



***ŠOLA PREPOZNAVANJA
KOŽNIH ZNAMENJ IN TUMORJEV***

*Hotel Park, Bled
19. in 20. april 2024*

ZBORNİK

ZDRUŽENJE SLOVENSКИH DERMATOVENEROLOGOV

Ljubljana 2024

SEZNAM AVTORJEV:

Ana Benedičič
Oddelek za kožne in spolne bolezni
Splošna bolnišnica Celje

Doc. dr. Nada Kecelj Leskovec
Dermatovenerološka klinika
UKC Ljubljana

Prim. Boris Kralj
Dermatološka Ambulanta Boris Kralj
Ljubljana

Jana Plavc
Zdavnstveni dom Kamnik

Prof. dr. Igor Bartenjev
Dermatologija Bartenjev
Ljubljana

Doc. dr. Mirjam Rogl Butina
Dermatologija Rogl Fabijan
Ljubljana

Doc. dr. Mateja Starbek Zorko
Dermatovenerološka klinika
UKC Ljubljana

Doc. dr. Katarina Trčko
Oddelek za kožne in spolne bolezni
UKC Maribor

Katarina Šmuc Berger
Splošna bolnišnica Izola

Dr. Mojca Bizjak
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo
Golnik

Špela Bačlma Šuler
Dermatovenerološka klinika
UKC Ljubljana

Andreja Pagon
Dermatovenerološka klinika
UKC Ljubljana

Dr. Jana Bremec
Dermatologija Bremec
Ljubljana

Tomi Bremec
Duagnostični center Bled
Bled

Doc. dr. Lili Mervic
Klinika Doktor 24
Ljubljana

Borut Žgavec
Dermatovenerološka klinika
UKC Ljubljana

Prof. dr. Mateja Dolenc-Voljč
Dermatovenerološka klinika
UKC Ljubljana

Svetlana Ponorac
Dermatovenerološka klinika
UKC Ljubljana

Vid Bajuk
Dermatovenerološka klinika
UKC Ljubljana

KAZALO:

Škodljivi učinki UV- sevanja na kožo	8
Najpogostejši nemelanocitni tumorji kože	30
Znamenja, kožni tumorji - sodelovanje družinskega zdravnika in dermatologa	42
Osnove dermoskopije in njen pomen v diagnostiki kožnih tumorjev	50
Benigni melanocitni tumorji kože	62
Najpogostejši tumorji v otroški dobi	74
Tumorji anogenitalnega področja	90
Najpogostejše pigmentne nemelanocitne spremembe	96
Karcinogeneza kožnega raka	106
Prekanceroze v dermatologiji	115
Bazalnocelični karcinom kože	123
Ploščatocelični karcinom kože	130
Melanom	138
Posnemovalci melanoma	145
Najpogostejši limfomi in psevdolimfomi kože	161
Metastatski tumorji kože	175
Paraneoplastični pojavi na koži	181
Zaščita kože pred ultravijoličnim sevanjem	191

PREDGOVOR

Temelj za pravočasno in strokovno ustrezno prepoznavanje kožnega raka predstavlja dobro poznavanje znamenj in tumorjev na koži. Zdravniki specialisti družinske medicine, šolske medicine ter medicine dela, prometa in športa, ki pridejo prvi v stik z bolnikom, imajo pri prepoznavanju kožnih sprememb na koži zelo pomembno vlogo, saj morajo prvi prepoznati sumljive spremembe na koži in nato ustrezno ukrepati.

Na "Šoli prepoznavanja kožnih znamenj in tumorjev" bodo izbrani predavatelji na temelju lastnih izkušenj predstavili obravnavano področje na čim bolj praktičen in uporaben način, kar bo udeležencem omogočilo, da osvojijo čim več osnovnih znanj za prepoznavanje teh sprememb, s katerimi se srečujejo pri svojem vsakodnevnem delu v ambulanti.

Iskreno upamo, da bomo z izobraževanjem in dobrim nadaljnjim sodelovanjem dosegli naše skupne cilje, ki so pravilno in pravočasno prepoznavanje malignih sprememb na koži ter pravočasne napotitve bolnikov na ustrezno zdravljenje. Iz vseh prispevkov smo pripravili monografijo s primerno prirejeno vsebino, ki bo lahko dober priročnik pri vsakdanjem delu v ambulanti.

Jovan Miljković

ŠKODLJIVI UČINKI UV SEVANJA NA KOŽO

Ana Benedičič
Dermatovenerološki oddelek
Splošna bolnišnica Celje

Uvod

Sončno ultravijolično (UV) sevanje, ki doseže površje Zemlje, ima učinke na površini človeka – na koži in očeh ter posredno skozi kožo na celoten organizem s tvorbo vitamina D in vplivi na nekatere druge spojine (npr. serotonin, melatonin, folna kislina, dušikov oksid) ter vplivi na celoten imunski sistem.

