

Rogowacenie słoneczne – aktualny stan wiedzy. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Actinic keratosis – state of art. Statement of experts of Polish Dermatological Society

Adam Włodarkiewicz¹, Joanna Narbutt², Zygmunt Adamski³, Grażyna Chodorowska⁴, Andrzej Kaszuba⁵, Adam Reich⁶, Jacek Szepietowski⁶

¹Katedra i Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej i Stomatologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

⁴Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁵Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁶Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Przegl Dermatol 2014, 101, 156–167

DOI: 10.5114/dr.2014.42831

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

rogowacenie słoneczne, epidemiologia, obszar zagrożenia nowotworowego, leczenie.

KEY WORDS:

actinic keratosis, epidemiology, field of cancerisation, therapy.

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny wzrost liczby zachorowań na nowotwory skóry, u podłoża których leży ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (ang. *ultraviolet radiation* – UVR). Rogowacenie słoneczne (*actinic keratosis* – AK) jest powszechną chorobą skóry charakteryzującą się występowaniem zmian hiperkeratotycznych na podłożu skóry uszkodzonej działaniem promieni ultrafioletowych (ang. *photodamaged skin*) lub skóry starczej, najczęściej u ludzi rasy kaukaskiej. Do czynników ryzyka rozwoju AK zalicza się: starszy wiek, płeć męską, kumulacyjną dawkę promieniowania ultrafioletowego i niski fototyp skóry, zamieszkanie w strefach geograficznych okolorów-
nikowych oraz przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych. Obecnie nie zidentyfikowano jednoznacznie cech klinicznych wskazujących na ogniska AK predysponujące do rozwoju formy złośliwej, niemniej wytypowano niektóre objawy, do których należą m.in.: naciek lub zapalenie, średnica powyżej 1 cm, szybkie powiększanie się zmiany, krwawienie, rumień i owrzodzenie. W badaniach nad patogenezą AK jednoznacznie wykazano, że jest ono początkową formą i inicjuje pewną sekwencję zmian chorobowych powstających w obrębie skóry uszkodzonej przez promieniowanie słoneczne. Zmiany typu AK mogą ulec samoistnej regresji, pozostać w niezmienionej formie przez wiele lat albo ulec progresji do raka kolczystokomórkowego. Ta koncepcja AK spowodowała nowe podejście terapeutyczne, uwzględniające cały obszar zagrożenia nowotworowego, z zastosowaniem 5-fluorouracylu, imikwimodu, terapii fotodynamicznej oraz mebutynianu ingenolu. W artykule zostały omówione podstawowe informacje na temat patogenezy AK, możliwości terapeutyczne oraz zasady profilaktyki.

ABSTRACT

In recent years we can observe a dynamic increase in skin cancers in whose pathogenesis exposure to ultraviolet radiation (UVR) plays an important role. Actinic keratosis (AK) is a common skin disease, characterized by hyperkeratotic lesions located on skin damaged by UVR (photodamaged skin) or senile skin, most frequently present in people of Caucasian

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Joanna Narbutt
Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
pl. Hallera 1
90-647 Łódź
tel./faks: +48 42 686 25 70/
+48 42 688 45 65
e-mail: joanna.narbutt@umed.lodz.pl

origin. The most frequent risk factors for AK development are: elderly age, male sex, cumulative UVR dose, low skin phototype, living in equatorial regions and long-lasting administration of immunosuppressive agents. In various papers on pathogenesis of AK it was revealed that it is an initial form of lesions leading in consequence to development of skin cancers, especially squamous cell carcinoma (SCC). To date there clinical features of AK predisposing to development of SCC are not known, however, inflammation, diameter over 1 cm, rapid enlargement, bleeding and ulceration are considered as risk factors. AK may spontaneously regress, remain stay stable for many years or progress to SCC. This new concept on pathogenesis of AK caused a new approach to its treatment, with a special emphasis on field of cancerisation, with the use of 5-fluorouracil, imiquimod, photodynamic therapy and ingenol mebutate. In the article we present current knowledge on the pathogenesis of actinic keratosis, a review of therapeutic options and principle rules of prophylaxis.

WPROWADZENIE

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny wzrost zachorowań na nowotwory skóry, u których podłoża leży ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (ang. *ultraviolet radiation* – UVR). Niemelanocytowe raki skóry (ang. *nonmelanoma skin cancers* – NMSC), do których zalicza się raki podstawnokomórkowe (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) i kolczystokomórkowe (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC) rozpoznawane są rocznie u 2 milionów chorych w Stanach Zjednoczonych i stanowią około połowy wszystkich diagnozowanych zmian nowotworowych w tym kraju [1].

Rogowacenie słoneczne (*actinic keratosis* – AK) jest powszechną chorobą skóry charakteryzującą się występowaniem zmian hiperkeratocytycznych na podłożu skóry uszkodzonej działaniem promieni ultrafioletowych (ang. *photodamaged skin*) lub skóry starczej, najczęściej u ludzi rasy kaukaskiej [2, 3]. Zmiany rzadko występują pojedynczo, najczęściej obserwuje się kilka do kilkunastu ognisk AK u jednego pacjenta.

EPIDEMIOLOGIA

Występowanie ognisk AK zależy w dużej mierze od regionu świata (odległość od równika) oraz wieku pacjenta [4–6]. W Australii częstość pojawiania się AK szacuje się na 60%, podczas gdy w Anglii chorobę tę stwierdza się u 15,4% mężczyzn i 5,9% kobiet powyżej 40. roku życia oraz u 18,2% kobiet i 34,1% mężczyzn powyżej 70. roku życia. Występowanie AK koreluje z obecnością innych cech posłonecznego uszkodzenia skóry, tj. elastozą słoneczną, pogrubieniem skóry, wyraźnymi zmarszczkami i plamami soczewicowatymi [7]. W Stanach Zjednoczonych częstość występowania tej choroby szacuje się na

16–25% [8, 9]. Zgodnie z danymi podanymi przez *National Ambulatory Medical Care Survey* w latach 1990–1999 jednostkę tę rozpoznano u 47 milionów chorych, którzy stanowili 14% wszystkich pacjentów dermatologicznych [10]. W 1995 roku z powodu AK zgłosiło się 4,7 miliona pacjentów, a w 2000 roku już 5,2 miliona, co świadczy o dynamicznym wzroście zachorowań [11].

W raporcie dwóch towarzystw naukowych – *Society of Investigative Dermatology* i *American Academy of Dermatology* – opublikowanym w 2005 roku oceniono, że na AK choruje ponad 58 milionów ludzi, a koszty związane z opieką zdrowotną nad tymi pacjentami oceniono na 1,2 biliona dolarów [12].

Pomimo tak częstego występowania tych zmian chorobowych znajomość obrazu klinicznego i świadomość istoty procesu patologicznego wśród lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej jest niewystarczająca, co powoduje opóźnienie diagnozy i terapii [13, 14]. Również w społeczeństwie wiedza na temat istoty AK jest bardzo niska. W wielu krajach przeprowadzono badania ankietowe mające na celu sprawdzenie poziomu wiedzy na temat AK oraz NMSC wśród obywateli m.in. Wielkiej Brytanii, Niemiec, Francji, Hiszpanii, Stanów Zjednoczonych i Australii. Wyniki tych prac jednoznacznie określiły bardzo niewielki stopień znajomości tych jednostek chorobowych. Jedynie 6% chorych miało jakąkolwiek wiedzę o AK, nieco więcej (30%) o nowotworach skóry. Największą znajomością tematu wykazali się mieszkańcy Australii, chociaż dotyczyło to głównie NMSC oraz czerniaka (nawet 80% respondentów), podczas gdy jedynie 7% osób wiedziało o zagrożeniu, jakie niesie ze sobą niezdiagnozowane AK [15, 16].

W tych samych badaniach respondenci podawali, że większość informacji na temat AK i raków skóry zdobyli w mediach i kolorowej prasie, a lekarze podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) nie przepro-

wadzają badania skóry i nie zwracają uwagi na zmiany dermatologiczne. Respondenci z krajów europejskich przyznawali, że rzadko stosują fotoprotekcję i nie znają prawidłowych zasad aplikacji kremów ochronnych. Stwierdzono również, że brak świadomości chorych jest przyczyną opóźnienia leczenia. Po zdiagnozowaniu ognisk AK chorzy nie nalegają na szybszą terapię, gdyż postrzegają te zmiany jako „mało groźne”, niemające wpływu na ogólny stan zdrowia [17, 18]. Nie ma analogicznych badań dotyczących naszego kraju, niemniej uzyskane wyniki skłaniają do przemyśleń i uzasadniają konieczność prowadzenia szkoleń edukacyjnych skierowanych do lekarzy POZ, którzy mają istotnie większy kontakt z pacjentami niż inni specjaliści.

