

Niepowodzenia w leczeniu chorych z rakiem skóry

Failures of non-melanoma skin cancer therapy

Adam Włodarkiewicz^{1,2}, Michał Sobjanek¹, Igor Michajłowski¹, Anita Warzecha²

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

²Katedra i Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej i Stomatologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Adam Włodarkiewicz

Przeł Dermatol 2010, 97, 69–73

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
nieczerniakowe raki skóry,
niepowodzenia leczenia.

KEY WORDS:
non-melanoma skin cancer,
treatment failures.

Wprowadzenie. W trzech kolejnych miesiącach 2009 roku badano 177 pacjentów z nieczerniakowymi rakami skóry, którzy zgłosili się w celu konsultacji, ustalenia postępowania i ewentualnego leczenia. Większość osób (131) zgłosiła się z powodu wznowy lub nowotworów niewyleczonych. Nowotwory były zlokalizowane w obrębie głowy i szyi, a 56,6% z nich znajdowało się w strefie zwiększonego ryzyka wznowy i przerzutów.

Cel pracy. Analiza przyczyn niepowodzenia pierwszego leczenia nieczerniakowych nowotworów skóry.

Wyniki. Niepowodzenie leczenia najczęściej dotyczyło raka podstawokomórkowego. W tej grupie ponad 66% guzów wykazywało jedną lub więcej cech klinicznych ryzyka wznowy i w 11% obraz agresywności histopatologicznej. Ponad 29% wszystkich zmian leczono bez zweryfikowania histopatologicznego rozpoznania klinicznego. Spośród osób ze wznowami lub niewyleczonymi rakami 75% było poddanych kriodestrukcji. W mniejszości byli pacjenci leczeni chirurgicznie, w tym 52% było nowotworów nieradykalnie usuniętych.

Wnioski. Niepowodzenia pierwszego postępowania powodują znaczne trudności w dalszym leczeniu chirurgicznym, wiążą się z dylematami rekonstrukcyjnymi oraz niezbędną uzupełniającą radioterapią w przypadkach trudności uzyskania „czystości” onkologicznej.

ABSTRACT

Introduction. During three months of 2009, 177 patients with non-melanoma skin cancers (NMSCs) referred to the department for consultation and planning of therapeutic procedures were examined. The majority of them (131) presented recurrent or noncured neoplasms. Tumours were located in the head and neck region and 56.6% of them in areas of high risk of recurrence and metastases.

Objective. To analyse the reasons for failure of the first treatment of non-melanoma skin cancers.

Results. Treatment failures were observed most frequently in cases of basal cell carcinoma. In this group over 66% of tumours presented one or more clinical high-risk factors and 11% histopathological features of aggressiveness. Over 29% of all lesions were treated without histopathological verification of clinical diagnosis. Among patients with recurrence or uncured cancers 75% were treated by cryodestruc-

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med.
Adam Włodarkiewicz
Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet
Medyczny
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk

tion of the lesions. Surgical excision was performed in a small minority of cases and 52% of those tumours were not radically resected.

Conclusions. Failures of the first treatment of cutaneous cancers causes significant difficulties in following surgical management, including reconstruction dilemmas as well as the necessity of complementary radiotherapy, especially in cases in which oncological "clearness" is difficult to achieve.

WPROWADZENIE

Nieczerniakowe raki skóry (ang. *non-melanoma skin cancers* – NMSCs) są najczęstszymi nowotworami u ludzi rasy kaukaskiej, ze stałą tendencją wzrostową zachorowań i chorobowości [1, 2]. Rak podstawnomórkowy (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) i rak kolczystomórkowy (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC) stanowią 98% przypadków całego spektrum NMSCs. W obrębie głowy i szyi występuje 75–80% wszystkich raków skóry. Tylko niewielkiego odsetka chorych (1%) z nieleczonymi wcześniej NMSCs nie udaje się wyleczyć przy przeprowadzeniu standardowej terapii [3, 4]. Należy jednak zaznaczyć, że kluczową rolę jest wybór pierwszej metody terapeutycznej. Profil małego i dużego ryzyka wystąpienia wznowy i przerzutów dla raka skóry opracowano w latach 80. ubiegłego wieku. Na bazie tych danych wypracowano konsensus dotyczący wyboru metod terapeutycznych adekwatnych do klinicznych i histopatologicznych cech BCC i SCC [5]. Wśród nich standardowa chirurgia i mikrograficzna chirurgia metodą Mohsa znajdują się w pierwszej linii leczenia. Około 94% chorych na NMSCs jest leczonych chirurgicznie [6]. Dermatolodzy coraz częściej zajmują się leczeniem chorych na raka skóry. Dysponują, poza chirurgią, najszerszym – w porównaniu z innymi specjalistami – wachlarzem metod terapeutycznych, jednak chirurgia nie zawsze jest dla nich metodą pierwszego wyboru.

