

کانسرهای پوستی غیرملانومی

چکیده:

کانسرهای پوستی غیرملانومی (Non-Melanoma skin Cancer (NMSC) شایعترین شکل بدخیمی در انسان هستند. کارسینوم سلول بازال Basal cell carcinoma شایعترین شکل NMSC است که از کراتینوسیت‌های لایه بازال منشأ می‌گیرد و معمولاً رشد آهسته و تهاجم موضعی دارد. کارسینوم سلول اسکواموس Squamous cell carcinoma دومین شکل شایع NMSC بوده که نئوپلاسم بدخیم کراتینوسیت‌ها است و در آن کل ضخامت اپیدرم دچار دیسپلازی می‌شود.

واژگان کلیدی: کانسر پوست، بازال سل کارسینوما، اسکواموس سل کارسینوما، ملانوما

دکتر پرویز طوسی^{۱*}، دکتر هدی رحیمی^۲

^۱ استاد پوست، مرکز تحقیقات پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۲ متخصص پوست، مرکز تحقیقات پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تلفن: ۰۲۱-۲۲۷۴۱۵۰۷-۱۰

نشانی الکترونیک: hoda_rahimi@yahoo.com

مقدمه:

کanserهای پوستی غیرملانومی Non-Melanoma skin Cancer (NMSC) شایعترین شکل بدخیمی در انسان هستند و ۹۵٪ کل نئوپلاسم‌های پوست را تشکیل می‌دهند (۱). از سال ۱۹۶۰ بروز ضایعات NMSC سالانه ۳-۸٪ در سطح جهان افزایش یافته است (۲). این سرطان‌ها از سلول‌های اپی‌تلیالی کراتینیزه منشأ می‌گیرند و شامل بازال سل کارسینوما (BCC) و اسکواموس سل کارسینوما (SCC) می‌باشند (۳).

بازال سل کارسینوما Basal Cell Carcinoma شایعترین شکل بوده و معمولاً رشد آهسته و تهاجم موضعی دارد. اسکواموس سل کارسینوما Squamous Cell Carcinoma دومین شکل شایع NMSC است که ۲۰-۳۰٪ موارد را شامل می‌شود (۴). با توجه به افزایش چشمگیر بار اقتصادی و روانی کانسره‌های پوستی پیشرفته، آگاهی درباره روش‌های پیشگیری، تشخیص سریع و درمان مناسب برای پزشکان ضروری می‌باشد (۵).

بازال سل کارسینوما Basal Cell Carcinoma

تعریف و اپیدمیولوژی

بازال سل کارسینوما (BCC) شایعترین شکل کانسر پوستی است که از کراتینوسیت‌های لایه بازال اپی‌درم منشأ می‌گیرد. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد که سلول‌های بدخیم از سلول‌های چندظرفیتی اپیدرم اینترفولیکولار و لایه خارجی ریشه مو منشأ می‌گیرند (۶).

از ۳/۵ میلیون مورد NMSC که در سال تشخیص داده می‌شود، ۸۰٪ آن بازال سل کارسینوما است. این کانسر در افراد سفیدپوست شایع‌تر است و بروز آن در مردان ۳۰٪ بیش از زنان است. شانس بروز BCC در طول عمر حدود ۳۰٪ است و تقریباً ۴۰٪ افرادی که BCC در آنها تشخیص داده می‌شود، در عرض ۵ سال آینده به یک BCC دیگر مبتلا می‌شوند (۷و۸).

BCC بر اثر جهش القاء شده توسط اشعه ماوراء بنفش (UV) ایجاد می‌شود و در نتیجه بیشتر در نواحی در معرض نور خورشید مثل بینی، گوش‌ها، صورت و پشت دست‌ها دیده می‌شود، هرچند ممکن است در هر جای دیگر بدن رخ دهد. این کارسینوم دارای رشدی آهسته است و به ندرت متاستاز می‌دهد (۳).

فاکتورهای خطر در بروز BBC

(۱) نور ماوراء بنفش UV: به خصوص به صورت تماس متناوب و شدید که مهمترین فاکتور خطر منفرد در بروز BCC می‌باشد (۹).

