

Rak podstawnokomórkowy

VIOLETTA KAPUŚNIAK, STANISŁAW DZIMIRA

Katedra Anatomii Patologicznej, Patofizjologii, Mikrobiologii i Weterynarii Sądowej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR,
ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Kapuśniak V., Dzimira S.

Basal cell carcinoma

Summary

Basal cell carcinoma is the most common form of skin cancer. Ultraviolet exposure and decreased DNA repair capacity are known risk factors for the development of basal cell carcinoma. However, while sunlight is critical in basal cell carcinoma pathogenesis, the relationship between exposure and tumor site and histology is unclear. Basalioma occurs in middle-aged humans, dogs and cats with no sex predilection. The tumors occur most commonly on the head, neck, and thorax. Three major histopathologic variants of basal cell carcinoma are solid, keratinizing (basosquamos), cystic, ribbon and medusoid. Generally, basal cell tumors are benign, but rare reports of metastasis exist. The prognosis is fair to good.

Keywords: basal cell carcinoma (basalioma), cat, dog

Rak podstawnokomórkowy nazywany inaczej nabłoniakiem podstawnokomórkowym (basal cell carcinoma, *basalioma*, *epithelioma basocellulare*) zaliczany jest do rozrostów o zróżnicowaniu przydatkowym (*adnexomata*). Wywodzi się on z niedojrzałych, wielokierunkowo zróżnicowanych komórek, naśladujących wczesnoplodowe postaci przydatków skóry (25). W obrębie jednego guza mogą one formować struktury przypominające mieszki włosowe, gruczoły łojowe, a także gruczoły apokrynowe (21, 25).

Znaczący wpływ na rozwój *basalioma* mają promienie ultrafioletowe, jednak wzajemne relacje pomiędzy działaniem promieni słonecznych, miejscem wystąpienia nowotworu na skórze a jego wyglądem w obrazie histopatologicznym są niejasne (4, 9, 13). Długotrwała ekspozycja skóry na działanie promieni UV, szczególnie UVB, jest przyczyną uruchomienia mechanizmu uniwersalnego dla wszystkich nowotworów zależnych od promieni słonecznych (czerniak złośliwy, rak płaskonabłonkowy kolczystokomórkowy) i prowadzi do powstania zmian w obszarze specyficznych nukleotydów DNA komórek macierzystych warstwy podstawnej naskórka. Tam, pomiędzy dwiema sąsiadującymi ze sobą zasadami tyminowymi zostaje zainicjowana reakcja chemiczna, w wyniku której łączą się one ze sobą wiązaniami kowalencyjnymi, tworząc tzw. dimery tymidynowe. Ich ilość zależy od czasu ekspozycji na działanie promieniowania.

Uszkodzenie DNA prowadzi do aktywacji białka p53 kodowanego przez gen supresorowy o tej samej nazwie i spełniającego podstawową rolę w ochronie komórki. Polega ona, między innymi, na hamowaniu cyklu komórkowego w fazie G1 lub G2 i uruchomie-

niu procesów naprawczych. Celem nukleaz biorących udział w naprawie uszkodzonego DNA jest wycięcie fragmentu łańcucha, w miejsce którego naprawcza polimeraza wbudowuje do naprawianej nici nukleotydy komplementarne do zawartych w nici matrycowej, uzupełniając w ten sposób powstałą lukę (1). Jeśli jednak z jakiegoś powodu nie uda się tego zrobić, komórka kierowana jest na drogę apoptozy, czyli jej programowanej śmierci. System ten może się załamać, kiedy zniszczenia materiału genetycznego są zbyt rozległe lub gdy dojdzie do mutacji w obrębie genu p53 oraz innego genu supresorowego – PTCH (6, 27). Ten ostatni jest ludzkim homologiem genu *patched* występującego u *Drosophila melanogaster*, a jego inaktywacja jest prawdopodobnie koniecznym krokiem w rozwoju *basalioma* i *trichoepithelioma* (2, 8, 26). W wyniku powstania uszkodzeń w obrębie genów supresorowych, kontrola przebiegu cyklu komórkowego zostaje zaburzona, co prowadzi do wzmożonej proliferacji i rozplemu zmutowanych keratynocytów i rozwoju zmian nowotworowych.

Jednoczesna immunosupresja spowodowana wpływem promieni UV na spadek liczby komórek Langerhansa i innych skórnych komórek dendrytycznych, wzrost liczby limfocytów T supresorowych, uwolnienie czynnika martwicy nowotworu (tumor necrosis factor – TNF α), interleukiny 1 (IL-1), interleukiny 10 (IL-10) i prostaglandyn jest dodatkowym czynnikiem wpływającym na rozwój nabłoniaka podstawnokomórkowego (7).

Basalioma to nowotwór stosunkowo często występujący u ludzi starszych, notowane są jednak przypadki pojawienia się go u młodzieży (18). Powolny wzrost

guza, a co za tym idzie – pojawienie się go u osobników w dojrzałym wieku jest prawdopodobnie spowodowane, przynajmniej częściowo, jednoczesnym, przeciwnym działaniem białek proapoptotycznego Bax i hamującego apoptozę Bcl-2 (15). To ostatnie hamuje apoptozę poprzez bezpośrednie zapobieganie wzrostowi przepuszczalności błony mitochondrialnej. Dzięki temu nie dochodzi do uwolnienia cytochromu c, który po wydostaniu się do cytosolu łączy się z czynnikiem uczestniczącym w aktywacji proteaz apoptotycznych (Apaf-1 – apoptotic protease activating factor-1) i z prokaspazą 9, tworząc apoptosom oraz wyzwala nieodwracalną kaskadę kaspaz, co prowadzi do śmierci komórki (5). Natomiast białko Bax w czasie apoptozy przemieszcza się z cytosolu do mitochondrium i wbudowując się w jego błonę zwiększa jej przepuszczalność, powodując uwalnianie cytochromu c z dalszymi tego konsekwencjami (5). Zasada ta dotyczy oczywiście nie tylko nabłoniaka podstawnkomórkowego, ale wszystkich innych sytuacji wymagających skierowania komórki na drogę apoptozy.

U zwierząt gatunkami predysponowanymi do wystąpienia *basalioma* są koty i psy w wieku około 7-10 lat, a w szczególności koty syjamskie, cocker spaniele, kerry blue teriery, owczarki szetlandzkie i pudle (20, 22). Zarówno u ludzi, jak i u zwierząt rak ten umiejscawia się najczęściej na głowie, szyi i tułowiu, ale może się także rozwinąć na płycie nosowej (psy, koty) i powiece (7, 12, 19, 20, 22). Rak podstawnkomórkowy u zwierząt rośnie powoli, w postaci pojedynczego guza dobrze odgraniczony od podłoża (*basalioma nodularis*), o średnicy nawet do 10 cm. Pokrywająca go skóra jest najczęściej bezwłosa, z tendencją do zmian wrzodziejących (20, 22).

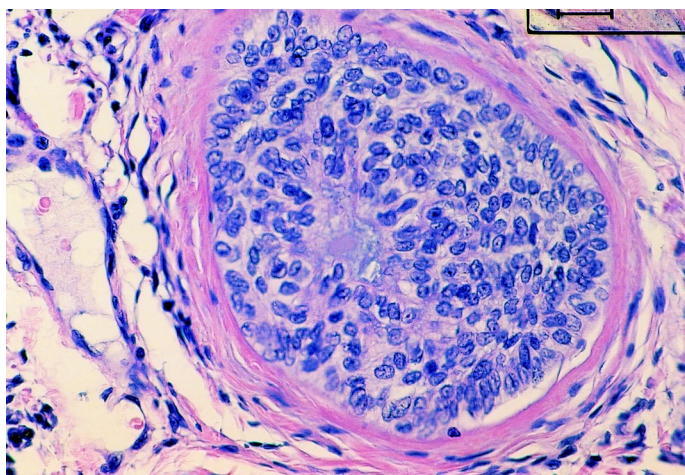
U ludzi *basalioma* można podzielić na cztery podstawowe typy kliniczne: typ guzowaty (*basalioma nodularis*), powierzchniowy (*basalioma superficialis*), pigmentowany (*basalioma pigmented*) i twardzinopodobny (*basalioma sclerodermiforme* s. gr. *basalioma morpheaform*) (11, 12, 25). Nabłoniak guzowaty to niebolesny, woskowszklisty guzek z centralnie położonym wgłębieniem, powstający na skutek długotrwa-

łego naświetlania promieniami słonecznymi (4). Postać ta jest stosunkowo mało agresywna, ale posiada skłonność do wrzodzenia z wytworzeniem krwotocznych strupów (*ulcus rodens*) (12, 25). Natomiast typ powierzchniowy *basalioma*, występujący w postaci czerwonej, łuszczącej się plamki, jest najczęściej wynikiem nieregularnego, przerywanego naświetlania skóry promieniami UV (4).

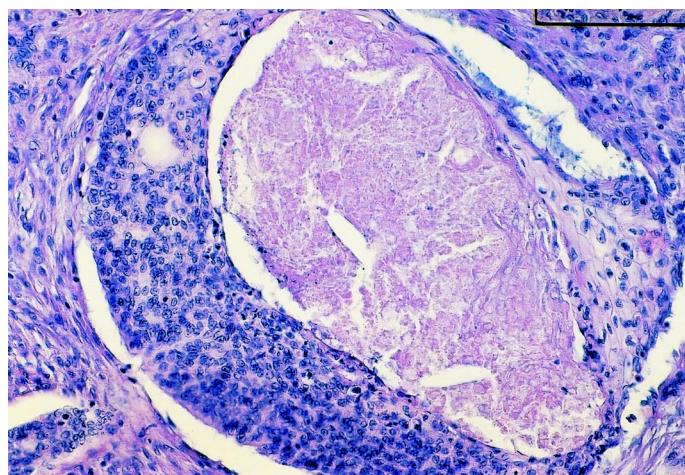
Postać pigmentowana, ze względu na obecność melaniny przypomina makroskopowo znamię barwne lub czerniaka złośliwego (22). Ostatni typ występuje przede wszystkim na nosie, czole i policzkach, w postaci słabo odgraniczony płaskiego nacieku przypominającego wosk lub kość słoniową.

Znaczna liczba typów klinicznych raka płaskonabłonkowego podstawnkomórkowego przekłada się na bogactwo jego form obserwowanych w obrazie histopatologicznym.

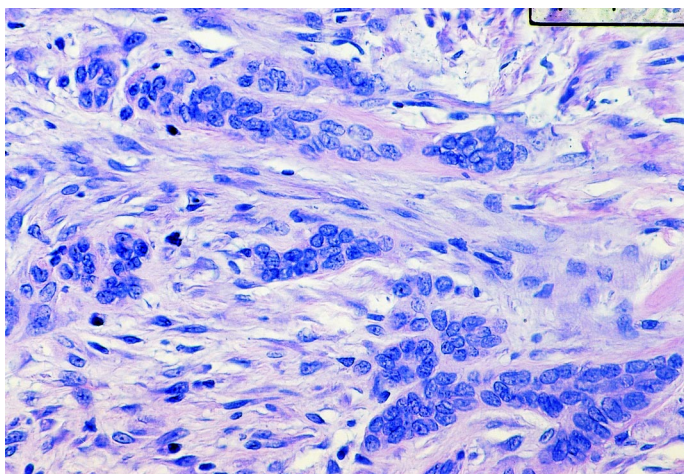
Diagnozowany zarówno u ludzi, jak i u zwierząt typ lity *basalioma* (*basalioma solidum*) stanowi jakby trzon, na bazie którego rozwijają się wszystkie inne odmiany tego nowotworu. Z reguły nie niszczy on podłoża, lecz powoduje uciśnięcie lub rozsuniecie tkanek (25). Charakteryzuje się obecnością ognisk, w których ciasno, ale chaotycznie ułożone, drobne komórki o dużych jądrach i małej ilości zasadochłonnej cytoplazmy są otoczone przez palisadową warstwę komórek o wydłużonych jądrach (ryc. 1). Cytoplazma komórek nowotworowych może zawierać ziarna melaniny (20, 22, 25). Obecność w obrębie wysp nowotworowych przestrzeni, wypełnionych m.in. złożami cholesterolu i wapnia, otoczonych komórkami bazalnymi znamionuje formę cystowatą *basalioma*, nazywaną inaczej torbielowatą (cystic basal cell carcinoma), diagnozowaną często u kotów (20) (ryc. 2). Występowanie rylcowatych pasm zbudowanych z drobnych komórek penetrujących w głąb skóry właściwej, charakteryzuje typ taśmowaty lub rylcowaty (ribbon basal cell carcinoma, *epithelioma basocellulare styloides*) (20, 25) (ryc. 3). Natomiast typ meduzoidalny (medusoid basal cell tumor) tworzą wyspy, od których odchodzą promieniście na zewnątrz sznury komórek



Ryc. 1. Typ lity *basalioma*. HE pow. 400 ×



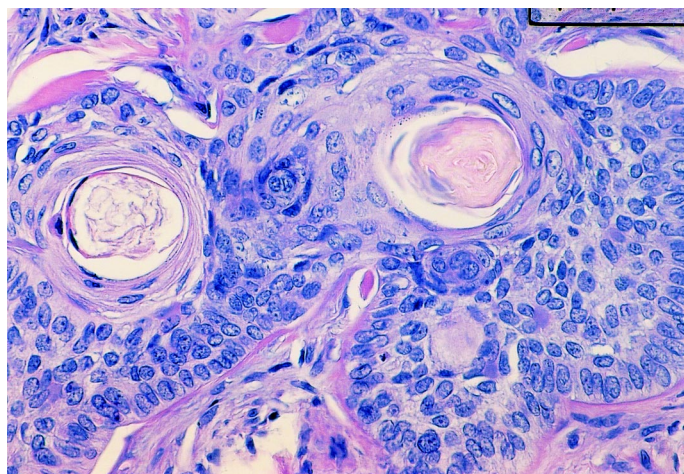
Ryc. 2. Typ torbielowaty *basalioma*. HE pow. 400 ×



Ryc. 3. Typ taśmowaty *basalioma*. HE pow. 400 ×

bazalnych (20). Zdarza się, że fragmenty tkanki łącznej otoczonej przez komórki bazalne ulegają zwyrodnieniu śluzowatemu lub zeszkliwieniu, przypominając struktury rzekomogruzołowe. Mówimy wtedy o nabłoniaku adenoidalnym (adenoid basal cell tumor) (25). Jednak najpowszechniejszą formą, występującą u psów i człowieka, jest *basalioma* rogowaciejący (keratinizing basal cell carcinoma, basosquamos carcinoma), łączący w sobie cechy raka podstawnkomórkowego i raka płaskonabłonkowego kolczystokomórkowego rogowaciejącego (ryc. 4). Komórki tego nowotworu różnicują się najczęściej w kierunku struktur włosa, wykazując podobieństwo do nabłoniaka włosowego (*trichoepithelioma*), lejka mieszka włosowego lub *tricholemmoma* (17, 20). Jego skłonność do dawania wznowy pooperacyjnej i przerzutów oraz liczne zmiany wsteczne w obrębie guza różnicują go od typowego raka podstawnkomórkowego (16, 24).

Jeszcze innym, rzadko obserwowanym typem *basalioma*, jest jasnokomórkowy rak podstawnkomórkowy (clear cell basal cell tumor) występujący głównie u kotów i sporadycznie u ludzi. W obrazie histologicznym przypomina on typ lity nabłoniaka podstawnkomórkowego, jednak jego komórki są większe i posiadają jasne, drobne ziarnistości w cytoplazmie, bę-



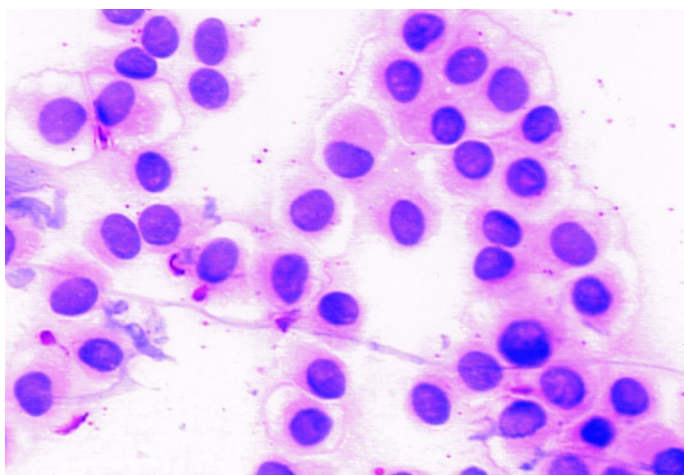
Ryc. 4. Carcinoma basosquamoscelulare. HE pow. 400 ×

dące prawdopodobnie produktem rozpadu lizosomów (3, 22).

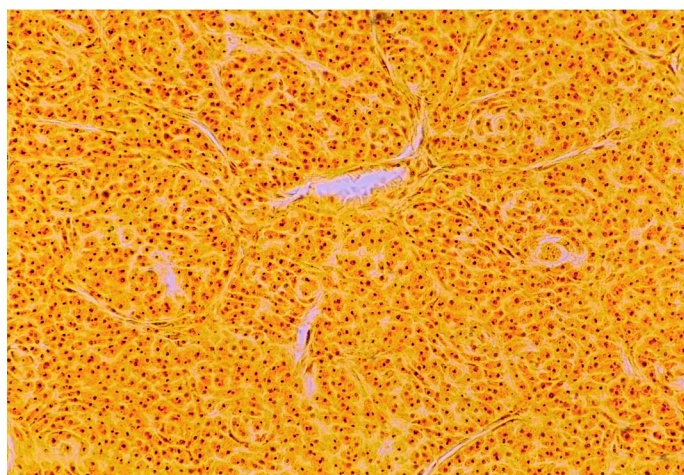
Przedstawiony podział, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt, nie odpowiada ściśle klasyfikacji *basalioma* według WHO. Opiera się on raczej na histologicznych różnicach w budowie poszczególnych typów tego nowotworu (20, 22, 25).

Diagnozowanie raka podstawnkomórkowego przeprowadza się przede wszystkim na podstawie pobrania wycinka z usuniętego guza i wykonania badania histopatologicznego. Jako pomocniczą metodę diagnostyczną można wykorzystać biopsję cienkoigłową (ryc. 5), jednak w przypadku *basalioma* cystowatego, kiedy w rozmazie nie zawsze będą obecne komórki typu komórek bazalnych, takie badanie może być przyczyną nieprawidłowego rozpoznania (23).

Cennym uzupełnieniem badania histopatologicznego jest barwienie skrawka guza histochemiczną metodą srebrzenia, w celu oznaczenia regionów organizatorów jąderkowych (nucleolar organizer regions – NORs) w jąderkach komórek nowotworowych (ryc. 6). Regiony organizatorów jąderkowych są to niehistonowe białka ściśle związane z miejscami transkrypcji DNA na rRNA. W celu oceny aktywności proliferacyjnej komórek i określenia stopnia złośliwości no-



Ryc. 5. *Basalioma* w obrazie z biopsji cienkoigłowej. HE pow. 400 ×



Ryc. 6. *Basalioma* w barwieniu AgNOR pow. 100 ×

wotworu mierzone są takie parametry AgNORs, jak: lokalizacja, liczba w jądrze komórkowym oraz pole powierzchni. Wraz ze wzrostem stopnia złośliwości nowotworu wzrastają wartości tych parametrów (14). Jest to jednak metoda przewyższająca kosztami i nakładem pracy badanie histopatologiczne, dlatego rzadko się ją wykorzystuje w weterynaryjnej diagnostyce laboratoryjnej raka podstawnkomórkowego.

O *basalioma* można powiedzieć, że jest nowotworem półzłośliwym. W zasadzie nie daje on przerzutów (12, 20, 25), ale inwazyjny wzrost w głąb tkanek niektórych jego form, szczególnie *basalioma* taśmowatego, może być przyczyną wznowy pooperacyjnej. Dlatego chirurgiczne usuwanie guza, będące leczeniem z wyboru szczególnie dużych rozrostów, powinno przebiegać z wycięciem sporego marginesu zdrowej tkanki (10, 11).

Piśmiennictwo

1. Alberts B., Bray D., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walters P.: Podstawy biologii komórki. Wprowadzenie do biologii molekularnej. PWN Warszawa 1999, 203-204.
2. Aszterbaum M., Rothman A., Johnson R. L., Fisher M., Xie J., Bonifas J. M., Zhang X., Scott M. P., Epstein E. H. Jr.: Identification of mutations in the human PATCHED gene in sporadic basal cell carcinomas and in patients with the basal cell nevus syndrome. *J. invest. Derm.* 1998, 6, 885-888.
3. Barr R. J., Alpern K. S., Santa Cruz D. J., Fretzin D. F.: Clear cell basal cell carcinoma: an unusual degenerative variant. *Cutan Pathol.* 1993, 4, 308-316.
4. Bastiaens M. T., Hoefnagel J. J., Bruijn J. A., Westendorp R. G., Vermeer B. J., Bouwes Bavinck J. N.: Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. *J. invest. Derm.* 1998, 6, 880-884.
5. Cywińska A., Baś M., Krzyżowska M., Sokółowska J.: Apoptoza – programowana śmierć komórki. Część I. Mechanizmy apoptozy. *Życie wet.* 2004, 10, 552-557.
6. Dermikan N. C., Colakoglu N., Duzcan E.: Value of p53 protein in biological behavior of basal cell carcinoma and in normal epithelia adjacent to carcinoma. *Path. Oncol. Res.* 2000, 4, 272-274.
7. Duong H.-V. Q., Copeland R.: Basal cell carcinoma, eyelid. *eMedicine* 2004 <http://www.emedicine.com/oph/topic199.htm>
8. Gailani M. R., Stahle-Backdahl M., Leffell D. J., Glynn M., Zaphiropoulos P. G., Pressman C., Uden A. B., Dean M., Brash D. E., Bale A. E., Toftgard R.: The role of the human homologue of *Drosophila* patched in sporadic basal cell carcinomas. *Nat. Genet.* 1996, 1, 78-81.
9. Heckmann M., Zogelmeier F., Konz B.: Frequency of facial basal cell carcinoma does not correlate with site – specific UV exposure. *Arch. Derm.* 2002, 11, 1494-1497.
10. Huang C. C., Boyce S. M.: Surgical margins of excision for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2004, 3, 167-173.
11. Kujipers D. I., Thissen M. R., Neumann M. H.: Basal cell carcinoma: treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. *Am. J. Clin. Derm.* 2002, 4, 247-259.
12. Lacour J. P.: Basal cell carcinoma. *Rev. Prat.* 1999, 8, 824-828.
13. Lovatt T. J., Lear J. T., Bastrilles J., Wong C., Griffiths C. E., Ramachandran S., Smith A. G., Salim A., Fryer A. A., Jones P. W., Strange R. C.: Associations between UVR exposure and basal cell carcinoma site and histology. *Cancer Lett.* 2004, 2, 191-197.
14. Łopuszyński W., Szczubiał M., Śmiech A.: Ocena parametrów regionów organizatorów jąderkowych (NORs) w nowotworach gruczołu mlekowego u suk. *Medycyna Wet.* 2003, 5, 416-420.
15. Madewell B. R., Gandour-Edwards R., Edwards B. F., Matthews K. R., Griffey S. M.: Bax/bcl-2: cellular modulator of apoptosis in feline skin and basal cell tumors. *J. comp. Pathol.* 2001, 2-3, 115-121.
16. Martin R. C. 2nd, Edwards M. J., Cawte T. G., Sewell C. L., McMasrets K. M.: Basosquamous carcinoma: analysis of prognostic factors influencing recurrence. *Cancer* 2000, 6, 1365-1369.
17. Misago N., Satoh T., Narisava Y.: Cornification (keratinization) in basal cell carcinoma: a histopathological and immunohistochemical study of 16 cases. *J. Derm.* 2004, 8, 637-650.
18. Nejc D., Piekarski J., Pasz-Walczak G., Jeziorski A.: Rak podstawnkomórkowy skóry – młody wiek chorych przyczyną wątpliwości diagnostycznych. *Onkol. Pol.* 2002, 5, 179-181.
19. Ramachandran S., Fryer A. A., Smith A., Lear J., Bowers B., Jones P. W., Strange R. C.: Cutaneous basal cell carcinomas: distinct host factors are associated with the development of tumors on the trunk and on the head and neck. *Cancer* 2001, 2, 354-358.
20. Raskin R. E., Meyer D. J.: Atlas of canine and feline cytology. Saunders W. B. Company 2001, 59-61.
21. Sakamoto F., Ito M., Sato S., Sato Y.: Basal cell tumor with apocrine differentiation: apocrine epithelioma. *J. Am. Acad. Derm.* 1985, 2 Pt 2, 355-363.
22. Scott D. W., Miller W. H., Griffin C. E.: Small animal dermatology. Muller & Kirk's 2001, 1261-1262.
23. Stockhaus C., Teske E., Rudolph R., Werner H. G.: Assessment of cytological criteria for diagnosing basal cell tumors in the dog and cat. *J. small Anim. Pract.* 2001, 12, 582-586.
24. Stulberg D. L., Crandell B., Fawcett R. S.: Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinomas. *Am. Fam. Physician.* 2004, 8, 1481-1488.
25. Woźniak L., Giryń I.: Atlas histopatologii skóry. PZWL Warszawa 1987, 133-137.
26. Vorechovsky I., Uden A. B., Sandstedt B., Toftgard R., Stahle-Backdahl M.: Trichoepitheliomas contain somatic mutations in the overexpressed PTCH gene: support for a gatekeeper mechanism in skin tumorigenesis. *Cancer Res.* 1997, 21, 4677-4681.
27. Zhang H., Ping X. L., Lee P. K., Wu X. L., Yao Y. J., Zhang M. J., Silvers D. N., Ratner D., Malhotra R., Peacocke M., Tsou H. C.: Role of PTCH and p53 genes in early-onset basal cell carcinoma. *Am. J. Path.* 2001, 2, 381-385.

Adres autora: dr Violetta Kapuśniak, ul. Pautscha 5/7/203, 51-651 Wrocław; e-mail: violetta78@poczta.onet.pl