

Bazocelularni karcinom - etiopatogeneza, klinička slika i liječenje

Saida Rezaković, Lidija Počanić

Sažetak

Bazocelularni karcinom je najčešći maligni tumor, koji se uobičajeno razvija u starijoj životnoj dobi, javljajući se na foto-eksponiranim područjima, najčešće na licu, iznad zamišljene linije koja spaja kutove usana i lobulus uške. Osim genetske predispozicije i svijetlog fototipa, izlaganje sunčevoj svjetlosti je jedan od najznačajnijih etioloških čimbenika u patofiziologiji bazocelularnog karcinoma. Iako se bazocelularni karcinom sporo razvija i rijetko metastazira, može uzrokovati značajnu destrukciju tkiva infiltrirajući okolno tkivo. Poticanje provođenja fotoprotektivnih mjera je temelj prevencije, a rana detekcija sumnjivih kožnih promjena i pravovremeno liječenje su ključne za zadovoljavajući terapijski ishod.

Ključne riječi: bazocelularni karcinom, UV zračenje, fotoprotekcija

Summary

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common malignant tumor, commonly developing in elderly age, appearing in the sun-exposed areas, most often in the face, above the imaginary line that connects lip angles with ear laps. Apart from the genetic predisposition and light-colored skin, sun exposure is one of the most significant ethiological factors in pathophysiology of basal cell carcinoma (BCC). Although basal cell carcinoma (BCC) progresses slowly and metastasizes rarely, it can cause significant destruction and disfigurement by invading surrounding tissues. Consequently, encouraging the adoption of photoprotective measures is the cornerstone of prevention, and early detection of suspectable skin lesions and in time treatment are critical for satisfactory therapeutical outcome.

Key words: basal cell carcinoma, sun exposure, photoprotection

Etiopatogeneza

Iako ne postoji jedinstven uzročnik za nastanak bazocelularnog karcinoma razlikuju se egzogeni čimbenici poput UV zračenja i ionizirajućeg zračenja, mehanički, kemijski i toplinski podražaji te endogeni čimbenici poput genetske predispozicije, imunološki poremećaji te kronične bolesti kože. Ipak, od svih navedenih čimbenika koji predstavljaju faktor rizika za razvoj ove bolesti, ultraljubičasto (UV) zračenje je najvažniji uzročni čimbenik u razvoju raka kože općenito, pa tako i za sam nastanak bazocelularnog karcinoma (1, 2). U prilog ovoj povezanosti govori i činjenica o povećanoj učestalosti javljanja bazocelularnog karcinoma u krajevima s jačom insolacijom, kod osoba koje su osjetljive na djelovanje UV zračenja (fototip I - svjetlopute osobe) te kod osoba koje su zbog profesionalnih razloga više izložene UV zračenju (2). Također, bazocelularni karcinom se češće javlja na fotoekspoziranim odnosno suncu izloženim dijelovima tijela. Postoji povezanost kumulativne doze UV zračenja i rizika od nastanka bazocelularnog karcinoma. Najvažniju uzročnu ulogu ima UVB zračenje (280-320 nm) koje dovodi do mutacija i imunosupresivnih učinaka bitnih u nastanku karcinoma, a najvažnija su oštećenja na razini DNK (2). Općenito, važna je vremenska dužina kao i način izlaganja UV zrakama, pri čemu se rizik od razvoja bolesti značajno povećava kod nekontroliranog izlaganja u djetinjstvu (2). Tako je primjerice intermitentno izlaganje velikim količinama UV zraka povezano s višim rizikom od razvoja bazocelularnog karcinoma u usporedbi sa sličnom ukupnom dozom UV zračenja, međutim koja je primljena kontinuirano (2). U rjeđem broju slučajeva, bazocelularni karcinom može nastati na mjestima kroničnih bolesti kože i recidivirajućih mehaničkih trauma kao što su ožiljkaste promjene različitog uzroka, dugotrajne ulceracije, radijacijski dermatitis ili tuberkuloza kože (1). Imunosupresivna terapija je također faktor rizika za razvoj bazocelularnog karcinoma. Važni prediktori za razvoj većeg broja tumorskih lezija uključuju inicijalnu pojavu tumora na koži trupa, stariju životnu dob od 60. godina kod prve pojave tumora, te muški spol (2). Općenito učestalost bazocelularnog karcinoma se značajno povećava nakon 40 godine života. Incidencija kožnih tumora širom svijeta bilježi veliki porast, što predstavlja značajan javno zdravstveni problem, pogotovo u zemljama s velikim brojem sunčanih dana. Stoga prevencija predstavlja jedan od najvažnijih koraka u smanjenju učestalosti pojave ovih tumora. S obzirom da najvažniji etiološki čimbenik predstavlja nekontrolirano i dugotrajno izlaganje UV-zrakama, potrebno je podizanje svijesti o štetnim učincima UV zračenja kao i edukacije pacijenata o pravilnim fotoprotektivnim mjerama (1,2). Fotoprotektivne mjere u širem smislu uključuju ne samo redovitu primjenu fotoprotektivnih sredstava, odnosno krema za zaštitu od sunca, već i izbjegavanje izlaganja Suncu, posebno između 11 i 16 sati, te nošenje fotoprotektivne odjeće, pogotovo ukoliko se radi o osobama koje značajan dio vremena provode na otvorenom.

