

Nejčastější maligní epitelové kožní nádory

Barbora Divišová, Petra Cetkovská, Karel Pizinger

Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň

Bazaliom a spinaliom patří mezi nejčastější lidské tumory u populace se světlým typem kůže, v zemích s vysokým podílem slunečního záření a u imunosuprimovaných pacientů. Incidence těchto tumorů v posledních letech celosvětově stoupá. Oba nádory mají hodně společných znaků, ale jejich biologická podstata vykazuje fundamentální odlišnosti. Aktinická keratóza je dle nových trendů prezentována jako počínající stadium onemocnění, na jehož podkladě vzniká spinocelulární karcinom. Tyto nozologické jednotky se nověji zahrnují do jedné skupiny tumorů, označovaných jako nemelanomové kožní nádory (angl. nonmelanoma skin cancer = NMSC). Diagnóza se ve většině případů opírá o klinický obraz tumorů, nicméně histologická charakteristika má nezastupitelnou roli. Ačkoliv je zlatým standardem léčby chirurgická terapie, nové neinvazivní metody léčby se dostávají do popředí zájmu.

Klíčová slova: epitelové kožní nádory, bazaliom, spinaliom, aktinická keratóza, patched gen.

Nonmelanoma Skin Cancer

Nonmelanoma skin cancer (NMSC), encompassing basal cell carcinoma (BCC), squamous cell carcinoma (SCC), is the most frequent cancer in fair-skinned populations, particularly frequent in countries with high sun exposure and in immunosuppressed patients. The incidence of NMSC has increased dramatically worldwide. Although BCC and SCC possess many similar features, there are fundamental biological differences. Actinic keratosis (AK) is thought to be part of a continuum along the path to the development of SCC. Most of the time the diagnosis of NMSC is based on clinical presentation, however histological findings play in some cases main role. Whereas surgery remains the gold-standard therapy for NMSC, noninvasive methods have shown promising results to treat superficial BCC, AK and subclinical lesions on large body areas.

Key words: skin cancer, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, actinic keratosis, patched gene.

Onkologie 2010; 4(4): 230–232

Epidemiologie

Maligní epitelové kožní nádory (angl. non-melanoma skin cancers = NMSC) patří mezi nejčastější nádorová onemocnění v lidské populaci. Zahrnují tumory kůže, které jsou ve většině případů zapříčiněny chronickou expozicí slunečnímu záření. Riziko vzniku těchto nádorů je dále určeno genetickými faktory, individuálním fototypem kůže, imunitním stavem jedince (problematika transplantovaných nebo HIV pozitivních osob) a nově je též diskutována otázka HPV infekce (1). Incidence těchto nádorů v posledních letech dramaticky roste (2).

Skupinu maligních epitelových tumorů kůže tvoří bazaliom (syn. bazocelulární karcinom, epithelioma basocellulare; angl. basal cell carcinoma = BCC) a spinaliom (syn. dlaždicobuněčný karcinom, spinocelulární karcinom, epithelioma spinocellulare; angl. squamous cell carcinoma = SCC). Vedle těchto klasických karcinomů stojí klinické jednotky v učebnicích označované jako obligátní prekancerózy, např. Bowenova dermatóza (Bowenův karcinom, Bowenova choroba) a především aktinická keratóza (AK, syn. keratosis solaris, keratosis senilis, keratoma senile).

Molekulární podstata

Všeobecně vzato maligní buněčná transformace je dána ireverzibilní genetickou alterací

a únikem buněk z kontroly regulace buněčného cyklu. Velmi významný pokrok ve studiu molekulární podstaty bazaliomů byl zaznamenán v souvislosti s identifikací mutací genu na dlouhém raménku 9. chromozomu, který je lidským homologem genu drosofilu, tzv. patched gen (PTCH – gen) (4). PTCH – gen je součástí signální dráhy Sonic – Hedgehog (SHH). Mutace tohoto genu v celkovém souhrnu způsobí aktivaci této dráhy, což vede ke zvýšení transkripce proteinů, které hrají roli při stimulaci proliferace a při regulaci buněčného cyklu. Vedle mutací PTCH – genu jsou prokázány asi u 50 % bazaliomů mutace genu p53 (3) a dále asi u 1/3 těchto tumorů bodové mutace protoonkogenu z rodiny RAS, především HRAS (4).

