

Aktualne miejsce metod chirurgicznych i niechirurgicznych w leczeniu raków skóry

Current principles of surgical and non-surgical methods of skin cancer treatment

Adam Włodarkiewicz^{1,2}, Igor Michajłowski², Michał Sobjanek², Piotr Chomik¹, Adam Michcik¹, Dymitr Michajłowski¹

¹Katedra i Klinika Chirurgii Szcękowo-Twarzowej i Stomatologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. med. Adam Włodarkiewicz

²Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. med. Jadwiga Roszkiewicz

Przeł Dermatol 2012, 99, 112–119

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
rak skóry, leczenie chirurgiczne i niechirurgiczne, obszary zagrożenia nowotworem.

KEY WORDS:
skin cancer, surgical therapy, non-surgical treatment, fields of cancerisation.

Rak skóry jest najczęstszym nowotworem złośliwym u ludzi rasy kaukaskiej. Obserwuje się stałą tendencję wzrostową liczby zachorowań i chorobowości. Wzrost zachorowalności typowo zależy od promieniowania ultrafioletowego, jednocześnie nowym zjawiskiem jest zwiększenie zachorowalności u osób z immunosupresją. Złotym standardem w leczeniu nieczerniakowych nowotworów skóry (ang. *non-melanoma skin cancer* – NMSC) pozostaje postępowanie chirurgiczne. Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat chirurgicznego i niechirurgicznego postępowania terapeutycznego w rakach skóry. Nowe podejście do terapii stanowi koncepcja obszarów zagrożenia nowotworowego i związane z nią niezabiegowe metody chemoprolifakcyjne. Wyłaniają się molekularnie ukierunkowane strategie leczenia zaawansowanych raków skóry, które prawdopodobnie znajdą zastosowanie kliniczne.

ABSTRACT

ADRES DO KORESPONDENCJI:
prof. dr hab. med.
Adam Włodarkiewicz
Katedra i Klinika Chirurgii
Szcękowo-Twarzowej
i Stomatologicznej
Gdańskiego Uniwersytetu
Medycznego
ul. Smoluchowskiego 17
80-214 Gdańsk
e-mail: wlodarkiewicz@interia.pl

Skin cancer is the most frequent malignant neoplasm in Caucasians, presenting a constantly increasing incidence and morbidity. The incidence typically depends on ultraviolet radiation levels, however, the increasing number of cases among immunosuppressed patients is a relatively new clinical phenomenon. Surgical excision remains the gold standard in the treatment of non-melanoma skin cancers (NMSC). The aim of the study is to present the procedures, both surgical and non-surgical, in the therapy of skin cancers. The concept of "fields of cancerisation", as well as non-surgical chemopreventive methods are considered to be relatively new therapeutic approaches. Molecularly guided treatment strategies are developing and will probably be clinically effective in the management of advanced skin cancers.

WPROWADZENIE

Nieczerniakowe nowotwory skóry (ang. *non-melanoma skin cancers* – NMSC) są najczęstszymi nowotworami złośliwymi u ludzi rasy kaukaskiej. Obserwuje się stałą tendencję wzrostową zachorowań i chorobowości [1, 2]. Rak podstawnokomórkowy (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) i rak kolczystokomórkowy (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC) stanowią 98% przypadków wszystkich NMSC [3, 4]. Częstość zachorowań w Europie szacuje się na 80–90 przypadków na 100 000 rocznie, w Polsce 10 przypadków na 100 000 rocznie [5, 6], co jest wyrazem znacznego niedoszacowania, ponieważ wiele przypadków nie jest rejestrowanych. W przeciwieństwie do zachorowalności, śmiertelność z powodu raka skóry ma tendencję spadkową i w Stanach Zjednoczonych wynosi odpowiednio 0,05% i 0,7% dla BCC i SCC [3]. Zachorowania na NMSC powodują jednak bardzo duże obciążenia finansowe, a postęp wiedzy i wdrażanie nowych, drogich procedur terapeutycznych regularnie podnoszą koszty leczenia.

Wzrost zachorowalności na NMSC typowo zależy od promieniowania ultrafioletowego (ang. *ultraviolet radiation* – UVR). Główną rolę w tym procesie odgrywa ostra ekspozycja na promieniowanie związana z opalaniem i przewlekła duża dawka kumulacyjna UVR oraz deplecja warstwy ozonowej stratosfery [7]. Jednocześnie jesteśmy świadkami nowego zjawiska – wzrostu zachorowalności na NMSC u osób z immunosupresją [8]. Odwrotnie niż w populacji ogólnej, w tym przypadku dotyczy to głównie SCC. Na przykład u osób po transplantacji nerki całkowite ryzyko zachorowania na SCC wzrasta ponad 200-krotnie w porównaniu z pozostałą populacją.