PATOGENEZA

Rozwój ognisk AK wiąże się z uszkodzeniem DNA keratynocytów pod wpływem UVR. Początkowo powstają liczne fotoprodukty, a następnie w wyniku niewydolności mechanizmów naprawy DNA dochodzi do mutacji w białkach supresorowych i regulatorowych, m.in. p16 (INK4a), p14 (ARF), p15 (INK4b), p53, których obecność sprzyja powstawaniu ognisk AK, a następnie ich progresji do SCC [19–21]. Promienie UVB bezpośrednio powodują powstawanie fotoproduktów, szczególnie dimerów tyminy i 6-4 fotoproduktów, a powstające w ten sposób mutacje należą do typu C → T i CC → TT. Promienie UVA działają natomiast w sposób bardziej pośredni, co prowadzi do uszkodzenia kwasów nukleinowych i błon lipidowych przez reaktywne formy tlenu. Związki te zaburzają prawidłową proliferację komórek i przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych. Charakterystycznymi mutacjami powstającymi pod wpływem UVA są T → G [22–25]. Kolejnym ważnym elementem skórnej fotokancerogenezy jest inaktywacja białka supresorowego p53 zachodząca pod wpływem UVB. Niezmienione funkcjonalnie białko p53 ma działanie protekcyjne przed uszkodzeniem genomu pod wpływem UVR. Mutacje w genie *P53* wykazano w ponad 90% wszystkich badanych SCC. Dodatkowo UVR wywołuje efekt immunosupresyjny, nasila ekspresję prostaglandyn, cyklooksygenazy 2 oraz wydzielanie cytokin prozapalnych i przeciwzapalnej IL-10, a także indukuje generację limfocytów T regulatorowych [26, 27]. Wszystkie elementy podlegające dysregulacji pod wpływem UVR (zapalenie, stres oksydacyjny, upośledzenie apoptozy, miejscowa immunosupresja, dysregulacja cyklu komórkowego) sprzyjają powstaniu środowiska promującego rozwój guza [28]. Dodatkowym, ważnym elementem zaangażowanym w rozwój AK jest zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus* – HPV). Mechanizm tego zjawiska nie jest do

końca poznany, wiadomo jednak, że białko E6 HPV ma zdolność obniżania ekspresji białka Bak, jednego z głównych białek regulatorowych procesu apoptozy (białko proapoptotyczne) [29, 30].

OBRZ KLINICZNY

W piśmiennictwie AK jest określane jako stan przednowotworowy bądź SCC *in situ*. Niezależnie od nomenklatury, chorobę tę należy zawsze postrzegać jako zmianę kliniczną powstającą w wyniku nieprawidłowej transformacji keratynocytów, która ma zdolność przejścia w SCC [31].

Typowy obraz kliniczny AK charakteryzuje się obecnością czerwono-żółtych nawarstwień hiperkeratotycznych o szorstkiej powierzchni. Zmiany mają wielkość od kilku milimetrów do 2–3 cm, często na niewielkim obszarze występuje kilka ognisk. Na podstawie pewnych cech można wyróżnić AK I (widoczne, ledwo wyczuwalne), II (widoczne, wyczuwalne) i III (widoczne, hiperkeratotyczne zmiany) stopnia zaawansowania [32].

Rozpoznanie AK ustala się na podstawie obrazu klinicznego, a w szerokiej diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę m.in. plamy soczewicowate, brodawki łojotokowe, postać krążkową tocznia rumieniowatego, brodawki wirusowe, znamię brodawkowe, *warty dyskeratoma*, rogowiaka kolczysto-komórkowego i chorobę Bowena [32].

Badanie histopatologiczne jest zalecane w przypadkach występowania zmian o dużej średnicy, ostrozapalnych, krwawiących, dających objawy podmiotowe głównie w postaci świądu i przeczulicy skóry [33].

CZYNNIKI RYZYKA

Do czynników ryzyka rozwoju AK zalicza się: starszy wiek, płeć męską, kumulacyjną dawkę UVR, którą chory otrzymał w ciągu swojego życia, i niski fototyp skóry (I i II), zamieszkanie w strefach geograficznych okolorównikowych oraz przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych. Obecnie nie zidentyfikowano jednoznacznie cech klinicznych wskazujących na ogniska AK predysponujące do rozwoju formy złośliwej [34], niemniej Quaedvlieg i wsp. [35] wytypowali takie objawy, do których należą m.in. nacieki lub zapalenie, średnica powyżej 1 cm, szybkie powiększanie się zmiany, krwawienie, rumień i owrzodzenie. W jednym z badań korelowano cechy kliniczne i histopatologiczne ognisk AK i wykazano istotny związek pomiędzy bolesnością ($p = 0,0066$), nagłym wzrostem zmiany ($p = 0,0008$) i krwawieniem ($p = 0,0356$) a inwazyjną postacią SCC.

Nie stwierdzono natomiast takich zależności dla uczucia pieczenia i świądu [36].

OBRAZ HISTOPATOLOGICZNY

Histopatologicznie AK charakteryzuje się zaburzeniem dojrzewania keratynocytów i występowaniem atypowych komórek w warstwie podstawnej naskórka. W wykwitach bardziej zaawansowanych zmiany te występują na całej grubości naskórka. Obserwuje się nieprawidłowe keratynocyty warstwy podstawnej, które mają różną wielkość, kształt i atypię jądrową. Stwierdza się hiperkeratozę naskórka, a atypowe jądra są powiększone, nieregularne i hiperchromatyczne. W zależności od przewagi zmian patomorfologicznych rozróżnia się postać zanikową, hiperkeratotyczną, bowenoidalną, akantolityczną, lichenoidalną i barwnikową AK [37, 38].

W rozpoznaniu histopatologicznym zaproponowano również stosowanie terminologii analogicznej do raka szyjki macicy, czyli podział trójstopniowy KIN (ang. *keratinocytic intraepidermal neoplasia*) na podstawie cech klinicznych i histopatologicznych.

W KIN I obserwuje się zmiany subkliniczne, niekiedy plamy brunatno-czerwone, bez powierzchniowej szorstkości, a w obrazie histopatologicznym – dyskretne zaburzenia w postaci hiperchromatycznych jąder o nieregularnym obrysie, część komórek może wykazywać utratę polaryzacji jąder, cytoplazma ma wzmożoną zasado- i kwasochłonność, nie obserwuje się hiper- i parakeratozy.

W KIN II klinicznie występują szorstkie, hiperkeratotyczne zmiany, którym w obrazie histopatologicznym towarzyszy ogniskowa proliferacja atypowych keratynocytów obejmująca 2/3 naskórka, a zmiany morfologiczne komórek warstwy podstawnej i ponadpodstawnej są bardziej wyrażone niż w KIN I.

W KIN III w obrazie klinicznym przeważają czerwono-brunatne złuszczone blaszki w obrębie skóry uszkodzonej posłonecznie, a w obrazie histopatologicznym atypowe keratynocyty obecne są we wszystkich warstwach naskórka oraz przydatkach skóry [39, 40].

NATURALNY PRZEBIEG

W skórze uszkodzonej przez UVR występują licznie zmutowane komórki i w konsekwencji dochodzi do niekontrolowanej proliferacji atypowych keratynocytów, co klinicznie objawia się powstaniem zmian typu AK, BCC i SCC [41]. W badaniach nad patogenezą AK jednoznacznie wykazano, że AK jest początkową formą i inicjuje pewną sekwencję zmian chorobowych powstających w obrębie słonecznie uszkodzonej skóry. Zmiany typu AK mogą ulec samoistnej regresji, pozostać w niezmienionej formie przez wiele lat albo ulec progresji do SCC [42]. Częstość spontanicznej regresji zmian typu AK w ciągu jednego roku oceniana jest w piśmiennic-

twie na 15–25% [43, 44]. W jednym z badań austrijskich przeprowadzonym w grupie 1040 chorych wstępnie wykryto 1873 zmiany typu AK u 59% osób objętych badaniem. Po 12 miesiącach 26% z wcześniej obserwowanych zmian uległo regresji, ale całkowita liczba ognisk AK pozostała niezmienną, co świadczy o równocześnie zachodzących procesach regresji i powstawania nowych zmian chorobowych [43]. Ryzyko progresji AK do SCC nie zostało jednoznacznie określone. W części badań obliczono je na 0,075–0,096% z jednej zmiany w ciągu 1 roku bądź na 1–10% w ciągu 10 lat [45, 46]. U chorych mających wiele ognisk AK odsetek ten jest większy i wynosi 0,15–80% w ciągu 1 roku [47]. U przeciętnego chorego mającego 7–8 ognisk AK ryzyko transformacji w formę inwazyjną szacuje się na 6,1–10,2% [48].

