

**Országos Onkológia Intézet, Bőrgyógyászat Osztály, Humán- és Kísérletes
Daganatpatológiai Osztály***
(főigazgató főorvos: Prof. Dr. Kásler Miklós)

Keratoacanthoma, a kliniko-pathológiai diagnosztikai probléma Keratoacanthoma: a clinical-histologic diagnostic challenge

BÁNFALVI TEODÓRA DR.**, PLÓTÁR VANDA DR.*, KELEMEN JÁNOS DR.*,
TÓTH ERIKA DR.*, GILDE KATALIN DR., OROSZ ZSOLT DR.*

ÖSSZEFOGLALÁS

A keratoacanthoma viszonylag gyakori, gyorsan növekvő tumor, amely leggyakrabban a napfénynek kitett bőrterületeken fordul elő. Klinikai és szövettani diagnózisa során elkülönítése planocellularis carcinomától differenciál-diagnosztikai problémát képezhet. A szerzők 3 esetet ismertettek, rövid irodalmi áttekintést nyújtanak.

Kulcsszavak:

keratoacanthoma - carcinoma planocellulare

SUMMARY

Keratoacanthoma is rapidly growing skin tumor on sun exposed areas, which usually shows spontaneous regression. The most frequent considerations in the clinical and histopathological differential diagnosis are squamous cell carcinomas. Authors report three keratoacanthoma cases and review the literature.

Key words:

keratoacanthoma - squamous cell carcinoma

A keratoacanthoma viszonylag gyakori bőrdaganat. Elsősorban a napfénynek kitett, solarisan károsodott bőrfelületen alakul ki, középkorúakban vagy idősebbekben. Többféle klinikai megjelenési formája van. A leggyakoribb, félgömbszerűen előemelkedő típus mellett ismerünk óriás keratoacanthomát, amely elsősorban vertikálisan növekszik, míg a keratoacanthoma centrifugum margina-tumra a horizontális terjedés, extrém méret a jellemző.

Biológiai viselkedése nehezen megítélhető. Egyes nézetek szerint a keratoacanthoma pseudomalignus tumor, spontán regressziós hajlammal, amely szövettanilag planocellularis carcinomát utánozhat. Mások szerint a keratoacanthoma jól differenciált, kifejezetten jó prognózisú planocellularis carcinomának fogható fel. Mind a klinikus, mind a hisztológus számára a két kórkép elkülönítése nemegyszer komoly differenciál-diagnosztikai problémát jelent. Bizonyos lokalizációkban a terápiás megoldás sem könnyű.

A közleményben három eset ismertetése kapcsán áttekintjük a felmerülő klinikai és szövettani diagnosztikus problémákat, ismertetünk néhány ritkábban alkalmazott terápiás lehetőséget a rendelkezésre álló irodalom alapján.

Esetismertetések

1. eset: A 60 éves férfibeteg anamnézisében prostata adenocarcinoma szerepel, mely miatt 2005-ben intézetünkben irradiációt kapott. 2006-ban a sugárkezelés alatt észlelte a bal fülkagyló belső felszínén gyorsan növekvő képletet. Két hónappal a tumor megjelenése

után jelentkezett ambulanciánkon a 8 mm-es elődomborodó nodus-sal. Klinikailag keratoacanthoma talaján spinalioma gyanúja merült fel (*1a. ábra*). Szövettani leírás: A bőrrészlet felszínéből egy papillaris-hyperkeratoticus növedék emelkedik elő (*1b. ábra*), melynek bázisánál a felszín kissé besüppedt, itt a hám acanthoticus, betüremkedik az írha felső rétegébe (*1c. ábra*). A lenyúló hámsapok közepükön szarugyöngyöt tartalmaznak és elszórtan néhány dyskeratoticus sejt figyelhető meg.

