

HISTOPATOLOŠKE ZNAČILNOSTI MALIGNIH EPITELIJSKIH TUMORJEV KOŽE

Matej Bračko

Maligni epitelijski tumorji so raznolika skupina neoplazem. Med seboj se razlikujejo po klinični in histološki sliki ter malignosti, še bolj po pogostnosti. Medtem ko se z bazalnoceličnim in skvamoznim karcinomom patolog srečuje skoraj vsak dan, so nekateri tumorji kožnih adneksov tako redki, da jih niti marsikateri dermatopatolog nikoli ne sreča. S pričujočim prispevkom želimo podati kratek pregled malignih kožnih tumorjev epitelijskega porekla in obenem opozoriti predvsem na diagnostične in diferencialno diagnostične težave, s katerimi se na tem področju pogosto srečujeta tako klinik kot patolog.

Bazalnocelični karcinom

Bazalnocelični karcinom, ki je najpogostnejši kožni rak pri človeku, patologu običajno ne povzroča težav v diagnostiki, čeprav obstajajo številne histološke različice (solidni, cistični, adenoidni, keratotični, folikularni, superficialni, morfeični, infiltrativni in mikronodularni tip). Bazalnocelični karcinomi lahko kažejo določeno stopnjo folikularne ali sebacealne, redkeje tudi ekrine ali apokrine diferenciacije, ki pa ne vpliva na njihov klinični potek. Za klinika je za načrtovanje zdravljenja verjetno najpomembnejši podatek o načinu rasti, po čemer lahko bazalnocelične karcinome razdelimo na dve skupini, in sicer na take s cirkumskriptnim ali difuznim vzorcem rasti. Za slednje, med katere spadata poleg morfeičnega še infiltrativni in mikronodularni tip, je značilno horizontalno širjenje v obliki na široko razmaknjenih epitelijskih tračkov in otočkov, zato je njihovo razširjenost klinično težko oceniti. Tudi mikroskopska ocena radikalnosti odstranitve je lahko pogosto napačna, posledica pa so pogostni recidivi. Podoben problem opažamo pri superficialnem bazalnoceličnem karcinomu. V dvodimenzionalnem histološkem preparatu imamo vtis, da gre za multicentričen tumor z multiplimi fokusi, ki izhajajo iz epidermisa, medtem ko novejša študije s serijskimi rezi in računalniško tridimenzionalno rekonstrukcijo dokazujejo, da gre za unicentrično lezijo z nenavadnim mrežastim načinom rasti.

Bazalnocelični karcinom je tumor, ki se praviloma pojavlja pri starejših odraslih, običajno kot solitarna lezija; pri približno 40 % bolnikov pa se v desetih letih pojavi še eden ali več novih bazaliomov. Multipli bazaliomi so sestavni del nekaterih redkih sindromov, od katerih velja omeniti sindrom nevidnega bazalnoceličnega epitelioma ali Gorlinovo bolezen. To je avtosomno dominantno dedno obolenje z nizko penetranco, za katero so poleg številnih bazaliomov značilne multiple lezije skeleta in centralnega živčevja (odontogene ciste čeljusti, skolioza, anomalije reber, kalcifikacija možganskega falksa, včasih tudi mentalna retardacija in razni maligni

tumorji). Histološko se bazaliomi v sklopu teh sindromov ne razlikujejo od običajnih; nanje moramo posumiti, če ugotovimo multiple bazaliome pri mlajših osebah.

Včasih je bazalnocelični karcinom močno pigmentiran, zato ga lahko neizkušeni klinik, podobno kot pigmentirano seboroično keratozo ali pigmentirano solarno keratozo, neredko zamenja za maligni melanom. Na srečo histološko razlikovanje med temi lezijami običajno ni problematično.

Ploščatocelični (skvamozni) karcinom

Ploščatocelični ali skvamozni karcinom, drugi najpogostnejši malignom kože, histološko označuje proliferacija atipičnih keratinocitov, ki se pri invazivni obliki iz epidermisa širijo v dermis. Če je proces omejen le na epidermis in zajema njegovo celotno debelino, govorimo o intraepitelijskem ali in situ karcinomu (Bowenova kožna bolezen, Queyratova eritroplazija glansa), medtem ko pri solarni ali aktinični keratozi zajemajo neoplastične spremembe le del debeline epidermisa. Jasno je, da histološko razlikovanje med temi tremi lezijami iz pičlega in plitvega biopsijskega vzorca, v katerem je včasih zajet le epidermis, ni možno. Tega problema se mora klinik zavedati, zato mora, ko je klinični vtis sumljiv za infiltrativni karcinom, histološki izvid pa pokaže le intraepitelijsko lezijo, biopsijo ponoviti.