Spinaliom se liší od bazocelulárního karcinomu nejen klinicky a histologicky, ale i ve změnách na úrovni molekulárně genetické. Např. se zdá, že aktivace SHH-signální dráhy, která je jednou z hlavních změn u bazaliomů, nehraje ve vzniku a vývoji spinaliomu žádnou roli (5). Jeden z podstatných rozdílů je vývoj nádorových změn. AK ve 2–16 % případů předchází spinaliomu. Odtud pramení vícečetný model vzniku tumoru od AK až k spinocelulárnímu karcinomu. Tomu odpovídají změny na úrovni molekulárně genetické, které můžeme pozorovat v jednotlivých stádiích progresu nádoru.

Důležité při posuzování prognózy nádoru je to, které epidermální buňky jsou postiženy genetickými změnami. Na základě dnešních poznatků jsou zdrojem vzniku spinaliomů zárodečné buňky interfolikulární epidermis, které mají vysokou proliferativní schopnost (6). Po genetické alteraci dochází ke vzniku klonální expanze postižených buněk, u kterých je pravděpodobnost dalších genetických změn vedoucích k růstu tumoru větší. Už v časných stádiích AK, téměř v 80 % případů, jsou pozorovány mutace genu p53. Méně časté jsou v AK mutace genů skupiny RAS. Dále pak jsou v AK zaznamenány změny genomové na chromozomech 17p, 17q, 9p, 3p, a 13q (4, 6).

Co se týče molekulární podstaty spinaliomů, zaměřuje se výzkum na tumorsupresorové geny lokalizované na dlouhém raménku 9. chromozomu. Je to například genový lokus nazvaný ESS1, který byl sledován v rodinách s vícečetnými keratoakantomy. Naproti tomu na krátkém raménku inaktivace CDKN2A-tumorsupresorového genu (9p21) je proces spojený s progresivními změnami ve spinocelulární karcinomu (7). Další molekulární změny ve spinaliomech jsou na úrovni růstových faktorů. Často je pozorována aktivace genu receptoru epidermálního růstového faktoru (Epidermal growth factor receptor = EGFR), a to cestou amplifikace genu EGFR nebo

hyperexpresí jeho ligandu, epidermálního růstového faktoru (6). Další poznatky výzkumu ukazují, že aberantní aktivace těchto růstových faktorů může hrát významnou roli v potenciálu metastazování dlaždicobuněčného karcinomu.

Dosavadní výzkumy molekulárně genetických změn spinaliomů ukazují na postupnou kumulaci genetických změn na různých úrovních, především v regulaci buněčného cyklu, dále v regulaci apoptózy i růstových faktorů, které vedou k progresi od AK až k metastazujícímu dlaždicobuněčnému karcinomu. Tyto změny jsou pravděpodobně složitější na rozdíl od změn u bazaliomů, kde se testují terapeutické možnosti zásahu do SHH-signalizace (8). Proto se v léčbě spinaliomů nezdá nový terapeutický koncept tak přínosný jako u karcinomů bazocelulárních.

Klinická charakteristika

Karcinom bazocelulární

Bazaliom je pomalu rostoucí nádor vycházející z buněk bazální membrány epidermis, který tkáň destruuje místně a nemá sklon k metastazování. Klinické rozdělení bazaliomů částečně koresponduje s jejich histologickými charakteristikami. Základními typy jsou nodulární, superficiální, morfeiformní a zvláštní formy, jako je Pinkusův fibroepiteliom a bazaliom bazoskvamózní (9).