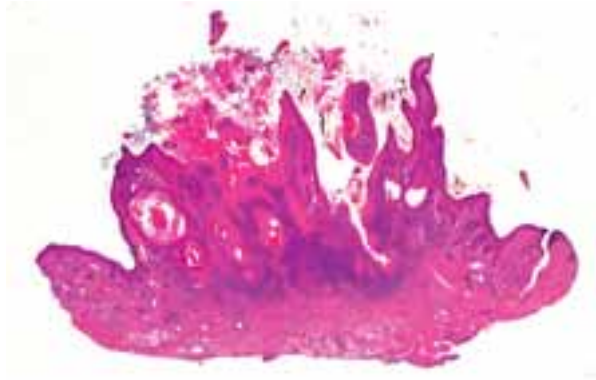
A laphám basalis rétege helyenként elmosódott határú, lefűződött sejtcsoportok figyelhetők meg, ezek körül basalmembran nem azonosítható. A hámsejtek itt alaki és nagyságbeli változatosságot mutatnak, a magok duzzadtak, chromatindúsak vagy hyperchromok, osztódások is láthatóak, egyes sejtes infiltratio mellett. Az elváltozás körül intenzív kereksejtes beszűrődés látható. A kimetszés éppen halad, a sebészi szélhez mért legkisebb távolság az egyik oldalon 2 mm, basalisán 4 mm. A mikroszkópos diagnózis: Carcinoma planocellulare keratoides cutis, grade I, 4 mm infiltrációs vastagsággal.



1a. ábra

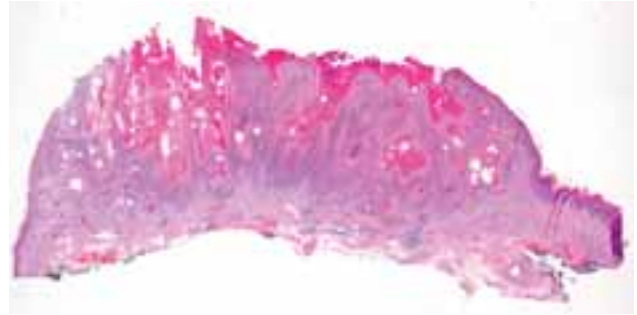
A bal fülkagyló belső felszínén 2 hónapja gyorsan növekvő 8 mm-es elődomborodó nodus

** jelenlegi munkahely: Bőrgyógyászati-onkológiai magánrendelés



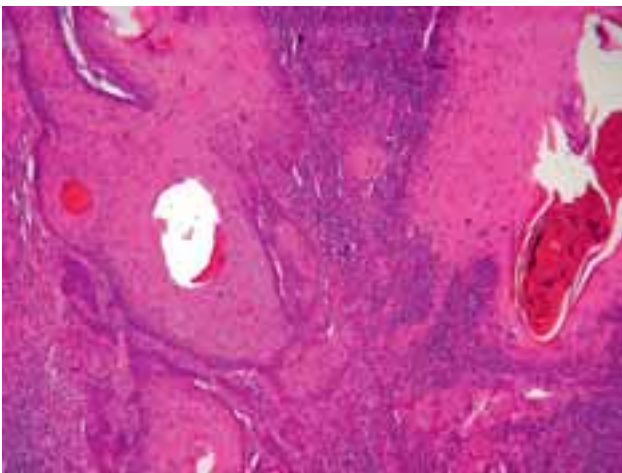
1b. ábra

Az átnézeti képen a jól differenciált laphámrák hyperkeratoticus, endo- exophyticus daganatként látható (HE)



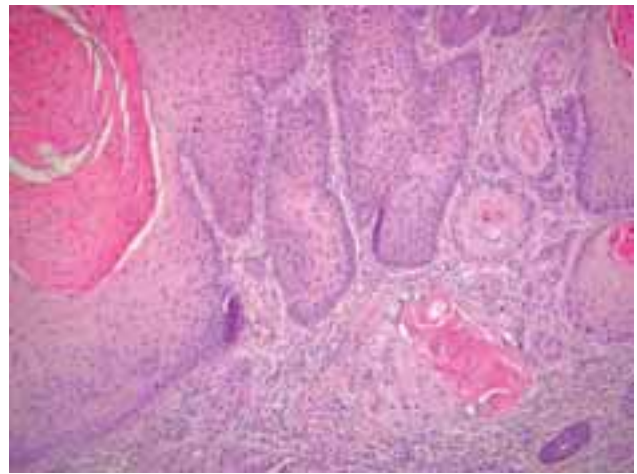
2b. ábra

Keratoacanthoma átnézeti képe (HE)



1c. ábra

A felszíni kiszélesedett hámról atypikus hámsejtekből felépülő spiculált fészkek válnak le (HE 10x)



