

Kožni rak

Skin cancer

Mirjam Rogl Butina, Igor Bartenjev

Povzetek: Kožni rak v grobem delimo na (I) kožni rak v ožjem smislu – epiteljski maligni tumorji kože, glavna predstavnika sta bazocelularni in spinocelularni karcinom, (II) maligni melanom ter (III) ostale maligne neoplazme v koži in sluznicah. Zadnja desetletja incidenca kožnega raka pridobiva že epidemijske razsežnosti, zato je veliko prizadevanj v dermatologiji in onkologiji usmerjeno v preventivne dejavnosti. Kožni rak želimo preprečiti ali ga vsaj odkriti v zgodnjem obdobju. Kirurški posegi, ki absolutno prevladujejo pri zdravljenju malignega melanoma, se še vedno veliko uporabljajo tudi v terapiji kožnega raka v ožjem smislu. Vendar pa imamo za zdravljenje nekaterih oblik nemelanomskega kožnega raka na voljo vse več zdravih in postopkov, ki ne temeljijo na kirurških posegih, njihova uspešnost pa je primerljiva in so zato za nekatere vrste sprememb in določene skupine bolnikov primernejši. V pričujočem sestavku bomo omenili predvsem 5-fluoruracil, natrijev diklofenak v hialuronskem gelu in imikvimod.

Ključne besede: kožni rak, dejavniki tveganja, nekirurški načini zdravljenja, preventiva

Summary: When speaking about skin cancer we must differentiate among (I) nonmelanoma skin cancers (NMSC) – mostly spinocellular and basocellular cancer (II) the malignant melanoma and (III) other malignant tumours in the skin and mucosae. In the last decades the skin cancers are widely described as worldwide epidemics. Consequently a huge amount of preventive activities in dermatology and oncology is carried on, with the aim to prevent skin cancer or at least to detect it in the early phase. While in the primary treatment of skin and mucosa malignant melanoma surgery remains almost the only option, in the treatment area of NMSC the possibilities are much wider. Therapies currently used to treat localized NMSC include surgical and nonsurgical techniques. In the present paper we are mentioning especially 5-fluorouracil, diclofenac sodium in hyaluron gel and imiquimod. The cure rate of these therapies are almost matching the surgical cure rates, and at the same time, because of their noninvasiveness, they are much more acceptable for many patients.

Keywords: skin cancer, risk factors, nonsurgical treatment techniques, prevention

Uvod

Incidenca kožnega raka se v zadnjih letih po vsem svetu povečuje (1). V Sloveniji je incidenca nemelanomskega raka kože v zadnjih 4 desetletjih porasla za več kot 3x, incidenca malignega melanoma pa še bistveno bolj (pri moških približno 7x, pri ženskah 4x) (2). Kljub temu, da zlasti laična javnost vse oblike neoplazem na koži (naj bo to maligni melanom, bazocelularni karcinom, spinocelularni karcinom, adneksalni tumor, limfom, sarkom, Kaposi sarkom in metastaze različnih malignomov v koži) označuje kot rak kože, se klinični potek, prognoza, način zdravljenja in sledenje med posameznimi vrstami zelo razlikujejo. V tem sestavku se bomo posvetili kliničnim slikam posameznih kožnih malignih novotvorb, nekaterim postopkom zdravljenja nemelanomskega raka kože, ki ne temeljijo na kirurških posegih in možnostim v preventivi.

Bazalnocelični karcinom (bazocelularni karcinom, bazaliom) je najpogostejši kožni rak. (3,4,5). Razvije se iz bazalnih celic vrhnjice, praviloma na mestih, kjer se oblikujejo dlačni folikli in lojnice. Gre za maligni tumor z lokalno invazivno, agresivno in destruktivno rastjo, ki le izjemoma zaseva. Ob ustreznem zdravljenju je prognoza izvrstna, zaplete pričakujemo le na določenih mestih: neposredno ob očeh, v nosni gubi, ob ušesnem kanalu in v gubi za uhljem – tam relativno hitro pride do uničenja hrustanca in/ali kosti, močnih krvavitev ali okužbe centralnega živčnega sistema.

Za razvoj bazalnoceličnega karcinoma so najbolj dojemljivi albinizem in osebe s fototipom kože 1 in 2. Od zunanjih dejavnikov je seveda

najpomembnejši vpliv UV žarkov (predvsem močno izpostavljanje soncu v rani mladosti), zaužitje arzena in ionizirajoče sevanje (npr. terapevtsko RTG obsevanje).

