

Klinične in histološke značilnosti ploščatoceličnega karcinoma kože

Clinical and histopathological characteristics of spindle cell carcinoma

Peter H. Soyer¹, B. Žgavec², Bojan Popovič²

¹Univerzitetna dermatološka klinika Graz, Avstrija, ²Dermatovenerološka klinika, Klinični center, Ljubljana, Slovenija

Povzetek: Ploščatocelični karcinom je druga najpogostejša maligna novotvorba kože. Najpomembnejši etiološki dejavnik je kronična izpostavljenost UV žarkom. Klinična slika je zelo raznovrstna, kar povzroča težave pri ločevanju teh tumorjev od drugih bolezni, predvsem pa bazalioma. Dokončno diagnozo postavimo s histološko, v dvomljivih primerih pa uporabimo še imunohistokemično preiskavo.

Ključne besede: karcinom ploščatocelični - diagnostika - patologija; imunohistokemija

Abstract: The spindle cell carcinoma is the second commonest malignant tumor of the skin. Chronic exposure to UV radiation appears to be the most important aetiological factor. The clinical presentation shows great variability which causes problems to differentiate these tumors from other skin diseases, especially the basalioma. Histological and in uncertain cases immunohistochemical examination are required to make the final diagnosis.

Key words: carcinoma, squamous cell - diagnosis - pathology; immunohistochemistry

Uvod

Ploščatocelični karcinom kože (Epithelioma spinocellulare, karcinom trnastih celic, spinaliom, spinocelularni karcinom, poroženevajoči ploščatocelični rak) je definiran kot maligni tumor keratinocitov in je za bazocelularnim karcinomom (bazaliomom) druga najpogostejša maligna novotvorba kože. Razmerje med spinocelularnim karcinomom in bazaliomom je pribl. 1:10. V Srednji Evropi znaša in-

cidenca 12 (pri moških) oz. 6 (pri ženskah) na 100.000 prebivalcev.¹

Ploščatocelični karcinomi kože se pojavljajo zlasti v drugi polovici življenja (povprečna starost 60-70 let). Pogostejše so prizadeti moški. Kljub temu, da rastejo invazivno in včasih tudi uničujejo okolno tkivo, lahko pride do smrtnega izida ponavadi le pri imunsko oslabilih bolnikih ali v okviru težke osnovne bolezni. Metastaze prizadenejo najprej regionalne bezgavke, v naslednji stopnji pa se lahko pojavijo tudi v visceralnih organih, zlasti pljučih in jetrih.

Etiopatogeneza

Najpomembnejši etiološki dejavnik za razvoj ploščatoceličnega karcinoma kože je UV sevanje. Na to kaže podatek, da je najvišja incidenca teh novotvorb v Avstraliji (leta 1990 je bilo 250 novih primerov bolezni na 100.000 prebivalcev letno). Poleg tega 90% vseh ploščatoceličnih karcinomov nastane na delih kože, ki so kronično poškodovani zaradi izpostavljenosti sončnemu obsevanju. Gre zlasti za predela glave in vratu, vključno s spodnjo ustnico in neporaščenim lasiščem pri plešastih moških, kot tudi na hrbtisčih rok in ekstenzornih delih podlahti.²

Poleg izpostavljenosti UV žarkom igrajo pomembno vlogo pri nastanku ploščatoceličnega karcinoma tudi ionizirajoča sevanja, preparati iz katrana in anorganske arzenove spojine. Med najpomembnejšimi etiopatogenetskimi dejavniki velja omeniti tudi onkogeni potencial humanih papilomavirusov, zlasti tipa 16 in 18.³

Klinična slika

Klinična slika ploščatoceličnega karcinoma je odvisna od trajanja tumorja. Kožna sprememba je lahko različno velika, različne barve (od barve kože do umazano sive, rjavkasto rumene do rdečkaste), površina pa je lahko bradavičasto keratotična, papilomatozna, razpokana pa tudi erozivna. Vzorec rasti ploščatoceličnega karcinoma je lahko vozličasto tumorozen, eksofitičen pa tudi v obliki plakov. Na otip so novotvorbe ponavadi čvrste. Kljub pogostemu razširjenemu ulceroznemu razpadu ploščatocelični karcinomi kože bolnikom praviloma ne povzročajo težav. Parestezije, anestetična področja kot tudi ostre bolečine so lahko znaki, da je prišlo do invazije v okolico živca. Metastatsko prizadete regionalne bezgavke so najprej povečane in nenavadno trde. V nadaljnjem poteku bolezni se razvijejo ulcerirani skupki bezgavk, ki so nepremakljivi od podlage.

