
Klinični primer: Agresivnost ploščatocelične komponente bazalnoceličnega karcinoma vulve Aggressive behaviour of primary vulvar basal cell carcinoma with squamous component – a case report

Lucija Bogdan^{1,2}, Janja Ocvirk^{1,2,3}

¹Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

³Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, Izola

Povzetek

Bazalnocelični karcinom kože je najpogostejši nemelanomski kožni rak. Zaseva izjemno redko, možne so lokalne ponovitve bolezni in invazivna rast. Tveganje za lokalno ponovitev je odvisno od histopatološkega podtipa. Keratotični podtip vsebuje ploščatocelično komponento. Karcinom najpogosteje vznikne na soncu izpostavljenih mestih, redko na predelu ženskega zunanega spolovila. V literaturi so bili doslej opisani posamezni primeri razsoja bazalnoceličnega karcinoma vulve v ingvinalne bezgavke. Lokalno napredovali, recidivantni in metastatski bazalnocelični karcinom kože zdravimo z vismodegibom, v 2. liniji ali ob neprenašanju z zaviralcem imunskih kontrolnih točk cemiplimabom. Cemiplimab je indiciran tudi pri lokalno napredovalem in metastatskem ploščatoceličnem karcinomu kože. V približno 10% se pri zdravljenju pojavijo revmatološki neželeni učinki, imunski pogojeni diabetes je zelo redek. Predstavljen je primer 53-letne bolnice s keratotičnim podtipom bazalnoceličnega karcinoma vulve z dokazanim razsojem s prevladujočo ploščatocelično komponento v ingvinalne in retroperitonealne bezgavke. Zdravljena je bila z vismodegibom in s cemiplimabom. Med zdravljenjem s cemiplimabom je razvila imunsko povzročeni diabetes s ketoacidozo, atralgije in mialgije.

Ključne besede: bazalnocelični karcinom, bazoskvamozni karcinom, karcinom vulve, cemiplimab, imunsko pogojeni neželeni učinki, imunsko povzročeni diabetes, diabetična ketoacidoza

Abstract

Basal cell carcinoma is the most common type of non-melanoma skin cancer. Untreated can become locally invasive, risk of distant spread is minimal. The risk of local recurrence depends on histopathological subtype. Keratotic subtype demonstrates central squamous differentiation. Basal cell carcinoma usually arises in sun exposed areas, primary basal cell carcinoma of vulvar epidermis is very rare. Only sporadic cases of vulvar basal cell carcinoma metastasing to inguinal lymph nodes have been reported in the literature. Vismodegib is indicated for the treatment of locally invasive, recurrent or metastatic basal cell carcinoma. Cemiplimab is approved for patients resistant or intolerant to vismodegib. Cemiplimab is also indicated in local invasive or metastatic squamous cell carcinoma. Rheumatologic immune related adverse events occur in ~10% patients, immune related diabetes is very rare.

Here, we present a case of 53-year-old women with keratotic vulvar basal cell carcinoma with positive inguinal and retroperitoneal lymph nodes. The patient was treated with vismodegib and cemiplimab. She developed rheumatologic side effects and immune related diabetes first presenting as diabetic ketoacidosis.

Keywords: basal cell carcinoma, basosquamous carcinoma, vulvar cancer, cemiplimab, immune related adverse events, immune related diabetes, diabetic ketoacidosis

1. Uvod

Bazalnocelični karcinom kože (BCC) je najpogostejša oblika kožnega raka, uvrščamo ga med nemelanomske kožne rake. Razdelimo ga v več histopatoloških podtipov, ki so povezani z različnim tveganjem za lokalno ponovitev bolezni in povečanim, a še vedno zelo nizkim, tveganjem za razsoj v oddaljene organe, predvsem v pljuča. Nizkorizični podtipi so površinsko rastoči, nodularni, fibroepitelijski. Visokorizični pa infiltrativni, mikronodularni in bazoskvamozni podtip. Prisotnost ploščatocelične komponente, predvsem tik pod epidermisom ali ob ulceracijah, je pri bazalnoceličnem karcinomu kože

relativno pogosta in ne zadostuje za postavitev diagnoze bazoskvamoznega karcinoma kože. BCC s ploščatocelično komponento opredelimo kot keratotični podtip.

