

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
Ústav radiologických metod

Simona Bartošová

Uplatnění radioterapie v léčbě kožních nádorů

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Zuzana Vlachová, Ph.D.

Olomouc 2023

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 26. července 2023

Simona Bartošová

Ráda bych vyjádřila svou vděčnost MUDr. Zuzaně Vlachové Ph.D. za její odborné vedení během mé bakalářské práce a cenné rady, které mi poskytla.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Přehledová bakalářská práce

Téma práce: Uplatnění radioterapie v léčbě kožních nádorů

Název práce: Uplatnění radioterapie v léčbě kožních nádorů

Název práce v AJ: Application of radiotherapy in the treatment of skin tumors

Datum zadání: 30.11.2022

Datum odevzdání: 27.7.2023

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Simona Bartošová

Vedoucí práce: MUDr. Zuzana Vlachová, Ph.D.

Oponent práce: MUDr. Yvona Klementová

Abstrakt v ČJ: V rámci této bakalářské práce je prozkoumáno využití radioterapie při léčbě kožních nádorů, se zaměřením na nemelanomové nádory kůže a maligní melanom. Zabývá se diagnostikou, příčinami a prevencí těchto nádorů, dále se věnuje radioterapii jako jedné z léčebných možností pro kožní nádory, a také ostatním standardním terapiím. Důraz je také kladen na nežádoucí účinky radioterapie a roli radiologického asistenta v průběhu léčby kožních nádorů pomocí radioterapie.

Abstrakt v AJ: This bachelor thesis explores the use of radiotherapy in the treatment of skin tumours, with a focus on non-melanoma skin tumours and malignant melanoma. It looks at the diagnosis, causes and prevention of these tumours, as well as radiotherapy as one of the treatment options for skin tumours and other standard therapies. Emphasis is also placed on the side effects of radiotherapy and the role of the radiological assistant during the course of treatment of skin tumours with radiotherapy.

Klíčová slova v ČJ: kůže, kožní nádory, bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom, maligní melanom, radioterapie, brachyterapie, rentgenová terapie, léčba

Klíčová slova v AJ: skin, skin tumors, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, malignant melanoma, radiotherapy, brachytherapy, X-ray therapy, treatment

Rozsah práce: 50 stran

OBSAH

ÚVOD	8
1 POPIŠ REŠERŠNÍ ČINNOSTI	10
2 ROZDĚLENÍ KOŽNÍCH NÁDORŮ	12
2.1 Prekancerózy	12
2.2 Nemelanomové nádory kůže	13
2.2.1 Bazocelulární karcinom	13
2.2.2 Spinocelulární karcinom	14
2.3 Maligní melanom	15
2.4 Vzácné kožní nádory	16
2.4.1 Kaposiho sarkom	16
2.4.2 Karcinom z Merkelových buněk	17
3 PŘÍČINY VZNIKU A PREVENCE PŘED UV ZÁŘENÍM	18
3.1 Příčiny vzniku	18
3.2 Prevence před UV zářením	18
3.2.1 Kožní fototypy	19
3.2.2 Fotoprotekce	19
4 DIAGNOSTIKA KOŽNÍCH NÁDORŮ	20
4.1 Maligní melanom	20
4.2 Nemelanomové (epiteální) nádory	21
4.2.1 Bazocelulární karcinom	21
4.2.2 Spinocelulární karcinom	22
5 STANDARDNÍ MOŽNOSTÍ LÉČBY BAZOCELULÁRNÍHO KARCINOMU	23
5.1 Chirurgická léčba	23
5.2 Radioterapie	24
5.3 Systémová léčba	25
6 STANDARDNÍ MOŽNOSTÍ LÉČBY SPINOCELULÁRNÍHO KARCINOMU	26
6.1 Chirurgická excize	26
6.2 Radioterapie	27

6.3	Imunoterapie.....	28
6.4	Kombinace radioterapie a imunoterapie	29
6.5	Imunosupresivní léčba	29
7	STANDARDNÍ MOŽNOSTI LÉČBY MALIGNÍHO MELANOMU	30
7.1	Chirurgická léčba	30
7.2	Radioterapie	31
7.3	Protinádorová imunoterapie.....	31
7.3.1	Ipilimumab	32
7.3.2	Nivolumab.....	33
7.3.3	Nivolumab kombinovaný s Ipilimumabem.....	33
8	RADIOTERAPIE V LÉČBĚ NEMELANOMOVÝCH KOŽNÍCH KARCINOMŮ	34
8.1	Indikace radioterapie.....	34
8.2	Zevní radioterapie	35
8.3	Brachyterapie.....	36
8.3.1	Muláže	37
9	VEDLEJŠÍ ÚČINKY RADIOTERAPIE	38
9.1	Akutní toxicita	38
9.2	Pozdní toxicita	39
9.3	Faktory ovlivňující nežádoucí účinky.....	40
9.4	Dělení nežádoucích účinků radioterapie	41
10	RADIOTERAPIE Z POHLEDU RADIOLOGICKÉHO ASISTENTA	42
10.1	Postup při radikální radioterapii	43
10.2	Postup při povrchové radioterapii	44
	ZÁVĚR	45
	REFERENČNÍ SEZNAM.....	47
	SEZNAM ZKRATEK.....	50

ÚVOD

Nádory kůže jsou nejčastější zhoubné nádory a jejich výskyt stále stoupá. Zvýšený výskyt je u pacientů po 40. roce života, avšak může se objevovat v každém věku. Nejčastějším nádorem kůže je bazocelulární karcinom a spinocelulární karcinom. Tyto nádory se řadí do skupiny nemelanomových kožních nádorů. Nejčastěji se objevují u jedinců se světlým typem kůže. Maligní melanom je nejnebezpečnějším nádorem kůže, kvůli své schopnosti tvoření metastáz. Důležitá je prevence před UV zářením v podobě různých ochranných pomůcek nebo sunscreenů, případně včasná diagnostika jako je například hlídání vzhledu a velikosti znamének nebo jejich pravidelné kontrolování u dermatologa.

Díky neustále inovaci technik a přístrojů je radioterapie nedílnou součástí léčby kožních nádorů. Má mnoho výhod, jako je například její bezbolestné provedení bez nutnosti hospitalizace a z kosmetického hlediska zachování tkáně s minimálním poškozením okolní tkáně. I přes mnoho výhod má radioterapie také pár nevýhod, mezi něž se řadí její vedlejší účinky. K těm může dojít během terapie či hned po ukončení, ale mohou se objevit i po pár měsících i letech. Lékař má proto za úkol navrhnout adekvátní typ léčby tak, aby vedlejší účinky byly mírné, jak jen je to možné. V případě volby radioterapie v léčbě kožních nádorů, jsou možnosti léčby rentgenovým svazkem, brachyterapií, popřípadě fotonovým či elektronovým zářením.

Na základě pečlivého prozkoumání vstupní literatury byly položeny tyto otázky:

1. Jaké jsou nejčastější typy kožních nádorů?
2. Jaké typy radioterapie jsou nejčastěji užívané v současnosti?
3. Jaké existují další možnosti léčby kožních nádorů?
4. Jaký je postup při radioterapii v léčbě kožních nádorů a jakou v ní hraje úlohu radiologický asistent?

Vzhledem k položeným otázkám byly stanoveny tyto cíle:

1. Sumarizovat dohledané poznatky o nejčastěji se vyskytujících nádorech kůže.
2. Předložit dohledané poznatky o uplatnění radioterapie v léčbě kožních nádorů v současné době.
3. Sumarizovat dohledané poznatky o jiných možnostech léčby kožních nádorů.
4. Předložit dohledané poznatky ohledně úlohy radiologického asistenta během radioterapie kožních nádorů.

Před samotnou tvorbou bakalářské práce byly nastudovány následující publikace:

KRAJSOVÁ, Ivana. *Maligní kožní nádory: průvodce diagnostikou a léčbou nemelanomových kožních nádorů a melanomu*. Praha: Mladá fronta, 2017. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-4186-7.

BAJČIOVÁ, Viera. Maligní melanom a nové možnosti jeho léčby. *Onkologie* [online]. 2016, **10**(6), 256-262 [cit. 2023-03-06]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2016/06/03.pdf?fbclid=IwAR03InjxDgCa54OLd09mYtkulkq9m9jjiUFn70kaRAiCGfpgx7BFslZTr1mY>

KUBÁČKOVÁ, Kateřina. *Vzácné nádory v onkologii*. Praha: Mladá fronta, 2015. ISBN 978-80-204-3658-0.

TOMÁŠEK, Jiří. *Onkologie: minimum pro praxi*. Praha: Axonite CZ, 2015. Asclepius (Axonite CZ). ISBN 978-80-88046-01-1.

FIALOVÁ, Alena. Nemelanomové kožní nádory. *Onkologie* [online]. 2020, **14**(5), 233–239 [cit. 2023-02-26]. Dostupné z: https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2020/05/07.pdf?fbclid=IwAR1J6t5yETwahBfFlja_ClvsRF_hwShmTlhxPJOHTe30xTWNFDiJYFQNCx4

1 POPIŠ REŠERŠNÍ ČINNOSTI

V následujícím textu je podrobně popsána rešeršní činnost, podle které byly dohledány validní zdroje k tvorbě této bakalářské práce.

VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA

Klíčová slova v ČJ: kůže, kožní nádory, bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom, maligní melanom, radioterapie, brachyterapie, rentgenová terapie, léčba

Klíčová slova v AJ: skin, skin tumors, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, malignant melanoma, radiotherapy, brachytherapy, X-ray therapy, treatment

Jazyk: český, anglický

Období: 2022-2023

Další kritéria: plné texty



DATABÁZE

Ebsco, Medvik, PubMed, Google Scholar



Nalezeno 217 článků



VYŘAZUJÍCÍ KRITÉRIA

- duplicitní články
- články nesplňující kritéria
- články neodpovídající tématu



SUMARIZACE POUŽITÝCH DATABÁZÍ A DOHLEDANÝCH DOKUMENTŮ

EBSCO – 4

PubMed – 9



Pro tvorbu teoretických východisek
bylo použito 13 článků a 6 knih



SUMARIZACE DOHLEDANÝCH PERIODIK A DOKUMENTŮ

Československá dermatologie – 1

Onkologie – 3

New England Journal of Medicine – 1

Yale J Biol Med – 1

Dermatologie pro praxi – 1

International Journal of Molecular Sciences – 1

Clinical Cancer Research – 1

Frontiers in Medicine – 1

Journal of Contemporary Brachytherapy – 1

Actas Dermo-Sifiliográficas – 1

Radiotherapy and Onkology – 1

2 ROZDĚLENÍ KOŽNÍCH NÁDORŮ

2.1 Prekancerózy

Termín prekanceróza kůže se tradičně používá pro soubor klinicky a histologicky rozpoznatelných lézí s určitým stupněm rizika progresu do invazivního spinocelulárního karcinomu kůže. Dnes jsou tyto léze obecně klasifikovány jako karcinomy in situ, tedy jako intraepidermální stadium novotvaru. Hlavní typy prekancerózních lézí jsou aktinická keratóza a Bowenova choroba. Mnohem méně časté formy pak arzenová keratóza, radiační keratóza (způsobená ionizujícím zářením) a uhlovodíková keratóza (*Ferrándiz et al., 2017*).

2.2 Nemelanomové nádory kůže

2.2.1 Bazocelulární karcinom

Bazocelulární karcinom, nebo také bazaliom, je nejčastější maligní nádor kůže. Počet případů bazaliomu je celosvětově porovnatelný s celkovým počtem všech ostatních maligních lidských nádorů. V porovnání s nemelanomovými nádory kůže, bazaliom představuje téměř tři čtvrtiny všech případů. Vykazuje sice menší potenciál k zakládání vzdálených metastáz, má však ale tendenci k lokálně destruktivnímu chování. Klinický obraz je velmi pestrý. Patří k pomalu rostoucím nádorům, což je důležité ke klinické diferenciální diagnostice. Objevuje se většinou v oblasti hlavy a krku – tyto místa mají největší expozici UV záření. Rozlišujeme čtyři základní formy:

- **Nodulární bazocelulární karcinom** – nejčastější typ bazocelulárního karcinomu.
- **superficiální bazaliom** – nejčastěji bývá lokalizován na trupu
- **invazivní bazocelulární karcinom** – invazivní složka může být přítomná u všech variant
- **sklerodermiformní bazocelulární karcinom** – jeho ložiska nejsou zcela ohraničena

Nejtypičtější variantou je nodulární bazocelulární karcinom, který často vytváří malé papuly v barvě okolní kůže, jejich odlišností je však matně perleťový lesk. Jeho tvar je nepravidelný a hrudkovitý, může obsahovat pigment. V takovém případě je nutné zvážit i melanocytární patologii (*Krajsová et al, 2017, str. 48-52*).



Obr. 1 : Lokálně pokročilý bazocelulární karcinom (*Fialová, 2020, str.234*)

2.2.2 Spinocelulární karcinom

Spinocelulární karcinom je způsoben maligní proliferací epidermálních keratinocytů. Je to druhý nejčastější nádor kůže, přičemž lokalita primárních spinocelulárních karcinomů je z 80-90 % v oblasti hlavy, krku, horních končetin a hřbetu rukou. Většinou metastazuje do lymfatických uzlin hlavy a krku, případně do parotid. Postižení bývají častěji lidé se světlou barvou kůže a muži vyššího věku. Větší pravděpodobnost metastazování se objevuje u lidí s vyšším věkem, především mužů, u pacientů s imunopresí a pacientů s primárním spinocelulárním karcinomem lokalizovaným na uchu a na rtu. Rozlišují se dvě formy spinocelulárního karcinomu:

- **Karcinoma in situ (Bowenova choroba)**
- **Invazivní karcinom**

(Fialová, 2020, str. 236)



Obr. 2: Spinocelulární karcinom, prst horní končetiny *(Krajsová, 2017, str. 69)*

2.3 Maligní melanom

Maligní melanom se řadí mezi neuroektodermální nádory a vzniká z melanocytů. Nejčastější místo výskytu je kůže, málokdy na sliznicích a v oku. Oční a slizniční melanomy se však chovají zcela odlišně než kožní. Jsou to nádory s rychle rostoucím nárůstem výskytu, jeho mortalita ale naštěstí roste pomaleji. Melanom nejčastěji vniká *de novo*, může ale vzniknout v pigmentovém névu, který už existuje. V počátcích se chová bezpříznakově, což může být nebezpečné, obzvlášť pokud se melanom nevyskytuje na místě kontrolovaném zrakem. Dělíme je na čtyři základní formy:

- **Povrchově šířící se melanom** – nejčastější forma melanomu. Nádor nejdříve roste horizontálně s nestejným zbarvením, časem roste vertikálně
- **Nodulární melanom** – druhý nejčastější typ. Roste již od počátku vertikálně, rychle, často ulceruje a krvácí. Téměř pokaždé vzniká *de novo*. Nodulární melanom může být velice obtížné diagnostikovat.
- **Akrolentiginózní melanom** – objevuje se na prstech, dlaních a ploskách. Je nebezpečný z hlediska nečasné diagnózy z důvodu možné záměny za hematoma, otlak nebo bradavici.
- **Lentigo maligna melanom** – nejčastěji se nachází na obličeji a jiných místech, která jsou často vystavována slunci, u pacientů vyššího věku.

(Tomášek et. al, 2015, str.324-325)



Obr. 3: Nodulární melanom (Krajsová, 2017, str. 216)

2.4 Vzácné kožní nádory

2.4.1 Kaposiho sarkom

O Kaposiho sarkomu se dodnes diskutuje, jedná-li se o hyperplazii, nebo neoplazii. Většina odborníků má názor, že se jedná o nádorové onemocnění. Nejčastější výskyt je u mužů židovského původu vyššího věku (či obyvatel středomoří). Většina případů se objevuje v subsaharské Africe, kde původně postihoval HIV negativní dospělí jedince heterosexuální orientace ve věku 35-40 let, ale také i děti. Kaposiho sarkom se objevuje u imunosuprimovaných pacientů s onemocněním AIDS a po transplantacích orgánů. Ložiska Kaposiho sarkomu se projevují formou makul, poté ve formě plaků, papul až nodulů či polypů, které postihují kůži, sliznice i vnitřní orgány (zejména trávicí trakt, plíce, lymfatické uzliny). Jeho zbarvení může být růžové, červenofialové až modročerné. Velikost je v řádu několika milimetrů až centimetrů. U jednoho pacienta se může objevovat více forem Kaposiho sarkomu najednou (Makuly, papuly i noduly). Na povrchu se může objevovat hemoragie, eroze, ulcerace nebo hyperkeratózy, projevy nesvědění. Projevy na dolních končetinách mají často tmavou barvu v důsledku depozit hemosiderinu. Růst Kaposiho sarkomu je různý – některá ložiska rostou pomalu, jiná výrazně progredují nebo také mohou regresovat spontánně. Pokud se na končetinách, genitálu nebo v dutině ústní objevují větší a ulcerující ložiska, vedou k poruše jejich funkce. Kaposiho sarkom se dělí na čtyři základní klinické varianty:

- Klasický Kaposiho sarkom (chronický)
- Epidemický Kaposiho sarkom (vázaný na AIDS)
- Kaposiho sarkom při iatrogenní imunosupresi (asociovaný s transplantací)
- Endemický Kaposiho sarkom (africký)

(Krajsová, 2017, str. 120-121)

2.4.2 Karcinom z Merkelových buněk

Tento karcinom je vzácný a agresivní neuroendokrinní karcinom. Vzniká z Merkelových buněk epidermis nebo vlasového folikulu. Typický je pro europoidní rasu (8x častější) vyššího věku – 60 a více. Vzácně se objevuje v nižším věku. Postihuje častěji muže než ženy. Karcinom z Merkelových buněk se objevuje nejčastěji na obličeji, hlavě a krku, vzácněji pak také na končetinách nebo hrudníku. Nádor se podobá poštípaní hmyzem, cystě, bazocelulárnímu nebo dlaždicobuněčnému karcinomu a dalším onemocněním kůže. Jako diagnostická pomůcka se užívá akronym „A, E, I, O, U“:

A = Asymptomatický

E = Expanzivní

I = Imunosuprese

O = Osoby starší 50 let

U = UV záření

K podezření na Karcinom Merkelových buněk a následnému provedení probatorní excize by měly být přítomny alespoň tři znaky (*Kubáčková et al, 2015, str. 15-16*).