Prawdopodobieństwo wyleczenia BCC i SCC silnie koreluje z dobrze określonymi czynnikami rokowniczymi [6–8], które decydują o powodzeniu terapii. Prosty, dobrze zakodowany w świadomości dermatologów podział na BCC i SCC jest niewystarczający przy wyborze metody terapeutycznej. Także schematyczne myślenie o BCC jako o nowotworze względnie „bezpiecznym” i kwalifikującym się do mniej radykalnego leczenia oraz o SCC jako o zmianach wymagających bardziej zdecydowanego podejścia terapeutycznego prowadzi do poważnych błędów związanych z nieadekwatnym do formy i zaawansowania nowotworu podejściem do leczenia i w rezultacie z jego nieskutecznością.

Raki skóry prezentują bardzo zróżnicowany obraz kliniczny i histopatologiczny. Lekarze dermatolodzy zajmujący się leczeniem chorych na nowotwory powinni biegle znać system klasyfikacji zaawansowa-

nia nowotworów skóry (TNM) w formie klinicznej (cTMN) oraz patomorfologicznej (pTMN) opracowany przez Międzynarodową Unię Walki z Rakiem, a także klasyfikację zaawansowania klinicznego. Zainteresowanych autorzy odsyłają do odpowiednich publikacji [9]. Z przeglądu piśmiennictwa wynika duży stopień dowolności w interpretacji zaawansowania nowotworów w chwili podejmowania terapii, co utrudnia wymianę informacji międzyośrodkowych i badań naukowych nad rakiem. Odrębnym, o kapitalnym znaczeniu, faktem jest także ignorowanie przez dermatologów obowiązkowego zgłaszania zachorowań na nowotwory.

CEL PRACY

Analiza najczęstszych błędów w podejściu do leczenia chorych na NMSCs na podstawie obserwacji pacjentów kierowanych na Oddział Dermatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

MATERIAŁ I METODYKA

Materiał stanowili pacjenci, którzy zgłosili się na Oddział Dermatologii Kliniki Dermatologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu NMSCs w celu konsultacji, ustalenia postępowania i ewentualnego leczenia. Do badania włączono osoby, które zgłosiły się w trzech kolejnych miesiącach 2009 roku. Badanie przeprowadzono u pacjentów ze wznowami lub niewyleczonymi nowotworami. Obejmowało ono analizę demograficzną, retrospektywne ustalenie rozpoznania, podtypu histopatologicznego guza, lokalizacji, zaawansowania miejscowego nowotworu, stosowanych metod terapii oraz analizę przyczyn niepowodzeń pierwszego lub kolejnego leczenia.

WYNIKI

W drugim kwartale 2009 roku udzielono konsultacji 177 pacjentom z NMSCs. W badanej grupie znajdowało się 72 mężczyzn i 105 kobiet. Wiek pacjentów mieścił się w granicach od 53 do 87 lat, natomiast średni wiek wynosił 65,5 roku. Na BCC chorowało 156 osób (88,1%), u 21 chorych (11,9%)

rozpoznano SCC. Liczba ognisk nowotworowych wynosiła łącznie 235 (tab. I). Większość osób (131) zgłosiła się z powodu wznowy lub niewyleczonych nowotworów; tylko 46 pacjentów było skierowanych bez leczenia albo z kolejnym pierwotnym nowotworem (ang. *second primary tumour*), co stanowiło odpowiednio 74 i 26%. Zaawansowanie nieleczonego raka skóry nie przekraczało T2NoMo. Nowotwory były zlokalizowane w obrębie głowy i szyi; 107 ze 189 (56,6%) wszystkich niewyleczonych nowotworów było umiejscowionych w strefie zwiększonego ryzyka wystąpienia wznowy i przerzutów (strefa twarzy H).