Nodulární bazaliom se vyskytuje nejčastěji, a to asi v 60% všech případů. Je typicky lokalizovaný na krku a hlavě u populace nad 60 let věku, ačkoliv není výjimkou, že se objevují už u pacientů ve 3. dekádě věku na kůži postižené chronickou aktinickou zátěží. Ve většině případů je patrný jako lesklý, tuhý, narůžovělý hrbol nebo v barvě okolní kůže s teleangiektáziemi zasahujícími do periferie (obrázek 1). Nádor je na povrchu hladký nebo hrbolatý, postupem času se centrálně může objevit vkleslina s krustou nebo i nebolestivý vřed – ulcus rodens (obrázek 2). Okraje tohoto projevu jsou naválnité, hrbolaté, tzv. perličkovitého vzhledu. Nezřídka tato léze v průběhu života krvácí, nehojí se, a proto pacient navštíví dermatologa. Diferenciálně diagnosticky musíme odlišit benigní nádory kůže jako verruca seborrhoeica, dále melanocytový intradermální névus, dermatofibrom, ale i dlaždicobuněčný karcinom, kožní metastázy jiných nádorů nebo tumory adnexální.

Superficiální bazaliom je druhý nejčastější typ. Zahrnuje cca 15–30% všech případů bazaliomů. Je charakteristický výskytem na trupu a u mladších pacientů v průměrném věku okolo

57 let. Klinicky je to růžové až červenohnědé lehce infiltrované ostře ohraničené ložisko, se šupicím se povrchem (obrázek 3). Nádor je lehce zaměnitelný s Bowenovou dermatózou, psoriázou, tineou nebo ekzémem (10).

Morfeiformní (syn. sklerodermiformní, jizvící) bazaliom představuje asi 3% všech případů. Typicky se vyskytuje na hlavě a krku u starších pacientů a je patrný jako hladké lehce vyvýšené neostře ohraničené ložisko žluté nebo bělavé barvy připomínající jizvení někdy s krustami na povrchu. Diferenciálně diagnosticky odlišujeme jizvu, morfeu nebo trichoepiteliom.

V bazaliomech může být přítomen pigment melanin (bazaliomy s pigmentem), který zbarvuje ložisko do hněda až černa. V tomto případě je odlišení tohoto nádoru od maligního melanomu důležitou součástí diferenciálně diagnostické rozvahy lékaře. Bazocelulární karcinomy mohou též při dlouholetém růstu exulcerovat (obrázek 4), prorůstají přes korium do hlubších tkání, kde mohou uzurovat chrupavku nebo kost a vzniká velké devastující granulující ložisko – ulcus terebrans.

Mezi méně časté formy bazaliomu patří fibroepitelový nádor (Pinkusův). Je typicky lokalizovaný na končetinách a trupu, ale i na chodidle, v tísle nebo na genitálu. Klinicky se jeví jako přisedlá nebo pendlující kulovitá hladká papula až nodule (9).

Bazoskvamózní bazaliom (metatypický bazocelulární karcinom) je klinicky i lokalizací podobný nodulárnímu bazaliomu, histologicky je nejčastěji popisován současný výskyt bazocelulárního a spinocelulárního karcinomu. Vykazuje na rozdíl od nodulárního bazaliomu rychlejší a agresivnější růst.

Karcinom spinocelulární

Spinaliom se ve srovnání s bazaliomem vyskytuje méně často. Je to epitelový nádor s intraepiteliálním růstem, časem přecházející v destruktivně rostoucí tumor, který může metastazovat lymfatickou cestou. Vyskytuje se jako nejčastější maligní tumor na přechodu kůže a sliznic. Klinicky je spinaliom charakterizován jako nenápadná papula a později až větší tuhé infiltrované hyperkeratotické ložisko s nerovným povrchem, v centru s ulcerací (obrázek 5). Diferenciálně diagnosticky pomýšlíme na AK, keratoakantom, seboroickou veruku, vulgární veruku, Bowenovu dermatózu, bazaliom, ale i amelanotický melanom. Na rozdíl od bazaliomu je diagnóza dlaždicobuněčného karcinomu potvrzena, vzhledem k méně typickému klinickému obrazu, hlavně histologickým nálezem.