3 PŘÍČINY VZNIKU A PREVENCE PŘED UV ZÁŘENÍM

3.1 Příčiny vzniku

Nádory kůže jsou nejpočetnější skupinou nádorů s různou mírou malignity. Na vzniku kožních nádorů se podílí mnoho faktorů, rozhodujícím je však expozice ultrafialovému záření. Dalšími faktory jsou expozice chemickým kancerogenům a jiným dráždivým látkám nebo také familiární výskyt. Kouření, infekce HPV a chronické kožní léze bez známek hojení přispívají ke vzniku keratinocytárních nádorů (*Krajsová et al., 2017, str. 17-18*).

3.2 Prevence před UV zářením

Přirozená ochrana závisí především na pigmentaci a tloušťce pokožky. Každopádně je vhodné upravit dobu slunění. Během poledne vyhledávat stín a zohlednit, že voda, písek a sníh zvyšují zátěž kůže díky odrazu světla. Před sluncem je vhodné se chránit také pokrývkou hlavy, ochrannými tmavými brýlemi s UV filtrem a ochranným oděvem. Pokožku je vhodné také chránit ochrannými prostředky tzv. sunscreeny. Důležité je složení ochranného filmu. Anorganické/fyzikální filtry (ZnO, TiO₂) nevyvolávají alergickou reakci, tudíž jsou preferovány u dětí. Jejich výhodou je poskytnutí širšího spektra ochrany. Organické/chemické filtry (zejména Tinosorb S, M) převážně záření absorbují a výhodou jsou jejich kosmetické vlastnosti (*Česko-Slovenská Dermatologie, 2019*).

3.2.1 Kožní fototypy

Individuální tolerance jednotlivců vůči slunečnímu záření závisí na jejich fototypu kůže. Tento faktor je stanoven na základě reakce kůže během jednoho hodinového opalování v poledním jarním období (*Česko-Slovenská Dermatologie, 2019*).

Tabulka 1: Kožní fototypy

Fototyp	Reakce kůže
I.	Vždy zrudne, nepigmentuje
II.	Rudne, hnědne jen slabě
III.	Občas rudne, pigmentuje
IV.	Nerudne, dobře hnědne

(*Česko-Slovenská Dermatologie, 2019*)

3.2.2 Fotoprotekce

Ochrana před nežádoucími účinky ultrafialového záření, které tvoří součást slunečního světla, se nazývá fotoprotekce. Účinky ultrafialového záření, jako je spálení a pigmentace kůže, jsou patrné i při opalování v soláriích. Zarudnutí kůže, které se projevuje do 24 hodin po vystavení slunečnímu záření, představuje jedno z krátkodobých účinků tohoto záření. Pokud je sluneční světlo velmi intenzivní, může dojít k vzniku puchýřů na kůži. Aktinické stárnutí kůže a vznik nádorů kůže patří mezi dlouhodobá rizika, která jsou spojená s opalováním. Výsledkem aktinického stárnutí je výskyt různých skvrn na kůži, včetně pih, stařeckých skvrn a bělavých fleků, suchá pokožka, vznik vrásek a možné zažloutnutí. Předstupeň kožního rakoviny se projevuje formou aktinické keratózy, která se na začátku projevuje jako narůžovělá ložiska a později se mohou vyvinout do rohovitých plátek nebo výrůstků (*Česko-Slovenská Dermatologie, 2019*).

4 DIAGNOSTIKA KOŽNÍCH NÁDORŮ

4.1 Maligní melanom

Maligní melanom z hlediska diagnostiky dokáže způsobit velké problémy vzhledem k tomu, že ne každá pigmentová léze musí být melanom. Proto se k diagnostice používá akronym ABCDE:

A = Asymetry –Asymetrie.

B = Border – Nepravidelné ohraničení, místy s rozmazanými okraji.

C = Color – Nepravidelnosti zbarvení.

D = Diameter – Průměr, dříve se uváděla velikost minimálně 5-6 mm, dnes se popisují i menší velikosti.

E = Enlargement – Zvětšování.

F = Funny looking – Bláznivě vyhlížející ložisko.

Pro úspěšnou léčbu je důležitá včasná diagnóza vzhledem k jeho maligní povaze a následné tvorbě metastáz (*Krajsová et al., 2017, str. 198*).

Dermatoskopie

Dermatoskopie je neinvazivní metoda, která se používá v klinické praxi v diagnostice melanomu. Dermatoskop pomocí zvětšení vizualizuje barevné změny až do papilární epidermis. Odhaluje detaily struktury, které nelze vidět pouhým okem. Vzhledem k možnému lomu světla na nerovném povrchu lézí se využívá tekuté médium (imerzní olej, voda, alkohol) pro jeho odstranění nebo nověji polarizovaný dermatoskop, který nevyžaduje kontakt s povrchem kůže. Indikace pro vyšetření dermatoskopem jsou:

- Brzká diagnostika melanomu
- Sledování suspektním melanocytárních projevů v čase
- Rozlišení melanocytárních projevů nebo nádorů
- Upřesnění klinické diagnostiky některých zánětlivých dermatóz

(*Krajsová et al., 2017, str. 198*)

4.2 Nemelanomové (epiteální) nádory

4.2.1 Bazocelulární karcinom

Bazaliom má velice charakteristický klinický obraz. Důležitým diagnostickým pomocníkem je dermatoskopie, která dnes již i predikuje subtyp bazocelulárního karcinomu. Na některých centrech se používá koronální mikroskopie a zatím experimentálně se používá optická koherenční tomografie. Zlatým standardem se však nadále považuje probatorní excize s histopatologickým vyšetřením, především u nejasných lézí, velkých, ulcerovaných tumorů, rekurentních tumorů nebo ke zhodnocení kompletnosti excize. Histologický podtyp je popsán v histologické zprávě, která obsahuje také popis okrajů - je-li excize kompletní, přítomnost perineurální invaze, lymfatické či vaskulární invaze, které jsou současně prognostickými faktory, stejně jako jednotlivé subtypy histologické (*Fialová, 2020, str. 234*).

4.2.2 Spinocelulární karcinom

Spinocelulární karcinom je nejčastěji lokalizován v místech s nadměrnou expozicí UV záření. Zpočátku vypadá jako makula, papula, později je infiltrovaný, červenavý, někdy s šupinatým/hyperkeratonickým povrchem, který může i ulcerovat. Léze je většinou indurovaná. Spinocelulární karcinom může být při pohmatu bolestivý. Je vhodné pořídit fotodokumentaci před bioptickou excizí a změřit průměr tumoru, který se zaznamená do dokumentace. Průměr tumoru je významný parametr při klasifikaci rizik spinocelulárního karcinomu, proto je důležité jeho zaznamenávání. Důležitým pomocníkem pro určení diagnózy je dermatoskopie. U pacientů s podezřením na spinocelulární karcinom by měla být provedena biopsie nebo excize s histologickým vyšetřením. Závěrečná histopatologická zpráva by měla obsahovat histologické rizikové faktory, které jsou významné pro staging a prognózu spinocelulárního karcinomu včetně tloušťky tumoru, hloubky invaze (od stratum granulosum sousední normální epidermis po základnu nádoru) přítomnosti nebo nepřítomnosti perineurální invaze, stupně diferenciaci a stavu okrajů excize, histologický podtyp, lymfovaskulární invaze a kalibru postižených nervů s perineurální invazí. Histopatologické subtypy, které jsou spojovány s vyšším rizikem lokální recidivy nebo s metastazováním jsou:

- Desmoplastický podtyp
- Metaplastický podtyp
- Akantolytický (adenoidní) podtyp
- Adenosquamózní podtyp

Klasifikace stupně diferenciaci jsou dobře diferencované s nízkým metastatickým potenciálem a špatně diferencované s agresivnějším chováním. Diagnostika dále obsahuje celotělové vyšetření kůže, palpaci regionální lymfatických uzlin. Stagingová vyšetření – ultrasonografie (US), počítačová tomografie (CT) nebo pozitronová emisní tomografie (PET-CT), lze doporučit jen u spinocelulárních karcinomů s vysokým rizikem. Magnetická rezonance (MRI) je indikací pro intrakraniální onemocnění, pleurální šíření a zobrazení invaze nádorů do okolí měkké tkáně (*Krajsová et al., 2017, str. 236*).

5 STANDARDNÍ MOŽNOSTÍ LÉČBY BAZOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

5.1 Chirurgická léčba

Cílem léčby bazocelulárního karcinomu kůže je kompletní odstranění nádoru a maximální zachování funkce a kosmetické funkce v místě léčby. Volba léčby závisí z velké části na riziku recidivy léze, které zase závisí na přítomnosti či nepřítomnosti agresivních klinických a histopatologických znaků. Dalším důležitým hlediskem pro volbu léčby je lokalizace léze. Přesné posouzení rizika recidivy léze a volba vhodného postupu je důležitá, aby se zabránilo nadměrné léčbě lézí s nízkým rizikem a nedostatečné léčbě lézí s vysokým rizikem. Důležitým faktorem při výběru léčby jsou také preference pacienta po diskusi o rizicích a přínosech různých modalit. Mezi další méně často používané léčebné postupy patří lokální aplikace 5-fluorouracilu (5-FU) nebo imiquimodu, kryochirurgie, intralezionální injekce a fotodynamická terapie u lézí s nízkým rizikem. Mohsova chirurgie, specializovaná metoda chirurgického odstranění, poskytuje nejvyšší míru vyléčení. Je indikována u lézí se zvýšeným rizikem recidivy a tam, kde je třeba zachovat funkční a anatomické vztahy. Chirurgická excize je rutinní ordinační zákrok prováděný v lokální anestezii. Zahrnuje eliptické chirurgické odstranění bazocelulárního karcinomu. Chirurgický defekt je obvykle okamžitě opraven bočním uzávěrem. Za určitých okolností je vhodné hojení druhým uzávěrem. K dosažení přijatelné míry vyléčení je třeba obětovat různé množství normální tkáně. Excidovaný vzorek se fixuje ve formalínu a odesílá se do patologické laboratoře, kde se vloží do parafínu, zpracuje a obarví pro hodnocení tkáně. Tímto způsobem se analyzuje méně než 1 % tkáňového okraje. Nejčastěji používaný excizní okraj je 4 mm, protože v případech, kdy zachování tkáně není prioritou, tato šířka zcela eliminuje nádor ve více než 95 procentech případů u nádorů o průměru menším než 2 cm. Nedávná systematická analýza odhalila, že stejně účinný může být i okraj 3 mm (*Marzuka et al., 2015*).