Potrjeni negativni učinki sončnih UV sevanj na koži, ki jih želi predstaviti prispevek, so populacijsko pomembni učinki – tj. sončne opekline in zagorelost, razvoj melanocitnih nevusov, fotoimunopresija, razvoj odvisnosti od UV sevanj, fotostaranje ter fotokancerogeneza, tj. indukcija prekancerov (npr. aktinične keratoze) in kožnega raka (npr. bazalnocelični karcinom, ploščatocelični karcinom, melanom). Dodatno je UV sevanje pri posameznikih lahko povezano z razvojem fotoimunoloških bolezni, tj. fotodermatoz (npr. polimorfne svetlobne erupcije, solarna urtikarija), fotoalergijskih in fototoksičnih reakcij, pa tudi poslabšanja nekaterih kožnih (npr. kronični diskoidni lupus eritematosus) in internističnih bolezni (npr. sistemski lupus eritematosus, porfirije). Sestavek obravnava le populacijsko pomembne negativne učinke sončnega UV sevanja na koži s poudarkom na sedanjem razumevanju njihovega pomena in možnih mehanizmov njihovega nastanka.

Sončna opeklina in zagorelost kože

Sončna opeklina je akutni vnetni odziv na prekomerno izpostavljenost UV sevanju, ki povzroči vazodilatacijo žil v usnjici (dermisu). Izrazi se ob doseženem pragu ene minimalne eritemske doze (MED) z rdečino (eritem) kot posledico povečanega krvnega pretoka v razširjenem žilnem pletžu in oteklino (edem) zaradi povečane žilne prepustnosti v zgornjem dermisu. Vnetje je posledica široke palete sprememb na celični in molekularni ravni, zlasti pa pojava apoptotičnih epiteljskih celic vrhnjice (keratinocitov), tj. »sunburn« celic. Eritem povzroča predvsem kratkovalovno opeklinsko (angl. burning) UVB sevanje – za enak odziv je potreben okrog tisočkrat večji odmerek dolgovalovnega (angl. aging) UVA sevanja. Z UVA sevanjem povzročeni eritem in prehodna zagorelost je običajno dvofazen proces: eritem je pogosto opazen takoj po obsevanju in izzveni v nekaj urah, zagorelost pa nastopi v 2–24 urah kot posledica oksidacije in prerazporeditve obstoječih kožnih melaninskih pigmentov (melanina). Zapoznani, z UVB sevanjem sproženi eritem se začne po 4–6 urah in je polno izražen šele po 8–12 urah od obsevanja ter izgine postopno v enem do dveh dneh. V dveh do treh dneh po obsevanju z UVB sevanjem pride do razvoja odložene zagorelosti kot rezultata nastajanja novega melanina zaradi okvar DNK in posledičnih genskih sprememb. Opažanje, da je akcijski spekter za eritem zelo podoben tistemu, ki povzroči v deoksiribonukleinski kislini (DNK) celičnih jeder nastajanje ciklobutan pirimidinskih dimerov (CPD) kaže, da je poškodba DNK pomemben sprožitelj eritema. Fotookvare DNK se nadalje izrazijo v zelo značilnih genskih mutacijah (npr. gena p53), ki štejejo v prvo stopnjo razvoja keratinocitnega kožnega raka. Umiritvi vnetne faze sončne opekline sledi manj ali bolj izraženo luščenje, ob intenzivnejši opeklini (tj. po izpostavljenosti 3- do 8-kratniku MED) pa že v vnetni fazi ločevanje vrhnjice od usnjice povzroči nastanek mehurjev (Slika 1) in kasneje obilnejše odstopanje odmrlih plasti vrhnjice.

Slika 1. Sončna opeklina – začne se po izpostavljanju UV sevanju odloženo z eritemom in nadaljuje včasih z razvojem mehurjev, konča se z luščenjem.



Foto: Ana Benedičič

Sončna zagorelost pomeni razvoj rjave polti kože nekaj ur do nekaj dni po izpostavljenosti UV sevanju. Nastane s tvorbo melanina v pigmentnih dendritičnih celicah (melanociti) in postopnim obarvanjem plasti vrhnjice s prenosom vezikul z barvili (melanosomi) iz melanocitov na kožne keratinocite v posamični melaninski enoti (en melanocit na bazalni plasti vrhnjice oskrbuje preko svojih dendritov 36–40 bližnjih keratinocitov) ter postopnim preraščanjem plasti vrhnjice z obarvanimi keratinociti. Zagorelost traja lahko nekaj tednov, nato postopno blede več tednov in mesecev, ko se luščijo plasti z melaninom v odmrlih keratinocitih (korneociti).

Ločimo z UVA sevanjem povzročeno zgodnjo prehodno zagorelost ter z UVB povzročen odložen razvoj zagorelosti s tvorbo novega melanina.