(۲) پوست و موی روشن

(۳) رادیوتراپی

(۴) تماس مزمن با ارسنیک

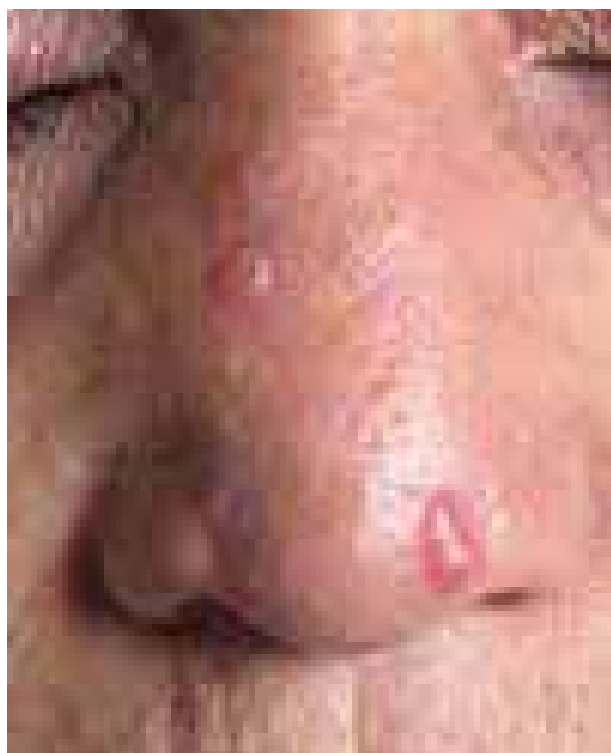
(۵) سرکوب طولانی مدت سیستم ایمنی

(۶) برخی سندرم‌های ژنتیکی مثل سندرم بازال سل نووس (Gorlin Syndrome) که منجر به BCCهای متعدد در سنین پایین می‌شود (۱۰).

تظاهرات بالینی

BCC از نظر کلینیکی به ۴ زیرگروه عمده ندولار (Nodular)، سطحی (Superficial)، پیگمانته (Pigmented) و مرفئیک (Morpheic) تقسیم می‌شود. نوع ندولار شایعترین شکل BCC است که ۸۵-۵۰٪ موارد را به خود اختصاص می‌دهد. بعد از آن به ترتیب انواع سطحی، مرفئیک و پیگمانته قرار دارند (۱۱).

نوع ندولار معمولاً به صورت پاپول یا ندولی با تلانژکتازی واضح و لبه‌های برآمده (rolled) تظاهر می‌یابد. ضایعه صورتی رنگ یا به رنگ پوست است و ظاهر شفاف مرواریدی دارد. با پیشرفت بیماری، ضایعه ممکن است از مرکز زخمی شود و اگر درمان نشود به ساختمان‌های مهم بدن از جمله سر و گردن تهاجم نماید (شکل ۱).



شکل ۱. BCC ندولار ناحیه بینی

BCC سطحی به صورت پچ اریتماتوی صاف یا با پوسته ظریف عمدتاً روی گردن و شانه‌ها تظاهر می‌یابد و ممکن است با

هیستوپاتولوژی

انواع زیرگروه های هیستوپاتولوژیک بعنوان یک فاکتور مهم در پیش آگهی بیماری بشمار می رود و باید در تمام گزارشات پاتولوژی مشخص شود. تقریباً در همه زیر گروه های بالینی، نمای سلول های بازالوئید بازوفیلیک دیده می شوند که از اپیدرم به سمت پایین جوانه می زنند و سلول های محیطی آن نمای نردبانی دارند. زمانی که این سلول های بازالوئید اتصالشان به اپیدرم را از دست بدهند و به درم زیرین تهاجم کنند، تومور حالت انفیلتراتیو پیدا می کند. رشد انفیلتراتیو و تهاجم دور عصب نشان دهنده رفتار بالینی تهاجمی تر و خطر بیشتر عود است (۱۳).