Klasyfikacja BCC i SCC oraz podział na raki niskiego i wysokiego ryzyka wystąpienia wznowy oraz ewentualnych przerzutów jest dobrze ugruntowany w praktyce dermatologicznej i powinien być punktem wyjścia przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych [4]. W przypadku NMSC o klinicznych cechach wysokiego ryzyka niezbędne jest uzupełnienie obrazu o ocenę histopatologiczną nowotworu, w przyszłości prawdopodobnie będzie wykonywane typowanie molekularne guza przed podjęciem terapii.

LECZENIE CHIRURGICZNE

Złotym standardem w leczeniu NMSC pozostaje postępowanie chirurgiczne. W dermatologicznej chirurgii onkologicznej dokonała się znacząca ewolucja – od metod masywnej i okaleczającej chirurgii destrukcyjnej stosowanej do lat 80. XX wieku, poprzez metody selektywnej destrukcji oparte na dowodach naukowych, do perspektyw molekularnie ukierunkowanego leczenia nowotworów.

Najczęściej rekomendowaną obecnie metodą jest wycięcie nowotworu z określonym marginesem klinicznie niezmiennych tkanek – typowo 4 mm dla BCC i 6 mm dla SCC [4, 9]. Możliwe jest określenie położenia wyciętego materiału do stanu *in situ* dla lepszej lokalizacji miejsc o nieadekwatnym marginesie. Jeśli margines wycięcia jest niepewny lub komórki nowotworowe znajdują się w linii resekcji nowotworu, najlepszą opcją jest ponowne wycięcie [5]. Większość NMSC niskiego ryzyka wystąpienia wznowy i przerzutów może być wyleczona tym prostym i ekonomicznie uzasadnionym sposobem. Konkurencyjne metody zabiegowe, takie jak wyłyżeczkowanie z elektrokoagulacją i krioterapia, są równie skuteczne, ale powinny być stosowane głównie w przypadkach BCC o wyraźnych klinicznych granicach i SCC *in situ*.

Dużo większe problemy stwarzają jednak NMSC wysokiego ryzyka wystąpienia wznowy. Ta grupa nowotworów wymaga odpowiedniego doświadczenia klinicznego. Przestrzega się przed przystępowaniem do leczenia bez odpowiedniego przygotowania, ponieważ w rękach lekarza znajduje się niekiedy los chorego, a naprawa skutków błędnego pierwszego leczenia jest wielokrotnie bardzo skomplikowana (ryc. 1., 2.). Nieczerniakowe nowotwory skóry wysokiego ryzyka wystąpienia wznowy i przerzutów należy usuwać z mikroskopową kontrolą radykalności wycięcia. Najczęściej stosowana jest śródoperacyjna kontrola mikroskopowa marginesu wycięcia. Wycinki do oceny mikroskopowej pobierane są z brzegów ubytku operacyjnego, po wycięciu nowotworu z indywidualnie dobranym marginesem. Tą metodą posiłkują się chirurdzy plastycy, chirurdzy onkolodzy, chirurdzy szczękowo-twarzowi i większość dermatochirurgów. Metodyka jest podobna do kontroli wycięcia innych nowotworów złośliwych tkanek miękkich.

Mikrograficzna chirurgia Mohsa jest metodą opracowaną i stosowaną przez dermatochirurgów w Stanach Zjednoczonych i wielu krajach europejskich [10–13]. Jest ona z jednej strony prezentowana jako metoda zapewniająca najlepsze ze znanych wyniki terapeutyczne – odsetek wznów w 5-letnim okresie po usunięciu nieleczonych BCC wynosi 1–3% [14], a z drugiej strony jest krytykowana za kosztowność, niezbędny długotrwały trening operacyjny i histopatologiczny, wreszcie za wykorzystywanie do usuwania NMSC niskiego ryzyka wystąpienia wznowy, które można równie skutecznie usunąć metodami konwencjonalnymi. Dodatkowo, z technicznego punktu widzenia, nie jest możliwe przeprowadzenie procedury w zaawansowanych NMSC zlokalizowanych w skomplikowanych anatomicznie miejscach.