Največkrat se pojavi na sicer zdravi koži zgornjih dveh tretjin obraza, neporaščenem delu lasišča, na uhljih in zgornjem delu trupa. Klinično se praviloma najprej izrazi kot drobna voščeno prosojna blede rožnata bunčica s teleangiektazijami, kasneje pa se razvijejo različne oblike: nodozni, ekzulcerirani, ploščati, pigmentirani, cistični, ekcematoidni ali pagetoidni in sklerodermiformni bazaliom. Posebna oblika je metatipični bazaliom, ki je pravzaprav mešani karcinom kože: glede na mesto pojavljanja in klinični izgled daje vtis bazalioma, v histološki sliki pa so prisotni elementi skvamoznoceličnega karcinoma. Metatipični bazaliom raste zelo hitro in zaseva bistveno pogosteje kot običajni bazaliom.

Spinocelularni karcinom (skvamozni karcinom, planocelularni karcinom, poroženevajoči karcinom) je maligna novotvorba keratinocitov kože in sluznic (3,4,5). Običajno se najprej razvije začetna oblika na vrhnjico omejene maligne rasti, najpogostejša je aktinična keratoza. Včasih smo te spremembe opredeljevali kot prekanceroze, danes pa jih označuje pojem kreatinocitna intraepidermalna neoplazija. Naslednja stopnja v razvoju je t.i. carcinoma in situ – histološko očitna karcinomska rast, ki pa je še omejena na vrhnjico – najpogosteje se izrazi kot Bowenova bolezen ali eritroplazija na sluznicah. Ko pa maligna rast prekorači epidermalno – dermalno mejo, govorimo o invazivnem karcinomu, ki je sposoben metastazirati, zlasti po limfi.

Praktično velja, da je vsaka izolirana keratotična sprememba ali erodirana papula ali plak, ki se ne zaceli v mesecu dni, sumljiva za karcinom, dokler ne dokažemo drugače.

Dejavniki tveganja so predvsem dolgotrajno in ponavljajoče se izpostavljanje UV žarkom (npr. kmetje, mornarji, gradbeni delavci in športniki nekaterih panog), izpostavljanje kemičnim karcinogenom (katran, policiklični aromatični hidrokarboni, arzen), okužba z določenimi tipi humanih papilomavirusov, imunosupresivna stanja po transplantacijah, sistemska fotokemoterapija, kronične vnetne spremembe na koži (diskoidni lupus eritematosus, brazgotine po tuberkulozi)...

Prva sprememba je največkrat majhen, rahlo dvignjen, na površini vsaj neznatno keratotičen, trd, neboleč infiltrat. Počasi raste do velikosti centimetra, nato se intenzivnost rasti izrazito poveča. Bodisi raste eksofitično kot gomolj, ki začne razpadati ali pa endofitično, kjer v globini uničuje okolno tkivo. Zaseva najprej v regionalne begavke, kasneje v druge organe.

Od posebnih oblik spinocelularnega karcinoma je napogostejši karcinom spodnje ustnice, ki se razvije iz levkoplakije ali aktiničnega heilitisa. Redkejši so karcinomi na penisu ali vulvi – predhodno je na teh mestih praviloma opaziti eritroplazijo, lichen sclerosus et atrophicus, mb. Bowen.

Metastaze drugih karcinoma v kožo se pojavijo v obliki ploščatih ali vozličastih zatrdlin različnih velikosti v koži. Včasih zavzamejo večje površine, bodisi v obliki erizipeloidne rdečice ali difuzno indurirane kože. V grobem v kožo metastazira 3-5 % različnih karcinoma, najpogosteje karcinomi dojke, želodca, maternice, pljuč, debelega črevesa in ledvic (5).

Maligni melanom (melanoma malignum, črni rak) nastane zaradi zločeste preobrazbe celic, ki izdelujejo pigment (melanocitov). Vznikne lahko v kateremkoli organu, kjer so melanociti, najpogosteje pa seveda v koži in sluznicah. 30% malignih melanoma kože se razvije iz preobstojećih melanocitnih sprememb, vsi ostali pa iz prej »normalne« kože (5,6).

