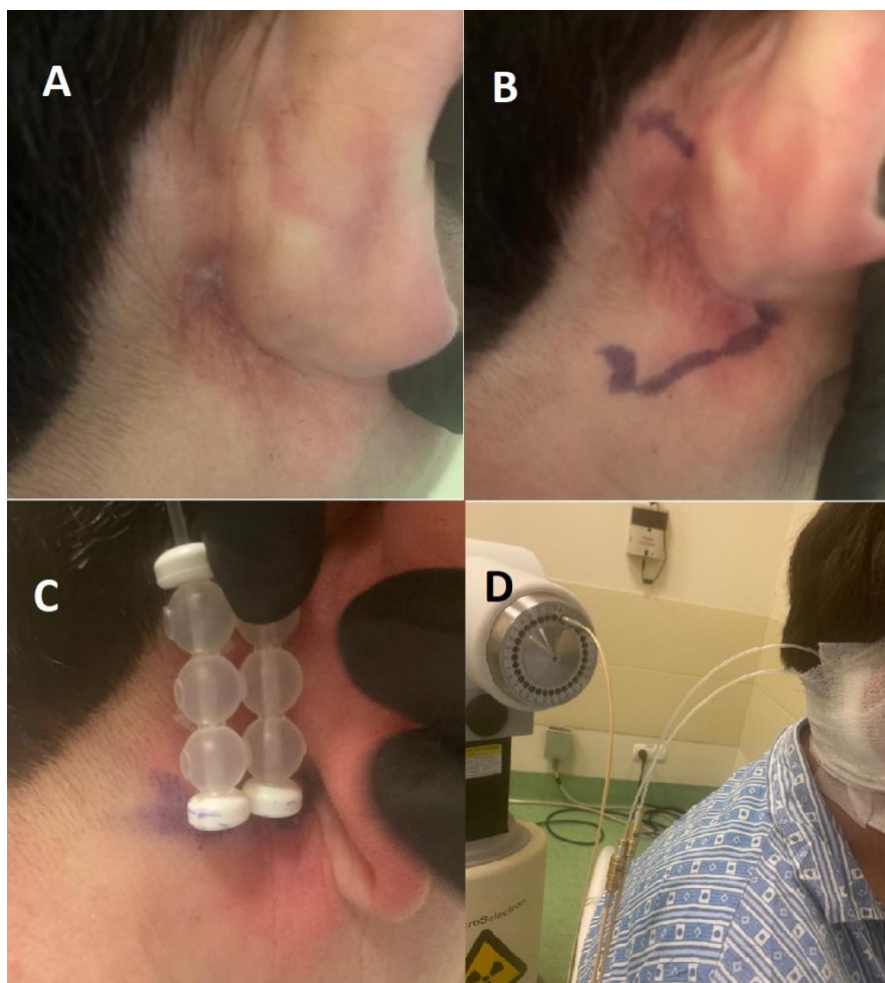
n – liczba frakcji

d – dawka frakcyjna

α – współczynniki określający śmierć komórek w wyniku przejścia jednego kwantu promieniowania

β – współczynniki określający śmierć komórek w wyniku przejścia wielu kwantów promieniowania

Po akceptacji planu leczenia przez dwóch lekarzy specjalistów radioterapii onkologicznej oraz dwóch fizyków medycznych pacjent umieszczany był w bunkrze terapeutycznym. Tam lekarz wraz z pielęgniarką przykładął wcześniej wykonany aplikator indywidualny w okolicy guza i umocowywał w wyznaczonym miejscu za pomocą plastra medycznego. W tym momencie zaznaczano jego umiejscowienie na skórze przy użyciu dedykowanego do tego flamastra w celu zapewnienia późniejszej odtwarzalności aplikacji. Zakładano również podwójne osłony ołowiane na powieki oczu, aby zminimalizować penetrację promieniowania w głąb soczewek. Następnie podłączano aplikator do aparatu HDR i po opuszczeniu bunkra przez personel medyczny realizowano plan leczenia przy użyciu systemu zdalnego sterowania. Pozostałe frakcje leczenia miały być realizowane z tego samego planu leczenia i za pomocą tego samego aplikatora w kolejne dni robocze. Proces założenia i podłączenia aplikatora został schematycznie przedstawiony na Zdjęciu 12.



Zdjęcie 12. A - guz okolicy zausznej przed leczeniem; B – oznaczenie flamastrem po dopasowaniu aplikatora; C – przyłożenie aplikatora; D – ufiksowany aplikator podłączony do aparatu microSelectron (materiał własny).

3.5. Obserwacja po leczeniu

Po zakończeniu terapii wszyscy pacjenci otrzymywali zalecenie stosowania maści recepturowej z neomycyną i witaminą A w razie pojawienia się ostrego odczynu popromiennego w postaci złuszczenia naskórka na wilgotno.

Pierwsze badanie po leczeniu odbywało się 4 – 5 tygodni od zakończenia brachyterapii, kolejne kontrole w odstępach 2 – 6 miesięcy. Wszystkie wizyty kontrolne odbywały się w Poradni Zakładu Brachyterapii.

Na pierwszej kontroli podczas badania przedmiotowego oceniane były popromienne odczyny wczesne ze strony skóry, natomiast na kolejnych kontrolach oceniana była kontrola

miejscowa oraz odczyny popromienne późne. Toksyczność leczenia oceniana była wg skali EORTC-RTOG [103], którą przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11. Skala oceny toksyczności radioterapii ze strony skóry wg EORTC-RTOG [103] (tłumaczenie własne)

Toksyczność wczesna	Toksyczność późna
G0 – brak zmian	G0 - brak zmian
G1 – nieznaczny lub matowy rumień, złuszczenie naskórka na sucho, depilacja	G1 – niewielki zanik, zaburzenia pigmentacji, częściowa depilacja
G2 – rumień, umiarkowany obrzęk, złuszczenie naskórka na wilgotno	G2 – zanik wysepkowy, umiarkowane teleangiektazje, całkowita depilacja
G3 – znaczny obrzęk, zlewne złuszczenie naskórka na wilgotno	G3 – zanik znacznego stopnia, rozległe teleangiektazje
G4 – krwawienie, owrzodzenie, martwica	G4 – owrzodzenie, martwica
G5 – śmierć	G5 – śmierć

G – stopień (*ang.* grade)

3.6. Gromadzenie danych i analiza statystyczna

Wszystkie dane dotyczące pacjentów i guzów zostały zgromadzone przy użyciu arkuszy kalkulacyjnych programu Microsoft Excel®. Wszystkie analizy statystyczne wykonane na potrzeby tej rozprawy przeprowadzono w programie Statistica 12.0 PL (Statsoft®). Dodatkowo w jednym przypadku konieczne było zastosowanie testu Fisher-Freeman-Halton, który przeprowadzony został dzięki użyciu programu Cytel Studio Version 9.0 (Cytel Inc.). We wszystkich wykonanych analizach ustalony został poziom istotności statystycznej dla wartości $p < 0,05$.

4. Wyniki

4.1. Grupa leczenia pierwotnego

Mediana całkowitego czasu leczenia (*ang.* overall treatment time, OTT) 59 guzów w tej grupie wyniosła 11 dni. W dwóch przypadkach doszło do wydłużenia OTT do 13 dni ze względu na wystąpienie dnia wolnego od pracy w trakcie dwóch tygodni zaplanowanego leczenia, a w jednym przypadku leczenie trwało 15 dni z powodu wystąpienia u pacjenta ostrej infekcji górnych dróg oddechowych. Natomiast u jednej pacjentki leczonej z powodu guza nosa OTT wyniósł 18 dni. Wydłużenie czasu leczenia spowodowane było wystąpieniem nasilonego ostrego odczynu popromiennego, co wymusiło podawanie ostatnich frakcji leczenia w odstępach dwudniowych oraz zakończenie terapii na niepełnej dawce wynoszącej 45 Gy. W pozostałych przypadkach leczone guzy otrzymały pełną zaplanowaną dawkę.

Wyliczone BED dla guzów i odczynów wczesnych wynosiły 75 Gy w 58 przypadkach, a w jednym opisanym przypadku 67,5 Gy. Wartości BED dla odczynów późnych wynosiły odpowiednio 133,3 i 120 Gy.

Całkowity okres obserwacji od zakończenia leczenia do ostatniej udokumentowanej wizyty kontrolnej wynosił w tej grupie średnio 43,7 miesiąca (mediana 41,4; zakres 13,8 – 79,2).

4.2. Grupa leczenia wznów po wcześniejszym zabiegu chirurgicznym

Mediana OTT w tej grupie wynosiła 11 dni. Ze względu na wystąpienie dnia wolnego od pracy w trakcie dwóch tygodni zaplanowanego leczenia, w trzech przypadkach doszło do wydłużenia OTT do 13 dni, natomiast z tego samego powodu w czterech przypadkach podjęto decyzję o podaniu 2 frakcji jednego dnia w odstępie 6 godzin, co skróciło OTT do 10 dni. W tej grupie wszyscy pacjenci otrzymali zaplanowaną dawkę leczenia.

Wyliczone BED dla guzów i odczynów wczesnych wynosiły 75 Gy, natomiast wyliczone BED dla odczynów późnych 133,3 Gy.

Całkowity okres obserwacji od zakończenia leczenia do ostatniej udokumentowanej wizyty kontrolnej wynosił w tej grupie średnio 43,5 miesiąca (mediana 43,5; zakres 12,9 – 76,6).

4.3. Ocena porównawcza obu grup

Przedstawione parametry obu grup poddano statystycznej analizie porównawczej (nie wykonano porównywania dawek fizycznych oraz BED, ponieważ były one takie same dla wszystkich guzów z jednym wyjątkiem). W celu zestawienia danych występujących w skalach interwałowych użyto nieparametrycznego testu Manna-Whitneya, natomiast do porównania danych występujących w skalach nominalnych użyto testu Chi-kwadrat Pearsona. Między obiema grupami nie znaleziono istotnych statystycznie różnic, co wskazuje na ich wysokie podobieństwo w zakresie przedstawionych danych. Uzyskane wyniki przedstawiono zbiorczo w Tabeli 12.

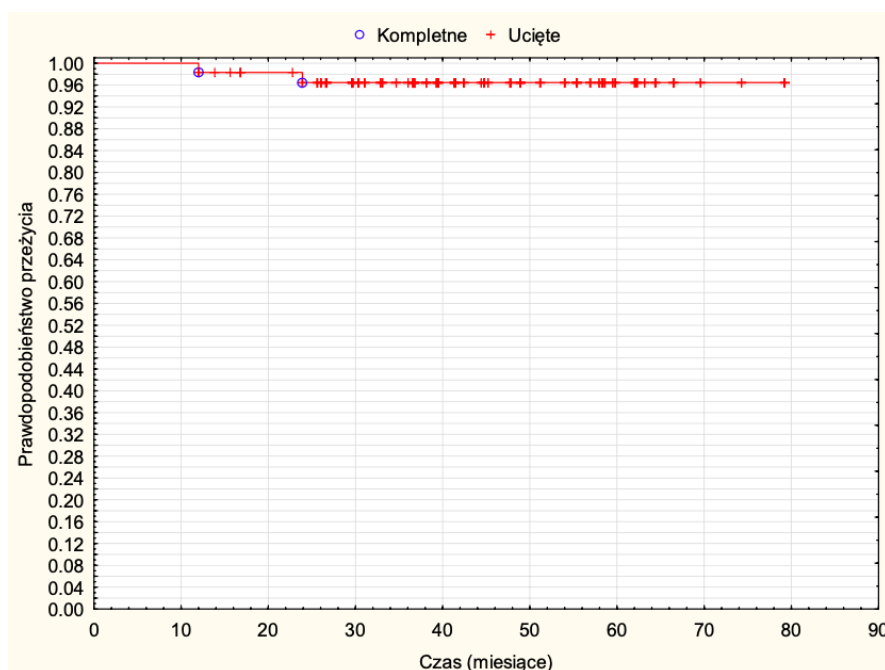
Tabela 12. Statystyczna analiza porównawcza badanych grup

	Grupa pierwotna			Grupa wznów po chirurgii			poziom p
	N	średnia +/- SD	mediana	N	średnia +/- SD	mediana	
Wiek (lata)	59	72,8 +/- 9,1	72,9	43	70 +/- 12,5	72,9	0,43*
Całkowity czas leczenia (dni)	59	11,25 +/- 1,09	11	43	11,05 +/- 0,62	11	0,17*
Całkowity okres obserwacji (miesiące)	59	43,7 +/- 15,3	41,4	43	43,5 +/- 16,9	43,5	0,96*
Płeć							
K		25			24		0,18**
M		34			19		
TNM							
T ₁		47			35		0,83**
T ₂		12			8		
Lokalizacja							
M		17			14		0,68**
H		42			29		
Lokalizacje szczegółowe	Przedstawiono na Rycinie 7.			Przedstawiono na Rycinie 8.			0,34**

*użyto testu Manna-Whitneya; **użyto testu Chi-kwadrat Pearsona

4.4. Efektywność leczenia pierwotnych BCC regionu głowy i szyi

W celu określenia przewidywanych długości przeżycia wolnego od wznowy BCC po przebytych leczeniu wykorzystano estymator Kaplana-Meiera. Ustalone przy jego pomocy prognozowane 3- i 5-letnie okresy przeżycia wolne od wznowy wyniosły w obu przypadkach 96,4 %. Krzywą przeżycia wolnego od wznowy przedstawiono na Rycinie 11.



Rycina 11. Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający krzywą przeżycia wolnego od wznowy w grupie leczenia pierwotnego.

W czasie prowadzonego okresu obserwacji w grupie badanej wystąpiły wyłącznie dwie wznowy miejscowe u dwóch pacjentów leczonych z powodu pojedynczych zmian (2/59, 3,39 %).

