

Bazocelulárny karcinóm, stručný prehľad

Carcinoma basocellulare, short review

Péč, J.¹, Minariková, E.¹, Urbanček, S.², Mažgútová, E.¹

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Dermatovenerologická klinika, Fakultná nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

korešpondencia: jpec@uniba.sk

Súhrn

Autori upozorňujú, že bazocelulárny karcinóm (ďalej BCC) u kaukazskej rasy je najčastejším karcinómom vôbec, s 3 – 10 % výskytom. V patogenéze BCC dôležitú úlohu zohrávajú ultrafialové lúče B spektra (290 – 320 nm). V súčasnosti sa predpokladá, že BCC sú organoidné tumory, pochádzajúce z nezrelých pluripotentných epitelových buniek tvoriacich sa počas života, stimulovaných rôznymi, už uvedenými environmentálnymi faktormi (ultrafialové lúče). Autori ďalej poukazujú na bohaté klinické spektrum BCC, ako aj na skutočnosť, že tento typ nádoru nemetastázuje. Uvádzajú pomerne široké spektrum možností liečby, základnou liečbou BCC je však prevencia fotoprotekciou.

Kľúčové slová: carcinoma basocellulare, epidemiológia, patogenéza, klinické spektrum, liečba

Abstract

The authors point out that basal cell carcinoma (hereinafter BCC) in Caucasians is the most common cancer ever, with an incidence of 3-10%. Ultraviolet rays of the B spectrum (290-320 nm) are especially important in the pathogenesis of BCC. Currently, it is assumed that BCCs are organoid tumors, originating from immature pluripotent epithelial cells formed during life, stimulated by various, already mentioned environmental factors (ultraviolet rays). The authors further point out the rich clinical spectrum of BCC, as well as the fact that this type of tumor does not metastasize. They list a relatively wide range of treatment options, but the basic treatment of BCC is the prevention of photoprotection.

Key words: carcinoma basocellulare, epidemiology, pathogenesis, clinical spectrum, treatment

Epidemiológia

Bazocelulárny karcinóm spolu so spinocelulárnym karcinómom patrí do skupiny nemelanómových nádorov kože tzv. NMSC (Non Melanoma Skin Cancer). U kaukazskej rasy je BCC vôbec najčastejším karcinómom s 3 – 10 %-nou tendenciou nárastu nových prípadov ročne, predovšetkým vo vyšších vekových skupinách (60-ročných a starších), častejšie u mužov ako u žien (1:1 až 4:1 v prospech mužov), čo však závisí od jednotlivých krajín a klimatických pásiem. Signifikantný medziročný nárast BCC je badať predovšetkým v Austrálii (729 prípadov na 100 000 obyvateľov), ale aj v Európe a Spojených štátoch. V poslednom období sa však pozoruje pribúdanie prípadov BCC aj vo vekových skupinách mladších ako 50 rokov veku, v prípadoch ženského pohlavia dokonca vo veku pod 40 rokov veku, dokonca u mladých dospelých. Podstatne (až 19 násobne) častejšie sa vyskytuje o osôb so svetlou, bledou kožou (fototyp I, II), ako v populácii ľudí s tmavou resp. čiernou kožou, ktorých pred vznikom BCC chráni vrodený fotoprotektívny účinok melanínu a v celej epidermis dispergovaných melanozómov. Príkladom sú pacienti

s albinizmom, s častým výskytom BCC v mladom veku s predilekciou na hlave a krku. Rizikovým faktorom vzniku BCC je teda bledý kolorit kože, vlasov (blond), modré oči a po expozícii slnku neschopnosť kože zhnednúť. Pri náraste prípadov BCC dôležitú úlohu zohráva tiež intenzívna insolácia, často spálenie kože až do vezikulózneho štádia, ako aj intermitentná expozícia kože slnku ešte v detskom veku, ale aj profesne (napríklad u farmárov). Najčastejším miestom lokalizácie BCC je nos, nasledujú ostatné časti tváre. Devastačné formy BCC sú najčastejšie lokalizované na hlave a na krku [1].

