

КОРЕЛАЦИЈА ИЗМЕЂУ ТРАЈАЊА И ВЕЛИЧИНЕ РАЗЛИЧИТИХ ХИСТОПАТОЛОШКИХ ТИПОВА КАРЦИНОМА КОЖЕ

Виденовић Г.¹, Вукићевић Д.², Трипковић И.³

¹Одељење за максиллофацијалну хирургију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Институт за Патологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

³Здравствени центар Ваљево, Ваљево

CORRELATION BETWEEN DURATION AND DIAMETER OF DIFFERENT HISTOPATHOLOGICAL TYPES OF SKIN CANCER

Виденовић Г.¹, Вукићевић Д.², Трипковић И.³

¹Department for Maxillofacial Surgery, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

²Institute of Pathology, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

³Valjevo Health Center, Valjevo

SUMMARY

The two most common types of skin cancer are basal cell and squamous cell carcinoma, well known as nonmelanoma skin cancers. These cancers are the most common malignant tumors in white population and its incidence is increasing dramatically. Information about the time of occurrence and cancer growth rate is a significant segment in establishing the primary skin cancer diagnosis. The aim of this prospective study is to determine the correlation between the size of basocellular and squamous cell carcinoma, represented through the function of cancer diameter and time period elapsed from their occurrence up to the surgical intervention. Apart from general anamnestic data, it was also insisted on as precise as possible datum referring to the cancer occurrence time. All cancers have been histopathologically confirmed. Linear regressive analysis was used for establishing the interdependence between the diameters of tumors and their duration. The average growth of basocellular carcinoma in our patients was 4.3 mm on annual basis, i.e. 6.1 mm annually for squamous cell carcinoma. Tumor duration is a significant anamnestic datum for establishing diagnosis which can indicate a biological aggressiveness or skin cancer type.

Key words: non melanoma skin cancer; basal cell carcinoma; squamous cell carcinoma; diameter of tumour

САЖЕТАК

Два најчешћа типа карцинома коже су базоцелуларни и сквамoцелуларни карцином, такође познати под именом немеланомски карциноми коже. Ови карциноми представљају најзаступљеније малигне туморе код припадника беле расе и њихова инциденца је у драматичном порасту. Информације о времену настанка и брзини раста тумора је важан сегмент у постављању примарне дијагнозе карцинома коже. Циљ ове проспективне студије је да се одреди корелација између величине базоцелуларних и сквамoцелуларних карцинома коже, исказане кроз функцију дијаметра карцинома, и временског периода који је протекао од њихове појаве до хируршке интервенције. Поред општих анамнестичких података посебно се инсистирало на што је могуће прецизнијем податку који упућује на време настанка карцинома. Сви карциноми су хистопатолошки потврђени. За утврђивање међузависности између дијаметра тумора и њиховог трајања коришћена је линеарна регресивна анализа. Просечан раст базоцелуларних карцинома код наших пацијената био је 4,3 мм за годину дана, односно 6,1 мм годишње за сквамoцелуларне карциноме. Трајање тумора је важан анамнестички податак који приликом постављања дијагнозе може упутити на биолошку агресивност или тип карцинома коже.

Кључне речи: немеланомски карциноми коже; базоцелуларни карцином; сквамoцелуларни карцином коже; дијаметар тумора

УВОД

Базоцелуларни и сквамoцелуларни (планоцелуларни) карциноми коже се заједничким именом називају немеланомски (немеланотични, немеланински) карциноми коже. (1,2) Ови карциноми представљају најзаступљеније малигне туморе код припадника беле расе и њихова инциденца је у сталном порасту. (3-5)

Више фактора може имати улогу у комплексном процесу настанка ових тумора. Најзначајнији фак-

тори су ултраљубичасто зрачење, (6,7) физички, хемијски, и биолошки фактори, (1,8) затим животно доба, пол и наслеђе (9-12) као и имуносупресија. (13)

Иако је морталитет од карцинома коже релативно низак (14) важност тачне и правовремене дијагнозе се не сме подценити. Погрешно постављена дијагноза има за последицу одлагање лечења и може резултирати у велики, дубоко инфилтративни тумор. Информа-