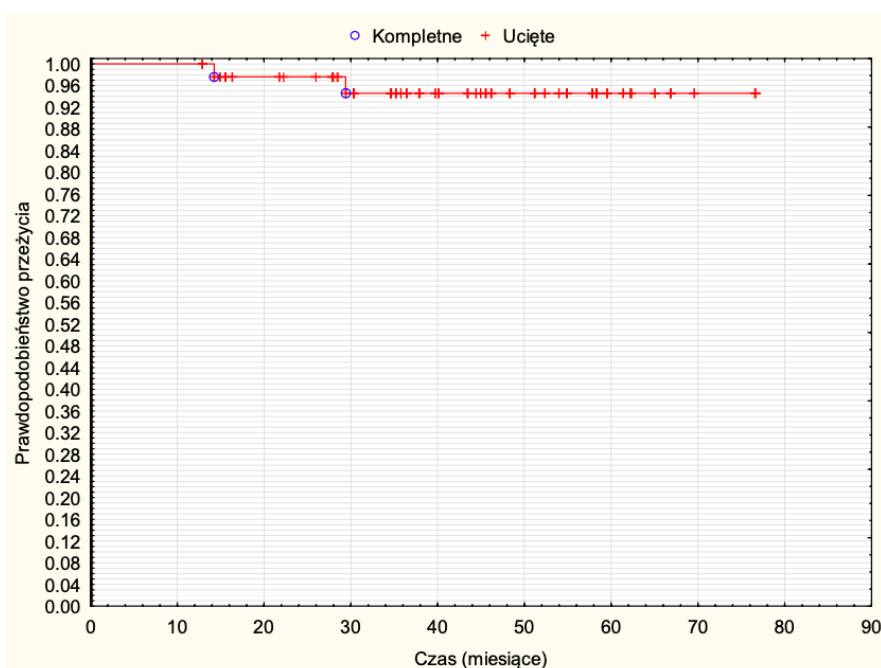
Pierwsza z nich wystąpiła u pacjenta 12 miesięcy po leczeniu guza T₁ małżowiny usznej – wznowa zajmowała łódkę małżowiny i naciekała chrząstkę. Została ona usunięta metodą standardowego wycięcia chirurgicznego z plastyką płatem przesuniętym i mimo braku radykalności tego zabiegu (jeden z marginesów odcięcia zajęty był przez nowotwór) w kolejnych czterech latach, aż do ostatniej obserwacji nie odnotowano kolejnej wznowy choroby.

Druga z odnotowanych wznów wystąpiła 24 miesiące po zakończonej BT u pacjenta leczonego z powodu guza T₂ okolicy przedusznej. W tym przypadku zmiana penetrowała

w kierunku chrząstki skrawka małżowiny usznej. Leczenie ratunkowe obejmowało standardowe wycięcie chirurgiczne z plastyką płatem uszypułowanym i mimo ujemnych marginesów w POMA (najbliższy margines poniżej 1 mm – bliski, ale nie dodatni) po półtora roku zaobserwowano kolejny nawrót, który wymagał już całkowitej amputacji ucha (przeprowadzono zabieg R0). Ostatnia obserwacja pochodzi z okresu miesiąca po tym zabiegu.

4.5. Efektywność leczenia wznów BCC regionu głowy i szyi, które wystąpiły po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym

Wyliczone metodą Kaplana-Meiera prognozowane dla tej grupy 3- i 5-letnie okresy przeżycia wolne od wznowy wyniosły w obu przypadkach 94,6%. Krzywą przeżycia wolnego od wznowy przedstawiono na Rycinie 12.



Rycina 12. Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający krzywą przeżycia wolnego od wznowy w grupie leczenia wznów po wcześniejszej chirurgii

W tej grupie również doszło do wystąpienia jedynie dwóch wznów miejscowych w czasie prowadzonej obserwacji (2/43, 4,65 %)

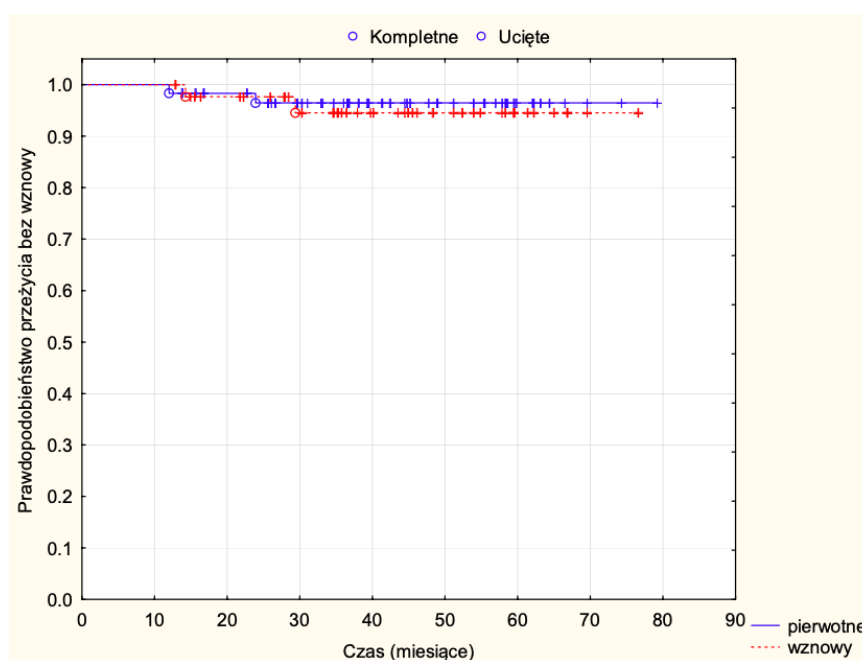
Pierwsza z nich wystąpiła u pacjenta 14 miesięcy po leczeniu guza T₁ czubka nosa. Ze względu na preferencje pacjenta podjęto ponowne leczenie metodą BT HDR 2D w tym

samym schemacie frakcjonowania w celu próby zaoszczędzenia architektury nosa. Niestety po kolejnych 3 latach i 4 miesiącach obserwacji od ponownego napromieniania doszło do kolejnego nawrotu miejscowego. Wówczas wykonano zabieg standardowego wycięcia chirurgicznego z plastyką uszypułowanym płatem czołowym, niestety z dodatnimi marginesami chirurgicznymi w POMA (R1), a ostatnia obserwacja pochodzi z okresu 4 miesięcy po tej operacji.

Druga wznowa wystąpiła 29,5 miesiąca po leczeniu guza T₁ małżowiny usznej. Miała ona charakter trzyogniskowy. Z jej powodu u pacjenta wykonano standardowe wycięcie chirurgiczne z zamknięciem pierwotnym rany, uzyskując ujemne marginesy w POMA (R0). W kolejnych 9 miesiącach obserwacji u pacjenta nie stwierdzono kolejnej wznowy.

4.6. Porównanie efektywności leczenia między grupami

Ze względu na to, że ocenione z użyciem metody Kaplana-Meiera przeżycia wolne od wznowy choroby w poszczególnych grupach są zmiennymi określonymi w czasie, do ich porównania statystycznego użyto testu log-rank. W wyniku przeprowadzonej analizy nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w ilości występujących wznów w obu grupach ($p = 0,72$). Porównanie krzywych Kaplana-Meiera przedstawiono na Rycinie 13.



Rycina 13. Wykres przedstawiający porównanie krzywych przeżycia wolnego od wznowy w obu badanych grupach

4.7. Czynniki kliniczne predysponujące do niepowodzenia leczenia

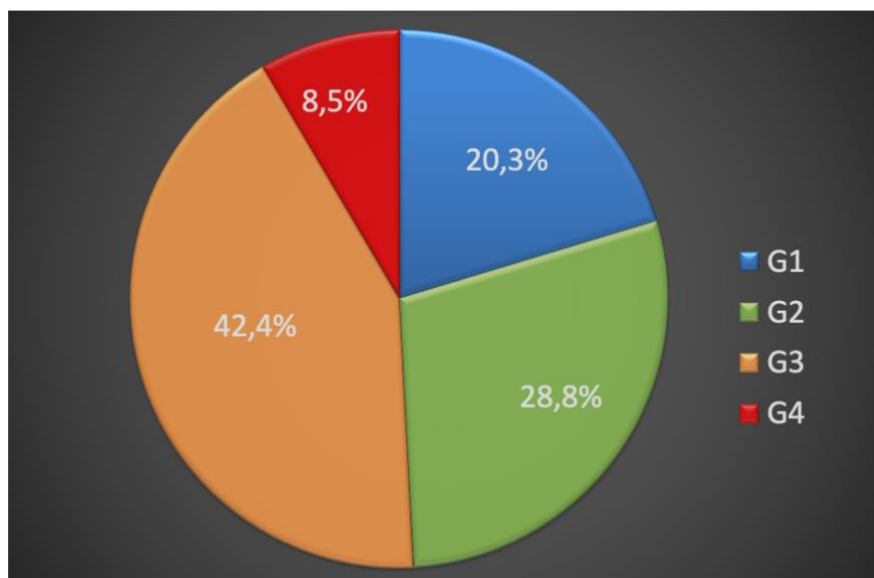
W celu przeprowadzenia statystycznej oceny czynników predysponujących do wystąpienia wznowy użyto modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a. Analizie poddano czynniki wieku, płci, OTT, cechy T, lokalizacji wg NCCN oraz lokalizacji szczegółowych. Mimo tego, że wszystkie wznowy w obu grupach wystąpiły u mężczyzn i połowa dotyczyła guzów małżowiny usznej, to ze względu na zbyt małą ilość obserwacji kompletnych, czyli przypadków, w których doszło do wznowy miejscowej, analiza z użyciem regresji Cox'a nie powiodła się. Wobec czego na podstawie przeprowadzonego badania nie można ustalić czynników klinicznych predysponujących do wystąpienia wznowy BCC po przebytej BT HDR.

4.8. Ocena toksyczności leczenia

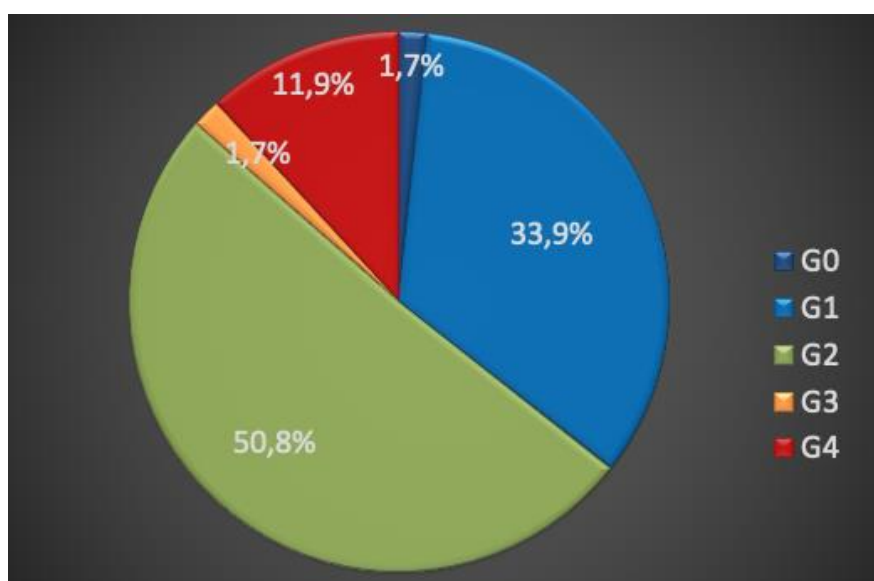
4.8.1. Analiza występowania powikłań w grupie leczenia pierwotnego

Według zastosowanej skali RTOG/EORTC na pierwszej kontroli miesiąc po zakończonej terapii odnotowano występowanie wczesnych odczynów popromiennych we wszystkich leczonych okolicach. W 12 przypadkach (20,3%) był to niewielki rumień i złuszczenie naskórka na sucho (G1), w 17 (28,8%) stwierdzono niewielkie złuszczenie na mokro i współistniejący rumień (G2), w 25 (42,4%) obecne było zlewne złuszczenie naskórka (G3), a w 5 (8,5 %) obecne było niewielkie krwawienie (G4). Procentowy rozkład występujących odczynów wczesnych przedstawiono na Rycinie 14. Zdjęcia odczynów wczesnych po przebytym leczeniu nie były rutynowo wykonywane w tamtym okresie czasu.

Odczyny popromienne późne oceniane były podczas całego okresu obserwacji. Podane poniżej wartości dotyczą występowania najwyższych obserwowanych stopni toksyczności w trakcie tego czasu, a nie stanu z ostatniej odbytej wizyty kontrolnej. W 1 przypadku (1,7%) nie wystąpiła żadna forma toksyczności późnej, w 20 (33,9%) wystąpiła tylko depigmentacja lub hiperpigmentacja skóry okolicy leczonej (G1), w 30 (50,8%) stwierdzono obecność drobnych teleangiektazji (G2), natomiast masywne teleangiektazje (G3) wystąpiły po leczeniu 1 zmiany (1,7%), a drobne ogniska martwicze (G4) odnotowano po leczeniu 7 zmian (11,9%). Procentowy rozkład odczynów późnych przedstawiono na Rycinie 15, natomiast przykładowe odczyny późne występujące w tej grupie przedstawione są na Zdjęciach 13 – 16.



Rycina 14. Procentowy rozkład wczesnych odczynów popromiennych w grupie leczenia pierwotnego



Rycina 15. Procentowy rozkład późnych odczynów popromiennych w grupie leczenia pierwotnego



Zdjęcie 13. Odczyn popromienny późny G1 w postaci depigmentacji po leczeniu zmiany pierwotnej okolicy czołowej



Zdjęcie 14. Odczyn popromienny późny G2 w postaci depigmentacji i drobnych teleangiektazji po leczeniu zmiany pierwotnej okolicy czołowej



Zdjęcie 15. Odczyn popromienny późny G3 w postaci masywnych teleangiektazji po leczeniu zmiany pierwotnej okolicy skroniowej

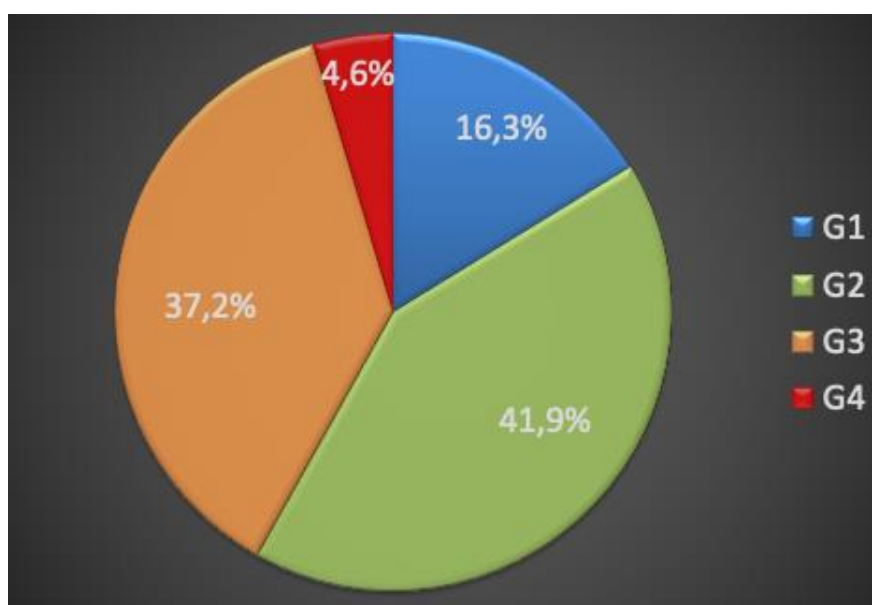


Zdjęcie 16. Odczyn popromienny późny G4 w postaci niewielkiego ogniska martwicy po leczeniu zmiany pierwotnej okolicy policzkowej