Patogenéza BCC

V patogenéze BCC zohrávajú dôležitú úlohu ultrafialové lúče B spektra (290 – 320 nm), ktoré indikujú vznik mutácii tumor supresorických génov, najčastejšie tumor supresorický gén p53 cestou poškodenia DNA exponovanej bunky epitelu s následným postihnutím imunitného systému, navodeniu stavu imunitnej tolerancie, v dôsledku čoho dochádza ku vzniku progresívnych genetických alterácií a vzniku

neoplázie. Na základe génovej expresie vzniká klon nádorových buniek odvodených od jednej línie buniek (jedného bunecného typu). V tejto súvislosti sa rozlišujú 3 kategórie génov: proto-onkogény kódujúce proteíny – regulujú proliferáciu a diferenciáciu buniek. Ku ich mutáciám dochádza na základe amplifikácie génov alebo translokácie chromozómov; ďalej tumor supresorické gény – limitujú rast, invazívnosť a iné črty malígnych buniek (pre BCC – PATCHED1 gén); a konečne génové mutátory kódujúce proteíny, ktoré zohrávajú dôležitú úlohu pri integrite génov (význam u xeroderma pigmentosum, Bloomovom syndróme, ataxia teleangiectatica a pod). Najdôležitejšiu úlohu pri karcinogéze BCC zohrávajú mutácie, ktoré aktivujú aberantnú Hedgehog signálnu cestu nachádzajúcu sa na alelách génov PTCH1 a Smoothened (SMO), čoho následkom je nízka produkcia SMO proteínu. Za najčastejšie identifikované mutácie PTCH1 a SMO je zodpovedné poškodenie DNA ultrafialovými lúčmi. Uvedené zmeny najčastejšie vznikajú po dlhej (20 – 50 ročnej) dobe latencie od poškodenia DNA buniek ultrafialovými lúčmi po vznik BCC. V patogenéze BCC ku vzniku mutácii regulačných génov však dochádza aj vplyvom ionizačného žiarenia, po rrtg liečbe, po liečbe kobaltom, ale aj vplyvom ultrafialového žiarenia z iných zdrojov ako zo slnka, napríklad fototerapia UVA kombinovaná s podávaním psoralénov – PUVA pri vyššej dávke ako 2000 J/cm² povrchu kože, ďalej HIV aj HPV infekciou (predovšetkým HPV 16, 18, 31, 33, 35), alkoholizmu, chemických karcinogénov (decht, minerálne oleje, arzén), ako aj pod vplyvom imunosupresie (napríklad pacienti imunosuprimovaní po transplantácii orgánov, predovšetkým obličiek). U pacientov po transplantácii obličiek sa častejšie BCC nachádzajú na trupe a ramenách, menej na tvári a krku, než ako je tomu u pacientov bez imunosupresie. Úloha imunitného systému v patogenéze vzniku BCC za podmienok imunosupresie (lymfóm, leukémia, ale aj už uvedená transplantácia orgánov) však nie je celkom jasná, predpokladajú sa imunitné zmeny regulačných mechanizmov cestou subpopulácií T-lymfocytov, deficitu helperov CD4⁺, a podobne [2].

Na vzniku mnohopočetných BCC sa podieľa aj dedičnosť. Bazocelulárny névus syndróm je ochorenie s množstvom (stovky) BCC karcinómov vzniknutých na báze mutácii tumor supresorového génu tzv. „patched“ PTCH génu lokalizovanom na dlhom ramene 9 chromozómu (9p22). U bazocelulárneho névus syndrómu, okrem už uvedeného množstva BCC je mierne postihnutý intelekt pacientov, diagnostikované sú anomálie skeletu, cysty čeluste, a podobne.

Histogenéza BCC

Pôvod buniek z ktorých BCC vzniká, nie je doteraz celkom jasný. Pôvodne sa predpokladalo, že BCC pochádza z bazálnych buniek epidermis, alebo z bazálnych buniek epidermis a z buniek infundibula a vonkajšej pošvy vlasového folikulu,

z primordiálnych epitelových zárodočných buniek, alebo z pluripotentných epitelových buniek bazálnej vrstvy perzistujúcich počas celého života, tiež z buniek pilosebaceóznej jednotky. V súčasnosti sa predpokladá, že BCC sú organoidné tumory pochádzajúce z nezrelých pluripotentných epitelových buniek tvoriacich sa počas života, stimulovaných rôznymi už uvedenými environmentálnymi faktormi (ultrafialové lúče), u ktorých chýba schopnosť normálnej keratinizácie, ale exprimujú cytokeratíny 5, 14, 15, 17 a 19. Tieto pluripotentné epitelové bunky sa nachádzajú v bazálnej vrstve epidermis a v bazálnych infundibulárnych štruktúrach.

