

Bölüm 41

BAZAL HÜCRELİ CİLT KANSERİNDE GÜNCEL SİSTEMİK TEDAVİLER

Mehmet Naci ALDEMİR¹

GİRİŞ

Bazal hücreli cilt kanseri (BCC) en sık görülen kanserlerden biridir ve sıklığı giderek artmaktadır (1). BCC'in prekürsör lezyonu yoktur ve büyük olasılıkla kıl folikülleri ve interfoliküler epidermis içindeki kök hücrelerden kaynaklanır (2). Klinik olarak, güneşe maruz kalan ciltte, özellikle yüz ve boyunda ortaya çıkma eğilimindedir. BCC'nin metastaz yapma olasılığı ve mortalitesi oldukça düşüktür. Buna karşılık kemik dâhil cilt ve çevresindeki dokularda yol açtığı lokal doku yıkımları nedeniyle ciddi morbidite nedenidir (3). Çok sayıda tedavi modalitesi mevcuttur ve bunların rekürens oranları, kozmetik sonuçları ve komplikasyonları farklıdır. Bu bölümde bu tedavi yaklaşımları anlatılacaktır.

İNSİDANSI

Çoğu ülkede BCC hakkında veri toplayan kanser kaydı bulunmadığından insidans tahminleri kesin değildir (1). BCC'lerin görülme sıklığı, ırk, enlem ve güneşe maruz kalma gibi coğrafi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Beyaz tenli insanlarda en sık görülen kanser tipidir ve insidansı giderek artmaktadır (4). BCC insidansı en yüksek olduğu ülke Avustralya (>1000/100.000) iken; buna karşılık en düşük olduğu ülke Kenya (<1/100.000)'dir (5,6). Amerikan Kanser toplumuna göre 2012 yılında 5,4 milyon melanom dışı deri kanseri vakasının teşhis edildiği ve her 10 vakadan 8'inin BCC olabileceği tahmin edilmektedir (7). ABD'de yapılan bir çalışmada yaklaşık 20 yılda BCC insidansının 2 kat yükseldiği gösterilmiştir (8). Avrupa'da ise son 10 yılda BCC insidansının yıllık %5 arttığı gösterilmiştir (4).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD, alde-mirmn@gmail.com

%45, HH sinyal yolağı aktivitesi %65 ve tümör alanı %24 azalmış. Daha önce Vis-modegib alan 3 hastada yanıt izlenmemiş. Yan etki olarak yorgunluk ve bir hastada grad-4 konjestif kalp yetmezliği gözlenmiş (58). İtrakanzolün BCC tedavisindeki etkinliğinin anlaşılması için ek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kemoterapi

Metastatik BCC nadir olması nedeniyle bu grup hastada kemoterapinin etkinliğini araştıran randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Sisplatin, dokso-rubisin, metotreksat 5-florourasil, siklofosamid ve bleomisin kullanıldığı küçük vaka serileri şeklinde çalışmalar mevcuttur. En etkili sonuçlar sisplatin bazlı kemoterapi rejimlerinden elde edilmiştir (59-62). Sistemik kemoterapi ile tedavi edilen BCC vakalarını içeren bir derlemede 46 hastaya platin bazlı kemoterapi verilmiş. 17 (%37) hastada tam cevap, 21 (%46) hastada parsiyel cevap ve 8 (%17) hastada progresyon gelişmiş (59). Bir başka çalışmada platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilmiş 16 lokal ileri BCC hastasında ORR %75, tam cevap %50 bulunmuş (60). Bir olgu sunumun da ise akciğer metastazı olan BCC hastasına karboplatin paklitaksel kombinasyonu verilmiş ve tam yanıt elde edilmiş (63).

