

CARCINOAME BAZOCELULARE DEZVOLTATE PE RADIODERMITĂ CRONICĂ ATENUATĂ

V. PĂTRAȘCU*, LOREDANA ELENA TĂNASE*

Craiova

Rezumat

Introducere

Radiațiile ionizante sunt prototipul cancerigenilor de natură fizică. Tumorile radioinduse reprezintă aproximativ 1% din totalul neoplaziilor maligne și sunt în majoritate carcinoame spinocelulare, urmate de carcinomul bazocelular și, mult mai rar, carcinomul sebaceu, melanomul, carcinomul neuroendocrin sau unele tumori maligne ale țesutului conjunctiv.

Spre deosebire de carcinomul spinocelular, care survine adesea pe o radiodermită cronică după 25-30 ani de la iradiere, carcinomul bazocelular apare pe un tegument fără semne clinice evidente de radiodermită, după 40-50 ani de la iradierea cu doze scăzute.

Cazuri clinice

Prezentăm 3 bolnavi cu carcinoame bazocelulare (CBC) dezvoltate pe radiodermită cronică atenuată. Este vorba de doi bărbați cu CBC dezvoltate la nivelul scalpului, cărora în copilărie li s-a practicat roentgenepilație pentru tinea capitis. Al treilea caz este reprezentat de o femeie care a dezvoltat multiple CBC la nivelul toracelui posterior după repetate iradieri în scop diagnostic și supraveghere pentru o tuberculoză pulmonară.

Concluzie

Observațiile noastre confirmă faptul că pe radiodermită cronică atenuată, după o lungă latență, se pot dezvolta carcinoame bazocelulare.

Cuvinte cheie: radiații ionizante, radiodermită cronică atenuată, carcinom bazocelular.

Summary

Background

Ionizing radiations are thought to be the prototype of cancerogens of physical nature. Cancers induced by ionizing radiations stand for about 1% of all the malignant neoplasias and are in majority squamous cell carcinomas, followed by basal cell carcinoma and in some cases by sebaceous carcinoma, melanoma, neuroendocrine carcinoma or some malignant tumors of conjunctive tissue.

Squamous cell carcinoma appear on chronic radiodermatitis after 25-30 years of irradiation but the basal cell carcinoma appear on the skin without clinical visible signs of radiodermatitis after 40-50 years of small doses irradiations.

Clinical cases

Here we present three cases of basal cell carcinomas (BCC) which developed on attenuated chronic radiodermatitis. It is about two men with BCC which developed in the scalp region who were performed roentgenepilation for tinea capitis when they were children. The third case is a woman with the multiple BCC developed at the distance of the repeated irradiations, in the scope of diagnostic and therapeutical watching, at a patient with the pulmonary tuberculosis.

Conclusion

Our observation illustrates the possibility of the apparition of BCC on a chronic attenuated radiodermatitis, after a long latent time.

Key words: ionizing radiations, attenuated chronic radiodermatitis, basal cell carcinoma.

DermatoVenerol. (Buc.), 53: 7-12

* U.M.F. Craiova, Departamentul Dermatologie.

Introducere

În anul 1895 Wilhelm Conrad Röntgen a descoperit, oarecum întâmplător, razele X, în timp ce studia razele catodice. În decembrie, același an, s-a efectuat prima radiografie din lume – radiografia mâinii. Acesta a reprezentat începutul oficial al radiodiagnosticului. Epocala descoperire a fost remarcată, între alții, de către fizicianul Hurmuzescu și doctorul Gheorghe Marinescu, care lucrau în perioada respectivă la Paris. Aceste personalități și, mai ales, doctorul Gerota sunt cei care au promovat în România descoperirea razelor X, încât în martie 1896 se fac deja primele radiografii în țara noastră.