Mimo że wciąż nie określono jednoznacznie prawdopodobieństwa transformacji pojedynczego ogniska AK w formę bardziej inwazyjną, to jednak jest bezsporne, że SCC powstaje z ognisk wcześniej diagnozowanych jako AK bądź w obrębie obszaru skóry, na której stwierdzono AK, a częstość takiej transformacji wynosi według niektórych autorów nawet 65–97% [49–51].

Retrospektywna analiza 91 inwazyjnych form SCC powstałych w miejscu wcześniej zdiagnozowanych ognisk AK wykazała, że średni czas progresji wynosił 24,6 miesiąca. Nie stwierdzono różnic w zależności od płci chorego, wieku ani lokalizacji zmiany [52].

Ryzyko rozwoju przerzutów z SCC jest niskie, jednak nie można bagatelizować tego problemu. W jednej z ostatnio opublikowanych prac obejmującej grupę 6164 osób oszacowano je na 1,9–2,6% przypadków [53]. Prawie 90% przerzutów dotyczy regionalnych węzłów chłonnych. Czynniki ryzyka przerzutowości są duża średnica zmiany, lokalizacja okołouszna, niskie zróżnicowanie guza i naciekanie włókien nerwowych. W innych badaniach ryzyko rozwoju przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oceniono na 2–5,8%, a ryzyko zgonu u pacjenta z SCC skóry na 2,1% [54–57].

Według niektórych autorów zmiany typu AK mogą być punktem wyjścia BCC. Nie jest to jednak pogląd akceptowany przez wszystkich ekspertów. W jednym z badań określono, że ryzyko rozwoju BCC u chorych ze zmianami typu AK jest 10-krotnie większe w porównaniu z chorymi bez tego typu zmian [58]. Niezależnie od tego, czy zmiany typu AK ulegną progresji do SCC czy BCC, w prowadzonych badaniach jednoznacznie wykazano, że istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju NMSC jest przede wszystkim obecność licznych ognisk AK [59, 60].

Fakt, że część zmian AK ulega progresji do SCC – nowotworu o zdolności do przerzutowania, wymaga od nas opracowania ujednoczonych procedur diagnostyczno-terapeutycznych. Obecność zmian

AK u pacjenta świadczy o uzyskaniu przez niego wysokiej dawki kumulacyjnej UVR, co jest uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia SCC i czerniaka. Chorzy ci powinni więc być regularnie badani pod kątem obecności zmian nowotworowych nie tylko przez dermatologów, lecz także lekarzy POZ. Jest to oficjalne stanowisko *American Cancer Society* [61] i, naszym zdaniem, powinno być również popularyzowane w Polsce, szczególnie w stosunku do osób mających więcej cech ryzyka rozwoju nowotworów skóry, czyli z niskim fototypem skóry (I i II wg Fitzpatricka), w wieku powyżej 65 lat, często ekspozowanych na UVR i z dodatnim wywiadem onkologicznym. Szczególną opieką należy objąć chorych przewlekłe stosujących leki immunosupresyjne.

Potwierdzeniem celowości takich rekomendacji są wyniki badań pochodzące z Niemiec. Pomiędzy 2003 a 2004 rokiem prowadzono projekt obejmujący 19% wszystkich mieszkańców tego kraju, polegający na przeprowadzeniu u nich dokładnego badania fizykalnego skóry pod kątem obecności nowotworów skóry. U 30% osób rozpoznano wówczas wiele zmian nowotworowych, natomiast w analizie po 5 latach od zakończenia badania stwierdzono istotne zmniejszenie zachorowań na czerniaka, co jednoznacznie wskazuje na celowość prowadzenia badań skriningowych [62].

RYZIKO ROZWOJU NIEMELANOCYTOWYCH RAKÓW SKÓRY U CHORYCH PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDÓW

Pacjenci po transplantacjach narządów wewnętrznych stanowią szczególną grupę chorych narażonych na rozwój nowotworów skóry. Ryzyko rozwoju u nich AK i SCC jest około 100-krotnie większe niż w populacji kontrolnej, dobranej pod względem wieku i fototypu skóry. Wiąże się to z rodzajem stosowanej immunosupresji, długością leczenia oraz rodzajem przeszczepionego narządu (większe ryzyko po przeszczepieniu serca niż nerki). Obecne dane wskazują, że u tych osób ogniska AK istotnie szybciej ulegają progresji do SCC. U pacjentów po przeszczepieniu nerki wczesna diagnoza zmiany nowotworowej upoważnia nefrologa do ewentualnej zamiany inhibitora kalcyneuryny na inhibitor mTOR, który ma potencjalne działanie przeciwnowotworowe poprzez hamowanie angiogenezy. Ta informacja powinna być powszechnie udostępniona lekarzom dermatologom, gdyż może istotnie wpłynąć na decyzje terapeutyczne. Pacjentom po transplantacjach narządów obligatoryjnie powinno się zalecać regularne, coroczne konsultacje dermatologiczne [63–65].

Pacjenci chorujący na przewlekłą białaczkę limfatyczną bądź chłoniaki również stanowią grupę szczególnie narażoną na rozwój SCC. Przy podejrze-

niu takich zmian należy koniecznie podjąć agresywne leczenie w celu ograniczenia ryzyka powstania przerzutów [66, 67].

RYZIKO ROZWOJU NIEMELANOCYTOWYCH RAKÓW SKÓRY U CHORYCH ZARAŻONYCH HIV

Wraz z wdrożeniem wysoko selektywnej terapii antyretrowirusowej liczba nowotworów u chorych zarażonych wirusem HIV istotnie się zmniejszyła, jednak NMSC stanowią częsty problem w tej grupie pacjentów. Stosunek występowania BCC do SCC wynosi, podobnie jak w populacji ogólnej 6 : 1. Charakterystyczny jest przede wszystkim młodszy wiek chorych, u których powstają zmiany typu NMSC (średnio 44 lata) i duża częstość nawrotów. Dlatego istnieje ogólne przekonanie o konieczności szczególnego kontrolowania tych pacjentów przez dermatologów [68, 69].

RYZIKO ROZWOJU NIEMELANOCYTOWYCH RAKÓW SKÓRY U CHORYCH PRZYJMĄCYCH LEKI FOTOTOKSYCZNE

Duża grupa leków, w tym niektóre preparaty diuretyczne, ma właściwości fototoksyczne. Na podstawie danych uzyskanych z *Danish Cancer Registry* wykazano, że u chorych leczonych amiloridem i hydrochlorotiazidem częściej występują SCC i czerniak, natomiast nie wykazano takiego związku z rozwojem BCC. Stwierdzono też wyraźny związek pomiędzy powstaniem SCC a całkowitą dawką przyjętych diuretyków [70].

W jednym z badań wykazano również związek pomiędzy przyjmowaniem doustnych glikokortykosteroidów a zwiększonym ryzykiem rozwoju SCC [71]. Autorzy rekomendują regularne konsultacje dermatologiczne u pacjentów przyjmujących leki o udowodnionym działaniu fototoksycznym. Czynniki ryzyka rozwoju SCC przedstawiono w tabeli 1.

LECZENIE

Na podstawie danych z piśmiennictwa oraz obserwacji własnych można stwierdzić, że wśród specjalistów dermatologów odnotowuje się trzy różne opcje podejścia do problemu AK. Część dermatologów zaleca obserwację i niepodjęcie leczenia, inni preferują terapię poszczególnych, widocznych klinicznie ognisk AK, typowanych przez lekarza jako zmiany „podwyższonego ryzyka”. Niektórzy lekarze podejmują się leczenia szerszego pola skóry z uszkodzeniami słonecznymi oraz AK, czyli leczenia tzw. obszarów zagrożenia nowotworowego (OZN, ang. *field of cancerisation, field effect*). Tak róż-

nicowane podejście wynika prawdopodobnie z bardzo różnej oceny istotności klinicznej ognisk typu AK oraz ryzyka rozwoju inwazyjnego SCC wiążącego się z tym stanem. Obecnie dostępnych jest wiele opcji leczenia zmian AK [72, 73].