W tabeli II zestawiono dane o 189 ogniskach nowotworowych u 131 pacjentów z leczonymi wcześniej nowotworami. Przeważali pacjenci ze wznowami lub leczonymi nieskutecznie BCC (127 ognisk nowotworowych łącznie), co wiąże się z częstością podejmowania leczenia tego nowotworu w praktykach dermatologicznych. Tylko u 4 osób stwierdzono wznowę SCC. Duża grupa nowotworów (55 zmian chorobowych) nie była diagnozowana histopatologicznie przed leczeniem albo danych dotyczących obrazu histopatologicznego nie udało się uzyskać. W grupie BCC aż 84 ogniska (66,1%) wykazywały jedną lub więcej cech klinicznych ryzyka wystąpienia wznowy i 14 (11%) obrazu agresywności histopatologicznej.

Zanalizowano wszystkie przypadki wznowy i nowotworów niewyleczonych w zależności od zastosowanej metody terapeutycznej (tab. III).

Stwierdzono 99 przypadków (75,6%) wznowy NMSCs po krioterapii jednokrotnej lub wielokrotnej oraz 25 (19,1%) po wycięciu chirurgicznym (ryc. 1A.–B.). Zabiegi wykonywano w poradniach chirurgicznych. Warto odnotować, że 13 (52%) operowanych nowotworów usunięto z nieradykalnym wykonaniem wycięcia (ryc. 2A.–D.). We wszystkich przypadkach zalecono obserwację i nie zaproponowano wykonania wycięcia rozszerzającego. Wznowy po terapii fotodynamicznej i radioterapii były rzadkie – odpowiednio 3 (2,3%) i 4 (2,9%).

OMÓWIENIE

Z analizy własnego materiału wynika, że wszystkie nowotwory w chwili podejmowania leczenia nie były zaawansowane. Ponieważ autorzy dysponowali wyłącznie przybliżoną wielkością guza, wszystkie ogniska mogły być kwalifikowane tylko jako T1, a ponadto w przypadkach SCC, bez podejrzenia o lokoregionalne zaawansowanie procesu chorobowego. Jednak 56,6% nowotworów było zlokalizowanych w okolicach dużego ryzyka – na twarzy, tak więc nie można wykluczyć, że część z nich naciekała podłoże chrzęstne lub kostne nosa, tarczkę powiek i chrząstkę małżowiny usznej. Mogły być one bardziej zaawansowane niż wynikało to z kwalifikacji lekarza przeprowadzającego leczenie.

Najczęściej wybierano metody terapeutyczne niepozwalające ocenić doszczętności zabiegu. Autorzy uważają, że pierwszym podstawowym błędem

Tabela I. Materiał kliniczny
Table I. Clinical material

Liczba pacjentów	Wiek	Liczba	BCC n (%)	SCC n (%)
177	53–87 lat (średnia 65,5 roku)	M – 72 K – 105	156 (88,1)	21 (11,9)

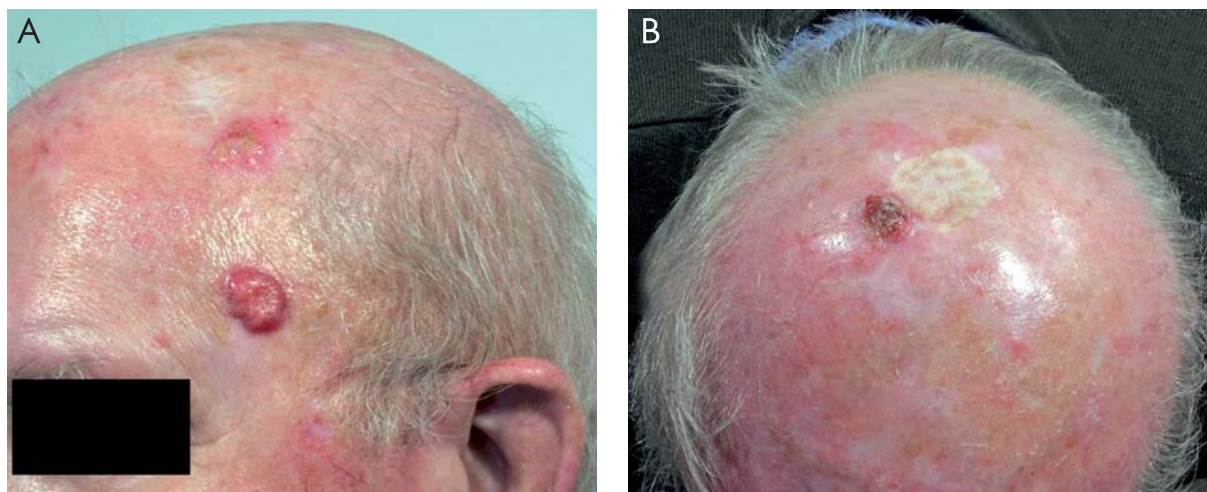
Tabela II. Kliniczne i histopatologiczne czynniki ryzyka u analizowanych chorych
Table II. Clinical and histopathological risk factors in study group