Prečo BCC nemetastázuje alebo metastázuje raritne

Bazocelulárny karcinóm raritne metastázuje v 0,0028 – 0,1 % prípadov najčastejšie lymfogénne cestou regionálnych lymfatických uzlín, ale aj hematogénne, predovšetkým do kostí a pľúc. Predpokladá sa, že BCC je viazaný na svoju stromu, nakoľko v štádiu rastu BCC pribúda stromy a ubúda zápalového infiltrátu. V prípadoch, kde stroma obkružuje bunky BCC, zápalový infiltrát absentuje, v štádiu regresie BCC ubúda stromy a pribúda zápalová infiltrácia tumoru. Bolo tiež pozorované, že transplantované bunky BCC v neprítomnosti stromy sa diferencovali na keratinocyty a postupne zanikali, pričom za podmienok prítomnosti stromy sa diferencovali na bunky BCC a ďalej sa množili. Z tkaniva BCC boli izolované viaceré cytokíny, ktoré majú vplyv na agresivitu nádoru (hlboká invázia, stimulovanie nádorového rastu, supresia imunitných reakcií, angiogéza). Za markery agresivity je možné považovať protilátku proti alfa aktínu hladkého svalu, stromolysin 3, prostaglandín PGF₂, protilátky proti laminínu – IV, protilátky proti adhéznej molekule buniek epidermis desmoplakínu, a iné.

Klinický obraz BCC

Bazocelulárny karcinóm, ako sme uviedli, sa najčastejšie lokalizuje na miestach tela vystavených expozícii slnku, predovšetkým tvár – línia spájajúca ústny kútik so spodným okrajom ucha. Okrem hlavy a krku však BCC môže byť lokalizovaný kdekoľvek na tele – na klinicky normálnej koži bez vývojových prestupňov. Známe sú viaceré klinické subtypy BCC, ako sú iníciaľny BCC, basalioma solidum, basalioma exulcerans (ulcus rodens) basalioma terebrans, superficiálny (multicentrický) BCC kože trupu, pagetoidný, ekzematoidný, BCC s pigmentom, morfeiformný (sklerodermiformný) BCC, cystický BCC, obrovský BCC, BCC so squamóznou metapláziou (bazosquamóznou, alebo metatypický bazaliom zmiešaného typu), BCC s agresívnym (infiltratívnym alebo mikronodulárnym rastom, premalígny fibroepiteliom – Pinkusov, trichotilobasaliom, BCC v jazve. Pre lézie BCC je klinicky charakteristická priehľadnosť, ulcerácia, teleangiektázie, a prítomnosť perličkovania periférnych okrajov nádoru [3].

Klinický obraz BCC je veľmi variabilný, a preto je diagnostika nádoru niekedy problematická. Každú léziu podozrivú z BCC je nutné biopsizovať a histologicky verifikovať. Rovnako ako je známa klinická rôznorodosť BCC, je známa aj histologická variabilita BCC. Histologický obraz BCC je mimoriadne dôležitý pre už spomenutú klasifikáciu BCC (klinickú aj histologickú), pre hodnotenie úspechu liečby, ako aj prognózy ochorenia. Okrem nenahraditeľnej biopsie a histológie BCC, klinický obraz BCC je možné bližšie priblížiť dermatoskopickým a ultrasonografickým vyšetrením nádoru (Obr. 1), konfokálnou laserovou rastrovacou mikroskopiou. Tieto vyšetrenia však v nijakom prípade nenahradzujú biopsiu a histologické vyšetrenie BCC.

Iniciálny BCC

Je charakteristický pomalým rastom, šedobiелou induráciou s teleangiektáziami veľkosti šošovice na povrchu často s drobnou hemoragickou krustou, ktorá sa objavuje vždy na tom istom mieste.

Basalioma solidum

Charakterizuje ho pomalý rast, trvajúci často mesiace až roky. Klinicky sa javí ako uzlík voskovo sklovitej farby, tuhej konzistencie s teleangiektáziami, alebo ako atrofický uzlík s centrálnou jamkou a s typickým perličkovito nadvihnutým okrajom s teleangiektáziami.