Începutul röntgenterapiei este și el întâmplător. În timpul unei radiografii coxofemorale care a durat câteva ore (!) sciatalgiile bolnavului examinat au dispărut. Cu toate că încă din 1896, Stevens a semnalat apariția leziunilor cutanate cauzate de radiațiile X, iar în 1902 a fost raportat primul caz de cancer radioindus, lumea medicală a devenit mult mai târziu prudentă față de radiațiile ionizante. Până atunci radiodermita profesională și cancerele radioinduse au făcut victime și în rândul personalului medical. În plus, lipsa altor mijloace terapeutice și efectele benefice pe termen scurt observate după iradiere au făcut ca radiațiile X să fie utilizate de-a lungul timpului nu numai în tratamentul justificat al tumorilor maligne, dar și pentru tratamentul unor boli infecțioase sau inflamatorii precum tinea capitis, lupus tuberculos, veruci, acnee, psoriazis sau pentru epilare în scop cosmetic. Azi, această atitudine este abandonată, cunoscându-se faptul că radiațiile ionizante sunt prototipul cancerigenilor de natură fizică. Tumorile induse de

radiațiile ionizante reprezintă aproximativ 1% din totalul neoplaziilor maligne și sunt în majoritate carcinoame spinocelulare. Se pot întâlni, de asemenea, carcinomul bazocelular și, mult mai rar, carcinomul sebaceu, melanomul, carcinomul neuroendocrin sau unele tumori maligne ale țesutului conjunctiv. Pentru apariția cancerelor, prezența leziunilor de radiodermită nu este obligatorie. Mai mult, carcinomul bazocelular se dezvoltă după o lungă latență pe o radiodermită cronică atenuată, aspecte confirmate și de studiul celor 3 cazuri personale pe care le prezentăm în continuare.

Cazuri clinice

- **Caz clinic 1** – Pacient în vârstă de 69 ani, intelectual, din mediul urban, fototip III, se adresează dermatologului pentru existența a două tumori ulcerate localizate la nivelul scalpului.

Datele anamnestice evidențiază faptul că în copilărie (la 4 ani) a prezentat Tinea capitis (Favus) pentru care a fost iradiat în scop epilator. De la 50 ani au apărut repetate carcinoame bazocelulare în regiunile parietale alopecice, pentru care s-au practicat electrocauterizări iterative și o plastie cutanată. Actualele tumori evoluează de un an.

Examenul dermatologic a evidențiat alopecia fronto-parietală, plăci cicatriceale hipopigmentate, mai multe macule brune și două tumori ulceroinfiltrative cu diametrul de 1 cm, respectiv 2 cm, localizate în regiunea mediană, cu tegumentul din jur inflammat (fig. 1).

Examenul histopatologic a evidențiat un carcinom bazocelular solid (fig. 2).



Fig. 1. Carcinoame bazocelulare ulcerate

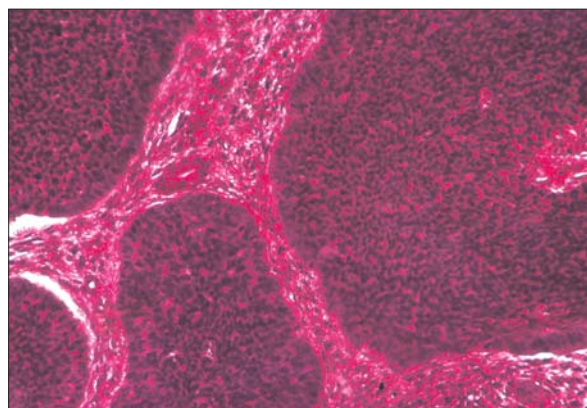


Fig. 2. Carcinom bazocelular solid, aspect histopatologic



Fig. 3. Carcinom bazocelular ulcero-vegetant

Bolnavul a urmat tratament cu 5 Fluoro-uracil cremă 5% (Efudix), o aplicație pe zi, două serii a 15 zile, obținându-se vindecarea.

- **Caz clinic 2** - Pacient în vârstă de 53 ani, muncitor, proveniență rurală, fototip III, se prezintă la dermatolog pentru o tumoră ulcero-vegetantă, localizată în regiunea occipitală.

Anamneza evidențiază faptul că la vârsta de 7 ani i s-a practicat roentgenepilație pentru Tinea capitis. De doi ani a apărut o tumoră care a crescut progresiv în dimensiuni și s-a ulcerat.