ције о времену настанку тумора и брзини раста тумора је важан сегмент у постављању примарне дијагнозе карцинома коже. Добијени анамнестички податак да се величина тумора споро мењала током одређеног временског периода или да је тумор удвостручио своју величину за годину дана може говорити о хистолошком типу карцинома или о његовом биолошком агресивношћу. (15)

ЦИЉ РАДА

Одредити међузависност између величине базоцелуларних и сквамозелуларних карцинома коже, исказане кроз функцију дијаметра карцинома, и временског периода који је протекао од њихове појаве до хируршке интервенције.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Проспективно је обрађено 64 пацијената са примарним, претходно нетретираним немеланотичним кожним карциномима (40 базоцелуларна и 24 сквамозелуларна кожна карцинома). Остали кожни карциноми, рекурентни карциноми, карциноми руменог дела усана, као и карциноми са локалним и удаљеним метастазама су искључивани из студије. Истраживање је обављено у Клиници за максилофацијалну хирургију Медицинског факултета у Приштини, Одељењу за максилофацијалну хирургију Стоматолошке клинике Медицинског факултета у Нишу као и у Центру за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију КЦ Србије. Патолошко истраживање је обављено у Институту за Патологију Медицинског факултета у Приштини, Институту за Хистологију Медицинског факултета у Нишу као и на Одељењу за патохистологију Здравственог центра у Лесковцу. Поред општих анамнестичких података (име и презиме, пол, година рођења) посебно се инсистирало на прецизним подацима који упућује на време настанка карцинома. Ранији медицински третирани промене су искључиване из студије. На бази визуелизације, палпације и растезањем околне коже маркером су обележене клиничке границе тумора. Тумори су мерени у вертикалном (кранио-каудалном) и хоризонталном правцу (латеро-латералном). Средња вредност ове две величине је регистрована као дијаметар тумора. Тумори су класификовани у групе < 1цм, 1 до 2цм, 2 до 3цм и >3цм. Патохистолошко испитивање узорака извршено је методом по Breuningeu. (16) Приликом утврђивања статистичке значајности разлика испитиваних параметара између појединих група коришћен је студентов т-тест и корелациона регресивна анализа.

РЕЗУЛТАТИ

Од укупног броја пацијената (64), 40 (62.5%) је било са базоцелуларним а 24 (37,5%) са сквамозелуларним карциномом коже. Релативна фреквенца оболелих мушкараца према оболелим женама у групи са базоцелуларним карциномима била је 1,22 : 1, а у групи са сквамозелуларним карциномима 1.18:1.Највећа заступљеност, без обзира на тип карцинома, била је код пацијената у седмој и осмој деценији живота код оба пола и изно-

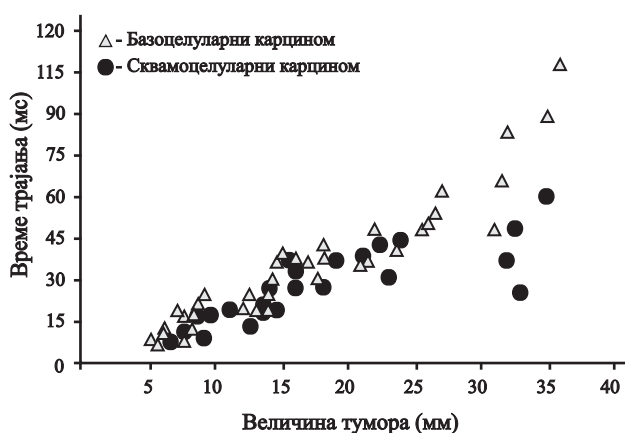
сила је 58 % укупног броја пацијената. Најмањи број пацијената је био испод 30 (2) године живота. Просечна старост оболелих мушкараца (65,6 година) је била нешто већа од просечне старости жена (61,55 година) али без статистичке значајности утврђене т-тестом.

Од укупног броја карцинома, 84,4% је било локализовано у региону главе (нос, очни капци, инфраорбитална регија, фронтално/темпорална регија, носнолабијални сулкус, паротоидо-масетерична регија, медијални кантус, ушна шкољка, образ, јагодична регија и усне), а заступљеност у осталим анатомским регијама тела (укључује кожу врата, трупа и екстремитета) је износила 15,6%. (Табела 1)

Табела 1. Топографска дистрибуција карцинома коже у зависности од хистопатолошког типа.

