

# KOŽNI RAK

*Borut Žgavec*

## UVOD

Koža je organ, na katerem vznikne največje število malignomov (1). Med njimi so daleč najpogostejši karcinomi, ki jih zaradi njihovih bioloških značilnosti, kliničnega poteka in možnosti zdravljenja obravnavamo ločeno od drugih malignomov kože, kot so melanom, številni tumorji »mehkih tkiv«, primarni kožni limfomi in drugi primarni kožni infiltrati (1–3). Enotne klasifikacije kožnih tumorjev še ni. Navadno kožne karcinome delimo po verjetnem izvoru, in sicer na tumorje epidermisa in na adneksne tumorje s folikularno, sebacealno, ekрино in apokrino diferenciacijo (tabela 1) (2). Kot izjemo obravnavamo v tem sklopu še nevroendokrini karcinom Merklovih celic in primarni kutani *morbis Paget*.

Kljub številnim histopatološkim, kliničnim in etiopatogenetskim razlikam pa lahko v grobem povzamemo nekaj skupnih značilnosti kožnih karcinomov. Večinoma se pojavljajo v kasnejših življenjskih obdobjih (po 50. letu), pretežno na predisponiranih anatomskih lokacijah – med katerimi sta najpogostejši obraz in lasišče. Ker večinoma niso hudo maligni in redko metastazirajo, imajo bolniki relativno dobro prognozo, še posebej v primerjavi s tistimi, ki imajo podobne karcinome na drugih anatomskih mestih (usta, genitalije, dojke...). Večinoma rastejo lokalno invazivno in lokalno tudi recidivirajo (1–3). Malignejše oblike, kot so karcinom Merklovih celic, apokrini adenokarcinom, spiradenokarcinom, porokarcinom, so izredno redke. Najpogostejši in tudi najmalignejši od njih je karcinom Merklovih celic s povprečnim 75-odstotnim petletnim preživetjem (2). Najpogostejša karcinoma kože sta bazalnocelični (BCC) in skvamoznocelični karcinom (SCC). Pojavljata se v številnih variantah, ki se med seboj razlikujejo po klinični in histopatološki sliki, kliničnem poteku, malignem potencialu in različnih pristopih zdravljenja (3). Nekatere entitete, ki so se včasih štele med prekanceroze ali intraepiteliske displazije, danes večina avtorjev smatra za začetne skvamoznocelične karcinome (*carcinoma in situ*). To še posebej velja za številne keratoze, na prvem mestu aktinične (solarne). S tega gledišča je najpogostejši skvamoznocelični karcinom (2, 3).

Kljub velikemu številu različnih malignomov kože so trije že omenjeni, melanom, bazaliom in skvamoznocelični karcinom, daleč najpogostejši in jih zato tudi podrobneje obravnavamo.

Tabela 1. Najpogostejši karcinomi kože (prirejeno po Weedon, 2)

### A Maligni tumorji epidermisa

- ◆ bazalnocelični karcinom in njegove variante
  - nodularni
  - mikronodularni
  - cistični
  - superficialni multifokalni
  - pigmentirani
  - adenoidni
  - infiltrativni
  - sklerozantni (morfeiformni)
  - keratotični
  - infundibulocistični
  - metatipični
  - bazoskvamozni karcinom
  - fibroepiteliom (Pinkus)
- ◆ skvamoznocelični karcinom in njegove variante:
  - intraepidermalni karcinomi:
    - keratoze (aktinične, arzenske, katranske, PUVA, radiacijske)
    - aktinični heilitis
    - *morbus Bowen (carcinoma in situ)*
  - vretenastocelični skvamozni karcinom
  - adenoidni skvamoznocelični karcinom
  - psevdovaskularni skvamoznocelični karcinom
  - verukozni karcinom
  - proliferirajoča trihilemalna cista
  - gigantski kondilom
- ◆ adenoskvamozni karcinom
- ◆ keratoakantom
- ◆ karcinosarkom
- ◆ limfoepiteliomu podobni karcinom

### B Maligni folikularni tumorji

- ◆ triholemalni karcinom
- ◆ pilomatriksni karcinom
- ◆ trihoblastni karcinom?

### C Maligni sebacealni tumor

- ◆ sebacealni karcinom

### D Maligni apokrini tumorji

- ◆ apokrini adenokarcinom
- ◆ ekstramamarni morbus Paget
- ◆ adenoidni cistični karcinom
- ◆ mucinozni karcinom
- ◆ maligni mešani (hondroidni) tumor
- ◆ hidroadenokarcinom

## E Maligni ekkrini tumorji

- ◆ mikrocistični adneksni karcinom
- ◆ ekkrini (siringoidni) karcinom
- ◆ polimorfni karcinom znojnih žlez
- ◆ maligni cilindrom
- ◆ spiradenokarcinom
- ◆ porokarcinom
- ◆ skvamoidni ekkrini duktalni karcinom

## EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca malignomov kože raste v vseh razvitih državah z večinskim »kavkaškim« tipom« prebivalstva. Podatki Registra raka za Slovenijo kažejo, da je skupna incidenca malignomov kože (melanoma in nemelanomskih rakov) tudi v Sloveniji že desetletja na vodilnem mestu, hkrati pa opazamo porast vseh treh najpogostejših oblik. Incidenca melanoma, ki je bila v obdobju 1963–1967 pri moških 1,7/100.000 in pri ženskah 2,6/100.000, je do obdobja 2000–2004 porasla pri moških za več kot 8-krat (na 14,5/100.000), pri ženskah pa za več kot 5-krat (14,9/100.000). Predvidoma bo incidenca melanoma v letu 2007 19/100.000 in 20/100.000 (4).