Obrázek 1. Nodulární bazaliom obličeje



Obrázek 2. Nodulární bazaliom nosu



Obrázek 3. Superficiální bazaliom ramene



Obrázek 4. Ulcerující bazaliom



Obrázek 5. Spinocelulární karcinom



Obrázek 6. Spinaliom rtu**Obrázek 7.** Spinaliom penisu**Obrázek 8.** Keratosis solaris na temeni hlavy

Zvláštní formy můžeme zaznamenat v lokalizaci na rtu (obrázek 6), penisu (obrázek 7) nebo jazyku. Spinaliom rtu vychází zpravidla z prekancerózní leukoplakie nebo cheilitidy. Spinaliom vulvy může být spojen s onemocněním lichen sclerosus et atrophicus (9). Jako in situ forma se označuje Bowenova dermatóza, což je klinicky solitární ostře ohraničené růžové až jasně červené ložisko se šupením, podobající se superficiálnímu bazaliomu, lupénce nebo ekzému. Obdobné projevy na penisu, vulvě nebo v anální oblasti označujeme jako Queyratova erytroplazie. Vzhledem k lokalizaci je klinický obraz modifikován. Jde o ostře ohraničená sytě červená ložiska, hladkého vzhledu s náznakem exsudace. Má tendenci přecházet v invazivní karcinom. Dalším onemocněním v oblasti zevního genitálu, které je dáváno do souvislosti s infekcí HPV typ 16, je bowenoidní papulóza. Projevu je se jako jedna nebo většinou více rychle ros-

toucích, vyvýšených červenohnědých papul do velikosti 1 cm. Vzácně může progredovat do invazivního spinaliomu.

Aktinická keratóza

AK patří podle klasické klasifikace mezi prekancerózní stavy s nízkým rizikem vývoje ve spinaliom. Vyskytuje se u lidí se světlým fototypem kůže na místech chronicky vystavovaných slunečnímu záření, tzn. čelo, spánková oblast, temeno hlavy u mužů s androgenní alopecií, boltce, nos a hřbety rukou. Klinicky jsou ložiska AK lépe palpovatelná než viditelná. Mají často drsný povrch, ostře ohraničení a zbarvení osciluje od barvy okolní kůže přes narůžovělou, jasně červenou až po hnědavou barvu (obrázek 8). V důsledku hyperproliferace se může u některých klinických forem AK během let vyvinout pevně lpící masivní rohovinová vrstva, která se označuje jako cornu cutaneum. Dalšími klinickými formami jsou AK keratotická, atrofická, verukózní pigmentovaná nebo lichenoidní. Jsou popsány přechody mezi jednotlivými typy (11). Zvláštní formu AK představuje aktinická cheilitida, která je charakteristická difúzním postižením červeně dolního rtu s atrofií, bělavým olupováním až tvorbou erozí a ragád. Klinicky je těžko odlišitelná od incipientního spinaliomu (10).

Diagnóza AK je založena na klinickém obrazu, histopatologické vyšetření provádíme u nejasné klinické charakteristiky nebo u nestandardních léčebných postupů. Podobně jako u klinického nálezu lze i histopatologicky rozlišit několik forem a použít i tzv. „grading“ (12). V literatuře v souvislosti s touto problematikou je publikována řada názorů (12, 13). Základní histologickou otázkou nadále zůstává, kdy je léze hodnocena ještě jako aktinická keratóza nebo již jako spinocelulární karcinom.