Топографска локализација	Базоцелуларни карцином	Сквамоцелуларни карцином	Укупно
- Глава	36	18	54
- Остало	4	6	10
Укупно	40	24	64

Према анамнестичким подацима, минимално време од тренутка појаве тумора до операције је било 4 месеца, док је максимални период износио 108 месеци, односно 9 година. (Графикон 1)



Графикон 1. Дистрибуција величине карцинома коже (у мм) у зависности од трајања (месеци)

Средња вредност трајања карцинома који су имали дијаметар до 10 мм била је 12 месеци, односно за величину карцинома до 1цм у дијаметру било је потребно просечно годину дана.

Минимално време за постизање величине до 20 мм (дијаметарска група од 11 до 20мм) било је 12 месеци а максимално 42 месеци. Средња вредност трајања карцинома коже у овој дијаметарској групи је била 27,3 месеци.

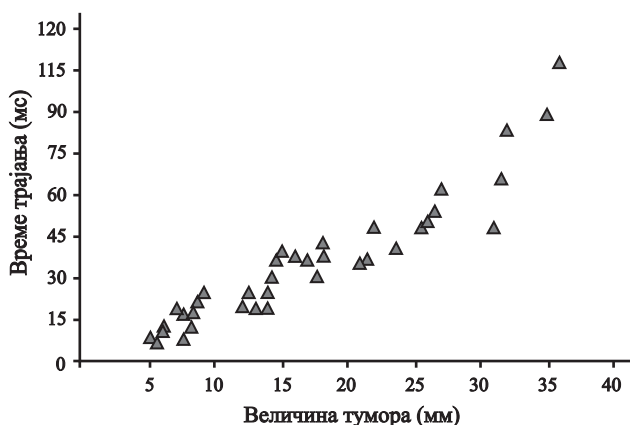
У трећој дијаметарској групи, од 21 до 30 мм није било карцинома који је трајао мање од 30, као ни више од 62 месеца, средња вредност трајања износила је 42,7 месеца.

Тумори преко 31 мм у дијаметру су скоро равномерно распоређени у временском интервалу од 24 до 108 месеца, њихова средња вредност трајања 60,6 месеца. (Табела 2)

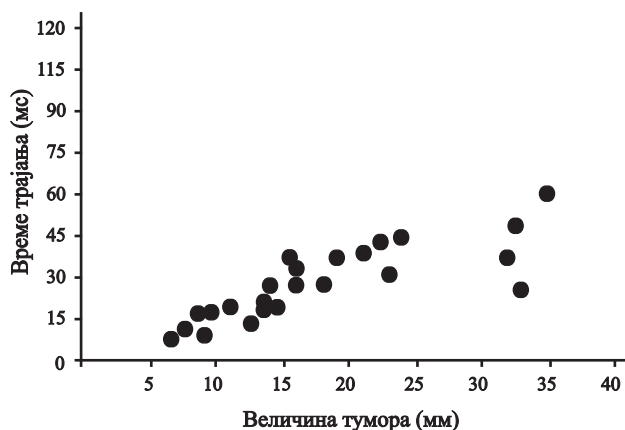
Табела 2. Дистрибуција карцинома коже према дијаметарским групама, трајању и хистопатолошком типу.

Величина тумора (мм)	Тип карцинома	Број тумора	Миним. период (месеци)	Максим. период (месеци)	Хср (месеци)
до 10	- Базоц.	12	4	24	12.8
	- Сквampoц.	5	8	16	11.2
11-20	- Базоц.	15	18	42	30.1
	- Сквampoц.	11	12	36	24.4
21-30	- Базоц.	8	36	62	46.8
	- Сквampoц.	4	30	44	38.5
>30	- Базоц.	5	48	108	79.2
	- Сквampoц.	4	24	60	42.0

Из Табеле 2. се може видети да су у првој дијаметарској групи средње вредности за оба типа карцинома приближно једнаке. За достизање величине дијаметра до 1цм било је потребно око 12 месеци за оба хистопатолошка типа (базоцелуларни и сквampoцелуларни). Са повећањем дијаметра карцинома разлика у трајању између базоцелуларних и сквampoцелуларних карцинома се прогресивно повећава, тако да у другој дијаметарској групи (11-20 мм), она износи 6 месеца; у групи 21-30мм 8 месеца и у групи преко 31мм разлика је скоро двоструко већа у корист базоцелуларних карцинома. За развој базоцелуларних карцинома већих од 31 мм у дијаметру, било је потребно, у просеку 6 - 7 година, док је за исту величину сквampoцелуларним кожним карциномима било потребно двоструко мање времена (око 3,5 година). Због уочене правилности у порасту дијаметара базоцелуларних (Графикон 2) и сквampoцелуларних карцинома (Графикон 3) са њиховим трајањем извршена је корелациона анализа (линеарна регресивна анализа). Вредности корелационих односа дијаметра и трајања за карциноме у целини и за хистопатолошке типове понаособ приказане су на Табели 3.