Basalioma exulcerans – ulcus rodens

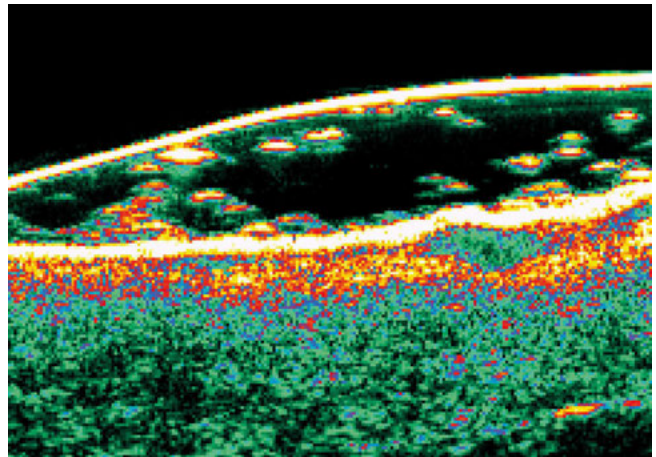
Lokalizovaný je na tvári a v kapilácii. Je nebolesťivý, na povrchu s tvorbou hemoragických krúst. Má tuhý perličkový lem, označovaný ako bazaliomové perly s teleangiektáziami. Progreduje do periférie a na povrchu exulceruje (Obr. 2)

Basalioma terebrans

Bazaliom so sklonom k deštrukcii, vyznačuje sa rastom vo vertikálnej rovine s deštrukciou kože, hlbokého podkožia zasahujúce až k periostu s následnou mutiláciou postihnutého miesta. Exulcerácia povrchu BCC terebrans dosahuje až veľkosť dlane. Povrch exulcerácie tvoria granulácie červenej farby so sklonom ku hemorágiám (Obr. 3). Na periférii sú iba miestami prítomné valy s bazaliomovými perlami. Nahľadaním ciev hlbokého podkožia dochádza ku silným hemorágiám, končiacim letálne z vykrvácania. Nádor nemetastázuje.

Basalioma s pigmentom

Basalioma s pigmentom je pigmentovým variantom solídneho BCC. Nezriedka je nesprávne diagnostikovaný ako malígný melanóm, od ktorého sa dá odlíšiť na periférii s prítomnosťou perličkového lemu s teleangiektáziami (Obr. 4).



Obr. 1 • Ultrasonografia superficiálneho BCC, vysokofrekvenčná 20 MHz sonda



Obr. 2 • Basalioma exulcerans – ulcus rodens, perličkový lem periférie BCC



Obr. 3 • Basalioma terebrans

Sklerodermiformný BCC

Sklerodermiformný BCC je nádor mierne infiltrovaný, vyčnievajúci nad niveau okolitej kože, doskovitej konzistencie, sfarbený do žltá, s teleangiektáziami (Obr. 5). Miestami predilekčnej lokalizácie sklerodermiformného variantu BCC sú nos, čelo a tvár. Pomerne ťažko sa diagnostikuje.

Nodulárny BCC

Nodulárny BCC je najčastejší klinický subtyp BCC. Najčastejšie sa vyskytuje na slnku exponovaných miestach ľudského tela v podobe priehľadných (opacitných) papúl až nodulov, obyčajne s teleangiectáziami elevovanej periférie. Zväčšovaním lézie sa na povrchu môže vytvoriť exulcerácia (nodulo-ulceratívna varianta BCC). Prítomná môže byť aj melanínová pigmentácia, ktorá podľa množstva prítomného pigmentu môže byť nesprávne klasifikovaná ako peha, alebo dokonca malígnym melanóm. Napriek pomalému rastu pri zanedbaných prípadoch môže dosiahnuť veľké rozmery s deštrukciou viečka, nosa alebo ušnice (Obr. 6).