Tri glavne stopnje razvoja zagorelosti se lahko deloma prekrivajo: (a) takojšnja zagorelost (angl. immediate pigment darkening, IPD) je siva prehodna obarvanost, ki nastane v nekaj minutah do največ dveh urah po začetku izpostavljanja zaradi redistribucije melanosomov in fotooksidacije melanina, ki je že prisoten v koži – pri svetlih fototipih kože te faze ni, oziroma jo po mnenju nekaterih težko opazimo, ker jo prekrije eritem zaradi presežene MED ob nastanku; (b) trajajoča rjava zagorelost (angl. persistent pigment darkening, PPD) zaradi nadaljnje oksidacije melanina se razvije eno uro po obsevanju in traja preko 24 ur, lahko tri do pet dni, ni pa zaščitna pred eritemom in DNK poškodbami zaradi UVB sevanja; (c) odložena zagorelost (delayed tanning, DT) rjavo- do temno rumene barve, ki se značilno začne dva do tri dni po obsevanju in je v nasprotju z IPD in PPD posledica prave tvorbe novega pigmenta (melanogeneza). Čeprav je v člankih nekaj razlik, velja, da je akcijski spekter razvoja IPD/PPD v področju UVA z vrhom med 340 in 400 nm, pri temni koži pa pigmentacijo povzroči celo vidna svetloba krajših valovnih dolžin 400–500 nm, zlasti pa modri spekter z vrhom pri 415 nm. DT najbolj stimulira opeklinški (UVB) spekter (290–320 nm) in le v manjši meri UVA sevanje. Nasprotno novejša raziskava dokazuje, da melazmo in pri temnejši koži (fototip \geq III) dolgotrajno zagorelost, trajajočo do tri mesece, sproži tudi sevanje v področju vidne svetlobe med 400 in 800 nm, tj. brez vpliva UV sevanj. Doslej pa ni dokazov o drugih neželenih kliničnih učinkih vidne svetlobe na zdravje, razen kožne hiperpigmentacije in melazme.

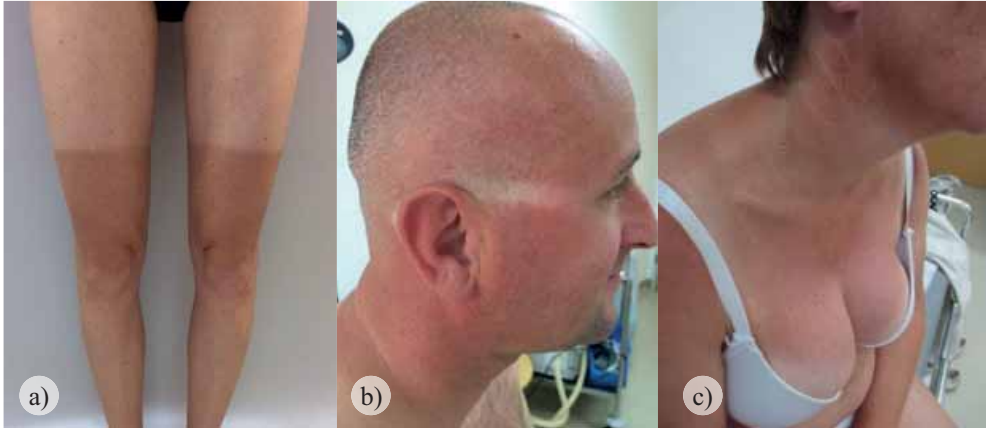
Zagorelost (Slika 2) je največja običajno v desetih dneh do treh oziroma štirih tednih, nato postopno blede. Trajanje zagorelosti je odvisno od prejete količine UV in značilnosti posameznikove kože, ki jih opisuje razdelitev kožnih fototipov I–VI po Fitzpatricku ter bolj objektivno in etnično neodvisno določljiva ITA (angl. Individual Typology Angle) razdelitev, ki ju prikazuje Tabela 1.

Tabela 1. Značilnosti kožnih fototipov po klinični (glede na videz in odziv kože na ultravijolično sevanje) in kolorimetrični (TTA) klasifikaciji (sestavljeno po več virih).

FOTO-TIP KOŽE	VIDEZ (fenotip)	ZNAČILNOSTI KOŽE	PRIMER	UV občutljivost (MED: Jm ⁻²)	Moč UV za nastanek eritema (SED)	Tveganje za kožni rak
I.	Zelo svetla, pogosto pegasta koža, svetla ali rdeča barva las	Vedno opečen, nikoli zagorel	Keltski: svetlopolti, pegasti, modrooki, rdečelasi,	Ekstremna občutljivost ++++ (200 Jm ⁻²)	2 - 3	Največje
II.	Svetla barva kože, svetli, večsah lahko temni lasje, modre ali rjave oči	Hitro opečen, rahlo zagorel	Germski: svetlopolti, pogosto svetlolasi belci	Velika občutljivost +++ (250 Jm ⁻²)	2,5 - 3	Veliko
III.	Svetlo rjava barva kože temna barva las, rjave ali zelene oči	Večsah opečen, postopno zmerno zagorel	Mešani: večina belcev	Zmerna občutljivost ++ (300 Jm ⁻²)	3 - 5	Veliko
IV.	Zmerno rjava barva kože, temna barva las, rjave oči	Redko opečen, dobro zagorel	Mediterranski: Azijci, prebivalci španskega porekla	Relativno tolerantra + (450 Jm ⁻²)	4,5 - 6	Prisotno
V.	Temno rjava barva kože, temna barva las, rjave oči	Redko opečen, močno zagorel, rjava koža	Obarvane rase: Indijci, prebivalci Sred. vzhoda	Zelo variabilna občutljivost +/- (600 Jm ⁻²)	6 - 20	Kožni rak relativno redek, a pogosto odkriti pozno
VI.	Melaninsko ZASČITENI	Temno rjava do črna barva kože, črni lasje, temno rjave oči	Temna rasa	Relativno neobčutljiva - (1000 Jm ⁻²)	6 - 20	Kožni rak relativno redek, a pogosto odkriti pozno