Графикон 2. Међусобни однос дијаметра базоцелуларног карцинома коже и дужине његовог трајања.



Графикон 3. Међусобни однос дијаметра сквampoцелуларног карцинома коже и дужине његовог трајања.

Табела 3. Међусобни однос дијаметра карцинома коже и дужине њиховог трајања.

Тип карцинома	Вредност коеф. линеарне корелације (r)
- базоцелуларни	0.9379
- сквampoцелуларни	0.8174
- сви карциноми	0.8611

Из Табеле 3. се уочава да је ниво корелације изразито висок и приближава се могућности математичког утврђивања величине од трајања. Користећи формулу која произилази из вредности линеарне корелације могуће је одредити просечан раст карцинома.

За базоцелуларне карциноме: дијаметар (мм) = $0.36 \times \text{трајање (месеци)} + 4.3$;

За сквampoцелуларне карциноме: дијаметар = $0.51 \times \text{трајање (месеци)} + 4.15$.

Просечан раст базоцелуларних карцинома код наших пацијената био је 4,3 мм за годину дана, односно 6,1 мм годишње за сквampoцелуларне карциноме. Ово запажање је нешто прецизније код базоцелуларних него код сквampoцелуларних карцинома коже због већег коефицијента корелације.

ДИСКУСИЈА

Највећа заступљеност карцинома коже, у нашем истраживању, била је код пацијената у седмој и осмој деценији живота код оба пола, а најмањи број оболелих је био испод 30 године живота. Релативна фреквенца оболелих мушкараца према оболелим женама у групи са базоцелуларним карциномима била је 1,22 :1, а у групи са сквampoцелуларним карциномима 1,18:1. Блага доминација мушког пола нема статистичку значајност.

Већина светских истраживања показују да се рак коже најчешће јавља код особа у седмој и осмој деценији живота.(17-22) Ова појава се доводи у везу са структурним променама у старој кожи, кумулативном експозицијом ултравиолетној радијацији и смањењем имунолошког надзора као последица промене у дер-

малном матриксу. Минимална преваленца у обољевању од карцинома коже на страни жена или једнак однос међу половима се среће код већине аутора. (23-25)

Блага доминација оболелих мушкараца у нашем истраживању, може се објаснити регионалном припадношћу већине пацијената из овог истраживања, односно етничком припадношћу пацијената. Наиме, од стране аутора овог рада на узорку од 1263 пацијената, разматрана и објашњена чињеница да се жене албанске популације, због традиције и начина живота, мање системски излажу ултравиолетној радијацији и самим тим мање обољевају од карцинома коже. (26)

Податак о "трајању карцинома", односно о временском периоду који је протекао од клиничке евидентне појаве тумора до оперативне процедуре, добијен је пажљиво узетим анамнестичким подацима. Код оба типа карцинома било је потребно око 12 месеци да би достигли величину дијаметра до 1 цм. Са повећањем дијаметра карцинома разлика у "трајању" између базоцелуларних и сквамозелуларних карцинома се прогресивно повећава, тако да у групи карцинома преко 31 мм та разлика је скоро двоструко већа у корист базоцелуларних карцинома. Ова чињеница указује на знатно бржи раст сквамозелуларних карцинома у односу на базоцелуларне. Да би достигли исту величину сквамозелуларним кожным карциномима је било потребно двоструко мање времена него ли базоцелуларним што показује и ниво корелације између дијаметра и трајања (сви карциноми = 0.8611; базоцелуларни карциноми = 0.9379; сквамозелуларни карциноми = 0.8174). Просечан годишњи раст базоцелуларних карцинома је био 4.3 мм, а сквамозелуларних 6,1 мм.

