مقـاله مروری

کانسرهـــای پوستی غیرملانـومی

دکتر پرویز طوسی [1*]، دکتر هدی رحیمی[2]

[1] استاد پوست، مرکز تحقیقات پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

[2] 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: ۱۰-۲۲۷۴۱۵۰۷ - ۰۲۱

نشانی الکترونیک: hoda_rahimi@yahoo.com

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 می شود.

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

مقدمه:

کانسرهای 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 سالیانه ۸-۳% در سطح جهان افزایش یافته است (۲). این سرطان ها 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 ۳۰-۲۰% موارد را شامل می شود. (۴). باتوجه به افزایش چشمگیر بار اقتصادی و روانی کانسرهای پوستی پیشرفته ، آگاهی درباره روش‌های پیشگیری، تشخیص سریع و درمان مناسب برای پزشکان ضروری می باشد(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 می دهد 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 (۸و۷).

BCC بر اثر جهش القاء شده توسط اشعه ماوراء بنفش (UV) ایجاد می‌شود و در نتیجه بیشتر در نواحی در معرض نورخورشید 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 طولانی‌مدت 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 (Morphoeic) تقسیم می شود. 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

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



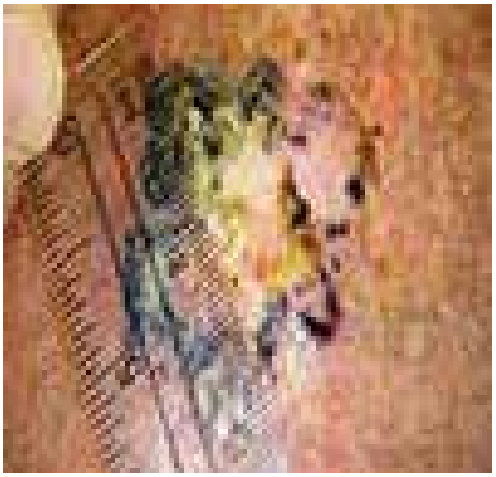
شکل ۲. BCC سطحی

BCC مرفئیک یا اسکلروزان Sclerosing اغلب بدترین پیش‌آگهی را دارد و به صورت پلاک اندوره با رنگ عاجی و حاشیه نامشخص تظاهر می‌یابد (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 (۱۲-۱۰).



شکل ۳.BCC مرفئیک ناحیه ابرو (۵)

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



شکل ۴. BCC پیگمانته ناحیه اسکالپ

هیستوپاتولوژی

انـواع زیرگـروه های هیسـتولوژیک بعنـوان یک فاکتـور مهم در پیـش آگهـی بیماری بشـمار مـی رود و بایـد در تمام گزارشـات پاتولوژی مشـخص شـود. تقریبـاً در همه زیر گروه هـای بالینی، نمـای سـلول‌های بازالوئیـد بازوفیلیـک دیـده مـی شـوند که از اپیـدرم بـه سـمت پایین جوانـه می‌زننـد و سـلول‌های محیطی آن نمـای نردبانـی دارنـد. زمانـی کـه ایـن سـلول‌های بازالوئیـد اتصالشـان بـه اپیـدرم را از دسـت بدهند و بـه درم زیرین تهاجم کننـد، تومـور حالت انفیلتراتیو پیـدا می‌کند. رشـد انفیلتراتیو و تهاجـم دور عصـب نشـان‌دهنده رفتار بالینـی تهاجمی‌تر و خطر بیشـتر عود اسـت (۱۳).

درمان

درمـان BCC براسـاس انـدازه ضایعـه، نـوع و زیـر گـروه بالینـی و هیسـتوپاتولوژیک، عمـق و محـل ضایعـه و شـرایط بیمـار تعییـن می‌شـود. جراحـی میکروگرافیـک (MMS) Mohs "Mohs Micrographic Surgery" امکان بررسی کامل هیستولوژیک حاشیه‌های ضایعه و همچنین اطمینان از برداشتن کامل بافت سرطانی را فراهم می‌سازد. به علاوه MMS باعث حفظ بافت سالم و پایین‌ترین میزان عود در ۵ سال آینده می‌شود (۱۴).