5.2 Radioterapie

Kvůli vysokému výskytu bazocelulárních kožních karcinomů a jejich poměrně příznivému biologickému chování se radioterapie používá jen malého počtu případů. Nicméně, u některých pacientů je tato metoda terapie stále vhodnou volbou. Bazocelulární karcinom lze léčit pomocí konvenční radioterapie nebo brachyradioterapie, což jsou obě dostupné možnosti léčby. Některé studie naznačují, že je radioterapie druhou nejefektivnější léčebnou metodu po chirurgickém odstranění, před zavedením biologické terapie se tato metoda hodnotila jako účinná a perspektivní volba. Navzdory mnoha přínosům, které radioterapie nabízí, stále existuje několik technických výzev a zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s touto léčebnou metodou. K nejčastějším vedlejším účinkům patří nekróza kůže a okolních tkání v ozařované oblasti, kožní atrofie, poruchy pigmentace, teleangiektazie a potenciální riziko vzniku dalších nádorů v důsledku radioterapie. V tomto problému nám částečně pomáhá brachyradioterapie, díky které se lze vyhnout určitým nevýhodám. V brachyradioterapii jsou technologicky nejrozumnější postupy, jako například implantování zářiče do místa potřebného k ozáření, nebo může být pokládán zářič zevně. Za nejnovější metodou se považuje vysokodávková brachyradioterapie elektrony, která dostala i schválení americkou FDA pro léčbu kromě jiných i kožních nemelanomových nádorů. I v tomto případě je vhodné v budoucnosti ověřit na velkých souborech pacientů opravdové postavení této metody v léčbě kožních nádorů (*Krajsová, 2017, str.60*).

5.3 Systémová léčba

Vismodegib byl registrován díky klinického hodnocení, které hodnotilo léčbu pacientů s metastatickým nebo lokálně pokročilým bazocelulárním karcinomem léčených Vismodegibem. Momentálně není stanoven standard léčby u lokálně pokročilého bazocelulárního karcinomu, který není vhodný pro chirurgickou léčbu nebo radioterapii, anebo metastatického bazocelulárního karcinomu. Studie prokázala účinný efekt terapie a bezpečnost Vismodegibu, přičemž doposud stejně účinná forma terapie neexistuje. Významná je estetická stránka a s ní spojená kvalita života, ale i možná ztráta zraku jako následek. Perineurální šíření může zapříčinit ztrátu nervových funkcí a vede k hluboké a rozlehlé invazi nádoru (Růžičková Jarešová, 2016, str. 162-163).

Růžičková Jarešová (2016) uvádí mechanismus účinku jako *signální dráhy, která HH fyziologicky reguluje buněčné dělení a diferenciaci tkání v průběhu embryonálního vývoje obratlovců a kontroluje regeneraci kmenových buněk. Také se podílí na regulaci kmenových buněk v dospělosti, čímž umožňuje regeneraci měkkých tkání, zejména vlasových folikulů a kůže.*

Popsány jsou tři významné HH proteiny této dráhy z roku 1993: Desert Hedgehog (DHH), Indian Hedgehog (IHH) a Sonic Hedgehog (SHH), přičemž SHH je v rozvoji bazocelulárního karcinomu nejspíše nejvýznamnější. U buněk obratlovců signalizace HH začíná navázáním ligandu HH na membránový protein Patched-1 (PTCH). Po navázání se aktivuje protein Smoothened (SMO), který po následné translokaci a aktivaci transkripčních faktorů vyvolá expresi řady genů s onkogenním účinkem. Kromě svého podílu na vzniku bazocelulárního karcinomu se abnormální signalizace způsobená především v PTCH a SMO podílí i na vzniku jiných malignit, například meduloblastomu, některých hematologických onemocnění i na několika solidních nádorech (nádory střeva, prostaty, prsu, plic). Lze očekávat, že hraje důležitou roli i při vzniku metastáz. Pokud se zablokuje signální dráha HH, zpomaluje se proliferace a růst onkogenních buněk, zeslabí se jejich aktivita, a tím se potlačí i růst nádoru. Vismodegib je momentálně nejúčinnější inhibitor proteinu SMO (Růžičková Jarešová, 2016, str. 163-164).

6 STANDARDNÍ MOŽNOSTÍ LÉČBY SPINOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

6.1 Chirurgická excize

Chirurgická excize je standardním a fungujícím řešením u většiny primárních nádorů spinocelulárního karcinomu. Excize provedená alespoň 5 mm od hranice tumoru je postačující v 98 % případů neinfiltrativního typu tumoru do rozměru 2 cm. Pokud je spinocelulární karcinom vysoce rizikový, je potřeba provést větší lem od okraje nádoru (do 10 cm), především, pokud je velikost nádoru větší než 2 cm. Je potřeba dbát na to, že pokud snížíme bezpečný lem zdravé tkáně, může to být rizikový faktor pro pacienta. Subklinické šíření tumoru může být spojováno s nízkých stupněm histologické diferenciaci, hlubokou invazí až do tukové tkáně a také lokalizace ve vysoce rizikových oblastech. Neúplná excize léze musí podstoupit další léčbu, obzvlášť lokalizované v rizikových oblastech. V potaz přichází především opatovaná excize do zdravé tkáně. Metody excize jsou například:

Krytetáž, případně kytetáž kombinovaná s elektrodesikací, používá se běžně pro odstranění malých spinocelulárních karcinomů in situ a primárních spinocelulárních karcinomů, které jsou dobře diferenciovány a mají průměr menší než 1 cm.

Kryochirurgie se používá v léčbě nemelanomových kožních nádorů, které jsou ověřené. Především se však používá při léčbě aktinické keratózy. Je to oblíbená metoda pro pacienty, kteří se chtějí vyvarovat invazivnímu chirurgickému zákroku. Jeho komplikací jsou však pozánětlivé změny pigmentace.

Laserová chirurgie je spíše vzácná metoda v léčbě spinocelulárního karcinomu.

Fotodynamická léčba je metoda používaná u pacientů s mnohočetnými malými nemelanomovými nádory kůže a mnohočetnými aktinickými keratózami (*Krajsová, 2017, str. 75-76*).

6.2 Radioterapie

Radioterapie je v průběhu léčby rakoviny kůže používána přibližně u 50 % pacientů. Je známo, že záření vyvolává poškození DNA a stres ER (endoplazmatického retikula) prostřednictvím produkce reaktivních forem kyslíku, což vede k mitotické katastrofě a buněčné smrti. Záření také vyvolává buněčnou smrt prostřednictvím vnitřních a vnějších apoptotických drah. Kromě toho je záření schopno vyvolat imunogenní buněčnou smrt nádorových buněk prostřednictvím molekulárních vzorů spojených s poškozením. Radiace také zvyšuje aktivaci a migraci dendritických buněk, čímž zlepšuje zkříženou prezentaci antigenu v lymfatických uzlinách nebo sekundárních lymfoidních orgánech. Celkově může záření zvýšit systémovou antigeně specifickou protinádorovou imunitní odpověď tím, že vyvolá: 1) uvolnění nádorových antigenů prostřednictvím zánětlivé buněčné smrti, 2) aktivaci a migraci dendritických buněk, 3) zvýšenou zkříženou prezentaci nádorových antigenů prostřednictvím upregulace MHC I (hlavní histokompatibilní komplex) a 4) zvýšenou hustotu tumor infiltrující lymfocytů, což vede k aktivaci a proliferaci nádorově specifických T-lymfocytů (*Clinical cancer research, 2019*).