Већина објављених радова о разликама у биолошком потенцијалу, агресивношћу и рекурентности између сквамозелуларног и базоцелуларног карцинома коже је посредна, преко дијаметра тумора, способношћу за развијањем хоризонталне субклиничке туморске екстензије и дубином вертикалне инвазије. (27-31)

Breuninger и Dits (32) 1991., наводе да у серији од 1757 примарних базоцелуларних карцинома само 5% једногодишњих тумора је било веће од 20 мм, а да је 21 % свих тумора изнад 48 месеци било већих од 20 мм, показујући да повећање тумора било директно пропорционално времену које је протекло од настанка тумора. Трајање тумора се у његовој серији кретало од 3 месеца (138 карцинома) до 72 месеца (101 карцином).

У анализи 300 случајева базоцелуларног карцинома Мантесе и сарадника, 2006., средња вредност трајања карцинома, од појаве до постављања дијагнозе износила је 37.1 месеца. Просечан годишњи раст тумора код особа мушког пола био је 5,7мм. (33)

Временски период за достизање величине сквамозелуларне карциноме коже до 2 цм у пречнику, креће се, у зависности од аутора, од 6 месеца (34) до две године. (35) Већина аутора се слаже да ови карциноми имају најамње двоструко већи проценат рекурентности већи од базоцелуларних карцинома што упућује на њихову већу биолошку агресивност. (36-39)

ЗАКЉУЧАК

Трајање тумора може бити важан анамнестички податак који приликом постављања дијагнозе може упутити на биолошку агресивност и хистопатолошки тип карцинома коже. У нашем истраживању просечан годишњи раст сквамозелуларних карцинома (6,1мм) коже је био двоструко бржи од базоцелуларних (4,2мм). За планирање сигурносне зоне приликом ексцизије ових карцинома (хируршке маргине) неопходно је користити и дијаметар тумора, као објективно мерљив и прецизан праметар јер податак о трајању тумора може бити субјективно изречен поготову када се ради о великим временским периодима од почетка промене до оперативног захвата.

ЛИТЕРАТУРА

- Ridky TW: Nonmelanoma skin cancer. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007; 57(3): 484-501.
- McGuire JF, Ge NN, Dyson S: Nonmelanoma skin cancer of the head and neck I: histopathology and clinical behavior. *American Journal of Otolaryngology* 2009; 30(2): 121-133.
- Ceylan C, Ozturk G, Alper S: Non-melanomatous skin cancers between the years of 1990 and 1999 in Izmir, Turkey: demographic and clinicopathological characteristics. *J Dermatol* 2003; 30:123-131.
- Madan V, Lear JT, Szeimies RM: Non-melanoma skin cancer *The Lancet* 2010; 375(97):673-685.
- Medhaug I, Olseth JA, Reuder J.: UV radiation and skin cancer in Norway. *Journal of Photochemistry and Photobiology* 2009; 96(3): 232-241.
- Saraiya M, Glanz K, Briss PA. et al.: Interventions to Prevent Skin Cancer by Reducing Exposure to Ultraviolet Radiation. *Am J Prev Med* 2004; 27(5):422-466.
- Reichrath J.: Sunlight, skin cancer and vitamin D: What are the conclusions of recent findings that protection against solar ultraviolet (UV) radiation causes 25-hydroxyvitamin D deficiency in solid organ-transplant recipients, xeroderma pigmentosum, and other risk groups? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2007; 103(3-5): 664-667.
- Tamakawa K: Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Comprehensive Analytical Chemistry*, 2008; 51: 599-651.
- Dewberry C, Norman RA: Skin cancer in elderly patients. *Dermatologic Clinics* 2004; 22(1): 93-96.
- De Rijke JM, Schouten LJ, Hillen HF et al.: Cancer in the very elderly Dutch population. *Cancer* 2000; 89:1121-1133.
- Castori M, Castiglia D, Passarelli F, Paradisi M: Bazex-Dupré-Christol syndrome: An ectodermal dysplasia with skin appendage neoplasms. *European Journal of Medical Genetics*, 2009; 52(4): 250-255.
- Emmet J. J. A., O'Rourke G. E. M.: History of the occurrence and treatment of skin tumors. In: *Malignant Skin Tumours*, second edition Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York, 1991; 3-14.
- Katiyar SK.: UV-induced immune suppression and photocarcinogenesis: Chemoprevention by dietary botanical agents. *Cancer Letters* 2007; 255(1): 1-11.
- Weinstock M.A.: Nonmelanoma skin cancer mortality in the United States, 1969 through 1988. *Arch-Dermatol* 1993; 129(10):1286-90.
- Oivanen T, Kojo K, Pylkkänen L, Holli K, Auvinen A: Early detection of skin cancer as public health policy: Comparison of campaign and routine activity. *Preventive Medicine* 2008; 46(2):160-165.

