

KARCINOM KOŽE

B. Jančar

Incidenca kožnega karcinoma v Sloveniji je pri moških 7% (ca 200 na leto) in pri ženskah 9% (ca 260 na leto).

Najpomembnejši vzročni dejavnik za nastanek kožnega karcinoma je UV-sevanje sonca, predvsem tisti del z valovno dolžo 280 do 320 nm(UV-B).

Sevanje povzroča tako lokalne kot sistemske učinke. Med lokalnimi učinki so pomembne zlasti spremembe v molekuli DNA (tvorba piridinskih dimerov), ki vodijo do maligne preobrazbe keratinocitov.

Lokalno obsevanje povzroči tudi sistemske spremembe, in sicer supresijo imunskega sistema, kar omogoča, da se tumorji na koži sploh lahko razvijejo. UV sevanje sproži tudi mutacije na p53 tumorsko supresorskih genih, kar je tudi eden od dejavnikov, ki omogočijo razvoj kožnega karcinoma.

Pomen okvare imunskega sistema je še posebej razviden pri bolezni "Xeroderma pigmentosum", pri kateri je okvarjen sistem za odpravljanje napak na DNA, ki jih povzroči UV sevanje ("repair" sistem). Pri teh bolnikih se kožni karcinomi razvijejo zelo zgodaj in na številnih mestih.

Ker je za nastanek raka potrebno dolgoletno izpostavljanje soncu je razumljivo, da se ta pojavlja v pretežno v starosti. Incidenca kožnega karcinoma, ki je redek pred 50 letom, nato strmo raste z vsakim desetletjem.

Na koži, ki je izpostavljena soncu (običajno so to obraz in roke), se postopno pokažejo številne rjavkaste in sivkaste lise, koža se stanjša in postane suha. Na tej osnovi se razvijejo hrapave, rdečkaste lehe iz katerih se pogosto razvije karcinom. Takšne spremembe, ki jih imenujemo solarna keratoza upoštevamo kot prekancerozo. Nagnjenost posameznika za nastanek kožnega raka je odvisna od barve polti. Svetlopolti, svetlolasi in modrooki ljudje so bolj občutljivi, kot tisti s temnejšo poltjo, zato je karcinom kože pri rasah s pigmentirano kožo redek.

Ilustracija tega je večja incidenca kožnega karcinoma pri belcih v Avstraliji kot v Angliji (enak tip kože pri belcih, toda različna intenzivnost sevanja), ter večja pri afriških albinih kot pri temnopoltih prebivalcih Afrike (enaka izpostavljenost, vendar različen tip kože). Na splošno so genetični dejavniki pri nastanku raka na koži dokaj pomembni, kar dokazuje povečana incidenca pri avtosomno recesivnih obolenjih, kot so že omenjena Xeroderma pigmentosum, albinizem, fenilketonurija ter epidermoplasia verruciformis. Vsi drugi znani vzročni dejavniki so danes manj pomembni, ker je njihovo delovanje znano in jih skušamo omejiti z zaščitnimi ukrepi.

Med kemičnimi karcinogeni so najbolj znani: saje, katran, antracen, arzen, različna mineralna olja, psoralen idr.

Od znanih dejavnikov, ki povzročajo karcinom na koži so največ proučevali ionizirajoče sevanje. Rak tega izvora je danes redek, zaradi poznavanja tveganja in zaščite. T. i. rentgenska roka s suho, atrofično kožo, brez dlak, s teleangiektazijami in lisastimi predeli hipo- in hiperpigmentacije je preteklost, ki jo najdemo samo v knjigah. Virus papiloma je bil izoliran iz premalignih sprememb in nekaterih kožnih tumorjev. Pri avtosomno recesivni boleznii epidermoplazija verucciformis najdemo virus papiloma (predvsem tip 5 in 8)v bradavicah, ki kasneje maligno degenerirajo.

V predelu kroničnih vnetij in razjed se lahko razvije karcinom (opekline, hipostatični ulkusi, kronični osteomielitis, koža prizadeta zaradi lupusa eritematodesa, Kangri ulkus.).