درمان

درمان BCC براساس اندازه ضایعه، نوع و زیر گروه بالینی و هیستوپاتولوژیک، عمق و محل ضایعه و شرایط بیمار تعیین می شود. جراحی میکروگرافیک Mohs (MMS) "Mohs Micrographic Surgery" امکان بررسی کامل هیستوپاتولوژیک حاشیه های ضایعه و همچنین اطمینان از برداشتن کامل بافت سرطانی را فراهم می سازد. به علاوه MMS باعث حفظ بافت سالم و پایین ترین میزان عود در ۵ سال آینده می شود (۱۴). مطالعات متعدد نشان می دهند که MMS در درمان NMSC از جمله BCC به صرفه تر از جراحی استاندارد است (۱۵ و ۱۶). از طرفی MMS درمان انتخابی BCC های پرخطر (جدول ۱) می باشد (۱۷). در صورتیکه ضایعه معیار پرخطری را نداشته باشد، اکسیژون استاندارد، روش انتخابی با ترمیم سریع و بهترین نتایج زیبایی خواهد بود. روش استاندارد جراحی شامل اکسیژون ضایعه با حاشیه ۴-۵ میلی متر است که میزان درمان با این روش در BCC های کم خطر حدود ۹۸٪ می باشد (۱۸). اگرچه متاستاز BCC نادر است، در ضایعات با قطر بزرگتر از ۳ سانتی متر، میزان متاستاز ممکن است به ۲٪ برسد (۱۹).

کورتاژ برای درمان ضایعات سطحی با قطر کمتر از ۲ سانتی متر و برای بیمارانی که کاندید خوبی برای جراحی نیستند، می تواند به کار رود (۱۲).

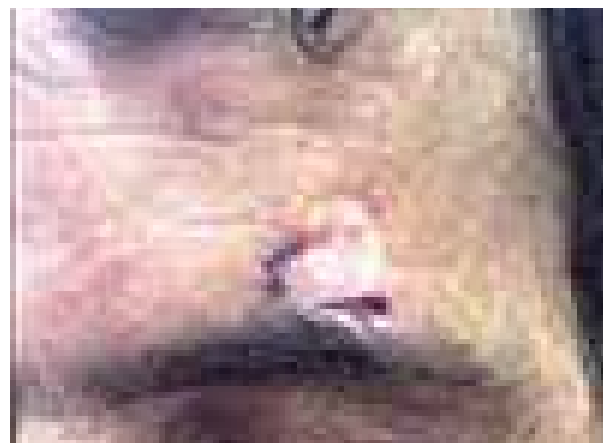
درمان های غیرجراحی شامل رادیاسیون، تجویز کرم ایمیکوئیمود Imiquimod Cream، فوتودینامیک تراپی Photodynamic Therapy (PDT) و ... می باشد (۲۱ و ۲۰ و ۱۲).

ضایعات التهابی پوستی مثل اگزما اشتباه شود (شکل ۲).



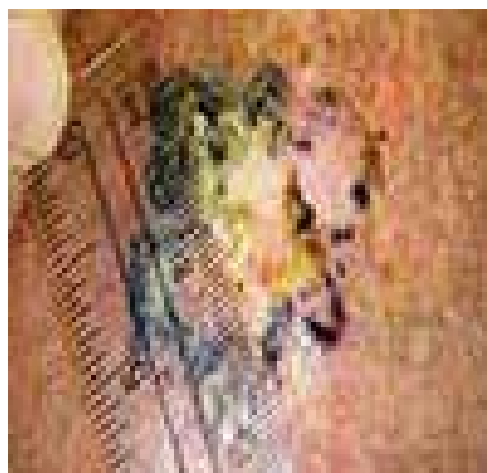
شکل ۲. BCC سطحی

BCC مرفئیک یا اسکروزان Sclerosing اغلب بدترین پیش آگهی را دارد و به صورت پلاک اندوره با رنگ عاجی و حاشیه نامشخص ظاهر می یابد (شکل ۳). از آنجایی که حاشیه ضایعه واضح نمی باشد اغلب گسترش ساب کلینیکال داشته و حتی بعد از درمان جراحی عود آن شایع است (۱۰-۱۲).



