پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۶، ویژه نامه ۱، زمستان ۱۳۹۱، صفحات ۷۲ تا ۷۷

مقاله اصلی
(Original Article)

بررسی وقوع و عوامل دخیل در ابتلا به BCC و روش های درمانی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان لقمان حکیم در یک دوره ۷ ساله

محمد رحمتی رودسری[1*]، شهرام اسکندری[1]، پونه امینی گرام[2]

[1] مرکز تحقیقات پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[2] مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *کارسینومای سلول‌های بازال (BCC)، یک تومور غیر تهاجمی پوستی است که در آن اشعه ماوراء بنفش و تغییر در ژن PTCH از عوامل مهم آسیب شناسی است. عوامل دیگری مانند ژنتیک، سن، جنس، رنگ پوست، میزان درمعرض تابش آفتاب، شغل و مواد کارسینوژن از فاکتورهای ابتلا به BCC هستند.*

روش بررسی: *در این مطالعه، ۹۵ بیمار با بدخیمی پوستی در بیمارستان لقمان حکیم در طی ۷ سال از سال ۷۷ تا ۸۳ از نظر نوع تومور و فاکتورهای دخیل در ایجاد تومور و نوع روش درمانی مورد بررسی قرار گرفتند.*

یافته‌ها: *۷۸/۹۵٪ بیماران مرد و ۲۱/۰۵٪ بیماران زن بودند. شایع‌ترین بدخیمی BCC بود و بیشترین سن ابتلا در هر دو جنس ۵۰ تا ۷۰ سالگی بود. سر و گردن شایع‌ترین محل ابتلا بود. مبتلایان به BCC بیشتر کشاورز بودند و در مناطق آب و هوایی گرم و خشک شایع‌تر بود. بیشترین تجویز درمانی برای مبتلایان به BCC جراحی و برداشتن تومور بود.*

نتیجه‌گیری: *از این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود که در ابتلا به BCC عوامل مختلف سن، جنس، شغل، منطقه جغرافیایی سکونت و مهم‌تر از همه میزان قرارگیری در معرض تابش آفتاب دارای اهمیت حیاتی هستند.*

واژگان کلیدی: *تومورهای غیر ملانومایی ، کارسینومای سلول‌های بازال، سن، جنس، شغل، منطقه جغرافیایی.*

مقدمه

در انسان، شایع‌ترین سرطان پوست غیرملانومایی BCC و SCC می‌باشند (۳-۱) که اولین بار BCC در سال ۱۸۲۷ توسط ژاکوب تشریح شد (۴). این دو عارضه با یکدیگر حدود ۹۵٪ از سرطان‌های پوست غیرملانومایی را تشکیل می‌دهند. اگر چه به ندرت متاستاز می‌دهند، BCC و SCC می‌توانند به عضلات، مفاصل و استخوان حمله کنند و باعث از بین رفتن آن مناطق گردند. سالیانه مبلغ ۲/۶ میلیارد دلار در ایالات متحده برای درمان سرطان‌های پوست غیر ملانومایی هزینه می‌گردد (۵). BCC یک تومور غیر تهاجمی پوستی است که یکی از علت‌های آن اشعه ماوراء بنفش است و تغییر در ژن PTCH،p53، p14 و p16 (۶-۱۰) و همچنین افزایش بیان تلومراز، TGFβ، BCL2 و لیگاند Fas از نشانه‌های آسیب شناسی مهم این بیماری است (۱۸،۱۷). BCC تیپیک، صورتی مرواریدی یا کورک گوشتی رنگی با telangiectasia دیده می‌شود. زخم‌ها ممکن است مات یا کمی ملتهب با یک مرز برآمده دیده شوند که در بعضی موارد همراه با خونریزی، حالتی نمدی یا پوسته پوسته دیده می‌شود. تومورها با رشد تهاجمی بیشتر زخم می‌شوند و بزرگتر هستند و در اطراف چشم‌ها، گوش‌ها و مجرای بینی مشاهده می‌شوند. اگر چه BCC تقریبا هیچ وقت متاستاز نمی‌دهد، گزارشات کمی در مقالات آمده که BCC در آنها متاستاز داده است و فراوانی آن

