

Léčba spinaliomu v klinické praxi

MUDr. Ondřej Kodet

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Anatomický ústav 1. LF UK, Praha

BIOCEV – Biotechnologické a biomedicínské centrum Akademie věd a Univerzity Karlovy ve Vestci u Prahy

Kožní dlaždicobuněčný karcinom (spinaliom) patří mezi nejčastější zhoubné nádory. Jeho incidence neustále narůstá a představuje tak významný zdravotnický a socioekonomický problém. Základním pilířem léčby je radikální chirurgická excize s dostatečným lemem zdravé tkáně, z nechirurgických možností je metodou volby radioterapie. Zásadní bylo zavedení imunoterapie do léčby metastazujícího a lokálně pokročilého kožního spinaliomu, která přinesla významné zlepšení péče o tyto pacienty. S diagnostikou spinaliomu se potýká dermatolog ve své běžné klinické praxi, proto je i zásadní povědomí o základních možnostech adekvátní léčby.

Klíčová slova: spinaliom, radikální excize, radioterapie, imunoterapie, cemiplimab.

Treatment of spinalioma in clinical practice

Cutaneous squamous cell carcinoma (spinalioma) is one of the most common cancers. Its incidence is constantly increasing and thus represents a significant health socio-economic problem. The basic of treatment is radical surgical excision with a sufficient margin of healthy tissue, of the non-surgical options, the method of choice is radiotherapy. The introduction of immunotherapy into the treatment of metastatic and locally advanced cutaneous spinalioma brought significant improvements in the care of these patients, was essential. The dermatologist struggles with the diagnosis of spinalioma in current clinical practice, and its necessary to control of the basic possibilities of treatment.

Key words: spinalioma, radical excision, radiotherapy, immunotherapy, cemiplimab.

Úvod

Dlaždicobuněčný karcinom kůže (kožní spinaliom, CSCC) představuje druhý nejčastější kožní zhoubný nádor vůbec. V České republice je jeho incidence obtížně dohledatelná, jelikož je vedena pod číselným označením C44 (dle mezinárodní klasifikace nemoci) a přesná statistika je tedy vedena na kožní nádory obecně označované jako nemelanomové kožní nádory. Incidence těchto nádorů je v České republice 268,39 na 100 tis. obyvatel s úmrtností 5,24 na 100 tis. obyvatel (ÚZIS, 2018). V USA je incidence CSCC více než 1 milion případů ročně, navíc za poslední tři desetiletí se zvýšila z 50 % na 300 % a je odhadováno, že do roku 2030 bude incidence v evropských

zemích dvojnásobná oproti současnému stavu (1–3).

CSCC vzniká z maligní proliferace epidermálních keratinocytů. Existují environmentální a konstituční rizikové faktory jako je vyšší věk, mužské pohlaví, světlá pleť nebo imunosuprese (zejména pak u pacientů s orgánovou transplantací). Chronická expozice UV zářením je nejvýznamnějším environmentálním faktorem spojeným s indukcí CSCC (4). UV záření se podílí i na vzniku tzv. obligátní prekancerózy jako je aktinická keratóza (AK), která může progredovat do invazivního CSCC (Obr. 1) a je nejvýznamnějším prediktivním faktorem u CSCC. Mezi další obligátní prekancerózy patří i vliv dlouhodobému působení

chemických kancerogenů jako je arzen a dehet. Z fakultativních prekanceróz je nutné zmínit vznik CSCC v terénu chronických ran a defektů (obr. 2) (2).

I když CSCC obvykle vykazuje příznivé klinické chování, může být lokálně invazivní a metastatický. Desetileté přežití po radikální excizi přesahuje 90 % u CSCC, ale dramaticky klesá při diagnostice metastatického postižení. Četnost metastatického postižení do lymfatických uzlin se pohybuje kolem 4 % s úmrtností téměř 2 % (z počtu všech postižených) (5). CSCC je druhá nejčastější příčina úmrtí na zhoubné nádory kůže po melanomu a je odpovědný za většinu úmrtí na nádory kůže u lidí starších 85 let. V některých oblastech

Obr. 1. Spinaliom kalvy v terénu chronických solárních změn a aktinických keratóz**Obr. 2.** Spinaliom bérce v terénu chronického venózního defektu

USA má mortalitu srovnatelnou s renálním a orofaryngeálním karcinomem nebo i melanomem (2).