Nekateri avtorji povezujejo pojavljanje ploščatoceličnih karcinomov na določenih mestih z neugodnim potekom bolezni. Takšna mesta označujejo kot "negativne" lokalizacije. Omeniti velja karcinome jezika, ustnic, vulve in penisa. Ploščatocelični karcinomi na teh "negativnih" lokalizacijah so po morfologiji enaki tistim na drugih lokalizacijah, klinično pa se kažejo zlasti kot čvrsti, ulcerirajoči plaki ali papilomatozni, ulcerozno vegetirajoči vozlič.

Posebne oblike ploščatoceličnega karcinoma kože

Večine ploščatoceličnih karcinomov kože klinično ne moremo uvrstiti v določen tip. Zaradi tega klinični tipi niti niso definirani, enako kot pri malignem melanomu. Kljub temu pa občasno obravnavamo nekatere oblike zaradi določenih posebnosti ločeno od ostalih oblik ploščatoceličnega karcinoma kože. Tukaj omenjamo verukozni karcinom, keratoakantom, Bowenov karcinom in ploščatocelične karcinome na prekancerozah.

Verukozni karcinom kože predstavlja sicer posebni klinični tip ploščatoceličnega karcinoma, vendar ga danes obravnavamo kot samostojno klinično patološko enoto.⁴

Tudi status *keratoakantom* še ni nedvoumno pojasnjen. Vedno znova namreč opisujejo recidive in metastaziranje teh novotvorb, resda v glavnem pri imunsko oslabilih bolnikih. Toda vsaj v teh primerih se zdi upravičeno govoriti o ploščatoceličnih karcinomih keratoakantomske vrste. Ostaja nesporno, da predstavlja keratoakantom klinično in histopatološko dobro opredeljeno enoto v spektru poroženevajočih epitelijskih kožnih tumorjev. V biološkem poteku se v večini primerov sam pozdravi, česar pa zaradi predčasne ekscizije večinoma ne opazimo.

T.i. *Bowenov karcinom* je posebne omembe vreden klinično patološki tip ploščatoceličnega karcinoma, ki se razvije iz Bowenove bolezni.¹ Gre za obliko karcinoma in situ, pojavlja pa se zlasti na trupu pa tudi po okončinah.

Posebna lokalizacija Bowenove bolezni so akre. Klinično opazimo eritematozne plake z delno psoriaziformno, delno pa erozivno površino.

Večina ploščatoceličnih karcinomov kože nastane iz prekancerov, od katerih je najpomembnejša aktinična keratoza.⁵ Ploščatocelične karcinome kože različno pogosto opažajo tudi v povezavi s številnimi drugimi kliničnimi ugotovitvami. Najpomembnejše so naslednje:

- kronični radiodermatitis s keratozami zaradi rentgenskih žarkov;
- kronična prizadetost kože zaradi žarkov pri osebah s kožnim tipom I in II, zlasti pri istovremni prisotnosti multiplih aktiničnih keratoz;
- Buschkejeva melanoza (*Erythema ab igne*) s termičnimi keratozami;
- bolniki, ki so bili dolgo obsevani z umetnimi viri ultravijoličnih žarkov, kot tudi bolniki z opeklinskimi brazgotinami;
- arzenske keratoze, ki so pogosto povezane z multiplimi bazaliomi trupa;
- katranske keratoze po dolgoletni kronični izpostavljenosti katranu;
- kronične dermatoze, npr. lupus vulgaris, kronični diskoidni lupus erythematosus, lichen planus mucosae, lichen sclerosus et atrophicus, epidermolysis bullosa dystrophicans in druge;
- nekatere genodermatoze;

- imunsko oslabei bolniki, npr. bolniki po trasplantaciji organov in HIV pozitivni bolniki;

V povezavi z istimi kliničnimi ugotovitvami pogosto nastopajo tudi bazaliomi. Zaradi tega uporablja ameriška literatura širok skupni pojem "nemelanomski karcinomi kože".⁶

Klinična diferencialna diagnoza

Razlikovanje med bazaliomom in spinocelularnim karcinomom na podlagi klinične slike pogosto ni enostavno. Obe vrsti novotvorb se namreč lahko klinično pojavljajo v zelo različnih oblikah. Nekatere značilnosti obeh zaradi lažjega razločevanja predstavljamo v Tabeli 1.

