
Študentski seminarji

Ploščatocelični karcinom kože

Cutaneous squamous cell carcinoma

Aleš Slanič
Medicinska fakulteta,
Univerza v Ljubljani,
Vrazov trg 2,
1104 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

Ploščatocelični karcinom kože je drugi najpogostejši maligni kožni tumor. Najpogosteje vznikne na mestih, ki so izpostavljena soncu, predvsem pri ljudeh srednjih let in starostnikih. Pojavnost ploščatoceličnega karcinoma je v porastu, najverjetneje kot posledica povečane izpostavitve ultravijoličnemu sevanju. Večina karcinomov je pravočasno odkritih in za njihovo odstranitev je potreben le manjši kirurški poseg. Pri večjih, bolj invazivnih lezijah pa je na mestu agresivnejši kirurški pristop in/ali rentgensko obsevanje. Čeprav ploščatocelični karcinom metastazira v relativno majhnem odstotku, pa je pri določenih kliničnih tipih tumorja ta odstotek višji in zato zahtevajo še skrbnejšo obravnavo in zdravljenje.

Abstract

Cutaneous squamous cell carcinoma is the second most common form of skin cancer. It frequently arises on the sun-exposed skin of middle-aged and elderly individuals. Rate of squamous cell carcinoma has been increasing, possibly as a result of increased exposure to ultraviolet radiation. Most squamous cell carcinomas are readily identified and removed in the physician's office as a minor surgical procedure. Larger, more invasive lesions may require aggressive surgical management and/or radiation therapy. Although squamous cell carcinoma metastasizes in a small percentage of cases, certain clinical types exist, that has a considerable metastatic rate and requires careful evaluation and treatment.

Ključne besede

ploščato celični karcinom kože

Key words

cutaneous squamous cell carcinoma

Uvod

Ploščatocelični karcinom kože (spinoceularni karcinom, SCC) je definiran kot maligni tumor keratinocitov in je sestavljen iz celic, podobnim celicam spinozne plasti epidermisa (1).

Incidenca znaša v ZDA 105/100.000, najvišja pa je v Avstraliji 166/100.000 (2).

Po pogostosti je med malignimi tumorji kože na drugem mestu za bazaliomom (razmerje med njima je 3:1 v korist bazalioma). Pojavlja se predvsem pri starejših ljudeh v starosti 60-70 let, nekoliko pogosteje pri moških. Največkrat vznikne na glavi (uhlju, spodnji ustnici, licih) vratu, rokah, ramenih, zgornjih okončinah, hrbtu (1).

Etiologija

Karcinogeneza je zelo zapleten večstopenjski proces, ki še ni dokončno pojasnjen.

Pri nastanku malignih tumorjev ločimo tri faze: iniciacijo, promocijo ter maligno transformacijo.

- Pri ljudeh sproži iniciacijo kožnih karcinomov najpogosteje UV sevanje, ki neposredno okvarja DNA in aktivira nekatere encime, ter poškoduje celične membrane, kar vodi v nastanek kisikovih radikalov. Med končnimi fotobiološkimi produkti so najpomembnejše mutacije.
- Promocijo vzdržujejo snovi, ki povzročajo predvsem vnetje: tobak, organski peroksidi in tudi UVB sevanje.
- Maligna transformacija se razvije postopoma, vzrok je selektivna proliferacija določenih klonov malignih celic. Na dogajanja vpliva še vrsta dodatnih dejavnikov: onkogeni, protoonkogeni in antionkogeni (p53, Rb).

Najpomembnejši dejavnik za razvoj SCC je UV sevanje, saj se 90% vseh tumorjev pojavi na soncu izpostavljeni koži (3). K razvoju SCC prispevajo tudi rentgenska in ionizirajoča sevanja, preparati iz katrana in

anorganske arzenove spojine. Lahko se pojavi na mestu poškodb (brazgotine po poškodbah, opeklinah, kronični ulkusi). Tudi kronično vnetje kože ali splošna imunska oslabelost sta lahko vzrok nastanka SCC. Pri bolnikih z oslabiljeno imunostjo pride tudi do relativno večjega pojavljanja ploščatoceličnega karcinoma v primerjavi z bazaliomom. Važno vlogo pri nastanku igra tudi okužba s humanimi papiloma virusi (1).

Povečano tveganje za razvoj ploščatoceličnega karcinoma je prisotno pri ljudeh s slabo pigmentirano kožo, svetlimi ali rdečkastimi lasmi in modrimi očmi.

Večina SCC pa nastane iz **prekancerov**, od katerih je najpogostejša aktinična keratoza. Obstajajo ocene, da kar 60% vseh SCC vznikne iz le-te (1).