مطالعـات متعـدد نشـان می‌دهنـد کـه MMS در درمـان NMSC از جملـه BCC بـه صرفه‌تـر از جراحـی اسـتاندارد اسـت (۱۶و۱۵). از طرفـی MMS درمـان انتخابـی BCC هـای پرخطـر (جدول ۱) مـی باشـد (۱۷).در صورتیکه ضایعه معیار پرخطری را نداشـته باشـد، اکسـیزیون اسـتاندارد، روش انتخابـی بـا ترمیم سـریع و بهتریـن نتایج زیبایـی خواهد بود. روش اسـتاندارد جراحـی شـامل اکسـیزیون ضایعه با حاشـیه ۵-۴ میلی‌متـر اسـت کـه میـزان درمان با ایـن روش در BCC هـای کم‌خطـر حـدود ۹۸% می‌باشـد (۱۸). اگرچـه متاسـتاز BCC نـادر اسـت، در ضایعـات با قطر بزرگتر از ۳ سـانتی متر، میـزان متاسـتاز ممکن اسـت بـه ۲% برسـد (۱۹).

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

درمان‌هـای غیرجراحـی شـامل رادیاسـیون، تجویـز کـرم ایمیکوئیمـود Imiquimod Cream، فوتودینامیک‌تراپـی Photodynamic Therapy (PDT) و ... می‌باشد (۲۱و۲۰و۱۲).

جدول ۱. خصوصیات BCC پرخطر(۱۰)

*قطر mm۲۰< در تنه و اندام‌ها
*قطر mm۱۰< در سر، پیشانی، گونه‌ها و گردن
*قطر mm۶< 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 آ فرم، اسکلروزینک، انفیلتراتیو، میکروندولار
*درگیری دور عصب

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 نورخورشید: 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 (ارسنیک و حشره کش‌ها)

۴-رادیوتراپی قبلی

۵-ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)

۶-ضعف ایمنی مزمن: می تواند 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 (۲۴و۲۵). به نظر می‌رسد بسیاری از موارد SCC در بیماران 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 نورخورشید است، ایجاد می‌شود.

اکتینیک کراتوز Actinic Keratosis (AK) ضایعه پیش‌ساز SCC است که به صورت ماکول و پاپول‌های اریتماتوی پوسته دار یا کراسته (Crusted) تظاهر 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 تظاهر 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 تظاهر 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 بیماری های متاستاتیک معاینه شوند (۱۲). ضایعات اغلب بدون علامت بوده ولی علائم نورولوژیک موضعی می تواند نشانه گسترش دور عصب باشد. بیوپسی برای تشخیص این ضایعات الزامی است (۱۰).



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 می شود. SCC براساس میزان کراتینیزاسیون کراتینوسیت‌ها به سه گروه تمایز یافته، با تمایز متوسط و با تمایز کم تقسیم می شود. میزان تمایز با میزان تهاجم تومورارتباط دارد، به طوریکه ضایعات SCC با تمایز کم، میزان عود و متاستاز بیشتری در مقایسه با ضایعات تمایز یافته دارند (۲۷). سایر یافته های هیستوپاتولوژیک که با پیش آگهی 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 نئوپلاسم شامل سن بیمار، سایز ضایعه، محل و عمق ضایعه، میزان تمایز تومور، تهاجم اطراف عصب یا داخل عروق، عود ضایعه SCC قبلی وسابقه 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 (۱۲و۳).

درمان‌هـای غیرجراحی SCC، در موارد ضایعات سـطحی یا in situ و یـا در مـواردی بـه همراه جراحی (جهـت کاهش اندازه ضایعـه قبـل از جراحـی یـا کاهـش عـود بعـد از اکسـیزیون) بـه کار می‌رونـد. گزینه‌هـای غیـر جراحـی شـامل (Photo-dynamic Therapy (PDT (۲۹)، تجویـز ایمـی کوئیـد (۳۰)، تجویـز دیکلوفناک (۳۱)، مهارکنندگان رسـپتور فاکتور رشـد اپیدرمی Epidermal growth factor receptor (EGFR) شـامل cetuximab و erlotinib و رادیوتراپـی می‌باشـند (۳۳و۳۲).

مراجع

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, Esmaeli 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, Kliewer 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.