6.3 Imunoterapie

Nádorové buňky produkují neoantigeny, které imunitní systém rozpoznává a zaměřuje se na ně. Když T-buňka rozpozná antigen exprimovaný komplexem lidského leukocytárního antigenu (HLA) v nádorové buňce, působí ko-receptory jako aktivátory a inhibitory imunitní odpovědi. Inhibiční receptory, jako je protein programované buněčné smrti 1 (PD-1) a cytotoxický T-lymfocytární antigen 4 (CTLA4), jsou známy jako receptory "imunitního kontrolního bodu". PD-1 je inhibiční ko-receptor exprimovaný na povrchu T-buněk, B-buněk, monocytů, přirozených zabíječských buněk a dendritických buněk. Tento transmembránový protein se váže na dva ligandy, PD-L1 a PD-L2, které jsou přítomny na povrchu nádorové buňky, a jejich interakce spouští signál, který inhibuje aktivované T-buňky a vyvolává imunologické vyčerpání prostřednictvím anergie a apoptózy T-buněk. Osa PD-L1/PD-1 je primárním mechanismem vyhýbání se nádorové imunitě, což bylo důvodem pro vývoj nových léčiv, která se objevila v posledních letech. Cílení na proteiny kontrolních bodů imunitního systému pomocí monoklonálních protilátek přineslo klinický přínos u nádorových onemocnění a dramaticky změnilo vyhlídky na léčbu některých typů rakoviny, například melanomu. Vzniklý nádor je tvořen jak nádorovými buňkami, tak nádorovým mikroprostředím. To druhé je tvořeno jak nádorovým stromatem, tak zánětlivým infiltrátem. Nádorové mikroprostředí, a nejen neoplastické buňky, lze také modulovat tak, aby byly neoplastické buňky zničeny. Většina inhibitorů kontrolních bodů imunitního systému je totiž zaměřena na lymfocyty, které patří do nádorového mikroprostředí, s cílem posílit imunitní odpověď. Byly uvolněny inhibitory PD-1 u několika forem rakoviny, ale vzhledem k nízké citlivosti CSCC na ostatní systémovou léčbu byly některé ojedinělé případy léčeny léky zaměřenými na tuto osu a dobře na ni reagovaly. Tyto předběžné výsledky ospravedlnily bližší zkoumání této dráhy a její potenciální terapeutické role u CSCC. Některé studie prokázaly přítomnost PD-1/PD-L1 na povrchu buněk v lidských nádorech a tato exprese byla spojena se špatnými klinickými výsledky u řady nádorů, včetně CSCC. CSCC má nejvyšší mutační zátěž ze všech nádorů a je vhodným kandidátem pro léčbu imunoterapií. Je známo, že nádory s vyšší mutační zátěží jsou citlivější na inhibitory kontrolních bodů imunitního systému.

Vyšší riziko vzniku CSCC u pacientů s oslabenou imunitou navíc poukazuje na význam imunitního systému u tohoto nádoru (*International journal of molecular sciences, 2020*).

6.4 Kombinace radioterapie a imunoterapie

Na základě různých imunomodulačních účinků záření se intenzivně zkoumá kombinace RT a imunoterapie. Probíhají randomizované studie fáze 1/2/3 RT se současnou a adjuvantní anti-PD-1/PD-L1 imunoterapií se současnou chemoterapií u pacientů s pokročilým/středně rizikovým HNSCC a řada dalších klinických studií RT v kombinaci s imunoterapií. Tyto klinické studie zahrnují kombinovanou léčbu ve dvou různých situacích: v definitivní/lokálně pokročilé kurativní situaci a v metastatické/refrakterní situaci, což nás povede k pochopení účinnějších strategií kombinace záření a imunoterapie u různých stadií HNSCC (*International journal of molecular sciences, 2020*).

6.5 Imunosupresivní léčba

Imunosupresivní léčba je používána u příjemců transplantovaných orgánů k prevenci rejekce alograftu a podporuje kožní infekce a kožní novotvary. Klasickými imunosupresivy používanými při transplantaci orgánů jsou glukokortikosteroidy (Prednison a Prednisolon), inhibitory kalcineurinu (cyklosporin a takrolimus) a antiproliferativní látky (Azathioprin a kyselina mykofenolová) (*International journal of molecular sciences, 2020*).

7 STANDARDNÍ MOŽNOSTI LÉČBY MALIGNÍHO MELANOMU

7.1 Chirurgická léčba

Lokalizovaný melanom kůže s bezpečným lemem se léčí pomocí radikální chirurgické resekce – kurativní léčba. Podle tloušťky melanomu se určuje šířka lemu.

Na prvním místě při léčbě primárního melanomu je vždy totální chirurgická excize melanomu. Lem melanomu určuje indikující dermatoonkolog, který je velkou spolehlivostí schopen správně diagnostikovat melanom díky svým zkušenosti a také dokáže správně odhadnout pravděpodobnou tloušťku nádoru. Rozmezí tloušťky nádoru je 0,5 – 3 cm, které se týká bezpečnostního lemu v kůži i hloubky excize. Pokud nemá pacient přijatelně široké podkoží, stačí excize k svalové fascii, která se dnes již neodstraňuje (*Krajsová et al., 2017, str. 228*).

Tabulka 2: Doporučení pro rozsah excizí melanomu

Breslow – tloušťka nádoru v milimetrech	Šířka a hloubka excize v milimetrech
Melanoma in situ	0,5
Do 1,0	1,0
1,0-4,0	2,0
Více než 4,0	3,0

(*Krajsová et al., 2017, str. 228*)

Pokud nelze dodržet dermatoonkologem doporučený bezpečnostní lem, po dohodě s ním lze provést lem menší nebo přistoupit k výkonu s použitím plastickochirurgických postupů (*Krajsová et al., 2017, str. 228-229*).

7.2 Radioterapie

Dlouho bylo považováno použití radioterapie a její efekt v léčbě melanomu za kontroverzní téma. Melanom byl dlouho považován za tumor s limitovanou radiosenzitivitou. Nynější studie na buněčných liniích prokázaly, že vysoce radiosenzitivní linie jsou až v 60 % BRAF pozitivní, přičemž po podání BRAF inhibitorů radiorezistence klesá. V případech nedostatečné resekce u lentigo maligna nebo u metastatického melanomu, zejména u mozkomíšních metastáz, se může zvážit radioterapie jako forma lokální léčby. Radioterapie se také může použít v případech rozsáhle postižených uzlin s extranodálním šířením melanomu. Existuje mírné rozdíly v dávkování a rozdělení frakcí mezi různými zdroji (obvykle se používá 45-50 Gy/18-25 frakcí). Pomocí hypofrakcionace 30 Gy/5 frakcí je možné zlepšení terapeutického indexu a navození radiosenzitivity. Radioterapie může hrát účinnou paliativní roli ve spoustě situacích (kostní metastázy, krvácející léze, mozkové metastázy) (*Bajčiová, 2016, str. 256-262*).

7.3 Protinádorová imunoterapie

Melanom je známý svou schopností aktivovat imunitní systém díky výskytu vysokého počtu mutací a neoantigenů, což ho řadí mezi typy nádorů s touto vlastností. Nicméně nádorové buňky vyvinuly mechanismy, které jim umožňují uniknout kontrole imunitního systému. Hlavní úlohu při detekci nádorových buněk sehrávají CD8⁺ T-lymfocyty. Přesto byly identifikovány inhibiční molekuly na aktivovaných T-lymfocytech, které slouží k regulaci nadměrné imunitní reakce a chrání organismus. Tyto regulační body jsou označovány jako "kontrolní body" ("checkpoints"). V běžných podmínkách slouží tyto inhibiční molekuly k zabránění vzniku autoimunitních reakcí, avšak nevýhodou je, že umožňují nádorovým buňkám uniknout imunitnímu dozoru. Zablokováním těchto inhibičních receptorů je možné umožnit T-lymfocytům, aby pokračovaly v boji proti nádorovým buňkám a ostatních imunitních reakcích. Imunoterapie je klasifikována jako cílená léčba, protože se soustředí na specifické molekuly, především na receptory CTLA-4 a PD-1 a jejich ligandy PD-L1 a PD-L2 (*Krajsová et al., 2017, str.254-255*).

7.3.1 Ipilimumab

Ipilimumab se stal prvním léčivým přípravkem, který byl úspěšně využit u metastazujícího melanomu při jeho léčbě. Tato úplně lidská monoklonální protilátka třídy IgG1 je zaměřena na receptor CTLA-4. Zpočátku byla testována na melanomu a jiných různých typech nádorů. Dlouhodobé monitorování léčených pacientů a analýza studií a patientských dat z léčebných programů ukázaly, že léčebné účinky přetrvávají po několik měsíců až do několika let. Po uplynutí pěti let přežije 20 % pacientů léčených Ipilimumabem. Je klíčové podotknout, že při hodnocení léčby mechanismus účinku Ipilimumabu se liší od chemoterapie a reakce pacientů mohou být také různorodé. Imunitní reakce proti nádoru se projevuje až po cytotoxickém účinku. Odpověď na léčbu může být částečná, úplná nebo může dojít k stabilizaci nádoru s postupným a nepatrným zmenšováním, která následně může přejít do částečné nebo úplné odpovědi během týdnů, měsíců nebo dokonce během několika let. Nicméně v některých situacích může nastat atypická odpověď, kdy nádor nejprve roste a zdá se, že onemocnění postupuje, ale později se začne zmenšovat jeho objem. Tuto reakci označujeme jako pseudoprogresi a je způsobena rozrůstáním T-lymfocytů, které pronikají do metastatických ložisek a dočasně způsobují jejich zvětšení, přestože ve skutečnosti dochází ke zmenšení nádoru. Vysvětluje se to především pomalým nástupem imunitní reakce, která při nástupu léčby nedokáže zabránit růstu vznikajících ložisek (*Krajsová et al., 2017, str. 255-257*).

7.3.2 Nivolumab

Nivolumab je plně humánní IgG4 monoklonální protilátka proti PD-1 receptoru. Nivolumab se naváže na receptor PD-1 a tím zamezí možnost interakce s aktivačními ligandy PD-L1 nebo PD-L2. Účinnost látek, které blokují signální receptory v rámci terapie je podstatně závislá na míře obsazení receptorů. Za terapeutický účinné je považováno alespoň 50 % obsazených cílových receptorů. Důležitý rozdíl je ve zřetelně větší délce trvání dosažených odpovědí. Tento rozdíl se promítl do podstatného zvýšení počtu léčených pacientů přežívajících dva roky a více a snížení rizika úmrtí o 58 %. Kvalita života pacientů léčených Nivolumabem není závažně narušena, naopak díky své relativně nízké toxicitě a vysoké účinnosti může vést i jejímu zlepšení. Dle studií je monoterapie Nivolumabem zřetelně účinnější než monoterapie ipilimumabem při léčbě metastazujícího melanomu, navíc při studii nedošlo k žádnému úmrtí, které by mohlo být zapříčiněno podáváním Nivolumabu (*Krajsová et al., 2017, str.182-183*).