Klinička slika

Najčešća lokalizacija bazocelularnog karcinoma je lice, pri čemu se u oko 80% bolesnika tumor nalazi iznad zamišljene crte koja spaja kutove usana i ušne resice, dok je oko 30% tumora lokalizirano na nosu (3). Donji dijelovi lica, vrat, vlasište i trup rjeđe su lokalizacije ovog tumora, pri čemu na ove lokalizacije otpada otprilike 20% slučajeva (3). Na nogama i rukama bazocelularni karcinom se javlja vrlo rijetko. Prosječna dob pojave bazocelularnog karcinoma je 45 godina (3). Bazocelularni karcinom se razvija vrlo sporo, najčešće je potrebno mjesecima ili godinama da bi postao uočljiv kao početna lezija na koži koja najčešće izgleda kao sitni biserasti čvorić

prožet teleangiektazijama. Nešto rjeđe može početi kao sitna erozija koja ne cijeli. Stoga je važno naglasiti kako bilo koja erozija na licu koja traje duže vrijeme pobuđuje sumnju na bazocelularni karcinom. Razlikujemo više kliničkih oblika bazocelularnih karcinoma: nodularni bazocelularni karcinom, egzulcerirajući bazocelularni karcinom, superficijalni ili površinski bazocelularni karcinom, pigmentirani bazocelularni karcinom, morfeiformni bazocelularni karcinom te cistični bazocelularni karcinom (1,4,5). Od svih spomenutih kliničkih oblika, nodularni bazocelularni karcinom je najčešći. S obzirom na sam izgled lezija, važno je naglasiti kako oba klinička oblika, nodularni i superficijalni bazocelularni karcinom mogu sadržavati pigment melanin, stoga ove kožne lezije mogu biti smečkastog, plavkastog ili crnog kolorita (4). Morfeiformni oblik najčešće nastaje na induriranim, bjelkastim lezijama nalik ožiljnim promjenama, a cistični i nodularni bazocelularni karcinomi su relativno jasno ograničeni od okolne kože (4). Važno je naglasiti kako bazocelularni karcinom iako obilježen sporim rastom, ukoliko se ne liječi na vrijeme, postaje lokalno invazivan i destruktivan uzrokujući velike defekte tkiva te često onemogućavajući kirurški zahvat odstranjenja tumorskog tkiva u cijelosti kao terapiju izbora u liječenju (6). Tumor ima tendenciju agresivnog lokalnog rasta i širenja, ali ograničenog na gornje slojeve kože, tako da su metastaze bazocelularnog karcinoma iznimno rijetko opisane, procjenjujući se na 0.0028 % do 0.55 % (7). U slučaju metastaziranja, bazocelularni karcinom najčešće metastazira u regionalne limfne čvorove, potom kosti, pluća i jetru (7). Moguće komplikacije bazocelularnog karcinoma, osim veličine samog tumora, uvjetuje i njegova lokalizacija. Općenito, čimbenici rizika koji utječu na ekstenzivno subkliničko širenje kao i mogućnost metastaziranja uključuju: promjer tumora veći od 2 cm, lokalizaciju na središnjem dijelu lica ili uškama, nepotpunu kiruršku eksciziju, agresivni histološki tip te perineuralnu ili perivaskularnu zahvaćenost (7). Također, tumori s obilježjima subkliničkog širenja ili neoštih granica su češće povezani s visokom stopom recidiva u usporedbi s ograničenim i dobro definiranim tumorima (7).

