

Carcinoma spinocellulare

Carcinoma spinocellulare

Péč, J., Péčová, K. jr., Vorčáková, K., Rajcigelová, T., Minariková, E.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Martine
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: jpec@uniba.sk

Súhrn

Autori uvádzajú stručný pohľad na diagnostiku, etiológiu, patogenézu, liečbu spinocelulárneho karcinómu a jeho vzťah ku infekcii HPV.

Kľúčové slová: carcinoma spinocellulare, etiológia, patogenéza, klinika, liečba

Abstract

The authors provide a brief overview of the diagnosis, etiology, pathogenesis, treatment of squamous cell carcinoma and its relationship to HPV infection.

Key words: carcinoma spinocellulare, etiology, pathogenesis, clinics, treatment

Úvod

Spinocelulárny karcinóm kože (ďalej SCC) je malígna neoplázia vznikajúca zo suprabazálnych keratinocytov epidermis, vo väčšine prípadov z prekancerózných lézií typu aktinickej keratózy resp. m. Bowen (SCC in situ). Spolu s carcinoma basocellulare patria do skupiny nemelanómovej rakoviny kože (NMSC) a sú najčastejšími formami rakoviny v humánnej populácii vôbec. SCC vzniká vo vyššom veku, v poslednom období s dvojnásobným vzostupom počtu prípadov po veku nad 40 rokov, ako to bolo pred 20-timi rokmi. Na vzostupe počtu prípadov SCC sa podieľa expozícia slnku (ultrafialové žiarenie), ozónová diera, ale aj štýl obliekania, nedostatočná fotoprotekcia, časté pobyty pri mori a podobne. Pacienti s SCC v priebehu nasledujúcich 3 – 5 rokov majú zvýšené riziko vzniku ďalších NMSC, ako aj vzniku extrakutánnej rakoviny. SCC je asi dvakrát častejší u mužov ako u žien. Najrizikovejšou skupinou vzniku SCC sú osoby s modrými očami, rusovlasí, s bielou kožou neschopnou po insolácii pigmentovať.

Etiológia a patogenéza

Na vzniku SCC sa podieľa veľa predispozičných faktorov, ako sú lézie prekursorov (aktinické keratózy, m. Bowen, expozícia ultrafialovým lúčom, ionizačné žiarenie, expozícia environmentálnym karcinogénom, herbicidy, insekticidy, arzén, anthralínové deriváty), imunosupresia, jazvy, popáleniny a dlhodobá expozícia vysokým teplotám, chronické jazviace

alebo zápalové dermatózy, vírus ľudského papilómu (HPV), genodermatózy, ako napríklad albinizmus, xeroderma pigmentosum, porokeratosis, epidermolysis dystrophica, epidermodysplasia verruciformis a ďalšie. Na vzniku spinocelulárneho karcinómu dutiny ústnej sa vo vysokej miere podieľajú alkohol, nikotinizmus a infekcia HPV [1, 2].

Aktinické keratózy sú považované za najčastejšie lézie kože s prevalenciou u osôb s bledou kožou. V európskej populácii u osôb vo veku nad 70 rokov je ich výskyt takmer 100 %. Aktinické keratózy sa vyskytujú obyčajne multiplicitne, vo veľkosti nad 2 cm v priemere, na povrchu kryté suchou adherujúcou šupinou neostrých okrajov. Lézie sú erytematózne alebo atrofické, často pigmentové (Obr. 1). Aktinické keratózy sú považované za carcinoma spinocellulare in situ. Najčastejšie sa vyskytujú na miestach kože opakovane exponovaných slnku a nechránených šatami, na perách, spojené s aktinickou cheilitídou, častejšie u mužov (námorníci, farmári). V súvislosti s opakovanými expozíciami slnku sa v súčasnosti zmenil pomer výskytu aktinických keratóz v prospech žien (Obr. 1). Na vzniku aktinických keratóz sa predovšetkým podieľajú ultrafialové lúče UVB (280 – 320 nm), ktoré poškodzujú DNA keratinocytov a suprimujú imunologické mechanizmy kože schopné reparovať DNA. Na etiopatogenéze aktinických keratóz sa však podieľa aj genetická výbava individua, HPV infekcia, ako aj imunosupresia, napríklad po transplantácii obličiek. S odstupom 10 – 20 rokov 5 – 10 % prípadov aktinických keratóz prejde do spinocelulárneho karcinómu [1, 2].

