

A rosszindulatú hámeredetű bőrdaganatok klinikai jellemzői és diagnosztikája 2018-ban

Clinical aspects and diagnosis of malignant epithelial skin cancers. Updates 2018

OLÁH JUDIT DR.¹, VARGA ANITA DR.¹, CSÁNYI ILDIKÓ DR.¹, EMRI GABRIELLA DR.²,
 KISS NORBERT DR.³, VARGA ERIKA DR.¹, NÉMETH ISTVÁN BALÁZS DR.¹,
 LENGYEL ZSUZSANNA DR.⁴, HOLLÓ PÉTER DR.³

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai
 Klinika, Szeged¹

Debreceni Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen²
 Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest³

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai
 Klinika, Pécs⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A világszerte folyamatosan növekvő számban diagnosztizált nem-melanoma típusú bőrdaganatok legnagyobb hányadát a basalioma és a laphámrák teszi ki. Az egyre növekvő várható élettartam miatt az összeadódó napfényexpozíció következtében létrejövő aktinikus keratosisos páciensek száma is rohamosan nő. A bőrgyógyászati gyakorlatban igen fontos feladat e daganatok korai felismerése és hatékony kezelése. Jelen munkában a diagnosztika szempontjából legfontosabb klinikai ismereteket összegezzük és bemutatjuk a napjainkban rendelkezésre álló legfontosabb vizsgálmódszereket.

Kulcsszavak:

basalioma – laphámrák – aktinikus keratosis – dermatoszkópia – in vivo konfokális mikroszkópia – nem lineáris mikroszkópia

SUMMARY

Basal and squamous cell carcinomas are responsible for the largest proportion of non-melanoma skin cancer with an increasing prevalence worldwide. Number of patients with actinic keratosis in response to cumulated sun exposure has increased dramatically due to the population aging. Early detection and effective treatment of these tumors are highly important in clinical practice. The nowadays available, most essential methods and clinical knowledge from diagnostic approaches are summarized and presented in this paper.

Key words:

basal cell carcinoma – squamous cell carcinoma – actinic keratosis – dermoscopy – in vivo confocal microscopy – non-linear microscopy

A nem-melanoma típusú bőrrákok világszerte a leggyakoribb rosszindulatú daganatok, földrajzilag jelentős különbség mutatkozik előfordulásukban. A környezeti tényezők és a lakosság fenotípusából adódó rizikó faktorai okán a legmagasabb incidenciát Ausztráliában detektálták, jóval meghaladva az Európában mért adatokat. Nagyságrendbeli különbség van a két kontinens között a nem-melanoma típusú bőrdaganatok előfordulásában, hiszen 100 000 életévre vonatkozóan Ausztráliában 1000-nél több, míg az európai átlagot figyelembe véve férfiaknál közel 130, míg a nőknél 90 esettel kell számolnunk (1).

Relatív pontos szám adatok állnak rendelkezésre az Egyesült Államokban e daganatok előfordulásáról, mely sze-

rint 2006 és 2012 között 2,4 millióról 3,3 millióra nőtt azon páciensek száma, akiknél nem-melanoma bőrrákot diagnosztizáltak. A Nemzeti Rákregiszter (http://www.onkol.hu/hu/nemzeti_rakregiszter) statisztika szerint 2006-ban 12044 míg 2012-ben 13935 nem-melanoma típusú bőrrákos beteg (BNO C44) diagnosztizáltak Magyarországon. A felsorolt adatok alapján a jövőben jelentős növekedés prognosztizálható hazánkban is. Megjegyzendő, hogy valószínűleg ennél magasabb számban kezelhetünk évente a fenti diagnózissal új betegeket, hisz tapasztaljuk a klinikai gyakorlatban, hogy a bőrrákos páciensek jelentős része területi rendelőkben vagy magánpraxisban kerül primer ellátásra és sokszor műtetre is, ahonnan a Nemzeti Rákregiszterbe bejelentett ada-

tok pontossága megkérdőjelezhető. A nem-melanoma bőrrákok 99%-át az összességében háromszor-négyszer gyakoribb basalioma (carcinoma basocellulare) és a laphámrák (carcinoma spinocellulare) teszi ki, míg a maradék 1%-át a Merkel sejtes carcinoma, bőrfüggelék eredetű tumorok, Kaposi sarcoma és egyéb ritka sarcomák, valamint a bőr lymphomái adják (2).

Bár a felsorolt daganatok legnagyobb hányada sebészi kimetszéssel meggyógyítható, azonban a mortalitási adatokban a nem-melanoma bőrrákok tekintetében a metasztatikus laphámrák okozta esetek számottevőnek mondhatók (3). Elsősorban nem a fatális kimenetel, hanem a világszerte tapasztalható óriási betegszámból adódó növekvő kezelési költség miatt kerülnek ezek a betegségek egyre inkább a fókuszba.

Az alábbi cikkben a klinikai gyakorlat szempontjából legfontosabb basalioma és laphámrák klinikai és szövettani jellemzőivel és diagnosztikus lehetőségeivel foglalkozunk elsősorban, azonban fontosnak tartjuk bemutatni a fenti daganatok prekurzoraként és/ vagy kísérőjeként megjelenő aktinikus keratosisok, mint in situ laphámcarcinomák sajátosságait is. Utóbbiak rohamosan növekvő gyakorisága összefüggésbe hozható a fejlett országokban a lakosság várható életkorának szignifikáns növekedésével, és az utóbbi évtizedekben tapasztalható napozási szokások változásával is (1).

A hámdaganatok klinikai jellegzetességei

Carcinoma basocellulare

A bőrrákok közül a leggyakoribb, szinte minden 5. fehérbőrű egyént élete során érintő carcinoma basocellulare vagy basalioma mind megjelenésében, mind kórlefolásában igen heterogén betegségcsoport (1). A legtöbb problémát az okozza a klinikai gyakorlatban, hogy a bőrgyógyászok és a társszakmák is sokszor alulértékelik e daganat jelentőségét, hivatkozva arra, hogy az esetek zömében csak helyileg roncsol, és extrém ritkán ad áttétet. Megjegyzendő azonban, hogy jóval kevesebb roncsoló jellegű vagy recidiváló esettel állnánk szemben, ha a primer ellátásuk ezeknek a tumoroknak az irányelveknek megfelelő módon történne. A fizikális vizsgálat során a tumor megjelenése alapján való helyes altípus besorolás már megfelelő alapul szolgálhat a későbbi terápia meghatározásához, így ezen alapismeretek felelevenítése fontosnak tartjuk.

Alapvető megfontolás, hogy legfeljebb az alacsony kiújulási hajlammal jellemezhető basalioma típusokban szenvedő betegek kezelése lehet az általános bőrgyógyász feladata, a közepes kockázatú csoportnál már a műtéti megoldás is plasztikai sebészeti képzettséget igényel, míg a magas rizikójú páciensek esetén legtöbbször multidiszciplináris team szoros együttműködése szükséges az elsődleges terápiás modalitás kiválasztásához.