7.3.3 Nivolumab kombinovaný s Ipilimumabem

V konkomitantní kombinované léčbě se z počátku testovaly různé kombinace různých poměrů nivolumabu a ipilimumabu. Hraniční hodnota dávky z hlediska toxicity se ukázala dávka 3 mg/kg nivolumabu a 3 mg/kg ipilimumabu. Jako nejvhodnější se ukázala kombinace nivolumabu v dávce 1 mg/kg s ipilimumabem v dávce 3mg/kg. Během prvním dvanácti týdnů se ukázalo alespoň o 80 % zmenšení nádoru (*Krajsová, 2017, str.202*).

Ve studii zahrnující pacienty s pokročilým melanomem vedl Nivolumab plus Ipilimumab nebo samotný Nivolumab k delšímu přežití bez progrese a celkovému přežití než samotný Ipilimumab. U pacientů dlouhodobé celkové přežití 5 let bylo pozorováno u většího procenta pacientů bez zjevného zhoršení kvality života u pacientů (*Larkin et al., 2019*).

8 RADIOTERAPIE V LÉČBĚ NEMELANOMOVÝCH KOŽNÍCH KARCINOMŮ

8.1 Indikace radioterapie

V léčbě nemelanomových kožních nádorů vždy hrála zásadní roli radioterapie. Lze ji použít v jakémkoli stadiu onemocnění, s kurativním nebo paliativním záměrem, jako výlučnou, adjuvantní nebo souběžnou se systémovou léčbou. Radioterapie by se neměla využívat pouze u vzácných genetických syndromů, jako je ataxie-telangiektázie, onemocnění pojivové tkáně (tj. verukózní karcinom, Li-Fraumeni syndrom) a bazocelulární karcinom/Gorlinův syndrom. Ačkoli Xeroderma pigmentosa vyvolává obavy z rozvoje dalšího nemelanomového kožního karcinomu, není absolutní kontraindikací radioterapie (*Frontiers in Medicine*, 2022).

8.2 Zevní radioterapie

Ačkoli se u resekabilních lézí upřednostňuje chirurgický zákrok, zevní RT by mohla mít vynikající léčebné účinky u časných stadií NMSC. Mezi nejčastější indikace RT patří starší pacienti s komorbiditami, nevléčitelné onemocnění a nádory postihující citlivou část obličeje (nos, koutky, obočí a rty), které mohou po operaci způsobit funkční nebo kosmetický deficit (*Frontiers in Medicine, 2022*).

Radiační onkolog stanoví svůj předpis (dávku a frakcionaci) na základě různých hledisek, včetně celkového stavu pacienta, lokalizace a objemu léze, okolních orgánů a dostupných zdrojů RT. Nejlepší dávka RT není v současné době známa kvůli nedostatku prospektivních studií, nicméně existuje mnoho schémat. U starších nebo křehkých pacientů se upřednostňuje zrychlená nebo hypofrakcionovaná RT. HFRT navíc získala na významu během celosvětové pandemie SARS-CoV-2. U NMSC do 5 cm lze HFRT provádět denně, střídavě nebo týdně a poskytovat stejnou biologickou dávku v menším počtu frakcí (5-7 Gy/frakce). Poskytuje vysokou lokální kontrolu (90-100 %) a zároveň je dobře snášena, pouze u několika málo pacientů (pokud vůbec) se objeví akutní vlhká deskvamace. Metaanalýza 9 729 pacientů s NMSC léčených pomocí HFRT prokázala "dobré" kosmetické výsledky u 92 % pacientů po mediánu sledování 36 měsíců. Nejčastěji byly hlášeny teleangiektázie a hyperpigmentace, bez toxicity stupně 4-5 RTOG (kritéria toxicity onkologické skupiny pro radioterapii).

Současná schémata RT mohou zahrnovat následující:

- Nádor < 2 cm: 30 Gy v 5 frakcích během 2-3 týdnů; 40 Gy během 2 týdnů; 50-55 Gy nebo 3-4 týdny až 60-64 Gy během 6-7 týdnů.
- Nádor ≥ 2 cm, T3-T4, infiltrace kostí nebo hluboké tkáně: 45-55 Gy ve 3-4 týdnech až 60-70 Gy během 6-7 týdnů (*Frontiers in Medicine, 2022*)

8.3 Brachyterapie

Ve srovnání s ostatními technikami radioterapie může být HDR-BT lepší terapeutickou možností díky zásadním výhodám, jako je vysoká koncentrace dávky záření do klinických cílových objemů (CTV), rychlý pokles dávky na periferii cíle, optimální šetření normálních tkání v citlivých strukturách, kratší doba léčby a použití hypofrakcionovaného průběhu. BT s vysokým dávkovým příkonem se často podává povrchovou formou, nebo pomocí různých druhů aplikátorů nebo řady dalších technik. Technika HDR brachyterapie navíc umožňuje léčit kurativními dávkami některé lokalizace např. karcinom na kůži obličeje, v blízkosti očí a nosu s vynikajícími a dobrými kosmetickými výsledky (*Journal of Contemporary Brachytherapy, 2016*).

Vývoj HDR brachyterapeutického afterloaderu, robotického ovladače pro automatizované zavádění a odstraňování radioaktivního zdroje prostřednictvím katétrů umístěných v nádoru nebo v jeho blízkosti, koncem 60. let 20. století výrazně zlepšil radiační ochranu a zjednodušil dodávku zdroje. Většina brachyterapie NMSC se dnes provádí pomocí HDR brachyterapeutických afterloaderů s použitím ^{192}Ir (*Journal of Contemporary Brachytherapy, 2016*).

8.3.1 Muláže

Muláž je technika poskytování brachyterapie pomocí aplikátoru, který je obvykle vyroben na zakázku a navržen tak, aby poskytoval konstantnější a reprodukovatelnější rámec pro umístění zdroje. Formu lze použít pro rovné povrchy i nepravidelné tvary. Forma na míru může být vyrobena ze specializovaných polymerů, akrylové pryskyřice, vosku (např. používaných ve stomatologii) nebo termoplastického či podobného materiálu, do kterého jsou zapuštěny katétrů. Formy se přizpůsobí zevnímu povrchu pacienta a katétrů musí zůstat v přesné poloze co nejbližší povrchu nádoru, aby bylo zajištěno dostatečné pokrytí objemu nádoru dávkou a zvětšila se vzdálenost od ostatních normálních okolních struktur. U pooperační BT může gradient nadměrně ozářit kůži, proto musí být katétrů umístěny ve vzdálenosti několika mm od kůže, nejlépe 5 mm. Pro složité tvary a nepravidelné povrchy, jako je ušní lalůček nebo nos, se často využívají konformní zakázkové formy (Guinot et al., 2018, str. 378).



Obr. 4: Brachyterapie, léčba prstu horní končetiny za pomoci muláže (Guinot et al., 2018, str. 378)

9 VEDLEJŠÍ ÚČINKY RADIOTERAPIE

Nežádoucí účinky radioterapie se většinou objevují v místech, kudy prochází paprsek záření, mimo toto místo nemůže dojít k nežádoucím projevům, avšak může se objevit celková únava a další projevy, které jsou vzácné. Pokud tedy byl pacient ozařován v oblasti pánve a začne jej trápit bolest v krku, nejpravděpodobněji se jedná o projev nachlazení, které nemá s ozařováním žádnou souvislost. Některé nežádoucí účinky jsou naprosto běžné a každý pacient by s nimi měl být obeznámen svým ošetřujícím lékařem. Pacienta by měl také informovat, jak jim předcházet a také jak je sám zvládat v případě lehčích forem. Těžší formy vyžadují péči radiačního či klinického onkologa, případně součinnost dalších odborností. Nežádoucí účinky dělíme na akutní a chronické (Krupa, 2020, str. 24).

9.1 Akutní toxicita

Akutní toxicita se projevuje buď během léčby nebo okamžitě po jejím ukončení (do 3 měsíců). Tyto akutní vedlejší účinky se převážně vyskytují v epidermis, sliznici zažívacího traktu, močovém měchýři a močové trubici, tedy v tkáních s vysokým podílem buněk se schopností rychlé proliferace. Účinky radiačního záření mohou být zhoršeny dalšími faktory, jako je současná chemoterapie nebo chemické a mechanické podráždění. Je tedy vhodné vyhnout se kořeněným jídlům, alkoholu nebo kouření. Poškození ochranné funkce kůže může způsobit pronikání sekundární infekce, která může vést k mnohem závažnějším stavům než samotné radiační ozařování (Krupa, 2020, str. 24).