Dijagnostika bazocelularnog karcinoma

S obzirom da se bazocelularni karcinom najčešće klinički očituje tipičnom kliničkom slikom biserastog čvorića ili erozije koja ne zacijeljuje, dijagnozu je moguće postaviti u većini slučajeva već na temelju samog kliničkog pregleda. Ipak, za postavljanje definitivne dijagnoze i određivanja histološkog tipa potrebno je učiniti biopsiju i patohistološku pretragu bioptata ili ekscidirane promjene kože (7).

Liječenje

S obzirom na učestalost bazocelularnog karcinoma, razvijeni su brojni terapijski modaliteti u liječenju. Potrebno je naglasiti kako svaka od terapijskih opcija ima svoja ograničenja i niti jedna ne prevenira rizik od recidiva tumora. Glavni cilj terapije jest uklanjanje tumorskog tkiva do rubova zdrave kože. Brojni čimbenici utječu na izbor liječenja i njegov ishod, iako su najvažniji veličina i lokalizacija samog tumora. Kada se donosi odluka o vrsti liječenja, potrebno je voditi računa o potpunom uklanjanju ili uništenju tumora uz istovremenu poštedu zdravog tkiva kako bi se osigurao optimalan estetski rezultat. Prema čimbenicima koji se odnose na sam tumor, bazocelularni karcinomi se dijele na tumore visokog rizika za nastanak recidiva i tumore niskog rizika za nastanak recidiva (4). Tumori visokog rizika su veći bazocelularni karcinomi (veći od 2 cm), bazocelularni karcinomi lokalizirani na središnjim dijelovima lica (osobito oko očiju, na nosu, usnicama), klinički nejasno ograničeni tumori, agresivniji histološki tipovi bazocelularnih karcinoma (npr. infiltrativni i morfeiformni) te recidivirajući