Paleta ostalih kliničnih diferencialnih diagnoz je široka in obsega poleg bazalioma skoraj vse maligne epiteljske in neepiteljske, primarne in sekundarne tumorje.

Dermatoskopska preiskava z oljno imerzijo omogoča boljšo vizualizacijo vzorca krvnih žil in s tem v precejšnji meri olajšuje klinično razlikovanje med obema najpogostejšima vrstama malignih epiteljskih tumorjev.⁷

Histologija ploščatoceličnega karcinoma

Za potrditev klinične diagnoze je treba vsekakor opraviti histološko preiskavo, zlasti če na-

Tabela 1. Klinični kriteriji za razlikovanje med ploščatoceličnimi karcinomi in bazaliomi

Table 1. Clinical criteria to differentiate between spindle cell and basal cell carcinoma

	Ploščatocelični karcinom	Vozličasti bazaliom
Prevladujoča lokalizacija	centrofacialna, spodnja ustnica	zgornji 2/3 obraza
Obdajajoča koža	predeli, ki so kronično izpostavljeni soncu, multiple aktinične keratoze	predeli, ki so kronično izpostavljeni soncu, klinično normalna koža
Vzorec rasti	vozličasto-tumorozna rast, eksofitična	pogosto vozlič v obliki biserov na periferiji
Površina	bradavičasto-keratotična, tudi ulcerozna, redko na gladkih površinah	ponavadi na gladkih površinah, pogosto ulcerozna, redko luščeca oz. keratotična
Barva	rjavkasto-rumena do rdečkasta ali umazano modra, redko temnomodro belkasto bleščeča, pogosto pigmentirana	pigmentirana
Žilni vzorec	teleangiektazije so redke, prevladujejo oblike lasnic ali pikčastih žil	številine teleangiektazije

črtujemo še alternativne oblike zdravljenja, kot so rentgensko obsevanje, krioterapija, laserska terapija, lokalno dajanje interferona itd.

Ploščatocelični karcinom kože je maligni tumor epitelijskih celic, ki nastane v epidermisu, se destruktivno in infiltrirajoče razrašča v dermis, v naslednjih stadijih pa prizadene še podkožje in ostala tkiva v okolici. Pomemben znak, ki kaže na kožni ploščatocelični karcinom, je diferenciacija v smeri nefolikularnih struktur epidermisa z možnostjo poroženevanja.

Značilna histološka slika ploščatoceličnega karcinoma kaže razširjene blede eozinofilne skupke tumorskih celic različnih velikosti in oblik, ki imajo v centralnih predelih značilne, navadno parakeratotične rožene bisere. Obseg poroženevanja je v korelaciji s stopnjo diferenciacije, tako da najdemo pri visoko diferenciranih ploščatoceličnih karcinomih številne rožene bisere. Posamično ležeče keratinocite z jasno rdeče obarvano citoplazmo opisujejo kot dikseratotične keratinocite (t.i. poroženevanje posamičnih celic) in jih povezujejo z višjo stopnjo diferenciacije. Citomorfološko sestavljajo skupke tumorskih celic večje celice, ki imajo veliko in pleomorfna, delno hiperkromatična jedra. Za razliko od neprizadetega epidermisa je normalna slojevitost porušena, število keratinocitov pa je občutno povečano. Pri večji povečavi (oljna imerzija) je jasno videti medcelične mostičke med posameznimi keratinociti. Pri anaplastičnih ploščatoceličnih karcinomih tvorbe dezmosomov ponavadi ni. Atipične mitoze so različno pogoste. Zasledimo različno gost infiltrat limfoidnih celic, skoraj vedno pa vidimo tudi vnetni infiltrat iz limfocitov in plazmatk.