Ostale oblike kožnega raka so v obdobju 1963–1967 dosegale pri moških incidenčno stopnjo 17,9/100.000, pri ženskah pa 20,7/100.000, v obdobju 2000–2004 pa že 66,5/100.000 pri moških in 71,7/100.000 pri ženskah. Predvidene vrednosti za tekoče leto so 91/100.000 pri moških in 99/100.000 pri ženskah (4).

Incidenčna stopnja malignomov kože je pri ženskah še vedno nekoliko večja, vendar se opaža trend hitrejšega naraščanja pri moških.

### Kožni maligni melanom

Terminološko se vedno pogosteje omenja le kot melanom, kar je dovolj jasno, saj benignega melanoma ni. Gre za maligno proliferacijo melanocitov, najpogosteje iz dermoepidermalne meje normalne kože in redkeje že iz poprejšnjih benignih melanocitnih proliferacij – melanocitnih nevusov. Opisani pa so tudi redkejši primeri vznika iz dermalnih melanocitov melanocitnih nevusov.

Dobro je znano, da incidenca melanoma raste za 10 % na leto, nekoliko slabši vpogled pa imamo v epidemiologijo tipov melanomov, predvsem pa v njihovo debelino oziroma stadij ob diagnozi. Zaradi vse boljše osveščenosti prebivalstva ter boljših diagnostičnih metod in izurjenosti zdravnikov, ki se z diagnostiko melanoma ukvarjajo na subspecialistični ravni, se kaže trend odkrivanja melanomov v zgodnjih stadijih (debeline manj od 0,75 mm), žal

pa se z večanjem incidence veča (čeprav manj) tudi število debelejših melanomov (> 1 mm) in posledično slabša preživetje (4–7).

Melanom je še toliko večji problem, ker prizadene relativno mlado populacijo v aktivnem delovnem, socialnem in družinskem obdobju.

Etiopatogeneza melanoma še ni pojasnjena, ocenjujejo pa, da je 5–10 % primerov melanomov genetsko pogojenih. Nevarnostni dejavniki so:

- bela polt
- starost (> 14 let)
- število melanocitnih nevusov (nad povprečjem populacije)
- večji kongenitalni nevusi (> 15 cm)
- displastični nevusi
- poprejšnji melanom pri isti osebi
- družinska anamneza melanoma (ožji sorodniki)
- poprejšnji drugačni rak kože pri isti osebi – nemelanomski rak kože
- kožni fototip I/II
- sončne opekline (z mehurji) v otroštvu
- intenzivno občasno izpostavljanje sončnim žarkom
- redno izpostavljanje UV-žarkom v solarijih do 30. leta
- kronična fotokemoterapija
- imunosupresivna stanja
- genetske motnje (npr. *xeroderma pigmentosum...*)

Med dejavniki tveganja so na prvem mestu UV-žarki, predvsem valovnih dolžin od 80–320 nm, in še posebej izpostavljenost njihovem delovanju v otroštvu, večkrat v življenju, »brutalno« sončenje s posledičnimi sončnimi opeklinami (8, 9).

Najpogosteje so opisane **štiri klinične oblike** melanoma, čeprav se včasih kaže tudi s kliničnimi slikami, ki jih ni mogoče uvrstiti v nobeno od osnovnih štirih.

*Povrhnje rastoči melanom (superficial spreading melanoma, SSM)* je najpogostejši tip (60–70 % primerov kožnega melanoma). Melanomske celice se sprva razraščajo pretežno horizontalno v zgornjih plasteh kože – v epidermisu in papilarnem dermisu – kasneje pa se širijo vertikalno v globlje plasti kože.

Tipično se klinično začne kot asimetrično rastoča, nenenakomerno pigmentirana, običajno temnejša makula z iregularnimi robovi. Včasih ima odtenke črne, modre, rjave, rumenorjave, rdeče ali bele barve, redkeje pa te barve prevladujejo.

Pri moških se najpogosteje pojavlja na trupu, pri ženskah na nogah, sicer najpogosteje na zgornjem delu hrbta.

Diferencialnodiagnostično se melanom najpogosteje zamenja z atipičnimi melanocitnimi nevusi, seboroičnimi keratozami in bazaliomom.

*Nodularni melanom (nodular melanoma, NM)* se pojavlja v 15 do 30 % vseh primerov melanoma in je drugi najpogostejši. Vznikne na trupu, pa tudi na rokah in nogah ter lasišču. Pogostejši je pri starejši populaciji. Najpogosteje se pojavi kot drobna črnikasta do temno modra bunčica, ki relativno hitro raste. V redkejših primerih je lahko sive, rjave, rumenorjave, rdeče ali bele barve, lahko tudi kožne barve.

Diferencialna diagnoza zajema dermalne melanocitne nevuse, Spitz-Reedov nevus, *nevus coeruleus* (celularna oblika), bazaliom, kožne adneksne neoplazme, angiokeratom, nodularno obliko Kaposijevega sarkoma in ostale vaskularne neoplazme.

*Melanomski lentigo maligna (lentigo maligna melanoma, LMM, Hutchinsónova pega)* se pojavlja v 5 % primerov kožnih melanomov. Je oblika melanoma, ki značilno vznikne na predelih telesa, izpostavljenih soncu – na hrbtiščih rok, uhljih in vratu.