Klinicky CSCC představuje noduly a tumorózní léze, nejčastěji barvy kůže, nebo erytematózní projevy s tvorbou krust. Projevy mohou být také erozivní až ulcerativní. Počínající léze charakteru karcinom *in situ* jsou nespecifické erytematózní a deskvamující projevy s tvorbou krust. CSCC postihuje zpravidla kůži solární lokalizace (obličej, ušní boltce, krk, dekolt, hřbety rukou), ale může se vyskytovat v jakékoliv lokalizaci včetně přechodů kůže a sliznic v oblasti rtů a anogenitální (6).

Navzdory všem pokrokům v léčbě onkologických onemocnění a zavádění nových léčebných schémat je nadále základem léčby CSCC radikální chirurgická excize (7).

Rozhodování o správném terapeutickém postupu je i znalost *stagingu* a *gradingu* onemocnění. V histologickém vyšetření nás zajímá hloubka nádoru (v mm), buněčná diferenciace (histologický grading), perineurální šíření a např. i histologický podtyp. Hloubka nádoru větší jak 6 mm představuje až 30% riziko vzniku lokálních recidiv a uzlinového postižení. Perineurální šíření je negativní prognostický faktor s rizikem 30–50% metastazování i přes radikální excizi a málo diferencované CSCC mají 2–3× vyšší riziko recidivy oproti dobře diferencovaným nádorům (8). Proto je u větších či nejistých lézí vhodná bioptická verifikace nálezu a až

následné provedení definitivního terapeutického zásahu (9).

Chirurgická léčba

Obecně se uznává, že většina CSCC je úspěšně léčena standardními léčebnými modalitami, jako je radikální chirurgická excize. Existuje však podskupina nádorů se zvýšeným rizikem lokálních recidiv a tvorbou časných uzlinových nebo vzdálených metastáz, zejména pak u imunokompromitovaných jedinců. Doporučení pro léčbu jsou obecně založena na retrospektivních datech, konsenzuálním názoru a extrapolaci dat z chirurgické léčby bazocelulárního karcinomu (BCC) (9). Při volbě nejvhodnější terapie je třeba vzít v úvahu i míru možné recidivy, zachování funkce, očekávání pacienta a potenciální komplikace mnohdy z náročných operačních zákroků (10).

CSCC, podobně jako BCC, je charakterizován asymetrickým subklinickým rozšířením nádorových buněk za klinicky viditelnou lézi. Aby bylo zajištěno úplné odstranění s histologicky negativními okraji musí zahrnovat okraj klinicky normálně se objevující kůže kolem nádoru a okolního erytému. Podle řady srovnávacích retrospektivních studií autoři uvádějí průměrnou míru lokálních recidiv 5,4% (95% interval spolehlivosti, 2,5–9,1 (n = 1 144)), s okraji excize v rozmezí od 2 do 10 mm (7, 11). Na základě dostupných údajů a konsenzuálního názoru doporučují tedy radikalitu excize minimálně s okraje 4 až 6 mm do zdravé

tkáně pro standardní excizi CSCC s nízkým rizikem (dobře diferencované spinaliomy). U vybraných vysoce rizikových nádorů (nizce diferencovaných) lze zvážit standardní excizi, ale s radikalitou lemu 10 mm a více (11). Při výběru chirurgické léčebné modality bez kompletního posouzení bezpečnostního lemu pro vysoce rizikové CSCC se však doporučuje velká opatrnost. Pokud se u vysoce rizikových nádorů provádí standardní excize v anatomicky nepříznivých lokalitách, doporučuje se krytí kožním štěpem (obr. 3) nebo hojení *per secundam*. Je-li indikováno definitivní chirurgické řešení v tzv. druhé době a operační výkon vyžaduje významnou přestavbu tkáně, uzavření by mělo být odloženo, dokud nebudou potvrzeny histologicky negativní okraje excidované léze (7, 12, 13).