Prekanceroze

Med prekanceroze štejemo bolezni, pri katerih se lahko sčasoma pojavijo maligne spremembe. Poznamo:

- **PRAVE PREKANCEROZE**
 - aktinična keratoza in morbus Bowen-kjer je tak razvoj pravilo
 - nekatere dedne bolezni – genodermatoze (ksoderma pigmentosum)
- **FAKULTATIVNE PREKANCEROZE**
 - levkoplakija, cornu cutaneum - kjer je možen prehod v maligne tvorbe
 - izrazito kronične vnetne dermatoze (kožna TBC, lihen sclerosus, hipertrofične brazgotine, golenje razjedi)

I. KERATOSIS ACTINICA (KERATOSIS SOLARIS, AK)

Pojavi se na koži, ki je več let izpostavljena UV sevanju, predvsem pri ljudeh, ki so več časa preživeli na prostem. Pogosteje prizadene svetlopolte in rdečelasce.

Tabela 1: Dejavniki tveganja za razvoj SCC (1)

Intrinzični dejavniki	Ekstrinzični dejavniki
<ul style="list-style-type: none"> • Moški spol • Pozitivna družinska anamneza • Severno-evropski izvor • Tip kože I ali II, ki slabo porjavi • Svetli lasje in oči • Kronične dermatoze • Genodermatoze • Avtoimunske bolezni • Brazgotine po poškodbah, kronični ulkusi 	<ul style="list-style-type: none"> • Izpostavitve ultravijoličnem in ionizirajočem sevanju • Imunosupresija z zdravili • Izpostavitve toksičnim substancam – policikličnim aromatskim ogljikovodikom, arzenu, tobaku, psoralenom

Poznamo več tipov: *hipertrofični, atrofični, akantolitični, bowenoidni tip*. Mnogi jih obravnavajo kot začetne karcinome.

Dermatološki status

Predilekcijska mesta so: sence, čelo, okolica nosu, lica, uhlji, tilnik in hrbtne strani podlahti, zapestij in rok.

Vidni so okrogli ali ovalni, dokaj ostro omejeni rdeči madeži. Površina je hrapava (zaradi motene keratinizacije) in jo delno ali v celoti prekrivajo hiperkeratotične luske. Pod luskami je pordela rahlo erodirana roseča površina. Luske so ponekod debele.

Diagnozo določimo na osnovi klinične slike, za izključitev karcinoma pa naredimo biopsijo.

DD: seboreična keratoza, začetni ploščatocelični karcinom, Mb. Bowen.

Zdravljenje: krioterapija, lokalni retinoidi, citostatik, lahko tudi laser, elektrokoagulacija, kiretaža, ekscizija, retinoidi oralno (pri zelo razširjeni obliki), varovati pred UV sevanjem.

2. CHEILITIS ACTINICA

To je aktinična keratoza večinoma na spodnji ustnici in pogosteje kot AK kjerkoli drugje preide v SCC. Nastane zaradi dolgotrajne izpostavljenosti UV sevanju in pogosteje pri moških po 50. letu.

Dermatološki status

Pojavi se blag edem in eritem, sledi izsušitev in drobno luščenje, kasneje pa se pojavijo erozije, ragade in keratoze. Epitelij je gladek in tanek, z majhnimi belkasto sivimi predeli.

Zdravimo z ekscizijo in zaščito pred soncem.

3. CORNU CUTANEUM

Pojavi se na soncu izpostavljeni koži pri starejši osebah. Pogojno sodi med benigne tumorje.

Dermatološki status

Najprej se na vneti podlagi pojavi trda bradavičasta papula, ki sčasoma postane kožne ali rumeno-rjave barve in iz nje zraste več centimetrov dolg rožiček.

Zdravimo s kirurško ekscizijo.

4. Mb. BOWEN

Mb. Bowen je prava prekanceroza, nekateri ga že prištevajo med intraepidermalne karcinome.

Dermatološki status

Predilekcijska mesta so obraz, trup, lahko pa se pojavi kjerkoli na koži. Večinoma so lezije solitarne.

Vidna je ostro omejena, rahlo dvignjena ploščata papula/plak, pokrit(a) s sivo belo lusko ali krasto, pod katero je erodirana površina.

Zdravimo z ekscizijo, laserjem ali kriokavstiko in rentgenskim obsevanjem z mehкими žarki.

5. ERYTHROPLASIA QUEYRAT

Pojavi se na prehodnih sluznicah na glansu penisa, v koronarnem žlebu, na prepuciju in vulvi.

Dermatološki status

Pojavi se pogosto erodirana, okrogla, rdeča plošča, na površini drobnozrnata. Histološko je podobna Bowenovi boleznini, vendar se od nje razlikuje po lokalizaciji.