Videti je kot počasi rastoča rumenorjavkasto, rjavkasto do temnorjavkasto nepravilno pigmentirana makula.

Diferencialnodiagnostično so klinično podobne predvsem oblike solarnega lentigo, seboroične keratoze, pigmentirane oblike aktiničnih keratoz ter bazaliom.

*Akrolentiginozni melanom (acral lentiginous melanoma, ALM)* se pojavlja na dlaneh, podplatih ali pod nohti. Pogostejši je pri Azijcih in črncih, kjer je najpogostejši melanom, redkejši pa je pri belcih (2–8 % vseh primerov melanoma).

Običajno raste kot rjavkasto do črnikasto pigmentirana, slabo omejena makula ali ploščata papula.

Diferencialnodiagnostično ga moramo razlikovati od akralnih melanocitnih nevusov, subkornealnih hemoragij (»black heel«), plantarnih veruk, kutanih adneksnih tumorjev, predvsem od poroma.

Podnohtna oblika se kaže kot rjavkasto do črnikasto zabarvanje nohtne plošče, ki se začne na proksimalnem delu.

Težko jo je razlikovati od podnohtne podplutbe, longitudinalne melanonihije, včasih od onihomikoze ali melanocitnih nevusov nohtne posteljice.

Od drugih kliničnih oblik melanoma je treba omeniti še *dezmozoplastičnega*, ki dosega okrog 1,7-odstotni delež vseh primerov in se pojavlja predvsem

pri starejših, največkrat v področju glave in vratu, ter *mukozni lentiginozni melanom*, ki vznikata na vidnih sluznicah in polsluznicah (oralno, analno, genitalno) in ima podobno histopatološko sliko kot akrolentiginozni melanom, klinično pa ga je diferencialnodiagnostično težje razlikovati, predvsem od melanoze vulve ali penisa in mukoznega nevusa ceruleusa. Včasih ga je težko razlikovati tudi od mukokele in raznih epiteljskih in vaskularnih neoplazem.

Posebno klinično mesto ima tudi *amelanotični melanom*, ki lahko po svoji histopatološki zgradbi in načinu rasti pripada eni od zgoraj naštetih oblik, le s posebnostjo, da maligne celice ne izdelujejo melaninov ali pa jih le malo, zaradi česar je različnih oblik in barv. Prav zato je uvrščen med »velike posnemovalce«: posnema lahko razne benigne in maligne proliferacije, kot so nevus Spitzove, razni angiomi, piogeni granulom, in druge vaskularne neoplazme, fibropapilome (mehke fibrome!), kalus, dermatofibrom, bazaliom, *morbus Bowen*, skvamoznocelični karcinom, keratoakantom, kožne adneksne tumorje ali celo nekatere oblike dermatitisov (2, 8, 9).

Zgodnja **diagnoza** in ekscizija melanoma sta najpomembnejša dejavnika preživetja, zato je ključnega pomena posvetiti pozornost prvenstveno zgodnjemu odkrivanju.

Mnogo melanomov se kaže z značilno klinično sliko in diagnoza za vsaj malo izkušenega zdravnika ne bi smela biti težka.

Po nekaterih podatkih odkrijejo melanom v skoraj 60 % pacienti sami (5–7), vendar pa so takšni »tipični« in za diagnozo »lahki« melanomi običajno tudi že v bolj napredovali obliki (večje debeline), kar seveda pomeni slabšo prognozo. Zato pa je na drugi strani veliko število nepotrebnih ekscizij raznih benignih kožnih proliferacij, predvsem melanocitnih nevusov, seboreičnih keratoz in dermatofibromov.

Cilj dobre diagnostike je odkritje za melanom sumljivih sprememb v čim bolj začetni obliki in njihova kirurška odstranitev. Dobra diagnostika pomeni tudi zanesljivo razlikovanje malignih kožnih sprememb od benignih, pri katerih terapevtski ukrepi niso potrebni ali pa jih je mogoče odstraniti na kakšen cenejši, preprostejši, učinkovitejši in tudi estetsko uspešnejši način (9, 10).

Takšna diagnostika je precej težka in od preiskovalca zahteva dobro poznavanje in izkušnje na področju dermatoskopije in dermatologije; paleta benignih in malignih kožnih proliferacij je namreč široka, ob čemer se vse kažejo v raznih oblikah, imajo individualne posebnosti, anatomske lokacije, zunanje dejavnike...

Za melanom sumljive spremembe in v primerih nejasne klinične diagnoze sta umestna diagnostična ekscizija in histopatološki pregled.

Ko je postavljena histološka diagnoza, se diagnostika usmeri na opredelitev stadija melanoma:

- Stadij IA:** Tumor je debel en milimeter ali manj, na njem ni ulceracij oziroma razjed. Tumor se še ni razširil v bezgavke (del limfnega sistema) ali oddaljene organe.
- Stadij IB:** Tumor je debel en milimeter ali manj in ima razjedo ali pa je debel od enega do dveh milimetrov in nima razjede. Ni se še razširil na bezgavke ali oddaljene organe.
- Stadij IIA:** Tumor je debel od enega do dveh milimetrov in ima razjedo ali pa je debel od dva do štiri milimetre in nima razjede. Ni se še razširil.
- Stadij IIB:** Tumor je debel od dva in štiri milimetre in ima razjedo ali pa je debel več kot štiri milimetre in nima razjede. Ni se še razširil.
- Stadij II C:** Tumor je debel več kot 4 milimetre in ima razjedo. Ni se še razširil.
- Stadij IIIA:** Tumor je lahko kakršnekoli debeline in nima razjede. Celice melanoma so se razširile (so metastazirale oziroma so naredile zasevke) v eno do tri bezgavke in jih je možno videti pod mikroskopom (mikrometastaze), niso pa tipne ali vidne samo z ultrazvokom.
- Stadij IIIB:** Tumor je lahko kakršnekoli debeline in brez razjede, celice melanoma pa so se razširile v eno do tri bezgavke, ki so tipne ali vidne z ultrazvokom, kar potrdi biopsija (makrometastaze). Tumor je lahko kakršne koli debeline, ima razjedo in zasevke v eni do treh bezgavkah, ki niso tipne niti vidne z ultrazvokom (mikrometastaze). Tumor je lahko kakršnekoli debeline, z razjedo ali brez nje ter z metastazami v bezgavkah (mikro- ali makrometastaze) ali s satelitskimi metastazami.
- Stadij IIIC:** Tumor je lahko kakršnekoli debeline, ima razjedo in metastaze v eni do treh bezgavkah ali vseh debelin z metastazami v štirih ali več bezgavkah. Lahko obstajajo tudi med seboj zraščene bezgavke ali metastaze oziroma satelitski tumorji.
- Stadij IV:** Tumor je lahko kakršnekoli debeline, bolezen pa se je razširila na oddaljene organe, denimo pljuča, jetra ali možgane.

Na osnovi stadija se določijo terapevtski postopki.

Natančnejše opisovanje **zdravljenja bolnikov z melanomom** presega okvire in namene članka. V kratkem le povzemamo, da je poglavitno zdravljenje kirurška ekscizija z ustreznim varnostnim robom. Glede na stadij melanoma prihajajo v poštev še kirurške metode odstranitve varovalne bezgavke, elektivne odstranitve regionalnih bezgavk ter različni paliativni posegi, kemoterapija, imunoterapija, predvsem z interferonom alfa-2b in, v posameznih primerih, obsevanje.

Prva ponovitev se v večini melanomov zgodi v prvih treh letih, in sicer najpogosteje v regionalnih bezgavkah, čeprav je možna celo po 10 letih. Ker ljudi z melanomom bolj ogroža tudi pojav primarnega melanoma na

drugih predelih kože, je treba bolnika zdravstveno spremljati do njegove smrti (9, 11).

V Sloveniji še nimamo lastnih smernic za **vodenje in zdravstveno spremljanje** takih pacientov. Dermatologi zato upoštevamo priporočila iz tujine: bolnika z invazivnim melanomom, debelim manj kot 1 mm, je treba pregledati dvakrat letno, z debelejšim od 1 mm, pa štirikrat letno prva tri leta, nato dvakrat letno dve leti, nato pa do pacientove smrti enkrat na leto. Moram pa poudariti, da paciente spremljamo le klinično in dermatoskopsko: v ospredju je pregled kože vsega telesa, s katerim želimo odkriti morebiten novi vznik primarnega melanoma.

Na opredelitev stadija melanoma in sledenje morebitnih metastaz prihajajo pacienti večinoma k onkologom, nekateri pa tudi k plastičnim kirurgom.

### **Nemelanomski rak kože**

V dermatološki onkologiji se izraz »nemelanomski raki kože« (NMRK) v splošnem nanaša na dva najpogostejša kožna karcinoma bele populacije, na bazalnocelični karcinom ali bazaliom (BCC) in skvamoznocelični karcinom ali ploščatocelični rak (SCC). Zadnja desetletja se incidenci obeh karcinomov po vsem svetu znatno večata in raka dosejata že epidemične razsežnosti. Pogostejši (75–80% vseh NMRK) je BCC, katerega incidenca tudi hitreje raste. V ZDA imajo NMRK približno 30-odstotni delež vseh rakov (12).

V Sloveniji so NMRK po pogostosti na drugem mestu (približno 15% vseh rakov, 2). Iz klinične prakse pa lahko sklepamo, da je njihova incidenca še večja, saj se mnogi primeri NMRK ne prijavljajo v register, in to predvsem zaradi napačne diagnostike pri zgodnjih oblikah in posledične rabe destruktivnih terapevtskih metod (krio-, elektro-, laserska terapija) brez poprejšnjega histopatološkega pregleda ali kirurške ekscizije brez histopatološke verifikacije. Poleg tega v register ni treba prijavljati primerov aktinične keratoze, ki so po mnenju mnogih sodobnih avtorjev že oblika SCC *in situ* (14).

Oba karcinoma sta po vsem svetu znatno javnozdravstveno breme, saj zahtevata obilo zdravstvenih in finančnih kapacitet (15).

Standardno zdravljenje sta kirurška ekscizija in radioterapija (klasični pristop).

Glavni ukrep je še vedno kirurška ekscizija tumorja v celoti (s histopatološkim pregledom in oceno kirurških robov – klasične tehnike, Mohsova tehnika) (16–18).

Ko kirurški pristop ni možen ali je kontraindiciran (velikost, inoperabilnost tumorja, multipli tumorji na manjšem področju, posebne anatomske lokacije,

starost ali splošno zdravstveno stanje pacienta...), prihaja v poštev radioterapija s poprejšnjo biopsijo in histopatološko verifikacijo tumorja.

Prednosti predvsem kirurške terapije so dobri terapevtski rezultati, histološka ocena ter majhen delež recidivov. Slabe strani so relativna zahtevnost zdravljenja (oprema, prostori, kader...), trajanje (radioterapija), cena in mnogokrat slabši estetski rezultati. Omenjena terapevtska pristopa sta brez dvoma metodi izbire pri mnogih oblikah klinično očitnih karcinomov ali zelo sumljivih kožnih tumorjev.