Ostali dejavniki, ki določajo tveganje za ponovitev BCC, so: oddaljenost tumorja od kirurških robov, nivo invazije, velikost tumorja, perinevralna in limfovaskularna invazija, klinična omejenost tumorja, neuspešno predhodno zdravljenje, imunokompromitirano stanje bolnika. Z različnim tveganjem za ponovitev bolezni so povezane tudi različne lokacije bazalnoceličnega karcinoma kože. Visokorizična področja so centralni del obraza in senca, področja z zmernim tveganjem za ponovitev so lica, čelo, lasišče, vrat, nizkorizična pa trup in okončine.

2. Bazalnocelični karcinom vulve

Bazalnocelični karcinom kože v večini primerov vznikne na soncu izpostavljenih predelih. Le 2% BCC-jev predstavlja bazalnocelični karcinom, ki izvira iz epidermisa vulve. Večinoma prizadene postmenopavzalne ženske svetle polti. Etiologija BCC na soncu neizpostavljenih mestih ni povsem razjasnjena. V nastanek bazalnoceličnega karcinoma kože je vpletena nenormalna aktivacija ježkove signalne poti (angl. Hedgehog signaling pathway), mutacije PTCH1 (angl. Protein patched homolog 1) proteina ježkove signalne poti pa se, glede na izsledke predkliničnih študij lahko pojavijo neodvisno od ultravijoličnega sevanja. Vzroki za pojav mutacij v PTCH1 so kronično vnetje, ionizirajoče sevanje, izpostavljenost okoljskim toksinom. Vzrok pojava BCC na neobičajnih lokacijah je lahko Gorlin Goltz sindrom. Vloga HPV pri patogenezi bazalnoceličnega karcinoma vulve ni povsem jasna. Bazalnocelični karcinom vulve lahko raste lokalno invazivno, lahko se ponavlja. Zaseva redko, najpogosteje v ingvinalne bezgavke, v literaturi so bili do sedaj opisani le posamezni primeri primarnega BCC vulve z zasevki v ingvinalnih bezgavkah. BCC vulve najpogosteje izgleda kot nodul ali razjeda, izgled spremembe, ki predstavlja BCC pa je lahko nespecifičen. Bolnice imajo težave s srbečico, bolečino in krvavitvami. Vloga zamejitvenih slikovno diagnostičnih preiskav pred pričetkom zdravljenja bazalnoceličnega karcinoma vulve ni povsem opredeljena. Temelj zdravljenja je kirurška ekscizija. Do sedaj je bilo opisanih nekaj primerov uspešno odkritih zasevkov BCC vulve v ingvinalnih bezgavke z metodo biopsije varovalne bezgavke, šlo je predvsem za bazoskvamozne karcinome.

3. Sistemsko zdravljenje nemelanomskih kožnih tumorjev

Lokalno napredovali, recidivantni in metastatski bazalnocelični karcinom kože zdravimo z vismodegibom, ki deluje kot inhibitor ježkove signalne poti. Zdravljenje z zaviralcem imunskih kontrolnih točk cemiplimabom je pri BCC učinkovito po progresu na vismodegibu, indicirano je tudi pri neprenašanju vismodegiba. Lokalno napredovali in metastatski ploščatocelični karcinom kože (SCC, angl. squamous cell carcinoma) zdravimo s cemiplimabom v 1. liniji. V primeru kontraindikacij za imunoterapijo SCC zdravimo s kemoterapijo, s tarčnim zdravilom cetuksimabom ali s kombinacijo obojega. Zaradi redkosti metastatske oblike bolezni in posledičnega pomanjkanja randomiziranih študij kemoterapija pri BCC ne spada med standardne oblike zdravljenja.

4. Imunsko pogojeni neželeni učinki zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk

Zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko povzročijo neželene učinke s strani številnih organskih sistemov, ki jih imenujemo imunsko pogojeni neželeni učinki. V večini primerov so blagi do zmerni, lahko pa povzročijo življenje ogrožajoče zaplete.