Pri bolnikih, katerih imunski sistem je zavrt, se kožni rak pogosteje razvije (bolnikih po transplantaciji organov, na citostatskem zdravljenju, bolniki z AIDS-om) Incidenca kožnega raka je višja tudi pri bolnikih z limfomi, levkemijami in mielomom. Klinični potek teh rakov je pogosto agresivnejši kot običajno, pojavljajo se lahko v več neodvisnih lezijah.

Klasifikacija TNM (UICC, 4 verzija, 1987) je veljavna samo za kožni karcinom. Tumor ocenjujemo samo s kliničnim pregledom.

Kategorije so:

TX-primarnega tumorja ne moremo oceniti

TO-ni primarnega tumorja

Tis-karcinom in situ

T1-tumor velikosti največ 2 cm

T2-tumor meri več kot 2 cm a ne več kot 5 cm

T3-tumor meri v največjem premeru več kot 5 cm

T4-tumor prerašča kožo in sega v sosednja tkiva n. pr. v mišico, hrustanec, kost.

Metastaze v regionalnih bezgavkah, ki so za posamezne lokalizacije podrobno opisane so ocenjene takole :

NX-regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti

N1 v regionalnih bezgavkah ni zasevkov

N2 v regionalnih bezgavkah so prisotni zaseški

Histološko ločimo dve vrsti kožnega karcinoma, bazaliom in ploščatocelični karcinom. Oba nastaneta iz keratinocitov.

Bazaliom ali basocelularni karcinom je najpogostnejši med vsemi kožnimi raki (70 do 90%). Običajno nastane po 40 letu starosti. V 85% se razvije na koži, ki je izpostavljena soncu, torej na obrazu, predvsem na zgornjih dveh tretjinah oz. nad črto, ki spaja ušesno mečico z ustnim kotom (čelo, nos, nazolabialni gubi, notranji očesni koti, veke, lica, senca, uhlji) ter na hrbtišču rok; najdemo ga tudi na vratu, redkeje se pojavlja na pokritih delih. Na dlaneh in podplatih se razvije izjemno redko, ponavadi v sklopu sistemskega obolenja, ki prizadene številne organe v okviru prirojene okvare (sindrom basocelularnega nevusa). Na sluznicah se ne pojavlja.

Klinična slika bazalioma je zelo pestra, diferencialno diagnostične možnosti so številne. Najpogosteje se začne kot gladka majhna zatrdlina, v kateri nastane značilna osrednja vgreznina, ki jo obkroža prosojen ali biserno svetleč, dvignjen rob. Pogosto vidimo v zatrdlini ali ob njej teleangiektatične žilice. Pomemben anamnestičen podatek so pogoste krvavitve, še bolj pa izmenično nastajanje razjede, ki se zaceli s krasto; ta čez čas odpade, pod njo pa zopet ostane razjeda. Sprememba počasi raste, velikost se podvoji vsakih 6 do 12 mesecev, tako da pri zanemarjenih primerih lahko preraste velike površine. Rast je invazivna in presega anatomske meje organov, zato infiltracija v kost ni redka. To obliko imenujemo nodularno-ulcerozni bazaliom. Diferencialno diagnostično so pomembne predvsem seboroična keratoza, ter rosacea in sarkoidoza. Pri sklerozirajoči obliki bazalioma ostane koža le malo spremenjena, vidna je le brazgotini podobna plitva sprememba, pod njo pa je tipljiva globoka čvrsta infiltracija, ki je nejasno zamejena proti okolici. Bazaliom je lahko tudi pigmentiran, včasih neenakomerno, zato je mogoča zamenjava z malignim melanomom. Tak bazaliom ni nič bolj agresiven kot nepigmentirane vrste. Na pokriti koži se pojavlja tudi kot jasno omejen eritematozen plak z rahlo dvignjenimi robovi, ki je močno podoben tistemu pri luskavici. Bazaliom metastazira izjemno redko.

Ploščatocelični ali spinocelularni (planocelularni) karcinom je veliko redkejši od bazalioma, predstavlja le 10 do 20% vseh karcinomov kože. Nastane predvsem na spodnji tretjini obraza, pogosto na spodnji ustnici, zlasti na mestih kroničnega draženja (pipa, kariozen zob), za uhljem in na njem ter tudi na pokritih delih telesa (brazgotine po opeklinah, levkoplakije). Nastane tudi na sluznicah, saj je najpogostejši rak v ustni votlini, žrelu in grlu.