2c. ábra

A hámproliferátumot széles, tejuvegszerű cytoplasmával rendelkező hámsejtek alkotják. Jellemző a piláris elszarusodás (HE10x)

2. eset: A 67 éves férfi bal kézfején bizonytalan ideje fennálló 10x20 mm-es, a bőrből elődomborodó, lividvörös, középtűt szarucsapot tartalmazó, tömött nodust láttunk. Klinikailag keratoacanthoma talaján kialakult spinalioma gyanúja merült fel (2a. ábra). Mikroszkóposan H.E. festéssel a bőrfelszínből félgömbömszerűen elődom-

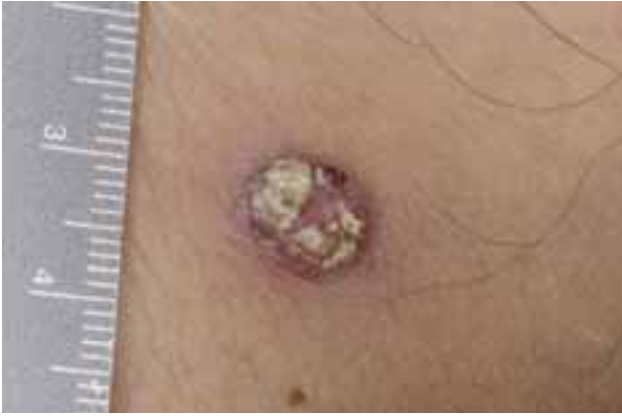


2a. ábra

A bal kézfején 10x20 mm-es, a bőrből elődomborodó, lividvörös, középtűt szarucsapot tartalmazó, tömött nodus, bizonytalan ideje. Felette 6 mm-vörös, érdes plakk

borodó elváltozás látható, amelynek felszíne durván egyenetlen, nagy tömegű szarumasszával fedett (2b. ábra), ill. egy területen a felszín felől a mélybe nyúló nagyobb keratincsap azonosítható. A hám kiszélesedik, vaskos proliferatív acanthoticus nyúlványokat képez. Ezeket tejuvegszerű cytoplasmával rendelkező laphámsejtek építik fel (2c. ábra). A basison intenzív lobsejtes beszűrődés látható a lefűződött hámcsapok körül. Számos ponton a hámon belül granulocytas microabscessusok láthatók. Az elváltozás basisánál gócbokban kezdődő fibrosis jelei észlelhetők. Kórszövettani diagnózis: Keratoacanthoma.

3. eset: A 60 éves férfi jobb combján egy éve fokozatosan, lassan növekvő tumor alakult ki. Vizsgálatkor 10x8 mm-es, halványvörös, több ponton hyperkeratoticus, laposan előemelkedő képletet észleltünk (3a. ábra). Klinikai diagnózis: carcinoma spinocellulare gyanúja merült fel. Szövettani leírás: Mikroszkóp alatt a bőrrészlet felszíne egyenetlenül előemelkedik, illetve ezen területen belül több ponton hyperkeratoticus szarumasszával kitöltött kraterszerű besüppedés látható. Itt, oldalirányban ajakképződést mutató, visszahajló hámmal övezett éles kontúrú hámproliferatio figyelhető meg, amelynek kiszélesedett tüskés rétege világos, halvány eosinophil, széles cytoplasmával rendelkező laphámsejtekből épül fel, jól kirajzolódó basalis réteg mellett (3b. ábra). Osztódó alakok csak a basalis rétegben láthatóak. Néhány lefűződő hámsejtfészkek is megjelenik, elvéve centrális piláris típusú elszarusodással. A kissé sekély alappal rendelkező hámproliferációban belül acantholyticus hámsejtek és neutrophil microabscessusok vannak jelen (3c. ábra). Körkörösen a dermális kötőszövetben regresszió jeleként mérsékelt