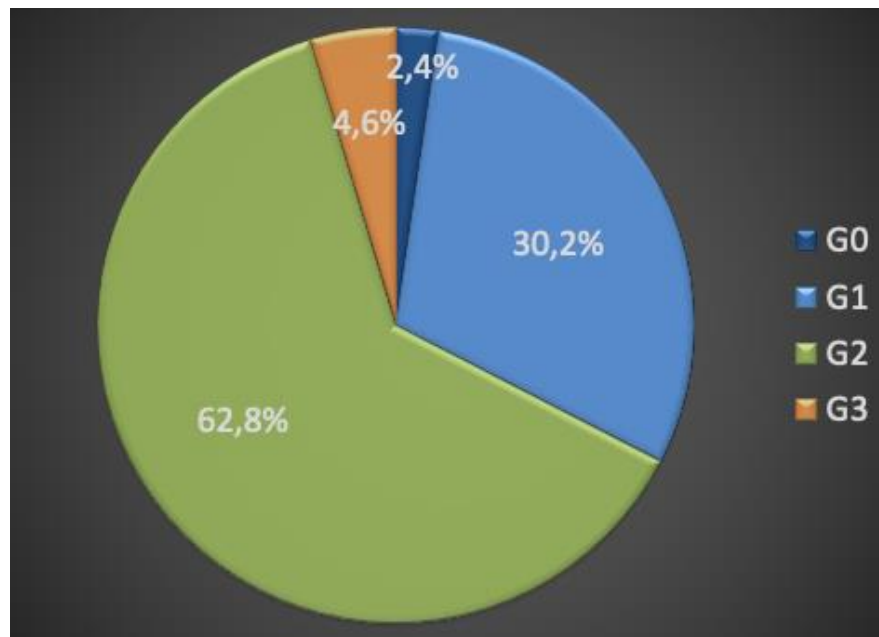
4.8.2. Analiza występowania powikłań w grupie leczenia wznów po przebytej chirurgii

Również w tej grupie obserwowany był we wszystkich przypadkach odczyn wczesny w obrębie okolic leczonych. W 7 przypadkach (16,3%) objawił się jako niewielki rumień ze złuszczeniem naskórka na sucho (G1), w 18 (41,9%) było to niewielkie złuszczenie naskórka na mokro i współistniejący rumień (G2), w 16 (37,2%) wystąpiło zlewne złuszczenie naskórka (G3), a w 2 (4,6%) obecne było niewielkie krwawienie (G4). Procentowy rozkład występujących odczynów wczesnych przedstawiono na Rycinie 16.

W 1 przypadku (2,4%) nie wystąpiła żadna forma toksyczności późnej, odczyn G1 pod postacią zaburzeń pigmentacji wystąpił po leczeniu 20 guzów (30,2%), w 27 przypadkach (62,8%) stwierdzono obecność drobnych teleangiektazji (G2), a masywne teleangiektazje (G3) wystąpiły po leczeniu 2 zmian (4,6%). W grupie nie stwierdzono występowania popromiennej martwicy skóry po przebytej terapii. Procentowy rozkład odczynów późnych przedstawiono na Rycinie 17, natomiast przykładowe odczyny późne występujące w tej grupie przedstawione są na Zdjęciach 17 – 19.



Rycina 16. Procentowy rozkład wczesnych odczynów popromiennych w grupie leczenia wznów po wcześniejszej chirurgii



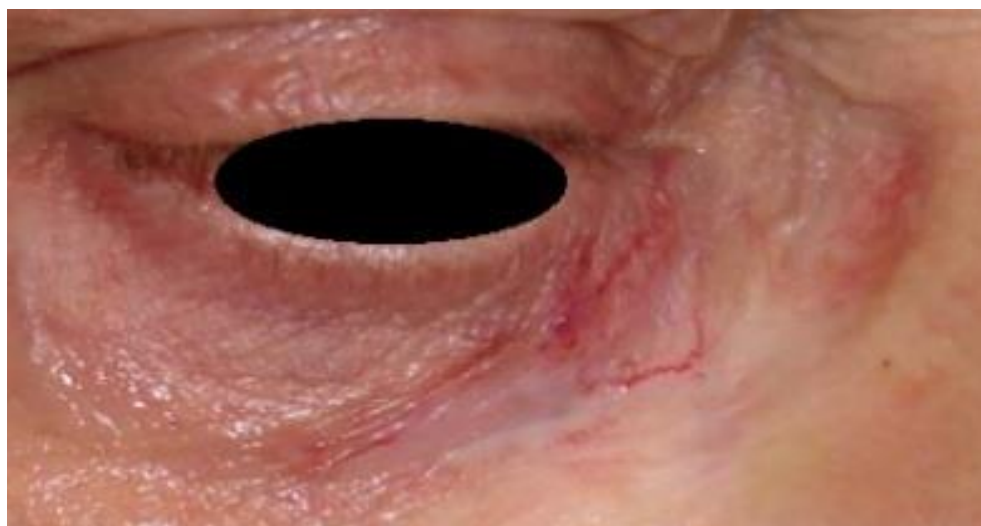
Rycina 17. Procentowy rozkład późnych odczynów popromiennych w grupie leczenia wznów po wcześniejszej chirurgii



Zdjęcie 17. Odczyn popromienny późny G1 w postaci nieznacznej depigmentacji po leczeniu zmiany nawrotowej okolicy nosowej



Zdjęcie 18. Odczyn popromienny późny G2 w postaci drobnych teleangiektazji po leczeniu zmiany nawrotowej okolicy skroniowej



Zdjęcie 19. Odczyn popromienny późny G3 w postaci nasilonych teleangiektazji po leczeniu zmiany nawrotowej okolicy kąta wewnętrznego oka

4.8.3. Porównanie występowania odczynów w obu grupach

W celu analizy przeprowadzenia statystycznej analizy porównawczej częstości powikłań użyto testu Chi-kwadrat Pearsona. Po przeprowadzonych obliczeniach nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poszczególnych stopni wczesnych odczynów popromiennych pomiędzy przedstawionymi grupami ($p = 0,54$). Także różnice pomiędzy częstością występowania odrębnych stopni powikłań późnych nie uzyskały istotności statystycznej ($p = 0,16$), pomimo widocznej różnicy w występowaniu odczynów czwartego stopnia pomiędzy badanymi grupami.

4.8.4. Czynniki kliniczne predysponujące do wystąpienia zwiększonej toksyczności

W analizie badano wpływ wieku, płci, OTT, lokalizacji wg NCCN oraz cechy T na wystąpienie odczynów popromiennych wczesnych i późnych.

Do analizy wpływu płci, lokalizacji i cechy T użyto testu Chi-kwadrat Pearsona, uzyskując poziom istotności statystycznej jedynie dla cechy T w przypadku odczynów późnych. Jednak ze względu na to, że zmienna ta nie spełniała kryterium Cochra, konieczne było użycie dodatkowego narzędzia statystycznego - testu Fishera-Freemana-Haltona, który potwierdził istnienie zależności występowania większej toksyczności późnej w przypadku leczenia guzów T₂ ($p = 0,028$) w porównaniu do guzów T₁.

W celu badania wpływu wieku i OTT użyto testu Kruskala-Wallisa. Czynniki te według przeprowadzonej analizy nie miały wpływu na wystąpienie wyższych stopni odczynów wczesnych. Dla odczynów późnych w przeprowadzonej analizie uzyskano istotność statystyczną jedynie dla OTT ($p = 0,0499$), jednak w testach post-hoc wpływ ten okazał się nieistotny statystycznie.

Poziomy istotności statystycznej wpływu poszczególnych zmiennych na odczyny po BT HDR przedstawiono w Tabeli 13, natomiast wykresy przedstawiające brak zależności wpływu OTT i wieku na zwiększenie toksyczności przedstawiono na Rycinach 18 – 21.

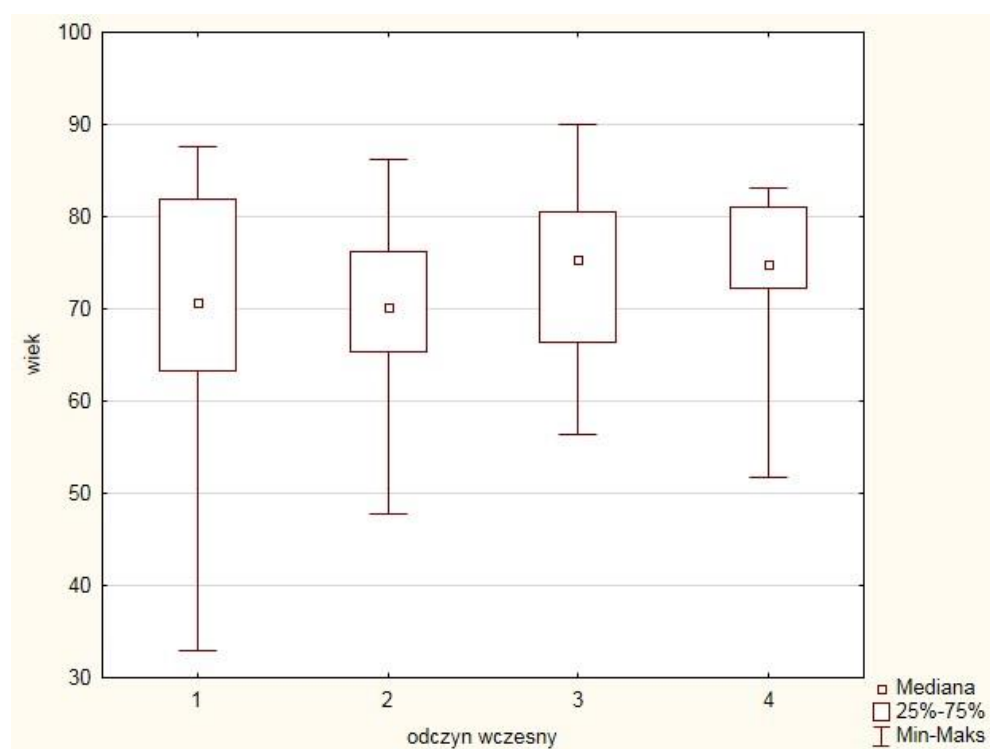
Ze względu na dużą liczbę lokalizacji szczegółowych oraz nierównomierny w ich obrębie rozkład guzów, a co za tym idzie - występujących odczynów, nie można było przeprowadzić obliczeń statystycznych dotyczących wpływu tej zmiennej na toksyczność przeprowadzonego leczenia.

Tabela 13. Analiza wpływu czynników klinicznych na zwiększenie toksyczności leczenia

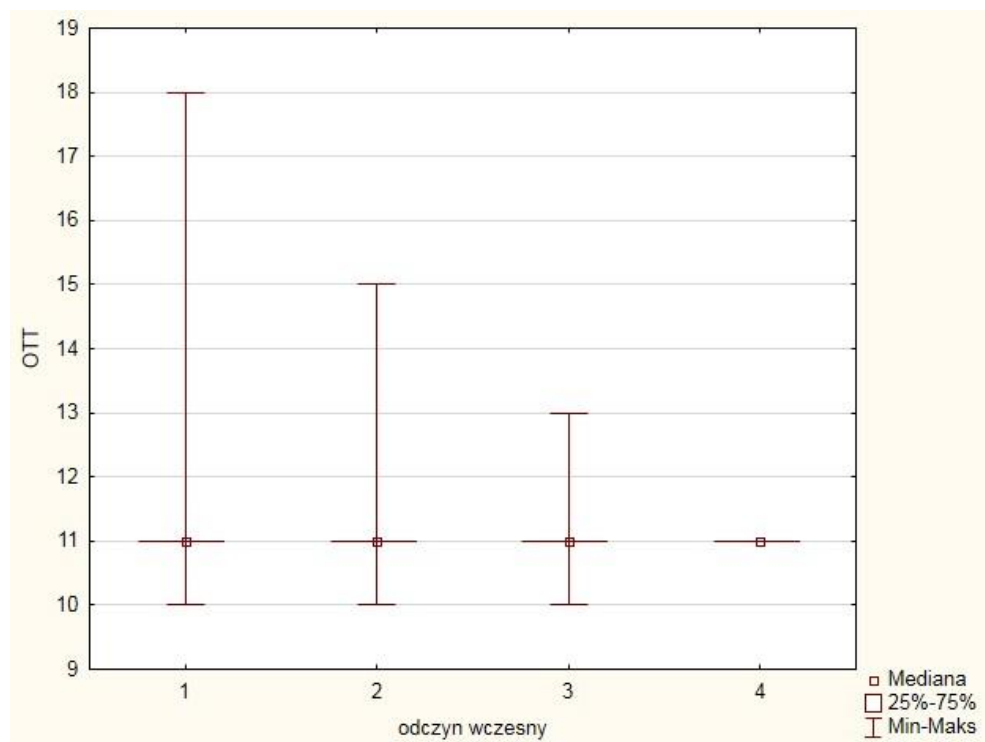
	Płeć	Lokalizacja NCCN	Cecha T	wiek	OTT
Odczyn wczesny	p = 0,32*	p = 0,44*	p = 0,12*	p = 0,16†	p = 0,98†
Odczyn późny	p = 0,52*	p = 0,47*	p = 0,028**	p = 0,41†	p = 0,0499† ^{..}

* użyto testu Chi-kwadrat Pearsona; **użyto testu Fishera-Freemana-Haltona;

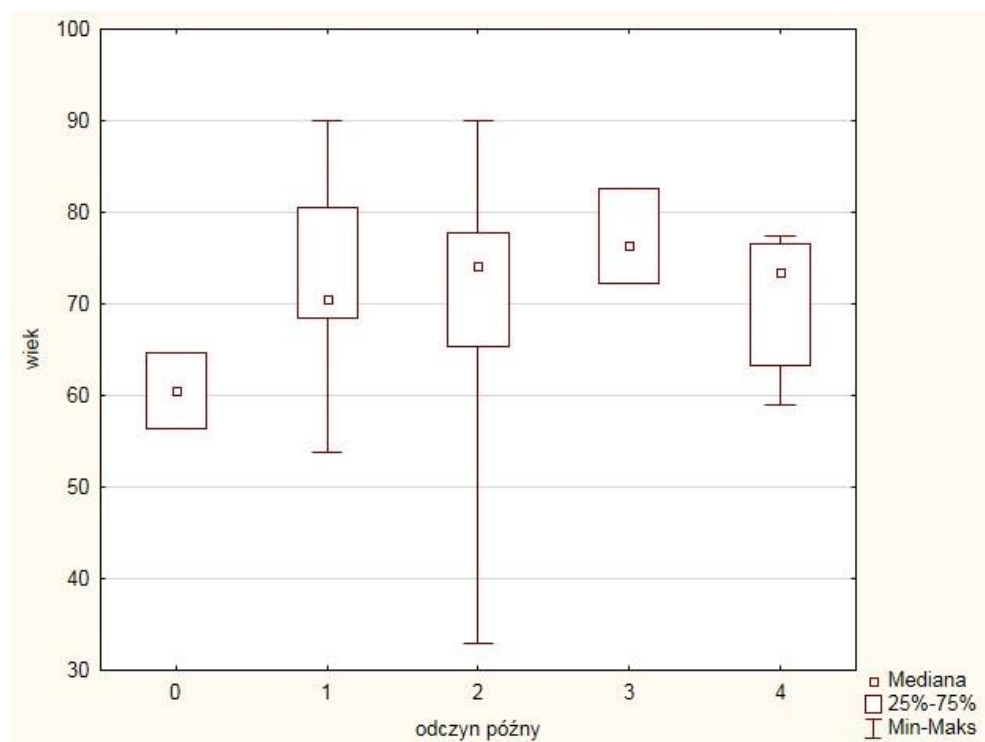
†użyto testu Kruskala-Wallisa; ^{..}użyto analizy post-hoc