Danes domnevamo, da na nastanek vplivajo številni dejavniki: fototipi polti, posebnosti v genetskem zapisu, izpostavljanje UV sevanju, zlasti opekline v mladosti. V praksi sta najpomembnejša dejavnika tveganja veliko število melanocitnih nevi, zlasti atipičnih in maligni melanom v ožjem sorodstvu.

Klinično ga razdelimo v pet skupin, poimenovanje že opisuje mesto in /ali tip rasti posameznih sprememb: lentiginozni maligni melanom, površinsko razširjeni maligni melanom, nodularni maligni melanom, akralni lentiginozni maligni melanom in neopredeljeni maligni melanom. Tudi pri melanomu je spremenjeno tkivo najpogosteje omejeno le na vrhnjico, t.i. melanoma in situ, s praviloma dobro prognozo. Ko pa sprememba prodre preko epidermalno-dermalne meje, je verjetnost limfogenega in hematogene metastaziranja bistveno večja, te oblike so prognostično neugodnejše. Prognoza malignega melanoma je namreč najtesneje povezana s patohistološkimi značilnostmi posamezne spremembe kot so debelina tumorja, prisotnost oz. odsotnost razjede, količina limfocitnega infiltrata ob bazi, regresivne spremembe, invazija v žilje...

Zdravljenje raka kože

Pri zdravljenju zgoraj omenjenih bolezenskih stanj zasledujemo različne cilje, od katerih je najpomembnejši ozdravitev bolnika, skušamo pa seveda ohraniti tudi funkcijo določenega predela telesa in njegov izgled (7). Na odločitev o posegu s teh stališč vplivajo predvsem vrsta tumorja, njegova velikost, oblika in mesto na telesu, pa tudi značilnosti kože, iz katere sprememba raste ter vrsta in globina tkiv, ki so pod njim. Z druge strani se seveda oziramo na siceršnje bolnikovo zdravstveno stanje, zdravila, ki jih jemlje, njegovo starost, sposobnost negovanja po posegu, njegovo predstavo o zdravljenju in tudi na ceno zdravljenja.

Kirurški načini zdravljenja imajo seveda zelo visoko stopnjo uspešnosti, vendar nosijo s seboj tudi večna tveganja operativnih posegov – okužbe in brazgotine. Zlasti na obrazu ali prsnem košu lahko obsežen kirurški poseg pripelje do estetsko nesprejemljivih brazgotin ali mutilacij in so zato alternativni načini zelo zaželeni (8,9,10,11,12). Zlasti novejši pripravki za lokalno zdravljenje se pri določenih stanjih že približujejo uspešnosti kirurških postopkov, seveda pa je pri odločanju za način zdravljenja predpogoj pravilna diagnoza (13).

Kirurški posegi so pri raku kože še vedno največkrat zdravljenje prve izbire. Razen pri nepremostljivih kontraindikacijah je izrez spremembe osnoven poseg pri malignem melanomu. Prav tako se zanj zelo pogosto odločimo pri zdravljenju nemelanomskih oblik kožnega raka, zgodnejše, neinvazivne razvojne oblike (npr. aktinične keratoze) pa pogosto odstranimo tudi z zamrzovanjem, elektroablacijo, redkeje s kiretažo.

Ostala zdravljenja se uporabljajo bodisi kot dodatno zdravljenje (npr. pri malignem melanomu), z razvojem novih sredstev pa vse pogosteje tudi samostojno. Med že leta poznanimi in uporabljanimi omenimo zlasti **radioterapijo, sistemsko kemoterapijo** (14) in lokalno ter sistemsko zdravljenje z **retinoidi** (15, 16).

Citostatik **5 – fluor uracil (5-FU)** je verjetno najstarejše lokalno uporabljano zdravilo za nemelanomski rak kože. Obstaja v obliki večih pripravkov: 0,5 % krema ter 2 % in 5 % krema in raztopina ter v ampulah za sistemsko ali intralezionalno apliciranje. Ameriška Food and drug administration (FDA) je zdravilo registrirala za zdravljenje aktiničnih keratoz in povrhnje rastočega bazocelularnega karcinoma (17). Uporablja se praviloma lokalno kot krema ali raztopina, bistveno redkeje intralezionalno. Uspešnost ozdravitve je ocenjena na 93%. Najpogostejši stranski učinki so pravzaprav močno izražena farmakološka aktivnost zdravila: vnetje z rdečino, srbenjem in celo erozijami (18). Kontaktni alergijski odziv je možen, a bistveno redkejši.