Posebnost malignih epitelijskih kožnih tumorjev nasploh, zlasti pa ploščatoceličnih karcinomov, je relativno pogosta prizadetost (5-14%) obživčnega tkiva z nadaljnjo rastjo karcinomske tvorbe vzdolž živca v globino. Perinevralno invazijo, ki jo lahko odkrijemo le s histološko preiskavo, najdemo v predelu lo-

banje pa tudi v centrofacialni regiji. Prizadetost teh predelov kaže na neugodno prognozo.⁸

Poleg klasičnih ploščatoceličnih karcinomov kože z različnimi stopnjami diferenciacije (Broders I-IV) poznamo histološko dobro definirane posebne oblike, kot so akantolitična (psevdoglandularna), bazoskvamozna, bowenoidna (t.i. Bowenov karcinom), dezmo-plastična⁹, keratoakantomna, verukozna in druge.

Med histološkimi diferencialnimi diagnozami ploščatoceličnih karcinomov je treba misliti zlasti na aktinično keratozo, amelanotični melanom, angiosarkom, atipični fibrosantom, bazocelularni karcinom (bazaliom), draženo seboroično veruko, keratoakantom, kožne metastaze karcinoma, leiomiosarkom, karcinom Mercklovih celic, psevdopiteliomatozno hiperplazijo epidermisa v okviru vnetnih procesov in verukozni karcinom.

Imunohistokemična preiskava

Imunohistokemična preiskava ima lahko pri ploščatoceličnem karcinomu kože velik pomen, saj histološka diagnoza zlasti v primeru nediferenciranih anaplastičnih ploščatoceličnih karcinomov pogosto ni mogoča. V teh primerih je prišla imunohistokemična preiskava tudi v rutinsko dermatološko patološko diagnostiko.

Večinoma uporabljamo imunohistokemične metode s citokeratinskimi protitelesi, pri čemer danes večina mono- in poliklonalnih protiteles dobro deluje tudi pri vzorcih, ki jih fiksiramo v formalinu in vklapljammo v parafin. Ploščatocelični karcinomi kože imajo skladno z njihovo morfološko različnostjo zelo raznolik citokeratinski vzorec. Visoko diferencirani ploščatocelični karcinomi so po svojem citokeratinskem vzorcu zelo podobni epidermisu, dodatno pa se pojavljata CK 6 in 16, ki sta povezana s proliferacijo.¹⁰ Pri ploščatoceličnem karcinomu kože ne zasledimo eks-

presije proteina Bcl-2, ki zavira apoptozo, medtem ko je pri bazaliomih ta protein jasno izražen. Pri ploščatoceličnih karcinomih kože in njegovih prekuzorskih spremembah najdemo povečano ekspresijo p53.

Literatura

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie. Maligne epitheliale Tumoren*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer; 1996. p. 1324-44.
2. Marks R. Squamous cell carcinoma. *Lancet* 1996; **347**: 735-8.
3. Moy R, Eliezri YD. Significance of human papillomavirus-induced squamous cell carcinoma to dermatologists. *Arch Dermatol* 1994; **130**: 235-8.
4. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995; **32**: 1-21.
5. Marks R, Rennie G, Selwood TS. malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma in the skin: a prospective study. *Lancet* 1988; **1**: 795-807.
6. Miller DL, Weinstock MA. Non melanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol* 1994; **30**: 774-8.
7. Kreusch J, Koch F. Auflichtmikroskopische Charakterisierung von Gefäßmustern in Hauttumoren. *Hautarzt* 1996; **47**: 264-72.
8. Di Gregorio C, Gebbia V, Florena AM, Franco V, Moschella F. Perineural infiltration by cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Anticancer Res* 1995; **15**: 1107-15.
9. Breuninger H, Tatasciore U. Das desmoplastische Plattenepithelkarzinom - eine morphologische Entität mit hohem Metastasierungs- und Rezidivrisiko. In: Tilgen W, Petzold D eds. *Fortschritte der operativen und onkologischen Dermatologie*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer; 1995. p 220-5.
10. Moll I. Cytokeratine-Marker epithelialer Differenzierung. *Hautarzt* 1993; **44**: 491-501.