Klinično je lahko zelo podoben bazaliomu, zato ga ločimo le po histološki sliki. Raste lahko, kot eksofitičen, gomoljast tumor, delno prekrit z luskami, ki rad hitro zakrvavi, ali pa kot infiltrativen tumor, ki tvori globoke razjede, katerih robovi niso dvignjeni. Ploščatocelični karcinom se dostikrat razvije tudi na korenu kožnega roga (cornu cutaneum).

Pomembna razlika je v tem, da zaseva tako v področne bezgavke kot v oddaljene organe. Verjetnost zasevanja raste z velikostjo tumorja in s časom njegove prisotnosti ter je obratno sorazmerna s histološko diferenciacijo (manj diferencirani tumorji zasevajo prej).

Razlikovanje kožnega karcinoma od drugih sprememb na koži je včasih težavno, zato je vedno potrebna histološka ali citološka potrditev klinične diagnoze.

Pred pojavom punkcije s tanko iglo je bil diagnostični kirurški poseg obenem tudi že terapevtski, če je bil tumor izrezan v celoti. V zadnjih letih punkcija s tanko iglo skoraj prevladuje, ker je enostavna, skoraj brez kontraindikacij ter zelo zanesljiva pri razlikovanju benignih ali malignih sprememb.

Med premalignimi spremembami, med katere štejemo predvsem solarno keratozo so pogostejše še mb. Bowen, cornu cutaneum, keratoakantom. Za bazaliom ni znana njegova predstopnja, za ploščatocelični karcinom pa je to mb. Bowen ali planocelularni karcinom in situ in že opisana solarna keratoza.

Sprememba pri mb. Bowen je ostro omejena rdečkasta lisa, podobna ekcemu ali luskavici. Mnenje, da je to kožna manifestacija sistemskega malignoma, je sedaj ovrženo. Keratoakantom je klinično pa tudi histološko težko ločiti od karcinoma. Razvije se iz rdeče kupolaste papule v kateri je vidna centralna nekroza. Ker nekateri keratoakantomi rastejo agresivno in celo zasevajo, jih zdravimo kot karcinome.

V kožo lahko zaseva tudi katerikoli karcinom drugod v telesu. Tako ima približno 3% bolnikov z rakom tudi kožno zasevko, ki nimajo posebnih značilnosti, po katerih bi jih prepoznali, najpogosteje so tipljivi kot podkožne zatrdline.

Zdravljenje bazalioma je samo lokalno, pri ploščatoceličnem karcinomu pa moramo upoštevati možnost metastaziranja.

Načinov zdravljenja je več, glasna sta kirurško in obsevalno zdravljenje. Obe metodi sta enako dobri, delež ozdravitev je pri obeh 90-95%.

Prednost kirurškega zdravljenja je v tem, da je poseg enkrat, večinoma v lokalni anesteziji ter s histološko potrditvijo diagnoze ter kontrolo robov in dna ekscizije. Pri recidivi je možen ponoven poseg. Ker je pri eksciziji potreben varnostni rob, je pogosto že pri majhnem tumorju na kritičnem mestu, n. pr. na nosu, trepalnici ali ustnici, estetski izgled bolnika po operaciji slabši. Približno 50% bazaliomov, ki niso bili izrezani v zdravo se ponovi. Pri tumorju, ki je metastaziral v področne bezgavke, je metoda izbora ekscizija tumorja in odstranitev področnih bezgavk. Če so v področnih bezgavkah že zasevki je pogosto potrebno pooperativno obsevanje, ki je nujno če je maligna rašča prešla skozi ovojnico bezgav v okolno tkivo.