Atralgije, mialgije, imunsko pogojeni artritis in imunsko pogojeno revmatično polimialgijo uvrščamo med pogostejše imunsko neželene učinke zdravljenja z zaviralci kontrolnih točk, pojavijo se pri približno 10% primerov. V primeru mialgij je potrebno izključiti miozitis. Artritis pri zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk je lahko mono-, oligo- ali poliartritis. Blage do zmerne težave lajšamo z nesteroidnimi antirevmatiki, v primeru hudega artritisa je potrebno zdravljenje s kortikosteroidi. V izbranih primerih je

indicirano zdravljenje s sulfasalazinom, metotreksatom in hidrosiklorokinom, v primeru nezadostnega odziva pa z zaviralci receptorja za IL-6 ali z anti-TNF- α . Revmatična polimialgija pri zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk se kaže kot obojestranska bolečina v ramenih, kolkih, s pridružno jutranjo okorelostjo in možnim otekanjem kolenskih sklepov in dlani. Zdravimo jo s kortikosteroidi, v primeru nezadostnega učinka z metotreksatom in zaviralci receptorja za IL-6. V primeru neželenih učinkov gradusa 3 ali več se tako v primeru artritisa kot revmatične polimialgije odločimo za prekinitev zdravljenja z imunoterapijo. Pri obravnavi težav je potrebno sodelovanje revmatologom.

Imunsko povzročeni diabetes je redek neželeni učinek zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk, pojavlja se v 1-2%. Vzrok nastanka je nepopravljiva avtoimunska povzročena okvara beta celic Langerhansonovih otočkov trebušne slinavke. Bolniki so doživljenjsko odvisni od inzulina. Bolnike z imunsko povzročenim diabetesom pogosto odkrijemo v ketoacidozi.

5. Klinični primer

Predstavljen je primer 53-letne bolnica, po poklicu medicinske sestre, z negativno družinsko anamnezo za kožne rake. Do sedaj se je zdravila zaradi psoriaze s prizadetostjo lasišča, ima hipotirozo zaradi Hashimoto tiroiditisa na substitucijski terapiji z levotiroksinom.

Leta 2015 je imela odstranjen bazalnocelični karcinom (BCC) vulve. Histološko je šlo za infiltrativni in mikronodularni tip BCC-ja z obsežno keratinizacijo in obsežno infiltracijo podkožja. Leta 2016 pa je bila opravljena ekscizija dveh bazalnoceličnih karcinomov kože hrbta.

Oktobra 2021 je bolnica zatipala maso ingvinalno desno. Opravljen je bil CT trebušnih organov, ki je pokazal skupek patoloških bezgavk ingvinalno desno z vtisnjevanjem vene femoralis in vene saphene magne. Za desnim zunanjim iliakalnim žiljem so bile vidne 3 suspektne bezgavke, ob infrarenalnem delu abdominalne aorte levo je bilo vidnih več majhnim bezgavk, morda suspektnih. Citološka punkcija ingvinalnih bezgavk je pokazala prisotnost slabo diferenciranega ploščatoceličnega karcinoma. Sledila je kirurška ekstripacija patološko povečanih bezgavk ingvinalno desno, iliakalno desno in ekscizija paraaortalne bezgavke. Pregled vzorcev je pokazal prisotnost bazoskvamoznega karcinoma v odstranjenih bezgavkah, histološko je šlo zasevke predhodno odstranjenega bazalnoceličnega karcinoma vulve. Predvsem v zasevku ingvinalno je bila prisotna obilna keratinizacija, tumor je bil mikrosatelitno stabilen, CPS vrednost je znašala 20.

