

Obrazy kliniczne i dermoskopowe raków podstawnocomórkowych u chorych poddanych brachyterapii.

Słowa kluczowe: Rak podstawnocomórkowy, brachyterapia HDR, dermoskopia, dermatoonkologia

Streszczenie:

Wstęp: Raki skóry to najczęstsze na świecie nowotwory osób o jasnym fototypie skóry. Statystyki występowania tych nowotworów pozostają mocno niedoszacowane ze względu na niską raportowalność. Rak podstawnocomórkowy (basal cell carcinoma, BCC) jest najczęstszym rakiem skóry, który stanowi od 50% - 80% przypadków, zależnie od wybranych doniesień światowych. Wskaźniki śmiertelności pozostają niskie. Czynnikiem ryzyka rozwoju raka podstawnocomórkowego jest wiek oraz przewlekła ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe.

Oceny klinicznej BCC dokonuje się okiem nieuzbrojonym, na podstawie cech makroskopowych guza. Najczęstszą kliniczną prezentacją raka podstawnocomórkowego jest różowo/czerwony/perłowy guzek z widocznymi teleangiektazjami. Podstawową metodą rozpoznania oraz podziału na podtypy raków podstawnocomórkowych jest badanie histopatologiczne.

Techniki nieinwazyjne pełnią funkcję pomocniczą i pozwalają na szybką ambulatoryjną diagnostykę zmian podejrzanych w kierunku nowotworu, diagnostykę różnicową, ocenę marginesów pooperacyjnych a także ocenę ex vivo usuniętych guzów. Najpowszechniej używanym narzędziem diagnostycznym jest dermoskopia (mikroskopia epiluminescencyjna, skin surface microscopy). Wykorzystuje ona powiększenie 10-krotne oraz światło spolaryzowane, co pozwala na lepsze uwidocznienie struktur leżących głębiej. Cechami dermoskopowymi raków podstawnocomórkowych są: naczynia linijne o układzie drzewkowatym, liczne nadżerki, owrzodzenia, niebieskawe grudki różnych rozmiarów, promieniste linie wychodzące ze wspólnej podstawy, prostopadłe białe linie, linie promieniste wywodzące się ze wspólnej grudki/kropki, niebieskie lub brązowe koncentryczne grudki oraz białe obszary bezstrukturalne.

Chirurgia jest podstawową metodą leczenia BCC, dominującą rolę ma zwłaszcza mikrochirurgia Mohsa. W przypadku chorych nie kwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub niewyrażających zgody na takie postępowanie stosuje się leczenie promieniowaniem jonizującym (teleradioterapię albo brachyterapię). Brachyterapia kontaktowa wysoką mocą dawki (high dose rate, HDR) jest zachowawczą metodą leczenia wykorzystującą źródła promieniotwórcze umieszczanie w bezpośredniej bliskości guza nowotworowego w ściśle zaplanowany sposób. Przepisana przez onkologa-radioterapeutę dawka promieniowana, podawana jest w obszarze guza nowotworowego z maksymalnym ograniczeniem napromieniania tkanek sąsiednich. Do zwiększenia precyzji leczenia wykorzystuje się indywidualnie dopasowane aplikatory przylegające bezpośrednio do leczonego obszaru. Napromienianie jest planowane przy użyciu obrazów uzyskanych z tomografii komputerowej w komputerowych systemach planowania.

Material i metody: Prezentowany cykl prac stanowią trzy jednorodne tematycznie publikacje stanowiące rozprawę doktorską dotyczącą brachyterapii w leczeniu raka podstawnokomórkowego skóry.

Pierwsza praca w cyklu pt. „High Dose Rate Brachytherapy in non - melanoma skin cancer – systematic review” ma charakter przeglądowy, podsumowuje dotychczasową wiedzę na temat zastosowania brachyterapii HDR w leczeniu raków skóry. Przeszukano bazę Pubmed oraz Google Scholar, użyto frazy wyszukiwania: “(Basal cell carcinoma) OR (squamous cell carcinoma) OR (non-melanoma skin cancer)) AND (HDR brachytherapy). Wyniki ograniczono do artykułów pełnotekstowych, z grupą badaną powyżej 50 pacjentów i okresem obserwacji powyżej jednego roku. W przeglądzie znalazły się artykuły opublikowane w latach 1999 - 2021. Na podstawie analizy piśmiennictwa wyniki zestawiono z innymi metodami leczenia i dokonano analizy toksyczności i skuteczności brachyterapii HDR.