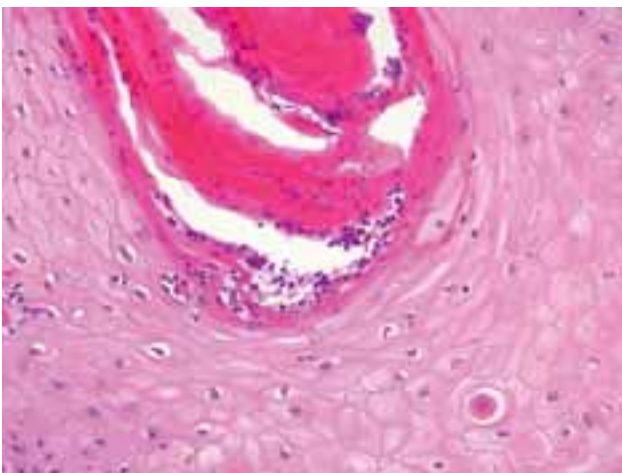
3a. ábra

A jobb combon 10x8 mm-es, halványvörös, több ponton hyperkeratotikus, laposan előemelkedő képlet.
Klinikai diagnózis: spinalioma.



3b. ábra

Regrediálóban lévő, sekély alapú keratoacanthoma átnézeti képe (HE)



3c. ábra

A sejtfészek közepén a piláris szaruanyagban neutrophil microabscessus látható (HE40x).

fokú fibrosis és eosinophil granulocytákat tartalmazó idült lob látható. Kimetszés az ébren halad. Malignitásnak semmi jele. Dg.: Keratoacanthoma.

A betegeket gondozzuk, jelenleg valamennyien tünetmentesek.

Megbeszélés

A keratoacanthoma leggyakoribb *klinikai megjelenési formája* az úgynevezett krátterszerű típus, azaz a félgömb-szerűen előemelkedő, középpütt szarucsapot tartalmazó nodus, mely az első időszakban ijesztően gyorsan nő, majd spontán regresszióra hajlamos (8, 9, 17). A tumor férfiakon háromszor gyakrabban fordul elő, általában soliter. Ritkán multiplex, eruptív előfordulást is észlelünk (5, 6, 8). A soliter keratoacanthoma további típusai: az óriás keratoacanthoma, amely képes destruálni a subcutan szöveteket, továbbá a keratoacanthoma centrifugum marginatum, amely horizontális növekedése során akár 20 cm-es nagyságot is elérhet, regresszióra azonban nem hajlamos (4). További ritka megjelenési forma az autoszomális dominánsan jelentkező Ferguson Smith típus: fiatal korban az arcon, elsősorban a száj körül mély, krátterszerű heges bőrelváltozások alakulnak ki, melyek spontán gyógyhajlomot mutatnak ugyan, de legalább egy agresszív planocellularis carcinoma kialakul az élet folyamán (10). A keratoacanthoma (KA) képezheti bőrtünetét az autoszomális domináns öröklésmentű Muir Torre szindrómának, melyre a multiplex keratoacanthomák, többszörös sebaceus neoplasmák, különféle belsőszervi tumorok (pulmonalis, urogenitalis, gastrointestinalis) jellemzők (18).

Bár a keratoacanthoma leggyakrabban fehér bőrűeken, solarisan károsodott területeken alakul ki, bizonyos lokalizációkban (periocularis, subungualis, vulvaris) megjelenése mind a diagnózist, mind a kezelést megnehezítheti (12, 14).

A helyes klinikai diagnózis felállítása, mint az esetismertetések kapcsán láttuk, nem mindig lehetséges. Gyakori a keratoacanthoma - carcinoma planocellulare közti oda-vissza tévedés, a típusosnak vélt makroszkópos kép ellenére.

A szövettani vizsgálat kapcsán a patológus hasonló differenciáldiagnosztikai nehézségekkel szembesül. Gyakran előfordul, hogy a kérdés (keratoacanthoma vagy planocellularis carcinoma) nem dönthető el teljes biztonsággal (11). *Beham és mtsai* (2), valamint *Hodak és Ackermann* (7) a keratoacanthomát laphámrák variánsnak tartják, hiszen az etiológiai faktorok (UV-expozíció, HPV, kémiai karcinogének) azonosak, illetve a szövettani és molekuláris patológiai jellemzők számos átfedést mutatnak. A mikroszkópos kép a jól differenciált laphámrákon kívül differenciáldiagnosztikai szempontból felvetheti a kedvezőtlenbb lefolyású verrucosus carcinoma lehetőségét, de egyes esetekben szóba jön vírusacanthoma, vagy pseudocarcinomatous hámyhyperplasiával társuló infektív bőrfolyamat is. Ennek alapján egyértelmű, hogy a szövettani diagnózis felállításához elengedhetetlen az in toto eltávolított anyag egészének vizsgálata, mert próbaexcidátum esetén alapvető fontosságú szöveti jellemzők megítélhetősége válik lehetetlenné. Az utóbbi években számos vizsgálat irányult arra, hogy a keratoacanthomát a planocellularis carcinómától elkülönítsék, azonban az eredmények biztos diagnózissal nem kecsegtetnek. A CD-44 és beta-catenin adhéziós molekulák expressziójának vizsgálata