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات پوست، دکتر محمد رحمتی رودسری (**e-mail:** dr_mohammad_rahmati@yahoo.com)

بین ۱:۱۰۰۰ تا ۱:۳۵۰۰۰ می‌باشد. متاستاز به غدد لنفاوی که در ادامه به ریه و استخوان سرایت می‌کند، عمده‌ترین نوع تهاجم است. تشخیص بر مبنای مورفولوژی است. نور آفتاب و جایگاه آناتومی به نظر می‌آید مهم‌ترین دلیل آسیب شناسی پیشرفت BCC باشد. از آنجایی که نور خورشید نقش مهمی در توسعه و پیشرفت BCC دارد، بیماران با فنوتیپ پوست روشن افراد مستعدتری برای این بیماری هستند، افرادی مانند چشم آبی‌ها، موقرمزها و افرادی با صورت کک مکی، همچنین افرادی که شغل و فعالیتهای ورزشی آنها باعث می شود که آنها در معرض نور خورشید باشند (۶-۲). پیشرفت BCC به نواحی از پوست محدود می‌گردد که دارای فولیکول‌های مو است. این واقعیت که BCC عمدتا در صورت و خصوصا روی بینی تشکیل می‌گردد این فرضیه را پیشنهاد می‌کند که جایگاه آناتومی، خصوصا نواحی از پوست که دارای بیشترین تعداد سلول‌ها با پیری زودرس می‌باشد، هدف این بیماری است. نقش سیستم ایمنی در تحریک BCC ممکن است به علت عدم مقاومت ایمنی در برابر ویروسهای انکوژنیک باشد. بیماری‌های ارثی که خطر ابتلا به BCC را بالا می‌برند، شامل XP، سندرم Rasmussen، سندرم Rombo، سندرم Bazex-Christol-Dupre، آلبینیسم و بیماری Darier هستند. این سندرم‌ها چه با کاهش سطح پیگمان‌های اپیدرم و یا با افزایش خطر اثر نور UV یا عدم پایداری ژنوتیپی در اپیدرم ریسک ابتلاء به BCC را افزایش می دهند (۴).

این مطالعه یک بررسی گذشته نگر درباره بیماران مبتلا به تومورهای BCC است که در سال‌های ۱۳۷۷ تا ۱۳۸۳ در بخش پوست بیمارستان لقمان حکیم بستری بودند. در این مطالعه انواع فاکتورهای دخیل در ابتلا به بیماری و شیوه‌های درمانی و اپیدمیولوژی بیماری مورد بررسی قرار گرفت.

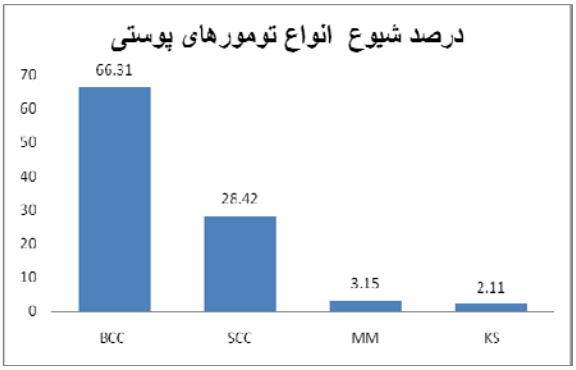
مواد و روشها

مطالعه به روش توصیفی انجام گرفت. در طی ۷ سال، در مجموع ۹۵ بیمار با عوارض تومورهای پوستی بستری شدند و همه بیماران از نظر هیستوپاتولوژی نوع تومور آنها ثابت شده بود. از بیماران مورد مطالعه، ۲۰ مورد زن و ۷۵ مورد مرد بودند که ۲ مرد دارای دو نوع بدخیمی همزمان بودند. انواع تومورها (کارسینومای سلول‌های بازال (BCC)، کارسینومای سلول‌های سنگفرشی (SCC)، ملانوما (M) و سارکوم کاپوزی (KS)) در بیماران مورد بررسی قرار گرفت و شایع‌ترین تومور نیز در هر دو جنس BCC بود که در این مطالعه به بررسی این نوع تومور پرداخته شد.