*SZF = sončni zaščitni faktor; ki opredeljuje zaščito pred opекlinskim kratkovalovnim sončnim ultravijoličnim (UVB) sevanjem; MED = minimalna eritemska doza; SED = Standardna eritemska doza (= 100 Jm⁻²);

Slika 2. Zagorelost – a) po izpostavljanju soncu ali umetnim virom ultravijoličnega sevanja nastalo rjavo obarvanje izpostavljene kože; b) ob hitrem razvoju zagorelost običajno spremlja blag eritem na predhodno nezagoreli koži; c) z leti je na stalno soncu izpostavljeni koži zagorelost intenzivnejša in lahko združena z znaki fotostaranja, npr. solarni lentigo in na vratu interfolikularna eritroza.



Slika 2

Foto: Ana Benedičič

Zagorelost razumemo kot obrambo izpostavljene kože pred nadaljnjim škodljivim delovanjem UV sevanj. Omogoča nekaj naravne zaščite pred soncem, a ker nastane na podlagi okvar DNK, jo razumemo tudi kot znak poškodbe in ni priporočljiva kot fotozaščita, ker ne moremo pričakovati razvoja »varne« zagorelosti brez zvečanja raketovornega tveganja.

Melanin deluje kot fizikalna ovira in kot antioksidant, lovilce kisikovih radikalov ter širokospektralni UV sprejemnik, ki zmanjša prodiranje UV skozi vrhnjico, ne more pa zagotoviti popolne zaščite. Kožni fototip VI ima intrinzični sončni zaščitni faktor (SZF) okrog 13,4 in omogoča presevanje zgolj 7,4 % UVB v primerjavi s svetlo kožo s SZF 3,4, ki omogoča presevanje 29,4 % UVB – zgornji dermis doseže torej kar štirikrat več UV sevanja. Pri svetli (»kavkazijski«) rasi je SZF zagorelosti v razponu 1,5 do 2 (največ 4). Zagorelost omogoča torej le zelo omejeno zaščito pri nadaljnjem izpostavljanju UV sevanju pri osebah s kožnim fototipom III/IV (zaščita pred nastankom ciklobutan-pirimidinskih dimerov (CPD) v DNK primerljiva s SZF 2 pomeni, da je treba podvojiti potrebno količino UV sevanja za enak učinek) in ne nudi praktično nobene zaščite pri kožnih fototipih I/II. CPD prožijo eritem, imunosupresijo, fotostarjanje kože in so vzročni dogodek v razvoju kožnih rakov. Meritve pri različno rasno pigmentirani koži so potrdile, da so CPD okvare DNK podobne v zgornjih in spodnjih plasteh vrhnjice svetle rase (fototipi I-IV), v koži azijskega/španskega prebivalstva (fototipi V) pa so v spodnjih plasteh vrhnjice 1,5-krat in v koži afriškega/ameriškega temnopoltega prebivalstva (fototip VI) 2,1-krat redkejša kot v vrhnjih plasteh. Ker so DNK okvare pri rjavi in temni koži zgolj v suprabazalnih plasteh vrhnjice (pri svetlejših fototipih I–IV so jih našli tudi v keratinocitih na bazalni plasti, iz katere se vrhnjica mesečno obnavlja!), je pri fototipu V in VI možno nemoteno obnavljanje epitelnih celic vrhnjice na bazalni plasti. Že po enem UV obsevanju v odmerku 1 MED so pri svetli koži tudi v melanocitih potrdili do

7,5-krat in pri azijskem/španskem prebivalstvu 2,9-krat večjo stopnjo CPD kot pri temni koži (fototip VI), kar razloži večje tveganje za melanom pri svetlejši koži.

CPD tipično nastajajo že v pikosekundah po neposredni UV absorpciji, in vitro pa so potrdili njihovo podaljšano nastajanje v mišjih melanocitih z vsebnostjo melanina še vsaj tri ure po obsevanju (t. i. »temni« CPD). Nastajanje »temnih« CPD je še posebej izrazito v koži z rumeno-rdečim fevmelaninskim pigmentom. Fevmelanin, za razliko od rjavo-črnega evmelanina, ki je prevladujoč v koži večine ljudi, velja za šibak UV-fotozaščitni pigment, istočasno pa je fototoksičen, ker lahko okrepi z UV sevanjem inducirane reaktivne kisikove spojine in dodatno okvari celice.