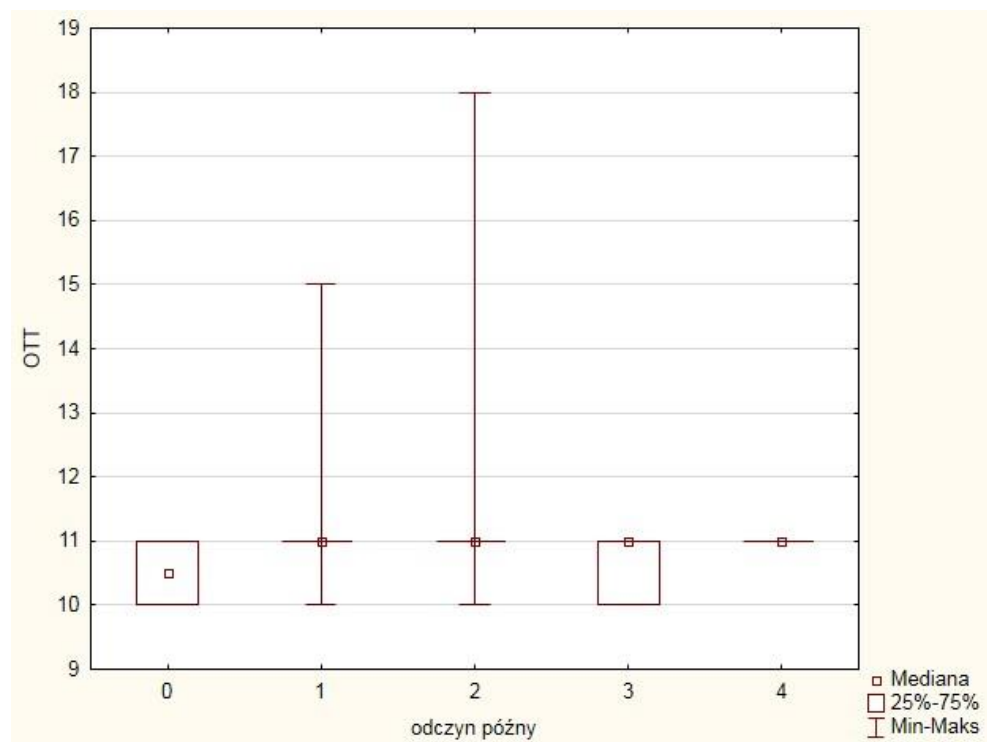
Rycina 18. Wykres ramkowy przedstawiający brak zależności między wiekiem a nasileniem odczynów wczesnych



Rycina 19. Wykres ramkowy przedstawiający brak zależności między OTT a nasileniem odczynów wczesnych



Rycina 20. Wykres ramkowy przedstawiający brak zależności między wiekiem a nasileniem odczynów późnych



Rycina 21. Wykres ramkowy przedstawiający brak zależności między OTT a nasileniem odczynów późnych

5. Dyskusja

Radioterapia przez bardzo długi czas odgrywała znaczącą rolę w leczeniu nowotworów skóry – w zasadzie tuż od momentu jej wynalezienia. Pełniła szczególną rolę zwłaszcza w obszarze wrażliwym kosmetycznie, jakim jest okolica głowy i szyi. Jednak postęp w zakresie technik chirurgicznych, zwłaszcza MMS, doprowadził stopniowo do spadku częstości jej stosowania, także w leczeniu BCC.

Dotychczas przeprowadzono tylko jedno prospektywne randomizowane badanie kliniczne porównujące wyniki leczenia BCC i efekt kosmetyczny po zastosowaniu chirurgii lub radioterapii. Chirurgia stała się dzięki niemu najczęstszą metodą leczenia raka skóry. Jak wspomniano wcześniej, Avril i wsp. wykazali, że prognozowany 4-letni wskaźnik wznów miejscowych był niższy po zastosowaniu standardowego wycięcia z POMA (tylko 0,7%) niż po zastosowaniu radioterapii (7,5%), a efekt kosmetyczny był lepszy w grupie leczonej chirurgicznie. Średni czas obserwacji wyniósł 41 miesięcy [89]. Jednakże, tak często jak się cytuje to badanie w celu pokazania wyższości chirurgii nad radioterapią w leczeniu BCC, zapomina się o kilku znacznych jego ograniczeniach. Nabór pacjentów do badania rozpoczął się w roku 1982 i zakończył w 1988, a kryterium kwalifikacji była obecność wcześniej nieleczzonego, potwierdzonego wynikiem biopsji BCC okolicy twarzy o największym wymiarze poniżej 4 cm. Leczenie chirurgiczne objęło 173 pacjentów (z zakwalifikowanych pierwotnie 174) i polegało na wycięciu całego guza (94% było guzami T₁, a tylko 6% guzami T₂ wg obecnego systemu TNM) z co najmniej 2 mm marginesem zdrowych tkanek. Na wyraźne życzenie operatora dokonywano histopatologicznego badania śródoperacyjnego techniką skrawków mrożonych (wykonano je w 91% przypadków). Aż w 67 przypadkach (39%) konieczne było jednoczesowe docięcie tkanek w celu uzyskania wolnych marginesów. Mimo to u 7 pacjentów (5%) i tak stwierdzono dodatnie marginesy w ostatecznym pooperacyjnym badaniu histopatologicznym wykonanym tydzień po przeprowadzonym zabiegu, czego następstwem była reoperacja wykonana u 6 pacjentów (dlaczego nie wykonano jej u jednego z pacjentów - nie wyjaśniono). Z dokładnego opisu protokołu badania w zakresie leczenia chirurgicznego wynika jednoznacznie, że użyta metoda lecznicza nie jest standardowym wycięciem z POMA, a pewnego rodzaju hybrydą tej metody z MMS (w której dąży się do uzyskania „czystych” marginesów), z dodatkową możliwością reoperacji. Prawdopodobnym jest, że to właśnie dzięki takiemu postępowaniu uzyskano bardzo dobrą kontrolę miejscową, która na tak wysokim poziomie opisywana była wcześniej dla pierwotnych BCC tylko w przypadku leczenia metodą MMS [68].

Natomiast do grupy leczonej radioterapią należało 172 pacjentów (z zakwalifikowanych 173), z których 92% miało guzy T₁, a 8% guzy T₂ (wg obecnej nomenklatury). Co ciekawe, pacjenci nie otrzymali jednakowego leczenia pod względem techniki użytej do zdeponowania dawki promieniowania jonizującego. Prowadzący radioterapeuta, w zależności od parametrów guza i stanu ogólnego pacjenta, mógł wybrać jedną z trzech technik napromieniania: BT śródtkankowa LDR z użyciem irydu-192 (aktualnie niestosowana technika opierająca się na tzw. planowaniu paryskim z użyciem drutów irydowych) – 95 pacjentów; terapia kontaktowa z użyciem promieniowania X o energii 50 kV (nieużywana już technika EBRT, w której źródło promieniowania znajduje się w odległości mniejszej niż 10 cm od skóry) – 57 pacjentów; EBRT konwencjonalna z użyciem promieniowania X o energii w zakresie 85–250 kV (aktualnie dość rzadko stosowana, nazywana też terapią ortowoltażową) – 20 pacjentów. Ponadto, deponowane dawki fizyczne różniły się znacznie w zależności od wybranej metody oraz pominięto wiele istotnych szczegółów dotyczących przeprowadzanego leczenia. Z dostępnych w publikacji informacji udało się ustalić, że w przypadku BT LDR zakres podawanych dawek wynosił 57 – 76 Gy (45 pacjentów otrzymało 65 Gy, a 27 – 70 Gy). Średni czas leczenia, czyli czas utrzymywania drutów irydowych w okolicy leczonej, wynosił 6,9 dnia. Dawka specyfikowana była na izodozę referencyjną, nie określono jednak czy izodoza ta obejmowała tylko guz, czy też guz z marginesem tkanek zdrowych. W przypadku terapii kontaktowej zakres dawek wynosił 34 – 40 Gy, przy czym dwie trzecie pacjentów otrzymało 36 Gy. Plan leczenia składał się z tylko dwóch równych frakcji po 17-20 Gy w odstępie 2 tygodni. Tą metodą leczono tylko guzy mniejsze niż 2 cm i również w tym przypadku nie podano w jaki sposób wyznaczany był target leczenia. Z kolei w przypadku EBRT ortowoltażowej dawki frakcyjne wahały się od 2 do 4 Gy i podawane były 3-4 razy w tygodniu do łącznej dawki 60 Gy (w 18 przypadkach), 65 Gy w jednym przypadku i 33 Gy w innym, a łączny czas leczenia wahał się od 5 do 7 tygodni. Dla tej grupy również nie podano szczegółowych informacji na temat specyfikacji dawek terapeutycznych.

W celu próby porównania tak różnych sposobów frakcjonowania dokonano kalkulacji uśrednionych parametrów wszystkich zastosowanych metod (oraz założenia standardowych parametrów radiobiologicznych dla raka skóry tj. współczynnika $\alpha/\beta = 10$ Gy i czasu połowicznej naprawy komórkowej $T_{1/2} = 1,5$ godziny) i ponownie, na podstawie radiobiologicznego modelu liniowo-kwadratowego, wyliczono wartości BED dla leczonych guzów. Model liniowo-kwadratowy pozwala na porównywanie różnych schematów dla dawek frakcyjnych wynoszących nawet do 18 Gy [101, 102, 104]. Dla BT LDR (56-76 Gy w 6,9 dnia) obliczona wartość BED wyniosła 65,4 – 90,9 Gy, dla terapii kontaktowej (2 x 18 Gy) 100,8 Gy,

a dla EBRT ortowoltażowej (20 x 3 Gy) 78 Gy. Przeprowadzona kalkulacja pozwala unaocznic, jak bardzo heterogenną pod względem BED była cała grupa leczona w ramieniu radioterapii. Również świadomość, że tylko 20 pacjentów w tym ramieniu leczonych było metodą, która stosowana jest także w dzisiejszych czasach (jako że w latach 80. ubiegłego wieku nie dysponowano jeszcze dokładnymi komputerowymi systemami planowania leczenia) powoduje, iż to prospektywne randomizowane badanie nie przetrwało próby czasu. Z kolei duże rozbieżności w stosowanych metodach i dawkach nie mogły nie wpłynąć na ilość wznów miejscowych. Najliczniejszą ilość wznów o wartości aż 8,8% odnotowano w grupie BT LDR o największej rozpiętości BED. Niższy odsetek wznów oszacowano dla terapii kontaktowej – 6,6% oraz dla EBRT – 5%; łącznie dla całej grupy wyniósł 7,5%.

Prezentowana w tej rozprawie metoda leczenia pierwotnych BCC kontaktową BT HDR w schemacie frakcjonowania 10 x 5 Gy (BED 75 Gy) pozwoliła na uzyskanie ponad dwukrotnie niższej procentowej ilości wznów miejscowych w porównaniu do BT LDR z prezentowanego powyżej badania randomizowanego (3,39 vs. 8,8%), przy dłuższym o ponad 2 miesiące średnim czasie obserwacji i procentowo większej ilości leczonych guzów T₂. Wydaje się, że wpływ na lepsze wyniki leczenia mogły mieć zarówno dokładniejsze planowanie fizyczne uzyskane dzięki nowszej technologii komputerowej, jak i fakt podawania wyłącznie jednego schematu frakcjonowania o wysokiej BED.

Natomiast dosyć zbliżone wyniki pod kątem kontroli miejscowej uzyskano w porównaniu do jedynej pracy dotyczącej BT HDR wyłącznie pierwotnych BCC. Badacze z Walencji przedstawili wyniki leczenia 45 potwierdzonych histopatologicznie guzów BCC występujących u 32 pacjentów [99]. Wszystkie zmiany leczone były w latach 2008-2010 za pomocą aplikatorów kontaktowych typu Valencia, których odpowiedni rozmiar dobierany był w taki sposób, by izodoza referencyjna 100% obejmowała margines 5 mm wokół guza. Granice guza określone były na podstawie badania klinicznego lub dermatoskopii, natomiast po ocenie jego grubości za pomocą USG dokonywano specyfikacji dawki na głębokość 3 mm dla zmian o grubości do 3 mm oraz na głębokość 4 mm dla zmian o grubości między 3 a 4 mm. Guzy zlokalizowane były na skórze głowy, tułowia i kończyn w odpowiednio 82, 10 i 8%, a mediana maksymalnej średnicy zmiany wynosiła 10 mm (zakres 3 – 25 mm). Tylko dwie zmiany miały głębokość większą niż 3 mm (mediana 2 mm). W leczeniu zastosowano dawkę całkowitą 42 Gy w 6 frakcjach (7 Gy/frakcję; dwa razy w tygodniu) w 96% przypadków i 7 frakcjach (6 Gy/frakcję; dwa razy w tygodniu) w pozostałych 4%. Obliczone BED wynosiły odpowiednio 71,4 i 67,2 Gy. W trakcie obserwacji, której mediana wyniosła 49 miesięcy (zakres 31 – 60), nie zaobserwowano żadnej wznowy miejscowej, a jedynie jedno

niepowodzenie leczenia zmiany usytuowanej na skórze skalpu, której głębokość nacieku – według autorów – została niedoszacowana. Mimo zastosowania niższej BED, dłuższego OTT oraz bardziej wysublimowanego planowania leczenia (wykorzystującego USG oraz w części przypadków dermatoskopię), uzyskane wyniki kontroli miejscowej są zbliżone do przedstawionych w niniejszej pracy. Pacjenci z grupy Tomo i wsp. w zdecydowanej większości byli jednak leczeni z powodu powierzchownych guzów T₁, a w 18% przypadków guzy były zlokalizowane poza regionem głowy i szyi. Wobec tego istnieje duże prawdopodobieństwo, że znamienna część leczonych zmian mogła należeć do LRG BCC.