Terapie

Terapeutické možnosti léčby maligních epitelových kožních nádorů jsou odvislé od typu nádoru, pravděpodobnosti recidiv, histologického nálezu, lokalizace, četnosti lézí, věku a celkového stavu pacienta. Současné obvyklé možnosti léčby jsou chirurgická excize, kryoterapie, kyretáž s nebo bez elektrokoagulace. Vedle chirurgické léčby je v klinické praxi nejvíce používaná kryoterapie tekutým dusíkem, a to buď kryokauterem, nebo kryosprejem. Je to jednoduchá, rychlá a účinná metoda léčení aktinických keratomů a bazaliomů. Terapie radiačním zářením je převážně indikovaná u inoperabilních rozsáhlých exulcerovaných tumorů. Další možnost představuje fotodynamická terapie

ve specializovaných dermatovenerologických centrech a dále léčba topickým imunomodulátorem imiquimodem, 5-fluorouracilem nebo nesteroidními antiflogistiky (Diclofenac v gelu kyseliny hyaluronové). Poslední dva z výše uvedených nejsou v České republice t. č. k dispozici. Výhodou léčby imiquimodem je možnost domácí aplikace (14).

Závěr

Maligní kožní epitelové nádory patří k nejčastějším tumorům lidské populace. Jejich incidence stále roste. Ačkoliv svou povahou obvykle nepatří mezi život ohrožující malignity, jako například melanom, mohou být příčinou závažných kožních změn. Nové poznatky molekulárně genetické podstaty mohou pomoci v prevenci jejich vzniku a přispět k úspěšnosti jejich terapie.

Literatura

1. Pfister H. HPV und Neoplasien der Haut. Hautarzt 2008; 59: 26–30.
2. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and non-melanoma skin cancer – the role of sunlight. Adv Exp Med Biol 2008; 624: 89–103.
3. Einspahr JG, Alberts DS, Warneke JA, Bozzo P, Basye J, Grogan TM, et al. Relationship of p53 mutations to epidermal cell proliferation and apoptosis in human UV-induced skin carcinogenesis. Neoplasia 1999; 1(5): 468–475.
4. Tsao H. Genetics of nonmelanoma skin cancer. Arch Dermatol 2001; 137: 1486–1492.
5. Gailani MR, Stahle-Backdahl M, Leffell DJ, et al. The role of the human homologue of Drosophila patched in sporadic basal cell carcinomas. Nat Genet 1996; 14: 78–88.
6. Dlugosz A, Merlino G, Yuspa SH. Progress in cutaneous cancer research J Invest Dermatol 2002; Symp Proc 7: 17–26.
7. Mortier L, Marchetti P, Delaporte E, et al. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma of the skin correlates with deletion of the 9p21 region encoding the p16 (INK4a) tumor suppressor. Cancer Lett 2002; 176: 205–214.
8. Williams JA, Guichet OM, Zaharian BI, et al. Identification of a small molecule inhibitor of the hedgehog signaling pathway: effects on basal cell carcinoma-like lesions. Proc Natl. Acad. Sci USA 2003; 100: 4616–4621.
9. Štokr J, et al. Dermatovenerologie. Karolinum: Galén, 2008: 388–392.
10. Miller SJ, Moresi JM. Actinic keratosis, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rappini RP, eds. Dermatology. London: Mosby, 2003: 1677–1696.
11. Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratoses. Eu J Dermatol 2006; 16(6): 599–606.
12. Weedon D. Tumors in the epidermis. In: Weedon D, eds. Skin pathology. Churchill Livingstone, 3. vydání, 2010: 667–708.
13. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma („actinic keratosis“). J Am Acad Dermatol 2000; 42(5): 11–17.
14. Lysa B, Tartler U, Wolf R, et al. Gene expression in actinic keratoses: pharmacological modulation by Imiquimod. Br J Dermatol 2004; 151(6): 1150–1159.

MUDr. Barbora Divišová, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň
Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
divisovab@fnplzen.cz