Kolejne dwie prace oryginalne prezentują wyniki prospektywnego, nierandomizowanego badania klinicznego „Analiza obrazów kliniczno - dermoskopowych raków podstawnokomórkowych u chorych poddanych brachyterapii”, w kliniczno-dermoskopowej obserwacji krótkoterminowej (3 tygodnie leczenia) oraz średnioterminowej (6 miesięcy). Do badania włączono chorych poddanych brachyterapii w Zakładzie Brachyterapii Narodowego Instytutu Onkologii – Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-PIB) Oddział w Gliwicach od lipca 2020 do września 2021 roku. Zgodnie z protokołem leczenia dawkę 45Gy podano w dziewięciu frakcjach po 5Gy w obszarze guza, 3x w tygodniu. Całkowity czas leczenia wynosił 19dni. Badania kontrolne odbywały się 2 i 6 tygodni po zakończeniu brachyterapii, 3, 6, 12 miesięcy po leczeniu, następnie raz do roku.

Zdjęcia kliniczne (makroskopowe) oraz dermoskopowe (mikroskopowe) były wykonywane przed rozpoczęciem leczenia, przed każdą frakcją brachyterapii oraz podczas każdej wizyty kontrolnej po leczeniu. Każde zdjęcie makroskopowe było oceniane pod kątem obecności (1) lub braku obecności (0) jednej z dwunastu cech klinicznych zgodnie z klasyfikacją Tognetti i wsp. (w modyfikacji własnej). Zdjęcia dermoskopowe oceniano pod kątem obecności (1) lub braku obecności (0) każdej z 61 cech dermoskopowych charakterystycznych dla raka podstawnokomórkowego zgodnie z trzecim konsensusem Międzynarodowego Towarzystwa Dermoskopii (International Dermoscopic Society, IDS), a także 31 cech nie charakterystycznych dla nowotworów zgodnie z konsensusem ekspertów IDS. Wszystkie obserwacje wykonywało dwóch niezależnych dermoskopistów (TK i G K-W). Dokonano oceny ostrego odczynu popromiennego.

Druga praca w cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską pt. „Basal cell carcinoma treated with High Dose Rate (HDR) brachytherapy – early evaluation of clinical and dermoscopic patterns during irradiation” prezentuje wyniki obserwacji w trakcie trwania brachyterapii u 23 chorych z potwierdzonymi histopatologicznie BCC w obrębie głowy i szyi. Pierwsza obserwacja (t1) była wykonywana przed rozpoczęciem leczenia. Kolejne (t2-t9) przed każdą frakcją (dni 3-19). Uzyskano bazę danych 21526 ocenionych cech klinicznych i dermoskopowych, które poddano analizie zgodnie z metodologią badania.

Trzecia praca w cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską pt. „Basal Cell Carcinoma After High Dose Rate Brachytherapy: Medium-term Dermoscopic Evaluation of Cancer's Response” prezentuje wyniki uzyskane z grupy 39 chorych. Obserwacji dokonywano zgodnie z metodyką badania w trzech punktach kontrolnych – przed leczeniem (t1), podczas ostatniej frakcji leczenia (t2 – dzień 19) oraz 24 tygodnie po leczeniu (t3).

Analiza statystyczna drugiego i trzeciego badania była przeprowadzona przy użyciu platformy R (R core team. R: A Language and Environment for Statistical Computing). Jednoczynnikowa regresja logistyczna została wykorzystana do oceny wpływu frakcji brachyterapii na cechy kliniczne oraz dermoskopowe raków podstawnocomórkowych. Do oceny wpływu wykrytych czynników ryzyka na zmiany nowotworowe oraz nienowotworowe użyto wieloczynnikowej regresji logistycznej porządkowej. Wyniki wyłonionych efektów statystycznych zostały wyrażone klasycznie przy pomocy ilorazu szansy z 95% przedziałem ufności oraz statystyką testową p. Jednocześnie zastosowano poprawkę Bonferroniego do korekty wartości p.