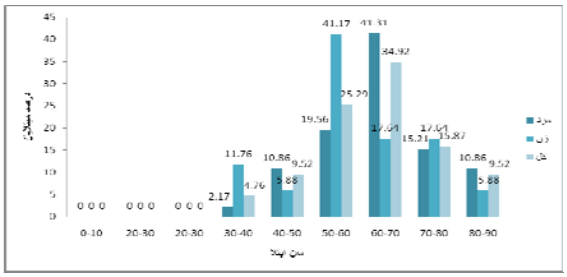
جنسیت، سن ابتلا به بیماران در دو جنس، محل درگیری تومور BCC در بدن بیماران، شغل بیماران، منطقه جغرافیایی سکونت بیماران، فاصله زمانی بین بروز علائم اولیه تومور که بیمار متوجه آن شده است تا زمان مراجعه برای تشخیص و درمان و در نهایت درمان اعمال شده در مورد مبتلایان متغیرهایی هستند که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

در طی ۷ سال جمع آوری اطلاعات از بیماران مبتلا به تومورهای پوستی در بیمارستان لقمان حکیم، در مجموع ۹۵ بیمار بستری شدند. از بیماران مورد مطالعه، ۲۰ مورد زن و ۷۵ مورد مرد بودند. همان طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، شایع‌ترین تومور نیز در هر دو جنس BCC بود و بعد از آن به ترتیب SCC، M و سارکوم کاپوزی بودند. از ۶۳ بیمار مبتلا به BCC، ۴۶ مورد مرد و ۱۷ مورد زن بودند.



نمودار ۱- درصد شیوع تومورهای پوستی به تفکیک نوع تومور در طی ۷ سال



نمودار ۲- درصد مبتلایان به BCC با توجه به سن

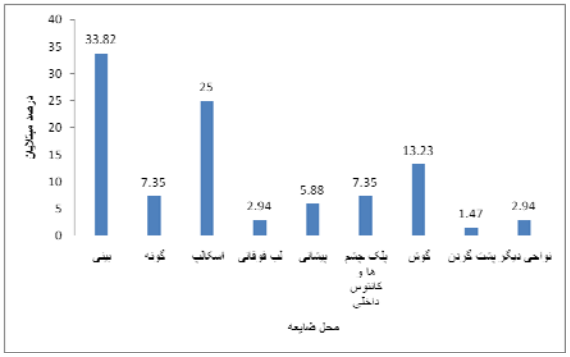
بررسی سن ابتلا به بیماران که در نمودار ۲ مشخص شده و نشان می‌دهد که بیشترین مبتلایان مراجعه کننده در زنان در سنین ۵۰ تا ۶۰ ساله بودند، در حالی که در مردان در سنین ۶۰ تا ۷۰ ساله بودند. شایع‌ترین طیف سنی ابتلا به آن ۵۰ تا

۷۰ سالگی بود. میانگین سن ابتلا به بیماری در مردان حدود ۵۷ سال و در زنان حدود ۵۹ سال بود و در بین دو جنس هیچ مراجعه کننده زیر ۳۰ سالی وجود نداشت.

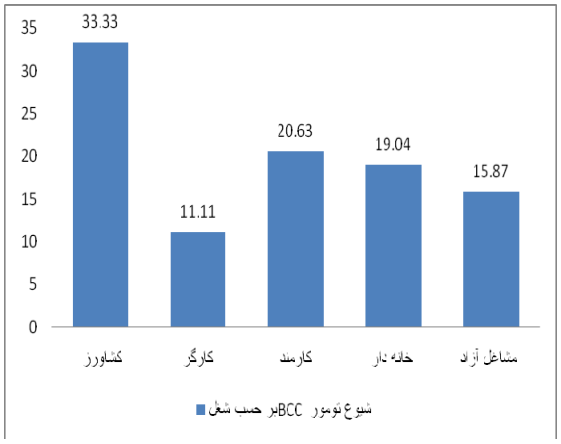
از ۶۳ بیمار، ۶۸ ضایعه مورد بررسی قرار گرفت. شایع‌ترین محل درگیری تومور BCC، سر و گردن به میزان حدود ۹۷ درصد بود که به تفکیک در سر و گردن شایع‌ترین محل‌های درگیری به ترتیب شامل بینی، اسکالپ و گوش بود (نمودار ۳).