Stopnja diferenciacije oziroma malignosti, ki jo določamo histološko glede na obilnost keratinizacije in atipij oziroma anaplazijo celic, je pri skvamoznem karcinomu le eden (verjetno manj pomemben) izmed faktorjev, ki določajo njegov biološki potencial. Nagnjenost k metastaziranju je pri skvamoznem karcinomu, ki se razvije v območju kroničnega radiodermatitisa, v osteomieličnih sinusih ali v brazgotinah po opeklini, bistveno večja kot pri skvamoznem karcinomu, ki se razvije na soncu izpostavljeni koži, čeprav med njimi ni razlike v histološki sliki ali stopnji diferenciacije. Prav tako pogosteje metastazirajo skvamozni karcinomi, ki vzniknejo v neporaščenih mukokutanih predelih (ustnice, penis, vulva, perianalni predel).

Med redke različice skvamoznega karcinoma, ki so pomembne predvsem zato, ker histološko spominjajo na druge vrste malignih tumorjev, uvrščamo vretenastocelični, adenoidni in adenoskvamozni karcinom.

Vretenastocelični skvamozni karcinom je svetlobnomikroskopsko težko ločiti od atipičnega fibroksantoma, vretenastoceličnega malignega melanoma ali leiomiosarkoma. V diferencialni diagnostiki včasih pomaga najdba tipičnih območij običajnega invazivnega ali intraepidermalnega skvamoznega karcinoma, pogosto pa se je treba zateči k imunohistokemiji ali elektronski mikroskopiji, ki pri večini razkrijeta pravo naravo tumorja.

Za adenoidni ali akantolitični skvamozni karcinom je značilna tvorba psevdoglandularnih prostorov, ki nastanejo kot posledica diskeratoze in akantolize neoplastičnih keratinocitov. Mnenja o tem, ali je prognoza te vrste karcinoma slabša kot pri običajnem skvamoznem karcinomu, se razlikujejo. Pomembno je, da ga ne zamenjamo za metastatični

adenokarcinom ali za sicer izjemno redek primarni adenoskvamozni karcinom kože, v katerem so poleg malignih skvamoznih celic prisotne tudi celice, ki tvorijo sluz. Primarni adenoskvamozni kožni karcinomi so praviloma morfološko in biološko visoko maligni tumorji; opisana je tudi nizko maligna oblika, ki po histološki sliki spominja na mukoepidermoidni karcinom žlez slinavk.

Med lezijami, ki prihajajo v poštev v diferencialni diagnozi običajnega skvamoznega karcinoma, je treba omeniti vsaj tri: psevdoepiteliomatozno hiperplazijo, pilarni tumor in keratoakantom.

Psevdoepiteliomatozna hiperplazija je abnormna, navidezno invazivna proliferacija epidermisa, ki jo včasih vidimo v območjih poškodbe, kronične iritacije ali ulkusov; pogosto je povezana z globokimi glivičnimi infekcijami, tuberkulozo in granularnoceličnim tumorjem. Značilna zanjo je proliferacija tankih elongiranih in anastomozirajočih epitelijskih tračkov, ki so pogosto intenzivno vnetno infiltrirani. Razlikovanje od invazivnega skvamoznega karcinoma je včasih zelo težavno, zato v patologiji velja, da je treba biti pri biopsijah, ki kažejo intenzivne vnetne spremembe, z diagnozo invazivnega karcinoma zadržan.

Pilarni tumor ali proliferativna trihilemalna cista je neoplastična različica običajne pilarne ciste in se podobno kot ona pojavlja predvsem na lasišču in v zatilju, kjer lahko doseže precejšnjo velikost. Zaradi znatnih jedrnih atipij jo je mogoče zamenjati s skvamoznim karcinomom, od katerega se loči po pilarnem tipu keratinizacije, pri katerem skvamozni epitelij abruptno prehaja v amorfni keratin.

Keratoakantom je razmeroma pogostna kožna lezija, ki v nekaj tednih zraste v značilno kupolasto tvorbo s centralnim, s keratinom zapoljenim kraterjem, nato pa običajno spontano regredira. Histološko je zaradi celičnih atipij, mitotske aktivnosti, tvorbe roženih biserov in invazivne rasti močno podoben skvamoznemu karcinomu. Od karcinoma ga ločimo predvsem na osnovi značilne zgradbe, zato je bistvenega pomena, da biopsija zajame tako center kot periferijo tumorja; zelo važni za diferencialno diagnozo so tudi klinični podatki o hitri rasti in tipičnem videzu lezije.

Verukozni karcinom

Verukozni karcinom je posebna oblika nizko malignega skvamoznega karcinoma z značilno klinično in histološko sliko. Ta tumor, ki je bil najprej opisan v ustni votlini, se na koži najpogosteje pojavlja v anogenitalnem predelu (gigantski condyloma acuminatum Buschke-Loewenstein) in na podplatu (epithelioma cuniculatum), redkeje tudi na drugih mestih, včasih v povezavi s preeksistentnimi lezijami, npr. kroničnim ulkusom. Verukozni karcinom je počasi rastoča tvorba, ki raste sprva eksofitično, kasneje pa prodira v globino in pri tem uničuje mehka tkiva ali celo kost, skoraj nikoli pa ne zaseva. Histološko je grajen iz dobro diferenciranih keratinocitov, ki ne kažejo izrazitejših atipij in ki v obliki širokih zaobljenih poganjkov

ekspanzivno prodirajo v globino. Razumljivo je, da je za histološko diagnozo verukoznega karcinoma potrebna razmeroma velika in globoka biopsija, saj bo površinski odščip pokazal le hiperkeratozo, parakeratozo in akantozo.