Majhna malignost kožnih karcinomov, zgodnja diagnoza, lahka dostopnost za razne oblike zdravljenja in poterapevtsko spremljanje omogočajo pri nekaterih vrstah in oblikah karcinomov uporabo drugačnih metod zdravljenja. Njihove prednosti so dobri estetski in primerljivi terapevtski rezultati ter preprostost, ki omogočajo hitre ambulantne posege z redkimi kontraindikacijami in stranskimi učinki, z majhnim tveganjem zapletov ob sprejemljivo nizki ceni. Trenutno se uporabljajo razne kirurške tehnike (tangencialna ekscizija in kiretaža z elektrodesikacijo), krioterapija, elektrokirurške tehnike, kemo-kavstika in kemična luščenja (*peelings*), laserska terapija, fotodinamična terapija in konservativna medikamentna terapija (lokalni in sistemski retinoidi, 5-fluorouracil, interferon alfa, topični diklofenak ter imikvimod) (19).

Na Dermatovenerološki kliniki v Ljubljani uporabljamo več zgoraj naštetih metod, od novejših pa po pogostosti uporabe in rezultatih izstopata predvsem fotodinamična terapija in topična aplikacija imikvimoda.

**Fotodinamična terapija** (PDT) je učinkovito in preprosto zdravljenje nekaterih oblik skvamoznoceličnih karcinomov (aktiničnih keratoz, *morbus Bowen*, začetnih invazivnih skvamoznoceličnih karcinomov...) in površinskih in nodularnih bazaliomov. Posebej je primerna pri multiplih karcinomih, v poštev pa prihaja tudi pri karcinomskih kožnih metastazah. Po lokalni aplikaciji fotosenzibilizatorja (5-aminolevulininske kisline (ALA) ali metilaminolevulinata (MAL)) se prizadeto področje kože obseva z intenzivnim svetlobnim izvorom določenih valovnih dolžin. Za posamezne tumorje se najpogosteje uporablja intezivna nekoherentna svetloba v rdečem valovnem spektru (580–740 nm) ali laserska svetloba 595 nm dolgopolznega barvnega laserja ali 630 nm diodnega laserja. Pri aktiničnih keratozah in površinskih karcinomih, še posebej pri multiplih oblikah, pa se raje poslužujemo nekoherentne svetlobe v modrem spektru. Poglavitna prednost PDT so zelo dobri kozmetični rezultati ob primerljivih terapevtskih učinkih. Neugodne značilnosti PDT so pogoste močne bolečine ob obsevanju, 48-urna zaščita pred sončnimi žarki ter relativno visoka cena fotosenzibilizatorja in aparature. Zahteva tudi posebno opremo, dodatno izšolan kader in precej časa (20–24).

**Imikvimod** (Aldara™) je novejši topični modifikator imunskega odziva – pozitivni imunomodulator. Vsi in natančni mehanizmi delovanja še niso pojasnjeni, osnovni pa je vezava na »toll-like« receptorje (TLR) ter njihova aktivacija. Imikvimod ima veliko afiniteto predvsem za TLR 7, ki so jih našli tudi na dendritnih in drugih antigen prezentirajočih celicah ter nekaterih drugih vnetnih celicah, in tako facilitira lokalni pridobljeni kot tudi prirojeni imunski odziv (25).

Omogoči lažje prepoznavanje bolezni in ojači naravne imunske odzive, predvsem prek indukcije sinteze in sproščanja številnih citokinov: interferona alfa, tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa, makrofagnega kemotaktičnega proteina in številne interleukine (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12).

Imunski odziv se usmerja predvsem po Th1-poti.

Videti je tudi, da imikvimod pospešuje migracijo Langerhansovih celic v regionalne bezgavke, kar lahko promovira aktivacijo in rekrutacijo usmerjenih limfocitov T (26, 27).

Vlogo naj bi igral tudi po ligandskem mehanizmu Fas/Fas, predvsem pri apoptozi tumorskih celic BCC, za katere je znano, da imajo na svojih membranah izražen ligand Fas. Imikvimod inducira ekspresijo receptorjev Fas (predvsem prek INF- $\alpha$ ) na tumorskih celicah in tako povzroči, da tumorske celice druga drugo sprožajo apoptoze (28, 29). Učinek se še poveča ob infiltraciji limfocitov T, pri katerih tudi se tudi zveča ekspresija ligandov Fas.

Poleg imunomodulatorno morda deluje imikvimod vsaj deloma tudi neposredno antineoplastično, saj so študije *in vitro* na keratinocitih SCC celičnih linij pokazale, da lahko inducira apoptozo tumorskih celic prek translokacije citokroma c, odvisne od Bcl-2, iz mitohondrijev v citosol s posledično aktivacijo kaspaze 3 in 9 (30).

Imikvimod torej omogoča prepoznavanje in ubijanje tumorskih ter z virusi okuženih celic, hkrati pa vzdrževanje imunskega spomina za te celice.