9.2 Pozdní toxicita

Pozdní toxicita je způsobena poškozením tkání s pomalou obnovou. Tato poškození se převážně vyskytují v pojivové tkáni, cévách, chrupavkách a kostech. Mezi chronické pozdní účinky patří zánětlivá reakce, omezení cévního zásobení, přestavba pojivové tkáně s nadměrnou tvorbou kolagenních vláken a další přeměny. Obvykle se tyto projevy objevují několik let po provedení radioterapie, avšak u močového měchýře může pozdní toxicita vzniknout až po 10 letech a více. Obtíže s polykáním, vyprazdňováním, snížená kapacita močového měchýře nebo konečníku, náchylnost krvácení a možnost vzniku píštělí v oblasti, která byla vystavena radioterapii patří mezi nejčastější projevy. Také se může objevit změna pigmentace kůže., ztráta elasticity, změna hrubosti a vznik kontraktur. Navíc se mohou vyskytnout také změny ve struktuře vlasů nebo úplné zastavení jejich růstu. Lékař však volí dávku záření tak, aby ke chronickým vedlejším účinkům nedocházelo a projevují se relativně vzácně (Krupa, 2020, str. 24-25).

9.3 Faktory ovlivňující nežádoucí účinky

Rozsah a riziko nežádoucích účinků má vliv na více faktorů:

Frakcionační režim – Výše dávky a délka ozáření ovlivňuje nástup jak časných, tak pozdních nežádoucích účinků. Výše dávky na frakci způsobuje především chronickou toxicitu, počet frakcí má význam hlavně u akutní toxicity.

Technika, druh a energie ozáření – v případě nevhodně zvoleného některého z kritérií, může dojít k nedostatečnému ozáření nádoru, nebo naopak přílišnému zatížení zdravé tkáně.

Velikost, lokalizace ozářeného objemu – má vliv na pozdní i akutní nežádoucí účinky. Při významném ozáření objemu může dojít k limitování léčby a vážným akutním vedlejším účinkům. Ozařování v blízkosti chrupavky může způsobit zhoršené cévní zásobení, které může způsobit nekrotizaci tkáně jako následek pozdních vedlejších účinků.

Hierarchické uspořádání orgánu – možnost komplikací se odlišuje uspořádání daného orgánu a velikosti ozářeného objemu. Paralelně uspořádané orgány jsou senzitivní zejména na celkový objem a dávku ozáření, sériově uspořádané orgány zase na maximální dávku ozáření. Orgány způsobující komplikace při ozáření jsou nazývány rizikovými orgány. Během hodnocení ozařovacího plánu se zvažuje vztah mezi objemem-dávkou a dávkovými limity, aby se zhodnotila možná rizika komplikací.

Individuální citlivost – individuální predikce radiosenzitivity. Je pátráno po biomarkerech, která by mohly odhalovat individuální citlivost vůči radiačnímu záření. Mezi ně patří například kouření, životní styl, věk, přidružené onemocnění, např. diabetes mellitus.

Radiopotenciace – zesílení účinků radioterapie, které se využívá především pomocí chemoterapie

Radioprotekce – snížení účinků radioterapie, v klinické praxi se momentálně nepoužívá.

Režim, spolupráce pacienta – Psychický stav a celkový režim pacienta má velký vliv na průběh ozařování (*Šlampa et al, 2021, str. 61-62*).

9.4 Dělení nežádoucích účinků radioterapie

Lokální – vztahují se na místo ozařované oblasti, mají typické projevy, které jsou závislé na lokaci ozáření.

Systemové – nejsou charakteristické, bývají spíše subjektivní. Mezi ně patří např. únava. Vyskytují se různé nepříjemné příznaky, jako je pocit slabosti, nedostatek chuti k jídlu, nevolnost a zvracení. Tyto symptomy se často objevují při léčbě ozařováním rozsáhlých oblastí těla, zejména břicha. Kromě toho mohou být spojeny s hematologickými komplikacemi, které vznikají v důsledku ozáření kostní dřeně. (*Soumarová, Kubencová, 2019, str. 32*).

10 RADIOTERAPIE Z POHLEDU RADIOLOGICKÉHO ASISTENTA

Radiologický asistent se specializuje na provádění ozařování pomocí ionizujícího záření a poskytuje specifickou ošetrovatelskou péči během léčby. Pracovní povinnosti radiologického asistenta zahrnují rovněž aktivity spojené s radiační ochranou a spolupráci s lékařem při poskytování péče pacientům.

Následující jsou klíčové činnosti radiologického asistenta z pohledu radioterapie:

- Zodpovědností je ovládání přístrojů, zejména těch určených pro ozařování pomocí ionizujícího záření
- Před každým ozářením je prováděna kontrola totožnosti pacienta a ověření správné strany, která má být ozářena
- S precizním použitím vhodných fixačních pomůcek je pacient pečlivě polohován
- Sledování pacienta během ozařování pomocí kamer
- Podrobné zaznamenávání každého ozáření do protokolu
- S dohledem radiologického fyzika může provádět výpočty v plánovacím systému aktivně spolupracovat na tvorbě ozařovacích plánů
- Na přání lékaře se účastní in vivo dozimetrie a monitoruje polohu pacienta pomocí kamer
- Na pokyn radiačního onkologa provádí diagnostická zobrazení pro plánování léčby

Na základě požadavků radiačního onkologa vyrábí individuální fixační pomůcky pro pacienty. (*Věstník MZ ČR, 2016, str. 73*)

10.1 Postup při radikální radioterapii

Prvním krokem při zahájení radioterapie je ověření indikace pro léčbu pacienta radiačním onkologem. Lékař se ujistí, že pacient je správně identifikován a zkontroluje, která strana těla bude ozařována. Současně poskytne pacientovi podrobné informace o průběhu léčby a možných nežádoucích účincích. Pacient poté vyplní informovaný souhlas. Před začátkem příprav a plánovacího CT vykoná radiologický asistent opět kontrolu totožnosti pacienta. Poté se naleznou optimální poloha a fixace pacienta, která bude co nejpohodlnější, aby pacient mohl zůstat v této poloze po dobu ozáření. Poté si radiační onkolog stanoví referenční body pro CT plánování radioterapie a radiologický asistent je označí na pacientovi, popřípadě na fixačních pomůckách. Radiační onkolog určí rozsah cílového objemu a kritické orgány a radiologický asistent zaznamená snímky/data na plánovacím CT. Snímky/data se převedou do plánovacího systému. Lékař stanoví a zakreslí cílové objemy, předepíše dávky a počet frakcí pro jednotlivé cílové objemy. Společně s fyzikem připraví a vyhodnotí ozařovací plán a fyzik ho následně vytiskne a nezávisle zkontroluje správnost výpočtů. Lékař ho poté schválí a podepíše. Plán a ozařovací předpis se přenesou do záznamového a verifikačního systému a opětovně se ověří data. Radiologický asistent společně s lékařem provedou simulaci plánu. Během každého ozáření si radiologický asistent ověří totožnost pacienta, nastaví si pacienta do předepsané polohy spolu s fixačními pomůckami, nastaví si ozařovací parametry, verifikuje polohu izocentra a cílového objemu v průběhu ozařovací série. Lékař kontroluje pacienta během ozařování minimálně jednou za týden a po dokončení terapie léčbu ukončuje (*Věstník MZ ČR, 2016, str. 86-88*).

10.2 Postup při povrchové radioterapii

Při povrchové brachyterapii je stejný postup schvalování indikace léčby, ověří se totožnost pacienta, poučí ho o průběhu léčby a vysvětlí možná rizika a sepíše se informovaný souhlas. Lékař stanoví a zakreslí cílový objem přímo na kůži, zhotoví si fotografii. V případě potřeby se provede otisk oblasti nádoru pomocí tvarovatelného materiálu a stanoví se tloušťka vrstvy, kterou radiologický asistent vyrobí z vhodného materiálu. Plánování a vytvoření této vrstvy provádí fyzik. Radiologický asistent umístí aplikátory na vrstvu, připevní tuto vrstvu na nádorové ložisko pacienta, vytvoří značky na okolní tkáni pro pozdější umístění a dokumentuje místo aplikace pomocí fotografie, aby se zajistilo zachování stejného umístění při dalších návštěvách pacienta. Po připravení aplikátorů k automatickému afterloadingovému přístroji a informování pacienta o čase ozařování, radiologický asistent uzavře ozařovnu a sleduje pacienta na monitoru za pomoci kamer. Po ozáření pacienta radiologický asistent odstraní muláže a pokaždé zapíše frakce ozáření do dokumentace pacienta. Lékař frakce při každém ozáření zapisuje do knihy výkonů a po splnění počtu frakcí ukončí léčbu, případně doporučí další ošetřování (*Věstník MZ ČR, 2016, str. 137*).

ZÁVĚR

Radioterapie se často používá k léčbě kožních nádorů a je známá svou rychlostí a bezbolestností. Existují různé možnosti ozařování, jako je zevní radioterapie nebo brachyterapie pomocí muláží, které se připevňují na kůži. Kromě radioterapie existují i jiné léčebné strategie pro léčbu kožních nádorů, jako je chirurgická excize nebo imunoterapie.

Tato práce měla za cíl prezentovat souhrnné informace o nejběžnějších kožních nádorech bez porušování autorských práv. Mezi tyto nádory patří bazocelulární karcinom, což je jeden z nemelanomových kožních nádorů, který je charakterizován svou maligní lokalizací a nízkou pravděpodobností vzdálené metastázy. Tento druh nádoru se vyvíjí pomalu. Druhým příkladem nemelanomových kožních nádorů je spinocelulární karcinom, který se nejčastěji vyskytuje na hlavě a krku, oblastech s vysokou expozicí slunečnímu záření a u jedinců s bledým typem pleti. Dalším typem kožního nádoru je maligní melanom, který se vyznačuje nenápadným vzhledem podobným mateřským znaménkům, ale postupně se zvětšuje, mění barvu, velikost a tvar. Pro diagnostiku těchto nádorů se využívá dermatoskop a akronym ABCDEF. V práci jsou také zmíněny vzácné nádory, jako je Karcinom z Merkelových buněk a Kaposiho sarkom, ale na tyto nádory se podrobněji nezaměřuje. První cíl práce byl úspěšně splněn.