با توجه به نمودار ۴، از لحاظ شغلی اکثریت بیماران مبتلا به BCC کشاورز بودند.

همان طور که در نمودار ۵ مشاهده می‌شود منطقه جغرافیایی سکونت بیماران نیز بر بالا رفتن احتمال ابتلا به تومور تاثیر دارد، به طوری که در ناحیه گرم وخشک تعداد بیماران بیشتر بود.

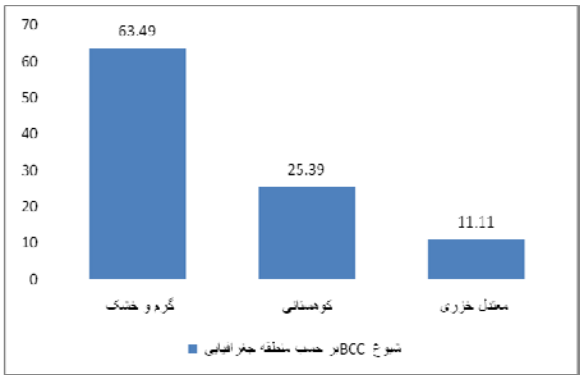


نمودار ۳- فراوانی محل ضایعه در مبتلایان به بیماری BCC

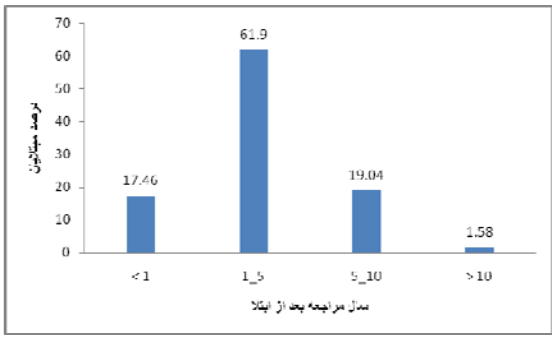


نمودار ۴- شیوع تومور BCC بر حسب شغل

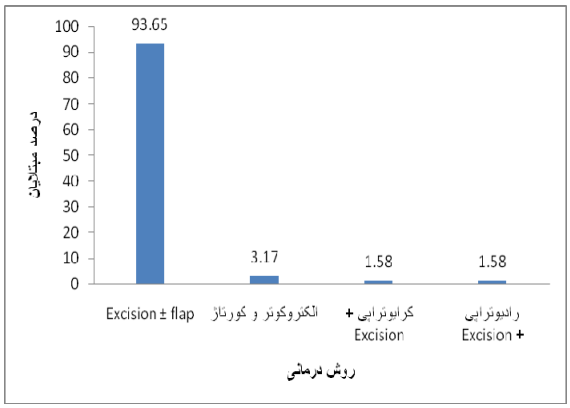
فاصله زمانی بین بروز علائم اولیه تومور که بیمار متوجه آن شده است تا زمان مراجعه برای تشخیص و درمان متغیر مورد بررسی در نمودار ۶ آمده است و نشان می‌دهد که زمان بروز نشانه‌های اولیه تومور BCC و زمان مراجعه و تشخیص ضایعه تومور ۱ تا ۵ سال پس از بروز اولیه بیماری است.



نمودار ۵-شیوع BCC بر حسب منطقه جغرافیایی سکونت بیماران مبتلا به BCC



نمودار ۶- درصد مبتلایان مراجعه کننده برای درمان نسبت به زمان ابتلا به بیماری



نمودار ۷- روش‌های درمانی مورد استفاده در درمان بیماران BCC

درمان اعمال شده در مورد مبتلایان به BCC در نمودار ۷ نشان داده شده است و بیشترین روش درمانی برداشت تومور همراه با جراحی ترمیمی یا بدون آن بود.