V Sloveniji je imikvimod registriran za tri indikacije, in sicer za zdravljenje površinske oblike bazalioma (sBCC), aktiničnih keratoz (AK) in *condylomata acuminata* (CyA). Mnogo pa je poročil tudi o uporabi imikvimoda pri drugih boleznih in oblikah, kot so oblike skvamoznoceličnega karcinoma (*morbis Bowen*, *erythroplasia Queyrat*, *keratoacanthoma*, invazivne oblike SCC), druge oblike BCC (predvsem nodularna oblika), *verrucae vulgares*, *molluscum contagiosum*, Bowenoidna papuloza, *morbis Paget*, preventiva HSV I in II, inoperabilne oblike melanoma (predvsem *lentigo maligna melanoma*), metastaze melanoma, kot tudi preoperativna terapija pri velikih BCC (31–52).

Na tržišču je 5-odstotni topični pripravek imikvimoda v obliki kreme, ki se nanaša na ciljna terapevtska področja enkrat dnevno, običajno zvečer pred spanjem. Zdravilo se pušča na koži 6–12 ur, vendar se natančnejši režimi in načini nanašanja kot tudi predterapevtske priprave razlikujejo od ene indikacije do druge. Prav tako je od indikacij odvisna tudi izbira pacientov in sprememb, primernih za terapijo:

Pri *superficialni obliki bazalioma* (sBCC) se po uradnih priporočilih imikvimod uporablja pri imunokompetentnih odraslih, ki imajo sBCCm s premerom, manjšim od 2 cm, in sicer na trupu, vratu ali okončinah. Pred začetkom zdravljenja sta potrebni biopsija in histološka verifikacija. Treba je predvideti možnost obveznega spremljanja pacienta. Režim aplikacije je enkrat dnevno, pet zaporednih dni v tednu, šest tednov. Pacient zdravilo nanaša na tumor ter centimeter širok pas nespremenjene kože okrog tumorja. Zdravilo si po 8 urah spere z mlačno vodo in milom.

Pri *aktiničnih keratozah* (AK) se imikvimod uporablja pri imunokompetentnih odraslih, ko so keratoze na obrazu ali skalpu (ne hkrati). Število AK med 4 in 8 oziroma ne več kot 25 cm<sup>2</sup> kontinuirane površine. Diagnoza je klinična. Režim aplikacije je enkrat dnevno, dva dni v tednu (nezaporedoma), šestnajst tednov. Zdravilo se nanaša na celotno področje zdravljenja, po 8 urah se spere.

Tudi *condylomata acuminata* na zunanjih spolovilih in v perineju pri starejših od 12 let so indikacija za imikvimod. Režim aplikacije je enkrat dnevno, tri dni v tednu (nezaporedoma), do popolnega kliničnega izginotja oziroma največ šestnajst tednov. Zdravilo se nanaša na celotno področje bradavic ter se po 6–12 urah spere.

Najpogostejši pričakovani neželeni učinki so lokalni na mestu aplikacije zdravila, redkejši so spremembe na koži, ki ni bila tretirana, in sistemski.

Od lokalnih učinkov na mestih aplikacije se pojavijo lokalne vnetne reakcije različnih stopenj – od blagega eritema, ki nastane tako rekoč pri vseh pacientih, prek edema, luščenja, eksudacije in pojava krast (pri več kot 90 % pacientov) do redkih erozij, ulceracij ali vezikul (10–50 %).

Od simptomov so najpogostejši občutek srbenja (okrog 20 %), pečenja, zbadanja, bolečine (pri okrog 3 %). Lokalne reakcije so pravzaprav pričakovane, saj imikvimod spoži želeno imunsko in vnetno reakcijo in jih zato lahko imamo za oceno učinkovitosti terapije.

Od oddaljenih reakcij je najpogostejši občutek srbenja, zbadanja, pečenja (pri okrog 3 %).

Našteti neželeni pojavi so običajno bolj izraženi in pogostejši pri zdravljenju kondilomov, pri katerem so pogostejše kot pri drugih indikacijah tudi sistem-

ske reakcije (pri približno 5 %), najpogosteje v obliki znakov in simptomov, podobnih influenci: utrujenost, zvišana telesna temperatura, glavobol, mialgije. V nekaj primerih so opazili drisko in glavobole brez drugih simptomov.

Imikvimod se je izkazal kot učinkovit pri omenjenih registriranih indikacijah. Dvanajst tednov po končanem zdravljenju sBCC doseže pri okrog 90 % pacientov popolno klinično regresijo tumorja, popoln odziv na terapijo (klinično in histološko izginotje tumorja) pa v 70–82 %. Brez znakov recidiva je bilo po 24 mesecih še okrog 80 % pacientov (53–55).

Uspehi pri AK so podobni, in sicer pri okrog 84 % primerov popolni odziv (klinično in histološko), pri dodatnih 8 % pa le klinični. O 100-odstotni regresiji (kliničnih in subkliničnih oblik AK) na mestu zdravljenja je poročajo pri okrog 46 % pacientov, o delni (75-odstotni izčistek) pa pri 60 % (56–58).