Z dostępnych metod powinno się wybrać najbardziej odpowiednią dla danego pacjenta, uwzględniając następujące czynniki:

- liczbę ognisk AK, zakres pola fotouszkodzenia skóry, czas trwania zmian, lokalizację i kliniczną ewolucję zmian;
- wiek pacjenta, choroby towarzyszące (immunosupresja!), przebyte raki skóry i przewlekłą ekspozycję na ultrafiolet;
- koszty procedury;
- doświadczenie lekarza dysponującego daną techniką i preferencje samego pacjenta.

Lekarz praktyk powinien przy wyborze metody leczenia uwzględnić liczbę ognisk AK oraz współistnienie cech fotouszkodzenia skóry. Niewielka liczba zmian typu AK (poniżej 5 w danej okolicy) przemawia za wyborem metod ograniczonych do miejscowego zniszczenia zmiany lub do obserwacji. Duża liczba ognisk AK oraz współistniejące cechy fotouszkodzenia skóry przesuwają AK do grupy wysokiego ryzyka rozwoju SCC i do całkowicie odmiennych modeli terapeutycznych. Osoby z immunosupresją powinny być kwalifikowane do tej samej grupy pacjentów, niezależnie od liczby AK i stopnia fotouszkodzenia skóry.

Obszar zagrożenia nowotworowego

Koncepcja leczenia OZN nie jest nowa. Powstała w latach 50. ubiegłego wieku i wynikała z obserwacji, że w marginesach usuwanych raków płaskonabłonkowych znajduje się obszar mniej lub bardziej wyraźnych cech dysplazji nabłonka. Hipoteza ta była oparta na klasycznych cechach histopatologicznych. Obszary zagrożenia nowotworowego skóry to obszary fotokancerogenezy cechujące się widocznymi, subklinicznymi i całkowicie morfologicznie niezmiennymi polami w naskórku przewlekle uszkodzonym przez UVR. Obecnie uważa się, że w keratynocytach w obrębie OZN występują zmiany genetyczne zwiększające potencjał rozwoju zmian nowotworowych [74–78].

Właściwe rozpoznanie i leczenie AK wraz z całym OZN zyskuje w ostatnich latach na znaczeniu. Fundamentalne znaczenie ma fakt, że widoczne klinicznie AK i subkliniczne ogniska AK mogą ewoluować do inwazyjnego raka. Subkliniczne AK mogą z kolei powstawać w krótkim czasie z całkowicie „normalnych” morfologicznie keratynocytów. W ten sposób postrzegamy chorobę jako proces dynamiczny i staramy się przesunąć nasze postępowanie w kierunku profilaktyki, a nie leczenia.

Tabela I. Czynniki ryzyka rozwoju SCC powstającego z ogniska rogowacenia słonecznego

| |
|---|
| Obraz kliniczny |
| • zmiana hiperkeratotyczna |
| • stan zapalny |
| • krwawienie |
| • duża średnica |
| • owrzodzenie |
| • naciek |
| • przebarwienie |
| • nagła zmiana w wyglądzie zmiany |
| • liczne zmiany |
| Nasilone postłoneczne uszkodzenie skóry |
| Lokalizacja |
| • czerwień wargowa |
| • małżowina uszna |
| • kończyny dolne |
| Leki, choroby |
| • leki immunosupresyjne |
| • leki fototoksyczne |
| • chłoniaki |
| • białaczki |

Leczenie

Z dostępnych opcji leczenia AK niskiego ryzyka rozwoju SCC najczęściej stosowana jest **kriodestrukcja (krioterapia)**, często uważana za metodę z wyboru mimo braku jej standaryzacji. Jest to metoda prosta, tania, szybka i efektywna, której skuteczność w leczeniu poszczególnych ognisk wynosi 65–75% [79, 80]. Kriodestrukcję stosuje się w celu usunięcia pojedynczych ognisk AK [81, 82].

Objawy uboczne, takie jak ból, ryzyko pigmentacji, złuszczenie, mogą zniechęcać lekarza i pacjenta do jej stosowania. Krioterapia jest najczęściej stosowaną w Polsce metodą leczenia AK. Wydaje się, że jest także zaakceptowana w międzynarodowych kręgach dermatologów. Z niektórych badań wręcz wynika, że jest ona metodą pierwszego wyboru. Kriodestrukcję można stosować zarówno metodą kontaktową, jak i natryskową, z tym że w terapii AK metoda natryskowa wydaje się przydatniejsza [83–86].

Pierwsze retrospektywne badania wskazywały na skuteczność krioterapii w prawie 99% przypadków [87], ale aktualne badania znacznie skorygowały ten pogląd. Efektywność wiąże się nie tylko ze stanem klinicznym, lecz także z właściwą techniką wykony-

wania zabiegu, zwłaszcza z czasem mrożenia (ang. *freeze time*). Efekty kosmetyczne leczenia nie zawsze są zadowalające i niekiedy są gorsze w porównaniu z np. metodą fotodynamiczną. Krioterapia może być stosowana również w skojarzeniu z innymi metodami leczenia, np. z miejscowo aplikowanym 5-fluorouracylem. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami piśmiennictwa krioterapia ma 2. poziom ewidencji (2++) i stopień rekomendacji B.

Lasery ablacyjne, zwłaszcza laser CO₂ i erbowo-jagowy, mogą być stosowane do leczenia izolowanych zmian AK, jednak ostateczny efekt zależy w dużej mierze od znajomości techniki wykonywania zabiegu. Należy także pamiętać o relatywnie wysokich kosztach tej terapii.

Do innych metod destrukcyjnych wykorzystywanych w leczeniu AK należy **łyżeczowanie** oraz **elektrokoagulacja**. Obie metody są efektywne i tanie, ale wymagają znieczulenia miejscowego i skutkują dużym odsetkiem powstania blizn i depigmentacji [88, 89].

Obecnie uważa się, że stosowanie laserów ablacyjnych (CO₂ i erbowo-jagowy), łyżeczowania i elektrokoagulacji nie ma przewagi terapeutycznej nad krioterapią, natomiast metody te są droższe, wymagają większego doświadczenia oraz znieczulenia miejscowego [90–92].

Leczenie obszaru zagrożenia nowotworowego

Koncepcja terapii OZN opiera się na usuwaniu zmian widocznych i wyczuwalnych oraz ognisk subklinicznych w obrębie pola skóry uszkodzonej UVR, która charakteryzuje się dużym prawdopodobieństwem rozwoju AK i SCC [93–96].

Potencjalnymi kandydatami do stosowania tej terapii są pacjenci z nowo rozpoznawanymi zmianami oraz osoby z nawrotami choroby. Leczenie całego obszaru nie tylko usuwa efektywnie widoczne zmiany, lecz także redukuje ryzyko pojawiania się nowych zmian oraz SCC.

W terapii OZN znajdują zastosowanie: 5-fluorouracyl, miejscowe modyfikatory odpowiedzi immunologicznej, terapia fotodynamiczna (ang. *photodynamic therapy* – PDT), pilingi chemiczne, mebutynian ingenolu, diklofenak oraz tretynoina. W wielu badaniach potwierdzono dużą skuteczność i bezpieczeństwo tych metod terapeutycznych. Schematy terapeutyczne są długie i u części pacjentów obserwuje się miejscowe reakcje zapalne, które przez część chorych nie są akceptowane i dlatego niektórzy lekarze skracają terapię, co z kolei może zwiększać prawdopodobieństwo nawrotów.