Mikrograficzna chirurgia Mohsa stale się rozwija, liczba publikacji w piśmiennictwie dermatochirurg-



Rycina 1. Przykład dużych trudności terapeutycznych w przypadku znacznego zaawansowania miejscowego nowotworu wskutek niepodjęcia leczenia. **A.** Zaawansowany BCC skóry okolicy barku z naciekaniem mięśnia piersiowego oraz torebki stawu barkowego (T4N0M0) u 87-letniej kobiety. **B.** Stan po resekcji nowotworu z częściowym usunięciem mięśnia piersiowego i struktur stawowych. **C.** Stan po zmniejszeniu ubytku poprzez przemieszczenie przylegających do niego tkanek miękkich oraz wszyciu przeszczepu skóry pośredniej grubości

Figure 1. Example of severe therapeutic problems due to extreme local advancement of previously untreated BCC. **A.** Advanced BCC of the shoulder region with accompanying infiltration of pectoralis muscle and joint capsule (T4N0M0) in 87-year-old female. **B.** Status after resection of the neoplasm with partial removal of the pectoralis muscle and joint structures. **C.** Situation after reduction of the defect size by mobilization and transfer of the neighboring soft tissues and covering with split-thickness skin graft

gicznym jest znaczna. Ostatnio pojawiły się ciekawe problemy „nadrozpoznanalności” w trakcie chirurgii mikrograficznej. W środkowych częściach twarzy, gdzie chirurgia Mohsa jest szczególnie często wykonywana, duża liczba struktur gruczołowych i komórki warstwy podstawnej naskórka mogą być niemożliwe do odróżnienia od komórek nowotworowych. Nierozpoznana *follicular basaloid proliferation* może prowadzić do zbędnego wykonywania kolejnych stadiów chirurgii Mohsa [15].

W Polsce własne usprawnienia techniczne, przede wszystkim automatyczne dostosowanie powierzchni bloczka do uchwytu kriostatu oraz system cyfrowy „mapowania guza”, wprowadzili Bieniek i wsp. [10]. Metody immunohistochemiczne dają lepsze możliwości diagnostyki różnicowej w chirurgii mikrograficznej [16].

Zespół badaczy z Tybingi wprowadził nowe techniki szybkiej oceny skrawków (ang. *rapid lump examination* – RLE). Wprowadzenie refleksyjnej mikroskopii konfokalnej *ex vivo* w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi *BerEp4* poprawiło dokładność oce-

ny diagnostycznej skrawków mrożonych, która jest porównywalna z dokładnością znacznie bardziej czasochłonnej oceny skrawków parafinowych [17]. Obrazowanie granic nowotworowych techniką rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging* – MRI) zostało także zastosowane do porównania z dokładnością wycięcia chirurgicznego metodą Mohsa. Technika MRI okazuje się użyteczna w określaniu granic wstępnego wycięcia, ale zawodzi w potwierdzaniu kompletności wycięcia [18].

METODY NIEZABIEGOWE

Jeżeli przyjrzeć się temu, jak zmienia się w ostatnich latach problematyka leczenia NMSC, to wyraźnie można dostrzec dwa nowe obszary zainteresowania klinicystów. Pierwszym jest leczenie całych obszarów zagrożenia nowotworowego zamiast leczenia punktowego poszczególnych zmian nowotworowych skóry. Jest to związane z coraz wcześniejszym podejmowaniem leczenia, kiedy mamy do czynienia z nowotworzeniem w obrębie naskórka



Rycina 2. Przykład dużych trudności terapeutycznych w przypadku niewłaściwego leczenia agresywnego nowotworu w „trudnej” lokalizacji. **A.** Druga wznowa po niedoszczętych resekcjach raka gruczołów łojowych powieki górnej. **B.** Resekcja pełnej grubości dolnej części powieki z mikroskopową kontrolą radykalności – usunięto pełnej grubości tkanki powieki, w 90% jej długości. **C.** Rekonstrukcja blaszki tylnej powieki przeszczepem chrzęstnowo-chrzęstnym z muszli małżowiny usznej. **D.** Rekonstrukcja blaszki przedniej powieki płatem mięśniowo-skórnym z powieki górnej. **E, F.** Bardzo dobry efekt czynnościowy i estetyczny 6 miesięcy później

Figure 2. Example of severe therapeutic problems due to inappropriate treatment of aggressive cancer in “difficult” localization. **A.** Second recurrence after incomplete excisions of sebaceous cell carcinoma of the upper eyelid. **B.** Resection with intraoperative microscopic radicality control of 90% of the lower part of the eyelid. **C.** Reconstruction of the posterior eyelid lamella with perichondrial-chondrial graft harvested from auricular concha. **D.** Reconstruction of the anterior eyelid lamella with myocutaneous flap from the upper eyelid. **E, F.** Good functional and esthetic result after 6 months

(stany przedrakowe i raki *in situ*), z naciskiem na chemoprowfilaktykę. Na drugim biegunie znajdują się strategie molekularnie ukierunkowanych terapii zaawansowanych NMSC. Perspektywy wprowadzenia tego leczenia do praktyki są jeszcze odległe. Zagadnienie to zostanie przedstawione w odrębnym artykule.