## ZAKLJUČEK

Na koži se pojavlja veliko število tumorjev. Velika večina jih je benignih. Od številnih vrst malignih tumorjev se najpogosteje pojavljajo melanom in neme-lanomski karcinomi, med njimi pa sta daleč na prvem mestu bazalnocelični in skvamoznocelični karcinom v več svojih pojavnih oblikah. Za ustrezno izbiro zdravljenja je potrebna pravilna klinična diagnoza. Pri klinično značilnih, napredovalih karcinomih kože sta metodi izbire popolna kirurška ekscizija s histopatološko oceno robov oziroma – v nekaterih primerih – radioterapija s poprejšnjo biopsijo. Nekaterih malignih tumorjev pogosto ni mogoče klinično razlikovati. V nejasnih in dvomljivih primerih je umestna probatorna biopsija ali pa se odločimo za kirurško ekscizijo. Dobro znanje in obsežne izkušnje s kliničnim pregledom in dermatoskopijo zagotavljajo veliko zanesljivost pri razlikovanju značilnih benignih od malignih tumorjev, kot prepoznavo raznih oblik najpogostejših malignih tumorjev. Za zdravljenje se seveda lahko vedno poslužujemo klasičnih metod, kot sta kirurška ekscizija tumorja in radioterapija, vendar pa sta mnogokrat nepotrebni, saj lahko vse benigne tumorje in mnoge oblike malignih tumorjev zdravimo tudi na načine, ki so dovolj učinkoviti, preprostejši in nudijo boljše kozmetičnoestetske rezultate. Dobro poznavanje kožnih karcinomov oziroma njihovo razlikovanje od številnih benignih kožnih tumorjev ali celo nekaterih dermatoz je osnova za odločitev za metodo izbire. Veliko število ekscizij benignih tumorjev, aktiničnih keratoz, površinskih bazaliomov in karcinomov *in situ* je iz finančnega, časovnega in estetskega stališča nepotrebni in odseva slabo znanje dermatologije, klinične diagnostike ali drugačnih možnosti zdravljenja.

Uporaba novejših metod, kot sta PDT in imikvimod, pa s svojimi specifičnimi indikacijami, režimi zdravljenja in stranskimi učinki zahtevajo tako od dermatologa kot osebnega zdravnika nova znanja in sodelovanje pri obravnavi in vodenju bolnikov z NMRK.

## LITERATURA

1. Dummer R, Beyeler M, Morcinek J, Burg G. Cutaneous neoplasms. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2003; 92 (36): 1470–8.
2. Weedon D. *Skin pathology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2002.
3. Soyer HP, Žgavec B, Popovič B. Klinične in histološke značilnosti ploščatoceličnega karcinoma kože. *Radiol Oncol* 1999; 33 (Suppl 1): S75–9.
4. Register raka za Slovenijo. Letna poročila o incidenci raka v Sloveniji.
5. Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real. *Arch Dermatol* 1999; 135: 275–80.
6. Herd RM, Cooper EJ, Hunter JA, McLaren K, Chetty U, Watson AC, et al. Cutaneous malignant melanoma: publicity, screening clinics and survival – the Edinburgh experience. *Br J Dermatol* 1995; 132: 563–70.
7. Burton RC, Coates MS, Hersey P, Roberts G, Chetty MP, Chen S, et al. An analysis of a melanoma epidemic. *Int J Cancer* 1993; 55: 765–70.
8. Koh HK. Cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 171–82.
9. Zalaudek I, Ferrara G, Argenziano G, Ruocco V, Soyer HP. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: *SKINmed* 2003; 2 (1): 20–31.
10. Žgavec B. Should »moles« be excised? In: Symposium proceedings. Ljubljana: Dermatovenerološka klinika, 2005; 74–7.
11. Martini L, Brandani P, Chiarugi C, Reali UM. First recurrence analysis of 840 cutaneous melanomas: a proposal for follow-up schedule. *Tumori* 1994; 80: 188–97.
12. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146 (61): 1.
13. Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 2002. Ljubljana: Onkološki inštitut 2005.
14. Stadler R, Hartig C. Epidermale tumoren. In: Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH, editors. *Histopathologie der Haut*. Springer-Verlag, 2003; 567–9.
15. Higashi MK, Veenstra DL, Langley PC. Health economic evaluation of non-melanoma skin cancer and actinic keratosis. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (2): 83–94.
16. Leffel DJ, Brown MD. *Manual of skin surgery: a practical guide to dermatologic procedures*. New York: Wiley-Liss, 1997.
17. Usatine R. *Skin surgery: a practical guide*. St. Louis: Mosby, 1998.
18. Clayton AS, Stasko T. Treatment of nonmelanoma skin cancer in organ transplant recipients: review of responses to a survey. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (3): 413–6.
19. Žgavec B. Možnosti zdravljenja nemelanomskih rakov kože v dermatološki ambulanti. *Med. Razgl* 2004; 43 (Suppl 3): 169–73.
20. Lopez RF, Lange N, Guy R, Bentley MV. Photodynamic therapy of skin cancer: controlled drug delivery of 5-ALA and its esters. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56 (1): 77–94.
21. Silapunt S, Goldberg LH, Alam M. Topical and light-based treatments for actinic keratoses. *Semin Cutan Med Surg*. 2003 Sep; 22(3): 162–70.
22. Alexiades-Armenakas MR, Geronemus RG. Laser-mediated photodynamic therapy of actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2003; 139 (10): 1313–20.
23. Salim A, Leman JA, McColl JH, Chapman R, Morton CA. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2003; 148 (3): 539–43.
24. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (2): 227–32.