Vybraná chirurgická pracoviště provádí i tzv. Mohsovu mikrografickou operaci. Jedná se o přesnou chirurgickou techniku, při které je úplná excize nádoru kontrolována mikroskopickým vyšetřením okrajů. Tato metoda nabízí nejvyšší míru radikality a zároveň maximalizuje uchování zdravé tkáně. V Mohsově chirurgické technice (MMS) se histologické zpracování provádí při chirurgickém výkonu peroperační biopsií, kde se hodnotí excizní okraje odebrané technikou zvanou „embedding“. Tato technika umožňuje provádění vodorovných řezů zahrnujících i všechny hluboké a radiální okraje excize. Pokud je v těchto řezech viditelný nádor, znamená to, že excize

Obr. 3. Spinaliom kalvy, radikálně řešený volným kožním transplantátem



je neúplná a je nutná další radikalita, která je opět histologicky kontrolována (14). V systematickém přehledu literatury provedené od roku 1940 Rowe a jeho kolegové uvedli 5letou míru lokálních recidiv 3,1 % ($n = 2065$) pro primární CSCC operované MMS technikou (12, 15).

Nechirurgické možnosti léčby

Není-li chirurgická léčba proveditelná, lze u nádorů s nízkým rizikem zvážit nechirurgické přístupy s tím, že míra dlouhodobého vyléčení může být nižší a riziko lokálních recidiv je poměrně vysoké (7).

Primární radioterapii lze použít ve zvláštních situacích, kdy operace není proveditelná, je kontraindikovaná nebo ji pacient po diskusi o rizicích a přínosech neupřednostňuje. K léčbě CSCC lze použít několik různých typů radioterapie, včetně povrchové radioaterapie, izotopové brachyterapie (intersticiální nebo lokální kontakt) nebo externího záření elektronovými paprsky (16). Primární nebo adjuvantní radioterapie je účinná léčebná možnost pro vybrané pacienty se CSCC, což sice vede k dobré kontrole nádoru, ale s vědomím, že míra vyléčení může být ale nižší (7).

Menší a tenčí (málo invazivní a diferencované) nádory mohou lépe reagovat na radioterapii. Stejně jako u jiných nechirurgických přístupů, dostupná data o radioterapii jsou omezena malým počtem pacientů a proměnlivou délkou sledování potřebnou k detekci lokálních nebo regionálních recidiv, která by byla statisticky významná (Obr. 4). U pacientů s nízké diferencovaným CSCC s perineurální invazí nebo s vysokým rizikem regionálních nebo vzdálených metastáz lze zvážit po chirurgické léčbě adjuvantní radioterapii (17).

Fotodynamická terapie (PDT) je dvousložková léčba sestávající z topické aplikace fotosenzibilizátoru, buď kyseliny 5-aminolevulové (ALA) nebo methylnaminolevulinátu (MAL), s následnou 1 až několikahodinovou inkubací světelným ozařováním, typicky modrým, červeným nebo širokopásmovým zdrojem světla (18, 19). Dostupné údaje pro PDT a laserovou terapii v současnosti nepodporují účinnost ani jedné z modalit v léčbě CSCC. Omezené série případů naznačují, že PDT může být použita jako adjuvantní modalita v kombinaci s kyretáží a chirurgickým zákrokem pro invazivní CSCC u vysoce rizikových pacientů, jako jsou pacienti po transplantaci solidních orgánů,

nicméně dlouhodobý výsledek při těchto postupech je nejistý (7).

Další možností je lokální léčba. Dostupné údaje v současnosti, ale nepodporují použití topických modalit pro léčbu CSCC (7). Z lokálních preparátů lze diskutovat efekt imiquimodu nebo 5-fluorouracilu (5-FU) v léčbě CSCC (kromě SCC *in situ*, kde tato léčba je adekvátní metodou volby) (20). Vzhledem k tomu, že použití 5-FU obvykle vede k výraznému erytému, erozím a krustám trvajícím až několik týdnů, následná snížená *kompliance* pacientů s léčebným režimem může vést ke snížení účinnosti. Podobné je i dávkování imiquimodu pro CSCC komplikováno výslednými tkáňovými účinky, včetně erytému, edému, tvorby erozí, ulcerací a krust. Navíc použití imiquimodu na větší plochy může být spojeno se systémovými symptomy, včetně únavy, příznaky podobných chřipce, jako jsou myalgie a bolesti hlavy (21).