Med decembrom 2021 in junijem 2022 je bolnica prejela tarčno zdravljenje z vismodegibom. Glede na evalvacijske CT preiskave, opravljene aprila 2022, je bil dosežen delni odgovor na zdravljenje. Julija 2022 so se ji na novo pojavile bolečine ingvinalno desno, rezistenca ingvinalno desno se je povečala. Ponovno smo opravili CT, ki je potrdil klinični sum na progres bolezen. V punktu ingvinalnih bezgavk je bila opisana prisotnost SCC. Z ozirom na prisotnost ploščatoceličnega karcinoma kože, ki se ne odziva na zdravljenje, je bila pri bolnici uvedena imunoterapija s cemiplimabom. Ob zdravljenju z zaviralcem kontrolnih točk je razvila imunsko pogojene neželene učinke s pomembnim vplivom na kvaliteto življenja. Prišlo je do poslabšanja tiroiditisa z iztirjenjem ščitnične funkcije. Pojavile so se hude atralgije v sklepih nog in ramenih ter bolečine v proksimalnih mišicah, ugotavljali smo klinične znake imunsko pogojenega artritisa kolenskih sklepov in gležnjev. Skeletno-mišične bolečine smo lajšali z nesteroidnimi antirevmatiki, enkrat je bila terapija s cemiplimabom zaradi neželenih učinkov prestavljena. Evalvacijske slikovno-diagnostične preiskave so januarja 2023 pokazale povečanje mase ingvinalno desno, na novo prisotnost suspektnih abdominalnih bezgavk. Zaradi nepotrjenega progressa na imunoterapiji (angl. IUPD - unconfirmed progressive disease) je s cemiplimabom nadaljevala. Po 7. aplikaciji cemiplimaba so se pojavile težave z žejo, poliurijo, splošno utrujenostjo, odkrili smo imunsko povzročeni diabetes s ketoacidozo. Uvedeno je bila zdravljenje z inzulinom.

6. Zaključek

V kliničnem primeru je predstavljena bolnica z bazalnoceličnim karcinomom kože vulve s keratotično komponento in zasevki v ingvinalnih in abdominalnih bezgavkah. Gre za neobičajno lokacijo sicer pogostega raka in neobičajen agresivni potek bolezni. Bolnica je med zdravljenjem razvila hude imunsko pogojene neželene učinke, vključujoč imunsko pogojeni diabetes s ketoacidozo.

Viri

- Ahčan U, Bartenjev I, Benedičič A, Bremec T, Dugonik A, et al. Priporočila za obravnavo bolnika z bazalnoceličnim karcinomom. *Onkologija: strokovno-znanstveni časopis za zdravnike*. 2019 Mar; 23 (1).
- Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022 Dec; 33(12):1217-1238.
- Asuman C, Ozlem A, Burçak T, Onder P. An unusual location of basal cell carcinoma: the clitoris and the vulva. *Indian J Dermatol*. 2008;53(4):192-4.
- Dalton AK, Wan KM, Gomes D, Wyatt JM, Oehler MK. Inguinal Metastasis from Basal Cell Carcinoma of the Vulva. *Case Rep Oncol*. 2019 Jul 23;12(2):573-580.
- Rudd J C, Li C, Hajiannasab R, et al. (December 29, 2021) Diagnosing Basal Cell Carcinoma of the Vulva: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus* 13(12): e20791.
- Perić B, Blatnik O, Luzar B, Pižem J, Ocvirk J, et al. Ploščatocelični rak kože - Priporočila za zdravljenje. *Onkološki inštitut Ljubljana*. 2020.
- Liu J, Shi Y, Liu X, Zhang D, Zhang H, et al. Clinical characteristics and outcomes of immune checkpoint inhibitor-induced diabetes mellitus. *Translational Oncology*. Oct 2022; (24).
- Villani A, Ocampo-Garza SS, Potestio L, Fabroccini G, Ocampo-Candiani J, et al. Cemiplimab for the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2022 Jan; 21(1);21-29.
- Dalton AK, Wan KM, Gomes DWJ, Oehler MM. Inguinal Metastasis from Basal Cell Carcinoma of the Vulva. *Case Rep Oncol* 2019;12:573-580.
- Asuman C, Ozlem A, Burçak T, Onder P. An unusual location of basal cell carcinoma: the clitoris and the vulva. *Indian J Dermatol*. 2008;53(4):192-4.