Intralezionalni interferon alfa se za zdravljenje nemelanomskega raka kože malo uporablja, vendar objavljene preliminarnе študije poročajo o zelo visoki uspešnosti tako pri bazocelularnem (19) kot pri spinocelularnem karcinomu (20). Zdravilo (rekombinantni alfa 2 interferon) so aplicirali 3 tedne, 3x tedensko, kumulativni odmerek je praviloma 13,5 milijonov IU. Stranski učinki so sicer praviloma prisotni, vendar blagi: glavobol, mialgije, artralgiije, zvišana telesna temperatura, slabost.

Imikvimod je splošno opredeljen kot sredstvo, ki spreminja oz. usmerja imunski odgovor.

FDA ga je sprva registrirala za zdravljenje koničastih kondilomov na spolovilu, kasneje pa tudi za nehipertrofične, nehiperkeratotične

aktične keratoze na obrazu in lasišču imunsko sposobnih bolnikov in za povrhnje in drobno modularne bazaliome (21, 22).

Kot imunomodulator se imikvimod vmešava v mnoge procese zaznavanja, preprečevanja rasti in uničevanja neoplastičnih celic, vendar njegovo delovanje še ni popolnoma razumljeno. Domneva se, da olajšuje prepoznavanje bolezni in pospešuje naravni imunski odziv z indukcijo gradnje in sproščanja številnih citokinov. Obenem naj bi pospeševal premik Langerhansovih celic v regionalne bezgavke in posledično aktivacijo limfocitov T (23). Pripisujejo mu tudi neposreden antineoplastični učinek preko indukcije apoptoze v karcinomskih celicah (24).

Imikvimod se praviloma nanaša na spremembe 1x dnevno, 2 – 7x tedensko, ob pogostejšem nanašanju je čas zdravljenja lahko krajši, vendar so stranski učinki močnejše izraženi. Le-ti so sicer pričakovani del zdravljenja, najverjetneje se pojavijo zaradi z imikvimodom pospešenega imunskega odziva in so pravzaprav pokazatelj učinkovanja zdravila. Klinično jih zaznamo kot rdečino, srbenje in celo erozije, vendar bolniki zelo redko opustijo zdravljenje zaradi njih. Poročila o uspešnosti popolne ozdravitve so različna, od 45 % do 100 %, glede na poročila zdravilo bistveno močnejše deluje, če ga nanašamo vsaj 3x tedensko.

Lokalni pripravek s 3 % **natrijevim diklofenakom** in 2,5 % hialuronskim gelom je FDA leta 2003 odobrila za zdravljenje aktičnih keratoz. Tudi tu mehanizem delovanja ni popolnoma jasen, nedvomno pa ne gre samo za protivnetno delovanje. Domnevajo, da je osnovni mehanizem zaviranje progresije prokarcinogenov v karcinogene, zaviranje angiogeneze in sprostitev apoptoze (25).

Gel se nanaša 2x dnevno, 2 - 3 mesece. Uspešnost popolne ozdravitve vseh sprememb je nekoliko nižja kot pri imikvimodu, na primer Wolf in ostali (26) navajajo popolno ozdravitev pri 47 % udeležencev in popolno ali delno (več kot 50%) izginotje lezij pri 79% bolnikov.

Stranski učinki so pogosti (70 –80 % bolnikov), vendar relativno blagi: suha koža, srbenje, rdečina, občasno parestezije.

Fotodinamično (PDT) zdravljenje je postopek, kjer izkoriščamo fotosenzibilizacijski učinek porfirinskih prekurzorjev v kombinaciji z vidno svetlobo valovne dolžine 630-640 nm (rdeča svetloba) ali 400-450 nm (modra svetloba).

Kot lokalna fotosenzibilizatorja se uporabljata 5-aminolevulininska kislina (5-ALA, predvsem v ZDA) in metilni ester aminolevulininske kisline (mALA, predvsem v Evropi). Domnevno se močnejše kopičita v displastičnih in malignih celicah, obsevanje s svetlobo omenjenih dolžin ju aktivira, da se prično sproščati citotoksični kisikovi radikali, ki uničijo hiperproliferativna tkiva. Vnetni odziv (pečenje, srbenje, rdečina, redkeje oteklina, kasneje tudi luščenje) se prične praktično že po končanem obsevanju in postopoma izzveni po tednu ali dveh. V primeru neuspešnosti se postopek ponovi po 2 – 3 mesecih.

