

MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA MALIGNIH EPITELNIH TUMORJEV KOŽE Z RADIOTERAPIJO

Boris Jančar

Incidenca karcinoma kože v Sloveniji je 8 % od vseh rakov pri moških (približno 200 na leto) ter 10 % pri ženskah (260 na leto). Če k temu prištejemo še približno 30 do 35 ljudi, ki zbole za rakom na ustnici, je to skupaj približno 500 novih bolnikov, vsako leto.

Med vzročnimi dejavniki je najpomembnejše ultravijolično sevanje z žarki valovne dolžine 290 do 320 nm (tip B), ki povzroča tako lokalne kot sistemske spremembe.

Med lokalnimi učinki so pomembne zlasti spremembe v molekuli DNA (tvorba piridinskih dimerov), ki vodijo do maligne preobrazbe keratinocitov.

Lokalno obsevanje povzroča tudi sistemske spremembe, in sicer supresijo imunskega sistema, ki je pogoj, da se tumorji na koži sploh lahko razvijejo. Sevanje okvari Langerhansove celice v koži, zato se pri predstavitvi antigena limfocitom ne aktivira zavrnitvena veja imunskega odgovora, ampak zaviralna (supresorska). Novonastale rakaste celice, ki nosijo z UV-sevanjem inducirane antigene, se tako izognejo uničenju, do katerega sicer pride v imunsko kompetentnem organizmu.

UV-sevanje inducira mutacije na p53 tumorsko-supresorskih genih, kar je tudi eden od dejavnikov, ki omogočijo razvoj kožnih karcinomov.

Pomen okvare imunskega sistema je še posebej razviden pri xerodermi 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.

Dolgotrajno izpostavljanje soncu povzroči po mnogo letih nastanek tanke, suhe, pergamentne kože s številnimi rjavkastimi in sivimi lisami. Na njej se postopno pojavijo rdečkasta, hrapava mesta, ki jih prej otipamo, kot vidimo. Iz njih se razvijejo bradavičaste lehe, kjer lahko nastane karcinom. Takšne spremembe na koži, izpostavljeni soncu, imenujemo solarna ali aktinična keratoza. Termin senilna keratoza ni povsem ustrezen, ker nastanek teh sprememb ni odvisen od starosti, temveč predvsem od izpostavljenosti soncu. Solarna keratoza lahko spontano mine, le zelo majhen del (manj od 1 promila) se pretvori v karcinom. Ta je bil nekoč znan kot rak kmetovalcev in mornarjev.

Genetični dejavniki so tisti, ki določajo občutljivost posameznika. Množina pigmenta v koži je zaščita pred UV-sevanjem. Bela rasa je posebej občutljiva za delovanje UV-sevanja, zlasti ljudje s svetlo kožo, svetlimi lasmi in modrimi očmi. Pri temnopoltih je incidenca kožnega raka dosti manjša, pri malo pigmentiranih rasah (Azijci, Polinezijci) pa je incidenca med obema.

Ilustracija tega je večja incidenca kožnega karcinoma: pri belcih v Avstraliji kot v Angliji (isti tip kože pri belcih, toda na različni intenzivnosti sončnega sevanja) ter pri afriških albinih (enaka izpostavljenost, vendar različen tip kože).

Nasploh so genetični dejavniki pomembni pri nastanku raka na koži, 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 omejeno zaradi zaščitnih ukrepov.

Med kemičnimi karcinogeni so najbolj znani: saje, katran, antracen, arzen, različna mineralna olja in drugi ogljikovi vodiki, psoralen itd.

Ionizirajoče sevanje je znan dejavnik, ki povzroča karcinom na koži. Ta je danes redek zaradi poznavanja tveganja in zaščite. Obsevanje kože zaradi benignih sprememb je povsem opuščeno. T. i. rentgenska roka s suho, atrofično kožo, brez dlak, s teleangiiektazijami 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 bolezni epidermoplazija verucciformis najdemo virus papiloma (predvsem tip 5 in 8) v bradavicah, ki nato maligno degenerirajo.

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

Pri bolnikih, katerih imunski sistem je zavrt, se pogosteje razvije rak na koži (razen karcinoma še limfom) pri bolnikih po transplantaciji organov, na citostatski terapiji, bolniki z aidsom).

Incidenca kožnega raka je višja pri bolnikih z limfomi, levkemijami in mielomom.

Klinični potek teh rakov je pogosto agresivnejši kot običajno, pojavljajo se lahko v več neodvisnih lezijah.

Histološko ločimo dve vrsti kožnega karcinoma: bazaliom in skvamozni karcinom. Oba nastaneta iz keratinocitov.

Bazaliom ali bazocelularni karcinom je najpogostnejši med vsemi kožnimi raki (70 do 90 %). Običajno nastane po 40. letu starosti. Pri 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 hrbtišču rok; najdemo ga tudi na vratu, redkeje 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 bazocelularnega 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 anamnestični podatek so pogostne 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.

Spinocelularni (planocelularni) karcinom je veliko redkejši od bazalioma, le 10 do 20 % vseh kožnih karcinomov. Nastane predvsem na spodnji tretjini obraza, pogosto na spodnji ustnici, zlasti na mestih kroničnega draženja (pipa, kariozen zob), za uhljem in na njem, tudi na pokritih delih telesa (brazgotine po opeklinah, levkoplakije).

Nastane tudi na sluznicah, saj je najpogostnejši rak v ustni votlini, na jeziku itd.

Klinično je lahko zelo podoben bazaliomu, zato ga ločimo le histološko. Raste lahko kot eksofitičen, gomoljast tumor, delno prekrit z luskami, ki rahlo hitro zakrvari, ali pa kot infiltrativen tumor, ki tvori globoke razjede, katerih robovi niso dvignjeni.