Koncepcja obszarów nowotworzenia (ang. *field of cancerisation* – FC) została sformułowana przez Slaughter [19]. Wynikała ona bezpośrednio z obserwacji, że wokół usuwanych radykalnie raków w większości przypadków znajduje się obszar mniej lub bardziej wyraźnych cech dysplazji nabłonka. Wiąże się to z wpływem karcenogenów na całą tkankę,

Tabela I. Najczęściej stosowane obecnie niezabiegowe metody leczenia AK, SCC *in situ* i powierzchniowych form BCC i SCC w schemacie leczenia FC

Table I. Most frequently applied non-surgical treatment methods of AK, SCC *in situ* and superficial forms of BCC and SCC in FC management strategy

retinoidy (tretynoina, tazaroten)
imikwimod
niesteroidowe leki przeciwzapalne
5-fluorouracyl
terapia fotodynamiczna i laser

a nie na pojedynczą komórkę. Obszary zagrożenia nowotworami opisano w różnych narządach, w tym w jamie ustnej, płucach i skórze. *Field of cancerisation* w skórze oznacza obszary fotokancerogenezy cechujące się widocznymi, subklinicznymi i całkowicie morfologicznie niezmienionymi polami w przewlekłe uszkodzonym przez UVR naskórku. Uważa się, że keratynocyty obszarów FC prezentują zmiany genetyczne, które w świetle aktualnych badań molekularnych mają zwiększony potencjał rozwoju raka.

Rogowacenie słoneczne (ang. *actinic keratosis* – AK) jest najczęstszą zmianą przednowotworową u ludzi rasy kaukaskiej. Według wielu dermatopatologów jest rakiem *in situ*. Jeśli przyjmiemy taki pogląd, to w świetle powszechności rogowacenia słonecznego SCC znajduje się na pierwszym miejscu wśród nowotworów skóry. Dla BCC nie ma określonych stanów przednowotworowych analogicznych do AK. Obecnie AK umieszcza się w spektrum nowotworzenia w nabłonku płaskim i klasyfikuje się je trójstopniowo (ang. *keratinocytic intraepithelial neoplasia 1-3* – KIN 1-3).

Wczesne wykrywanie SCC – na etapie *in situ* – albo stwierdzenie satelitarnych ognisk AK w trakcie usuwania inwazyjnych nowotworów jest dobrym momentem do zastosowania jednej z dostępnych metod profilaktyki NMSC. Przykładem może być przedstawiona sytuacja, w której niezbędne jest usunięcie zaawansowanego nowotworu skóry oraz zapobiegawcze leczenie licznych satelitarnych ognisk AK (ryc. 3).

Imikwimod jest organicznym związkiem chemicznym modulującym odpowiedź immunologiczną poprzez pobudzenie komórek układu odpornościowego [20–23]. Aktywacja tych komórek odbywa się poprzez receptory powierzchniowe toll-podobne (ang. *Toll-like receptors* – TLR) [21–23]. Rodzina TLR składa się z 11 różnych receptorów biorących udział w prezentacji antygenów. Aktywacja receptorów TLR powoduje wiele zmian na poziomie molekularnym komórki, które nie zostały do tej pory dostatecznie poznane [21], wykazano natomiast udział zaktywowanych receptorów TLR8 w terapii przeciwnowo-



Rycina 3. Ognisko zaawansowanego raka skóry skalpu wraz z licznymi satelitarnymi ogniskami AK (*field of cancerisation*)
Figure 3. Advanced SCC of the scalp with multiple foci of AK (*field of cancerisation*)