Kot posledico UV sevanja, ki jo sproži ali poslabša daljše izpostavljanje UV sevanju in kratkovalovni vidni svetlobi modrega spektra, navajajo tudi pigmentne nepravilnosti benigne narave (npr. melazma, solarni lentigo), ki pa lahko zaradi vpliva na videz kože močno okvarijo kakovost življenja bolnikov.

Fotoimunopresija

Podrobnejše učinke UV sevanj na imunski sistem poznamo predvsem iz raziskav na živalskih modelih. UV-sevanje zatira lokalni in sistemski imunski odziv (imunopresija) in lahko zmanjša sposobnost za nadzor nad tumorskimi in virusnimi antigeni. Imunska zatrtost se zdi potrebna v preprečevanju avtoimunskih reakcij na vnetne produkte iz UV-povzročenih okvar. Raziskave so potrdile različen učinek UV sevanj različnih valovnih dolžin na imunski sistem v koži. UVB sevanje se absorbira pretežno v vrhnjici (epidermis) in le manjši delež prodre v dermis. Zatrtost imunskega sistema povzroči z (a) tvorbo imunopresivnih mediatorjev, (b) okvaro in izginjanjem Langerhansovih celic (LC) iz kože, (c) nastajanjem supresorskih in zaviranjem aktivacije efektorskih in spominskih T-celic. Najpomembnejše tarčne strukture v vrhnjici (tj. epidermalne kromofore) so urokainska kislina (UKA) v poroženelih zunanjih delih vrhnjice (stratum korneum) in sestavni deli keratinocitov. Glavna absorbirajoča kromofora je DNK (v njej UVB sproži nastanek (CPD) in pirimidin-(6, 4) pirimidon fotoproduktov (6-4PP), ki ne delujejo zgolj kancerogeno temveč so odločilni tudi v razvoju z UV povzročeno imunopresijo), pomembni pa so tudi 7-dehidroholesterol (7-DHH), triptofan in membranski lipidi. Aktivacija citosolnega triptofana stimulira na stres odzivne gene keratinocitov. Oksidacija membranskih lipidov vodi v sproščanje citokinov (npr. TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, IL-33), kemokinov (npr. CCL20) in aktivacijo ciklooksigenaze-2 (COX-2), encima, ki je odgovoren za tvorbo prostaglandina E2 (PGE2), kar vodi v razvoj kroničnega vnetja, ki je prepoznano kot pomemben dejavnik kancerogeneze. Zanimivo in pomembno je, da dovolj velike znotrajcelične zaloge nikotinamida in nikotinamid adenin dinukleotida (NAD⁺) lahko nevtralizirajo vnetje in s tem omejijo imunopresijo in iniciacijo kancerogeneze.

UVA sevanje prodira globlje v usnjico in je bolj kot UVB odgovorno za nastanek reaktivnih kisikovih in dušikovih spojin v kožnih celicah ter posledične posredne okvare DNK.

Tudi pri ljudeh lahko z UV zatremo razvoj kontaktne preobčutljivosti – lažje jo je zatreti pri svetlejši koži (fototip I/II) kot temnejši (fototip III/IV). V koži so poleg antigen predstavitenih LC in drugih dendritičnih celic ter keratinocitov v razvoj imunske zatrtosti vpletene tudi druge celice (npr. dermalni mastociti, ki spodbudijo nastajanje regulatornih B celic v bezgavkah in se med drugim odzovejo na 1,25(OH)2D3 z zvečano tvorbo imunoregulatornega IL-10) in strukture (npr. prosti živčni končiči z UV spodbujenim izločanjem neuropeptidov, npr. α -melanocitestimulirajočega hormona (α -MSH)).

Ne glede na tip vpletenih celic je pomembna biološka posledica UV-spodbujene imunosupresije izguba nadzora nad novo nastalimi malignimi celicami keratinocitov in melanocitov. V normalnih razmerah imunski sistem maligne celice prepozna in odstrani v procesu »imunskega nadzora« (angl. immunosurveillance). Že enkratno izpostavljanje UV sevanju pa lahko močno zmanjša sposobnost telesa v boju proti kožnim tumorjem. Ugotavljajo celo, da ima enak učinek enkratno intenzivno (večje od eritemske doze, npr. dvokratnik MED) in večkratno šibkejše (manjše od 1 MED) UV obsevanje. Ni pa še povsem opredeljen učinek ponavljajočega zelo šibkega obsevanja (okrog 0,1 MED), ki v raziskavah kaže nekatere zaščitne imunološke značilnosti, npr. 1) povečanje pregradne (tj. barierne) funkcije vrhnjice z debeljenjem le-te brez hkratnih histoloških sprememb in znakov motene presnove keratinocitov ter 2) spodbujeno tvorbo antimikrobnih peptidov. Zanimivo je, da so z UV povzročeno imunsko zatrtost pri moških ugotovili pri trikrat manjših odmerkih kot pri ženskah.