Pojavi se pri starosti 50 let.

Zdravimo z ekscizijo, laserjem, kriokavstiko, lokalno s citostatikom in obsevanjem z mehкими UV žarki.

6. LEVKOPLAKIJE

Dermatološki status

Gre za sivo modrikaste obloge na ustni sluznici, jeziku ali pogosteje na spodnji ustnici. Lahko je prizadeta sluznica tudi na drugih mestih ust, na glasilkah, glansu penisa, prepuciju, vulvi. Predvsem se pojavi pri kadilcih (30 – 60 let).

Če so spremembe prisotne dlje časa, postanejo sivkasto bele in rahlo ploščate. Na površini se lahko pojavijo hiperkeratoza in fisure, kar je lahko znak začetne maligne alteracije.

Zdravimo s krioterapijo, laserjem, najpogosteje z ekscizijo. Pomembni pa so tudi preventivni ukrepi (odstranitev karioznih zob in opustitev kajenja).

Klinična slika ploščatoceličnega karcinoma

Barva tumorja je lahko različna (kožna, siva, rjavkasta), prav tako oblika in velikost. Lahko so hiperkeratotični, erozivni, ulcerirani ali prekriti s krastami. Robovi sprememb so čvrsti.

Praviloma bolniku ne povzročajo težav. Če pride do invazije v bližino živca, so prvi znak parestezije, anestetična področja ali ostre bolečine. Čeprav metastazira pozno in v manjšem odstotku (predvsem na kronično vnetno spremenjenih delih kože, mukozni membrani, ustnici) je potrebno pregledati regionalne bezgavke. Te so ob prisotnosti zasevkov povečane, trde in neboleče.

Karcinom ustnic predstavlja 60% vseh ploščato-celičnih karcinomov, ki jih diagnosticirajo dermatologi. Večinoma je na spodnji ustnici v obliki neboleče erozije, okolno tkivo pa je trdo zaradi obilne celične infiltracije.

Karcinom jezika se pojavi največkrat na robu jezika kot majhna rana ali vozlič. Navadno nastane na predhodni levkoplakiji, lahko hitro metastazira.

Verukozni karcinom (oralna floridna papilomatoza) je manj malignen. Na koži je redek, najdemo ga predvsem na ustni sluznici kadičcev. Na začetku je podoben levkoplakiji, kasneje ima bradavičasto rast.

Karcinom penisa se pojavlja na glansu penisa v sulcus coronarius, lahko tudi na prepuciju, na predhodni levkoplakiji, eritroplaziji Queyrat ali ob kroničnem balanitisu. Ima različne oblike, od plitve ulceracije do bradavičastih vzbrsti. Lahko hitro metastazira.

Karcinom vulve se pojavi pri ženskah po menopavzi na notranji strani velikih sramnih ustnic, na prehodu v male, ali na klitoris. Ima lahko različne oblike, nastane pa lahko na predhodni levkoplakiji ali kravrozii. Nevarnost metastaziranja je velika, potrebna je zgodnja diagnoza in ekscizija, če ga hočemo uspešno zdraviti.

Diagnoza

Postavimo jo s pomočjo klinične slike in obvezne histološke preiskave, ki je nujna še toliko bolj, če načrtujemo alternativne oblike zdravljenja, kot so rtg obsevanje, krioterapija, laserska terapija, lokalno dajanje interferona.

Mikroskopska slika pokaže eozinofilne skupke tumorskih celic, ki imajo v sredini značilne rožene bisere. Normalna slojevitost epidermisa je porušena, število keratinocitov je povečano. Pri boljše diferenciranih tumorjih najdemo med njimi več dezmosomov. Atipične mitoze so različno pogoste. Viden je vnetni infiltrat limfocitov

in plazmatk. Relativno pogosta (5-14%) je prizadetost obživčnega tkiva, ki kaže na neugodno prognozo.

Poznamo štiri glavne histološke podtipe: *diferenciran, vretenasto celični, akantolitični* (ali adenoidni), *verukozni karcinom*.

Imunohistokemična preiskava je v veliko pomoč pri diagnozi, zlasti pri nediferenciranih, anaplastičnih karcinomih. Uporabljajo se metode s citokeratinskimi protitelesi.

Diferencialna diagnoza

Bazaliom, aktinična keratoza, keratoakantom, seboroična veruka, kronična piodermija (2).

Klasifikacija

Čprav je velikost lezije pomemben prognostični dejavnik (tumorji >2 cm imajo 2x večjo verjetnost lokalnega recidiva in 3x večjo verjetnost metastaziranja), obstajajo še druge klinične značilnosti, ki pomembneje vplivajo na nadaljni potek bolezni.