Nieco gorsze wyniki kontroli miejscowej uzyskano w prawdopodobnie największym retrospektywnym badaniu dotyczącym radioterapii BCC [97]. Silvermann i wsp. przeanalizowali dane z leczenia 862 pierwotnych BCC, z których 841 (97,5%) zlokalizowanych było w regionie głowy i szyi. Leczenie przeprowadzane było z użyciem dwóch technik EBRT ortowoltażowej (zakres energii 29 – 100 kV) za pomocą jednego schematu frakcjonowania: 5 frakcji po 6,8 Gy w odstępach co 2 – 3 dni (OTT 9 – 12 dni, wyliczona BED 57,1 Gy). Niestety, autorzy nie podają dokładnych danych dotyczących wielkości leczonych guzów. Wiadomo jedynie, że prawdopodobnie niewielka część z nich charakteryzowała się głębokim naciekaniem, nawet do 17 mm, co można wywnioskować z opisu planowania leczenia, które obejmowało specyfikację dawki na głębokość oraz pokrycie guza z marginesem obwodowym co najmniej 5 mm. Z wyników leczenia przedstawionych w formie szacowanego 5-letniego ryzyka wznowy możemy wywnioskować, że 43,6% leczonych zmian w największym wymiarze miało poniżej 10 mm - w tej grupie współczynnik ten wynosił 4,4% i był statystycznie istotnie mniejszy niż w grupie pozostałych, większych guzów, dla których oszacowany został na poziomie 9,5% ($p = 0,01$). Inne cechy epidemiologiczne nie miały wpływu na wyniki leczenia. Dla całej badanej grupy 5-letnie ryzyko wznowy wyniosło 7,4%. W porównaniu do prezentowanych w rozprawie wyników, ryzyko to jest ponad dwukrotnie wyższe (7,4 vs. 3,6 %) dla wszystkich wielkości guzów i ponad dwuipółkrotnie wyższe dla guzów o największym wymiarze > 10 mm, co może wynikać ze znacznie niższej dawki BED stosowanej w badaniu amerykańskim.

W tej samej pracy Silvermann i wsp. porównali wyniki leczenia przedstawionej powyżej grupy z wynikami leczenia grupy wznów BCC, co stało się poniekąd inspiracją do przeprowadzenia obecnej rozprawy. W przypadku grupy wznów BCC nie podano, niestety, żadnych informacji dotyczących jej charakterystyki oprócz ilości ($n = 211$), nie sprecyzowano również metody pierwotnego leczenia (można jedynie wnioskować, że nie była to radioterapia), co znacząco wpływa na jakość oraz interpretację wyników pracy. Oszacowane 5-letnie ryzyko

wznowy wyniosło 9,5%, a po porównaniu nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie z grupą leczoną pierwotnie ($p = 0,552$). Rok wcześniej ci sami autorzy opublikowali retrospektywne badanie również porównujące efektywność leczenia BCC pierwotnych ($n = 588$) i wznów po wcześniejszym leczeniu ($n = 135$), ale za pomocą standardowego wycięcia chirurgicznego [74]. Uzyskane wyniki były istotnie gorsze w grupie leczenia zmian wtórnych (4,8 vs. 11,6%; $p = 0,034$). W dyskusji dotyczącej braku różnic między grupami leczonymi EBRT poruszają oni wątek tych właśnie różnic dotyczących wyników w zakresie leczenia chirurgicznego zmian nawrotowych. Sugerują oni, że w przypadku powtórnego leczenia chirurgicznego operator może mieć duży problem ze zdefiniowaniem klinicznym guza w tkankach zmienionych przez leczenie pierwotne i dodatkowo próbuje zminimalizować mogący wystąpić defekt kosmetyczny. To z kolei może skutkować przeprowadzeniem zabiegów nieradykalnych onkologicznie przekładających się na wyższą ilość wznów. Natomiast radioterapeuta, w razie jakichkolwiek wątpliwości co do zakresu występującego nacieku, może zwiększyć pole napromieniania lub wyspecyfikować dawkę na większą głębokość, zapewniając w ten sposób pożądaną eradykację multipotencjalnych komórek nowotworu i jego remisję.

Problem niedoszacowania nacieku wznów BCC może się nasilać zwłaszcza w regionie głowy i szyi, co pokazuje praca Szewczyka i wsp. opisująca klasyczną chirurgię w tym rejonie dla zmian pierwotnych ($n = 204$) i nawrotowych ($n = 108$). Procentowa częstość wznów była ponad dwukrotnie wyższa w grupie leczonych z powodu nawrotowych BCC (20 vs. 9%), a kolejne wznowy dotyczyły głównie lokalizacji nos/policzek (55%) i małżowina uszna (18%) [75].

Jednak wbrew przedstawionym przez Silvermannna i wsp. wnioskom dotyczącym potencjalnej wyższości radioterapii nad chirurgią w przypadku nawrotowego BCC, lokalizacja guza w rejonie głowy i szyi może również wpływać na wyniki leczenia promieniowaniem jonizującym. Zwrócili na to uwagę Wilder i wsp., którzy zaledwie rok wcześniej opublikowali pracę dotyczącą leczenia 61 wznów BCC po wcześniejszej chirurgii, CE, krioterapii, radioterapii lub kombinacji tych metod. W prezentowanej grupie 36 guzów mierzyło w największym wymiarze < 2 cm, 19 guzów > 2 cm, 5 guzów naciekało tkanki głębokie (mięśnie, kości lub chrząstki), a w jednym przypadku leczenie dotyczyło pacjenta z przerzutami odległymi. Czterdzieści trzy guzy (70,5%) umiejscowione były w regionie głowy i szyi. Ich leczenie przeprowadzono za pomocą fotonowej EBRT ortowoltażowej (100 – 300 kV), megawoltowej (> 1 MeV) lub elektronami. Również w tej pracy stosowano różnorakie schematy frakcjonowania, co nie ułatwia jej interpretacji. Przy medianie obserwacji wynoszącej 57 miesięcy (zakres 1 – 144) badacze uzyskali wyniki w formie oszacowanych

5-letnich wskaźników remisji całkowitych na poziomie 96% dla guzów o największym wymiarze 5-10 mm, a dla guzów większych zaledwie 81%. Z kolei dla guzów zlokalizowanych w regionie głowy i szyi (nos, uszy, powieki, skalp, okolica przeduszna) wskaźnik ten wynosił 88%, co było wynikiem gorszym niż 93% dla pozostałych lokalizacji. Natomiast w bieżącym opracowaniu lokalizacja anatomiczna nowotworu nie miała istotnie statystycznego wpływu na wystąpienie wznowy w żadnej z analizowanych grup.

W temacie BT HDR, o czym pisano we wstępie rozprawy, brak jest doniesień odnoszących się wprost do poruszanego tematu leczenia wznów BCC po wcześniejszej chirurgii. Wynika to głównie z niejednorodności badanych w nich grup pacjentów (zarówno pod względem lokalizacji zmian, schematów frakcjonowania, jak i wskazań do leczenia). W dyskusji z całą pewnością należy wspomnieć o doniesieniu Guix'a i wsp., ponieważ jest ono jedynym, w którym leczenie dotyczy NMSC skóry twarzy i jednocześnie zawiera analizę wyników odnoszącą się również do raków nawrotowych [93]. W prezentowanej grupie znalazło się 136 chorych, u których leczono tożsamą ilość guzów potwierdzonych histopatologicznie jako BCC (n = 102) i SCC (n = 34). W grupie BCC 55 guzów leczonych było jako zmiany pierwotne, a 47 jako wznowy po wcześniejszej chirurgii, natomiast w grupie SCC było to odpowiednio 18 i 16 guzów. W grupie BCC wymiary leczonych zmiany nie przekraczały 2 cm u 21 pacjentów, zawierały się między 2 – 5 cm u 68 chorych, natomiast w 13 przypadkach wynosiły między 5 a 8 cm. W grupie SCC w tych samych przedziałach znajdowało się odpowiednio 8, 25 i 1 zmiana. Autorzy nie przedstawili niestety informacji na temat rozkładu wielkości guzów w grupach leczenia pierwotnego i wznów. Leczenie przeprowadzono z użyciem takie samego jak w moim badaniu aparatu microSelectron HDR, wyposażonego w kroczące źródło irydu-192. W przypadku 19 guzów o wielkości poniżej 2 cm i zlokalizowanych na płaskich powierzchniach skóry użyto aplikatorów typu Leipzig, w pozostałych 119 przypadkach do leczenia wykorzystano aplikatory indywidualnie wykonane z 5 mm warstwy polimetakrylanu metylu (tzw. aplikatory typu mold, wykonywane na zasadzie podobnej do wycisków protetycznych, jednak w tym wypadku wycisk wykonywany jest z guza i jego okolicy) z umieszczonymi na nich co 5 – 10 mm plastikowymi aplikatorami do wprowadzenia źródła irydowego. Izodoza referencyjna 100% zlokalizowana była w odległości 5 mm od tak skonstruowanego aplikatora, a jego rekonstrukcja i planowanie odbywało się z użyciem dwuwymiarowego obrazowania na podstawie zdjęć rentgenowskich wykonywanych w dwóch płaszczyznach. W przypadku guzów mniejszych niż 4 cm leczenie składało się z 33 – 36 frakcji po 1,8 Gy (dawka łączna 59,4 – 64,8 Gy; frakcjonowanie 5 dni w tygodniu; BED 70,1 – 76,5 Gy), natomiast zmiany mierzące 4 cm i więcej otrzymywały podwyższenie

dawki do 75 – 80 Gy po 3 tygodniowej przerwie. Wyniki tak przeprowadzonego leczenia były bardzo dobre, ale przedstawione dla wszystkich guzów łącznie (BCC + SCC). Oszacowana 5-letnia kontrola miejscowa dla wszystkich pacjentów przy okresie obserwacji wynoszącym 12– 60 miesięcy wyniosła 98%, dla pacjentów z guzami pierwotnymi 99%, a dla pacjentów ze zmianami nawrotowymi 87%. Jednak z komentarza do rezultatów wynika, że w grupie leczenia pierwotnego wznowa dotyczyła tylko jednego guza SCC, więc skuteczność wobec pierwotnych BCC była stuprocentowa. Z kolei w grupie nawrotowej wznowiły wyłącznie 2 guzy BCC (o największych wymiarach 5 i 2 cm, odpowiednio na policzku i nosie), co w przypadku dokonania obliczeń statystycznych na grupie pacjentów wyłącznie z nawrotowym BCC mogłoby obniżyć prezentowane wyniki kontroli miejscowej w postaci krzywych Kaplana-Meiera. Wystąpienie tylko 2 niepowodzeń na 47 przypadków pozwoliło na uzyskanie surowego współczynnika wznów na poziomie 4,25%, co jest wynikiem nieznacznie lepszym (o 0,4%) wobec prezentowanych przeze mnie wyników dla grupy nawrotowych BCC. Nie wiadomo jednak, jak wyglądałby ten współczynnik wyłącznie dla guzów osiągających maksymalny wymiar 4 cm (a więc wyłącznie tych, które leczone były bez podwyższenia dawki całkowitej). Należy również pamiętać, że niewiadomą jest stosunek guzów BCC LRG do BCC HRG, a także maksymalne wymiary leczonych guzów w grupie leczenia pierwotnego prezentowanej przez badaczy z Hiszpanii.

Na tle powyżej cytowanych doniesień uzyskane wyniki leczenia prezentowane w niniejszej rozprawie są bardzo dobre. Mimo zastosowania względnie prostego sposobu planowania leczenia prognozowane 5-letnie przeżycie wolne od wznowy miejscowej wyniosło 96,4% dla pierwotnych BCC HRG i aż 94,6% dla wznów BCC po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym. Brak istotnie statystycznej różnicy między badanymi grupami, przy ich wysokiej jednorodności, ukazuje bardzo wysoki potencjał kontaktowej BT HDR w schemacie 10 x 5 Gy w leczeniu zmian nawrotowych BCC w regionie głowy i szyi, które nie przekraczają 4 cm w największym wymiarze. Przeprowadzone tą metodą leczenie pozwoliło na oszczędzenie zdecydowanej większości pacjentów ponownego leczenia chirurgicznego, które częstokroć wiąże się zarówno z pogorszeniem funkcji, jak i kosmetyki okolicy operowanej, bądź następowym, żmudnym procesem rekonstrukcyjnym. Jest to istotne szczególnie w przypadku braku dostępu do refundowanej chirurgii MMS dla polskiego pacjenta. Zwłaszcza, że refundowane zabiegi chirurgiczne z POMA powiązane są wyższą częstością braku radykalności, w czego konsekwencji pacjenci częstokrotnie wymagają uzupełniającego leczenia radioterapią [51, 70-73]. Co równie ważne, jak pokazują przedstawione w pracy przypadki, przeprowadzone przy użyciu BT HDR leczenie nie wyklucza ewentualnego

ratunkowego leczenia chirurgicznego w razie wystąpienia niepowodzenia. Oczywiście, w celu bezpośredniego porównania metod leczenia pierwotnych i nawrotowych BCC regionu i szyi, powinno zostać przeprowadzone dobrze zaprojektowane, prospektywne badanie kliniczne z randomizacją pacjentów.

Wpływ na tak rzadkie występowanie niepowodzenia leczenia w obu prezentowanych przeze mnie grupach chorych ma najprawdopodobniej zastosowany rodzaj frakcjonowania o wysokiej dawce frakcyjnej (5 Gy) i wynikającej tego faktu stosunkowo wysokiej BED dla komórek BCC (75 Gy). Jednak pomimo wysokiej skuteczności nie można pominąć aspektu toksyczności tak przeprowadzonego leczenia.

Prezentowany w moim badaniu schemat – w kontekście toksyczności wczesnej – wydaje się być dobrze tolerowany, ponieważ w tylko jednym przypadku nie udało się zakończyć zaplanowanego leczenia ze względu na jej wystąpienie. Tak nasilona reakcja na promieniowanie, niepozwalająca na dokończenie terapii u opisywanej pacjentki, najprawdopodobniej była spowodowana zwiększoną, osobniczą wrażliwością na promieniowanie jonizujące, która opisywana jest w literaturze oraz obserwowana również przy stosowaniu schematów leczenia o dużo niższej intensywności [105, 106].