بحث

برای شروع کار روی نمونه مشکوک سرطان‌های پوست غیرملانومایی نیاز به تاریخچه، آزمایشات پزشکی و بیوپسی

جراحت است. تاریخچه باید شامل ارزیابی طول بیماری، میزان رشد و درمان‌های قبلی جراحت‌های خاص، تاریخچه فامیلی یا شخصی سرطان‌های پوست قبلی باشد. تاریخچه اشعه درمانی قبلی ناحیه بیماری باید مشخص باشد. شواهدی برای نقص ایمنی (انتقال اعضاء، سرطان‌های خونی، درمان‌هایی با نقص ایمنی و عفونت HIV) باید مشخص گردد. آزمایشات پزشکی باید شامل مشاهدات و معاینه تومور برای تشخیص مکان و اندازه دقیق و اینکه به بافتهای پایین تر مانند عضله، مفصل یا استخوان مرتبط است باید مشخص گردد (۱۳-۱۱). در این مطالعه به بررسی انواع فاکتورهای اپیدمیولوژی و بالینی در بیماران مبتلا به تومورهای پوستی مراجعه کننده به بیمارستان لقمان پرداخته شد. در طی ۷ سال ۹۵ بیمار مبتلا به تومورهای پوستی بستری شدند که مراجعین مرد بیشتر از زن بودند و همانطور که در نمودار ۱ دیده می شود شایع‌ترین تومور در هر دو جنس BCC بوده که شامل ۶۳ بیمار است و از این موارد بیماری ۴۶ مورد مرد و ۱۷ مورد زن بودند. نمودار ۲ نیز بیانگر این است که بیشترین مبتلایان مراجعه کننده در زنان در سنین ۵۰ تا ۶۰ ساله بودند، در حالی که در مردان درسنین ۶۰ تا ۷۰ ساله بودند و می‌توان گفت که شایع‌ترین طیف سنی ابتلا به بیماری ۵۰ تا ۷۰ سالگی است و در بین دو جنس هیچ مراجعه کننده زیر ۳۰ سالی وجود نداشت. در یک مطالعه در فنلاند، سن متوسط برای ابتلا به BCC، ۶۹ سال تعیین شد و همچنین ابتلای مردان بیشتر از زنان بود. سرطان‌های پوست غیر ملانومایی در نواحی پوست با پیگمان روشن ۷۰ برابر بیشتر از نواحی پوست با پیگمان تیره بروز می‌کند. BCC به نظر می‌آید که در بیماران سیاه پوست شایع‌تر باشد، با توسعه بیشتر در نواحی سر و گردن در بعد از ۵۰ سالگی که تقریبا در سفید پوستان نیز همین گونه است. بنابراین افزایش سن از عوامل دخیل در ایجاد بیماری محسوب می‌گردد. عوامل دیگر افزایش دهنده خطر ابتلاء به بیماری شامل قرار گرفتن در معرض عوامل کارسینوژن و انکوژن، اشعه ماوراء بنفش (UV) و تابش خورشید است، به طوری که سرطان‌های پوست غیر ملانومایی به طور مستقیم با در معرض قرار گرفتن در مجاورت UV در ارتباط است و در مورد BCC با در مجاورت قرار گرفتن در برابر خورشید خصوصا در سنین کودکی و بلوغ ارتباط مستقیم دارد. نورهای مصنوعی و tanning bed می‌توانند در پیشرفت سرطان های پوست غیرملانومایی نقش داشته باشند، ولی هنوز کاملا اثبات نشده است. در معرض قرار گرفتن امواج یونیزان باعث افزایش خطر ایجاد BCC می‌گردد. بیماران با سندرم Nevoid basal cell carcinoma نسبت به عوارض امواج یونیزان حساس‌تر هستند. مشتقات بنزین و سایر مواد شیمیایی آلی می‌توانند باعث ایجاد سرطان‌های پوست غیر ملانومایی گردند. یکی از شایع‌ترین موادی که هنوز در آب چاه‌های بسیاری از مناطق دنیا وجود دارد آرسنیک می باشد. سندرم‌های ژنتیکی مانند Xeroderma Pigmentosum، Nevoid basal cell carcinoma syndrome، نقص ایمنی در شرایط انتقال اعضاء و بیماران مبتلا به ایدز دارای ریسک بالا برای ابتلاء به سرطان‌های پوست غیر ملانومایی می باشند. در یک مطالعه انجام شده در ایتالیا در جمعیت مبتلا به ایدز وقوع BCC سه برابر جمعیت عمومی دیده شد (۱۵-۸). با توجه به نمودار ۳، شایعترین محل درگیری تومور BCC، سر و گردن (۹۷ درصد) بود که به تفکیک در سر و گردن شایع‌ترین محل‌های درگیری به ترتیب شامل بینی، اسکالپ و گوش بود. نور آفتاب و جایگاه آناتومی به نظر می‌آید مهم‌ترین دلیل آسیب شناسی پیشرفت BCC باشد. در واقع نور خورشید عمده‌ترین فاکتور پیشرفت BCC است. عارضه‌ها روی پوست‌های محافظ شده از خورشید و پوست‌های در معرض خورشید دیده می‌شود، ولی معمولا بیولوژی و مورفولوژی آنها با یکدیگر متفاوت است. در واقع پیشرفت BCC به نواحی از پوست محدود می‌گردد که دارای فولیکول‌های مو است. این واقعیت که BCC عمدتا در صورت و خصوصا روی بینی تشکیل می‌گردد این فرضیه را پیشنهاد می‌کند که جایگاه آناتومی، خصوصا نواحی از پوست که دارای بیشترین تعداد سلول‌ها با پیری زودرس می‌باشد، هدف این بیماری است (۴).