Examenul dermatologic a evidențiat o tumoră de 5,5 cm, cu baza infiltrată și suprafața ulcerată, păstrând două zone vegetante (una de 1,5 cm la periferie, alta centrală, de 1/0,5 cm) (fig. 3).

La examenul histopatologic, aspectul a fost de carcinom bazocelular solid (fig. 4).

S-a practicat chiuretarea și electrocauterizarea tumorii, urmate de terapie cu 5-Fluoro-uracil cremă (Efudix), două serii a 15 zile, obținându-se vindecarea.

- **Caz clinic 3** - Pacientă în vârstă de 74 ani, fototip IV, cu expunere actinică nesemnificativă

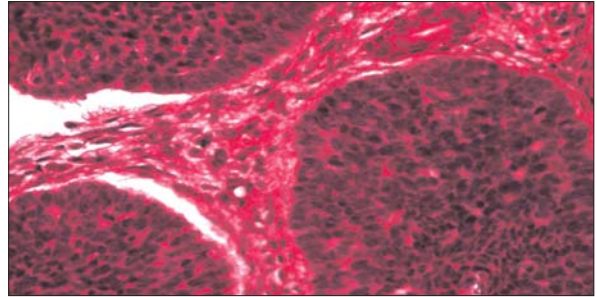


Fig. 4. Carcinom bazocelular solid, aspect histopatologic

în cursul vieții, se adresează dermatologului pentru plăci infiltrate, brune, localizate la nivelul toracelui posterior.

Din antecedentele familiale am reținut o soră cu tuberculoză renală și neo mamar.

Din antecedentele personale am reținut tuberculoză pulmonară în 1948. Tratamentul medicamentos nu a controlat infecția bacilară, fapt ce a condus la efectuarea în 1955 a unei pneumectomii parțiale drepte în scop terapeutic. În toată această perioadă bolnava a efectuat numeroase investigații radiologice pulmonare, iradieri repetate ulterior cu ocazia intercurrentelor respiratorii.

La vârsta de 60 ani a prezentat la nivelul toracelui posterior un carcinom bazocelular care a fost excizat. Actualele leziuni au apărut în decursul ultimilor 2 ani.

Examenul dermatologic - La nivelul hemitoracelui drept, care este retractat, se observă două plăci infiltrate, brune, de 4 cm, respectiv 2 cm pe suprafața cărora se află câte o formațiune nodulară pigmentară. Tot pe toracele posterior prezintă 4 plăci brune, de 1-1,5 cm, cu chenar ușor proeminent, filiform (fig. 5).

Ca și conduită terapeutică, primele două leziuni au fost excizate (fig. 6), iar examenul



Fig. 5. Epiteliomatoză bazocelulară



Fig. 6. Caz clinic 3 după intervenția chirurgicală

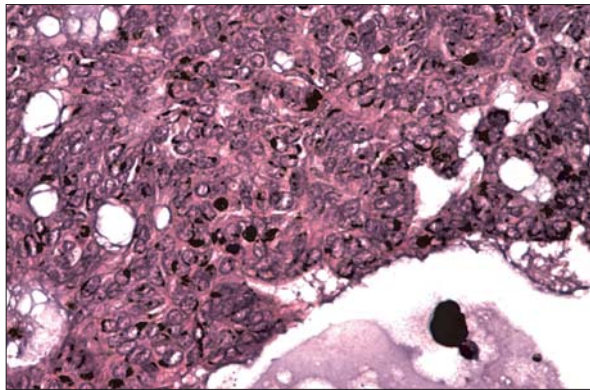


Fig. 7. Carcinom bazocelular pigmentar, aspect histopatologic

histopatologic a evidențiat un carcinom bazocelular pigmentar (fig. 7). La o lună după intervenția chirurgicală au fost biopsiate și electrocauterizate celelalte leziuni. Examenul histopatologic a precizat iarăși diagnosticul de carcinom bazocelular pigmentar.