Natomiast porównanie ocenianej po miesiącu od zakończenia leczenia toksyczności wczesnej z innymi danymi literaturowymi dotyczącymi BT HDR nastręcza pewne trudności ze względu na stosowane różne systemy klasyfikacyjne odczynów popromiennych oraz ich ocenę w różnych okresach przez poszczególnych badaczy. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w moim badaniu ocenie poddawana była cała okolica napromieniana, a więc także miejsce, w którym znajdował się guz nowotworowy. Pożądanym efektem leczenia jest jego rozpad, w konsekwencji czego dochodzi w pierwszym etapie do oddzielenia się jego martwych komórek, w efekcie czego dochodzi najczęściej do niewielkiego krwawienia (stopień G4) i powstania owrzodzenia, a następnie do stopniowego gojenia się skóry i naskórka. Można zatem wnioskować, że prezentowany w pracy sposób oceny toksyczności wczesnej przedstawia raczej miarę możliwości regeneracyjnych skóry poddanej napromienowaniu po okresie 4 tygodni od jego zakończenia. Wyliczona BED dla odczynów wczesnych na poziomie 75 Gy spowodowała utrzymywanie się toksyczności na poziomie wyższym niż G2 na pierwszej kontroli po leczeniu u 50,9% w grupie leczenia pierwotnego i 41,8% w grupie guzów nawrotowych po leczeniu chirurgicznym. Różnica pomiędzy poszczególnymi stopniami w obu grupach nie była istotna statystycznie, co pozwala na stwierdzenie, że przebyte leczenie chirurgiczne nie powoduje zmian w nasileniu toksyczności wczesnej po przebytej BT HDR.

W nieprzytaczanym jeszcze doniesieniu hiszpańskim dotyczącym leczenia 134 NMSC całego ciała (bardzo heterogenna grupa zawierająca zmiany pierwotne, nawrotowe, a także blizny leczone uzupełniająco) za pomocą aplikatorów indywidualnych typu mold ($n = 33$) i aplikatorów typu Leipzig ($n = 101$), Arenas i wsp. przedstawili bardzo podobne wyniki w zakresie odczynów wczesnych po jednym miesiącu po zastosowaniu BED w zakresie 58,5 – 74,1 Gy, które w stopniach G3 i G4 wystąpiły łącznie u 42,5% chorych, natomiast u pacjentów, u których zastosowano aplikatory typu mold (pacjenci z guzami większymi niż 2 cm) odsetek ten był wyższy i wynosił 57,6% [107].

We wspomnianych wcześniej doniesieniach dotyczących BT HDR regionu głowy i szyi Tormo i wsp. [99] nie zaraportowali odczynów wczesnych wyższych niż G1, mimo BED niższej tylko o 5 Gy wobec stosowanego przeze mnie schematu, nie podali oni jednak, kiedy odczyny te były oceniane. Z kolei Guix i wsp. [93] nie zaraportowali stopni wyższych niż G2, przy użyciu klasyfikacji LENT-SOMA [108], która znacząco różni się od klasyfikacji RTOG. Zwrócili za to uwagę na fakt występowania owrzodzeń u 10% pacjentów zaraz po zakończeniu leczenia, co prawdopodobnie odpowiadało rozpadającym się guzom po przebytej terapii i w przypadku zastosowania skali RTOG wskazywałoby na wystąpienie odczynu G4. Zaobserwowali oni także, że jego wystąpienie było niezależne od dawki, ale było związane z wielkością guza, co pokrywa się z obserwacjami Arenas i wsp. Natomiast w moim badaniu żaden z badanych czynników (wiek, płeć, OTT, lokalizacji wg NCCN oraz wielkość guza reprezentowana przez cechę T) nie miał istotnie statystycznego wpływu na nasilenie odczynu wczesnego ($p = 0,12$).

Być może, że w przypadku badania na większej grupie pacjentów wpływ wielkości guza na nasilenie odczynu wczesnego mógłby okazać się czynnikiem istotnym statystycznie tak, jak okazał się jedynym czynnikiem wpływającym istotnie na zwiększenie odczynów popromiennych późnych ($p = 0,028$) w prezentowanej rozprawie.

W tym miejscu należy przypomnieć, że używany do porównywania różnych metod frakcjonowania model liniowo-kwadratowy w aspekcie BED dla obu rodzajów toksyczności nie uwzględnia łącznego czasu leczenia radioterapią, ani objętości napromienianych tkanek. Oba te czynniki są niezmiernie ważne w kontekście tolerancji skóry na przebytą radioterapię. Wykazano to jeszcze przed powstaniem modelu liniowo-kwadratowego w ciekawych badaniach eksperymentalnych dotyczących wpływu wielkości pola, czasu leczenia oraz dawki frakcyjnej na wyniki i toksyczność leczenia nowotworów skóry przy użyciu EBRT [109, 110]. Pozwoliły one na ustalenie w 1978 roku wzoru obliczeniowego dla dawki tolerowanej przez skórę, w którym to wzorze wszystkie te czynniki wpływały na nią wprost proporcjonalnie

[111]. Jeżeli zatem przyjmiemy, że powierzchnia guza (określana częściowo przez cechę T) jest wprost proporcjonalna do rzeczywistej objętości napromienianych tkanek (guza i otaczających go tkanek zdrowych), to istotnie statystyczne nasilenie toksyczności późnej zależne od cechy T w moim badaniu pośrednio potwierdza wpływ wielkości pola i napromienianej objętości na tolerancję skóry także w przypadku zastosowaniu BT HDR.

Użyta w obu grupach BED wyliczona dla odczynów późnych o wartości 133,3 Gy nie spowodowała istotnie statystycznych różnic pomiędzy częstością występowania poszczególnych stopni powikłań ($p = 0,16$). Trudno jednak nie zwrócić uwagi na fakt, że w grupie leczenia pierwotnego wystąpiło aż 7 przypadków drobnych ognisk martwiczych (11,9 %), podczas gdy w drugiej badanej grupie nie doszło do żadnego powikłania w stopniu G4. Być może w przypadku większej liczebności grup porównywanych doszłoby do ujawnienia różnicy istotnie statystycznej, co w konsekwencji mogłoby być dobrym punktem wyjścia do dalszych badań nad potencjalnie większą tolerancją skóry, która wcześniej poddana była uszkodzeniu przez zabieg chirurgiczny i przebyła proces gojenia.

Porównując łączną ilość (w obu badanych grupach) powikłań późnych $> G2$ na poziomie 9,8% z danymi z wcześniej wymienianych doniesień dotyczących BT HDR, widać wyraźnie większe ich nasilenie po leczeniu w moim ośrodku. Oczywiście nadal należy pamiętać, że żadna z tych prac nie dotyczyła wyłącznie leczenia BCC w regionie głowy i szyi. Tormo i wsp. nie zaraportowali żadnych odczynów późnych $> G1$, mimo wyższej wyliczonej BED dla odczynów późnych (140 Gy) i wyższej dawki frakcyjnej oraz dłuższego okresu obserwacji [99]. Guix i wsp. nie zaobserwowali odczynów późnych $> G2$ przy 5-letnim okresie obserwacji, stosując jednak frakcjonowanie po 1,8 Gy, co spowodowało obniżenie BED dla odczynów późnych do zakresu 95 – 125 Gy [93]. Natomiast Arenas i wsp. zaobserwowali przy krótszym okresie obserwacji (33 miesiące) występowanie odczynów $> G2$ u 3% pacjentów po stosowaniu dawki frakcyjnej 3 Gy i łącznej BED dla odczynów późnych w zakresie 90 – 114 Gy [107]. Czynnikiem łączącym powyższe badania są dłuższe OTT w porównaniu ze schematem stosowanym w tej rozprawie (mediana 11 dni w obu grupach), co po raz kolejny wskazuje na słuszność koncepcji Prasada wskazującej, że wydłużenie czasu leczenia może spowodować zwiększenie dawki tolerowanej przez skórę [111]. Wydłużenie OTT może odbywać się poprzez obniżenie dawki frakcyjnej i frakcjonowania codziennie, jak w przypadku badania Guix'a i wsp. lub poprzez hipofrakcjonowanie (podawanie wysokich dawek frakcyjnych) w odstępach kilkudniowych, jak przypadku badania Tormo i wsp. Skrajny przypadek hipofrakcjonowania w leczeniu nowotworów skóry pokazuje praca profesora Skowronka i wsp., w której guzy o różnorodnej histologii leczono dawką frakcyjną 10 Gy

podawaną sześciokrotnie w odstępach 3 – 7 dniowych. BED dla odczynów późnych wynosiła wówczas aż 260 Gy, mimo to po okresie roku od leczenia nie obserwowano żadnych odczynów późnych w stopniu G4 [112].

Aktualnie, według mojej wiedzy, nie ma żadnych opublikowanych badań dotyczących bezpośredniego porównania dwóch różnych schematów frakcjonowania BT HDR w leczeniu BCC. Niemniej, w październiku 2019 roku podczas IX konferencji Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej przedstawiona została praca porównująca leczenie prowadzone w Poznaniu (taki sam schemat i metoda jak w prezentowanej rozprawie, $n = 113$ guzów) z leczeniem prowadzonym w Gliwicach (schemat 9 frakcji po 5 Gy, podawanych 2 x w tygodniu przy użyciu aplikatorów indywidualnych typu mold, ze specyfikacją dawki na 5 mm od powierzchni aplikatora i z użyciem tomografii komputerowej do planowania leczenia, $n = 121$ guzów). Leczenie dotyczyło BCC wszystkich regionów skóry oraz guzów T₁ – T₃. Nie uzyskano istotnie statystycznej różnicy w estymowanych 5-letnich kontrolach miejscowych między obiema grupami (96,11% Poznań vs. 94,12% Gliwice; $p = 0,039$), jednak odczyny popromienne, zarówno wczesne jak i późne, były istotnie statystycznie niższe w grupie gliwickiej (w obu przypadkach $p < 0,001$) [113]. W pracy nie przeanalizowano wpływu dawki na wyniki leczenia oraz toksyczność w przypadku leczenia zmian nawrotowych po chirurgii. Wytycza ona jednak pewien kierunek dla przeprowadzenia prospektywnego badania klinicznego porównującego różne schematy frakcjonowania również w tej grupie chorych.

6. Wnioski

- 1) Kontaktowa BT HDR 2D w zastosowanym schemacie frakcjonowania dawki jest wysoce skuteczną metodą leczenia pierwotnych BCC HRG regionu głowy i szyi osiagających w największym wymiarze do 4 cm.
- 2) Kontaktowa BT HDR 2D w zastosowanym schemacie frakcjonowania dawki jest wysoce skuteczną metodą leczenia wznów BCC regionu głowy i szyi po przebytych standardowym wycięciu chirurgicznym, osiagających w największym wymiarze do 4 cm.
- 3) Skuteczność przeprowadzonego leczenia w obu badanych grupach nie różni się istotnie statystycznie.
- 4) Mała ilość wznów miejscowych w obu badanych grupach nie pozwala na ustalenie ewentualnych czynników predysponujących do niepowodzenia przeprowadzonej terapii.
- 5) Prezentowany schemat kontaktowej BT HDR 2D jest leczeniem dobrze tolerowanym przez pacjentów z rozpoznaniem BCC regionu głowy i szyi oraz wiąże się z akceptowalną popromienną toksycznością wczesną. Nie ma istotnych statystycznie różnic w nasileniu odczynów wczesnych i późnych pomiędzy badanymi grupami. Spośród badanych czynników jedynie stopień T₂ zaawansowania miejscowego guza wpływa na występowanie wyższych stopni toksyczności późnej.

7. Piśmiennictwo

1. Apalla Z, Nashan D, Weller RB et al. Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(Suppl 1):5–19. DOI:10.1007/s13555-016-0165-y
2. Madan V. et al. Non-melanoma skin cancer. *The Lancet* 2010; 375: 673–85,. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61196-X
3. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005 Nov 24;353(21):2262-9. DOI: 10.1056/NEJMra044151
4. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med*. 2015 Jun 1;88(2):167-79. PMID: 26029015; PMCID: PMC4445438.
5. Miot HA, Chinem VP. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):292-305. DOI: 10.1590/s0365-05962011000200013
6. Baxter JM, Patel AN, Varma S. Facial basal cell carcinoma *BMJ* 2012; 345: e5342 DOI: 10.1136/bmj.e5342
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68: 394-424. DOI:10.3322/caac.21492
8. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku, Biuletyn - ISSN 0867–8251, Warszawa 2019
9. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-2015-WHO Version for 2016
10. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty/> - dostęp z dnia 09/01/2020.
11. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku, Biuletyn - ISSN 0867–8251, Warszawa 2017
12. International Classification of Diseases for Oncology, third edition / Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób dla Onkologii, trzecia edycja (edytorzy wydania polskiego U. Wojciechowska, B. Kościńska, M. Nowaczyk).
13. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów 2020, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy.
14. Jabłońska S, Majewski S. Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa, 1, 2016
15. Wikimedia Commons, USGOV (domena publiczna), dostęp: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Skin_anatomy.jpg#/media/File:Skin.jpg, (tłumaczenie podpisów ryciny własne)
16. Yousef H, Alhadj M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. [Updated 2019 Jun 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
17. Pikuła M, Trzonkowski P. Biology of epidermal stem cells: Impact on medicine. *Postepy Hig Med Dosw. (online)*, 2009; 63: 449-456 e-ISSN 1732-2693
18. Wagner T, Beer L, Gschwandtner M et al. The Differentiation-Associated Keratinocyte Protein Cornifelin Contributes to Cell-Cell Adhesion of Epidermal and Mucosal Keratinocytes. *J. Invest. Dermatol*. 2019 Nov;139(11):2292-2301.e9.