Maligni tumorji kožnih adneksov

Maligni tumorji dlačnega folikla

Tumorji dlačnega folikla se lahko diferencirajo v smeri najrazličnejših folikularnih sestavin, tako da ena izmed dermatopatoloških klasifikacij našteva kar šestindvajset različnih entitet. Le dva od teh tumorjev, oba izredno redka, sta maligna: trihilemalni karcinom in karcinom pilomatriksa, ki je maligna varianta sicer razmeroma pogostnega benignega pilomatriksoma.

Karcinom lojnic

Karcinom lojnic se pojavlja predvsem na vekah, redkeje tudi drugod na koži; tumorji na vekah potekajo običajno bolj agresivno. Histološko gre za lobularno rast, ki jo poleg sebacealnih celic z značilno penasto citoplazmo tvorijo še nediferencirane, včasih tudi skvamozne celice. Sebacealni karcinom je tumor, ki razmeroma pogosto zaseva, zato ga je treba ločiti od veliko manj agresivnega bazalnoceličnega karcinoma s sebacealno diferenciacijo.

Karcinom apokrinih žlez

Karcinom apokrinih žlez najpogosteje zraste v pazduhah in v anogenitalnem predelu. Mikroskopsko gre za dobro, zmerno ali slabo diferenciran adenokarcinom z znaki apokrine diferenciacije, ki jo označujejo celice z obilno eozinofilno citoplazmo s PAS pozitivnimi granuli in dekapitacijsko sekrecijo. V diferencialni diagnozi je treba misliti na zasevek apokrinega karcinoma dojke, pri lokalizaciji v pazduhi pa pomisliti tudi na možnost, da lahko gre za primarni tumor v ektopičnem tkivu dojke.

Karcinomi ekrinih žlez

Karcinome ekrinih žlez razdelimo v dve veliki skupini. Prvo tvorijo t. i. primarni karcinomi, ki nimajo svoje ustrezne benigne različice. Histološka slika nekaterih je dovolj značilna, da tvorijo posebne patološke entitete — to so siringoidni, mucinozni in mikrocistični ekrini karcinom ter agresivni digitalni papilarni adenom oziroma adenokarcinom. Pri običajnem ali klasičnem tipu gre za boljše ali slabše diferenciran adenokarcinom s trabekularnim, tubularnim ali kribriformnim vzorcem rasti, ki se praktično v ničemer ne loči od adenokarcinomov visceralnih organov. Diagnozo primarnega ekrinega adenokarcinoma lahko torej z gotovostjo postavimo šele takrat, ko izključimo metastazni adenokarcinom.

Druga skupina karcinomov ekkrinih žlez so t. i. sekundarni karcinomi, ki nastanejo bodisi z maligno alteracijo benignega ekkrinega tumorja ali pa so maligni že od vsega začetka, vendar njihova zgradba ustreza določenemu tipu benignega adneksalnega tumorja. Sem sodijo maligni ekkrini porom, maligni ekkrini spiradenom, maligni svetlocelični hidradenom in maligni hondroidni siringom.

Razločevanje med malignimi in benignimi adneksalnimi tumorji je zaradi njihove redkosti in nejasnih kriterijev večinoma težavno. Prav tako je težko napovedovati njihov biološki potek na osnovi redkih posameznih prikazov v medicinski literaturi, saj se je treba zavedati, da so bili številni objavljeni prav zaradi nenavadnega in neznačilnega poteka. Zato je pri obravnavi adneksalnih tumorjev najbolje upoštevati naslednje vodilo: kirurg naj skuša odstraniti tumor v celoti in z varnostnim robom, patolog pa naj bo pri svojih napovedih previdno optimističen — zaveda naj se, da bodo adneksalni tumorji z benignim videzom v izjemno redkih primerih potekali maligno, po drugi strani pa bodo imeli tumorji z alarmantno histološko sliko dostikrat razmeroma ugoden potek.

Literatura

- Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Harris MN, Baker D (eds). Cancer of the skin. WB Saunders, Co, Philadelphia, 1991.
- Lever W, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. 7th ed. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1990.
- Rosai J. Ackerman's surgical pathology. 7th ed. CV Mosby Co, St. Louis, 1989.
- Santa Cruz DJ, Leyva WH. Neoplasms of skin. V: Sternberg SS (ed): Diagnostic surgical pathology, Raven Press; New York, 1989.