16. Breuniger H., Shaumburg-Lever G.: Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs technique. *Journal of Pathology* 154: 167-171, 1988.
17. Boyd AS, Shyr Y, Lloyd EK Jr.: Basal cell carcinoma in young women: an evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol* 2002; 16:706-9.
18. Boyle P, Dore J-F, Autier P, Ringborg U.: Cancer of the skin : a forgotten problem in Europe. *Annals of Oncology* 2004;15: 5-6.
19. Camile L. Hexsel, Melody J. Eide, Christine C. Johnson, Richard Krajenta, Gordon Jacobsen, Iltefat Hamzavi, Henry W. Lim: Incidence of nonmelanoma skin cancer in a cohort of patients with vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2009; 60(6):929-933.
20. Vishal Madan, John T Lear, Rolf-Markus Szeimies: Non-melanoma skin cancer *The Lancet* 2010; 375(97):673-685.
21. David A. Lee, Stanley J. Miller: Nonmelanoma Skin Cancer *Facial Plastic Surgery Clinics of North America* 2009; 17(3): 309-324.
22. Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJS, Morison WL, Sauder DN: Photoaging: Mechanisms and repair. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006; 55(1):1-19.
23. Zuazaga JG, Olbricht SM: Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Advances in Dermatology* 2008; 24: 33-57.
24. Wong CSM, Strange RC, Lear JT.: Basal cell carcinoma-clinical review 2003; *BMJ* 1327:794-798.
25. Ridky TW: Nonmelanoma skin cancer. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007; 57(3): 484-501.
26. Videnović G.: Zastupljenost bazocelularnog i planocelularnog karcinoma kože lica na teritoriji Leskovca i Prištine. *Magistarski rad*, Nis 1997.
27. Woerle B., Heckmann M., Konz B.: Micrographic surgery of basal cell carcinomas of the head. *Recent Results Cancer* 160:219-24, 2002.
28. Kumar P., Watson S. Brain A., Davenport P., McWuillian L., Banerjee S., Bisset D.: Incomplete excision of basal cell carcinoma: a prospective multicentre audit. *Br J Plastic Surg* 55 (7): 616-22, 2002.
29. Ge NN, McGuire JF, Dyson S, Chark D: Nonmelanoma skin cancer of the head and neck II: surgical treatment and reconstruction. *American Journal of Otolaryngology* 2009; 30(3): 181-192.
30. McGuire JF, Ge NN, Dyson S: Nonmelanoma skin cancer of the head and neck I: histopathology and clinical behavior. *American Journal of Otolaryngology* 30(2): 121-133, 2009.
31. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers AB et al.: Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *The Lancet Oncology* 9(12): 1149-1156, 2008.
32. Breuniger H., Dietz K.: Prediction of Subclinical Tumor Infiltration in Basal Cell Carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 17: 574-578, 1991.
33. Mantese S, Berbert A, Gomides M, Rocha A: Basal cell Carcinoma - Analysis of 300 cases observed in Uberlândia. *An Bras Dermatol.* 2006; 81(2):136-42.
34. Friedman H, Cooper PH, Wanebo HJ: Prognostic and therapeutic use of microstaging of cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and extremities. *Cancer* 1985; 56(10): 99-105.
35. McGregor I. A., Mc Gregor F. M.: *Cancer of the Face and Mouth-Pathology and management for surgeons.* Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York, 1986; 55-106.
36. Kwa R.E., Campana K., Moy R.L.: Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 1-26.
37. Rowe D., Carroll R.J., Day C.L.: Prognostic factors for local recurrence, metastasis, survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip: implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 976-90.
38. Jensen V, Prasad AR, Smith A, Raju M, Wendel CS, et al.: Prognostic Criteria for Squamous Cell Cancer of the Skin *Journal of Surgical Research* 2010; 159(1): 509-516.
39. Immerman SC, Scanlon EF, Christ M, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1983; 51(15): 37-40.