Discuții

Observațiile noastre ilustrează posibilitatea apariției carcinoamelor bazocelulare pe o radiodermită cronică atenuată.

Radiațiile ionizante, indiferent că este vorba de particule (α , β) sau de radiații electromagnetice (radiații X, γ), antrenează excitația și ionizarea țesuturilor țintă. Secundar, apar distrucții tisulare. Cea mai mare parte din energia ajunsă la o celulă prin radiațiile ionizante conduce la producerea de radicali liberi derivați din moleculele apei. Primul eveniment molecular dăunător este foarte probabil o modificare la nivelul ADN-ului, îndeosebi prin radicalii liberi. Se estimează că timpul necesar unei asemenea modificări este de ordinul unei microsecunde. [1] Persoanele cu dezordini genetice și tulburări în reparația ADN-ului au o mare radiosensibilitate. Această situație o întâlnim în: xeroderma pigmentosum, ataxie telangiectazie, sindromul Gardner, anemia Fanconi, sindromul Bloom.

Principalele efecte celulare și tisulare ale radiațiilor ionizante sunt:

- determină moartea celulară, în principal prin apoptoză, care apare în general rapid, la câteva ore după iradiere. Apoptoza poate fi indusă de hiperexpresia moleculei p53 datorită alterațiilor

importante ale ADN-ului. Există și un al doilea mecanism, responsabil de moartea celulară radioindusă relativ tardivă, prin inhibiția mitozei;

- determină mutații și aberații cromozomiale. Alterațiile cromozomiale sunt fie instabile, în general letale pentru celulele în curs de diviziune, fie stabile și care se transmit celulelor fiice. Acestea din urmă joacă un important rol în carcinogeneza radioindusă. Alterarea genelor cheie tumor supresoare sau a protooncogenelor determină apariția cancerelor. Studiul cancerelor cutanate radioinduse la șobolan a permis evidențierea faptului că are loc activarea, între altele, a oncogenei C-myc, genă puternic implicată în diferite faze ale maladiei canceroase [2];

- induce transformarea neoplazică prin alterările subletale și mutațiile la nivelul celulelor iradiate. Țintele cutanate celulare ale carcinogenezei radioinduse sunt în principal stratul bazal și celulele imediat supraiacente. Celelalte celule, înalt situate în epiderm, sunt mai rezistente. Global, pielea umană este considerată ca fiind de sensibilitate medie vis-a-vis de puterea cancerigenă a radiațiilor ionizante.

În funcție de intensitatea iradierii, la nivelul tegumentului putem întâlni reacții acute sau reacții cronice. [3,4]

Reacțiile cutanate acute survin în timpul iradierii sau în primele 6 luni și realizează aspectele clinice ale radiodermitei acute. Acestea pot fi eritematoase, exudative sau apare radionecroza acută care este întotdeauna mărturia unei supradoze.

Reacțiile cutanate cronice se instalează după cele 6 luni de la iradiere. Intervalul de apariție a unei radiodermite cronice este variabil. În unele cazuri apare în continuarea unei radiodermite acute, altele după ani sau zeci de ani de la iradiere.

În ultimii ani s-au descris radiodermite cronice cu localizare pe toracele posterior sau în regiunea axilară la bolnavii cu coronaroplastii. [5] Acestea apar după manevre dificile și prelungite, expunând pacienții la doze mari de iradiere. Nu urmează neapărat unor radiodermite acute. Leziunile se dezvoltă după 3-10 luni, uneori mai târziu. Se întâlnesc zone cu dimensiuni de câțiva

cm, cu manifestări diferite, de la radiodistrofii minime până la radionecroză ce necesită grefă.

În afara acestor reacții cutanate induse de radiațiile ionizante, în literatura dermatologică sunt menționate mai multe dermatoze dezvoltate pe zonele de radioterapie: lichenul scleroatropic, vitiligo, pemfigoidul bulos.

În ceea ce privește radiodermita cronică, ea apare în condiții de ordin profesional sau medical (terapeutic, mai rar investigativ). Este inestetică, persistă indefinit și se agravează progresiv, mai ales dacă este fotoexpusă. La aproximativ 25% din cazurile de radiodermită cronică survine cancerizarea. Intervalul între iradierea cutanată și apariția unui cancer este uneori de peste 25 ani.