شکل ۳. BCC مرفئیک ناحیه ابرو (۵)

BCC پیگمانته اغلب به رنگ قهوه ای یا سیاه-آبی تظاهر می یابد و با روش های هیستوپاتولوژی از ضایعات ملانوسیتی (ملانوم و سبورئیک کراتوز) افتراق داده می شود (شکل ۴).



شکل ۴. BCC پیگمانته ناحیه اسکالپ

جدول ۱. خصوصیات BCC پرخطر (۱۰)

* قطر $\geq 20\text{ mm}$ در تنه و اندامها
* قطر $\geq 10\text{ mm}$ در سر، پیشانی، گونه‌ها و گردن
* قطر $\geq 6\text{ mm}$ در دستها و پاها، صورت و ناحیه تناسلی
* حاشیه نامشخص
* تومور عود کننده
* بیماران با سرکوب ایمنی
* رادیوتراپی قبلی در محل ضایعه
* هیستولوژی تهاجم‌کننده: مورفه آفرم، اسکروزینک، انفیلتراتیو، میکروندولار
* درگیری دور عصب

پیوند در ارتباط با عفونت پوستی با HPV است (۱۰).

تظاهرات بالینی

SCC در هر قسمت از پوست ممکن است رخ دهد ولی بیشتر در افراد سفیدپوست و در پوستی که در معرض تماس با نور خورشید است، ایجاد می‌شود.

اکتینیک کراتوز (Actinic Keratosis (AK) ضایعه پیش‌ساز SCC است که به صورت ماکول و پاپول‌های اریتماتوی پوسته دار یا کراسته (Crusted) ظاهر می‌یابد. AK از آن جهت اهمیت دارد که نشان‌دهنده آسیب پوستی ناشی از UV بوده و وجود آن عموماً با شانس خطر بالای ایجاد NMSC همراه می‌باشد (۲۶).

بیماری باون Bowen's Disease شکل اینترا اپی تلیال SCC است که با عنوان Squamous Cell Carcinoma in situ هم شناخته می‌شود. باون به اپیدرم محدود است و به درم نفوذ نمی‌کند. باون به صورت پلاک خشن اریتماتو و پوسته‌دار با حاشیه‌های نامنظم ظاهر می‌یابد و در بیشتر موارد روی ساق پای زنان سفیدپوست دیده می‌شود (شکل ۵).



شکل ۵. بیماری باون

ضایعات پیشرفته‌تر SCC به صورت پاپول، پلاک و ندول‌های اریتماتو با حاشیه واضح و کراست ظاهر می‌یابند. ضایعات ممکن است همراه با اولسراسیون، پیگمانتاسیون، اریتم، پوسته یا هیپرکراتوز باشد (شکل ۶). اولسر و کراست ممکن است نشانه تهاجم به درم باشد، لذا غدد لنفاوی باید از نظر لنفادنوپاتی یا بیماری‌های متاستاتیک معاینه شوند (۱۲). ضایعات اغلب بدون علامت بوده ولی علائم نورولوژیک موضعی می‌تواند نشانه گسترش دور عصب باشد. بیوپسی برای تشخیص این ضایعات الزامی است (۱۰).

اسکواموس سل کارسینوما Squamous Cell Carcinoma

تعریف و اپیدمیولوژی

اسکواموس سل کارسینوما نئوپلاسم بدخیم کراتینوسیت‌ها است که در آن دیسپلازی، کل ضخامت اپیدرم را در برمی‌گیرد. این کارسینوم دومین شکل شایع NMSC بوده و بروز آن در سطح جهان رو به افزایش است. SCC بیست درصد کل NMSC را تشکیل می‌دهد و دومین شکل شایع کانسر پوست در سفیدپوستان است (۲۲). اگرچه تعداد BCC از SCC بیشتر است (نسبت ۴ به ۱) ولی SCC سبب مرگ‌ومیر بیشتری می‌شود (۲۳).

