

iba klinicky hodnotenou rizikovosťou BCC, ale aj jeho hrúbkou (podľa zvolenej modality). Dostupné dáta ukazujú, že lokálna liečba je o 10% až 20% menej efektívna ako chirurgická excízia (5).

Prvým príkladom lokálnej liečby BCC je imiquimod. Tento lokálny agonista toll-like receptorov je imunomodulátor schválený na liečbu superficiálneho BCC, ktorý svoj efekt sprostredkuje indukciou T-helper 1 dominantnej protinádorovej imunity. V praxi sa používajú rôzne aplikačné režimy vrátane aplikácie dvakrát denne, jedenkrát denne, každý druhý deň, s oklúziou alebo bez nej v liečebných cykloch v rozsahu od 6 do 16 týždňov (5). Najčastejšie využívanou schémou schválenou v Európskej únii, ako aj v Spojených štátoch amerických je aplikácia päťkrát týždenne počas 6–12 týždňov. Nežiaduce účinky spojené s lokálnou liečbou zahŕňajú erytém, edém, erózie, chrasty, vezikuly, svrbenie a príležitostne pocity brnenia. Závažnosť týchto účinkov má vysokú mieru interindividuálnej variability a môže významne obmedziť compliance pacienta. V prípadoch superficiálneho BCC v nízkorizikových lokalitách sa uvádzaná miera klinického a histologického vyliečenia v troj- až dvanásťmesačnej sledovanej perióde pohybuje od 60% do 80% v dobre navrhnutých randomizovaných kontrolovaných štúdiách (6). Kazuistické dáta naznačujú, že lokálny imiquimod nachádza využitie aj ako adjuvantná alebo neoadjuvantná liečba k chirurgickému riešeniu vysokorizikových BCC (7). Randomizované kontrolované štúdie demonštrujú superioritu imiquimodu nad 5-fluorouracilom (5-FU) a porovnateľnosť jeho účinku s fotodynamickou terapiou (PDT). Limitom liečby imiquimodom je hrúbka nádoru. Pri analýze miery lokálnej rekurencie BCC po šesťtýždňovej liečbe imiquimodom s aplikáciou päťkrát týždenne bola miera rekurencie nádorov hrubších ako 0,4 mm 58%, zatiaľ čo pri nádoroch tenších ako 0,4 mm nebol hlásený žiaden prípad recidívy (8).

V prospech lokálnej monoterapie superficiálneho BCC lokálnym 5-FU existuje v porovnaní s imiquimodom menej dôkazov. Liečebný režim zahŕňa aplikáciu dvakrát denne počas 3 až 6 týždňov. Nežiaduce účinky sú podobné ako pri imiquimode a zahŕňajú erytém, opuch, chrasty, erózie, vredy a eschary (9). Perkutánná

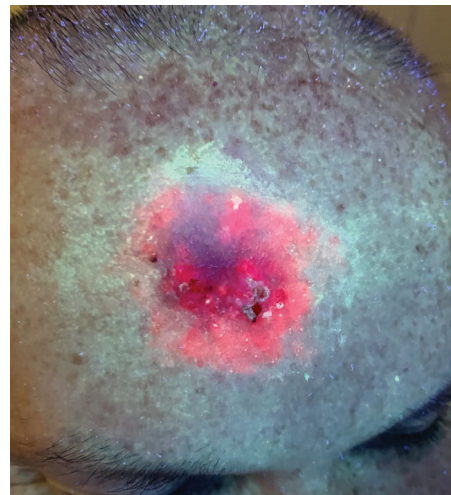
penetrácia 5-FU len do hĺbky 1 mm je dôležitým limitujúcim faktorom efektivity (10). Aktuálne terapeutické odporúčania AAD svedčia proti monoterapii BCC 5-FU pre nedostatok dôkazov o jeho efektívite a bezpečnosti (11).