bazocelularni karcinomi (4). Čimbenici koji se odnose na bolesnika, a utječu na izbor liječenja su opće zdravstveno stanje bolesnika, dob, komorbiditeti, uzimanje antikoagulantne terapije te osobni izbor bolesnika o samom načinu liječenja. Kirurška ekscizija je najčešći i uobičajen način liječenja bazocelularnog karcinoma (1,8). Ovaj terapijski modalitet jest metoda izbora za većinu bolesnika. Kirurško liječenje se obično provodi u lokalnoj anesteziji, a sastoji se od kirurškog odstranjenja tumora zajedno s dijelom klinički zdravog okolnog tkiva (8). Veličina kirurške ekscizije zdravog okolnog tkiva, tzv. sigurnosnog ruba, ovisi o samoj veličini tumorske tvorbe (8). Tako se za tumore veličine do 10 mm obično ekscidira do 3mm u zdravo tkivo, a za tumore veličine 10 do 20 mm, 5 mm u zdravo tkivo (8). Kirurška ekscizija s postoperativnom patohistološkom analizom je metoda izbora za većinu bazocelularnih karcinoma. Rana se zatvara primarnim šavom, ili ovisno o lokalizaciji tumora, u slučajevima većeg kirurškog zahvata te posljedično i povećane tenzije kože različitim oblicima reznjeva. Kirurškoj metodi, ako je moguće, uvijek treba dati izbor u odnosu na druge terapijske modalitete, s obzirom da je obilježena najboljim estetskim rezultatom, manjom stopom komplikacija i recidiva te mogućnošću patohistološke kontrole rubova tumorske tvorbe (9). Kontraindikacije za kirurško liječenje su alergija na lokalne anestetike te različiti komorbiditeti koji mogu biti kontraindikacija za kirurški zahvat (10). Osim klasične kirurške ekscizije, postoji i Mohsova mikrografska kirurgija koja omogućava uklanjanje tumorskog tkiva s vrlo uskom kirurškom granicom uz maksimalnu poštedu okolnog zdravog tkivo (7). Za vrijeme operativnog zahvata vrši se mikroskopski pregled multiplih smrznutih horizontalnih presjeka tumorskog tkiva, s čime se provjerava da li je tumor uklonjen u cijelosti (7). Ovom kirurškom tehnikom se ostvaruje istovremeno maksimalna učinkovitost u odstranjenju tumorskog tkiva uz istovremeno minimalno odstranjenje zdravog tkiva i minimalan postoperativan ožiljak, što je posebice važno kod lokalizacije tumora na licu (7). Ostale terapijske opcije se koriste uglavnom u slučajevima starijih osoba, kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji, kod pacijenata s više komorbiditeta kao i prisutnošću multiplih tumorskih tvorbi te kod recidivirajućih tumora. Tako kod tumora kod kojih je zbog veličine ili same lokalizacije nemoguće izvesti kirurški zahvat, obično se primjenjuje radioterapija (površinska dermatološka radioterapija). Radioterapija je vrlo korisna alternativa kirurškom liječenju, a ponekad je i metoda prvog izbora (1,8). Ovaj oblik terapije predstavlja liječenje bolesti primjenom elektromagnetskog zračenja i zračenja česticama čija se energija snopa apsorbira kao toplina i nastaje biološko oštećenje. Radioterapija je pogodna za liječenje starijih bolesnika (starijih od 60 godina), kod većih, teško operabilnih tumora koji zahtijevaju opsežan operativan rekonstrukcijski zahvat te za liječenje bazocelularnih karcinoma koji su lokalizirani na područjima gdje nije uvijek moguće provesti kirurško liječenje poput medijalnog očnog kuta, vrha nosa i nosnih krila, uške ili usnica. Također, ova metoda predstavlja metodu izbora kod bolesnika koji su na antikoagulantnoj terapiji, te kod bolesnika koji odbijaju kirurško liječenje. Ipak radioterapija se ne preporučuje kod bolesnika mlađih od 60 godina, s obzirom na kancerogeni potencijal ovog oblika liječenja (11). Općenito kada govorimo o radioterapiji, uz ukupnu primijenjenu dozu (prosječno dnevne doze od 3-5 Gy, a ukupne doze od 45-55 Gy), jednako je važan i odnos ukupne doze i vremena, tj. broj frakcija u kojima je ta doza primijenjena (11). Tako se manje kasnih nuspojava kao i bolji estetski rezultati postižu primjenom većega broja frakcija. Nakon provedene radioterapije ostaju određene nuspojave na koži koje se mogu podijeliti u rane nuspojave koje se očituju u vidu eritema te erozija koje epiteliziraju te u kasne nuspojave koje uključuju atrofiju kože, teleangiektazije, hipopigmentacije ili hiperpigmentacije (12). Terapijska metoda koja se provodi kod manjih tumora niskog rizika jest krioterapija tekućim dušikom koji razvija temperaturu