Imunosupresija (ne glede na vzrok oziroma način nastanka) spodbuja razvoj z UV sevanjem povzročenih kožnih rakov. Zato so npr. prejemniki organov, ki jemljejo imunosupresivna zdravila proti zavrnitvi, zelo nagnjeni k razvoju kožnega raka: navajajo kar 65- do 250-krat večjo pogostost ploščatoceličnega karcinoma in 10- do 16-krat večjo bazalnoceličnega karcinoma, pogostost melanoma pa se v primerjavi s splošno populacijo le malo zveča. Vpliv na kožo in imunski sistem imata poleg UV sevanja tudi vidna svetloba in infrardeče sevanje (toplota) – najpomembnejše učinke povzema Tabela 2.

Tabela 2. Učinki posamičnih delov spektra sončne svetlobe na kožo in imunski sistem (povzeto po BioMed Res Int 2016; 1934518.).

Valovna dolžina	280–400 nm	400–780 nm	780–1400 nm
Del sončnega sevanja	Ultravijolično sevanje	Vidna svetloba	Infrardeče sevanje (blizu meje spektra vidne svetlobe)
Učinki na kožo	<ul style="list-style-type: none"> - DNK okvare - cis-UKA izomerizacija - tvorba ROS - tvorba MMP - hiperpigmentacija - tvorba vit. D 	<ul style="list-style-type: none"> - tvorba ROS - tvorba MMP - izboljšanje celjenja ran - večja angiogeneza Modra svetloba: - oslabljena aktivacija dendritičnih celic (<i>in vitro</i>) - sistemski učinki? 	<ul style="list-style-type: none"> - tvorba ROS - tvorba MMP - baktericidnost - zmanjša UV-inducirano apoptozo
Učinki na imunski sistem	<p>Doze > 0,5 MED:</p> <ul style="list-style-type: none"> - lokalno vnetje - sistemska imunosupresija <p>Doze < 0,5 MED:</p> <ul style="list-style-type: none"> - barierna okrepitev - sistemski učinki? 	<p>Modra svetloba:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pomanjkljiva aktivacija dendritičnih celic (<i>in vitro</i>) - sistemski učinki? 	<ul style="list-style-type: none"> - spodbuda Th1 in Th2 odziva v bezgavkah - sistemski učinki?
Učinki na kancerogenezo v koži	<ul style="list-style-type: none"> - mutagenost - zmanjšanje imunskega nadzora 	-	<p>UV-inducirani kožni tumorji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zapozneli nastop - bolj agresiven fenotip

DNK = deoksiribonukleinska kislina; ROS = reaktivne kisikove spojine; MMP = metaloproteinaze matriksa; cis-UKA = cis-urokainska kislina; MED = minimalna eritemska doza;

Odvisnost od UV sevanj

Ob raziskavah zagorelosti so vznemirljive ugotovitve vpliva tveganih vedenjskih vzorcev sončenja in rabe solarija ter možnega razvoja psihične in telesne odvisnosti od izpostavljanja virom UV sevanj zaradi zmanjšanja bolečin ob izpostavljanju. V laboratorijski pogojih so pri obsevanih živalih ob zvišanih ravneh β -endorfina v krvi ugotovili zvišanje bolečinskega praga in po uporabi opioidnega antagonista nalokson razvoj značilnih odtegnitvenih opioidnih simptomov. Pri ljudeh so z vprašalniki za presejanje na alkoholizmu v raziskavi obiskovalcev plaže pri dobri polovici potrdili merila odvisnosti od zagorelosti in pri dobri četrtini problematično vedenje v odnosu do zagorelosti. Podoben trend je bil opažen pri uporabnikih solarijev, kjer je skoraj tri četrtine uporabnikov imelo znake neprimernih vedenjskih vzorcev v odnosu do zagorelosti. Tendenca odvisnosti je bolj pričakovana pri osebah, ki so začele z uporabo solarija pri nižji starosti, če so ga uporabile več kot 20-krat, če verjamejo v koristnost uporabe in so depresivne.

V »in vitro« pogojih so potrdili, da pod vplivom UV sevanj v koži nastaja β -endorfin. Keratinociti z okvarjeno DNK imajo zvišano aktivnost p53, ki spodbuja tvorbo propriomelanokortina (POMC), ki se na tkivno specifičen način predela v različne peptide, vključno z melanogenimi peptidi in β -endorfinom. Slednji (verjetno preko indukcije sproščanja dopamina v centralnem živčnem sistemu) sproži odvisnosti podobne odzive na UV sevanje. Predvsem UVB sevanje

spodbudi tudi lokalno sproščanje citokinov, urokortinov, enkefalinov, propriomelanokortina (POMC) ter drugih peptidov, ki sproščeni v sistemski krvni obtok aktivirajo os hipotalamus-adenohipofiza-nadledvična žleza in tako prispevajo k razvoju (telesne) odvisnosti.

Razvoj zagorelosti razumemo kot adaptacijski mehanizem, ki omogoči nekaj odložene zaščite pred nadaljnji DNK okvarami in kancerogenezo, opioidni odziv pa je verjetno evolucijska prilagoditev v smeri spodbujanja vedenja z izpostavljanjem soncu za preprečevanje hipovitaminoze D.