25. Ambach A, Bonnekok B, Nguyen M, Schon MP, Gollnick H. Imiquimod, a toll-like receptor-7 agonist, induces perforin in cytotoxic T lymphocytes in vitro. *Mol Immunol* 2004; 40: 1307–14.
26. Tyring S, Conant M, Marini M, Van Der Meijden W, Washenik K. Imiquimod; an international update on therapeutic uses in dermatology. *Int J Dermatol* 2002; 41: 810–6.
27. Berman B. Imiquimod: a new immune response modifier for the treatment of external genital warts and other diseases in dermatology. *Int J Dermatol* 2002; 41 (Suppl 1): 7–11.
28. Buechner SA, Wernli M, Harr T, Hahn S, Itin P, Erb P. Regression of basal cell carcinoma by intralesional interferon-alpha treatment is mediated by CD95 (Apo-1/Fas)-CD95 ligand-induced suicide. *J Clin Invest* 1997; 100: 2691–6.
29. Buechner S, Wernli M, Bachmann F, Harr T, Erb P. Intralesional interferon in basal cell carcinoma: how does it work? *Recent Results Cancer Res* 2002; 160: 246–50.
30. Schon M, Bong AB, Drewniok C, Herz J, Geilen CC, Reifenberger J, et al. Tumor-selective induction of apoptosis and the small-molecule immune response modifier imiquimod. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1138–49.
31. Mandekou-Lefaki I, Delli F, Koussidou-Eremondi T, Mourellou-Tsatsou O, Dionyssopoulos A. Imiquimod 5% cream: a new treatment for Bowen's disease. *Int J Tissue React* 2005; 27 (1): 31–8.
32. Patel GK, Goodwin R, Chawla M, Laidler P, Price PE, Finlay AY, et al. Imiquimod 5% cream monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (6): 1025–32.
33. Nouri K, O'Connell C, Rivas MP. Imiquimod for the treatment of Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma. *J Drugs Dermatol* 2003; 2 (6): 669–73.
34. Arlette JP, Trotter MJ. Squamous cell carcinoma in situ of the skin: history, presentation, biology and treatment. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 1–11.
35. de Diego Rodriguez E, Villanueva Pena A, Hernandez Castrillo A, Gomez Ortega JM. Treatment of Bowen's disease of the penis with imiquimod 5% cream. *Actas Urol Esp* 2005; 29 (8): 797–800.
36. Arlette JP. Treatment of Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat. *Br J Dermatol* 2003; 149 (Suppl 66): 43–9.
37. Nouri K, O'Connell C, Rivas MP. Imiquimod for the treatment of Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma. *J Drugs Dermatol* 2003; 2 (6): 669–73.
38. Martin-Garcia RF. Imiquimod: an effective alternative for the treatment of invasive cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2005; 31 (3): 371–4.
39. Oster-Schmidt C. Two cases of squamous cell carcinoma treated with topical imiquimod 5%. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18 (1): 93–5.
40. Hengge UR, Schaller J. Successful treatment of invasive squamous cell carcinoma using topical imiquimod. *Arch Dermatol* 2004; 140: 404–6.
41. Zampogna JC, Flowers FP, Roth WI, Hassenein AM. Treatment of primary limited cutaneous extramammary Paget's disease with topical imiquimod monotherapy: two case reports. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47 (Suppl 4): S229–35.
42. Qian Z, Zeitoun NC, Shieh S, Helm T, Oseroff AR. Successful treatment of extramammary Paget's disease with imiquimod. *J Drugs Dermatol* 2003; 2 (1): 73–6.
43. Hieken TJ, Lasser A. Successful nonoperative treatment of extensive extramammary Paget's disease. *ASCO Annual Meeting J Clin Oncol*, 2005; 23 (16S): 2584.
44. Huber A, Huber JD, Skinner RB Jr, Kuwahara RT, Haque R, Amonette RA. Topical imiquimod treatment for nodular basal cell carcinomas: an open-label series. *Dermatol Surg* 2004; 30: 429–30.

45. Ahmed I, Berth-Jones J. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. *Br J Dermatol* 2000; 143 (4): 843–5.
46. Chapman MS, Spencer SK, Brennick JB. Histologic resolution of melanoma in situ (lentigo maligna) with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol* 2003; 139 (7): 943–4.
47. Naylor MF, Crowson N, Kuwahara R, Teague K, Garcia C, Mackinnin C, et al. Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod. *Br J Dermatol* 2003; 149 (Suppl 66): 66–70.
48. Dendorfer M, Oppel T, Wollenberg A, and JC. Prinz. Topical treatment with imiquimod may induce regression of facial keratoacanthoma. *Eur J Dermatol* 2003; 13 (1): 80–2.
49. Steinmann A, Funk JO, Schuler G, von den Driesch P. Topical imiquimod treatment of a cutaneous melanoma metastasis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43 (3): 555–6.
50. Wolf IH, Smolle J, Binder B, Cerroni L, Richtig E, Kerl H. Topical imiquimod in the treatment of metastatic melanoma to skin. *Arch Dermatol* 2003; 139 (3): 273–6.
51. Atzori L, Pinna AL, Ferrel C. Extensive and recalcitrant verrucae vulgares of the great toe treated with imiquimod 5% cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17 (3): 366–7.
52. Oster-Schmidt. Imiquimod: a new possibility for treatment-resistant verrucae planae. *Arch Dermatol* 2001; 137: 666–7.
53. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 722–33.
54. Beutner KR, Geisse JK, Helman D, Fox TL, Geinkel A, Owens ML. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 (6): 1002–7.
55. Marks R, Gebauer K, Shumack S, Amies M, Bryden J, Fox TL, et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (5): 807–13.
56. Walker JK, Koenig C. Is imiquimod effective and safe for actinic keratosis? *J Fam Pract* 2003; 52 (3): 184–5.
57. Stockfleth E, Meyer T, Beninghoff B, Christophers E. Successful treatment of actinic keratosis with imiquimod cream 5%: a report of six cases. *Br J Dermatol* 2001; 144 (5): 1050–3.
58. Salasche SJ, Levine N, Morrison L. Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: An open-label trial. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47 (4): 571–7.