SONUÇ

BCC en sık görülen kanserlerden biridir ve sıklığı giderek artmaktadır. En önemli risk faktörü güneş ışığında ultraviyole (UV) radyasyona maruz kalmaktır. Özellikle yüz ve boyunda ortaya çıkma eğilimindedir. Metastaz yapma olasılığı ve mortalitesi oldukça düşük olmasına rağmen lokal doku yıkımları nedeniyle ciddi morbidite nedenidir. Çok sayıda tedavi modalitesi mevcuttur ve bunların rekürrens oranları, kozmetik sonuçları ve komplikasyonları farklıdır. Çoğunlukla lokal tedavi ile tamamen kontrol altına alınmaktadır. En sık tercih edilen lokal yöntem cerrahi eksizyondur. Cerrahi kabul etmeyen ya da cerrahiye uygun olmayan lokal vakalarda en sık tercih edilen yöntem ise RT'dir. Metastatik ve lokal tedavilere uygun olmayan lokal ileri hastalarda ise sistemik tedavi gerekmektedir. Günümüzde standart sistemik tedavi HH sinyal yolağını inhibitörleridir.

KAYNAKLAR

1. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. Br J Dermatol. 2017 Aug;177(2):359-372. doi: 10.1111/bjd.15321.
2. Peterson SC, Eberl M, Vagnozzi AN et al. Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. Cell Stem Cell 2015; 16:400-12.
3. Kasper M, Jaks V, Hohl D, et al. Basal cell carcinoma- molecular biology and potential new therapies. J Clin Invest 2012;122(2):455-63.
4. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of non-melanoma skin cancer. Br J Dermatol. 2012;166:1069-80.

5. Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Ware RS, et al. Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution:longitudinal study of an Australian population. *J Invest Dermatol.* 2009;129:323–8.
6. Munyao TM, Othieno-Abinya NA. Cutaneous basal cell carcinoma in Kenya. *East Afr Med J.* 1999;76:97–100.
7. www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf (Accessed on December 29, 2016).
8. Wu S, Han J, Li WQ, Li T, Qureshi AA. Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in US women and men. *Am J Epidemiol.* 2013;178:890–7.
9. Scotto J, Fears TR, Fraumeni JF Jr, et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer in the United States in collaboration with Fred Hutchinson Cancer Research Center. NIH publication No. 83-2433, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Bethesda, MD 1983:xv. p.113.
10. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J. Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol.* 1999 Jul;135(7):781-6.
11. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA.* 2005 Aug 10;294(6):681-90.
12. Koster B, Thorgaard C, Clemmensen IH et al. Sunbed use in the Danish population in 2007: a cross-sectional study. *Prev Med* 2009; 48:288–90.
13. Swetter SM, Layton CJ, Johnson TM et al. Gender differences in melanoma awareness and detection practices between middleaged and older men with melanoma and their female spouses. *Arch Dermatol* 2009; 145:488–90.
14. Vitasa BC, Taylor HR, Strickland PT, et al. Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. *Cancer.* 1990;65(12):2811
15. van Dam RM, Huang Z, Rimm EB, et al. Risk factors for basal cell carcinoma of the skin in men: results from the health professionals follow-up study. *Am J Epidemiol.* 1999 Sep 1;150(5):459-68.
16. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer.* 2006 Mar 13;94(5):743-51.
17. Robinson SN, Zens MS, Perry AE, et al. Photosensitizing agents and the risk of non-melanoma skin cancer: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol.* 2013 Aug;133(8):1950-5. Epub 2013 Jan 23.
18. Kaae J, Boyd HA, Hansen AV, et al. Photosensitizing medication use and risk of skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Nov;19(11):2942-9. Epub 2010 Sep 22.
19. Robinson JK. Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study. *Cancer.* 1987;60(1):118.
20. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, et al. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. *Skin Cancer Prevention Study Group. JAMA.* 1992;267(24):3305.
21. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1681.
22. Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM, et al. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(5):350. Epub 2013 Jan 4.
23. Stern RS, PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Apr;66(4):553-62. doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.004
24. Srinivas N, Rachakonda S, Hielscher T, et al. Telomere length, arsenic exposure and risk of basal cell carcinoma of skin. *Carcinogenesis.* 2019 Jul 6;40(6):715-723.
25. Watt TC, Inskip PD, Stratton K, et al. Radiation-related risk of basal cell carcinoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(16):1240. Epub 2012 Jul 25.