Cât privește tipul cancerelor, carcinomul spinocelular apare cel mai frecvent și se dezvoltă obișnuit pe keratoze radioinduse. După iradieri cutanate pot surveni, de asemenea, carcinomul bazocelular, carcinomul sebaceu, fibroxantomul atipic, fibrosarcomul, angiosarcomul, carcinomul neuroendocrin, melanomul. [5]

De-a lungul timpului, s-a remarcat o anumită variabilitate a tipului de carcinoame în raport cu zona topografică iradiată [6]:

- pe radiodermitele pielii capului postroentgenepilație apar obișnuit carcinoame bazocelulare;
- pe radiodermitele atenuate din regiunea dorso-lombară apar întotdeauna carcinoame bazocelulare, cel mai frecvent tipul superficial;
- pe față (după iradieri epilatorii sau pentru acnee) apar carcinoame bazocelulare;
- pe trunchi, pe radiodermitele infiltrative după iradieri pentru neoplaziile profunde, apar de regulă carcinoame spinocelulare;
- pe radiodermitele profesionale apar de cele mai multe ori carcinoame spinocelulare.

Este recunoscut faptul că dozele cumulative reprezintă parametrul cel mai important privind riscul oncogen cutanat. Cu toate acestea, sunt dăunătoare și dozele mici de radiații. [7] Nu există doze sigure, pentru care riscul este nul. Azi, se consideră că toate tipurile de radiații ionizante cresc riscul de cancerizare. Nici buckiterapia și nici expunerea la radiațiile Grenz (radiații X cu energie apropiată de radiațiile neionizante) nu sunt lipsite de orice risc. Mai mult, dezvoltarea cancerelor nu este obligatorie să se asocieze cu semne cutanate de radiodermită. Ele pot să apară pe o radiodermită cronică atenuată, fapt confirmat și de cele trei cazuri personale prezentate

în acest articol. Este bine cunoscut faptul că pe o astfel de radiodermită apar în majoritate carcinoame bazocelulare sau tumora fibroepitelială Pinkus. Acestea se dezvoltă după o lungă perioadă de latență.

La bolnavii noștri intervalul de timp a fost de peste 45 ani, date ce concordă cu cele din literatura medicală. [8] Desigur timpul de latență mare și faptul că lipsesc elementele de distincție între cancerele radioinduse și cele „spontane” generează anumite discuții. Totuși, există numeroase studii care confirmă creșterea riscului pentru carcinoamele cutanate după roentgenepilație. Albert [citată de 8] într-un studiu referitor la copiii care între 1940-1959 au făcut radioterapie convențională pentru pilomicoze, notează o creștere a frecvenței carcinoamelor în teritoriul iradiat, cu toate că doza folosită nu a fost decât de 4,5 Gy. Efectul radiațiilor ionizante este potențat de radiațiile ultraviolete [9] aspect ce trebuie luat în calcul la primul caz prezentat de noi. La acest pacient cancerul a apărut pe tegument lipsit de pilozitate, bolnavul neglijând mijloacele de fotoprotecție în cursul vieții. Shore, [10] studiind 1680 bolnavi caucazieni, iradiați cu o doză de 5 Gy în timpul copilăriei pentru micoze trenante a găsit, după 32 ani în medie, creșterea frecvenței cancerelor cutanate la nivelul tegumentului iradiat (risc relativ = 3,5). Comparativ, la 546 de negri iradiați asemănător nu s-a găsit nici un caz de cancer. La fel, Ron [11] în studiul său nu a constatat un risc crescut la populația neagră, ceea ce subliniază că fototipul individual este foarte important. Totuși, expunerea la ultraviolete nu este indispensabilă pentru apariția cancerelor radioinduse.