od -178°C (9). Nanosi se posebnim aplikatorom ili vatiranim štapićem točno na promjenu na koži, a nakon aplikacije nastaje tzv. krionekroza koja uništava tumorsko tkivo. Pri liječenju dubljih promjena potrebno je produžiti vrijeme zamrzavanja ili ponoviti ciklus zamrzavanja nekoliko puta, što rezultira većom nekrozom tkiva (13). Krioterapija se koristi u liječenju superficijalnih bazocelularnih karcinoma, malih nodularnih i ulcerativnih bazocelularnih karcinoma te kao alternativna terapijska opcija kod bolesnika kod kojih postoji kontraindikacija za kirurški zahvat (9). Nakon provedene krioterapije nastaje ranica koja epitelizira u potpunosti s dobrim estetskim rezultatom. Najčešća nuspojava provedene krioterapije je zaostajanje poremećaja pigmentacije kože u vidu hipopigmentacije ili hiperpigmentacije (12,13). Također, na samom mjestu provedene krioterapije često se javlja eritem ili bula ispunjena bistrim sadržajem kao očekivana reakcija kože. Krioterapija se provodi u ciklusima zamrzavanja, obično u dva ciklusa od 10-20 sekundi, ovisno o veličini tumorske tvorbe kao i lokalizaciji (13). Nadalje, od ostalih terapijskih opcija, moguća je primjena fotodinamičke terapije kao noviji oblik fototerapije koji uključuje fotokemijsku reakciju nastalu međudjelovanjem fotosenzibilizirajuće tvari, vidljivog svjetla i kisika (1). Ovaj oblik terapije se koristi većinom za velike i višebrojne površinske bazaliome. Nuspojave fotodinamičke terapije uključuju osjećaj pečenja i boli za vrijeme primjene terapije, ograničenog na polje obasjavanja, koji se pojačava zagrijavanjem tkiva, ovisno o dozi zračenja. Bol se može ublažiti primjenom strujanja hladnog zraka ili primjenom lokalnih anestetika u obliku kreme (lidokain i prilokain). Od ostalih nuspojava zabilježeni su lokalni eritem, edem, suha nekroza, mjehuri, erozije, hipopigmentacija te hiperpigmentacija (14). Ovu metodu je kontraindicirano provoditi kod oboljelih od porfirije, anamneze fotoalergijskih ili fototoksičnih reakcija ili u slučaju alergije na pojedine fotosenzibilizatore (15). Još jedna od terapijskih opcija uključuje primjenu 5-fluorouracil kao lokalnog citostatika koji djeluje inhibirajući sintezu DNK i time sprječava staničnu proliferaciju te dovodi do nekroze (12). Ovaj lokalni pripravak je 2004. godine odobren za terapiju superficijalnih bazocelularnih karcinoma, manjih od 2 cm u promjeru, lokaliziranih na trupu, vratu, rukama ili nogama kod osoba s patohistološki verificiranim bazocelularnim karcinomom (4). Tako je korištenje topičkog 5-fluorouracila indicirano prvenstveno u liječenju superficijalnih bazocelularnih karcinoma, koji zbog minimalne invazije u dubinu pokazuju zadovoljavajući terapijski odgovor na ovaj oblik liječenja (16). Terapija se primjenjuje dva puta dnevno kroz prosječno vremensko razdoblje od šest tjedana. Ovaj oblik terapije je dobra alternativa za pacijente koji imaju kontraindikaciju za kirurško ili ablativno liječenje ili u slučaju prisutnosti multiplih tumorskih lezija (16). Nadalje ovaj oblik terapije ima dobar sigurnosni profil, s malo zabilježenih nuspojava. Većina nuspojava je blago do umjereno izražena i lokalizirana na mjestu same primjene, a uključuje: eritem, edem, pojavu erozija ili vezikula te osjećaj svrbeža ili boli (16). U novije vrijeme postoji mogućnost i liječenja ciljanom terapijom, vismodegibom, koji djeluje prekidom takozvanog "Hedgehog signalnog puta", koji je inače uključen u regulaciju ranih stadija razvoja stanice (17,18). Lijek je odobren 2012. godine za liječenje lokalno uznapredovanog i metastazirajućeg bazocelularnog karcinoma (17,18). Nuspojave ovog lijeka uključuju mučninu, umor, grčenje mišića, bol u zglobovima, opstipaciju, dijareju i alopeciju (17,18). Preporučena doza je jedna kapsula na dan. S obzirom na rezultate kliničkih studija koje govore u prilog teratogenosti i embriotoksičnosti lijeka, nakon prestanka uzimanja lijeka potrebno je provođenje kontracepcije bar 7 mjeseci od uzimanja zadnje doze, koju trebaju provoditi i muškarci i žene (17,18).