Rozpoznanie	Liczba ognisk nowotworowych	Liczba pacjentów z klinicznymi czynnikami ryzyka	Liczba pacjentów z histopatologicznymi czynnikami ryzyka*
BCC	127	105	14/72**
SCC	7	2	2

*BSCC, typ infiltracyjny BCC, SCC – G2, **brak informacji lub leczenie bez histopatologicznego potwierdzenia rozpoznania klinicznego u 55 chorych

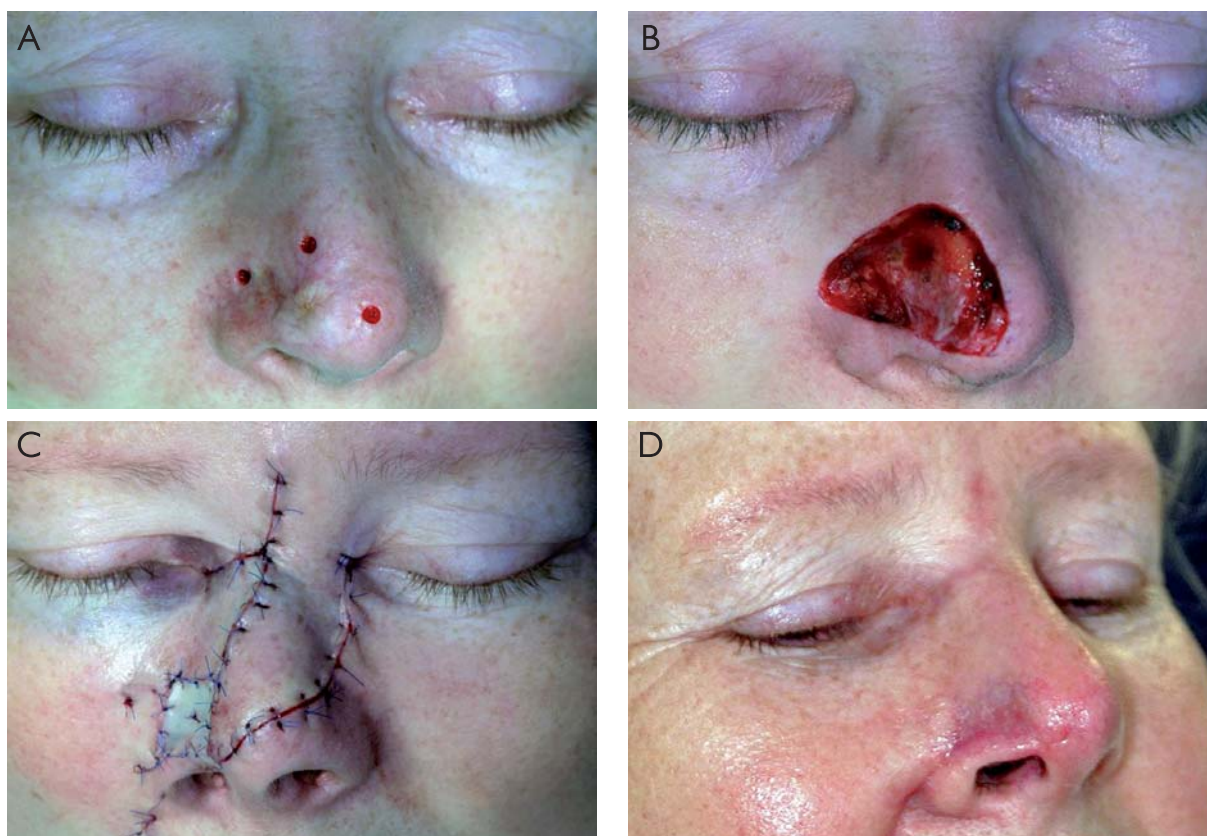
Tabela III. Wznowy NMSCs w zależności od metody leczenia
Table III. Recurrences of NMSCs in relation to mode of treatment