során azt találták, hogy a planocellularis carcinománál a beta catenin, míg keratoacanthománál a CD-44 erős jelölődése dominált (20). A cytokeratin 10 expresszió szignifikánsan magasabb keratoacanthomában, míg a Ki-67 expresszió planocellularis carcinómában jellemző (1). Az apoptózist és sejtproliferációt szabályozó proteinek közül a p53 és caspase-3 fokozott expresszióját szintén planocellularis carcinómában figyelték meg (15). A szövettani vizsgálat során észlelt egyes pontokon megnövekedett kísér-denzitás malignitásra utalhat, azonban regrediáló KA esetén is excesszív éréjdonképződés figyelhető meg (19).

Így továbbra is a hagyományos mikroszkópos kép alapján állítjuk fel diagnózisunkat. Mérlegeljük, mely tulajdonságok jellemzőek inkább keratoacanthomára vagy laphámrákra. Keratoacanthoma esetén éles kontúrú exoendophyticus krátterszerű daganatot látunk, amely az adnexális képletek szintje alá nem terjed. Laphámrák esetében a növekedés gyakrabban infiltratív daganatsejt fészkek mellett egyes sejtes invázió is látható. Keratoacanthomában a laphámsejt fészkek centrumában piláris jellegű szaruanyag, acantholysis látható, neutrophil microabscessusok jelennek meg. A hámburjánzáson keresztül az elasticus rostok eliminációja is megfigyelhető. A fészkeket alkotó hámsejtek a széli részeken mitotikus aktivitást mutatnak, de centrálisan a keratinocyták széles, tejüvegszerű, halvány eosinophil cytoplasmájában atypiát nem mutató mag látható. Laphámrákban a daganatsejtek változatos maggal rendelkeznek, az osztódások a szarugyöngyképződést mutató fészkek középső részén is megtalálhatóak. A dermális lobos beszűrődésben keratoacanthoma esetében gyakrabban jelennek meg eosinophil granulocyták (16). Perineurális terjedés főként faciális lokalizációjú keratoacanthománál ritkán, de előfordulhat. Érinvázió laphámrák gyanúját erősíti (13).

A keratoacanthoma *terápiáját* illetően elsődleges a műtéti megoldás. A keratoacanthoma kezdeti gyors növekedése miatt nincs lehetőség arra, hogy megvárjuk, amíg spontán regresszió alakul ki. Ha pedig későbbiekben az eltávolított tumor planocellularis carcinomának bizonyul, a hosszas várakozás mindenképpen megkérdőjelezhető. Speciális esetekben, például a horizontalisan extrém méretet elérő keratoacanthománál többféle terápiás próbálkozásról olvashatunk: lokális 5% fluorouracil (22), vagy 5% imiquimod krém (3), más esetben orális isotretinoin (18). A helyi 5% fluorouracil kezelés sikeresen kombinálható Er:YAG laserrel sebészeti beavatkozás után többszörösen recidiváló keratoacanthománál is (21).

A keratoacanthoma vagy planocellularis carcinoma elkülönítése véleményünk szerint nem eléggé ismert, kissé elhanyagolt területe az onkodermatológiának. A közleménnyel erre a problémakörre hívtuk fel a figyelmet. Tekintettel a klinikai és szövettani differenciáldiagnosztikai nehézségekre, talán célszerűbb és biztonságosabb, ha ezeket az elváltozásokat jól differenciált planocellularis carcinomának tekintjük, és a betegeket időszakosan ellenőrizzük.