Wyniki: W pierwszym badaniu z cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską pt. „High Dose Rate Brachytherapy in non - melanoma skin cancer – systematic review” 14 artykułów z 227 wyników wyszukiwania spełniło kryteria włączenia do badania. Analizowany materiał zawierał wyniki 2403 pacjentów poddanych brachyterapii HDR z powodu raków skóry. Kontrola miejscowa wyniosła pomiędzy 71% a 99%. Raportowany efekt kosmetyczny był dobry lub bardzo dobry. Wyniki porównano z aktualnymi metaanalizami porównującymi brachyterapię do wycięcia chirurgicznego, chirurgii Mohsa oraz teleradioterapii. Głównym efektem ubocznym było popromienne zapalenie skóry.

W drugiej pracy w cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską pt. „Basal cell carcinoma treated with High Dose Rate (HDR) brachytherapy – early evaluation of clinical and dermoscopic patterns during irradiation” jednoczynnikowa regresja logistyczna udowodniła, że z każdą frakcją brachyterapii zmniejsza się liczba cech klinicznych i dermoskopowych charakterystycznych dla raków podstawnocomórkowych. Efekt był bardziej wyrażony dla zmian typowych dla BCC w porównaniu do zmian nie charakterystycznych dla nowotworów. Wieloczynnikowy model logistyczny wykazał pozytywną korelację między wiekiem pacjentów a odpowiedzią na leczenie – to może prowadzić do wniosku, że starsi pacjenci odpowiadają lepiej na leczenie.

W trzeciej pracy w cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską pt. „Basal Cell Carcinoma After High Dose Rate Brachytherapy: Medium-term Dermoscopic Evaluation of Cancer's Response”, wszyscy pacjenci uzyskali całkowitą remisję kliniczną i dermoskopową raka (39/39). Jednoczynnikowa regresja logistyczna udowodniła, że brachyterapia zmniejsza liczbę cech klinicznych i dermoskopowych charakterystycznych dla BCC jak również zmian niecharakterystycznych dla nowotworu – prawdopodobnie w wyniku tworzenia się blizny w obszarze leczonym. Udowodniono pozytywną korelację między wielkością guza a ekspresją cech dermoskopowych charakterystycznych dla BCC. Opisano charakterystyczny obraz łoża po brachyterapii – duży biały obszar bezpostaciowy z cienkimi monomorficznymi linijnymi naczyniami.

Wnioski:

1. Brachyterapia HDR wydaje się być metodą leczenia o wysokiej skuteczności oraz zapewniającą bardzo dobry efekt kosmetyczny.
2. Brachyterapia HDR zmniejsza liczbę klinicznych oraz dermoskopowych cech charakterystycznych dla raków podstawnocomórkowych:
 - a) regresji ulega liczba struktur dermoskopowych: naczyń, obszarów bezstrukturalnych charakterystycznych dla guza, a w ich miejscu pojawia się owrzodzenie.
 - b) regresja liczby cech dermoskopowych jest bardziej wyrażona dla zmian charakterystycznych dla raka podstawnocomórkowego niż dla zmian dermoskopowych nienowotworowych.
 - c) regresja cech klinicznych charakterystycznych dla raka podstawnocomórkowego koresponduje z regresją cech dermoskopowych.
 - d) efekt regresji zmian klinicznych i dermoskopowych jest silniej wyrażony u osób starszych.
 - e) efekt regresji zmian klinicznych i dermoskopowych charakterystycznych dla raka podstawnocomórkowego jest trwały i utrzymuje się po 24 tygodniach.
3. Łoża po brachyterapii raków podstawnocomórkowych ma charakterystyczny obraz zdominowany przez rozległy obszar bezstrukturalny z cienkimi monomorficznymi naczyniami linijnymi.
4. Ewolucja kliniczna ostrego oraz późnego odczynu popromiennego koresponduje z ewolucją nienowotworowych cech dermoskopowych w otoczeniu leczonego guza – całkowitej regresji ulegają cechy dermoskopowe charakterystyczne dla BCC, jak również nienowotworowe.