Obr. 6 • Exulcerovaný nodulárny BCC

Syndróm bazocelulárneho névu

Syndróm bazocelulárneho névu je autozomálne dominantné dedičné ochorenie viazané na 9. chromozóm, klasifikované ako piata fakomatóza. Priebeh ochorenia sa delí na névoidnú a onkogénnu fázu. Névoidná fáza ochorenia začína už v detstve, kedy sa generalizovane po koži celého tela, predovšetkým na trupe, tvoria cystické tuhé nádory farby kože, ktoré nemajú typický histologický obraz bazaliomu. Onkogénna fáza ochorenia začína vo veku 20 rokov, kedy nádory z névoidnej fázy ochorenia exulcerujú a histologicky už zodpovedajú infundibulocystickému typu bazaliomu (Obr. 7). Ako sme už uviedli, k nádorom kože sa pridružujú ďalšie vývojové odchýlky a anomálie.



Obr. 7 • Syndróm bazocelulárneho névu



Obr. 4 • Basalioma s pigmentom



Obr. 8 • Multicentrický BCC



Obr. 5 • Sklerodermiformný variant BCC

Superficiálny (multicentrický) BCC

Multicentrické BCC vznikajú pôsobením environmentálnych faktorov (insolácia, chemické iritanciá, arzén, iné). Známý je aj familiárny výskyt ochorenia. Nádory sa lokalizujú na trupe, sú povrchové, mnohopočetné (nezriedka až do 50 a viac), rôznej veľkosti červenohnedej farby, zriedka exulcerujú, na periférii s perličkovým okrajom. Niekedy imponujú iba ako šupiny kože, alebo drobné krusty. Vyznačujú sa pomalým rastom (Obr. 8).

Cystický BCC

Cystický BCC je malý tumor modrobílavej farby s presvitajúcimi teleangiektáziami, lokalizovaný na viečkach a hornej časti tváre.

Obrovský BCC

Obrovský BCC je najčastejšie lokalizovaný na predkoleniach vo veľkosti 20 cm a viac, s centrálnym rozpadom nádoru (Obr. 9).

Bazocelulárny karcinóm so squamóznou metapláziou

Tento typ BCC má veľa patologických črt spoločných so spinocelulárnym karcinómom, aj histopatologický obraz nádoru je odlišný od histopatologického obrazu BCC. Vyskytuje sa v 1 – 2,5 % všetkých NMSC, je viac agresívny s invazívnym rastom do hlbokých tkanív s ich následnou deštrukciou. Nádor je refraktérny na liečbu, často recidivuje a signifikantne častejšie metastázuje ako ostatné klinické formy BCC.

Liečba BCC

V prípadoch primárnych BCC s neagresívnym rastom, lokalizovaných na trupe alebo končatinách, postačuje dostatočná excízia nádoru, kyretáž alebo kryodeštrukcia. Kyretáž aj kryodeštrukcia nádoru však znižujú benefit histologického vyšetrenia nádoru, resp. ho znemožňujú, rovnako ako aj použitie deštrukčných laserov. V prípadoch primárnych BCC hrudníka a končatín s agresívnym rastom, rovnako ako aj BCC lokalizovaných v nasolabiálnych ryhách, periorbitálne, alebo postaurikulárne a recidivujúcich BCC lokalizovaných na ktorýchkoľvek častiach tela, sa



Obr. 9 • Obrovský BCC

vyžaduje použitie Mohsovej mikrografickej chirurgie. V lokálnej liečbe predovšetkým povrchových typov BCC sa používa imiquimod a 5-fluorouracil, ale tiež fotodynamická liečba a intralezionálne aplikované interferóny (interferón alfa-2). Pred ich aplikáciou sa však vždy vyžaduje histologické vyšetrenie nádoru. Radiačná liečba sa využíva v prípadoch primárneho BCC alebo v prípadoch, u ktorých po chirurgickom odstránení BCC ostali pozitívne okraje nádoru, teda v prípadoch, kde chirurgický výkon nebol dostatočný. V súčasnosti v prípadoch agresívnych, tkanivo adeštruktívnych resp. metastázujúcich BCC sa s úspechom začínajú používať Hedgehog inhibítory, systémovo podávané retinoidy etretinate, isotretinoin, acitretín, ako aj systémová chemoterapia (cisplatina, bleomycin, cyklofosfamid, 5-FU, vinblastin).

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 benigné a maligné kožné nádory. 2017; Univerzita Komenského Bratislava, 8F4s. vysokoškolské skriptá.