19. Brenner M, Hearing VJ. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem Photobiol.* 2008;84(3):539–549. doi:10.1111/j.1751-1097.2007.00226.x
20. International standard ISO 21348: Space environment (natural and artificial) – Process for determining solar irradiances. 2007.
21. Pacholczyk M, Czernicki J, Ferenc T. The effect of solar ultraviolet radiation (UVR) on induction of skin cancers. *Medycyna Pracy.* 2016;67(2):255-266. doi:10.13075/mp.5893.00342.
22. Skórska E. Oddziaływanie słonecznego promieniowania ultrafioletowego na organizm człowieka. *Kosmos* 2016 | 65 | 4 | 657-667
23. Peterson SC, Eberl M, Vagnozzi AN, et al. Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. *Cell Stem Cell.* 2015;16(4):400–412. doi: 10.1016/j.stem.2015.02.006
24. Donovan J. Review of the hair follicle origin hypothesis for basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2009 Sep; 35(9): 1311–1323. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01236.x
25. Lo Muzio L. *Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome)*. „Orphanet journal of rare diseases”. 1 (3), s. 32, listopad 2008. DOI: [10.1186/1750-1172-3-32](https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-32)
26. De Zwaan SE, Haass NK. Genetics of basal cell carcinoma. *Australasian Journal of Dermatology.* 2010, 51: 81-92. doi:[10.1111/j.1440-0960.2009.00579.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2009.00579.x)
27. Madan V, Hoban P, Strange RC, Fryer AA et al.. Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2006;154 Suppl 1:5-7.
28. Fitzpatrick TB. The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I Through VI. *Archives of Dermatology.* 1988 Jun; 124(6):869-71. doi:10.1001/archderm.1988.01670060015008
29. D’Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A et al. UV radiation and the skin. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14(6):12222–12248, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms140612222>
30. Cabrera HN, Gómez ML (2003). Skin Cancer Induced by Arsenic in the Water. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 7(2), 106–111. <https://doi.org/10.1177/120347540300700202>
31. Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER et al. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer inst.* 1996;88(24):1848-53.
32. Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:70. Published 2011 Nov 1. doi:10.1186/1750-1172-6-70
33. Vabres P, Lacombe D, Rabinowitz LG et al. (July 1995). "The gene for Bazex-Dupré-Christol syndrome maps to chromosome Xq". *J. Invest. Dermatol.* 105 (1): 87–91. doi:10.1111/1523-1747.ep12313359
34. Huret JL. Rombo syndrome. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2012; 16(2):156.
35. Jacob A. Observations reporting an ulcer of peculiar character, which attacks the eyelids and the other parts of the face. *Dublin Hosp Rep.* 1824; (4): 232–9.
36. Sartore L, Lancerotto L, Salmaso M et al. Facial basal cell carcinoma: Analysis of recurrence and follow-up strategies. *Oncology Reports* 26, no. 6 (2011): 1423-1429. <https://doi.org/10.3892/or.2011.1453>
37. Puig S, Berrocal A. Management of high-risk and advanced basal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2015;17(7):497–503. doi:10.1007/s12094-014-1272-9
38. Vu A, Laub D Jr. Metastatic Basal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Eplasty.* 2011; 11: ic8. Published 2011 Apr 29.
39. Wadhera A et al. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J.* 2006;12(5):7

40. von Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(6):1043–60
41. Rutkowski P, Owczarek W, Nejc D et al. Skin carcinomas. *Oncol Clin Pract* 2018; 14: 129–147. DOI: 10.5603/OCP.2018.0019
42. Wozniak-Rito A, Zalaudek I, Rudnicka L. Dermoscopy of basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol.* 2018 Apr;43(3):241-247. doi: 10.1111/ced.13387
43. Nirmal B. Dermatoscopy: Physics and principles. *Indian J Dermatopathol Diagn Dermatol* 2017; 4:27-30. 10.4103/ijdpdd.ijdpdd_13_17
44. Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, et al. The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept.* 2014;4(3):11–24. Published 2014 Jul 31. doi:10.5826/dpc.0403a02
45. Dinnes J, Bamber J, Chuchu N, et al. High-frequency ultrasound for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD013188. Published 2018 Dec 4. doi:10.1002/14651858.CD013188
46. Bichakjian C, Kim JYS et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Mar;78(3):540-559. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.006.
47. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma: Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol.* 1990 Dec;23(6 Pt 1):1118-26.
48. Lima NL, Verli FD, de Miranda JL, Marinho SA. Basosquamous carcinoma: histopathological features. *Indian J Dermatol.* 2012;57(5):382–383. doi:10.4103/0019-5154.100489
49. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D et al. Basosquamous carcinoma: treatment with Mohs micrographic surgery. *Cancer.* 2005 Jul 1;104(1):170-5.
50. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CH. Union for International Cancer Control. *TNM Classification of Malignant Tumours Eighth Edition*, 131-138. Oxford: WILEY Blackwell 2017
51. NCCN Guidelines for Basal Cell Skin Cancer. Version 1.2020. Dostęp: www.nccn.org
52. Bøgelund FS, Philipsen PA, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(4):330-4. DOI: 10.2340/00015555-0236
53. Silverman MK et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 1: Overview. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991 Sep;17(9):713-8. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1991.tb03424.x
54. Chicheł A, Skowronek J. Contemporary management of skin cancer – dermatology, surgery or radiotherapy? *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia.* 2005; 9(10):429-435.
55. Goldman G. The current status of curettage and electrodesiccation. *Dermatol Clin.* 2002 Jul;20(3):569-78, ix. DOI: 10.1016/s0733-8635(02)00022-0
56. Kopf AW, Bart RS, Schrager D, et al. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1977; 113 (4): 439-43.
57. Spiller WF, Spiller RF. Treatment of basal cell epithelioma by curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11 (5): 808-14.
58. Salasche SJ. Curettage and electrodesiccation in the treatment of midfacial basal cell epithelioma. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 8: 496–503
59. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989; 15: 424–431

60. Rodriguez-Vigil T, Vazquez-Lopez F, Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 91–95
61. Lesiak A, Czuwara J, Kamińska-Winciorek G et al. Basal cell carcinoma. Diagnostic and therapeutic recommendations of Polish Dermatological Society. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny.* 2019;106(2):107-126. doi:10.5114/dr.2019.85572.
62. Hall VL, Leppard BJ, McGill J et al. Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol.* 1986; 37: 33–34
63. Radomska K. Fotodynamiczna terapia antynowotworowa – nowe możliwości w leczeniu chorób nowotworowych. *Eliksir: czasopismo naukowo-dydaktyczne Wydziału Chemicznego Politechniki Łódzkiej* Nr 1(3) (2016) 31: 44–53
64. Wang H, Xu Y, Shi J et al. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015;
65. Berking C, Hauschild A, Kölbl O et al. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(22):389-395. doi:10.3238/arztebl.2014.0389
66. Arits AH, Mosterd K, Essers BA et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):647-54. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70143-8.
67. Mohs FE. Chemosurgery: a microscopically uncontrolled method of cancer excision. *Arch Surg.* 1941;42:279–95. doi: 10.1001/archsurg.1941.01210080079004
68. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989; 15: 315–328
69. Stern RS. Cost Effectiveness of Mohs Micrographic Surgery. *Journal of Investigative Dermatology.* Volume 133, Issue 5, 2013, 1129-1131. doi: 10.1038/jid.2012.473.
70. Gulleth Y et al. What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(4):1222-1231. doi:10.1097/PRS.0b013e3181ea450d
71. Walker P, Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment. *Australas J Dermatol.* 2006;47(1):1-12. doi:10.1111/j.1440-0960.2006.00216.x
72. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer.* 2014;50(17):3011-3020. doi:10.1016/j.ejca.2014.08.018
73. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9447):1766-1772. doi:10.1016/S0140-6736(04)17399-6
74. Silverman MK et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992 Jun; 18(6):471-6.
75. Szewczyk MP et al. Analysis of selected recurrence risk factors after treatment of head and neck basal cell carcinoma. *Postep Derm Alergol* 2014; XXXI, 3: 146–151
76. Halperin EC et al. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. LWW; Sixth edition (May 14, 2013)
77. Gasińska A. Biologiczne Podstawy Radioterapii. Akademia Górniczo-Hutnicza im. St. Staszica. Ośrodek Edukacji Niestacjonarnej (2001).
78. Bujko K. Podstawy radioterapii. *Gastroenterologia Kliniczna* 2010;2(4):121-126.

79. Malicki J, Śłosarek K. Planowanie leczenia i dozymetria w radioterapii (Tom 1). Via Medica, Gdańsk 2016, wyd.1.
80. Skowronek J. Brachyterapia ogólna. dostęp: <https://www.wco.pl/zb/files/download/Warsztaty-naukowe-konspekt-brachyterapia.pdf>
81. Meertens H, Briot E. Radiophysics. The GEC-ESTRO Handbook of Brachytherapy. 2002.
82. Dyczka J, Jassem J. Radioterapia Nowotworów. Onkologia, podręcznik dla lekarzy i studentów. Medical Press, Gdańsk, 2003.
83. Berven E. The development and organisation of radiology in Sweden. Radiology 1962; 79:829–41.
84. Goldberg SW, London ES. Zur Frage der Beziehungen zwischen Becquerel-strahlen und Hautaffectionen. Dermatol Z 1903; 10:457–62.
85. Mould RF. Priority for radium therapy of benign conditions and cancer. Curr Oncol. 2007;14(3):118-122. doi:10.3747/co.2007.120
86. Likhacheva A, Awan M, Barker CA et al. Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol. 2020 Jan-Feb;10(1):8-20. doi: 10.1016/j.prro.2019.10.014. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31831330.
87. Guinot JL, Rembielak A, Perez-Calatayud J et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. Radiother Oncol. 2018 Mar;126(3):377-385. doi: 10.1016/j.radonc.2018.01.013. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29455924.
88. Shah C, Ouhib Z, Kamrava M et al. The American Brachytherapy society consensus statement for skin brachytherapy. Brachytherapy. 2020 Jul-Aug;19(4):415-426. doi: 10.1016/j.brachy.2020.04.004. Epub 2020 May 11. PMID: 32409128.
89. Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. Br J Cancer. 1997; 76: 100–106
90. Zaorsky NG, Lee CT, Zhang E, Galloway TJ. Skin CanceR Brachytherapy vs External beam radiation therapy (SCRiBE) meta-analysis. Radiother Oncol. 2018;126(3):386-393. doi:10.1016/j.radonc.2017.12.029
91. Van Limbergen E, Mazon JJ. Skin Cancer. The GEC-ESTRO Handbook of Brachytherapy. 2002.
92. Locke J, Karimpour S, Young G, et al. Radiotherapy for epithelial skin cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;51(3):748-755. doi:10.1016/s0360-3016(01)01656-x
93. Guix B, Finestres F, Tello J, et al. Treatment of skin carcinomas of the face by high-dose-rate brachytherapy and custom-made surface molds. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47(1):95-102. doi:10.1016/s0360-3016(99)00547-7
94. Hliniak A, Maciejewski B, Trott KR. The influence of the number of fractions, overall treatment time and field size on the local control of cancer of the skin. The British Journal of Radiology. 1983; 56: 596-598
95. Landthaler M, Braun-Falco O. Anwendung des TDF-Faktors in der Röntgenweichstrahlentherapie. Hautarzt (1989) 40:774-777
96. Zagrodnik B, Kempf W, Seifert B, et al. Superficial radiotherapy for patients with basal cell carcinoma: recurrence rates, histologic subtypes, and expression of p53 and Bcl-2. Cancer. 2003;98(12):2708-2714. doi:10.1002/cncr.11798
97. Silverman MK, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-Ray Therapy. J Dermatol Surg Oncol. 1992;18:549-554
98. Wilder RB, Shimm DS, Kittelson JM, et al. Recurrent basal cell carcinoma treated with radiation therapy. Arch Dermatol. 1991;127(11):1668-1672

99. Tormo A, Celada F, Rodriguez S, et al. Non-melanoma skin cancer treated with HDR Valencia applicator: clinical outcomes. *J Contemp Brachytherapy*. 2014;6(2):167-172. doi:10.5114/jcb.2014.43247
100. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2171-2179. doi:10.1056/NEJMoa1113713.
101. Fowler JF. Practical Time–Dose Evaluations, or How to Stop Worrying and Learn to Love Linear Quadratics. In: Levitt S., Purdy J., Perez C., Poortmans P. (eds) *Technical Basis of Radiation Therapy*. Medical Radiology. (2011) Springer, Berlin, Heidelberg.
102. Dale RG, Jones B. The clinical radiobiology of brachytherapy. *The British Journal of Radiology* 1998 71:845, 465-483. doi.org/10.1259/bjr.71.845.9691890
103. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1341-6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C. PMID: 7713792.
104. Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol*. 2008 Oct;18(4):234-9. doi: 10.1016/j.semradonc.2008.04.004. PMID: 18725109; PMCID: PMC2750078.
105. Foray N, Colin C, Bourguignon M. 100 Years of Individual Radiosensitivity: How We Have Forgotten the Evidence. *Radiology*. 2012 264:3, 627-631
106. Chyrek A, Bielęda G, Burchardt W, Chicheł A. High-dose-rate brachytherapy of primary cutaneous B-cell lymphoma: the first reported case series. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2020;12(3):241-247. doi:10.5114/jcb.2020.96864.
107. Arenas M, Arguís M, Díez-Presa L, et al. Hypofractionated high-dose-rate plesiotherapy in nonmelanoma skin cancer treatment. *Brachytherapy*. 2015 Nov-Dec;14(6):859-65. doi: 10.1016/j.brachy.2015.09.001. Epub 2015 Oct 17. PMID: 26489922.
108. RTOG/EORTC working groups. LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Phys* 1995; 31:1049–1091.
109. Ellis F. Tolerance Dosage in Radiotherapy with 200 kV X rays. *The British Journal of Radiology* 1942 15:180, 348-350.
110. Patterson R. *The Treatment of Malignant Disease by Radiotherapy*, 2nd ed. Baltimore: The Williams and Wilkins Company. 1963; 33 - 35.
111. Prasad SC. Relation between tolerance dose and treatment field size in radiotherapy. *Medical Physics*, 1978, 5(5), 430–433. doi:10.1118/1.594441
112. Skowronek J, Chicheł A, Piotrowski T. HDR brachytherapy of skin cancer – the Wielkopolski Cancer Centre’s experience. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2005;9(8):347-354.
113. Chyrek A, Stankiewicz M, Burchardt W, Wojcieszek P. W poszukiwaniu optymalnej dawki w leczeniu raka podstawnokomórkowego skóry. IX Zjazd Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej. Łódź, 18-19.10.2019.

8. Streszczenie

Wstęp

Rak podstawnocomórkowy (BCC) jest najczęściej występującym nowotworem skóry. Ze względu na etiogenezę zależną od promieniowania UV lokalizuje się on przede wszystkim w regionie głowy i szyi, który jest obszarem trudnym do leczenia ze względu na wymagające warunki anatomiczne. Głównymi metodami leczenia BCC w regionie głowy i szyi są chirurgia Mohsa (nierefundowana w Polsce), standardowe wycięcie chirurgiczne oraz radioterapia. Według danych dostępnych w literaturze wystąpienie wznowy miejscowej po pierwotnym leczeniu chirurgicznym w tym obszarze wiąże się z gorszym rokowaniem w przypadku ponownego leczenia chirurgicznego, natomiast w przypadku leczenia teleradioterapią dostępne dane są niepełne. Z kolei brak jest doniesień naukowych dotyczących wyników leczenia wyłącznie BCC regionu głowy i szyi metodą brachyterapii o wysokiej mocy dawki (BT HDR), zarówno w przypadku występowania zmian pierwotnych, jak i wznów po wcześniejszym standardowym wycięciu chirurgicznym.

Cele pracy

Wspomniane luki w literaturze dotyczącej BT w leczeniu BCC regionu głowy i szyi stanowiły bodziec do wyznaczenia następujących celów pracy doktorskiej:

- 1) Ocena skuteczności kontaktowej BT HDR w leczeniu pierwotnych BCC regionu głowy i szyi.
- 2) Ocena skuteczności kontaktowej BT HDR w leczeniu wznów BCC regionu głowy i szyi, które wystąpiły po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym.
- 3) Porównanie skuteczności kontaktowej BT HDR między obiema grupami.
- 4) Próba określenia czynników klinicznych predysponujących do niepowodzenia leczenia.
- 5) Ocena i analiza porównawcza występowania powikłań wczesnych oraz późnych w obu grupach.