Terapia fotodynamiczna charakteryzuje się dużą skutecznością i bardzo dobrymi efektami klinicznymi już po 1–2 zabiegach. Ograniczeniem tej metody jest wysoki koszt oraz bolesność. Terapia ta opiera

się na selektywnym wychwycie przez komórki nowotworowe substancji fotouczulającej na działanie światła o ściśle określonej długości fali. Najistotniejszym faktem jest kumulacja fotosensybilizatora w znacznie większych stężeniach w komórkach patologicznych niż w prawidłowych keratynocytach. Barwnik pochłania następnie promieniowanie elektromagnetyczne, co prowadzi do powstawania wolnych rodników tlenowych, anionorodnika ponadtlenkowego oraz rodnika wodorotlenkowego. Cząsteczki te powodują trwałe uszkodzenie białek, DNA oraz fosfolipidów. Dodatkowo dochodzi do inicjacji kaskady reakcji immunologicznych i niszczenia komórek neoplazmatycznych w naskórku. Prezentowana w piśmiennictwie skuteczność PDT, zarówno bezpośrednia, jak i długoterminowa, jest duża i wynosi 75–92% przy leczeniu jednorazowym lub po dwóch sesjach [97–100].

Pilingi średnio głębokie i dermabrazja są często stosowane w praktyce dermatologicznej, ale wiążą się z możliwością krwawienia oraz rozwoju zakażeń bakteryjnych i wirusowych, a także z wyższym odsetkiem nawrotów [101].

5-fluorouracyl (5FU) jest środkiem chemoterapeutycznym do stosowania miejscowego, który hamuje syntezę DNA oraz zmienia funkcję RNA. Zazwyczaj aplikowany jest w stężeniu 5%, ale jest również dostępny w mniejszych stężeniach. W konsensusie opublikowanym w 2007 roku sugeruje się stosowanie tego leku 2 razy dziennie przez 6 tygodni, co zapewnia duży odsetek wyleczeń (60–70%). Według niektórych autorów skuteczność 5FU jest niższa, rzędu 55%. Główną wadą leczenia 5FU jest długi czas stosowania oraz objawy towarzyszące terapii, takie jak świąd, rumień, ból, owrzodzenia, nadżerki, wtórne infekcje i depigmentacja. Ekspozycja na UVR również nasila te reakcje, dlatego konieczne jest równoczesne stosowanie fotoprotekcji [102]. Próbowano również połączyć 0,5% 5FU z 10-procentowym kwasem salicylowym w celu zwiększenia efektywności i zmniejszenia objawów ubocznych. Aby stwierdzić skuteczność tej metody terapeutycznej, potrzebne są dalsze badania. Zgodnie z *British Association of Dermatologist Therapy Guidelines* 5FU ma poziom rekomendacji A, a stopień ewidencji – I. Połączenie 5FU z tretynoiną zwiększało efektywność leczenia AK [103, 104].

Imikwimod jest organicznym związkem chemicznym modulującym odpowiedź immunologiczną przez pobudzenie monocytów i makrofagów. Aktywacja tych komórek odbywa się poprzez receptor TLR-7. Wykazano udział zaktywowanych receptorów TLR w działaniu przeciwnowotworowym i przeciwwirusowym. Przeciwnowotworowy mechanizm działania imikwimodu opiera się na zwiększaniu odpowiedzi komórkowej w prezenta-

cji antygenów komórkom T oraz na jego właściwościach stymulacji wydzielania cytokin prozapalnych: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α i IFN- γ . Nowe badania doświadczalne wskazują, że działanie przeciwnowotworowe imikwimodu utrzymuje się długotrwale po leczeniu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są nadmierne reakcje zapalne skóry [105, 106].

Imikwimod był dotychczas dostępny jako krem w stężeniu 5%. Randomizowane badania wskazują na jego 45–84-procentową skuteczność przy schemacie leczenia 2–3 razy w tygodniu przez 16 tygodni. Obecnie wprowadzany jest produkt o stężeniu 3,75%. Mniejsze stężenie zastosowano w celu umożliwienia leczenia większych obszarów skóry w krótszym czasie. Według Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego imikwimod ma poziom rekomendacji B, a stopień ewidencji – I.

W drugiej fazie badań klinicznych znajduje się **resikwimod**, który jest nowym immunomodulatorem miejscowym działającym jako agonista więcej niż jednego receptora TLR. Z tego powodu odpowiedź komórek dendrytycznych jest większa, silniejsze jest również wydzielanie IL-12 i INF- α . Preparat jest stosowany 3 razy w tygodniu przez 4 tygodnie na obszar 25 cm². Brakuje jeszcze pewnych danych o jego skuteczności.

Mebutynian ingenolu jest lekiem pochodzenia roślinnego od niedawna stosowanym z powodzeniem w leczeniu AK. Mechanizm jego działania jest złożony. Powoduje on bezpośrednią martwicę komórek przez zniszczenie integralności błon mitochondrialnych oraz indukuje powstanie nacieku zapalnego złożonego z neutrofilów i limfocytów oraz zwiększoną produkcję cytokin prozapalnych. Lek stosowany jest w stężeniach 0,015% (twarz i owłosiona skóra głowy) oraz 0,05% (tułów i kończyny). Leczenie trwa 3 lub 2 dni. Ingenol indukuje miejscowe odczyny zapalne, maksymalne w 4. dobie, które zmniejszają się, ustępując definitywnie po 14 dniach. Dwa badania randomizowane wskazują na dużą skuteczność ingenolu po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a jego efektywność jest wyższa niż imikwimodu. Lek nie znajduje się jeszcze w zaleceniach terapeutycznych większości towarzystw dermatologicznych, ale z dotychczasowych doświadczeń wynika, że jest konkurencyjnym preparatem dla innych miejscowych immunomodulatorów [107, 108].

Diklofenak jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym. Jego działanie polega na hamowaniu cyklooksygenazy 2, której nadekspresję obserwuje się w wielu guzach nowotworowych. Poza właściwościami przeciwzapalnymi diklofenak może hamować proliferację komórek nowotworowych poprzez indukcję apoptozy drogą aktywacji bcl-2 oraz kaspazy 8. Miejscowe stosowanie diklofenaku powoduje powstanie zmian zapalnych skóry o charakterze

kontaktowym oraz nadżerki. Odczyny miejscowe występują później niż w przypadkach 5FU lub imikwimodu oraz są mniej nasilone. Diklofenak jest stosowany jako 3% żel zawieszony w kwasie hialuronowym. Aplikowany jest 2 razy dziennie przez 60–90 dni, ze skutecznością rzędu 70%. Stopień rekomendacji jest analogiczny jak dla imikwimodu [109–112].

Tretynoinę stosowaną miejscowo wykorzystuje się powszechnie w celu poprawy zmian powstających w procesie fotostarzenia się skóry. Zastosowanie jej w OZN jest kontrowersyjne. Nieliczne próby wykazały skuteczność rzędu 35–55% po wielomiesięcznym leczeniu, jednak według ekspertów tretynoina jest substancją wskazaną bardziej w leczeniu uszkodzeń posłonecznych niż w terapii AK. Tretynoina może być stosowana w skojarzeniu z innymi metodami leczenia. Wydaje się, że może ona zwiększać ich skuteczność [113].

Przedstawione różnorodne, wynikające jednak ze wspólnej koncepcji OZN, programy lecznicze dostosowane do mało zaawansowanych, ale potencjalnie wielogniskowych raków skóry, odzwierciedlają zarówno terapeutyczne, jak i profilaktyczne spojrzenie na proces nowotworzenia w naskórku. Należy oczekiwać coraz szerszego ich stosowania w praktyce dermatologicznej.

FOTOOCHRONA

Warunkiem bezwzględnie koniecznym do ograniczenia rozwoju zmian nowotworowych skóry, w tym AK, jest szerzenie wiedzy na temat prawidłowej fotoprotekcji. W badaniach wykazano, że regularna aplikacja kremów ochronnych z filtrami dotyczy przede wszystkim dzieci w wieku od 6. miesiąca do 11. roku życia, natomiast u nastolatków i dorosłych ich zużycie dramatycznie się zmniejsza [114, 115], dlatego w wielu krajach, szczególnie w Stanach Zjednoczonych i Australii, prowadzone są ogólnokrajowe kampanie w szkołach podstawowych i średnich mające na celu wyjaśnienie celowości stosowania fotoprotekcji [116–118].

Z raportu *The Cancer Trends Progress Report – 2009/2010 Update* jednoznacznie wynika, że kampanie edukacyjne prowadzone do tej pory nie przynoszą całkowicie zadowalających rezultatów. Co prawda liczba osób stosujących przynajmniej jeden element fotoprotekcji (odzież ochronna, kremy z filtrami, unikanie ekspozycji na UVR) w 2008 roku była wyższa (58%) niż w 1992 roku (54%), ale różnica ta nie jest wystarczająca, aby w przyszłości istotnie zmniejszyć ryzyko rozwoju ognisk AK lub innych nowotworów skóry. Wyniki te powinny nas skłonić do prowadzenia podobnych kampanii w Polsce, ze szczególnym uwzględnieniem w nich lekarzy innych niż dermatologia specjalności medycznych.