Planocelularni karcinom se pogosto razvije tudi na korenu kožnega roga (cornu cutaneumu).

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.

Med premalignimi spremembami, med katere štejemo predvsem solarno keratozo, so pogostnejše še mb. Bowen, cornu cutaneum, keratoakantom. Za bazaliom ni znana predstopnja, za skvamozni karcinom pa je to mb. Bowen ali skvamozni karcinom in situ in že opisana solarna keratoza. Sprememba pri mb. Bowenju 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 imajo približno 3% bolnikov z rakom tudi kožne zasevke, ki nimajo posebnih značilnosti, po katerih bi jih prepoznali, najpogosteje so tipljivi kot podkožne zatrdline.

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

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.

T0 — 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 več kot 5 cm v največjem premeru.

T4 — Tumor prerašča kožo in sega v sosednja tkiva npr. v mišico, hrustanec, kost.

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

NX — Regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti.

N1 — V regionalnih bezgavkah ni zasevkov.

N2 — V regionalnih bezgavkah so prisotni zasevki.

Zdravljenje bazalioma je samo lokalno, pri skvamoznem karcinomu pa moramo upoštevati možnost zasevanja.

Terapevtičnih možnosti je več, najpomembnejši sta kirurgija in radioterapija. Obe metodi sta enako dobri, ozdravitev je 90 do 95% po obeh.

Prednost kirurgije je, da je poseg enkratni, obenem pa je možna histološka kontrola robov in dna ekscizije. Ker je pri eksciziji potreben varnostni rob, je pogosto že pri majhnem tumorju na kritičnem mestu (npr. nosu, trepalnici, ustnici) estetski videz po operaciji precej prizadet. Približno 50 % bazaliomov, ki niso bili izrezani v zdravo, se ponovi, ostanek pa verjetno uniči imunski sistem.

Pri tumorju, ki je zaseval v področne bezgavke, je izbirna metoda ekscizija tumorja in odstranitev področnih bezgavk. Če so v področnih bezgavkah že zasevki, je skoraj vedno potrebno pooperativno obsevanje, ki je nujno, če je maligna rašča prehajala skozi ovojnico bezgavk v okolno tkivo. Če operacija ni mogoča, je obsevanje tumorja in bezgavk enako učinkovita alternativa. 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 kirurški poseg.

Pri dobro opravljenem obsevanju kožnega karcinoma, tumor razpade in izgine; hiperpigmentirani predel, ki kaže obseg obsevalnega polja, pa zbledi po nekaj mesecih, zato po letu ali več pogosto sploh ne moremo najti sledi tumorja ali posledic zdravljenja. To je tudi najvažnejša prednost obsevanja, saj se videz organa ne spremeni, tudi funkcija ostane nespremenjena, tumor izgine skoraj brez sledu. O tumorjih, ki so s svojo invazivno rastjo uničili del organa, seveda ostane defekt, ki je pogosto presenetljivo majhen glede na videz in obseg tumorja pred zdravljenjem.

Radioterapija ima zato prednost pri:

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

Druge, manj uporabljane vrste zdravljenja so še Mohsova kirurgija, kriokirurgija, kiretaža in elektrodesikacija, ki so primerne predvsem za manjše, površinske tumorje.

Lokalno kemoterapijo z mazilom 5-FU uporabljamo pri površinskih tumorjih, ki se pojavljajo na več mestih in pri starejših bolnikih.

Imunoterapija je le redko indicirana, vendar obstaja več poročil o uspešnem zdravljenju tako bazalioma kot skvamoznega karcinoma z interferonom intratumorsko.

Tudi lokalno zdravljenje z interleukinom (IL-2) je učinkovito, zlasti uspešno pa v kombinaciji z retinoidi pri invazivnih karcinomih na koži.

Najbolj pomembno je, da je prva terapija uspešna, ker se sicer lahko ozdravljivi kožni karcinom ob recidivu spremeni v resen problem.

Ob naraščajoči incidenci kožnega raka je preventiva vse bolj pomembna. Pomen ozonske luknje je še sporen, vsekakor pa bo minilo desetletje ali dve, preden bomo lahko ocenili pomen stanjšane ozonske plasti.

Osnovni preventivni ukrep je zaščita kože pred soncem z obleko in zaščitnimi mazili.

Napoveduje se tudi možnost kemopreventive, preprečevanje nastanka premalignih sprememb s snovmi, ki zavirajo karcinogenezo.

Več kliničnih študij je potrdilo, da retinoidi, derivati vitamina A, preprečujejo nastanek karcinomov iz prekancerov ter zavirajo učinek karcinogenov na sluznici zgornjega dela prebavno-dihalnega trakta.

Literatura

1. Schwartz RA. Skin cancer (Springer Verlag).
2. Tahery DP, Moy RL. J Dermatol Surg Oncol 1992; 18: 584—586.
3. Lancet, 1989.
4. Monographs National Cancer Institute 19, 1992.
5. Brit J Radiology supplement No 19.
6. Annals of Oncology 3: 513—526, 1992.
7. J of the National Cancer Institute
Vol 84, No 4, February 19, 1992.
Vol 82, No 17, September 5, 1990.
8. M K Silverman et al. J Dermatol Surg Oncol 1992; 18: 517—576.
9. Medecine Vol 66, No 2 Nevoid Basal-Cell Carcinoma Syndrome.
10. Principles and Practice of Radiation Oncology edited by Perez CA, Brady LW.
11. Acta Radiologica Therapy Physics Biology Vol 8 (1969).
12. Cancer Principles and Practice of Oncology ed. De Vita VT, Helmann S., Rosenberg S. A.