Material i metodyka

Analizą retrospektywną objęto grupę 90 pacjentów, u których leczono łącznie 102 guzy BCC w stopniu zaawansowania klinicznego T₁₋₂N₀M₀. Wszystkie guzy leczone były z intencją radykalną przy użyciu kontaktowej BT HDR w planowaniu dwuwymiarowym z użyciem schematu frakcjonowania 10 x 5 Gy. Następnie dokonano podziału pacjentów i guzów na dwie podgrupy – leczonych pierwotnie BT HDR i leczonych tą metodą z powodu wznowy

miejscowej po wcześniejszym standardowym wycięciu chirurgicznym. W grupie leczenia pierwotnego znalazło się 59 guzów występujących u 50 pacjentów. Średni wiek pacjenta w momencie rozpoczęcia BT wynosił 72,8 lat. Stopień miejscowego zaawansowania klinicznego guzów wynosił T₁ w 47 (79,7%) i T₂ w 12 (20,3%) przypadkach. Natomiast w grupie leczenia wznów po wcześniejszym zabiegu chirurgicznym znalazły się 43 guzy występujące u 42 pacjentów. Średni wiek pacjenta w momencie rozpoczęcia BT wynosił 70 lat, a stopień miejscowego zaawansowania klinicznego guzów wynosił T₁ w 35 (81,4%) i T₂ w 8 (18,6%) przypadkach. Wszystkie guzy w obu grupach należały do grupy wysokiego ryzyka wznowy wg NCCN.

Wyniki

Przeprowadzona analiza statystyczna nie uwidoczniła istotnych różnic między badanymi grupami w zakresie wieku pacjentów (w obu przypadkach mediana 72,9 lata, $p = 0,43$), całkowitego czasu leczenia (w obu przypadkach mediana 11 dni, $p = 0,17$), czasu obserwacji po leczeniu (mediana 41,4 m vs. 43,5 m, $p = 0,96$), płci ($p = 0,18$), zaawansowania miejscowego ($p = 0,83$) i lokalizacji ($p = 0,68$ dla lokalizacji wg NCCN, $p = 0,34$ dla lokalizacji szczegółowych), co wskazuje na ich wysokie podobieństwo w zakresie przedstawionych danych.

Estymowane metodą Kaplana-Meiera 5-letnie okresy przeżycia wolne od wznowy wyniosły 96,4% w grupie leczenia pierwotnego i 94,6% w grupie guzów nawrotowych po wcześniejszej chirurgii. W wyniku przeprowadzonej analizy przy użyciu testu log-rank nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ilości występujących wznów w obu grupach ($p = 0,72$). Ze względu na zbyt małą ilość obserwacji kompletnych, czyli przypadków, w których doszło do wznowy miejscowej, analiza z użyciem regresji Cox'a nie powiodła się. Wobec czego na podstawie przeprowadzonego badania nie można ustalić czynników klinicznych predysponujących do wystąpienia wznowy BCC po przebytej BT HDR.

W grupie leczenia pierwotnego stwierdzono występowanie odczynów popromiennych wczesnych G1 w 20,3%, G2 w 28,8%, G3 w 42,4% i G4 w 8,5% przypadków oraz odczynów popromiennych późnych G1 w 33,9%, G2 w 50,8%, G3 w 1,7% i G4 w 11,9% przypadków. Natomiast w grupie leczonej z powodu zmian nawrotowych stwierdzono występowanie odczynów popromiennych wczesnych G1 w 16,3%, G2 w 41,9%, G3 w 37,2% i G4 w 4,6% przypadków oraz odczynów popromiennych późnych G1 w 30,2%, G2 w 62,8% i G3 w 4,6% przypadków. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poszczególnych stopni wczesnych odczynów popromiennych pomiędzy przedstawionym

grupami ($p = 0,54$). Także różnice pomiędzy częstością występowania odrębnych stopni powikłań późnych nie uzyskały istotności statystycznej ($p = 0,16$), pomimo widocznej różnicy w występowaniu odczynów czwartego stopnia pomiędzy badanymi grupami. Analiza czynników mogących mieć wpływ na zwiększenie odczynów popromiennych wczesnych i późnych, tj. wieku, płci, całkowitego czasu leczenia, lokalizacji wg NCCN oraz cechy T, wykazała istotnie statystycznie występowanie wyższych stopni toksyczności późnej jedynie w przypadku leczenia guzów T₂.

Wnioski

- 1) Kontaktowa BT HDR 2D w zastosowanym schemacie frakcjonowania dawki jest wysoce skuteczną metodą leczenia pierwotnych BCC HRG regionu głowy i szyi osiagających w największym wymiarze do 4 cm.
- 2) Kontaktowa BT HDR 2D w zastosowanym schemacie frakcjonowania dawki jest wysoce skuteczną metodą leczenia wznów BCC regionu głowy i szyi po przebytym standardowym wycięciu chirurgicznym, osiagających w największym wymiarze do 4 cm.
- 3) Skuteczność przeprowadzonego leczenia w obu badanych grupach nie różni się istotnie statystycznie.
- 4) Mała ilość wznów miejscowych w obu badanych grupach nie pozwala na ustalenie ewentualnych czynników predysponujących do niepowodzenia przeprowadzonej terapii.
- 5) Prezentowany schemat kontaktowej BT HDR 2D jest leczeniem dobrze tolerowanym przez pacjentów z rozpoznaniem BCC regionu głowy i szyi oraz wiąże się z akceptowalną popromienną toksycznością wczesną. Nie ma istotnych statystycznie różnic w nasileniu odczynów wczesnych i późnych pomiędzy badanymi grupami. Spośród badanych czynników jedynie stopień T₂ zaawansowania miejscowego guza wpływa na występowanie wyższych stopni toksyczności późnej.

9. Spis tabel, rycin i zdjęć

9.1. Spis tabel

Tabela 1. Zachorowania na najczęstsze nowotwory złośliwe u mężczyzn według częstości występowania w Polsce w 2017 roku [8]	6
Tabela 2. Zachorowania na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet według częstości występowania w Polsce w 2017 roku [8]	7
Tabela 3. Zachorowalność na raka skóry w Polsce w latach 1990-2010 [10]	7
Tabela 4. Klasyfikacja fototypów skóry wg Fitzpatricka [28]	17
Tabela 5. Nazwy i definicje charakterystycznych objawów dermatoskopowych wg Lallas'a i wsp. [44] (tłumaczenie własne)	23
Tabela 6. Klasyfikacja TNM raków skóry regionu głowy i szyi [50] (tłumaczenie własne) ..	28
Tabela 7. Czynniki ryzyka wznowy BCC wg NCCN [51] (tłumaczenie własne)	29
Tabela 8. Podział BT za profesorem Januszem Skowronkiem [80]	35
Tabela 9. Najczęściej stosowane w BT izotopy pierwiastków promieniotwórczych [81]	36
Tabela 10. Podział EBRT [82]	36
Tabela 11. Skala oceny toksyczności radioterapii ze strony skóry wg EORTC-RTOG [103] (tłumaczenie własne)	50
Tabela 12. Statystyczna analiza porównawcza badanych grup	52
Tabela 13. Analiza wpływu czynników klinicznych na zwiększenie toksyczności leczenia ...	64

9.2. Spis rycin

Rycina 1. Ilość zgłoszonych przypadków raka podstawnocomórkowego skóry w Polsce, w latach 2000–2017 [13]	9
Rycina 2. Ilość zgłoszonych przypadków raka podstawnocomórkowego skóry dla poszczególnych grup wiekowych w Polsce, lata 2000-2017 [13]	9
Rycina 3. Ilość zgłoszonych przypadków raka podstawnocomórkowego skóry dla poszczególnych grup wiekowych w zależności od płci, w Polsce, lata 2000-2017 [13]	10
Rycina 4. Ilość zgłoszonych przypadków raka podstawnocomórkowego skóry w Polsce w zależności od płci, lata 2000-2017 [13]	10
Rycina 5. Schemat budowy skóry [15]	11
Rycina 6. Schematyczne przedstawienie szlaku SHH (rycina własna)	15
Rycina 7. Procentowy rozkład guzów leczonych pierwotnie BT HDR. Wyszczególnione okolice: skroniowa, ciemieniowa, czołowa, potyliczna, małżowiny usznej, przeduszna,	

zauszną, policzkową, jarzmową, bródkową, nos i kąt wewnętrzny oka (do wykonania ryciny wykorzystano model anatomiczny stworzony przez Stefana Polstera, dostępny na stronie https://www.artstation.com/artwork/X28Yl)	43
Rycina 8. Procentowy rozkład guzów leczonych BT HDR z powodu wznowy miejscowej po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym. Wyszczególnione okolice: skroniowa, ciemieniowa, czołowa, małżowiny usznej, policzkowa, jarzmowa, nos i kąt wewnętrzny oka (do wykonania ryciny wykorzystano model anatomiczny stworzony przez Stefana Polstera, dostępny na stronie https://www.artstation.com/artwork/X28Yl)	44
Rycina 9. Rekonstrukcja aplikatorów oraz planowanie leczenia w systemie Oncentra Brachy: A – widok od góry; B – widok od przodu; C – widok od boku; D - Prezentacja 3D z przestrzennym przedstawieniem izodozy 100% (materiał własny)	47
Rycina 10. Schematyczne przedstawienie dopasowania aplikatora do leczonego guza skóry pozwalające na objęcie go leczącą izodozą 100% wraz z co najmniej 5 mm marginesem tkanek zdrowych; widok od przodu (schemat zmodyfikowany za zgodą autora – dr. n. med. Adama Chicheła).....	47
Rycina 11. Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający krzywą przeżycia wolnego od wznowy w grupie leczenia pierwotnego	53
Rycina 12. Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający krzywą przeżycia wolnego od wznowy w grupie leczenia wznów po wcześniejszej chirurgii	54
Rycina 13. Wykres przedstawiający porównanie krzywych przeżycia wolnego od wznowy w obu badanych grupach	55
Rycina 14. Procentowy rozkład wczesnych odczynów popromiennych w grupie leczenia pierwotnego	57
Rycina 15. Procentowy rozkład późnych odczynów popromiennych w grupie leczenia pierwotnego	57
Rycina 16. Procentowy rozkład wczesnych odczynów popromiennych w grupie leczenia wznów po wcześniejszej chirurgii	60
Rycina 17. Procentowy rozkład późnych odczynów popromiennych w grupie leczenia wznów po wcześniejszej chirurgii.....	61
Rycina 18. Wykres ramkowy przedstawiający brak zależności między wiekiem a nasileniem odczynów wczesnych	64
Rycina 19. Wykres ramkowy przedstawiający brak zależności między OTT a nasileniem odczynów wczesnych	65

Rycina 20. Wykres ramkowy przedstawiający brak zależności między wiekiem a nasileniem odczynów późnych	65
Rycina 21. Wykres ramkowy przedstawiający brak zależności między OTT a nasileniem odczynów późnych	66

9.3. Spis zdjęć

Zdjęcie 1. Zaawansowany miejscowo, owrzodziały BCC skóry szczytu głowy u 83-letniej pacjentki (materiał własny Zakładu Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii)	19
Zdjęcie 2. Dwa ogniska klasycznego guzkowego BCC zlokalizowane na policzku prawym i nosie u 97-letniej pacjentki (materiał własny Zakładu Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii)	20
Zdjęcie 3. Rozległy BCC podtypu powierzchniowego okolicy czołowej prawej u pacjentki 79-letniej (materiał własny Zakładu Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii)	20
Zdjęcie 4. Słabo odgraniczony, twarżynopodobny BCC okolicy fałdu nosowo-policzkowego lewego u 80-letniej pacjentki (materiał własny Zakładu Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii)	21
Zdjęcie 5. Pigmentowany BCC okolicy podbródkowej u 85-letniej pacjentki (materiał własny Zakładu Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii)	21
Zdjęcie 6. Objawy dermatoskopowe bezpigmentowego BCC: a - rozgałęzione naczynia; b - powierzchniowe, drobne teleangiektazje; c - owrzodzenie; d - mnogie nadżerki; e - błyszczące białe-czerwone obszary bezstrukturalne; f - krótkie białe smugi (prawa autorskie Lallas i wsp. [44])	25
Zdjęcie 7. Objawy dermatoskopowe pigmentowego BCC: a - niebiesko-szare jajowate gniazda; b - mnogie niebiesko-szare kuleczki; c - cętki; d - struktury liścia klonowego; e - struktury kół szprychowych; f - struktury koncentryczne (prawa autorskie Lallas i wsp. [44])	25
Zdjęcie 8. A – pierwszy BCC leczony promieniowaniem rentgenowskim w 1899 roku przez Tora Stenbecka. B – stan po 30 latach. [83]	37
Zdjęcie 9. Stan pacjenta przed i po zakończeniu pierwszego leczenia BCC z użyciem radu przez S.W. Goldberga i E.S. Londona w 1903 roku [84]	37
Zdjęcie 10. Aparat microSelectron HDR zawierający kroczące źródło irydu-192 (fotografia własna)	45
Zdjęcie 11. A – dwa aplikatory typu single-leader z guzikami mocującymi; B – aplikator typu Freiburg-Flap o wymiarach 2 x 3 cm; C – przykładowy aplikator indywidualny złożony z ww. typów aplikatorów; (fotografie własne)	46

Zdjęcie 12. A - guz okolicy zausznej przed leczeniem; B – oznaczenie flamastrem po dopasowaniu aplikatora; C – przyłożenie aplikatora; D – ufiksowany aplikator podłączony do aparatu microSelectron (materiał własny)	49
Zdjęcie 13. Odczyn popromienny późny G1 w postaci depigmentacji po leczeniu zmiany pierwotnej okolicy czołowej (fotografia własna)	58
Zdjęcie 14. Odczyn popromienny późny G2 w postaci depigmentacji i drobnych teleangiektazji po leczeniu zmiany pierwotnej okolicy czołowej (fotografia własna)	58
Zdjęcie 15. Odczyn popromienny późny G3 w postaci masywnych teleangiektazji po leczeniu zmiany pierwotnej okolicy skroniowej (fotografia własna)	59
Zdjęcie 16. Odczyn popromienny późny G4 w postaci niewielkiego ogniska martwicy po leczeniu zmiany pierwotnej okolicy policzkowej (fotografia własna)	59
Zdjęcie 17. Odczyn popromienny późny G1 w postaci nieznacznej depigmentacji po leczeniu zmiany nawrotowej okolicy nosowej (fotografia własna).....	61
Zdjęcie 18. Odczyn popromienny późny G2 w postaci drobnych teleangiektazji po leczeniu zmiany nawrotowej okolicy skroniowej (fotografia własna).....	62
Zdjęcie 19. Odczyn popromienny późny G3 w postaci nasilonych teleangiektazji po leczeniu zmiany nawrotowej okolicy kąta wewnętrznego oka (fotografia własna).....	62