Zaključak

Bazocelularni karcinom je najčešći karcinom kože i općenito najčešći malignom osoba bijele rase. S obzirom na visoku učestalost kao i sklonost recidivima ovog karcinoma, potreban je daljnji razvoj na polju promicanja osviještenosti o štetnosti utjecaja sunčevih zraka te provođenju obavezne fotoprotekcije kao najvažnije mjere prevencije. Nadalje, važna je rana detekcija sumnjivih promjena na koži i pravovremeno liječenje kako bi se mogla provesti kirurška ekscizija kao metoda izbora te izbjegli veći defekti tkiva i postigao zadovoljavajući konačni ishod liječenja.

Literatura

1. Kostović K. Procjena djelotvornosti lokalne fotodinamičke terapije u bolesnika s površinskim bazaliomom pomoću Ki-67, bcl-2, p53 i p63. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, 2010.
2. Armstrong BK, Kricger A. Epidemiology of sun exposure and skin cancer. U: Leigh IM, Newton Bishop JA, Kripke ML, ur. Skin Cancer. New York: Cold spring Harbor Laboratory Press 1996; 133-53.
3. Lang PG, Sr Maize JC. Basal Cell Carcinoma. U: Darell SR, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, Bystryn JC, Marks R, ur. Cancer of the skin Elsevier Saunders, 2005.
4. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2005; 353: 2262-9.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra044151>
5. Reifemberger J, Ruzicka T. Basal cell carcinoma. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Heidelberg: Springer Medizin 2009; 1348-56.
6. Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. BMJ 2004; 329(7468): 705.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC518891/>
7. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. Cancer Metastasis Rev 2004; 23: 389-402.
8. Dourmishev LA, Rusinova D, Botev I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. Indian Dermatol Online J 2013; 4: 12-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3573444/>
9. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. Br J Dermatol 2008; 159: 35-48.
10. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. Arch Dermatol 1999; 135: 1177-83.
<http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=478044>
11. Veness M, Richards S. Role of modern radiotherapy in treating skin cancer. Australas J Dermatol 2003; 44: 159-166.
12. Ceiley RI, Del Rosso JQ. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinomas. Int J Dermatol 2006; 45: 489-98.
13. Kokoszka A, Scheinfeld N. Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma. Dermatol Surg 2003; 29: 566-71.
14. Szeimes RM, Karrer S, Abels C i sur. Photodynamic therapy in dermatology. U: Krutmann J, Höningmann H, Elmets CA, Bergstresser PR, ur. Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods. Berlin: Springer 2001; 209-47.
15. Wulf HC, Philipsen P. Allergic contact dermatitis to 5-aminolaevulinic acid methylester but not to 5-aminolaevulinic acid after photodynamic therapy. Br J Dermatol 2004; 150: 143-5.
16. Alessi SS, Sanches JA, Oliveira WR, Messina MC, Pimentel ER, Festa Neto C. Treatment of cutaneous tumors with topical 5% imiquimod cream. Clinics 2009; 64: 961-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2763070/>
17. Poggi L, Kolesar JM. Vismodegib for the treatment of basal cell skin cancer. Am J Health Syst Pharm 2013; 70(12): 1033-8.
18. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Vismodegib: a guide to its use in locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. Am J Clin Dermatol 2013; 14 (1): 61-4.