Liczba pacjentów ogółem	Krioterapia n (%)	Chirurgia n (%)	PDT n (%)	Radioterapia n (%)
131	99 (75,6)	25 (19,1)	3 (2,3)	4 (2,9)



Ryc. 1A.–B. Chory, lat 79. Na skórze owłosionej głowy ognisko zaawansowanego rogowacenia słonecznego oraz trzy niezależne nowotwory (2 SCC, 1 BCC – skóra skalpu i skroń) leczone miesiąc wcześniej metodą kriodestrukcji. Zabieg nie spełniał kryteriów postępowania onkologicznego

Fig. 1A.-B. Three noncured independent skin tumours on the scalp and in the temporal region (2 SCC, 1 BCC) after inadequate cryotherapy one month before. Advanced actinic keratosis (area of cancerization) on the scalp



Ryc. 2A.–D. Chora, lat 66. Rak podstawnokolczystokomórkowy (BSCC) skóry końca i skrzydła nosa. Czwarta wznowa (2 nieradykalne wycięcia, 2 nieskuteczne zabiegi PDT). Nieostre granice nowotworu, biopsje na obwodzie guza +/- (A), ubytek operacyjny po wycięciu z mikroskopową kontrolą resekcji (B); złożona rekonstrukcja dwoma płatkami miejscowymi i przeszczepem skóry (C), wynik po 3 tygodniach od operacji (D). Chora skierowana do uzupełniającej radioterapii. Błąd postępowania chirurgicznego: nieradykalność wycięcia (guz w linii resekcji). Błędne zastosowanie metody fotodynamicznej (PDT), która jest przeciwwskazana w leczeniu BSCC oraz innych nowotworów w tej lokalizacji

Fig. 2A.-D. 66-year-old woman with BSCC of tip and ala of the nose. The fourth recurrence (2 non-radical excisions, 2 failed PDT). Hardly visible tumour margins, 3 biopsies on the periphery of tumours +/- (A), the wound after excision with microscopic resection control (B); complex reconstruction with 2 local flaps and skin graft (C); the result after 3 weeks (D). The patient submitted to complementary radiotherapy. Surgical failure: non-radical excision. PDT method is contraindicated in BSCC and skin cancers in this location

mogło być nieprawidłowe określenie granic nowotworu w podłożu. W przypadku nowotworów usuwanych chirurgicznie ponad połowę usunięto z niepełnym radykalizmem lub wyraźnie z nowotworem w linii wycięcia. Pozostawienie tych przypadków do obserwacji nie było właściwe.

Nieduży odsetek ognisk nowotworowych leczonych chirurgicznie oraz niestosowanie technik z kontrolą mikroskopową marginesu wycięcia wyraźnie kontrastuje ze współczesnymi tendencjami terapeutycznymi dla NMSCs. Nowotwory usuwali w poradniach chirurdzy niewspółpracujący z dermatologami, co mogło skutkować bagatelizowaniem niekompletności usunięcia BCC. Dodatni margines po wycięciu pozostawiano do obserwacji, co nie jest obecnie akceptowane.