پیشرفت BCC بیشتر در نواحی دیده می‌شود که در معرض نور خورشید است. با توجه به نمودار ۴ اکثریت بیماران مبتلا به BCC کشاورز بودند. از آنجایی که نور خورشید نقش مهمی در توسعه و پیشرفت BCC دارد، بیماران با فنوتیپ پوست روشن افراد مستعدتری برای این بیماری هستند، افرادی مانند چشم آبی‌ها، موقرمزها و افرادی با صورت کک مکی، همچنین افرادی که شغل و فعالیتهای ورزشی آنها باعث می‌شود که آنها در معرض نور خورشید باشند (۴، ۱۶،۱۷).

با توجه به نمودار ۵، منطقه جغرافیایی سکونت بیماران نیز بر بالا رفتن احتمال ابتلا به تومور رابطه دارد، به طوری که در ناحیه گرم و خشک تعداد بیماران بیشتر بود. بنابراین درجه تابش آفتاب و تابش مستقیم آن بدون تعدیل ناشی از رطوبت می‌تواند علت فراوانی این بیماران در این مناطق باشد.

فاصله زمانی بین بروز علایم اولیه تومور که بیمار متوجه آن شده است تا زمان مراجعه برای تشخیص و درمان در نمودار ۶

نشان می‌دهد که زمان مراجعه و تشخیص ضایعه تومور ۱ تا ۵ سال پس از بروز نشانه‌های اولیه تومورBCC است. این بیان می‌دارد که این نوع از تومورها در مراحل اولیه مورد توجه برای شناسایی قرار نمی‌گیرند و از زمان بروز نشانه‌های اولیه تا مراجعه برای تشخیص و درمان مدتی می‌گذرد و در واقع در مراحل حاد بیماری درمان آغاز می‌گردد.

انواع روش‌های درمانی در بیماران مبتلا به BCC شامل تراشیدن و electrodesiccation، خارج کردن بافت، جراحی Mohs، درمان با اشعه و cryosurgery ، Laser CO2، Photodynamic therapy، شیمی درمانی موضعی، ژن درمانی و درمان‌های طبیعی با استفاده از اینترفرون آلفا و کرم Imiquimod است (۲۳-۱۹). درمان اعمال شده در مورد مبتلایان به BCC در نمودار ۷ نشان داده شده است. بیشترین روش درمانی اعمال شده برداشت تومور همراه با جراحی ترمیمی یا بدون آن بود. اخیرا نشان داده شده است که ژن درمانی با استفاده از RNAi روش موفقی برای خاموش کردن اختصاصی یک ژن در سلول‌های کشت داده شده یا در برخی حیوانات آزمایشگاهی می‌شود. با این وجود، این اثر در بافت انسانی تا به حال نشان داده نشده است. یک مطالعه در کشور سوئیس نشان می‌دهد که siRNA بطور موثری در بافت توموری وارد شده و ژن مورد نظر خاموش کرده است. در این مطالعه siRNA اختصاصی تولید لیگاند Fas را نه تنها در سلول‌های دارای شاخص لیگاند Fas مهار می‌کند، بلکه در بافت‌های BCC خارج شده از بدن نیز در سطح پروتئین و mRNA این کار را می‌کند (۱۰).