SCC vzniká z normálnych keratinocytov epidermis na základe mutácii bunkovej DNA a génovej nestabilite, čo spôsobuje stratu kontroly rastu postihnutých keratinocytov, ich penetráciu bazálnou membránou a inváziou do okolitého tkaniva. Keratinocyty SCC sa stávajú odolnými na apoptózu (programovaná smrť buniek), ako aj na imunologickú kontrolu. SCC sa spája s viacerými genetickými alteráciami (strata heterozygoty) postihujúce chromozómy 3, 9, 11, 17, regiónov 9p21, 17p13, kde sú lokalizované INK4A a predovšetkým p53 tumor supresor. Apoptóza (predčasná smrť) keratinocytov navodená poškodením bunkovej DNA rôznymi formami žiarenia si vyžaduje prítomnosť p53 tumor supresora predstavujúceho kľúč k ochranným mechanizmom zmeny premalignej lézie na malígnu nádorovú, v našom prípade SCC. Ultrafialovými lúčmi navodené mutácie p53 v bunkách SCC spôsobujú ich odolnosť voči apoptóze [1, 2].

Klinický obraz SCC

SCC predstavuje pevnú keratotickú papulu alebo ložisko s problematicky definovaným okrajom, ktorý môže byť lepšie špecifikovaný u viac hypertrofických lézií, často so zapálenou spodinou mäsovo červenej farby, môže byť aj s pigmentáciou. Progredujúci a invadujúci SCC sa stáva viac infiltrovaný, pevne priliehajúci ku spodine. Povrch SCC často exulceruje. Zväčšené regionálne lymfatické uzliny signalizujú metastázovanie SCC. Až 70 % prípadov SCC je situovaných na hlave a krku, 15 % na horných končatinách [3].

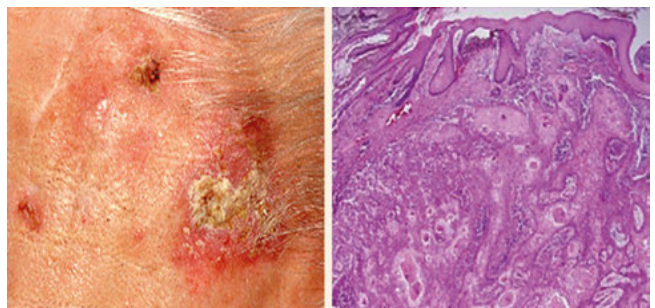
Okrem uvedenej lokalizácie SCC na hlave (Obr. 2), krku, končatinách aj trupe, môžeme podľa ďalšej lokalizácie rozlišovať SCC dutiny ústnej, SCC dolnej pery (Obr. 3), SCC genitoanálnej oblasti, SCC v jazve, keratoacanthoma, verukózný SCC (Obr. 4), a metastázujúci SCC.

HPV infekcia a vznik SCC

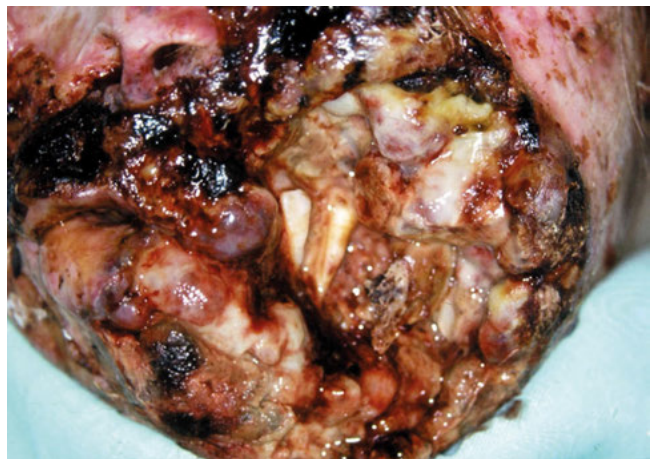
HPV infekcia je striktne limitovaná na bunky epitelu dermis a povrchových slizníc. Vírus infikuje bazálne keratinocyty najčastejšie v mieste mikrotraumatizácie kože, kde následne dochádza k amplifikácii genómu, syntéze proteínov a tvorbe vírusových partikul, ktoré sú viazané na proces diferenciácie keratinocytov. HPV vírusy majú schopnosť inhibovať odpoveď typu 1 interferónu (IFN), protivírusový ochranný mechanizmus prítomný v každej bunke, a vyhnúť sa tak imunitnej odpovedi organizmu. Replikácia genómu HPV sa realizuje v S fáze reprodukčného bunkového cyklu na základe syntézy DNA. Aktivácia bunkového cyklu v diferencovaných keratinocytoch je spustená vírusovými proteínmi E6 a E7 (onkoproteínmi), ktoré inhibujú proteín p53, ktorý je produktom tumorsupresorického génu a členov rodiny retinoblastom vnímajúcich bielkovín pRb (retinoblastoma-susceptibility proteins).