Zdravljenje z obsevanjem traja dalj časa, od 3 do 12 dni, odvisno od velikosti, lege in debeline tumorja. Bolnik mora zato priti na obsevanje večkrat, kar je lahko zlasti pri starejših bolnikih razlog, da raje izberejo kirurško zdravljenje. Pri dobro izvedenem obsevanju karcinoma kože, tumor razpade in izgine, hiperpigmentiran predel, ki kaže obseg obsevalnega polja zbledi po nekaj mesecih, tako, da po letu ali več sploh ne moremo najti sledi tumorja ali posledic zdravljenja. To je tudi najvažnejša prednost obsevanja, saj se izgled organa ne spremeni, funkcija ostane nespremenjena, tumor izgine skoraj brez sledu. Pri tumorjih, ki so s svojo invazivno rastjo uničili del organa, seveda ostane defekt, ki pa je pogosto presenetljivo majhen v primerjavi z izgledom in obsegom tumorja pred zdravljenjem.

Radioterapija ima zato prednost pri:

- zelo starih bolnikih
- velikih tumorjih
- v vseh primerih kjer bi ekscizija povzročila estetsko ali funkcionalno pohabo bolnika (značilen primer je karcinom v notranjem očesnem kotu)
- pri nepopolni odstranitvi tumorja
- pri recidivih po kirurškem posegu

Lokalna kemoterapija v obliki mazila s 5-FU se uporablja pri površinskih, ponavljajočih se tumorjih, ki se pojavljajo na več mestih, pri starejših bolnikih.

Tudi imunoterapija je le redko indicirana, objavljenih pa je več poročil o zelo uspešnem zdravljenju bazaliomov z interferonom.

Druge, manj uporabljane vrste zdravljenja so še Mohsova kirurgija, kriokirurgija, kiretaža in elektrodisekcija, primerne so predvsem za površinske, manjše tumorje. Najbolj pomembno je, da je prva terapija uspešna, saj se sicer lahko ozdravljivi kožni karcinom kože ob ponovitvi spremeni v resen problem.

Preventiva kožnega raka postaja vedno bolj pomembna ker se atmosferski pogoji poslabšujejo (fotosmog) in zato incidenca tega raka raste. Pomen ozonske luknje je še sporen, vsekakor pa bo minilo nekaj desetletij preden bomo lahko ocenili pomen stanjšane ozonske plasti.

Osnovni preventivni ukrep je zaščita kože pred soncem, tako z oblačili in pokrivali kot z zaščitnimi mazili.

Pomen zaščitnih mazil je potrdila avstralska študija, s katero je bilo dokazano, da redna uporaba mazil z visokim zaščitnim faktorjem, že po nekaj mesecih povzroči remisijo obstoječih solarnih keratoz in prepreči nastanek novih (NEJM 1993;329). V več kliničnih študijah je bilo potrjeno, da derivati vitamina A, retinoidi, preprečujejo nastanek karcinomov iz prekancerov (levkoplakij v ustni votlini) ter zavirajo učinek karcinogenov na sluznici dihalnega trakta in kože. Po analogiji so s klinično študijo preizkusili retinoidno kislino. Študija je pokazala da je eden od znakov fotopoškodbe kože pri človeku močno zmanjšana tvorba kolagena 1. (Pri ljudeh je v koži cca. 85% kolagena 1 ter le 10% kolagena 3). Lokalna uporaba retinoidne kisline v mazilu je pokazala, da se je zmanjšala razgradnja ter povečala tudi sinteza kolagena. Derivati vitamina A bi torej lahko bili uporabni za kemopreventivo poškodb, ki jih povzroča pretirano sončenje.

Literatura

1. Schwartz R. A.: Skin cancer (Springer Verlag)
2. Tahery D. P., Moy R. L. J. Dermatol Surg Oncol 1992;18: 584-586
3. Lancet, 1989
4. Monographs of National Cancer Institute 19, 1992
5. Brit J Radiology supplement No.19
6. Annals of Oncology 3:513-526, 1992
7. Journal of the National Cancer Institute
Vol 84, No. 4, February 19, 1992
Vol 82, No 17, September 5, 1990
8. J Dermatol Surg Oncol 1992;18:571-576 M. K. Silverman et al
9. Medecine Vol 66, No 2 Nevroid Basal-Cell Carcinoma Syndrome
10. Principles and Practice of Radiation Oncology edited by
Perez C.A., Brady L.W.
11. Acta Radiologica Therapy Physics Biology Vol 8 (1969)
12. Cancer Principles and Practice of Oncology ed. De Vita V. T., Helmann S.,
Rosenberg S.A.
13. New England Journal of Medecine, 1993; Vol 329.