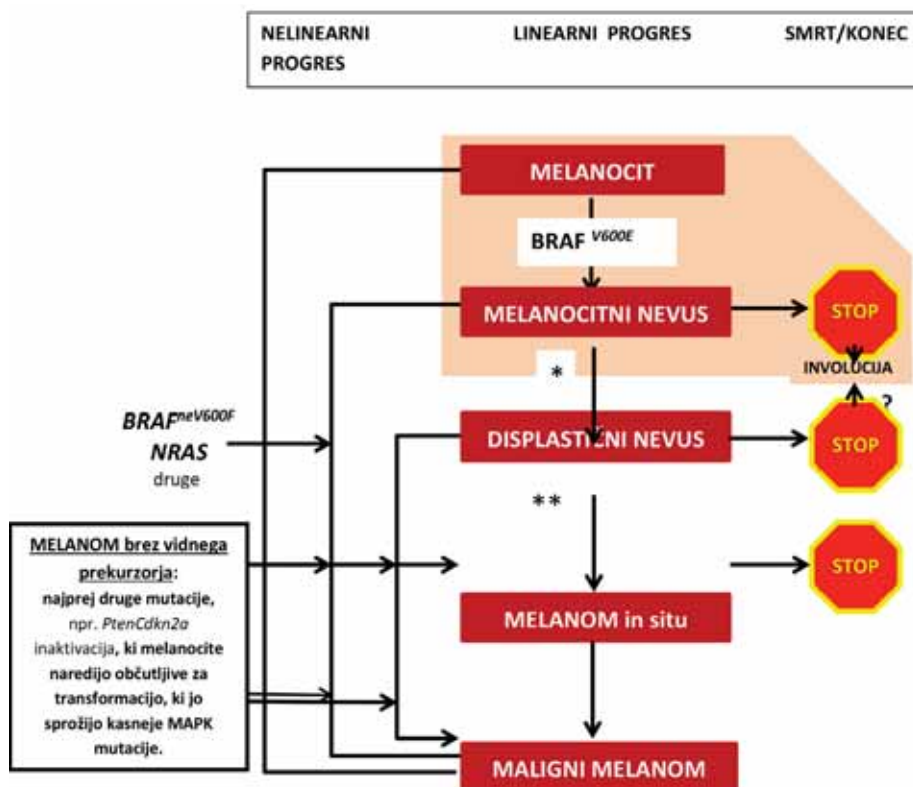
Melanocitni nevusi

Melanocitni nevusi (MN) so najpogostejši nezločesti (benigni) kožni tumorji. Glede na časovno pojavnost in histopatološko strukturo jih delimo v dve osnovni skupini – prirojene (kongenitalne) in pridobljene (akvirirane). Slednji so prave klonalne novotvorbe zaradi benigne proliferacije melanocitov, ki jih sprožijo dobro opredeljene onkogene mutacije v mitogen-aktivirani proteinski kinazi (MAPK), najpogosteje BRAFV600E -aktivirajoča mutacija, kot v Sliki 3 v poenostavljeni shemi razvoja melanocitnih lezij kaže začetni del sicer redkega linearnega napredovanja v razvoju melanoma.

Običajni MN so najpogosteje 2–6 mm veliki, enakomerno pigmentirani in klinično simetrične strukture. Razvrstimo jih običajno v eno od treh skupin: junkcijske (melanociti so omejeni samo na vrhnjico), intradermalne (melanociti so samo v usnjici) in sestavljene (angl. compound) (melanociti so v vrhnjici in usnjici). BRAFV600E mutacije, ki jih najdemo v večini MN, so približno enako pogoste v vseh treh tipih. Mikroskopsko so MN dobro omejeni, simetrični in sestavljeni iz melanocitov monotonih celičnih značilnosti. Glavni značilnosti sta tvorba gnezd (tj. skupin celic v tkivu) in zorenje, ki je predvsem značilnost MN z dermalno komponento in pomeni postopno napredujoče spreminjanje z manjšanjem gnezd, pa tudi celic in njihovih jeder v globini, zmanjševanje tvorbe melaninskih pigmentov in spremembo oblike celic. Ker je v melanomu tendenca izgube organiziranih gnezd in zorenja, se zdi možno, da sta tvorba gnezd in zorenje posledica danes še slabo razumljivih tumor supresivnih interakcij v tkivnem mikrookolju.

Pridobljeni MN so najpomembnejši neodvisni dejavnik tveganja za razvoj pigmentnega kožnega raka (melanom). Poleg »običajnih« so pomembni tudi »atipični« MN, ki imajo po eni izmed opredelitev vsaj tri od petih kliničnih značilnosti (tj. premer ≥ 5 mm; slabo določljiva omejitev; nepravilen rob; spremenljive barve (npr. eritem osnove MN); simultano makulozni in papulozni deli MN oziroma videz »pečenega jajca«). Slika 4 prikazuje običajne pridobljene nevuse in klinično sliko sindroma atipičnih nevusov, pri katerem se med številnimi običajnimi MN pojavljajo tudi posamični atipični MN, kar še dodatno zvišuje tveganje za melanom.