Regularne i prawidłowe stosowanie kremów ochronnych z filtrami UVA/UVB zmniejsza ryzyko rozwoju AK i NMSC [119, 120]. Jak wykazano w badaniach *in vitro* i *in vivo*, stosowanie preparatów ochronnych o wskaźniku SPF > 15 może hamować powstawanie dimerów tyminowych, co w konsekwencji stanowi ochronę przed powstaniem mutacji i nowotworów skóry. Dodatkowo wykazano, że kremy ochronne mające filtry pochłaniające szerokie pasmo UVA uniemożliwiają uszkodzenie DNA pod wpływem reaktywnych form tlenu, inaktywację białka p53 oraz zapobiegają rozwojowi stanu miejscowej immunosupresji powstającej w skórze pod wpływem ekspozycji na UVR [121–124].

Bardzo ciekawe wyniki dotyczące korzystnych efektów działania kremów ochronnych z filtrami uzyskali badacze niemieccy. Podjęli oni próbę oceny wpływu regularnego stosowania filtrów przeciwsłonecznych na rozwój AK, SCC i BCC u chorych po transplantacji narządów. Badaniem objęto 120 chorych, u 60 stosowano krem o szerokim spektrum działania UVB i UVA o SPF 50+, aplikowany codziennie przez 24 miesiące. Wykazano, że w grupie stosującej filtry powstało w ciągu 2 lat istotnie mniej ognisk AK, u żadnego chorego nie rozpoznano SCC (8 w grupie niestosującej fotoochrony), a u 2 stwierdzono BCC (*vs* 9 przypadków). Świadczy to jednoznacznie, że regularna aplikacja kremów ochronnych stanowi wystarczającą protekcję przed rozwojem zmian o charakterze AK i SCC [125].

PODSUMOWANIE

Rogowacenie słoneczne stanowi coraz większy problem w codziennej praktyce dermatologicznej. Zmiana koncepcji postrzegania AK jako przede wszystkim ognisk mogących stanowić punkt wyjścia nowotworów skóry powinna skłonić dermatologów do holistycznego podejścia do problemu, stosowania odpowiedniego leczenia z uwzględnieniem OZN oraz przede wszystkim szerzenia profilaktyki.

Piśmiennictwo

1. **Harvey I., Frankel S., Marks R., Shalom D., Nolan-Farrell M.:** Non-melanoma skin cancer and solar keratoses, I: methods and descriptive results of the South Wales skin cancer study. *Br J Cancer* 1996, 74, 1302-1307.
2. **Rosen T., Leibold M.G.:** Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol* 2013, 68, S2-S9.
3. **Harvey I., Frankel S., Marks R., Shalom D., Nolan-Farrell M.:** Non-melanoma skin cancer and solar keratoses, II: analytical results of the South Wales skin cancer study. *Br J Cancer* 1996, 74, 1308-1312.
4. **Holmes C., Foley P., Freeman M., Chong A.H.:** Solar keratosis: epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. *Australas J Dermatol* 2007, 48, 67-74.
5. **Frost C., Williams G., Green A.:** High incidence and regression rates of solar keratoses in a Queensland community. *J Invest Dermatol* 2000, 115, 273-277.
6. **Memon A.A., Tomenson J.A., Bothwell J., Friedmann P.S.:** Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 2000, 142, 1154-1159.
7. **Zagula-Mally Z.W., Rosenberg E.W., Kashgarian M.:** Frequency of skin cancer and solar keratoses in a rural southern county as determined by population sampling. *Cancer* 1974, 34, 345-349.
8. **Vitasa B.C., Taylor H.R., Strickland P.T., Rosenthal F.S., West S., Abbey H. i inni:** Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. *Cancer* 1990, 65, 2811-2817.
9. **Gupta A.K., Cooper E.A., Feldman S.R., Fleischer A.B. Jr.:** A survey of office visits for actinic keratosis as reported by NAMCS, 1990-1999: national ambulatory medical care survey. *Cutis* 2002, 70, 8-13.
10. **Warino L., Tusa M., Camacho F., Teuschler H., Fleischer A.B. Jr, Feldman S.R.:** Frequency and cost of actinic keratosis treatment. *Dermatol Surg* 2006, 32, 1045-1049.
11. **Society for Investigative Dermatology, American Academy of Dermatology Association:** The burden of skin diseases, 2005. Available from: URL: http://www.lewin.com/;/media/lewin/site_sections/publications/april2005skindisease.pdf. (dostęp: 14 sierpnia 2012).
12. **Halpern A.C., Hanson L.J.:** Awareness of, knowledge of and attitudes to nonmelanoma skin cancer (NMSC) and actinic keratosis (AK) among physicians. *Int J Dermatol* 2004, 43, 638-642.
13. **Naldi L., Chatenoud L., Piccitto R., Colombo P., Placchisi E.B., La Vecchia C.:** Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: results from the prevalence of actinic keratoses Italian study, 2003-2004. *Arch Dermatol* 2006, 142, 722-726.
14. **MacKie R.M.:** Awareness, knowledge and attitudes to basal cell carcinoma and actinic keratoses among the general public within Europe. *J EADV* 2004, 18, 552-555.
15. **Halpern A.C., Kopp L.J.:** Awareness, knowledge and attitudes to non-melanoma skin cancer and actinic keratosis among the general public. *Int J Dermatol* 2005, 44, 107-110.
16. **Alam M., Goldberg L.H., Silapunt S., Gardner E.S., Strom S.S., Rademaker A.W. i inni:** Delayed treatment and continued growth of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2011, 64, 839-848.
17. **Renzi C., Mastroeni S., Mannoaranparampil T.J., Passarelli F., Caggiati A., Potenza C. i inni:** Delay in diagnosis and treatment of squamous cell carcinoma of the skin. *Acta Derm Venereol* 2010, 90, 595-601.
18. **Simon J.C.:** Ultraviolet B radiation converts Langerhans cells from immunogenic to tolerogenic antigen-presenting cells. Induction of specific clonal anergy in CD4 T helper 1 cells. *J Immunol* 1991, 146, 485-491.
19. **Yoshikawa T.:** Susceptibility to effects of UVB radiation on induction of contact hypersensitivity as a risk factor for skin cancer in humans. *J Invest Dermatol* 1990, 95, 530-536.
20. **Mortier L., Marchetti P., Delaporte E., de Martin L.E., Thomas P., Piette F. i inni:** Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma of the skin correlates with deletion of the 9p21 region encoding the p16(INK4a) tumor suppressor. *Cancer Lett* 2002, 176, 205-214.
21. **Kanellou P., Zaravinos A., Zioga M., Stratigos A., Baritaki S., Soufla G. i inni:** Genomic instability, mutations and expression analysis of the tumour suppressor genes p14(ARF), p15(INK4b), p16(INK4a) and p53 in actinic keratosis. *Cancer Lett* 2008, 264, 145-161.