tworowej. Aktywacja TLR8 wiąże się ze wzrostem aktywacji komórek NK, w przeciwieństwie do aktywacji receptorów TLR7, której nie towarzyszy tak wyraźny wzrost liczby komórek NK [22, 24]. Poza wiązaniem się z receptorami z rodziny TLR, mechanizm działania przeciwnowotworowego imikwimodu polega na aktywacji czynników transkrypcyjnych oraz wydzielania cytokin prozapalnych: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ [21, 23, 25]. Zaktywowane monocyty, makrofagi i komórki dendrytyczne prezentują antygen limfocytom T [26]. Działanie imikwimodu wiąże się z aktywacją limfocytów Th1+, ale wpływa także na reakcję immunologiczną poprzez pośrednią aktywację cytokin [21, 26]. Imikwimod hamuje również czynnik wzrostu fibroblastów, aktywator plazminogenu, wpływa na angiogenezę, blokując powstawanie nowych naczyń krwionośnych, które są niezbędne do nowotworzenia [21, 27, 28]. Hamowanie angiogenezy odbywa się między innymi poprzez wzrost poziomu IL-10 oraz IL-12, hamowanie motoryki naczyń oraz indukowanie apoptozy komórek śródbłonka naczyń [27, 28].

Najnowsze badania doświadczalne na zwierzętach dowodzą, że przeciwnowotworowe działanie imikwimodu utrzymuje się po zakończeniu terapii [29]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są nadmierne reakcje zapalne skóry. Powstawanie zmian pęcherzowych odnotowuje się rzadko, związane są one między innymi z produkcją cytokin prozapalnych [30].

5-Fluorouracyl (5-FU) jest szeroko stosowanym lekiem przeciwnowotworowym z grupy antymetabolitów (analog pirymidyny), zaliczanych do leków fazowo specyficznych. Termin ten oznacza ograniczenie działania leku do określonej fazy cyklu komórkowego. 5-Fluorouracyl jest lekiem zależnym od fazy S, tak więc działa tylko na komórki syntety-

zujące DNA [31]. Należy jednak podkreślić, że 5-fluorouracyl ma pewne cechy przypisywane lekom niespecyficznym: zwiększenie dawki powoduje silniejszy efekt działania – uszkadza większą liczbę komórek. Niespójność ta wynika najprawdopodobniej z mechanizmu wbudowywania metabolitów 5-FU do kwasu rybonukleinowego (RNA), w wyniku czego dochodzi do nadprodukcji reaktywnych form tlenu oraz hamowania syntezy białek [32].

Wewnątrzkomórkowo pierwszym etapem metabolizmu 5-FU jest jego przekształcenie w 5-fluoro-2'-dezoksyurudynę (5-FUdR), które jest katalizowane przez enzym fosforylaza tymidynową. Następnie 5-FUdR podlega fosforylacji, w rezultacie powstaje monofosforan 5-fluoro-2'-dezoksyuridy (5-FdUMP), który jest aktywnym metabolitem 5-FU.

Drugim szlakiem metabolicznym jest bezpośrednia synteza 5-FUMP z 5-FU katalizowana przez fosforibozylotransferazę orotanową. 5-FUMP jest źródłem nie tylko 5-FUDP (i w konsekwencji 5-FdUMP), ale stanowi również substrat do produkcji trifosforanu 5-fluorouridy (5-FUTP) [32].

Synteza DNA jest hamowana przez 5-FdUMP. W obecności 5,10-tetrahydrofolianu 5-FdUMP tworzy wolno dysocjujący kompleks z TS (syntetaza tymidolowa). Powstanie tego kompleksu uniemożliwia oddziaływanie TS z jej naturalnym substratem, jakim jest dUMP [33]. Komórki pozbawione aktywności TS nie są zatem zdolne do kontynuowania syntezy DNA z powodu niedoboru jednego z podstawowych substratów – następuje zatrzymanie widełek replikacyjnych i powielanie informacji genetycznej zawartej w DNA jest niemożliwe [32].

5-Fluorouracyl wpływa również na RNA poprzez hamowanie poliadenylacji mRNA, zmianę struktury drugorzędowej RNA, wytwarzanie nieprawidłowych rybosomów oraz zaburzenie syntezy białek [32].

Apoptoza – programowana śmierć komórki – może być wywołana kilkoma czynnikami, między innymi zablokowaniem cyklu komórkowego czy uszkodzeniem DNA. Zmiany zachodzące wewnątrzkomórkowo pod wpływem 5-FU w efekcie zapoczątkowują apoptozę. Obecność uszkodzeń DNA powoduje aktywację białka p53, które pobudza ekspresję genów kodujących białka związaną z fazą wykonawczą apoptozy [32, 34].

Przyjmuje się, że cytotoksyczna aktywność 5-FU zależy od obecności funkcjonalnego białka p53, co zostało potwierdzone doświadczalnie.

Miejscowe zastosowanie 5-FU wiąże się z wystąpieniem odczynów zapalnych (rumienia, nadżerek czy owrzodzenia) i są one bardziej nasilone niż po imikwimodzie [35].

