

rómom (21). Vhodný je aj na liečbu pacientov s nesyndrómovými viacpočetnými BCC, ako aj u pacientov vo vyššom veku ohrozených polypragmáziou, u ktorých by pri použití systémových hedgehog inhibítorov hrozilo zvýšenie rizika nežiaducich účinkov (22).

Limitom liečby hedgehog inhibítormi je rezistencia BCC, ktorá je relatívne častá a vzniká v dôsledku genetických mutácií na úrovni génu SMO G497W. Strata účinku po iniciálnej terapeutickej odpovedi vzniká v dôsledku získanej mutácie v géne PTCH alebo SMO D473Y, ktorá vedie k zmene štruktúry cieľového proteínu. Tieto mechanizmy rezistencie boli opísané zatiaľ len pri liečbe vismodegibom (14).

Ďalším moderným farmakoterapeutickým prístupom v liečbe BCC je využitie nanotechnológií. Nanomateriály majú významný potenciál využitia v dermatoonkológii, keďže na rozdiel od konvenčných modalít umožňujú precízne zacielenie účinku liečiva na konkrétnu štruktúru, zvyšujú efektivitu vychytávania a znižujú bezúčelnú, nežiaducu distribúciu aktívnej látky do zdravých tkanív (23).

Lipidové nanočastice majú v porovnaní s ostatnými nanotechnologickými prístupmi výhodu vo výnimočnej miere biokompatibility, keďže môžu byť syntetizované z lipidových materiálov prirodzene sa vyskytujúcich v koži (mastné kyseliny, mono-, di-, triglyceridy, fosfolipidy) (24). Ďalšou výhodou je rozšírenie škály využiteľných aktívnych látok, keďže prípravou lipidovej nanočastice môžeme preklenúť farmakokinetické limity použitia zle solubilných liečiv, ochrániť fyziologicky degradovateľné látky a kontrolovať ich uvoľňovanie (25). Jedným z aktuálne skúmaných lipidových nanočasticových systémov v liečbe BCC sú ultradeformovateľné lipozómy s vismodegibom, získané z fosfatidylcholínu a cholátu sodného. Tento systém bol vyvinutý s cieľom efektívnejšie zacieliť terapeutický efekt a minimalizáciu rizík súvisiacich so systémovou expozíciou hedgehog inhibítormi. V štúdiu realizovanej Calienni

et al. (26) bola pri použití diskov s transdermálne aplikovanými ultradeformovateľnými lipozómami s vismodegibom leziózná koncentrácia liečiva až 8,4 µg/ml. V porovnaní s vyššie uvedeným má 150 mg denná perorálna dávka vismodegibu za následok lezióznú koncentráciu liečiva približne 3 µg/ml. Na zvýšenie lezióznosti aktívnej látky, ako aj na zníženie rizika systémovej toxicity sa lokálny lipozomálny vismodegib javí ako efektívna alternatíva k perorálnemu podaniu liečiva (26).

Ďalším príkladom využitia lipidových nanočastíc v liečbe BCC je použitie nanoemulzného gélu 5-ALA (BF-200 ALA) pri PDT BCC. Účinnosť PDT je primárne limitovaná absorpciou/penetráciou fotosenzitizéra a tvorbou ROS. Klasické fotosenzitizéry sú hydrofóbne, efektom nešpecifické a majú nízky absorpčný potenciál, čím obmedzujú klinickú využiteľnosť tejto metódy pri nodulárnom BCC. Nanoemulzné zloženie BF-200 ALA indukuje dva až päťkrát vyššiu produkciu fotosenzitizéra protoporfirín 9 v epiderme v porovnaní s konvenčne používaným krémom s 20% kyselinou 5-aminolevulovou (27). V komparatívnej štúdiu porovnávajúcej konvenčne používanú MAL-PDT a BF-200 ALA v liečbe neagresívneho BCC demonštrovala nanoemulzia vysokú účinnosť, nízku mieru recidívy po 1 roku a dobrú tolerabilitu s preukázanou non-inferiornosťou oproti MAL-PDT (27).

Unikátne farmakokinetické vlastnosti lipidových nanočastíc majú však aj potenciálne riziká. Po intracelulárnej absorpcii (napr. endocytózou) môžu byť lipidové nanočastice intracelulárne skladované aj niekoľko mesiacov, preto so sebou nesú doposiaľ neznáme riziká chronickej toxicity (28, 29). Ďalším aktuálnym limitom použitia nanočastíc v liečbe BCC je ich nízka dostupnosť limitovaná výlučne na špecializované pracoviská, ako aj ich vysoká cena.

Diskusia

Príspevok poskytuje rýchly prehľad v súčasnosti používaných lokálne apliko-

vaných liečiv, ako aj príklady potenciálnych nových možností v liečbe bazocelulárneho karcinómu. V indikácii lokálnej liečby BCC zohráva aktuálne centrálnu úlohu imiquimod, 5-ALA PDT alebo MAL-PDT. Lokálna liečba BCC má viaceré výhody oproti konvenčnej chirurgickej intervencii, avšak pre limitovanú efektivitu je akceptovaná výlučne pri malých, nízkorizikových BCC v prípade, keď je chirurgická excízia nevhodná alebo ju pacient odmietne. Dôležitým limitom lokálnej liečby BCC významne znižujúcim jej efektivitu je hrúbka nádoru (30, 31). Nodulárny BCC sa vyskytuje v 60–80% všetkých prípadoch. Tento podtyp sa najčastejšie vyskytuje v cervikokraniálnej lokalizácii, ktorá je z hľadiska lokálnej liečby najkritickejšia (32). Vyššie uvedené skutočnosti významne redukovávajú využiteľnosť v súčasnosti dostupných modalít. Lokálne formulácie založené na princípe nanočastíc majú potenciál preklenúť farmakokinetické limity lokálnej liečby. Ďalším dôležitým limitom je profil lokálnej tolerability uvedených liečiv. Patidegib je príkladom liečiva priamo antagonistujúceho centrálny patomechanizmus tumorigenézy pri BCC. Týmto vysoko špecifickým pôsobením redukuje mieru lokálnych nežiaducich účinkov, ktoré bývajú hlavnou príčinou nízkej compliance pacientov.

Záver

BCC je jednou z celosvetovo najčastejšie vyskytujúcich sa malignít. V jeho liečbe aktuálne dominuje kompletná chirurgická excízia. Rozsiahle chirurgické výkony v špecifických subpopuláciách pacientov a v kozmeticky kritických lokalitách majú významný negatívny dopad na viaceré ukazovatele kvality života pacientov. Lokálna farmakoterapia je jednoduchá, účinná a znižuje riziko systémovej toxicity liečiv. Jej súčasným limitom je miera efektivity, ako aj lokálne nežiaduce účinky. Nové prístupy opísané v príspevku predstavujú sľubné príklady sofistikovaného použitia najnovších vedeckých poznatkov v riešení každodenných dilem klinika.

LITERATÚRA

1. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(2):303-317.
2. Seidl-Philipp M, Frischhut N, Höllweger N, et al. Known and new facts on basal cell carcinoma. *JDDG: Journal der Deut-*

3. Kilinc AN. Early-onset basal cell carcinoma; wide case series at a single tertiary center in Middle Anatolia. *Northern Clinics of Istanbul*. 2022;9(3):261-265.
4. Stundys D, Ulianskaite G, Stundiene I, et al. The quality of

- life in surgically treated head and neck basal cell carcinoma patients: A comprehensive review. *Cancers*. 2023;15(3):801.
5. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(3):540-559.