22. Timares L., Katiyar S.K., Elmets C.A.: DNA damage, apoptosis and Langerhans cells – activators of UV-induced immune tolerance. *Photochem Photobiol* 2008, 84, 422-436.
23. Berman B., Cockerell C.J.: Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol* 2010, 68 (Suppl 1), S10-S19.
24. Brash D.E., Ziegler A., Jonason A.S., Simon J.A., Kunala S., Leffell D.J.: Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumour promotion. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996, 1, 136-142.
25. Jiang W., Ananthaswamy H.N., Muller H.K., Kripke M.L.: p53 protects against skin cancer induction by UV-B radiation. *Oncogene* 1999, 18, 4247-4253.
26. Wang L., Eng W., Cockerell C.J.: Effects of ultraviolet irradiation on inflammation in the skin. *Adv Dermatol* 2002, 18, 247-286.
27. Berman B., Cockerell C.J.: Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol* 2013, 68 (Suppl 1), S10-S19.
28. Lebowohl M.G., Rosen T., Stockfleth E.: The role of human papillomavirus in common skin conditions: current viewpoints and therapeutic options. *Cutis* 2010, 86 (Suppl), 1-11.
29. Jackson S., Harwood C., Thomas M., Banks L., Storey A.: Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev* 2000, 14, 3065-3073.
30. Criscione V.D., Weinstock M.A., Naylor M.F., Luque C., Eide M.J., Bingham S.F.: Actinic keratoses: natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs topical tretinoin chemoprevention trial. *Cancer* 2009, 115, 2523-2530.
31. Rossi R., Mori M., Lotti T.: Actinic keratosis. *Int J Dermatol* 2007, 46, 895-904.
32. Quatresooz P., Pierard-Franchimont P., Paquet P., Hubert P., Delvenne P., Pierard G.E.: Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Eur J Dermatol* 2008, 18, 6-10.
33. Harvey I., Frankel S., Marks R., Shalom D., Nolan-Farrell M.: Non-melanoma skin cancer and solar keratoses, II: analytical results of the South Wales skin cancer study. *Br J Cancer* 1996, 74, 1308-1312.
34. Quaedvlieg P.J., Tirsi E., Thissen M.R., Krekels G.A.: Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol* 2006, 16, 335-339.
35. Cook B.A., Gravely A.A., Nelson D.B., Warshaw E.M.: Is tenderness a reliable predictor for differentiating squamous cell carcinomas from actinic keratoses? *J Am Acad Dermatol* 2011, 65, 211-212.
36. Berman B., Cockerell C.J.: Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol* 2013, 68 (Suppl 1), S10-S19.
37. Roewert-Huber J., Stockfleth E., Kerl H.: Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis – an update. *Br J Dermatol* 2007, 157 (Suppl 2), 18-20.
38. Yantsos V.A., Conrad N., Zabawski E., Cockerell C.J.: Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. *Semin Cutan Med Surg* 1999, 18, 3-14.
39. Cockerell C.J., Wharton J.R.: New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol* 2005, 4, 462-467.
40. Oppel T., Korting H.C.: Actinic keratosis: the key event in the evolution from photoaged skin to squamous cell carcinoma: therapy based on pathogenetic and clinical aspects. *Skin Pharmacol Physiol* 2004, 17, 67-76.
41. Brougham N.D., Dennett E.R., Cameron R., Tan S.T.: The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol* 2012, 106, 811-815.
42. Marks R., Foley P., Goodman G., Hage B.H., Selwood T.S.: Spontaneous clearance of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol* 1986, 115, 649-655.
43. Frost C., Williams G., Green A.: High incidence and regression rates of solar keratoses in a Queensland community. *J Invest Dermatol* 2000, 115, 273-277.
44. Marks R., Rennie G., Selwood T.S.: Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988, 1, 795-797.
45. Glogau R.G.: The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000, 42, 23-24.
46. Ratushny V., Gober M.D., Hick R., Ridky T.W., Seykora J.T.: From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modelling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest* 2012, 122, 464-472.
47. Dodson J.M., DeSpain J., Hewett J.E., Clark D.P.: Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment: a patient-oriented perspective. *Arch Dermatol* 1991, 127, 1029-1031.
48. Czarnecki D., Meehan C.J., Bruce F., Culjak G.: The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses. *J Cutan Med Surg* 2002, 6, 207-209.
49. Mittelbronn M.A., Mullins D.L., Ramos-Caro F.A., Flowers F.P.: Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1998, 37, 677-681.
50. Marks R., Rennie G., Selwood T.: The relationship of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas to solar keratoses. *Arch Dermatol* 1988, 124, 1039-1042.
51. Fuchs A., Marmur E.: The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007, 33, 1099-1101.
52. Brougham N.D., Dennett E.R., Cameron R., Tan S.T.: The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol* 2012, 106, 811-815.
53. Brantsch K.D., Meisner C., Schonfisch B., Trilling B., Wehner-Caroli J., Röcken M. i inni: Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008, 9, 713-720.
54. Mourouzis C., Boynton A., Grant J., Umar T., Wilson A., Macpherson D. i inni: Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis: UK experience. *J Craniomaxillofac Surg* 2009, 37, 443-447.
55. Schmults C.D., Karia P.S., Carter J.B., Han J., Qureshi A.A.: Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single institution cohort study. *JAMA Dermatol* 2013, 149, 541-547.
56. Green A., Battistutta D.: Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer* 1990, 46, 356-361.
57. Stockfleth E., Kerl H.: Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006, 16, 599-606.
58. Chen G.J., Feldman S.R., Williford P.M., Hester E.J., Kiang S.H., Gill I. i inni: Clinical diagnosis of actinic keratosis identifies an elderly population at high risk of developing skin cancer. *Dermatol Surg* 2005, 31, 43-45.
59. Rigel D.S., Gold L.F.S.: The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013, 68 (Suppl 1), S1.
60. Smith R.A., Cokkinides V., Brooks D., Saslow D., Shah M., Brawley O.W.: Cancer screening in the United States, 2011: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2011, 61, 8-30.
61. Breitbart E.W., Waldmann A., Nolte S., Capellaro M., Greinert R., Volkmer B. i inni: Systematic skin cancer screening

- ening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol* 2012, 66, 201-211.
62. **O'Reilly Zwald F., Brown M.:** Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management. Part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65, 253-261.
 63. **O'Reilly Zwald F., Brown M.:** Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management. Part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65, 263-279.
 64. **Robinson J.K., Turrisi R., Mallett K.A., Stapleton J., Boone S.L., Kim N. i inni:** Efficacy of an educational intervention with kidney transplant recipients to promote skin self-examination for squamous cell carcinoma detection. *Arch Dermatol* 2011, 147, 689-695.
 65. **Jensen A.O., Olesen A.B., Dethlefsen C., Sorensen H.T., Karagas M.R.:** Chronic diseases requiring hospitalization and risk of non-melanoma skin cancer in a population based study from Denmark. *J Invest Dermatol* 2008, 128, 926-931.
 66. **Mehrany K., Weenig R.H., Pittelkow M.R., Roenigk R.K., Otley C.C.:** High recurrence rates of squamous cell carcinoma after Mohs' surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Dermatol Surg* 2005, 31, 38-42.
 67. **Crum-Cianflone N., Hullsiek K.H., Marconi V., Weintrob A., Ganesan A., Barthel R.V. i inni:** Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS* 2009, 23, 41-50.
 68. **Crum-Cianflone N., Hullsiek K.H., Satter E., Marconi V., Weintrob A., Ganesan A. i inni:** Cutaneous malignancies among HIV-infected persons. *Arch Intern Med* 2009, 169, 1130-1138.
 69. **Jensen A.O., Thomsen H.F., Engebjerg M.C., Olesen A.B., Sorensen H.T., Karagas M.R.:** Use of photosensitizing diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2008, 99, 1522-1528.
 70. **Karagas M.R., Cushing G.L. Jr, Greenberg E.R., Mott L.A., Spencer S.K., Nierenberg D.W.:** Non-melanoma skin cancers and glucocorticoid therapy. *Br J Cancer* 2001, 85, 683-686.
 71. **Harvey I., Frankel S., Marks R., Shalom D., Nolan-Farrell M.:** Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. 1. Methods and descriptive results of the South Wales skin cancer study. *Br J Cancer* 1996, 74, 1302-1307.
 72. **Callen J.P., Bickers D.R., Moy R.L.:** Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36, 650-653.
 73. **Slaughter D.P., Southwick H.W., Smejkal W.:** Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953, 6, 963-968.
 74. **Torezan L.A., Festa-Neto C.:** Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 2013, 88, 775-786.
 75. **Dakubo G.D., Jakupciak J.P., Birch-Machin M.A., Ryan L., Parr R.L.:** Clinical implications and utility of field cancerization. *Cancer Cell Int* 2007, 7, 2.
 76. **Chai H., Brown R.E.:** Field effect in cancer-an update. *Ann Clin Lab Sci* 2009, 39, 331-337.
 77. **Braakhuis B.J., Tabor M.P., Kummer J.A., Leemans C.R., Brakenhoff R.H.:** A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003, 63, 1727-1730.
 78. **Dodson J.M., DeSpain J., Hewett J.E., Clark D.P.:** Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. *Arch Dermatol* 1991, 127, 1029-1031.
 79. **Swinehart J.M.:** Salicylic acid ointment peeling of the hands and forearms. Effective nonsurgical removal of pigmented lesions and actinic damage. *J Dermatol Surg Oncol* 1992, 18, 495-498.
 80. **Stockfleth E., Christophers E., Benninghoff B., Sterry W.:** Low incidence of new actinic keratoses after topical 5% imiquimod cream treatment: a long-term follow-up study. *Arch Dermatol* 2004, 140, 1542.
 81. **Glogau R.G.:** The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000, 42, 23-24.
 82. **Andrews M.D.:** Cryosurgery for common skin conditions. *Am Fam Physician* 2004, 69, 2365-2372.
 83. **Feldman S.R., Fleischer A.B. Jr, Williford P.M., Jorizzo J.L.:** Destructive procedures are the standard of care for treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40, 43-47.
 84. **Gupta A.K., Cooper E.A., Feldman S.R., Fleischer A.B. Jr:** A survey of office visits for actinic keratosis as reported by NAMCS, 1990-1999. *National Ambulatory Medical Care Survey. Cutis* 2002, 70 (Suppl 2), 8-13.
 85. **Nashan D., Meiss F., Müller M.:** Therapeutic strategies for actinic keratoses: a systematic review. *Eur J Dermatol* 2013, 23, 14-32.
 86. **Rivers J.K., Arlette J., Shear N., Guenther L., Carey W., Poulin Y.:** Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol* 2002, 146, 94-100.
 87. **Dodson J.M., DeSpain J., Hewett J.E., Clark D.P.:** Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. *Arch Dermatol* 1991, 127, 1029-1031.
 88. **Thompson S.C., Jolley D., Marks R.:** Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993, 329, 1147-1151.
 89. **Salasche S.J., Levine N., Morrison L.:** Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: an open-label trial. *J Am Acad Dermatol* 2002, 47, 571-577.
 90. **Szeimies R.M., Karrer S., Radakovic-Fijan S., Tanew A., Calzavara-Pinton P.G., Zane C. i inni:** Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002, 47, 258-262.
 91. **Freeman M., Vinciullo C., Francis D., Spelman L., Nguyen R., Fergin P. i inni:** A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *Dermatol Treat* 2003, 14, 99-106.
 92. **Dodson J.M., DeSpain J., Hewett J.E., Clark D.P.:** Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. *Arch Dermatol* 1991, 127, 1029-1031.
 93. **Darlington S., Williams G., Neale R., Frost C., Green A.:** A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol* 2003, 139, 451-455.
 94. **Eaglstain W.H., Weinstein G.D., Frost P.:** Fluorouracil: mechanism of action in human skin and actinic keratoses. *Arch Dermatol* 1970, 101, 132-139.
 95. **Krawczyk-Kupka A., Sieroń A., Namysłowski G., Misiołek M., Adamek M., Latos W.:** Zastosowanie diagnostyki i terapii fotodynamicznej w stanach przednowotworowych jamy ustnej oraz w rakach głowy i szyi. *Alergoprofil* 2006, 1, 35-39.
 96. **Siemiątkowski M.:** Terapia fotodynamiczna. Wybrane możliwości zastosowania w stomatologii. *Przegl Stomatol* 2010, 3, 30-32.
 97. **Freeman M., Vinciullo C., Francis D., Spelman L., Nguyen R., Fergin P.:** A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *Dermatol Treat* 2003, 14, 99-106.