فاکتورهای خطر در بروز SCC

۱- تماس با نور خورشید: مهمترین فاکتور خطر، دوز تجمعی نور خورشید است که در این میان UVB نقش مهمتری از UVA دارد. نور UV سبب ایجاد جهش‌هایی در ژن مهارکننده تومور P53 می‌شود که منجر به تکثیر کراتینوسیت‌های غیرطبیعی می‌گردد.

۲- وجود اسکارها و درماتوزهای مزمن

۳- تماس با مواد شیمیایی مختلف (آرسنیک و حشره کش‌ها)

۴- رادیوتراپی قبلی

۵- ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)

۶- ضعف ایمنی مزمن: می‌تواند به علت بیماری‌هایی مثل نقص ایمنی HIV/AIDS و یا بصورت ایاتروژنیک باشد. میانگین مدت ابتلا به SCC در بیماران پیوندی ۸ سال بعد از پیوند می‌باشد. ریسک SCC در بیماران پیوند کلیه و قلب که تحت سرکوب ایمنی هستند ۶۵ برابر جمعیت عادی است (۲۴ و ۲۵). به نظر می‌رسد بسیاری از موارد SCC در بیماران

بد همراه هستند شامل عمق تهاجم، واکنش دسموپلاستیک
Desmoplastic reaction در اطراف جزایر کراتینوسیتی و
تهاجم اطراف عصب یا داخل عروق می‌باشند(۱۲).

درمان

روشهای درمانی مختلف (روشهای جراحی و غیرجراحی) برای
درمان SCC وجود دارد. روش انتخابی بستگی به شرایط بیمار
و نتوپلاسم شامل سن بیمار، سائز ضایعه، محل و عمق ضایعه،
میزان تمایز تومور، تهاجم اطراف عصب یا داخل عروق، عود
ضایعه SCC قبلی و سابقه سرکوب ایمنی دارد (۲۸).

مانند BCC، درمان انتخابی ضایعات سر و گردن، جراحی
Mohs (MMS) است. سایر اندیکاسیونهای MMS شامل
ضایعات بزرگتر از ۲ سانتیمتر، هیستولوژی مهاجم، تومورهای
عودکننده، ضایعات با حاشیه بالینی نامشخص، تهاجم اطراف
عصب یا داخل عروق، تومورهای ایجادشده روی پوستی
که قبلاً رادیوتراپی شده و همچنین سرکوب ایمنی بیمار
می‌باشند. سایر انتخابهای جراحی شامل اکسیزیون ساده،
کورتاژ و کرایوتراپی است که البته با توجه به ریسک بالای
متاستاز، اکسیزیون ساده یا MMS به سایر روشهای جراحی
ترجیح داده می‌شود (۱۲ و ۳).

درمانهای غیرجراحی SCC، در موارد ضایعات سطحی یا in
situ و یا در مواردی به همراه جراحی (جهت کاهش اندازه
ضایعه قبل از جراحی یا کاهش عود بعد از اکسیزیون)
به کار می‌روند. گزینه‌های غیر جراحی شامل (Photo-
dynamic Therapy (PDT)، تجویز ایمنی کوئید (۳۰)،
تجویز دیکلوفناک (۳۱)، مهارکنندگان رسپتور فاکتور رشد
اپیدرمی (EGFR) Epidermal growth factor receptor شامل
cetuximab و erlotinib و رادیوتراپی می‌باشند (۳۲ و ۳۳).