1. Basta-Juzbasic A., Klenkar S., Jakic-Razumovic J., Pasic A. et al: Cytokratin 10 and Ki-67 nuclear marker expression in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Acta Dermatovenereol Croat.* (2004) *12(4)*, 251-6.
2. Beham A., Regauer S., Soyer H. P., et al: Keratoacanthoma: a clinically distinct variant of well differentiated squamous cell carcinoma. *Adv Anat Pathol.* (1998) *Sep*, *5(5)*, 269-80.
3. Di Lernia V., Ricci C., Albertini G.: Spontaneous regression of keratoacanthoma can be promoted by topical treatment with imiquimod cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2004) *Sep*: *18(5)*, 626-9.
4. Divers A. K., Correale D., Lee J. B.: Keratoacanthoma centrifugum marginatum: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cutis* (2004) *Apr*: *73(4)*, 257-62.
5. Gilde K.: A bőr rosszindulatú daganatai *Orv. Hetil.* (2006) *Dec 3*:*147(48)*, 2321-30.
6. Goldenberg G., Patel S., Patel M. J. et al: Eruptive squamous cell carcinomas, keratoacanthoma type, arising in multicolor tattoo. *J Cutan Pathol* (2008) *Jan*: *35(1)*, 62-4.
7. Hodak E., Jones R. E., Ackerman A. B.: Solitary keratoacanthoma is a squamous cell carcinoma: three examples with metastases. *Am J Dermatopathol.* (1993) *Aug 15(4)*, 332-42.
8. Hundeiker M.: Clinical variations of keratoacanthoma. *Z. Hautk.* (1978) *Aug 15*:*53(16)*, 563-71.
9. Jasnoch V., Ernst K., Hundeiker M.: Rare keratoacanthoma variants. *Hautarzt* (1995) *Apr 46(4)*, 244-9.
10. Kato N, Ito K, Kimura K et al: Ferguson Smith type multiple keratoacanthomas and keratoacanthoma centrifugum marginatum in a woman from Japan. *J Am Acad Dermatol.* (2003) *Oct*: *49(4)*, 741-6
11. Kossard S., Tan K. B., Choy C.: Keratoacanthoma and infundibulocystic squamous cell carcinoma. *Am J Dermatopathol.* (2008) *Apr*: *30(2)*, 127-34.
12. Leibovitch I., Huilgol S. C., James C. L. et al: Periocular keratoacanthoma: can we always rely on the clinical diagnosis? *Br J Ophthalmol.* (2005) *Sep*: *89(9)*, 1201-4.
13. McKee Ph., Calonje E., Granter S.: *Pathology of the Skin* Vol 2, 3rd ed. 2005. Elsevier Mosby.
14. Nascimento M. C., Cominos D., Davies N. J., et al: Vulvar keratoacanthoma: a case report. *Gynecol Oncol.* (2005) *May 97(2)*, 674-6.
15. Ribeiro D., Narikawa S., Marques M. E.: Expression of apoptotic and cell proliferation regulatory proteins in keratoacanthomas and squamous cell carcinomas of the skin. *Pathol Res Pract* (2008) *204(2)*, 97-104.
16. Schwartz R. A.: Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* (1994) *Jan*: *30(1)*, 1-19.
17. Schwartz R. A.: Keratoacanthoma: a clinico-pathologic enigma. *Dermatol Surg.* (2004) *Feb*: *30(2)*, 326-33.
18. Shaller M., Korting H. C., Wolff H. et al: Multiple keratoacanthomas, giant keratoacanthoma and keratoacanthoma centrifugum marginatum: development in patient and treatment with oral isotretinoin *Acta Derm Venereol.* (1993) *Jan 76(1)*, 40-2.
19. Strieth S., Hartschuh W., Pilz Let et al: Carcinoma-like vascular density in atypic keratoacanthoma suggest malignant progression. *Br J Cancer* (2002) *Nov 18*:*87(11)*, 1301-7.
20. Tataroglu C., Karaback T., Apa D. D.: Beta-catenin and CD44 expression in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Tumori* (2007) *May 93(3)*, 284-9.
21. Thiele J. J., Ziemer M., Fuchs S. et al: Combined 5-fluorouracil and Er:YAG laser treatment in a case of recurrent giant keratoacanthoma of the lower leg. *Dermatol Surg.*(2004) *Dec*: *30(12)*, 1556-60.
22. Yuge S., Godoy D. A., Melo M. C. et al: Keratoacanthoma centrifugum marginatum: response to topical 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol.* (2006) *May*: *54(5)*, S218-9.

Érkezett: 2008. V. 22.

Közlésre elfogadva: 2008. VIII. 27.