98. **Morton C.A., Brown S.B., Collins S., Ibbotson S., Jenkinson H., Kurwa H i inni:** Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002, 146, 552-567.
99. **Pariser D.M., Lowe N.J., Stewart D.M., Jarratt M.T., Lucky A.W., Pariser R.J. i inni:** Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003, 48, 227-232.
100. **Thompson S.C., Jolley D., Marks R.:** Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993, 329, 1147-1151.
101. **de Berker D., McGregor J.M., Hughes B.R.:** British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007, 156, 222-230.
102. **Stockfleth E., Ferrandiz C., Grob J.J., Leigh I., Pehamberger H., Kerl H. i inni:** Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008, 18, 651-659.
103. **Desai T., Chen C.L., Desai A., Kirby W.:** Basic pharmacology of topical imiquimod, 5-fluorouracil and diclofenac for the dermatologic surgeon. *Dermatol Surg* 2012, 38, 97-103.
104. **Schon M.P., Schon M.:** TLR7 and TLR8 as target in cancer therapy. *Oncogene* 2008, 27, 190-199.
105. **Grossberg A.L., Gaspari A.A.:** Topical antineoplastic agents in the treatment of mucocutaneous diseases. *Curr Probl Dermatol* 2011, 40, 71-82.
106. **Lebwohl M., Swanson N., Anderson L.L., Melgaard A., Xu Z., Berman B.:** Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012, 366, 1010-1019.
107. **Lebwohl M., Shumack S., Stein Gold L., Melgaard A., Larsson T., Tyring S.K.:** Long-term follow-up study of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratoses. *JAMA Dermatol* 2013, 149, 666-670.
108. **Desai T., Chen C.L., Desai A., Kirby W.:** Basic pharmacology of topical imiquimod, 5-fluorouracil and diclofenac for the dermatologic surgeon. *Dermatol Surg* 2012, 38, 97-103.
109. **Fecker L.F., Stockfleth E., Nindl I., Ulrich C., Forscher T., Eberle J.:** The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) *Br J Dermatol* 2007, 156, 25-33.
110. **Włodarkiewicz A., Michajłowski L., Sobjanek M., Chomik P., Michcik A., Michajłowski D.:** Aktualne miejsce metod chirurgicznych i niechirurgicznych w leczeniu raków skóry. *Przegl Dermatol* 2012, 99, 112-119.
111. **Tesai T., Chen C.L., Desai A., Kirby W.:** Basic pharmacology of topical imiquimod, 5-fluorouracil and diclofenac for the dermatologic surgeon. *Dermatol Surg* 2012, 38, 97-103.
112. **Thompson S.C., Jolley D., Marks R.:** Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993, 329, 1147-1151.
113. **Hall H.I., Jorgensen C.M., McDavid K., Kraft J.M., Breslow R.:** Protection from sun exposure in US white children ages 6 months to 11 years. *Public Health Rep* 2001, 116, 353-361.
114. **Coogan P.F., Geller A., Adams M., Benjes L.S., Koh H.K.:** Sun protection practices in preadolescents and adolescents: a school-based survey of almost 25,000 Connecticut schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 2001, 44, 512-519.
115. **Montague M., Borland R., Sinclair C.:** Slip! Slop! Slap! and SunSmart, 1980-2000: skin cancer control and 20 years of population-based campaigning. *Health Educ Behav* 2001, 28, 290-305.
116. **Edlich R.F., Winters K.L., Cox M.J., Becker D.G., Horowitz J.H., Nichter L.S. i inni:** National health strategies to reduce sun exposure in Australia and the United States. *J Long Term Eff Med Implants* 2004, 14, 215-224.
117. **Lin J.S., Eder M., Weinmann S.:** Behavioral counseling to prevent skin cancer: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011, 154, 190-201.
118. **Darlington S., Williams G., Neale R., Frost C., Green A.:** A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol* 2003, 139, 451-455.
119. **Gordon L.G., Scuffham P.A., van der Pols J.C., McBride P., Williams G.M., Green A.C.:** Regular sunscreen use is a cost-effective approach to skin cancer prevention in subtropical settings. *J Invest Dermatol* 2009, 129, 2766-2771.
120. **Séite S., Moyal D., Richard S., de Rigal J., Lévêque J.L., Hourseau C. i inni:** Mexoryl SX: protects against solar-simulated UVR-induced photocarcinogenesis in mice. *Photochem Photobiol* 1996, 64, 688-693.
121. **Fourtanier A., Moyal D., Seité S.:** Sunscreens containing the broad-spectrum UVA absorber, Mexoryl SX, prevent the cutaneous detrimental effects of UV exposure: a review of clinical study results. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008, 24, 164-174.
122. **Seité S., Moyal D., Verdier P.P., Hourseau C., Fourtanier A.:** Accumulated p53 protein and UVA protection level of sunscreens. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000, 16, 3-9.
123. **Moyal D., Fourtanier A.:** Broad-spectrum sunscreens provide better protection from suppression of the elicitation phase delayed-type hypersensitivity response in humans. *J Invest Dermatol* 2000, 117, 1186-1192.
124. **Stern R.S., Weinstein M.C., Baker S.G.:** Risk reduction for non-melanoma skin cancer with childhood sunscreen use. *Arch Dermatol* 1986, 122, 537-545.
125. **Ulrich C., Jürgensen J.S., Degen A., Hackethal M., Ulrich M., Patel M.J. i inni:** Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol* 2009, 161, 78-84.

Otrzymano: 16 IV 2014 r.

Zaakceptowano: 24 IV 2014 r.