Diklofenak należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu cyklooksygenazy 2 (COX-2), która

ulega nadekspresji w niektórych guzach nabłonkowych [21]. Cyklooksygenaza jest enzymem katalizującym przemianę fosfolipidów błony komórkowej, co prowadzi w efekcie do powstania prostaglandyny (PG), a także tromboksanu (TXA). Poza właściwościami przeciwzapalnymi diklofenak może hamować proliferację komórek neoplazmatycznych poprzez indukcję apoptozy [21, 36]. Wzbudzenie apoptozy odbywa się drogą białka bcl-2 oraz kaspazy-8 [21].

Miejscowe stosowanie diklofenaku powoduje zapalenie skóry o charakterze kontaktowym oraz nadżerki [21, 37]. Należy pamiętać, że odczyny miejscowe spowodowane przez diklofenak występują później niż odczyny powstałe w wyniku terapii 5-FU [37].

Terapia fotodynamiczna (ang. *photodynamic therapy* – PDT) jest nieinwazyjną metodą leczniczą, która opiera się na selektywnym wychwytywaniu przez komórki patologiczne substancji wrażliwej na działanie światła o ściśle określonej długości fali [38, 39]. Substancje te nazywane są fotosensybilizatorami i wyróżnia się wśród nich trzy zasadnicze grupy związków chemicznych:

- pochodne fenotiazyny, do których zalicza się błękit metylenowy oraz błękit toluidyny, to preparaty szczególnie skuteczne w przeciwbakteryjnej terapii fotodynamicznej wykorzystywanej w stomatologii [40];
- pochodne porfiryń, do których zalicza się protoporfirynę, rozszerzone porfiryńy oraz prekursor protoporfiryny IX - kwas 5-δ-aminolewulinowy (5-ALA), będący najpowszechniej stosowanym egzogennym środkiem fotouczulającym [38, 39];
- pochodne chloryn, do których zalicza się między innymi meta-tetrohydroksyfenylochlorynę (mTHPC), chlorynę N-aspartyłową e6 (Npe6); związki te zostały stosunkowo najmniej poznane i w dalszym ciągu są w fazie badań klinicznych [38, 40].

Wszystkie wyżej wymienione związki wykazują w swojej budowie chemicznej obecność pierścienia aromatycznego [40].

W terapii fotodynamicznej istotny jest fakt, że fotosensybilizator kumuluje się w znacznie większych stężeniach w tkance zmienionej patologicznie w porównaniu z komórkami tkanki zdrowej [38, 41]. Barwnik światłowrażliwy pochłania promieniowanie elektromagnetyczne docierające do niego w postaci światła o ściśle określonej długości fali i częstotliwości. Promieniowanie to jest kumulowane w cząsteczce fotouczulacza, co powoduje przejście atomów w wyższy stan wzbudzenia energetycznego. Zgromadzona energia prowadzi do powstania wolnych rodników tlenowych w postaci tlenu singletowego, anionorodnika ponadtlenkowego oraz rodnika wodorotlenkowego. Cząsteczki te dzięki

zgrupowanej energii powodują trwałe uszkodzenie białek strukturalnych, DNA oraz fosfolipidów. Dodatkowo dochodzi do inicjacji kaskady reakcji immunologicznych i niszczenia tkanek neoplastycznych na skutek fotookluzji naczyń i modyfikacji procesów angiogenezy w obrębie masy guza [38, 39]. Efekt niszczący obejmuje również ściany i błony komórkowe wirusów, pierwotniaków, bakterii i grzybów oraz ich białka i kwasy nukleinowe [40].

Do aktywacji fotosensybilizatora wykorzystywane jest najczęściej monochromatyczne światło laserowe o długości fali dostosowanej do maksimum absorpcji danego fotouczulacza [38].

Terapia fotodynamiczna, jak wykazano, odgrywa rolę w inhibicji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR). Badania eksperymentalne Ahmada i wsp. [42] dotyczące raków skóry wywołanych przez UVR u bezwłosych myszy wykazały znaczną redukcję funkcji EGFR po zastosowaniu PDT. Potencjalna rola EGFR w regresji guza podczas PDT, jak również analiza precyzyjnych mechanizmów działania PDT w regresji guzów poprzez hamowanie EGFR wymagają dalszych badań.

Zastosowanie światła laserowego wynika z faktu, że wiązka promieniowania charakteryzuje się najbardziej jednorodną długością i częstotliwością emitowanych fal, co zapewnia najlepszą wydajność reakcji. W ostatnich latach do inicjacji reakcji fotodynamicznej stosuje się również diody LED [43].