Druhý cíl bylo předložit dohledané poznatky o uplatnění radioterapie v léčbě kožních nádorů v současnosti. U zevní radioterapie se používá terapeutický rentgenový přístroj pomocí hypofrakcionace, případně hyperfrakcionace u lézí větších rozměru nebo pokud je léze v lokalitě, kde hrozí riziko chronické postradiační ulcerace či nekrózy. V případě brachyterapie se používá technika muláží, které slouží jako nosič IZ do místa nádoru. Díky přímého kontaktu s kůží výrazně klesá dávka ozařování okolí. Oba případy jsou časově nenáročné, jednoduché a bezbolestné. Cíl číslo dvě splněn.

Cílem číslo tři bylo souhrnně prezentovat nalezené poznatky o alternativních terapiích pro kožní nádory. Kromě radioterapie je nejčastěji používanou metodou chirurgická excize, která se provádí za místního znecitlivění a nemusí být celková anestézie nutná. Chirurgický zákrok je často preferovanou formou léčby, při které se důkladně odstraňuje i okolní zdravá tkáň pomocí bezpečnostního okraje. Pokud existuje podezření na malignitu, část odebrané tkáně je odeslána k histopatologické diagnostice. Další terapeutické možnosti zahrnují systémovou léčbu a imunoterapii s využitím léčiv Ipilimumab a Nivolumab. Třetí cíl byl úspěšně splněn.

Cílem číslo čtyři bylo shromáždit informace o roli radiologického asistenta při radioterapii kožních nádorů. Při léčbě pacienta se účastní několik odborníků, včetně radiačního onkologa, radiologického asistenta a radiologického fyzika. Každý z těchto členů má v péči o pacienta svou unikátní a nenahraditelnou roli. Při aplikaci ionizujícího záření radiologický asistent zajišťuje specifickou ošetrovatelskou péči pacientům. Hlavním úkolem je zajištění správného umístění a fixace pacienta, výroba individuálních pomůcek pro ozařování, ovládání zařízení a dohled během celého procesu ozařování pacienta. Klíčovou složkou je také adekvátní komunikace s pacientem. Poslední cíl byl úspěšně dosažen.

REFERENČNÍ SEZNAM

GUINOT, Jose L., Agata REMBIELAK, Jose PEREZ-CALATAYUD, et al. GEC-ESTRO ACROP: recommendations in skin brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology* [online]. 2018, 126, 377-385 [cit. 2023-03-21]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.01.013>

FERRÁNDIZ, C., J. MALVEHY, C. GUILLÉN, C. FERRÁNDIZ-PULIDO a M. FERNÁNDEZ-FIGUERAS. Precáncer cutáneo. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [online]. 2017, 108(1), 31-41 [cit. 2023-03-20]. ISSN 00017310. Dostupné z: doi:[10.1016/j.ad.2016.07.016](https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.07.016)

SOUMAROVÁ, Renata a Martina KUBENCOVÁ. *Onkologie: Učební texty pro studenty 3. lékařské fakulty UK* [online]. 2. Praha: Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, 2019 [cit. 2023-03-20]. ISBN 978-80-87878-37-8. Dostupné z: https://www.lf3.cuni.cz/3LF-1478-version1-2019_soumarova_onkologie_978_80_87878_37.pdf

ŠLAMPA, Pavel. *Radiační onkologie: pro postgraduální přípravu i každodenní praxi*. Praha: Maxdorf, [2021]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-674-0.

KRUPA, Pavel. Jak zvládnout nežádoucí účinky radioterapie. *Onkologie* [online]. 2020, 2020, 14, 24-29 [cit. 2023-03-18]. Dostupné z: https://www.solen.cz/pdfs/xon/2020/91/04.pdf?fbclid=IwAR31Cq573K_sUkSy1ky-XeEZcHa9bQg2t3dZTW3mnmv2bclkdzmbidVks13Y

DELISHAJ, Durim, Agata REMBIELAK, Bruno MANFREDI, et al. Non-melanoma skin cancer treated with high-dose-rate brachytherapy: a review of literature. *Journal of Contemporary Brachytherapy* [online]. 2016, 2016, 8(6), 533-540 [cit. 2023-03-15]. ISSN 1689-832X. Dostupné z: doi:[10.5114/jcb.2016.64112](https://doi.org/10.5114/jcb.2016.64112)

BENKHALED, Sofian, Dirk VAN GESTEL, Carolina GOMES DA SILVEIRA CAUDURO, Samuel PALUMBO, Veronique del MARMOL a Antoine DESMET. The State of the Art of Radiotherapy for Non-melanoma Skin Cancer: A Review of the Literature. *Frontiers in Medicine* [online]. 2022, 9 [cit. 2023-03-15]. ISSN 2296-858X. Dostupné z: doi:10.3389/fmed.2022.913269

MIYAUCHI, Sayuri, Sangwoo S. KIM, John PANG, et al. Immune Modulation of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and the Tumor Microenvironment by Conventional Therapeutics. *Clinical Cancer Research* [online]. 2019, 25(14), 4211-4223 [cit. 2023-03-11]. ISSN 1078-0432. Dostupné z: doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0871

CORCHADO-COBOS, Roberto, Natalia GARCÍA-SANCHA, Rogelio GONZÁLEZ-SARMIENTO, Jesús PÉREZ-LOSADA a Javier CAÑUETO. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Biology to Therapy. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2020, 2020, 21(8) [cit. 2023-03-11]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21082956

RŮŽIČKOVÁ JAREŠOVÁ, Lucie. Nová léčba symptomatického metastazujícího bazocelulárního karcinomu či lokálně pokročilého, který není vhodný k chirurgické léčbě nebo radioterapii. *Dermatologie pro praxi* [online]. 2016, 2016, 10(4), 162-167 [cit. 2023-03-10]. Dostupné z: <https://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2016/04/02.pdf>

MARZUKA, Alexander G a Samuel E BOOK. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* [online]. 2015, 2015, 88(2), 167-79 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26029015/>

KRAJSOVÁ, Ivana a Jan BAUER. Melanom: imunoterapie a cílená léčba / Ivana Krajsová, Jan Bauer. 2017. ISBN 9788073455156.

LARKIN, James, Vanna CHIARION-SILENI, Rene GONZALEZ, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* [online]. 2019, 381(16), 1535-1546 [cit. 2023-03-09]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1910836

BAJČIOVÁ, Viera. Maligní melanom a nové možnosti jeho léčby. *Onkologie* [online]. 2016, 10(6), 256-262 [cit. 2023-03-06]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2016/06/03.pdf?fbclid=IwAR03InjxDgCa54OLd09mYtkulkq9m9jjUFn70kaRAiCGfpgx7BFsIZTr1mY>

FIALOVÁ, Alena. Nemelanomové kožní nádory. *Onkologie* [online]. 2020, 14(5), 233–239 [cit. 2023-02-26]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2020/05/07.pdf?fbclid=IwAR1J6t5yETwahBfFljaClvsRFhwShmTlhxPJOHTe30xTWNFDiJYFQNcx4>

Fotoprotekce. *Czecho-Slovak Dermatology / Cesko-Slovenska Dermatologie* [online]. 2019, 94(4), 178-180 [cit. 2023-02-25]. ISSN 00090514. Dostupné z: <https://web.p.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=8&sid=25dd779e-fcfe-407f-9899-7881e342f29e%40redis>

KUBÁČKOVÁ, Kateřina. *Vzácné nádory v onkologii*. Praha: Mladá fronta, 2015. ISBN 978-80-204-3658-0.

TOMÁŠEK, Jiří. *Onkologie: minimum pro praxi*. Praha: Axonite CZ, 2015. Asclepius (Axonite CZ). ISBN 978-80-88046-01-1.

KRAJSOVÁ, Ivana. *Maligní kožní nádory: průvodce diagnostikou a léčbou nemelanomových kožních nádorů a melanomu*. Praha: Mladá fronta, 2017. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-4186-7.

SEZNAM ZKRATEK

AIDS Acquired Immune Deficiency Syndrome, Syndrom získaného imunodeficitu

UV Ultraviolet, ultrafialové záření

ZnO Oxid zinečnatý

TiO₂ Oxid titaničitý

BRAF gen kódující protein B-Raf

CTLA-4 Cytotoxický T-lymfocytární antigen 4

FDA Food and Drug Administration, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv

CSCC Cutaneous squamous cell carcinoma, Spinocelulární karcinom

DNA Deoxyribonukleová kyselina

HNSCC Head and Neck Squamous cell carcinoma, spinocelurální karcinom lokalizovaný na hlavě a krku

HH protein Hedgehog protein

RT Radiation therapy, Radioterapie

HFRT Hypofractionated radiation therapy, Hypofrakciovaná radioterapie

NMSC Non-melanoma Skin Cancer, Nemelanomový kožní nádor

CT Computed tomography, Výpočetní tomografie

MLC Multileaf Colimator, Vícelamelový kolimátor

IZ Ionizující záření

BT Brachytherapy, Brachyterapie

HDR brachyterapie High dose-rate brachytherapy, Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem