

## ETIOPATOGENEZA BAZOCELULARNOG KARCINOMA

Dženana Detanac  
Zdravstveni centar Novi Pazar

## ETIOPATHOGENESIS OF BASAL CELL CARCINOMA

Dženana Detanac  
Health centre Novi Pazar

### SAŽETAK

Bazocelularni karcinom (bazaliom, BCK) je neosporno najčešći maligni tumor kože i njegova učestalost je u stalnom porastu. Retko metastazira, ali se ipak smatra malignim zato što može da izazove znatno oštećenje invazijom na okolna tkiva. Brojne su varijacije u kliničkoj slici BCK, kao što su nodularni, ulcerativni, pigmentovani, sklerozirajući, površni, fibroepiteliom i multipni BCK (Sy Gorlin-Goltz). Rizik za razvoj BCK povezan je sa mnogim egzogenim i endogenim etiopatogenetskim faktorima. UVB zračenje je najznačajniji faktor rizika za razvoj BCK. UVB zračenje oštećuje DNK i njen reparirajući sistem i menja imunološki sistem, što za posledicu ima progresivne genetske izmene i formiranje neoplazme. S obzirom na ekstremno visoku incidencu BCK, zdravstveni radnici bi trebalo da budu svesni značaja javnog informisanja o etiologiji ovog tumora i važnosti zaštite od UVB zračenja.

**Ključne reči:** karcinom, bazalne ćelije, faktori rizika, etiologija.

### UVOD

Bazocelularni karcinom (bazaliom, BCK) je neosporno najčešći maligni tumor kože, a njegova učestalost je u stalnom porastu. Prvi put je opisan 1824. godine i čini oko 75% svih karcinoma kože. To je relativno sporo rastuća, bezbolna, lokalno invazivna i rekurentna maligna epidermalna neoplazma. Razvija se od nediferenciranih ćelija bazalnog sloja epiderma ili iz gornjeg dela spoljnog lista korena dlake koji neprekidno prati folikularni epidermis i podleže keratinizaciji kao i epidermis (1).

Bazocelularni karcinom može da se javi već u trećoj deceniji života, ali je to, pre svega, bolest zrelog i starijeg životnog doba i incidenca izrazito raste sa godinama života kod oba pola. Noviji rezultati istraživanja govore da su detinjstvo i adolescencija kritični periodi za kasniji razvoj malignih tumora kože jer se u tom životnom dobu apsorbira do 80% UV zraka, dok se ostalih 20% apsorbira u ostalim periodima života. Ovo nameće zaključak da rana i pravilna fotozaštita mogu da smanje rizik od kasnijeg nastanka malignih tumora kože (2).

Bazocelularni karcinom kože češći je kod muškaraca nego kod žena, i retko viđen kod pacijenata tamnije puti, što je jedna od osnova za rasne i

### ABSTRACT

Basal cell carcinoma (basalioma, BCC) is undoubtedly the most common cutaneous malignancy and the most common human malignancy in general, and its frequency is on constant increase. It rarely metastasizes or kills, but it is still considered malignant because it can cause significant destruction and disfigurement by invading surrounding tissues. There are numerous variations in clinical presentation of BCC, such as nodular BCC, ulcerated BCC, pigmented BCC, sclerosing BCC, superficial BCC, fibroepithelioma and multiple BCC (Sy Gorlin-Goltz). The risk of development of BCC is associated with many exogenous and endogenous etiopathogenetic factors. UV radiation is the most important risk factor in the development of BCC. UVB radiation damages DNA and its repair system and alters the immune system, resulting in progressive genetic alterations and formation of neoplasm. Due to extremely high incidence of BCC medical professionals should be aware of the importance of public education on the etiology of this tumour and the importance of the UV protection.

**Key words:** carcinoma, basal cell, risk factors, etiology.

geografske razlike u pogledu učestalosti ovog tumora (3). BCK je ređi kod osoba crne rase. Uzrok tome je što koža belaca nema veliku mogućnost stvaranja pigmenta pa je, samim tim, izloženija štetnom uticaju ultraljubičastog (UV) zračenja. Nekoliko epidemioloških studija pokazalo je da učestalost zavisi od godišnjeg broja sunčanih dana. Idući od ekvatora prema polovima, za svakih 10 stepeni geografske širine učestalost se smanjuje za oko 50%.

Novija istraživanja pokazuju porast incidence BCK za 3-5% godišnje, širom sveta. Incidenca BCK pokazuje znatan porast u Evropi, Sjedinjenim Američkim Državama i Australiji, u toku nekoliko prošlih decenija (4). Studije pokazuju da su dve trećine slučajeva ovog tumora locirane na području glave i vrata, odnosno, najčešće u gornjim dvema trećinama lica, iznad linije koja spaja ugao usana i tragus ušne školjke.

Bazocelularni karcinom kože najčešće se javlja *de novo*, a sasvim retko iz neke prekanceroze, i to iz senilne keratoze, radijacionih dermatoza ili kod oboljenja *Xeroderma pigmentosum*.

Većina onih *de novo* javlja se, pojedinačno gledano, bez nekog naročitog razloga, ali postoje rasne i geografske razlike, kao i one koje zavise od profesije i načina života, tako da značaj ekspozicije i uticaja faktora iz spoljne sredine priznaju praktično svi autori, uz napomenu o posebnoj izloženosti uticaju sunca, pre svega, kapaka i lica (3).

Ne postoji opšteprihvaćena klasifikacija BCK. Prema AJCC (American Joint Committee on Cancer Classification) klasifikaciji postoje sledeći stadijumi BCK:

**T1**-tumor veličine 2cm ili manji u najvećem dijametru,

**T2**-tumori veći od 2cm ali manji od 5cm,

**T3**-tumor veličine 5cm i veći, u najvećem dijametru, tzv. džinovski BCK. Za razliku od ove klasifikacije, neki autori opisuju džinovski bazocelularni karcinom kao tumor prečnika 10cm i više (4) (slika 1).

Spates i saradnici navode da prvi opis metastazirajućeg BCK datira iz 1894. godine. Iako je pojava metastaza kod bazocelularnog karcinoma retka (0,03%), porast veličine tumora povećava incidencu metastaza. Tumori veći od 3cm imaju incidencu metastaziranja 2%; tumori veći od 5cm povećavaju taj rizik na 25%; sa porastom veličine tumora do 10cm u prečniku, rizik od pojave metastaza raste do 50%; a kada tumor dostigne veličinu od 25cm u prečniku i više, metastaze su gotovo sigurno prisutne (5).

Opisani su mnogobrojni morfološki subtipovi BCK. Kao najčešći ističu se: epithelioma basocellulare nodulare (slika 2), ulcus rodens, ulcus terebrans, epithelioma basocellulare superficiale (slika 3), epithelioma basocellulare sclerodermiformis, epithelioma basocellulare pigmentosum (slika 4). Retki su infundibulocistični, metatipični, bazoskvamozni tipovi BCK (tabela 1).



Slika 2. - Nodularni BCK



Slika 3. - Superficialni BCK



Slika 1. - Džinovski bazocelularni karcinom



Slika 4. - Pigmentovani BCK

Sindrom nevoidnog BCK (Sy Gorlin-Goltz) je redak nasledni oblik BCK. Nasleđuje se autozomno dominantno, a mutacija gena lokalizovana je na hromozomu 9q22.3-q31. Javlja se na licu ili trupu u vidu većeg broja tumorskih čvorića, boje normalne kože, glatke površine. Promene na koži praćene su anomalijama u razvoju koštanog sistema i/ili intelektualnim i drugim poremećajima (6).

Metode lečenja BCK uključuju: ranu hiruršku eksciziju *in toto* uz patohistološku analizu, krioterapiju, kiretažu i elektrodisekciju, radioterapiju, fotodinamsku terapiju, te lokalnu primenu citostatika i imunomodulatora. Nelečen ili neodgovarajuće lečen BCK može da postane invazivan i lokalno agresivan, iako veoma retko metastazira (7).

### ETIOLOGIJA BAZOCELULARNOG KARCINOMA

U nastanku BCK važnu ulogu ima mnoštvo endogenih i egzogenih etiopatogenetskih faktora. Od

egzogenih faktora najvažnija uloga pridaje se uticaju sunčevih, nejonizujućih, ultraljubičastih (UV) elektromagnetnih talasa, čije je delovanje potencirano tanjenjem ozonskog omotača i širenjem ozonskih rupa. Količina UV zraka koja dolazi do površine Zemlje zavisi od stanja u atmosferi i okolini (npr., oblačno vreme, smog), nadmorske visine, godišnjeg doba i geografske širine (ozonski sloj je tanji oko Ekvatora).

Osim izrazitog mutirajućeg učinka na ćelijsku DNK, UV zračenje može da deluje i na suprimirajući imunski odgovor.

Važnu ulogu u nastanku BCK imaju i različite hemijske materije, jonizujuće zračenje i imunosupresija.

Hemijske supstance koje mogu uticati na razvoj ovog karcinoma su katrani, parafinsko ulje i arsen. U prošlosti su se arsenska jedinjenja koristila u obliku Fowlerovih rastvora (trovalentni neorganski arsen) za lečenje astme i psorijaze. Da bi se tim putem razvili karcinomi kože, potrebno je vreme latencije od 20 do 30 godina. Multiple lezije superficijalnog BCK-a mogu

*Tabela 1. Najčešći klinički oblici bazocelularnog karcinoma*

Epithelioma basocellulare nodulare	70 % svih slučajeva BCK, počinje u vidu čvorića veličine čiodine glave, tvrdoelastične konzistencije, boje normalne kože ili lako presijavajuće. Tumefakt se sporo uvećava, a na površini se primećuju teleangiektazije. Tumor može da naraste do nekoliko centimetara, mada češće, posle nekog vremena, u centru tumora nastaje nekroza, koja se prekriva slabo adherentnom krustom, dok se po ivici vide sitni perlasti tumefakti.
Epithelioma basocellulare superficiale	10-15% slučajeva BCK, najčešće se javlja na leđima i poglavini. Ima veoma sporu evoluciju i može da dostigne nekoliko centimetara u prečniku. Manifestuje se u vidu plaža nepravilnog oblika, lako uzdignutih, transparentnih ili perlastih ivica. Površina mu je eritematozna sa ožiljnim ili atrofičnim arealima i sivkastim, umereno čvrstim prominencijama između kojih se mogu naći tačkaste erozije pokrivene krustoskvamama.
Ulcus rodens	Počinje malom ranicom obično posle neke mikro povrede, ogrebotine i sl. Ranica je nepravilnog oblika, bezbolna, pokrivena prljavo žutom, braonkastom do mrkom krustom, koja povremeno otpada i zamenjuje se novom, a ranica ne zarasta već se postepeno širi i produbljuje. Ivice su nepravilne, oštre, u ravni okolne kože ili neznatno uzdignute.
Ulcus terebrans	Prethodna ulceracija najednom počinje naglo da se širi i produbljuje izazivajući destrukciju okolnog tkiva. Destruktivni procesi su veoma jaki, tako da za kratko vreme zahvate kožu, mišićno tkivo ispod krvne i nervne strukture, koštane elemente, dovodeći veoma brzo do veoma opsežnih razaranja i unakaženja. Lokalizuje se obično u predelu lica i poglavine.
Epithelioma basocellulare sclerodermiformis	5% svih BCK, obično se javlja na licu u vidu lako uzdignutog, bleđužukastog čvorića glatke površine, koji nije oštro ograničen u odnosu na okolnu zdravu kožu.
Epithelioma basocellulare pigmentosum	Karakteriše se tamnobraon do potpuno mrkom pigmentacijom koja je prisutna od samog nastanka tumora. Najčešće poprma osobine nodularnog ili nodozno-ulceroznog BCK. Češće se javlja kod osoba tamne kože, kose i očiju.

biti povezane s uzimanjem arsena u lekovima, uzimanjem hrane ili vode kontaminirane arsenom ili tokom profesionalne izloženosti u industriji.

Jonizujuće zračenje takođe može dovesti do nastanka BCK, najčešće kod ljudi koji su profesionalno izloženi rendgenskim zracima. Zbog dobro kontrolisane profesionalne ekspozicije danas se to retko događa.

Imunodeficientni i imunosuprimirani bolesnici (oboleli od hroničnih leukemija, od AIDS-a, posle transplantacije organa, na sistemskoj kortikosteroidnoj terapiji) imaju izrazito povećan rizik za nastanak BCK.

U endogene činioce ubrajaju je genski određen tip kože, koji se razlikuje prema boji i mogućnosti tamnjenja posle izlaganja UV zračenju. Genetske promene odgovorne su za *Xeroderma pigmentosum*: autozomno recesivna nasledna bolest, koja nastaje zbog manjka enzima endonukleaze, zbog čega izostaje mogućnost reparacije dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) oštećenja nastalih delovanjem UV zračenja. Drugi značajan endogeni faktor je količina lipida na površini kože. Viši nivo lipida štiti od UV zračenja, te smanjuje njegov uticaj u nastanku BCK. Poznato je da bolesnici sa seboroičnom kožom, sklonom nastanku akni, imaju manju verovatnoću nastanka BCK (8).

## UV ZRAČENJE I BAZOCELULARNI KARCINOM

Izloženost kože UV zracima je najvažniji i najčešći uzrok nastanka BCK. Koncept UV zračenja, kao glavnog etiološkog faktora u patogenezi BCK, potiče s početka XX veka, zajedno sa mudrim zapaženjem lekara, koji su zabeležili da se karcinom kože češće javlja na suncem oštećenoj koži osoba koje se bave poslovima van prostorija. Tako je sunčeva svetlost bila jedan od prvih prepoznatih kancerogenih faktora za ljude. Od tada su brojne epidemiološke studije potvrdile to da UV zračenje izaziva rak kože. Najubedljivija je činjenica dominantno pojavljivanje karcinoma na stalno, suncu izloženim delovima tela, uključujući lice, glavu i vrat.

Sunce emituje dve vrste UV zraka koji mogu dospeti do površine Zemlje, UVA (talasne dužine između 320 i 400 nm) i UVB (talasne dužine između 290 i 320 nm), dok su UVC zraci (talasne dužine između 200 i 290 nm) uglavnom filtrirani ozonskim omotačem u gornjim delovima atmosfere. Najonkogeniji deo sunčeve svetlosti su UVB zraci. Samo jedan procenat UVB zraka dospe do površine Zemlje. Osamdesetih godina prošlog veka utvrđeno je da se ozonski sloj smanjuje delovanjem hlorofluorokarbonskih i drugih hemikalija koje se koriste u industriji i otpuštaju u atmosferu. Tako da danas, oštećenje ozonskog omotača i povećana kumulativna izloženost UV zračenju zbog produženog životnog veka,

znatno povećavaju rizik za dobijanje BCK. Međutim, važno je napomenuti da incidenca skvamocelularnog karcinoma (SCK) više zavisi od izloženosti sunčevim zracima nego što je to slučaj sa BCK, indikujući to da i drugi faktori, uz izloženost sunčevim zracima, mogu biti odgovorni za razvoj BCK. Nekoliko epidemio-loških studija ukazuje na to da je incidenca BCK u slaboj korelaciji s kumulativnom izloženošću sunčevoj svetlosti tokom života i da je više povezana s povremenim, intenzivnim izlaganjem suncu (npr., u toku odmora) i izlaganjem u toku detinjstva, praćenim bolnim opekotinama. Skorašnja, kohortna studija, sprovedena među 966 pojedinaca (Kennedy et al.) ispitala je faktore sredine i genetske faktore rizika za karcinom kože. Rezultati studije su pokazali povezanost bolnih opekotina od sunca, koje su se javljale pre dvadesete godine života sa skvamocelularnim i bazocelularnim karcinomom, kao i sa aktiničnom keratozom. Međutim, kumulativna izloženost suncu u toku života u vezi je sa skvamocelularnim karcinomom i aktiničnom keratozom, ali u malom stepenu sa BCK (9).

Opširne epidemiološke studije pokazale su da su rekreativne aktivnosti, kao što je izlaganje suncu na plaži ili tokom vodenih sportova, udružene sa povećanim rizikom za BCK, dok je skijanje pokazalo povezanost sa povećanim rizikom za SCK. Pored profesionalne i rekreativne UV ekspozicije, UV fototerapija se takođe odlikuje kancerogenim potencijalom. Lim i Stern su sprovedli studiju koja je ispitala odnos između rizika od izlaganja UVB zracima i PUVA terapije. Rezultati su pokazali da je kancerogeni rizik jednog PUVA tretmana oko sedam puta veći od rizika za UVB tretman. Njihovi rezultati su pokazali da veliki broj UVB tretmana (više od 300) daje skroman, ali znatno povećan rizik za BCK kod odraslih (10).

## PATOGENEZA BAZOCELULARNOG KARCINOMA

UVB zračenje oštećuje DNK, njen reparirajući sistem i menja imunološki sistem dovodeći do progresivnih genetskih izmena i formiranja neoplazmi. Kancerogeneza BCK uključuje više događaja u ćelijskom ciklusu. UVB zraci apsorbiraju nuklearne DNK, najznačajnijeg endogenog hromofora. Apsorpcija UVB zraka od strane nukleotida dovodi do stvaranja pirimidinskih dimera, što vodi ka mutaciji u tumor supresornim genima, p-53 i Patched-1 (PTCH-1). p53 je tumor supresorni gen, umešan u regulaciju ćelijskog ciklusa. Mutacija p53 gena stopira ćelijski rast u G1 fazi ćelijskog ciklusa, tako stopira smrt ćelija oštećenih UV zracima i posledično omogućava ćelijsku proliferaciju i formiranje kožnog karcinoma. Patch (zakrpa) gen

(PTCH) je lociran na hromozomu 9q22.3. Gubitak ili inaktivacija njegovih alela, što se sreće kod pacijenata sa Sy Gorlin-Goltz, u vezi su sa abnormalnom transkripcijom PATCH proteina. Ovaj protein je ćelijski membranski receptor za Hedge-hog familiju proteina (HH), odgovornu za transkripciju drugih proteina bitnih za ćelijsku proliferaciju i aktivnost. Mutacije receptora HH i PTCH gena opisane su i kod sporadičnih BCK kao i kod oboljenja Xeroderma pigmentosum. Delineacija biohemijskog puta u kojem PTCH funkcioniše može voditi ka medicinskoj terapiji carcinoma kože, moguće i drugih maligniteta. Jasno je da tumor supresorni geni, p53 i PTCH1, regulatori su ćelijskog ciklusa, jer regulišu progresiju G1/S faze ćelijskog ciklusa i takođe su zaduženi za monitoring DNK oštećenja. Obe, i velika i mala delecija p53 i PTCH1 gena mogu se naći kod BCK. One dovode do nekontrolisanog toka ćelijskog ciklusa, rezistencije prema apoptozi, stimulisane angiogeneze, replikacije oštećene DNK, vodeći ka daljoj kancerogenoj mutaciji ili genskoj amplifikaciji. Klonska ekspanzija inicijalne mutirane ćelije može takođe biti dalje stimulisana sunčevom svetlošću (11).