Určité postavení v léčbě CSCC má i kryoterapie. Vzhledem k nedostatečné histologické kontrole okrajů s tímto přístupem a také známému riziku subklinického šíření CSCC by kryochirurgie měla být zvažována pouze u lézí s nízkým rizikem, kdy jsou účinnější

Obr. 4. Rozsáhlý inoperabilní spinaliom čela a spánkové krajiny, primárně ošetřen radioterapií (40 Gy/16 frakcí po 2,5 Gy), s dobrou terapeutickou odpovědí (rozpad, nekrotizace nádoru)



terapie kontraindikovány nebo nepraktické. Cílem kryochirurgie, při léčbě CSCC je způsobit selektivní destrukci stejného objemu tkáně, který by byl odstraněn standardní excizí. Ačkoli se kryochirurgie často používá k léčbě kožních prekanceróz (tj. aktinických keratóz) nebo BCC, jsou k dispozici omezené údaje o jejím použití pro terapii CSCC (6, 7).

Léčba metastazujícího a lokálně pokročilého CSCC (celková léčba)

V těchto případech se jedná o postižení, které již nelze řešit radikálním chirurgickým výkonem případně ani radioterapií a nabízí pro pacienty dvě léčebné možnosti v podobě chemoterapie a především moderní imunoterapie tzv. *checkpoint* inhibitory. Chemoterapie je v současné době považována jako léčba paliativní. Většinou se používá kombinace cisplatiny a 5-FU, nebo cisplatiny a doxorubicinu (7, 22).

Imunoterapie je založena na stimulaci imunitního systému odblokováním kontrolních imunitních mechanismů s cílem posílit rozpoznávání nádorových neoantigenů. V současné době je pro imunoterapii CSCC schválena anti-PD-1 protilátka cemiplimab (23). Cemiplimab je plně humánní monoklonální protilátka IgG₄, která se váže na receptor programované bu-

něčné smrti 1 (PD-1) a blokuje jeho interakci s ligandy PD-L1 a PD-L2. Výsledkem zapojení PD-1 a jeho ligandů PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány antigen prezentujícími buňkami a mohou být exprimovány nádorovými i jinými buňkami v mikroprostředí nádoru, je inhibice funkcí T-lymfocytů, jejich proliferace, sekrece cytokinů, a především inhibice cytotoxické aktivity. Prostřednictvím blokady vazby PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2 cemiplimab tak potencuje aktivitu T-lymfocytů s významnou protinádorovou odpovědí (23, 24). Účinnost a bezpečnost cemiplimabu u pacientů s metastazujícím (uzlinové nebo vzdálené metastázy) mCSCC nebo lokálně pokročilým laCSCC, kteří nemohli podstoupit kurativní operaci či radioterapii, byla hodnocena v klinické studii R2810-ONC-1540 (Studie 1540). Do této studie fáze 2 bylo zařazeno 193 pacientů se srovnáním podávané dávky 3 mg/kg každé dva týdny (u metastazujícího i lokálně pokročilého CSCC) a jednotné dávky 350 mg podávané každé tři týdny (pouze u metastazujícího CSCC). V prezentovaných výsledcích byla zaznamenána objektivní odpověď (ORR) 49,2 % u pacientů s mCSCC (95 % míra spolehlivosti (CI), 35,9–62,5) s aplikací 3 mg/kg každé 2 týdny, 43,6 % (95 % CI, 32,4–55,3) u pacientů s laCSCC a aplikací 3 mg/kg každé 2 týdny a 39,3 % (95 % CI 26,5–53,2) u pacientů s mCSCC léčených jednotnou dáv-

kou 350 mg každé 3 týdny. Kompletní a částečná terapeutická odpověď byla dosažena u 49,1 % (mCSCC) v první skupině, 44,6 % u pacientů ve druhé skupině (laCSCC) a 39,3 % ve třetí skupině (mCSCC) (25). I když publikované výsledky jsou velice nadějeplné nevýhodou jsou zatím nedostupná data z dlouhodobých sledování (Obr. 5). V současné době je cemiplimab plně hrazen z veřejného zdravotnictví za splněných indikačních podmínek, tj. nemožnosti podstoupení kurativního chirurgického výkonu či radioterapie. Tato forma léčby přináší doslova revoluční změnu v péči o tyto pacienty, podobně jako zavedení imunoterapie do léčby metastazujícího melanomu. Poměrně zásadním je i rychlost nástupu terapeutické odpovědi, které je mnohdy patrna již do dvou měsíců od zahájené terapie (26).