Przedstawione różnorodne, wynikające jednak ze wspólnej koncepcji FC programy lecznicze dostosowane do mało zaawansowanych, ale potencjalnie wielogniskowych raków skóry prezentują zarówno lecznicze, jak i profilaktyczne spojrzenie na proces nowotworzenia w naskórku. Należy oczekiwać coraz szerszego stosowania ich w praktyce dermatologicznej.

Piśmiennictwo

- Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T., Thun M.: Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001, 51, 15-36.
- Weinstock M.A.: The epidemic of squamous cell carcinoma. *JAMA* 1989, 262, 2138-2140.
- Albert M.R., Weinstock M.A. Keratinocyte carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2003, 53, 292-302.
- Włodarkiewicz A.: Rak skóry. [w:] *Dermatochirurgia*. A. Włodarkiewicz (red.). Cornetis, Wrocław, 2009, 132-146.
- Włodarkiewicz A., Kozicka D., Michajłowski I., Sobjanek M., Niemra M., Nałęcz D.: Rak skóry – analiza epidemiologiczna, kliniczna i wyników leczenia chirurgicznego 1406 chorych. *Przegl Dermatol* 2011, 98, 104-111.
- Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Murray T. i inni: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008, 58, 71-96.
- Lesiak A., Sysa-Jędrzejowska A., Narbutt J.: Rola ścieżki przekazywania sygnału sonic hedgehog w procesie skórnej kancerogenezy. *Pol Merk Lek* 2010, 29, 141-143.
- Imko-Walczuk B., Ankudowicz A., Jaśkiewicz J., Liza-kowski S., Dębska-Ślizień A., Rutkowski B.: Nowotwory skóry u chorych po przeszczepieniu narządów. *Przegl Dermatol* 2011, 98, 91-103.
- Pichardo-Velázquez P., Domínguez-Cherit J., Vega-Memije M.E., Moreno-Coutiño G., Proy H.: Surgical option for nonmelanoma skin cancer. *Int J Dermatol* 2004, 43, 148-150.
- Bieniek A.: Własne modyfikacje metody chirurgii mikrograficznej Mohsa w leczeniu nowotworów skóry. Rozprawa habilitacyjna, Wrocław, 2011.
- van der Eerden P.A., Prins M.E., Lohuis P.J., Balm F.A., Vuyk H.D.: Eighteen years of experience in Mohs micrographic surgery and conventional excision for nonmelanoma skin cancer treated by a single facial plastic surgeon and pathologist. *Laryngoscope* 2010, 120, 2378-2384.
- Vuyk H.D., Lohuis P.J.: Mohs micrographic surgery for facial skin cancer. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001, 26, 265-273.
- Moehrl M., Breuninger H., Röcken M.: A confusing world: what to call histology of three-dimensional tumour margins? *J EADV* 2007, 21, 591-595.
- Aguayo-Leiva I.R., Ríos-Buceta L., Jaén-Olasolo P.: Surgical vs nonsurgical treatment of basal cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr* 2010, 101, 683-692.
- Patel N.S., Johnston R.B., Messina J.L., Cherpelis B.S.: A unique basaloid proliferation encountered during Mohs surgery: potential pitfall for overdiagnosis of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2011, 37, 1180-1188.
- Beer T.W., Shepherd P., Theaker J.M.: Ber EP4 and epithelial membrane antigen aid distinction of basal cell, squamous cell and basosquamous carcinomas of the skin. *Histopathology* 2000, 37, 218-223.
- Moehrl M., Käflein L., Ziefle S., Metzler G.: Rapid lump examination (RLE) – a new tool for Mohs surgery? *J Dtsch Dermatol Ges* 2011, 9, 534-538.
- Serra-Guillén C., Sanmartín O., Lombart B., Nagore E., Deltoro C., Martín I. i inni: Correlation between preoperative magnetic resonance imaging and surgical margins with modified Mohs for dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Surg* 2011, 37, 1638-1645.
- Slaughter D.P., Southwick H.W., Smejkal W.: Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953, 6, 963-968.
- Slade H.B., Owens M.L., Tomai M.A., Miller R.L.: Imiquimod 5% cream (Aldara). *Expert Opin Investig Drugs* 1998, 7, 437-449.
- Desai T., Chen C.L., Desai A., Kirby W.: Basic pharmacology of topical imiquimod, 5-fluorouracil, and diclofenac for the dermatologic surgeon. *Dermatol Surg* 2012, 38, 97-103.
- Schön M.P., Schön M.: TLR7 and TLR8 as targets in cancer therapy. *Oncogene* 2008, 27, 190-199.
- Stanley M.A.: Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol* 2002, 27, 571-577.
- Gorski K.S., Waller E.L., Bjornton-Severson J., Hanten J.A., Riter C.L., Kieper W.C. i inni: Distinct indirect pathways govern human NK-cell activation by TLR-7 and TLR-8 agonists. *Int Immunol* 2006, 18, 1115-1126.
- Grossberg A.L., Gaspari A.A.: Topical antineoplastic agents in the treatment of mucocutaneous diseases. *Curr Probl Dermatol* 2011, 40, 71-82.
- Gaspari A.A., Sauder D.N.: Immunotherapy of basal cell carcinoma: evolving approaches. *Dermatol Surg* 2003, 29, 1027-1034.