Referindu-ne acum la radiosensibilitatea celulelor, menționăm că primele modificări după expunerea la radiații ionizante apar la nivelul limfocitelor (după 0,25-0,5 Gy), apoi la nivelul keratinocitelor stratului bazal, la celulele bazale ale bulbului pilar și ale glandelor sebacee (3Gy), urmate de epiteliul glandelor sudoripare (4Gy), endoteliul capilar (8Gy – 12Gy), țesutul conjunctiv (10 Gy – 40 Gy). Se știe că, roentgenepilația a fost frecvent efectuată anterior descoperirii antimicoticelor cu administrare pe cale generală. Să ne amintim că, Griseofulvina, primul antimicotic cu administrare pe cale generală, a fost introdusă în terapie în anul 1959. Roentgenepilația presupune ședințe unice de 4,5

Gy pe câmpul de iradiere. Părul cade după 13-14 zile și crește după 45-60 zile. La doze de 15 Gy – 20 Gy epilarea este definitivă.

Radiodermita post roentgenepilație este o radiodermită cronică atenuată. Ea poate fi, de asemenea, consecința tratamentului angioamelor prin iradiere. În acest context s-a remarcat creșterea riscului pentru apariția carcinoamelor cutanate [12] chiar pentru doza mai mică de 10 Gy. Radiodermita cronică atenuată mai poate fi consecința iradierilor cu doze mici antiinflamatorii sau în scop diagnostic, situație întâlnită la bolnava noastră care a suferit multiple radiografii pentru diagnosticul și supravegherea tuberculozei pulmonare. Pneumectomia parțială dreaptă a stat la baza insuficienței respiratorii restrictive pe fondul căreia pacienta a suferit intercurențe respiratorii ce au impus alte radiografii.

Cazurile prezentate ilustrează posibilitatea apariției carcinoamelor bazocelulare pe o radiodermită cronică atenuată, după o lungă latență. Bolnavii cu istoric de iradiere trebuie să practice fotoprotecția și trebuie examinați periodic pentru a surprinde apariția cancerului sau eventualele recidive.

Concluzie

Intrat în redacție: 18 februarie 2008

Bibliografie selectivă

1. O. Dereure, B. Guillot – La carcinogenese cutanee chimique et physique (hors ultra-violets) *Ann. Dermatol. Venereol* 1/2004: 299-306.
2. J. Jin et al – Oncogene amplification detected by in situ hybridization in radiation-induced skin cancers in rats *Radiat Res* 1992; 132: 193-9.
3. A. Bonnafoux-Clavere, P. Clavere, J-M Bonnetblanc – Radiodermites aigue et chronique *Ann. Dermatol. Venereol* 5/2003: 565-8.
4. A. Bonnafoux-Clavere, P. Clavere, J-M Bonnetblanc – Reactions cutanees induites par la radiotherapie *Ann. Dermatol. Venereol* 8-9/2001: 947-50
5. J. – H. Saurat, E. Grosshans, P. Laugier, J. – M. Lachapelle – Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 4e edition, Ed. Masson, Paris 2004: 445-7; 635
6. Alex. Dimitrescu, P. Trifu – Precancerale și cancerale pielii vol. 1 Ed. Medicală București 1992: 82-7.
7. J.C. Guillaume – Effects cancerigenes sur la peau des irradiations a faibles doses chez l’homme *Ann. Dermatol. Venereol* 1991; 118: 969-72.
8. P. Clavere, J.-M. Bonnetblanc – Carcinomes cutanes radio-induits; *Ann Dermatol Venereol* 6-7/1995: 395-6.
9. College des Enseignants de Dermato-Venereologie de France: Tumeurs cutanees epitheliales et melaniques: carcinomes cutanes *Ann Dermatol Venereol* supp 10/2005: 7S/127-33.
10. RE. Shore – Overview of radiation – induced skin cancer in humans *Int. J. Radiat. Biol.* 1990; 57: 809:27.
11. E. Ron et al – Radiation – induced skin carcinomas of the head and neck *Radiat Res* 1991; 125: 318-25.
12. E. Esteve, L. Martin, V. Georgescu, R. Remy – Carcinome basocellulaire et angiomatose congenitale *Ann Dermatol Venereol* 5/2001: 687.