Závěr

Léčba CSCC nadále představuje především radikální chirurgické techniky. Samotná radikalita výkonu je závislá na histologickém typu a rizikovosti CSCC (diferenciace nádoru, hloubka invaze, perineurální šíření apod.). U méně rizikových nálezů je doporučován lem 4–6 mm, u vysoce rizikových pak 10–20 mm. Vedle chirurgických možností léčby je za určitých okolností možné indikovat radioterapii. Jiné možnosti nechirurgické

Obr. 5. Efekt terapie cemiplimabem u pacienta s metastazujícím spinaliome, patrna kompletní remise primárního nádoru na kalvě po 4 aplikacích léčby



léčby (PDT, lokální terapie 5-FU, kryoterapie) mají nejisté výsledky a jsou zatíženy četnými lokálními recidivami. Tyto metody lze použít spíše jen u nízkorizikových karcinomů. Při metastatickém a lokálně pokročilém postižení (které nelze řešit chirurgicky či radioterapií)

je standardem léčby imunoterapie anti-PD-1 protilátkou cemiplimabem. Komplexní péče o tyto pacienty by měla být soustředěna do specializovaných center se zájemím multidisciplinárního přístupu dermatologů, chirurgů, radionikologů a patologů.

*Práce byla podpořena z projektu:
CENTRUM NÁDOROVÉ EKOLOGIE –
VÝZKUM NÁDOROVÉHO MIKROPROSTŘEDÍ
V ORGANIZMU PODPORUJÍCÍHO RŮST
A ŠÍŘENÍ NÁDORU; Registrační
číslo: CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000785.*

LITERATURA

1. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. *JAMA dermatology* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 May 16];151(10):1081-1086. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25928283/>.
2. Brougham NDL, Tan ST. The incidence and risk factors of metastasis for cutaneous squamous cell carcinoma--implications on the T-classification system. *J Surg Oncol* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 May 16];110(7):876-882. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088537/>.
3. Leiter U, Keim U, Eigentler T, Katalinic A, Holleczek B, Martus P, et al. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 May 16];137(9):1860-1867. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28487088/>.
4. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, Lin A, McKenna GJ, Baden HP, et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1991 [cited 2022 May 16];88(22):10124-10128. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1946433/>.
5. Schmultz CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA dermatology* [Internet]. 2013 May [cited 2022 May 16];149(5):541-547. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23677079/>.
6. Alam M, Armstrong A, Baum C, Bordeaux JS, Brown M, Busam KJ, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 May 16];78(3):560-578. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331386/>.
7. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* [Internet]. 2013 [cited 2022

- May 16];347. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24191270/>.
8. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA dermatology* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 May 16];152(4):419-428. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762219/>.
9. Westers-Attema A, Joosten VMHJ, Roozeboom MH, Nelmans PJ, Lohman BGPM, Botterweck AA, et al. Correlation between histological findings on punch biopsy specimens and subsequent excision specimens in cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2015 [cited 2022 May 16];95(2):181-185. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24556935/>.
10. Chren MM, Sahay AP, Bertenthal DS, Sen S, Landefeld CS. Quality-of-life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2022 May 16];127(6):1351-1357. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17301830/>.
11. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1992 [cited 2022 May 16];27(2 Pt 1):241-248. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1430364/>.
12. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1992 [cited 2022 May 16];26(6):976-990. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1607418/>.
13. Carter JB, Johnson MM, Chua TL, Karia PS, Schmultz CD. Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an 11-year cohort study. *JAMA dermatology* [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 May 16];149(1):35-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23324754/>.
14. Van Loo E, Mosterd K, Krekels GAM, Roozeboom MH, Os-

- tertag JU, Dirksen CD, 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* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 16];50(17):3011-3020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25262378/>.
15. Connolly SM, Baker DR, Coldiron BM, Fazio MJ, Storrs PA, Vildimos AT, et al. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2012 [cited 2022 May 16];67(4):531-550. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22959232/>.
16. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Cognetta AB, Mendenhall NP. Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope* [Internet]. 2009 Oct [cited 2022 May 16];119(10):1994-1999. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19688856/>.
17. Muto P, Pastore F. Radiotherapy in the Adjuvant and Advanced Setting of CSCC. *Dermatol Pract Concept* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 16];11(Suppl 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34877076/>.
18. Wang H, Xu Y, Shi X, Gao X, Geng L. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 May 16];31(1):44-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25377432/>.
19. Rhodes LE, De Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* [Internet]. 2007 Sep [cited 2022 May 16];143(9):1131-1136. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17875873/>.

**Další literatura u autora
a na www.dermatologiepropraxi.cz**