Ďalšou modalitou v lokálnej liečbe BCC je fotodynamická terapia (PDT). Pri PDT sa využíva vlastnosť selektívnej koncentrácie fotosenzitizujúcej látky v neoplastických bunkách. Energia svetelného zdroja so špecifickou vlnovou dĺžkou pohltená fotosenzitizérom (5-aminolevulová kyselina 5-ALA PDT alebo metylaminolevulinát MAL-PDT) je emitovaná do okolitého tkaniva s následným vznikom reaktívnych metabolitov kyslíka s cytotoxickým efektom (12). Zvyčajne sa vykonáva jeden liečebný cyklus, ale v prípade potreby je možné PDT opakovať jeden týždeň po prvej aplikácii. Päťročná miera lokálnej recidívy pri PDT superficiálneho BCC je 29,3% pre ALA-PDT a 23,5% pre MAL-PDT (12). Monoterapia PDT sa neodporúča pre nodulárny BCC a pre vysokorizikové podtypy BCC z dôvodu nedostatočnej efektivity. Limitom tohto typu liečby je predovšetkým hĺbka penetrácie prekursora, ako aj aktivačného žiarenia, ktorá nedosahuje kritickú hranicu nevyhnutnú pre jej účinnosť (13).

Nové perspektívy lokálnej liečby BCC

Medzi moderné farmakoterapeutické prístupy využívané v liečbe BCC patrí použitie lokálnych inhibítorov sonic hedgehog signalizácie. Hedgehog signalizácia zahŕňa gény sonic, indian desert, PTCH1 a PTCH2, GLI1, GLI2 a GLI3. Táto dráha zodpovedá za proliferáciu buniek viacerých tkanív. V prípade BCC spôsobuje aktivovaný gén smoothened (SMO) v dôsledku genetických mutácií stratu negatívnej autoregulácie a následnú proliferáciu a diferenciáciu buniek. Hedgehog inhibítory sa viažu na SMO receptor, čím zamedzujú jeho aktivačnému pôsobeniu (14). Vismodegib je systémové liečivo schválené americkou Food and Drug Administration (FDA) inhibujúce hedgehog signálnu dráhu (15). Aberantná aktivácia tejto dráhy bola zistená pri rôznych typoch rakoviny vrátane BCC, rakoviny prsníka, rakoviny pľúc a ďalších (16). Aktuálne je perorálna liečba vismodegibom indikovaná pri lokálne pokročilých a metastatických BCC (17). Perorálna liečba vismodegibom je limitovaná

Obr. 1. MAL-PDT – konfirmácia absorpcie fotosenzitizéra Woodovou lampou



najmä výskytom systémových nežiaducich účinkov, medzi ktoré patria napr. svalové kŕče, ageúzia/dysgeúzia, alopecia, strata hmotnosti a asténia (18).

Patidegib je ďalší predstaviteľ skupiny hedgehog inhibítorov. Ako jediný z tejto skupiny je určený na lokálnu aplikáciu. V súčasnosti sú dostupné dáta z klinického skúšania fázy II. Ide o multicentrickú dvojito zaslepenú randomizovanú vehikulom kontrolovanú klinickú štúdiu hodnotiacu efektívitu tejto formulácie u pacientov s Gorlinovým syndrómom. Gorlinov syndróm je autozomálne dominantné genetické ochorenie charakterizované početnými BCC, ktoré vznikajú už v detstve. Asociované je aj so skeletálnymi, oftalmologickými a neurologickými abnormalitami. Spôsobený je práve mutáciami v signalizačnej dráhe sonic hedgehog. Dvadsaťtýždňová terapia s aplikáciou 2% alebo 4% gélu dvakrát denne demonštrovala 51,29% redukciu počtu BCC pri použití 2% gélu a 26,63% redukciu počtu BCC pri použití 4% koncentrácie (19). Príčina nepriamej závislosti koncentrácie a efektivity liečiva nebola doposiaľ opísaná. V súčasnosti prebiehajú 2 štúdie fázy III hodnotiace efekt 2% gélu s patidegibom (19, 20). Bezpečnosť lokálneho patidegibu bola taktiež potvrdená, na rozdiel od systémových hedgehog inhibítorov sa pri lokálnej aplikácii nezistili žiadne z opísaných systémových nežiaducich účinkov. Patidegib demonštruje aj výnimočnú mieru lokálnej tolerability. V súčasnosti FDA udelila označenie „Orphan Drug and Breakthrough Therapy“ pre lokálny patidegib u pacientov s Gorlinovým synd-