A **noduláris basalioma** a legtipusosabb (1. ábra), lassan növő, bőrszínű, gyöngyházszerűen fénylő, teleangiectasiás csomó formáját öltő variáns, mely jól behatárolható szélekkel bír, így kisméretű változata in toto sebészi excízióval egyszerűen eltávolítható. A legtöbb problémát az jelenti, hogy



1. ábra

Noduláris basalioma cicatrizáló basaliomával az orrháton

egy-két évig általában nem okoz panaszt a primer lézió, így sajnos a legtöbb beteg csak akkor figyel fel rá, amikor a csomó felszínén fekély alakul ki és vérzik, vagy mérete miatt esztétikailag zavaróvá válik. Az esetek zömében ilyenkor onkológiai szempontból már nem biztonságos egy egyszerű sebészi kimetszés, sokszor a megfelelő biztonsági zóna kialakítása után létrejött defektus esztétikus zárása plasztikai sebészeti jártasságot tesz szükségessé.

A főleg kreolbőrűeket érintő sötétbarna vagy barnás-fekete fénylő csomó formájában növekvő **pigmentált basalioma** (2. ábra) elsősorban differenciáldiagnosztikai szempontból fontos, mivel melanomától való elkülönítése sokszor még gyakorlott bőrgyógyász számára is nehézségbe ütközhet. Diagnosztikus bizonytalanság esetén célszerű a beteget onkodermatológiai központba irányítani. A deréktájon, jellegtelen, bőrszínű csomó formájában jelentkező ritka variáns, a fibroepithelioma Pinkus általában egyszerű kimetszéssel meggyógyítható.

A basalioma másik leggyakoribb altípusaként számon tartott **superficiális** forma főleg diagnosztikus kihívást jelent, mivel a felületesebb szemlélő sokszor ekcémának, vagy egyéb



2. ábra

Pigmentált basalioma



3. ábra

Kiterjedt morfeiform basalioma az orron

krónikus gyulladásnak véli. Általában a többszörös előfordulás és az extrém nagy méret jelenthet terápiás kihívást a felszínesen terjedő basaliomában szenvedő betegeknél. Egy vörösesbarna, időnként finoman hámló, szélén kissé kiemelkedő, a szokásos lokális kezelésre rezisztens plakk esetén a szövettani verifikáció elkerülhetetlen. Amennyiben a felszínes basalioma hisztológiai vizsgálattal igazolódik, számos terápiás modalitás közül választhat a kezelőorvos a daganat kiterjedése és lokalizációja alapján. Általánosságban elmondható, hogy ennél a daganattípusnál kielégítő hatékonysággal alkalmazhatók a lokális roncsoló kezelések, mint a kryoterápia, széndioxid lézer illetve az immunmódosító krémek (pl. imiquimod), helyi citosztatikumok, fotodinámiai kezelések, stb.

A basaliomák igen alattomos variánsa a **cikatrizáló**, vagy **morfeiform** (3. ábra) klinikai típus. Jellegzetes formában az arc áthajlási redőiben (homlok, glabella, nasolabiális redő) jelentkezik és legtöbbször már előrehaladott, nagy kiterjedésű tumorként kerül felismerésre, így a legjobb, ha speciális onkodermatológiai centrumban történik az ellátása. Rendkívül tünetszegény, a fehéres színű, fénylő, hegszerű képlet ritkán viszi orvoshoz a beteget, sokszor a hirtelen kialakuló fekély jelzi először a bajt. Szabad szemmel nehéz felismerni az ép



4. ábra

Ulcus rodens az orrgyökénél

és a daganatszövet által infiltrált kóros bőr határát, így nem szerencsés megfelelő diagnosztikus és sebészeti háttér nélkül elkezdni a beteg kezelését.

A gyorsan növekvő, óriás fekélyeket létrehozó **ulcus te-rebrans** vagy **ulcus rodens** (4. ábra) főleg a szemzug, orr, fül környékén alakul ki, így mindenképpen multidiszciplináris team együttműködésével kezelhető a leghatékonyabban. Az észlelő bőrgyógyász feladata ilyen esetben, hogy a páciens mihamarabb bőronkológiai központba irányítsa, ahol mind a diagnosztikus háttér, mind az összes onkológiai terápiás (sebészet, sugárterápia, lokális és szisztémás kezelések) modalitás rendelkezésre áll. Az agresszív növekedést mutató és kiterjedt roncsolást okozó basaliomák háttérében sokszor a gazdaszervezet immunvédekezésének valamilyen defektusa húzódik meg (hematológiai malignómák, egyéb rosszindulatú daganatok), így az alapos fizikális vizsgálat (pl. megnagyobbodott nyirokcsomók észlelése, hepatomegalia, splenomegalia) vagy néhány alapvető laboratóriumi teszt más belszervi betegséget is felfedhet.

Aktinikus (solaris) keratosis

A solaris vagy aktinikus keratosis jellegzetes nem-melanoma rákelőző állapotként számon tartott entitás – a lap-hámrák spektrumába tartozó, szövettanilag in situ tumornak felel meg – mely 50 év felett szinte minden második világos bőrű (Fitzpatrick fototípus I-III) egyénen előfordul. A legvesélyeztetettebbek a szabadban dolgozók, de a horgászok, vízi sportot élvezők és napimádók szintén kockázati csoportot jelentenek (4). A krónikus UV-fény expozíció okozta DNS károsodás alapvetően meghatározó a kialakulásukban, azonban a humán papillomavírus (HPV-5, -8, -9, -15 típusainak E6/7) onkoproteinjeit is kimutatták már solaris keratosisban, ami alapján feltételezhető, hogy HPV vírusok is szerepet játszhatnak e léziók patogenezisében (5).

Diagnosztikus és terápiás kihívást az ún. „field cancerizáció” következtében kialakult kiterjedt, változatos klinikai



5. ábra

Kiterjedt aktinikus keratosisok a felső végtagon

képpel járó esetek jelentik (5. ábra). Gyakori probléma, hogy az idős, kopasz férfiak fejbőrén a vöröses vagy sárgásbarna, durva tapintatú keratotikus papulák sokszor többszörös formában alakulnak ki, gyakran összefolyó plakkokat alkotva, mely megnehezíti a hatékony kezelést. Az immunuszuppresszió alapvetően befolyásolja az aktinikus keratosisok létrejöttét, így főleg a szervtranszplantáltaknál áll fenn extrém magas rizikó a kifejlődésükre (6).

Carcinoma planocellulare

A bőrrákok ötödét adó **laphámrák**ok (**carcinoma planocellulare, carcinoma spinocellulare, spinalioma**) kórelfolyása kedvezőtlenebb, agresszívabb, gyorsabban növekednek, mint a basalioma, mi több, gyakran hetek alatt képesek cseresznyéni, diónyi nagyságot elérni és metasztázist is adni. A pontos anamnézis felvétele a vizsgáló bőrgyógyász számára már fontos támpontot jelent a diagnózis felállításában (6. ábra). Hasonlóan a basaliomákhoz, leggyakrabban a fénynek kitett bőrön alakul ki, azonban legtöbbször rákelőző állapot talaján – főleg solaris keratosis daganatos progressziójaként jön létre. A preacancerosisok klinikai detektálása is segíti a diagnosztikát. Szervtranszplantációt követően kialakulásának rizikója 65-szörös az immunkompetens populációhoz képest és ezeknél a pácienseknél az áttét is gyakoribb (6). Nem ritka, hogy a megnagyobbodott tájéki nyirokcsomó az első klinikai jel laphámrák esetén, mely sokszor aszimmetrikus nyirokódémával jár. A teljes bőrfelület megtekintése és a nyirokregiók megtapintása szintén fontos diagnosztikus lépés. A kockázati tényezők függvényében regionális ultrahang, CT és MRI vizsgálat is szükséges lehet a laphámrák terápiás tervének felállításához.

A hámdaganatok prognosztikai faktora

A fenti klinikai altípusok felismerése elsősorban az adott daganat egyénre szóló kiújulási kockázatának megítélésében fontos, hisz minden terápiás teendőt az alapján lehet és kell meghatározni, hogy a tumor recidíva hajlama alapján alacsony, közepes, vagy magas rizikójú csoportba sorolható. A kiújulási



6. ábra

Laphámcarcinoma az arcon

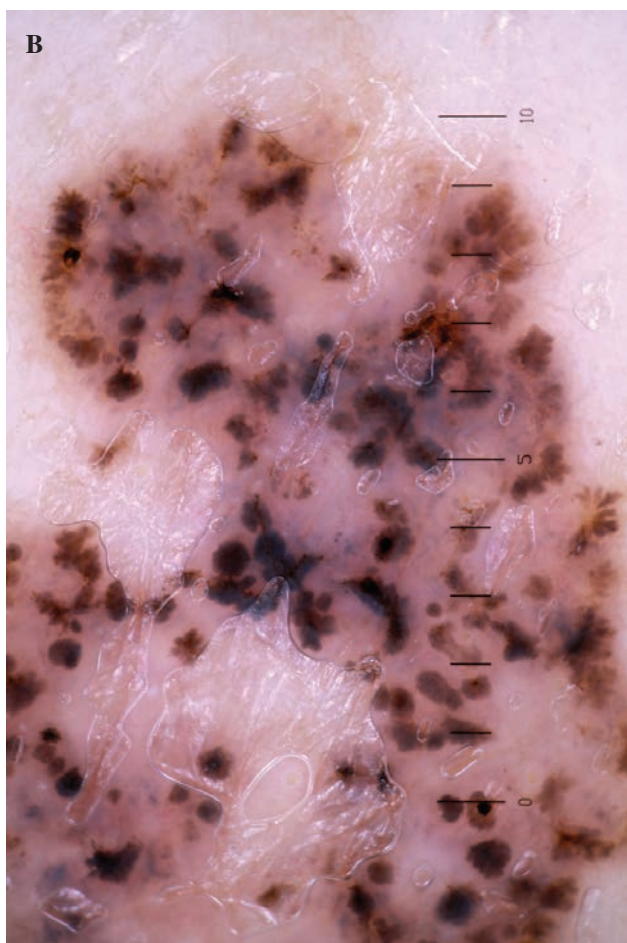
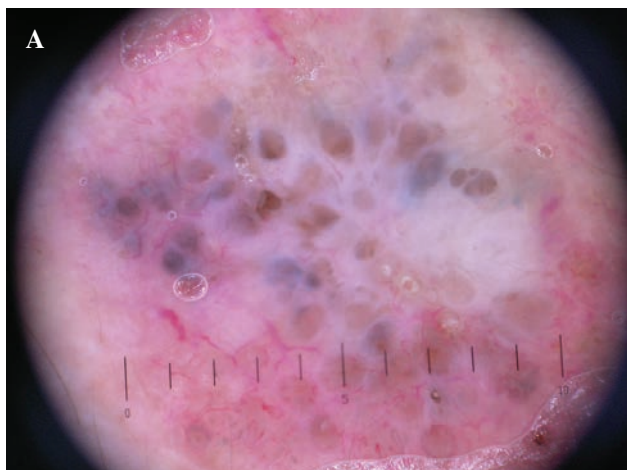
lás kockázatának megjósolásában alapvetően fontos szempont a lézió lokalizációja, mérete, környező szervekhez való viszonya, klinikai megjelenésében a határozott vagy határozatlan szél, valamint jelentőséggel bír az is, hogy korábban történt-e besugárzás az érintett bőrtületen. Bármilyen jellegű immunrendszeri érintő betegséget vagy kezelést szintén figyelembe kell venni a kockázati csoport besorolásánál. Szervtranszplantációt követő immunuszuppresszív terápia mellett a BCC megjelenésének 10-szer nagyobb az esélye a normál populációhoz képest (6). A különböző szövettani altípusok is jelezhetik az eltérő kórfolyást valamint a preformált résekben, pl. perineurálisán való terjedés szintén a magas recidívakésztséget prognosztizálja (www.nccn.org).

A laphámrák kiújulási kockázatának megítélésében a basaliomákhoz hasonló alacsony és magas rizikócsoportokat különíthetünk el, melyek besorolásakor a daganat számos sajátosságát kell mérlegelni: a tumor méret, lokalizáció, szélek minősége mellett a korábbi radioterápia vagy krónikus gyulladás megléte egyaránt befolyásoló tényezők. Kedvezőtlen faktorként tartható számon a kiújulási ráta tekintetében a primer lézió gyors növekedése, valamint a tumor okozta neurológiai tünet is (www.nccn.org).

A hámsejt eredetű bőrdaganatok dermatoszkópos jellegzetességei

A dermatoszkópia elsősorban a pigmentált bőrdaganatok elkülönítő diagnosztikájában alapvetően fontos vizsgálati eljárás, azonban a keratinocyta eredetű bőrléziók felismerésében is nagy segítséget jelent a bőrgyógyászatban. A klasszikus dermatoszkópos algoritmusban a basalioma alapvető jellegzetességeként tartják számon a pigmentháló hiányát, valamint a juharlevélszerű és kerékküllőre emlékeztető struktúrákat, kékes-szürke globulusok vagy ún. ovoid kékes színű fészkek megjelenését (7). Szintén a diagnosztikus kritériumok között vannak a jellegzetes, faágyszerűen elágazódó erek, valamint a fekélyképződés is (7.a, b ábra). Főképpen a felszínes basaliomára jellegzetes, hogy multiplex apró eróziókat láthatunk a dermatoszkópos képen és gyakori a fehér és rózsaszín területek strukturálatlan vagy koncentrikus elrendeződése a lézió belül. Ilyenkor a többszörös, csoportokba rendeződő kékes-szürke pontok és a finom, apró telangiectasiás erek is segítik a diagnózis felállítását (8).

A nem pigmentált aktinikus keratosisok vizsgálatakor ún. „szamóca mintázatot” láthatunk dermatoszkóppal. Általában rózsaszínes vörös erythemás alap mellett a hajfolliculusok körül lineáris vagy hullámos erek képeznek hálózatot. Jellegzetesek a tág folliculáris nyílásokat kitöltő sárgás szarudugók és a körülöttük létrejött fehér halo. Aktinikus keratosis esetében gyakran, de nem kizárólagosan észlelhetjük az úgynevezett „rosetta” struktúrát, mely egy fehér négylevelű lóherére hasonlít (7.c ábra). A pigmentált aktinikus keratosisok esetén a lézió aszimmetrikus mind a színnek, mind a strukturális felépítés tekintetében, a tág folliculusok dominanciája mellett kékes pontokat lehet felfedezni, melyek akár lineárisan is rendeződhetnek a dermatoszkópos képen (8).

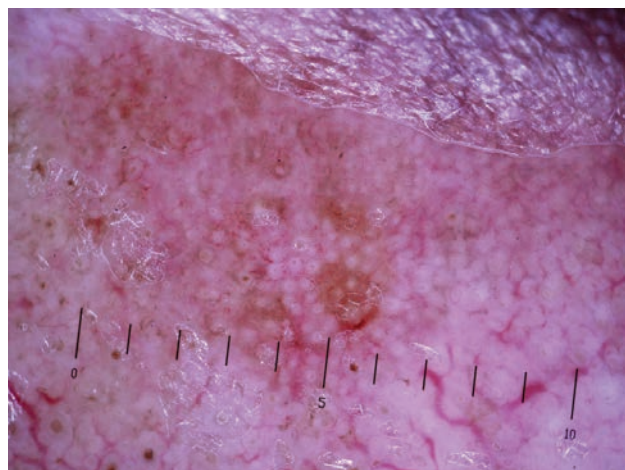


7.a, b ábra

Basalioma dermatoszkópos képei.

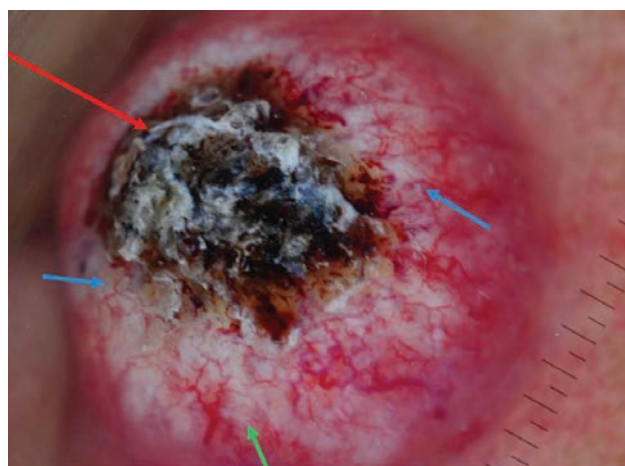
Faágszerű teleangiectatikus erek és változó méretű globulusok, B: Kerékküllő és juharlevélszerű struktúrák

A laphámcarcinoma dermatoszkópos megjelenésére a legjellegzetesebbek az amorf sárgásfehér, struktúra mentes centrális szarumassza, a szarudugókkal kitöltött tágult, céltáblaszerű folliculáris nyílások és a fekélyképződés megléte (7). Az erek rajzolata különbözik a basaliomában megszokott képtől, elsősorban a fehér halo-val körülvett hajtszerű és a szabálytalan méretű, rendezetlen megjelenésű szer-



7.c ábra

Solaris keratosis dermatoszkópos képe



7.d ábra

Laphámcarcinoma dermatoszkópos képe.

Kifejezett vasculatúra látható a tumorban.

Piros nyíl: centralis szarumassza,

kék nyíl: polimorf erek,

zöld nyíl: fehér struktúra mentes területek

pentinszerű erek jellegzetesek a laphámrákra (9). A vasculatúra tekintetében gyakran polymorph a kép: az előzőek mellett megjelenhet a pontszerű és glomeruláris struktúra is (10) (7.d ábra). A rosszul differenciált variánsok általában a sűrű érhálózat miatt mind klinikailag, mind dermatoszkóppal vöröses színűek és a kép változatosabb az erek tekintetében, míg a közepesen és jól differenciált formáknál a fehéres struktúra mentes területek és a centrális keratin massa körüli fehéres gyűrű a jellegzetesebb.

Gyakran látható a korai invazív laphámrákok esetén az actinicus keratosisokra jellemző számoca-szerű mintázat mellett a neovaszularizáció jeleként az irreguláris pontszerű és glomeruláris jellegű erek megjelenése az invazív részletben (11). Igen ritka a laphámcarcinóma pigmentált variánsa, ilyenkor a kékeszürke pigment globulusok általában elfedik az érstruktúrákat, így nehéz diagnosztizálni ezt a kórformát.

Az in vivo konfokális mikroszkópia szerepe a bőrrákok felismerésében

Az in vivo reflexiós konfokális mikroszkópos vizsgálat (RCM) során lézer alapú nem invazív módon lehet a bőr felszínes területén lévő elváltozásokról digitalizált, horizontális képeket alkotni. Az eljárással a dermatoszkópos, illetve a szövettani vizsgálattal összevethető képek készíthetők, a hámban és a dermis felső részén elhelyezkedő bőrelváltozásokról. A daganatos kórképekben az eljárással pontosítható a klinikai és dermatoszkópos diagnózis.

A konfokális mikroszkópos vizsgálat jól használható melanocytás és pigmentált, nem melanocyter eredetű bőrtumorok elkülönítésére, valamint a hámeredetű daganatok, precancerosisok vizsgálatára is.

Ugyanakkor határt szab a módszernek az, hogy a fényvisszaverődés segítségével a bőrfelszín mintegy 0,2 mm-ig vizsgálható, így a mélységi terjedés pontosan nem ítéhető meg.

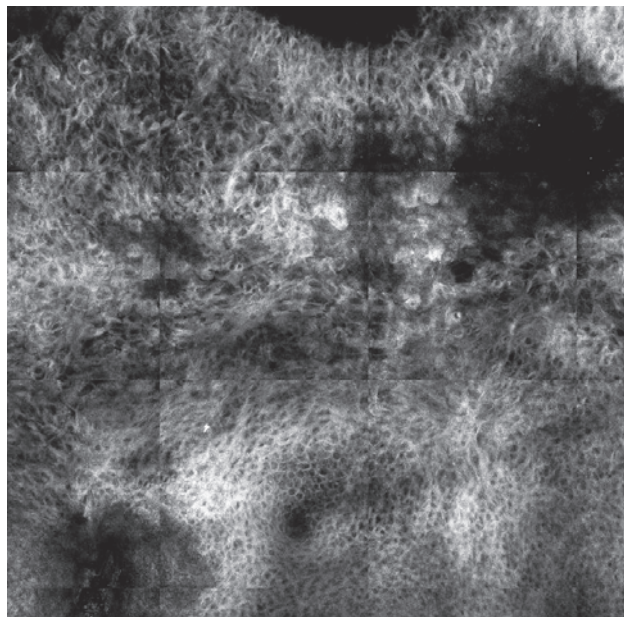
Jellegzetes, a szövettani szerkezetre utaló konfokális képpel bír az aktinikus keratosis és a laphámcarcinoma, valamint a basalioma is. Az utóbbi esetében nagyon jól elkülöníthető a pigmentált forma a melanocytás elváltozásoktól, így a melanomától is.

Aktinikus keratosis és laphámcarcinoma

Az aktinikus keratosis és a laphámcarcinoma hámtérési értelemszerűen hasonlítanak egymásra, a látható felszínes dermalis területek alapján lehet következtetni az esetleges infiltratív növekedésre. Aktinikus keratosis esetén a felszínen a hámlásnak megfelelően leváló keratinocyták és parakeratosis (polygonális, sejtmagot tartalmazó, éles határú sejtek a stratum corneumban) figyelhető meg. Aktinikus keratosis és laphámcarcinoma esetén a felszíni hámban atypusos lépesmész-szerű szerkezet látható szabálytalan alakú keratinocytákkal. Kifejezett atypia esetén (ez általában a carcinomákra jellemző) a megszokott hámszerkezet helyett teljesen rendezetlen kép látható, a hámszejthatárok elmosódnak. A keratinocyták nagysága, alakja és széle szabálytalan, és a stratum spinosum-granulosum magasságában lehet kerek, magot tartalmazó sejteket találni, melyek dyskeratosisnak felelnek meg. Carcinoma esetén a látott eltérések általában kifejezettebbek. Erosio és ulceratio itt is előfordulhat. Laphámcarcinomában a papillaris és a superficialis dermisben lehet látni az infiltrációnak megfelelő magányos atypusos keratinocytá sejteket vagy ilyen sejtekből csoportokat. Szintén a felső dermalis területen elasticus degeneratio utaló közepesen világos csipkeszerű anyag látható, valamint a papillaris irhában tág, kanyargós erek, esetleg gyulladásos sejteknek megfelelő kis fénylő szemcsék figyelhetők meg (8.a, b ábra).

Carcinoma basocellulare

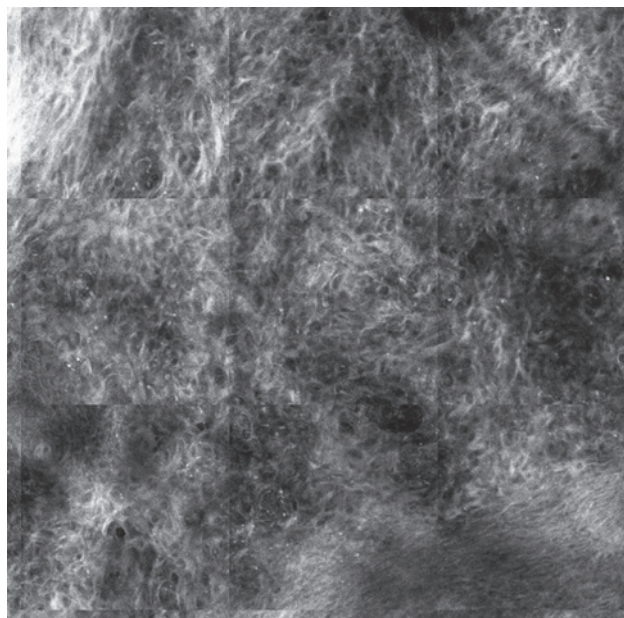
Basaliomák esetén az epidermisben a szabályos lépesmész-szerű szerkezet helyett a hámszejtek rendezetlensége látszik helyenként polarizált, elongált hálózattal, illetve erosioval, ulceratioval (4. ábra). Ezek az eltérések még nem specifikusak, de már utalnak az elváltozás mibenlétére. A specifi-



8.a ábra

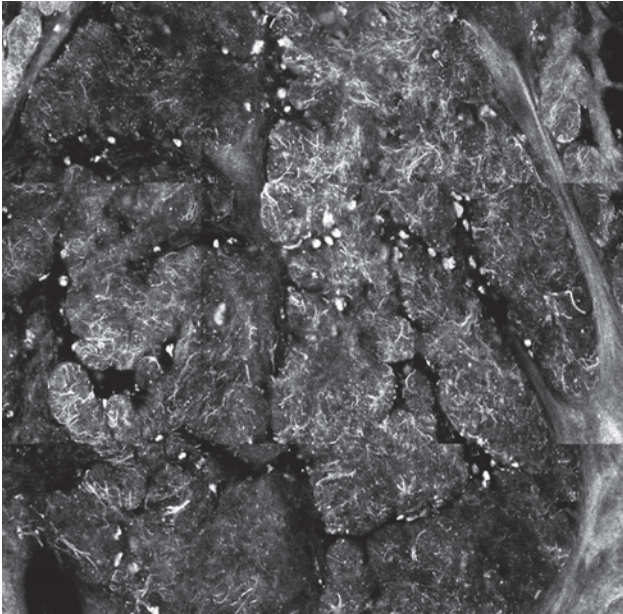
Solaris keratosis/laphámcarcinoma konfokális mikroszkópos képe: részben megtartott, részben atypusos lépesmész-szerű hámszerkezet szabálytalan alakú, eltérő nagyságú, vaskos sejtkontúrú keratinocytákkal

kus eltérések a dermoepidermalis junctio (DEJ) területén láthatók. Itt a szabályos gyűrűs szerkezet helyett világos, kötegszerű és/vagy nodularis struktúrák észlelhetők a periferián palisszád sejtekkel, illetve sötét sziluettek láthatók. A vi-



8.b ábra

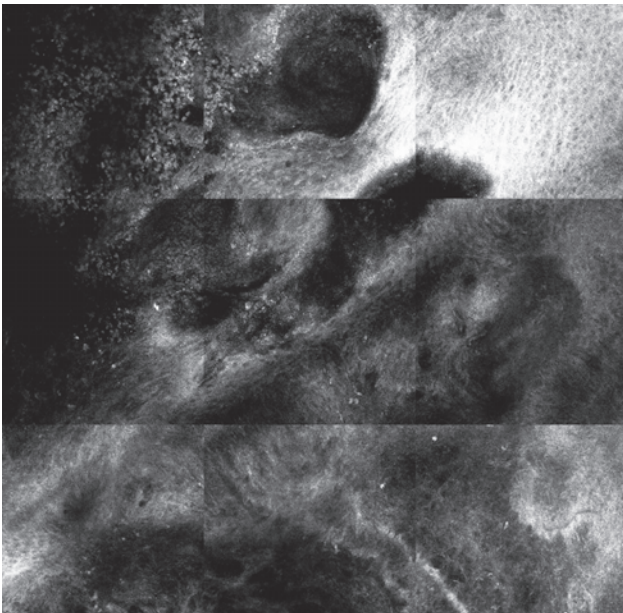
Solaris keratosis/laphámcarcinoma konfokális mikroszkópos képe: csaknem teljesen rendezetlen hámszerkezet, néhol elongált sejtekkel, a sejthatárok elmosódottá válásával, váltakozó nagyságú és alakú keratinocytákkal. Néhol dermalis papilla-részlet látszik tág erekkel, gyulladásos sejtekkel



8.c ábra

Pigmentált basalioma: nodularis struktúrák a széleken paliszád sejtekkel, és számos dendritikus melanocytával a sejt-fészekben belül. A nodularis struktúrák mentén nagy fénylő sejtek (melanophagok) és sötét, hasadék-szerű űrök

lágos struktúrák körül sötét hasadék-szerű űrök figyelhetők meg, melyek a tumorsejt-fészek körüli mucinnak felelnek meg. Ha pigmentált elváltozásról van szó, akkor ezeken a területeken jól láthatók a tumorsejtek közötti dendritikus melanocyták is. A dermis felső részén a gyulladásos sejtek



8.d ábra

Superficialis basalioma, a dermoepidermalis junctio területe. A felszínen erosio részlete, mellette a hámban polarizált, elongált hálózát. A DEJ mentén rendezetlen szerkezet, sötét sziluettek, néhány kötegszerű struktúra

kis fénylő szemcsék formájában láthatók, és általában jól megítélhetők a tág, szabálytalan, teleangiectaticus vízszintes erek is. Pigmentált basalioma mellett a dermisben a melanophagoknak megfelelően fénylő, nagy ovális sejtek helyezkednek el (8.c, d ábra)

Konfokális mikroszkóppal lehetőség van a nem invazív terápiák előtt a klinikai diagnózis megerősítésére, majd a diagnosztikán túl a követésre, a kezelés hatékonyságának ellenőrzésére is. Így PDT vagy imiquimod kezelés kapcsán mind a diagnosztika, mind a kezelés utáni kontrollvizsgálat in vivo, nem invazív módon kivitelezhető (12, 13).

A nemlineáris mikroszkópia diagnosztikus értéke rosszindulatú hámeredetű bőrdaganatokban

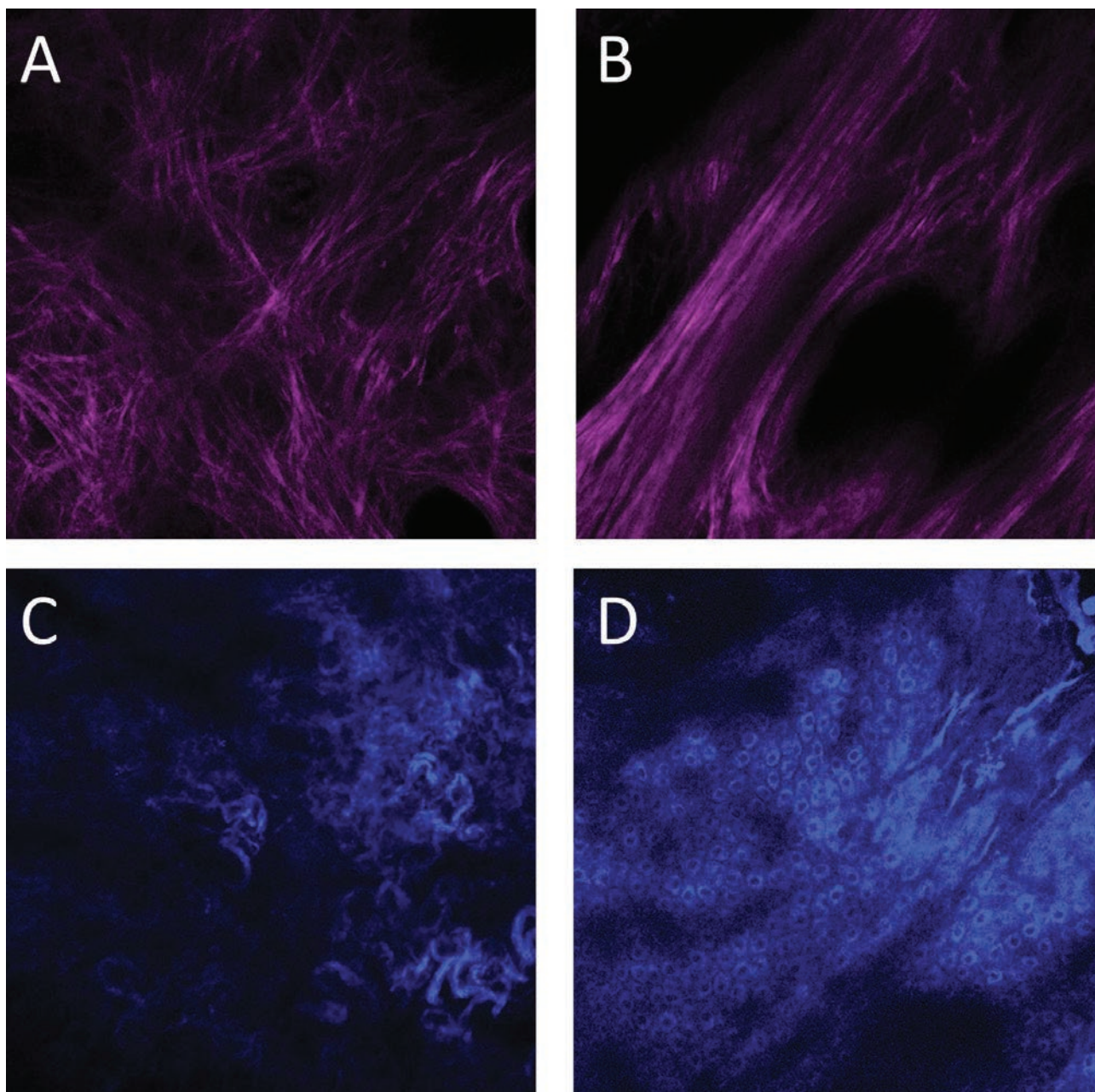
A nemlineáris optika olyan közegben vizsgálja a fény viselkedését, ahol az optikai közeg polarizáltsága nemlineárisan függ a fény elektromos mezejétől. Ezek a folyamatok impulzusüzemű lézerekkel hozhatók létre, melyek kis fókuszpontban keltenek nagy fotonsűrűséget, mely hatására több foton lép egymással kölcsönhatásba. Előnyük, hogy biztonságos lézerteljesítmények mellett nagy szöveti felbontású *in vivo* képalkotásra képesek, a konfokális mikroszkópiához képest nagyobb képalkotási mélységgel (14).

A nemlineáris mikroszkópiai módszerek közül a bőrdaganatok diagnosztikájában a kétfoton abszorpciós fluoreszcencia (two-photon fluorescence, TPF), a másodharmonikus keltés (second harmonic generation, SHG) és a koherens anti-Stokes Raman szórás (Coherent anti-Stokes Raman scattering, CARS) alkalmazható. TPF során a bőr endogén fluorofóráiról, mint az elasztinról és a nikotinamid-adenin-dinukleotidról (NADH) történhet képalkotás (15). TPF képalkotás során a daganatsejtek NADH tartalmuk révén jeleníthetők meg. Az SHG a nem-centroszimmetrikus molekulákat, mint a kollagént detektálja. Mivel a kollagénszerkezet jelentősen átalakul a tumorsejt-fészek körül, az SHG alkalmazható a bőrdaganatok határainak meghatározására és sebészi szélek tervezésére (16). A CARS képes a szöveti komponenseket a bennük lévő kémiai csoportok alapján elkülöníteni. Alkalmazásával bőrdaganatokról a hagyományos hematoxin-eozin festéshez hasonló képet adó nem-invazív hisztológiai vizsgálat végezhető (17). A SHG, TPF és CARS kombinációja multimodális képalkotásra is lehetőséget ad. Jelenleg ezek a technikák intenzív kutatás tárgyát képezik, egyelőre még klinikai vizsgálatok nem állnak rendelkezésre hatékonyságukról. Ugyanakkor a biztató preklinikai eredmények alapján a jövőben a nemlineáris mikroszkópia széles körben alkalmazható lehet a rosszindulatú hámeredetű bőrtumorkok diagnosztikájában (9. ábra).

Hisztopatológia

Basalsejtes carcinoma (basalioma)

A basalsejtes carcinoma nevéből is adódó jellemzője, hogy a hám basalis sejtjeire emlékeztető palissád állású



9. ábra

Nemlineáris mikroszkópia alkalmazása basalioma vizsgálatára.

A: egészséges irha kollagén szerkezetének SHG képe.