26. MacDonald DS. A systematic review of the literature of nevoid basal cell carcinoma syndrome affecting East Asians and North Europeans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(3):396. Epub 2015 Jun 16.
27. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. *J Invest Dermatol.* Shining a light on xeroderma pigmentosum. 2012 Mar;132(3 Pt 2):785-96. Epub 2012 Jan 05.
28. Torrelo A, Sprecher E, Mediero IG, et al. What syndrome is this? Bazex-Dupre-Christol syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(3):286.
29. Wang YJ, Tang TY, Wang JY, et al. Genital basal cell carcinoma, a different pathogenesis from sun-exposed basal cell carcinoma? A case-control study of 30 cases. *J Cutan Pathol.* 2018;
30. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol.* 2002;147(1):41.
31. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(1):67.
32. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(3):377.
33. Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, et al. Treatments of Primary Basal Cell Carcinoma of the Skin: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2018 Oct 02;169(7):456-466.
34. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Basal cell skin cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed 28 Nov, 2018.
35. Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992;18:471-6.
36. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 1987;123:340-4.
37. Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR. What is the best surgical margin for a basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126:1222-31.
38. Muller FM, Dawe RS, Moseley H, Fleming CJ. Randomized comparison of Mohs micrographic surgery and surgical excision for small nodular basal cell carcinoma: tissue-sparing outcome. *Dermatol Surg.* 2009;35:1349-54.
39. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1766-72.
40. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol.* 2008;9(12):1149. Epub 2008 Nov 17.
41. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer.* 2014 Nov;50(17):3011-20. Epub 2014 Sep 25.
42. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1999;135:1177-83.
43. Blixt E, Nelsen D, Stratman E. Recurrence rates of aggressive histologic types of basal cell carcinoma after treatment with electrodesiccation and curettage alone. *Dermatol Surg.* 2013;39:719-25.
44. Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg.* 2004;30(2 Pt 2):297.
45. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15:315-28.
46. Locke J, Karimpour S, Young G, Lockett MA, Perez CA. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:748-55.

47. Wilder RB, Shimm DS, Kittelson JM, Rogoff EE, Cassady JR. Recurrent basal cell carcinoma treated with radiation therapy. *Arch Dermatol.* 1991;127:1668-72.
48. Avril MF, Aupein A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer.* 1997;76(1):100.
49. Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, Fleming MD. Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer.* 1995;75(2 Suppl):699.
50. Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, et al. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(24):1848.
51. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Arch Dermatol* 2009;145(12):1431-8.
52. Roozeboom MH, Arits AHMM, Mosterd K, et al. Three-Year Follow-Up Results of Photodynamic Therapy vs. Imiquimod vs. Fluorouracil for Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma: A Single-Blind, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol.* 2016 Aug;136(8):1568-1574.
53. Athar M, Tang X, Lee JL, Kopelovich L, Kim AL. Hedgehog signalling in skin development and cancer. *Exp Dermatol* 2006; 15: 667-77
54. Xie J, Murone M, Luoh SM, et al. Activating Smoothed mutations in sporadic basal-cell carcinoma. *Nature.* 1998;391(6662):90.
55. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012 Jun 7;366(23):2171-9.
56. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer.* 2017;86:334. Epub 2017 Nov 5.
57. Lear JT, Migden MR, Lewis KD, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(3):372. Epub 2017 Nov 6.
58. Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, Montoya J, et al. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(8):745. Epub 2014 Feb 3.
59. Moeholt K, Aagaard H, Pfeiffer P, Hansen O. Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell carcinoma--a review of the literature. *Acta Oncol.* 1996;35(6):677-82.
60. Pfeiffer P, Hansen O, Rose C. Systemic cytotoxic therapy of basal cell carcinoma. a review of the literature. *Eur. J. Cancer* 1990, 26, 73-77
61. Khandekar JD. Complete response of metastatic basal cell carcinoma to cisplatin chemotherapy: a report on two patients. *Arch. Dermatol.* 1990, 126, 1660-1660.
62. Bason MM, Grant-Kels JM, Govil M. Metastatic basal cell carcinoma: response to chemotherapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990, 22, 905-908.
63. Carneiro BA, Watkin WG, Mehta UK, Brockstein BE. Metastatic basal cell carcinoma: complete response to chemotherapy and associated pure red cell aplasia. *Cancer Invest.* 2006;24(4):396.