Obr. 1 • Aktinické keratózy tváre



Obr. 2 • SCC tváre a histologický obraz (farbenie hematoxylin-eozín, obj. 20x)



Obr. 3 • Carcinoma spinocellulare dolnej pery

Inhibícia pRb prostredníctvom E7 proteínu aktivuje transkripciu faktoru E2F, indukujúceho expresiu génov pre replikáciu DNA. Pri neregulovanej syntéze DNA v diferencovaných bunkách je zvyčajne aktivovaný gén p53, ktorý indukuje zastavenie bunkového cyklu alebo apoptózu. Inhibícia génu p53 prostredníctvom proteínu E6 tak zabraňuje apoptóze a podporuje kontinuálnu replikáciu DNA a delenie buniek. Tieto mechanizmy sú potenciálne onkogénne, avšak len u HR HPV sa E6 a E7 proteíny viažu a indukujú degradáciu



Obr. 4 • Viacpočetné spino- a bazocelulárne karcinómy u pacientky so xeroderma pigmentosum

p53 a pRb, na rozdiel od LR HPV, kde dochádza len ku väzbe, nie ku degradácii p53 a pRb. Nízkorizikové HPV tak účinkujú najpravdepodobnejšie iba na úrovni dysregulácie bunkového cyklu a prežití infikovaných buniek. Navyše, LR HPV môžu inhibovať apoptózu aj nezávisle od p53 prostredníctvom E6 mediovanej degradácie proapoptotického proteínu Bak.

Všetky spomenuté mechanizmy sa spolupodieľajú na perzistencii HPV v bunkách epitelu, ako aj na možnom vzniku neoplastického procesu.

Diagnostika

Na diagnostiku SCC je nutná biopsia a následné histologické vyšetrenie. Je viacero typov SCC – od dobre diferencovaných až po dediferencované, anaplastické formy SCC. V histologickom obraze SCC sa hodnotia atypické keratinocyty pod bazálnou membránou zasahujúce do dermis a hlbokého podkožia, absencia spojenia nádorových buniek, mitózy, invázia do ciev, ako aj veľa ďalších zmien, ktoré musí posúdiť a vyhodnotiť skúsený patológ. Za vysoko rizikové lézie sa považujú tie, ktoré majú veľkosť 2 cm a viac v priemere, hĺbka invázie je viac ako 4 mm a Clark

IV, V, invázia do kostí, svalov a nervov, neprítomnosť zápalového infiltrátu. Z klinických parametrov je to lokalizácia v jazve, na ušnici a pere, a imunosupresia. SCC okrem invázie do okolitého tkaniva metastázuje najčastejšie do 1 – 3 rokov od diagnostiky predovšetkým do regionálnych lymfatických uzlín, aj s postihnutím kutánnych nervov.

Liečba SCC

Liečba SCC závisí od veľkosti tumoru, možného lymfogénneho metastázovania, recidívy, invázie tumoru a podobne, čo všetko je potrebné špecifikovať vyšetreniami, ako sú napríklad počítačová tomografia, magnetická rezonancia, PET-CT, scintigrafia. Základným liečebným úkonom je chirurgické odstránenie tumoru s následným histologickým vyšetrením, kde je treba zhodnotiť stupeň diferenciácie nádorových buniek, od diferencovaných až anaplastických, okraje excízie, hĺbka penetrácie. Ďalšou možnou liečbou sú laser na báze oxidu uhličitého (CO₂ laser), kryoterapia s aplikáciou tekutého dusíka, tiež intralezionálna aplikácia chemoterapie, fotodynamická liečba, chemoterapia.

V prípadoch SCC in situ je možné aplikovať lokálnu chemoterapiu ako je 5-fluorouracil (aplikuje sa 2x denne 2 – 4 týždne), imiquimod (aplikuje sa 3x týždenne 2 – 4 mesiace). V prípade vysoko rizikových SCC je potrebné nádor operačne riešiť s bezpečnostným lemom. Chirurgická liečba môže byť kombinovaná súčasne podávaním retinoidov, beta-karoténov, interferónu. V prípade lymfogénneho metastázovania sa odporúča sentinelová lymfadenektómia [4].

Záver

U pacientov s diagnostikovaným SCC je vysoké riziko recidívy ochorenia rovnako ako aj vzniku bazocelulárneho karcinómu. Z uvedených dôvodov je potrebné týchto pacientov pravidelne sledovať v intervaloch 3 – 12 mesiacov. Okrem toho je potrebné kompletne vyšetrenie zamerané na prekancerózy SCC vrátane dutiny ústnej, ako aj vylúčenie možných metastáz.

Literatúra

1. Carucci JA, Leffell DJ, Pettersen JS. Basal cell carcinoma. P-1294-1303. In Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolf K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Eighth ed. Mc Graw Hill Medical, New York, 2012; 3061p.
2. Lang PG, Maize Sr JC. Basal cell carcinoma, p.101-132. In Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, Bystrin JC, Marks R. Cancer of the skin. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005; 685p.
3. Minariková E. Vybrané benigne a maligne kožné nádory. 2017; Univerzita Komenského Bratislava, 84s. vysokoškolské skriptá.
4. Grossman D, Leffell DJ. Squamous cell carcinoma 1283-1294 In Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8-th Ed; 2012; Mc Graw Hill: New York, 3076p.