Dalje, UV zračenje indukuje oslobađanje prostaglandina i citokina od strane keratinocita. Među proinflamatornim medijatorima, oslobođenim od keratinocita, nalaze se interleukin 1 i 6, dok interleukin 10 i TNF predstavljaju interleukine sa imunosupresivnim dejstvom. Produkcija fibroblastnog faktora rasta i vaskularnih endotelijalnih faktora rasta rezultira angiogenezom, dok inaktivacija ćelijskih adhezionih molekula olakšava destrukciju lokalnog tkiva.

Postoje takođe dokazi da UV zračenje može da utiču i na ekstranuklearne ciljne molekule, locirane u citoplazmi i ćelijskoj membrani, uključujući površinske ćelijske receptore, kinaze, fosfataze i faktore transkripcije. UV zračenje takođe menja antigenprezentujuću funkciju Langerhansovih ćelija, što vodi ka imunosupresiji. Najznačajniji mehanizam odbrane u zaštiti kože od UV zračenja jeste sinteza melanina i aktivni reparirajući mehanizmi. Slaba pigmentacija kože i retki kongenitalni defekti DNK reparacije uglavnom su odgovorni za neuspešnu zaštitu kože od UV zračenja (12).

## ZAKLJUČAK

Kao zaključak nameće se činjenica da je izlaganje kože UV zracima glavni etiološki uzrok carcinoma kože, gde se BCK izdvaja kao najčešći karcinom kože, ali i najčešći malignitet kod ljudi uopšte. Uzimajući ovo u obzir, kao i visoku incidencu BCK, ističe se značaj javnog informisanja o etiologiji ovog tumora i važnost zaštite od UV zračenja.

## SKRAĆENICE

- BCK** - bazocelularni karcinom  
**DNK** - dezoksiribonukleinska kiselina  
**UV zračenje** - ultraljubičasto zračenje  
**AIDS** - stečeni imunodeficijntni sindrom - acquired immunodeficiency syndrome  
**SCK** - skvamocelularni karcinom  
**PUVA** - Psoralen + UVA fotohemoterapija  
**PTCH** - tumor supresorski gen - patch gen  
**HH** - Hedge-hog familija proteina odgovorna za transkripciju drugih proteina bitnih za ćelijsku proliferaciju i aktivnost  
**TNF** - citokin, proinflamatorni medijator - tumor necrosis factor

## LITERATURA

1. Wong CSM, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *BMJ* 2003; 327:794-8.
2. Pašić A, Dobrić I, Paljan D. Maligni epidermalni tumori kože. U: Dobrić I i sar. *Dermatovenerologija*. 2. izd. Zagreb: Grafoplast, 1998: 403-8.
3. Latković Z. Tumori očnih kapaka. U: Litrićin O i sar. *Tumori oka*. 1. izd. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1998: 18-23.
4. Prpić K, Massari L, Kaštelan M, Gruber F. epidermal malignant tumors: pathogenesis, influence of UV light and apoptosis. *J Coll Antropol* 2007; 31: 83-7.
5. Spates ST, Mellette JR, Fitzpatrick J. Metastatic basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg* 2003; 29:650-2.
6. Epstein EH Jr. Basal cell nevus syndrome. In: Freedberg IM, ed. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999: 1862-5.
7. Lear W, Dahlke E, Murray CA. Basal cell carcinoma: review of Epidemiology, pathogenesis and associated risk factors. *J Cutn Med Surg* 2007; 11:19-30.
8. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl Fr. The many faces of basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 1087.
9. Lim JL, Stern RS. Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 505.
10. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E et al. PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study. *Lancet* 1991; 338: 913.
11. Ackerman AB, Mones JM, Cleaver JE et al. Molecular and cellular effect of ultraviolet light-induced genotoxicity. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 10912.
12. Lupi O. The molecular pathways of ultraviolet-induced carcinogenesis. *Int J Dermatol* 2007; 46: 1113.