FDA je postopek odobrila za zdravljenje AK (27), v Evropi pa se uporablja tudi pri povrhnje rastočih bazocelularnih karcinomih in mb. Bowen, še zlasti kadar zajemajo večje površine. Učinki so primerljivi s kriokavstiko ali 5-FU, stranski učinki pa so blažji. Pri zdravljenju nodularnih bazaliomov so zasledili bistveno številnejše recidive kot npr. po kirurškem zdravljenju, prav tako je neobetajoče zdravljenje spinocelularnih karcinomov.

Etiopatogeneza kožnega raka še v marsičem ni popolnoma razjasnjena, vendar pa nam tisto, kar že vemo, daje osnovo za številne preventivne

dejavnosti. Predvsem je potrebno ljudi osveščati: kdo so osebe z največjo stopnjo tveganja, zakaj so potrebi redni samopregledi in obiski zdravnika, kakšna je učinkovita zaščita pred soncem....

Literatura

1. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146 (suppl 61): 1-6.
2. Incidenca raka v Sloveniji 2000. Register raka za Slovenijo, Onkološki institut, urednica Pompe-Kirn V.
3. Kansky A, Miljković J. Prekanceroze in karcinomi kože. In: Kansky A. Kožne in spolne bolezni; Združenje slovenskih dermatovenerologov, 2002: 256-264.
4. Bartenjev I, Rogl Butina M. Kožni rak – skrajna posledica sončenja. In: Julijana Kristl. Koža, zdravje, sonce, lepota; Fakulteta za farmacijo, 2004: 103-110.
5. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatology*; Springer, 2000: 1018-1043.
6. Bartenjev I. Maligni melanom kože. In: Kansky A. Kožne in spolne bolezni; Združenje slovenskih dermatovenerologov, 2002: 256-264.
7. Nguyen TH, Ho DQ. Nonmelanoma skin cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3: 193-203.
8. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001; 344: 975-83.
9. Wolff DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1987; 123: 340-44.
10. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 241-48.
11. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 976-90.
12. Rowe DE. Comparisons for treatment modalities for basal cell carcinoma. *Clin Dermatol* 1995; 13: 617-20.
13. Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, Fleming MD. Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1995; 75 (suppl 2): 699-704.
14. Fujii M, Tsukada M, Satake B. Phase I/II trial of weekly docetaxel and concomitant radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 107-112.
15. Kraemer KH, Di Giovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, Peck GL. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum patients with the use of oral isotretinoin. *N Engl J Med* 1988; 318: 1633-7.
16. Bialy TL, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Dietary factors in the prevention and treatment of non-melanoma skin cancer and melanoma. *Dermatol Surg* 2002; 28: 1143-52.
17. Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 25-8.
18. Jorizzo J. Topical treatment of actinic keratoses with fluorouracil: is irritation associated with efficacy? *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 21-6.
19. Cornell RC, Greenway HT, Tucker SB. Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 694-700.
20. Kim KH, Yavel RM, Gross VL, Brody N. Intralesional interferon alpha 2b in the treatment of basal cell carcinoma: revisited. *Dermatol Surg* 2004; 30:116-20.
21. Lebowitz M, Dinehart S, Whiting D. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double blind, parallel group, vehicle controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 714-21.
22. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Goltz L, Stampono P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase II, randomized, vehicle controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 722-33.
23. Ambach A, Bonnekoh B, Nguyen M, Schon MP, Gollnick H. Imiquimod, a toll-like receptor-7 agonist, induces perforin in cytotoxic T lymphocytes in vitro? *Mol Immunol* 2004; 40: 1307-14.
24. Schon M, Bong AB, Drewniak C. Tumor selective induction of apoptosis and the small molecule immune response modifier imiquimod. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1138-49.
25. Rivers JK, Arlette J, shear N, guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol* 2002; 146: 94-100.
26. Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2001; 40: 709-13.
27. Picquadio DJ, Chen DM, Farber HF. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp. *Arch Dermatol* 2004; 140: 41-46.