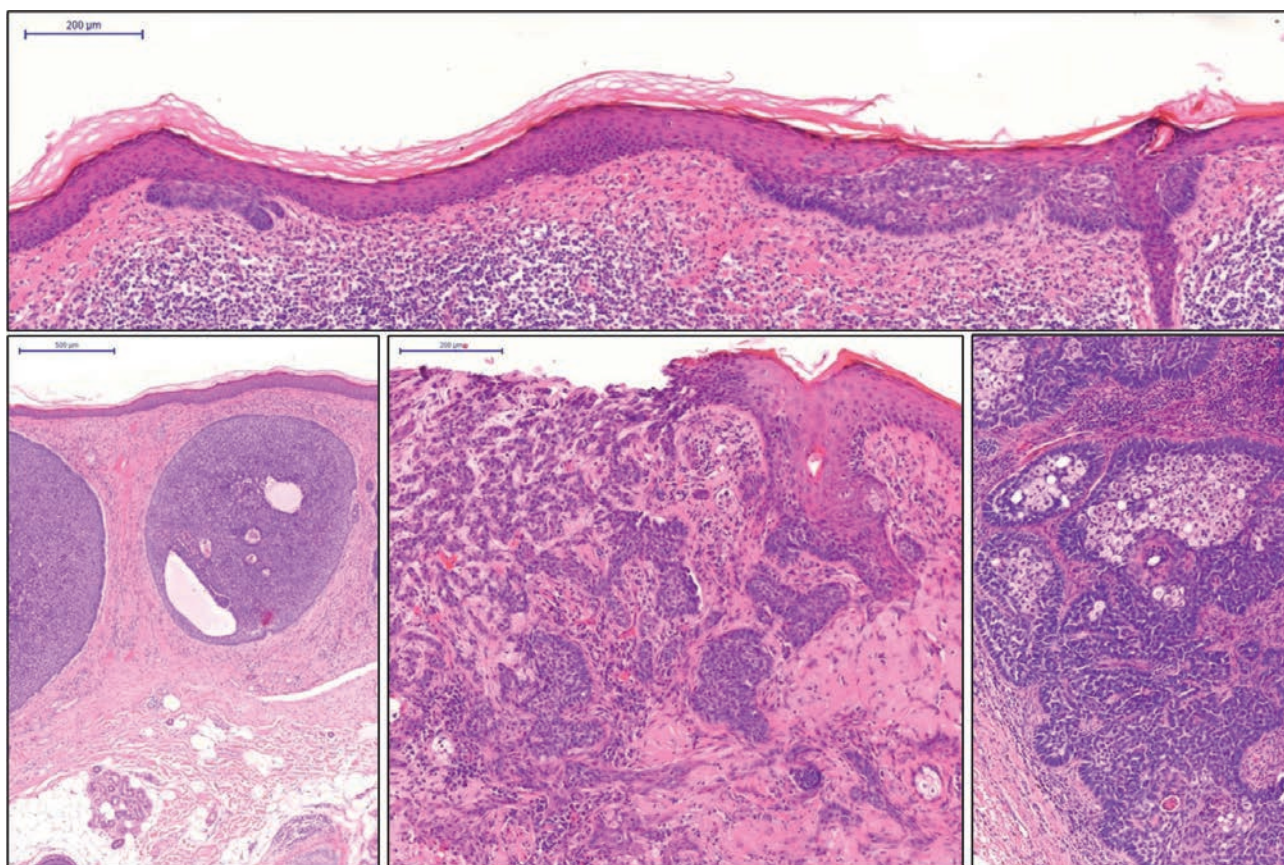
B: basalioma SHG képe, ahol a tumorsejtfészkek körül átrendeződött kollagénrostok láthatók.

C: egészséges irha TPF képe, melyen elasztin rostok adnak jelet.

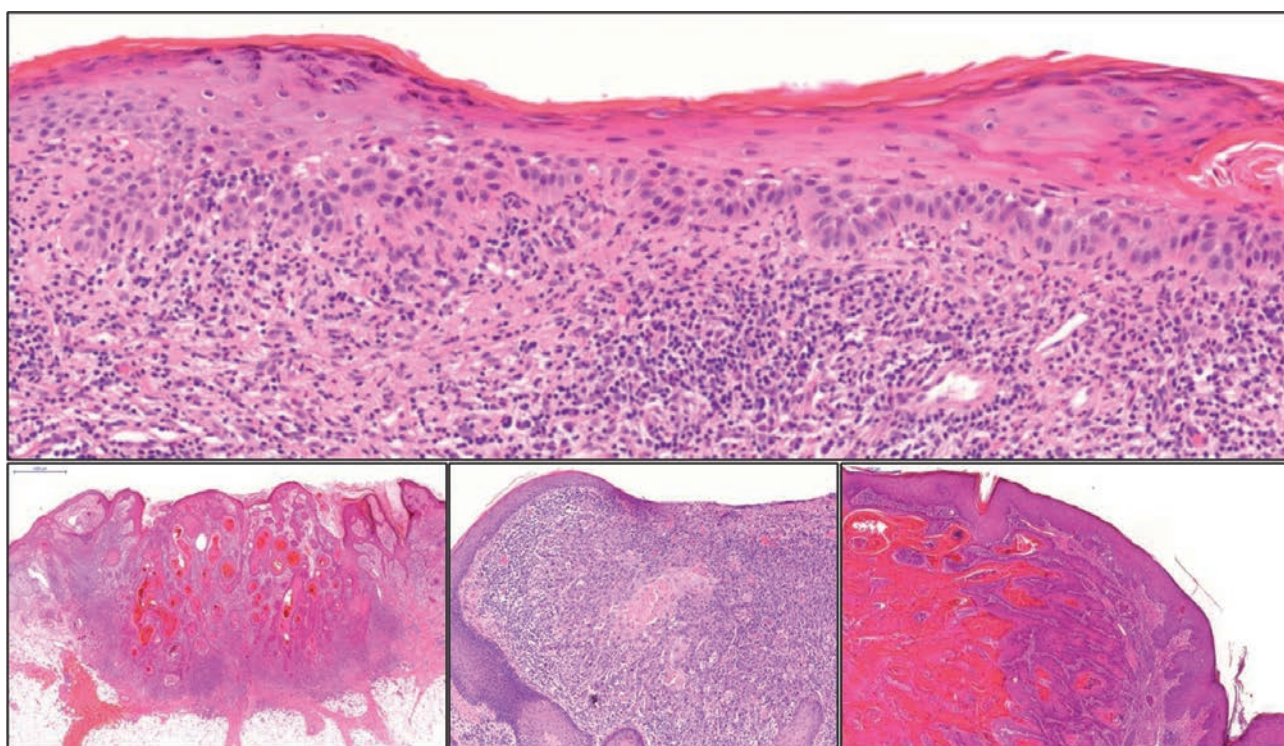
D: basalioma TPF képe, a tumorsejtek NADH tartalma ábrázolódik

tumorsejtekből épül fel, a tumorsejt-lemezek pedig hasadékkal határolódnak el a környező strómától. Ez a közös jellemző mellett azonban a tumor szövettani felépítése igen változatos lehet, az altípusok osztályozása nem is egységes. Fő típusai a (1) superficiális, amely gyakran multifocalis megjelenésű, a felszíni hámmal kapcsolódó sejtfészkekből épül fel, a (2) noduláris, amely jól körülírt tumoros fészkeket alkot, helyenként cysticus és adenoid átalakulással, ill. (3) az infiltratív, amely desmoplasticus strómával ölelt morfeiform-, micronoduláris-, továbbá basosquamosus

(metatypicus) jellegű, kiterjedt infiltratív aktivitással, amely gyakran csak Mohs-sebészeti eljárással távolítható el. Adnexális (infundibuláris-, sebaceus-) differenciáció, melanin pigment akkumuláció bármelyik formában előfordulhat. A daganat körül akár regressziót képező kiterjedt másodlagos gyulladás is keletkezhet. Prediktív szempontból fontos elkülöníteni a superficiális altípust, amely alkalmas lehet nem operatív terápiára, míg a pigmentált-, noduláris-, vagy infiltratív altípusok főleg sebészeti kezelést indikálnak (10. ábra).