Kolejnym, istotnym błędem wydaje się wybór krioterapii jako metody pierwszej linii. Krioterapia, jak wynika z przedstawionych badań, była najbardziej obciążona niepowodzeniami. Metoda ta jest w codziennej praktyce dermatologicznej chętnie stosowana i zajmuje znaczące miejsce w leczeniu wielu schorzeń dermatologicznych, ale ma także ograniczenia i wymaga dużej rozważności przy destrukcji guzów nowotworowych. Błędne jest stosowanie tej metody w leczeniu NMSCs o profilu zwiększonego ryzyka wystąpienia wznowy i przerzutów oraz, co jest niemniej ważne, bez warunków pozwalających na zniszczenie guza w całości. Z badań wynika, że krioterapia była zastosowana błędnie przede wszystkim z powodu lokalizacji nowotworów w okolicach dużego ryzyka, w których metoda ta nie powinna być brana pod uwagę, rzadziej – z powodu błędnej techniki i jeszcze rzadziej – z powodu histopatologicznych cech agresywności (*carcinoma baso-spinocellulare* – BSCC i G2). Należy wyraźnie zaznaczyć, że kriodestrukcyjna nie jest alternatywą dla leczenia chirurgicznego także dla niezaawansowanych i histopatologicznie „bezpiecznych” podtypów BCC i SCC. Lokalizacja w miejscach zwiększonego ryzyka na twarzy powinna stanowić dla lekarzy sygnał ostrzegawczy i wymaga bezwzględnego kierowania chorych do ośrodka specjalistycznego w celu operacyjnego usunięcia tak umiejscowionych nowotworów. Jeszcze poważniejsze zastrzeżenie budzi niespełnianie warunków wymaganych do zniszczenia guza nowotworowego i niezachowywanie odpowiedniego marginesu wycięcia tkanek otaczających.

Odnutowania wymagają także niepowodzenie terapii fotodynamicznej, metody niepraktykowanej szeroko, ale – jak wynika z przedstawionych danych – stosowanej w sytuacjach z góry przekreślających

możliwości wyleczenia nowotworów. Błędne było także wielokrotne zastosowanie tej metody w nieadekwatnej sytuacji klinicznej (ryc. 2).

Podsumowując, należy zaznaczyć, że dermatolodzy są lekarzami najlepiej przygotowanymi do diagnostyki i leczenia chorych na NMSCs małego ryzyka wystąpienia wznowy i przerzutów, jednak powinni dobrze zdawać sobie sprawę z tego, jak kluczowe znaczenie ma pierwsze leczenie. Nierozważne jest rozpoczynanie terapii NMSCs z kryteriami ryzyka. Niepowodzenia pierwszego leczenia mogą być naprawiane, ale wiążą się z tym znacznie większe trudności i zmniejszenie efektywności terapeutycznej. Chirurgia jest w naszych warunkach drugą lub kolejną metodą leczenia NMSCs i sytuacja ta wymaga zmiany. Leczenie operacyjne wznów jest trudniejsze, konieczne okazuje się zastosowanie mikroskopowej kontroli radykalności resekcji, niekiedy radioterapii uzupełniającej, a rekonstrukcja jest czasem ekstremalnie trudna.

Przedstawiony materiał może nie być reprezentatywny, ponieważ na Oddział Dermatologii i Dermatologii Chirurgii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego są kierowane trudne przypadki NMSCs wymagające doświadczenia w rozwiązaniu problemów terapeutycznych.

Piśmiennictwo

1. Greenlee R.T., Hill-Harmon M. B., Murray T., Thun M.: Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001, 51, 15-36.
2. Weinstock M.A.: The epidemic of squamous cell carcinoma. *JAMA* 1989, 262, 2138-2140.
3. Włodarkiewicz A.: Rak skóry. [w:] *Dermatologia i Dermatologia*. A. Włodarkiewicz (red.). Cornetis, Wrocław, 2009, 132-146.
4. Clayman G.L., Lee J.J., Holsinger F.C., Zhou X., Duvic M., El-Naggar A.K. i inni: Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23, 759-765.
5. Włodarkiewicz A.: Chirurgiczne metody leczenia nieczerniakowych nowotworów skóry. [w:] *Choroby i nowotwory skóry wywołane promieniowaniem ultrafioletowym*. A. Kaszuba, K.W. Zieliński (red.). ADI, Łódź, 2004, 133-138.
6. Włodarkiewicz A.: Rak skóry – aktualne problemy diagnostyczne i terapeutyczne. *Przegl Dermatol* 2007, 94, 273-281.
7. Weber R.S., Lippman S.M., McNeese M.D.: Advanced basal and squamous cell carcinoma of the skin of the head and neck. *Cancer Treat Res* 1980, 52, 61-81.
8. Rowe D.E., Carroll R.J., Day C.L. Jr: Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: implications for the treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992, 26, 976-990.
9. Sobin L.H., Wittekind C.K.: TNM classification of malignant tumors. Wyd. 6. International Union Against Cancer, Geneva, 2002.

Otrzymano: 8 III 2010 r.

Zaakceptowano: 15 III 2010 r.