27. **Yoshida A., Anand-Apte B., Zetter B.R.:** Differential endothelial migration and proliferation to basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor. *Growth Factors* 1996, 13, 57-64.
28. **Riedel F., Götte K., Bergler W., Rojas W., Hörmann K.:** Expression of basic fibroblast growth factor protein and its down-regulation by interferons in head and neck cancer. *Head Neck* 2000, 22, 183-189.
29. **Sidky Y.A., Borden E.C., Weeks C.E., Reiter M.J., Hatcher J.F., Bryan G.T.:** Inhibition of murine tumor growth by an interferon-inducing imidazoquinolinamine. *Cancer Res* 1992, 52, 3528-3533.
30. **Campagne G., Roca M., Martínez A.:** Successful treatment of a high-grade intraepithelial neoplasia with imiquimod, with vulvar pemphigus as a side effect. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003, 109, 224-227.
31. **Page R.:** Principles of chemotherapy. [w:] *Cancer management: a multidisciplinary approach*. R. Pazdur, L.R. Coia, W.J. Hoskins, L.D. Wagman (red.), PRR, Inc., Melville, NY, 2002, 21-36.
32. **Wawrocka-Pawlak M.:** Jak działa 5-fluorouracyl. *Współcz Onkol* 2005, 9, 414-423.
33. **Schilsky R.L.:** Antimetabolites. [w:] *The chemotherapy source book*. M.C. Perry (red.). Williams & Wilkins, Baltimore 1992, 301-315.
34. **Adams J.M., Cory S.:** The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998, 281, 1322-1326.
35. **Lambert T., Mullinax K., Smith J.:** A case of an adverse reaction to topical 5-fluorouracil in irradiated skin. *J Drugs Dermatol* 2006, 5, 282-283.
36. **Fecker L.F., Stockfleth E., Nindl I., Ulrich C., Forschner T., Eberle J.:** The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Br J Dermatol* 2007, 156, 25-33.
37. **Kerr O.A., Kavanagh G., Horn H.:** Allergic contact dermatitis from topical diclofenac in Solaraze gel. *Contact Dermatitis* 2002, 47, 175.
38. **Kawczyk-Kupka A., Sieroń A., Namysłowski G., Misiołek M., Adamek M., Latos W.:** Zastosowanie diagnostyki i terapii fotodynamicznej w stanach przednowotworowych jamy ustnej oraz w rakach głowy i szyi. *Alergoprofil* 2006, 1, 35-39.
39. **Olejek A., Rembielak-Stawecka B., Kozak-Darmas I.:** Diagnostyka i terapia fotodynamiczna w nabłonkowych chorobach skóry. *Przegl Menopauz* 2005, 1, 20-22.
40. **Siemiątkowski M.:** Terapia fotodynamiczna. Wybrane możliwości zastosowania w stomatologii. *Przegl Stomatol* 2010, 3, 30-32.
41. **Szafińska-Dolata A., Kędzia W., Szafiński A., Józefiak A., Spaczyński M.:** Porównanie czułości i swoistości metody fotodynamicznej z kolposkopią i diagnostyką cytologiczną w wykrywaniu zmian neoplastycznych szyjki macicy. *Ginekol Pol* 2009, 80, 602-608.
42. **Ahmad N., Kalka K., Mukhtar H.:** In vitro and in vivo inhibition of epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase pathway by photodynamic therapy. *Oncogene* 2001, 20, 2314-2317.
43. **Choudhary S., Tang J., Elsaie M.L., Nouri K.:** Lasers in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg* 2011, 37, 409-425.

Otrzymano: 23 III 2012 r.

Zaakceptowano: 2 IV 2012 r.