در نهایت می‌توان گفت که عوامل و فاکتورهای متعدد محیطی مانند در معرض آفتاب قرار گرفتن به مدت طولانی برحسب منطقه جغرافیایی مانند گرم وخشک یا نوع شغل مانند کشاورز بودن، بالا رفتن سن و مرد بودن می‌تواند از عوامل دخیل در ابتلا به BCC باشد و روش درمانی موثری که دارای کمترین عود دوباره بیماری در سال های اولیه پس از درمان است، روش جراحی و برداشتن تومور است.

قدردانی و تشکر

این مطالعه حاصل پایان نامه دکتری حرفه‌ای پزشکی شهرام اسکندری می‌باشد.

REFERENCES

1. Leider M, Rosenblum M. A dictionary of dermatological words, terms and phrases. New York: McGraw-Hill, 1968.
2. Lynch PJ. Dermatology for the house officer. Baltimore: Williams and Wilkins; 1987.
3. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Editors. Dermatology in General Medicine, 6th edn. New York: McGraw-Hill; 2003. P.1663-74.
4. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. Modern pathology 2006;19: S127-47.
5. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Editors. Dermatology in General Medicine, 6th edn. New York: McGraw-Hill; 2003. P.1677-93
6. Backvall H, Asplund A, Gustafsson A, Sivertsson A, Lundeberg J, Ponten F. Genetic tumor archeology: microdissection and genetic hwtrogeneity in squamous anb basal cell carcinoma. Mutat Res 2005;571: 65-79.
7. OMIM 601309, Patched, Drosophila, Homology; PTCH.
8. OMIM 165220, Glioma-Associated Oncogene Homology; GLI
9. OMIM 165230, GLI-Kruppel Family Member2; GLI2
10. Ji J, Wernli M, Mielgo A, Buechner SA, Erb A. Fas-ligand gene silencing in basal cell carcinoma tissue with small interfering RNA. Gene Ther 2005;12:678-84.
11. Demis DJ, Editor. Clinical dermatology. Philadelphia: Harper and Row; 1988.
12. Edelson RL, FinkJM. The immunologic function of skin. Sci Am 985; 252: 46–53.
13. Lazarus GS, Goldsmith LA. Diagnosis of skin disease. Philadelphia: FA Davis; 1980.
14. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, Editors. Rook's textbook of dermatology.7th ed. New York: Wiley; 2004.
15. Odom RB, James WD, Berger T, editors. Andrew's diseases of the skin: clinical dermatology. 9th ed. New York: W.B. Saunders; 2000.
16. Tousi P, Malekzad F. Major Complaints and treatment of skin diseases. Tehran: SBMU Publisher; 1998.

17. Mostofi K., Khazaei R. Skin cancer statistics of Mashhad, medication and treatment. Mashhad: MUMS Publisher; 1991.

18. Bissett DL. Anatomy and biochemistry of the skin. In: Kydonieus AF, Berner B, editors. Transdermal delivery of drugs. Boca Raton: CRC Press; 1987. P.29–42.

19. Buxton PK, editor. ABC of dermatology. 3rd ed. London: BMJ Publishing Group; 1998.

20. Berardesca E, de Rigal J, Leveque JL, Maibach HI. In vivo biophysical characterization of skin physiological differences in races. Dermatologica 1991;182:89–93.

21. Elias PM. Epidermal lipids, membranes and keratinization. Int J Dermatol 1981;20:1–9.

22. Elias PM. Epidermal lipids, barrier function and desquamation. J Invest Dermatol 1983;80:44–49.

23. Evans NJ, Rutter N, Hadgraft J, Parr G. Percutaneous administration of theophylline in the preterm infant. J Pediatr 1985;107:307–11.