شکل ۶. SCC ناحیه گوش (۵)

هیستوپاتولوژی

SCC براساس ضخامت اپیدرم درگیر و درجه تمایز
کراتینوسیت‌ها طبقه‌بندی می‌شود. بیماری باون (SCC in situ)
با درگیری کل ضخامت اپیدرم همراه است، در حالی که در
ضایعات مهاجم، درم نیز درگیر می‌شود. SCC براساس میزان
کراتینیزاسیون کراتینوسیت‌ها به سه گروه تمایز یافته، با تمایز
متوسط و با تمایز کم تقسیم می‌شود. میزان تمایز با میزان
تهاجم تومور ارتباط دارد، به طوریکه ضایعات SCC با تمایز کم،
میزان عود و متاستاز بیشتری در مقایسه با ضایعات تمایز یافته
دارند (۲۷). سایر یافته‌های هیستوپاتولوژیک که با پیش آگهی

مرجع

1. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2005;353(21):2262-9.
2. Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. JAMA. 1989;262(15):2097-100.
3. Linares MA, Zakaria A, Nizran P. Skin Cancer. Prim Care. 2015;42(4):645-59.
4. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. J Am Acad Dermatol. 1994;30(5 Pt 1):774-8.
5. Robati RM, Toossi P, Karimi M, Ayatollahi A, Esmaili M. Screening for skin cancer: a pilot study in tehran, iran. Indian J Dermatol. 2014;59(1):105.
6. Youssef KK, Van Keymeulen A, Lapouge G, Beck B, Michaux C, Achouri Y, Sotiropoulou PA, Blanpain C. Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. Nat Cell Biol. 2010;12(3):299-305.
7. Robinson JK. Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study. Cancer. 1987;60(1):118-20.
8. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. JAMA. 1992;267(24):3305-10.
9. Hallaji Z, Rahimi H, Mirshams-Shahshahani M. Comparison of risk factors of single Basal cell carcinoma with multiple Basal cell carcinomas. Indian J Dermatol. 2011;56(4):398-402.
10. Gandhi SA, Kampp J. Skin Cancer Epidemiology, Detection, and Management. Med Clin North Am. 2015;99(6):1323-35.

11. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2011 Mar-Apr;86(2):292-305.
12. Dubas LE, Ingraffea A. Nonmelanoma skin cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2013;21(1):43-53.
13. Rippey JJ. Why classify basal cell carcinomas? *Histopathology*. 1998;32(5):393-8.
14. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(3):452-7.
15. Tierney EP, Hanke CW. Cost effectiveness of Mohs micrographic surgery: review of the literature. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(10):914-22.
16. Rogers HW, Coldiron BM. A relative value unit-based cost comparison of treatment modalities for nonmelanoma skin cancer: effect of the loss of the Mohs multiple surgery reduction exemption. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(1):96-103.
17. Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(8):836-64.
18. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1987;123(3):340-4.
19. Snow SN, Sahl W, Lo JS, Mohs FE, Warner T, Dekkinga JA, et al. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases. *Cancer*. 1994;73(2):328-35.
20. Tehranchinia Z, Rahimi H, Ahadi MS, Ahadi MS. Aminolevulinic Acid-photodynamic therapy of Basal cell carcinoma and factors affecting the response to treatment: a clinical trial. *Indian J Dermatol*. 2013;58(4):327.
21. Demers AA, Nugent Z, Mihalcioiu C, Wiseman MC, Kliever EV. Trends of nonmelanoma skin cancer from 1960 through 2000 in a Canadian population. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(2):320-8.
22. Gloster HM Jr, Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. *Dermatol Surg*. 1996;22(3):217-26.
23. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(3 Pt 2):467-84.
24. Ramsay HM, Fryer AA, Reece S, Smith AG, Harden PN. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(1):167-76.
25. Jensen P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(2 Pt 1):177-86.
26. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 2):4-7.
27. 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(6):976-90.
28. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg*. 2002;28(3):268-73.
29. Marmur ES, Schmults CD, Goldberg DJ. A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg*. 2004;30(2 Pt 2):264-71.
30. Patel GK, Goodwin R, Chawla M, Laidler P, Price PE, Finlay AY, et al. Imiquimod 5% cream monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(6):1025-32.
31. Subbaramaiah K, Zakim D, Weksler BB, Dannenberg AJ. Inhibition of cyclooxygenase: a novel approach to cancer prevention. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997;216(2):201-10.
32. Uribe P, Gonzalez S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and squamous cell carcinoma of the skin: molecular bases for EGFR-targeted therapy. *Pathol Res Pract*. 2011;207(6):337-42.
33. Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2):S125-S132.