Pri predhodno nepopolno ekscidiranih tumorjih znaša odstotek rekurence 60 % v obdobju 5 let (1).

Zdravljenje

Vrsto zdravljenja izbiramo glede na velikost tumorja, njegovo globino, lokalizacijo, število sprememb in njegovo razširjenost (metastate). Načine zdravljenja lahko razdelimo v dve skupini:

- Ekscizija.** Je osnovna in najzanesljivejša metoda. Poznamo:
 - Standardno kirurško ekscizijo
 - Mohs-ovo mikrografske tehniko
 Načina se bistveno razlikujeta predvsem v histološkem pristopu. Medtem ko pri standardni eksciziji patolog oceni manj kot 1% celotne površine tumorja, se pri Mohs-ovi tehniki (kjer opravimo

Tabela 2: TNM klasifikacija (American Joint Committee on Cancer) (1)

Stadij	Tumor (T)	Regionalne bezgavke (N)	Oddaljene metastaze (M)
0	Tis (carcinoma in situ)	N0	M0
I	T 1 (<2 cm v najdaljšem premeru)	N0	M0
II	T 2 (>2 cm in <5 cm) ali	N0	M0
	T 3 (>5 cm)	N0	M0
III	T 4 (globoko vraščanje tumorja – v kost, mišico, hrustanec) ali	N0	M0
	katerikoli T	N1	M0
IV	Katerikoli T	Katerikoli N	M1

Tabela 3: Vpliv kliničnih značilnosti tumorja na lokalni recidiv in metastaziranje (5 letno spremljanje) (1)

Faktor	Lokalni recidiv	Metastaze
Velikost		
<2 cm	7.4%	9.1%
>2 cm	15.2%	30.3%
Globina		
<4 mm / Clark I do III	5.3%	6.7%
>4 mm / Clark IV, V	17.2%	45.7%
Diferenciacija		
Dobro diferenciran	13.6%	9.2%
Slabo diferenciran	28.6%	32.8%
Lega		
Soncu izpostavljen koža	7.9%	5.2%
Uho	18.7%	11.0%
Ustnica	10.5%	13.7%
Tumorji na mestu brazgotin, kroničnih dermatoz (Marjolinov ulkus)	Ni podatka	37.9%
Rekurentni tumor (ki smo ga predhodno že zdravili)	23.3%	30.3%
Perinevralna prizadetost	47.2%	47.3%
Imunosupresija	Ni podatka	12.9%

serijo horizontalnih zamrznjenih rezov, vse dokler nismo prepričani, da smo v zdravem) ta odstotek približa 100% (1, 2).

Če moramo odstraniti večjo površino kože, je potrebno nastali defekt pokriti s kožnim režnjem ali transplantatom.

2. Področna terapija. Uporablja se le izjemoma in to predvsem pri bolnikih, ki niso sposobni za operativni poseg. Deluje na določeno površino, ki zajema tumor in okolno tkivo. Učinek terapije ocenjujemo klinično, brez histološke analize.

- **Krioterapija**
- **Kiretaža in elektrodesikacija**
Ti tehniki se uporabljata predvsem pri zdravljenju aktinične keratoze, dobro diferenciranega SCC, pri bolnikih, ki niso primerni za operacijo (antikoagulacijske motnje, alergije na zdravila). Kontraindikacije: recidivni tumor, tumor >15 mm, histološko agresivni podtipi, krioglobulinemija, tumor na področjih, kjer obstaja večja verjetnost za recidiv in metastaziranje (uho, ustnica) (1).
- **Laserska kirurgija** - le pri benignih neoplazmah.
- **Rentgensko obsevanje** - predvsem pri obsežnejših procesih v kombinaciji s kirurškim posegom. Uporabljamo gama žarke z energijo do 80 kV v večkratnih manjših odmerkih po 3-5 Gy do skupnega odmerka približno 50 Gy (frakcionirana rentgenska terapija).

Kemoterapija je minimalno učinkovita in jo lahko uporabimo, kadar drugo zdravljenje ni uspešno.

Prognoza

V večini primerov po odstranitvi tumorja ne pride do recidiva (1). Lahko pa se pojavi tumor drugje na telesu. Zato je predvsem pomembno skrbno spremljanje bolnika pri pristojnem zdravniku (prvi 2 leti na tri mesece, kasneje na šest mesecev).

Literatura

1. Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, et al., eds.: *Comprehensive Management of Head and Neck Tumors*. 2nd ed. Philadelphia, 1999: Chapter 58 – 60.
2. Glenn Goldman. *Squamous Cell Carcinoma*. www.emedicine.com/DERM/.
3. Stulberg DL, Crandell B, Fawcett RS. *Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinomas*. *Am Fam Physician*. 2004 Oct 15;70(8):1481-8.