10.a ábra
Non-melanoma bőrdaganatok szövettani képei



10.b ábra
Non-melanoma bőrdaganatok szövettani képei

Prognosztikai szempontból fontos szövettani tényező a multifocalitás, amelyet a kezeléskor is szem előtt kell tartani, továbbá az infiltratív subtípusoknál a sebészi reszekciós vonal épsége, továbbá a perineuriális terjedés megléte. Utóbbi szövettani jellemző nagyobb sebészi biztonsági zónát, akár adjuváns irradációt is indikálhat. A basosquamosus carcinoma lokális agresszivitása mellett kivételes esetben áttétet is képezhet.

Aktinikus keratosis

Praemalignus elváltozásként az ultraviola sugárzás hatására az epidermis változó mértékű hámdysplasiája alakul ki, amely még nem rendelkezik infiltratív jelleggel. Így a szövettani spektruma az enyhe fokú, csupán basalis sejteket érintő atypiától a hám teljes szélességét érintő hámatypiáig (in situ carcinoma) terjedhet. Szövettani altípusai (acanthoticus-, atrophias-, proliferatív-, bowenoid-, pagetoid-) általában nem befolyásolják a terápiás stratégiát, míg a pigmentált forma ismerete diagnosztikus szempontból fontos a lentiginosus melanocyter léziók elkülönítésében.

Laphámcarcinoma (carcinoma epidermoides, spinalioma)

Laphám irányú differenciációt mutató malignus tumor, változatos metasztatikus képességgel. Hisztogenetikailag alapvetően két formáját fontos elkülöníteni: (1) a szekvenciális carcinogenesis útján (pl. aktinikus keratosis) talaján létrejövő, ill. a praekurzor elváltozással nem rendelkező (2) *de novo* típust. Mindkét típus változatos differenciáltságú (jól, vagy rosszul differenciált, acantholyticus, sarcomatosus, desmoplasticus diffúzan infiltráló) alakokat ölthet, bár két *de novo* altípus, a verrucosus carcinoma jellegzetes jól differenciált verrucosus hámlemezeket képez, manifest infiltratív jelleg nélkül (ún. „pushing border”), míg a keratoacanthoma típusú laphámcarcinoma klinikailag gyors növekedésű, de szövettanilag általában jól differenciált tumor. A *de novo* lymphoepithelioma-like altípus pedig leginkább a fej-nyak régióra jellemző, gazdag lymphoid strómával jelentkező rosszul differenciált laphámcarcinoma.

Szövettanilag alacsony agresszivitást és metasztatikus képességet jelezhet a tumor prekursor/szekvenciális volta, jó differenciáltsági foka, éppen való eltávolítása, hasonlóképpen magasabb agresszivitásra utalhat a tumor *de novo* jellege, mélyebb (>2mm) infiltratív aktivitása, alacsony differenciáltsága, perineuriális és intravasculáris terjedése, pozitív reszekciós széle (10.b ábra).

Összefoglalás

A nem-melanoma bőrrákok diagnosztikáját a klinikai vizsgálaton túl a dermatoszkópia, in vivo confocalis és a nem lináris mikroszkópia is nagyban segítheti, azonban szövettani vizsgálattal adható meg legnagyobb biztonsággal a pontos kórisme. E hámdaganatok klinikai jellegzetességeinek és a fentiekben részletezett diagnosztikus módszereknek az

ismerete nagyban meghatározza, hogy a bőrgyógyászok a tudomány adta lehetőségek szerint elsőként a legoptimálisabb terápiát választhassák e betegcsoport hatékony kezeléséhez.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a GINOP_2.3.2-15-2016-00020 számú projekt támogatta.

IRODALOM

1. Apalla Z., Lallas A., Sotiriou E. és mtsai.: Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept.* (2017) 7 (2), 1-6.
2. Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F.: A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* (2012) 166 (5), 1069-1080.
3. Barton V., Armeson K., Hampras S. és mtsai.: Nonmelanoma skin cancer and risk of all-cause and cancer-related mortality: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* (2017) 309 (4), 243-251.
4. Flohil S. C., van der Leest R. J., Dowlathshahi E. A. és mtsai.: Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* (2013) 133 (8), 1971-1978.
5. Chockalingam R., Downing C., Tyring S. K.: Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in Organ Transplant Recipients. *J Clin Med.* (2015) 4 (6), 1229-1239.
6. Brin L., Zubair A. S., Brewer J. D.: Optimal management of skin cancer in immunosuppressed patients. *Am J Clin Dermatol.* (2014) 15 (4), 339-356.
7. An Atlas of Dermoscopy. CRC Press, Boca Raton., 2012
8. Altamura D., Menzies S. W., Argenziano G. és mtsai.: Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* (2010) 62 (1), 67-75.
9. Felder S., Rabinovitz H., Oliviero M. és mtsai.: Dermoscopic differentiation of a superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ. *Dermatol Surg.* (2006) 32 (3), 423-425.
10. Argenziano G., Zalaudek I., Corona R. és mtsai.: Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol.* (2004) 140 (12), 1485-1489.
11. Zalaudek I., Giacomel J., Schmid K. és mtsai.: Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol.* (2012) 66 (4), 589-597.
12. Keratinocytis tumors. In: *Reflectance Confocal Microscopy of Cutaneous Tumors: An Atlas with Clinical, Dermoscopic and Histological Correlations*, Edited by S. Gonzalez, et al, pp. 30-76. Informa Healthcare, 2008.
13. *Nonmelanotic Skin Lesions. In: Reflectance Confocal Microscopy for Skin Diseases*, edited by R. Hoffmann-Wellenhoff, et al, pp. 239-323. Springer, Heidelberg, Dodrecht, New York., 2012
14. Ustione A., Piston D. W.: A simple introduction to multiphoton microscopy. *J Microsc.* (2011) 243 (3), 221-226.
15. Hanson K. M., Bardeen C. J.: Application of nonlinear optical microscopy for imaging skin. *Photochem Photobiol.* (2009) 85 (1), 33-44.
16. Kiss N., Haluszka D., Lorincz K. és mtsai.: Quantitative Analysis on Ex Vivo Nonlinear Microscopy Images of Basal Cell Carcinoma Samples in Comparison to Healthy Skin. *Pathol Oncol Res.* (2018) in press
17. Kiss N., Krolopp A., Lorincz K. és mtsai.: Stain-free Histopathology of Basal Cell Carcinoma by Dual Vibration Resonance Frequency CARS Microscopy. *Pathol Oncol Res.* (2018) 24 (4), 927-930.

Érkezett: 2018. 09. 21.

Közlésre elfogadva: 2018. 09. 26.