Slika 3. Razvoj melanocitnih lezij (povzeto po Oncogene 2017; 36(42): 5771-92.)



*Nekateri nevusi se lahko kasneje razvijejo v displastične nevuse, a to je verjetno precej redko. **Ni še jasno, ali displastični nevusi napredujejo v melanom pogosteje od običajnih. Opomba: Tradicionalno je bil progres iz normalnega melanocita v melanom pripisan linearnemu napredovanju (linearna progresija), a posamična lezija določene faze lahko preskoči ali pa se v resnici nikoli ne zgodijo (ne-linearne poti progresije). Linearna progresija skozi vse stopnje je v posamičnih lezijah verjetno dokaj redka. Melanociti z BRAFV600E mutacijo omogočijo nastanek melanocitnih nevusov. Melanociti, v katerih pride do NRAS in BRAF^{ne-V600E} mutacije lahko pogosteje tvorijo de novo displastične nevuse. Približno 2/3 melanomov zraste brez znane benigne prekursorske lezije, lahko kot posledica pozne mutacije MAPK poti v predhodno že občutljivih melanocitih z drugimi onkogenimi spremembami kot je PTEN in/ali CDKN2A inaktivacija. Velika večina nevusov ne bo nikoli napredovala v melanom. Številni bodo ostali klinično stabilni vse življenje, nekateri pa bodo po poti regresirali (pot Smrt/Konec). Najbolj pogost način razvoja nevusov je poudarjen v roza barvi.

Slika 4. Pridobljeni melanocitni nevusi: a) običajni melanocitni nevusi so lahko v nivoju kože ali dvignjeni nad njo, praviloma pa dobro omejeni, enakomerno obarvani v enem do dveh odtenkih rjave ali rdečerrjave barve, pogosto med seboj podobni in se v odrasli dobi ne spreminjajo bistveno; b) sindrom atipičnega nevusa z več izstopajoče večjih ali neenakomerno obarvanih, neostro omejenih atipičnih melanocitnih nevusov in melanomom.

Foto: Ana Benedičič



Tveganje za razvoj melanoma raste skoraj linearno z rastočim številom MN. Pri številu MN več kot 50 se tveganje za melanom zveča za štiri- do petkrat, pri več kot 100 za osem- do desetkrat. Tudi število atipičnih MN je pomemben samostojni dejavnik tveganja za razvoj melanoma. Melanom v do eni tretjini primerov tudi zraste v MN. Ocenjujejo, da se melanom razvije le v enem MN od 3.000–10.000 običajnih MN, verjetnost razvoja melanoma pa je večja v atipičnem MN (razmerje 1 : 200–500) in se še poveča pri več atipičnih MN. Zato MN v splošnem ne veljajo za predstopnjo melanoma, novejša genetska raziskava pa kažejo, da je določen delež atipičnih MN lahko prekurzor melanoma. Del t. i. displastičnih (tj. tudi pod mikroskopom atipičnih) MN izraža somatske mutacije, ki so pogoste pri melanomu, in okrepljeno aktivnost genov za proliferacijo, celično adhezijo in migracijo. Somatske mutacije v displastičnih nevusih so pogosto povezane s prekomernim izpostavljanjem soncu in UV sevanju.

Tudi epidemiološke raziskave kažejo povezavo med izpostavljenostjo UV sevanju in razvojem MN, ki se večinoma pojavijo že v otroštvu in adolescenci.

1. Kadar otroci odrasčajo v sončnih regijah, imajo večje število MN na soncu izpostavljeni koži. Avstralske raziskave so pokazale tudi, da le priseljenci v zgodnjem otroštvu razvijejo visoko tveganje za melanom, medtem ko osebe, ki so se priselile po 20. letu starosti, ohranijo nižje tveganje za melanom, ki je značilno za področje njihovega izvora.
2. Zmerna izpostavljenost soncu brez sončnih opeklin (npr. zunanje aktivnosti v času poletja v Nemčiji) se zdi zadostna za spodbudo razvoja MN. Več MN so že pri sedmih letih starosti imeli otroci, ki so imeli več tednov sončnih počitnic, več zunanjih aktivnosti, svetlejšo polt, pegasto kožo obraza, ali so njihovi starši imeli več MN na ramenih.
3. Občasna intenzivna izpostavljenost soncu in sončne opekline so očitno in močno povezane in pomemben dejavnik razvoja novih MN, niso pa obvezen pogoj.

4. V starosti dveh do sedmih let so imeli manj MN otroci, ki so na plaži in zunanjih bazenih nosili več oblačil, multivariatna analiza pa ni pokazala značilnega zaščitnega učinka kemičnih varovalnih pripravkov.
5. V starosti 12 let so imeli največ MN otroci, ki so bili največ na prostem v opoldanskem času in so imeli najmanjkrat hrbet pokrit z oblačili, in manj MN otroci, ki so v opoldanskem delu dneva ostajali v zaprtih prostorih in so ob aktivnostih na prostem nosili oblačila. Raba kemičnega varovalnega pripravka na koži hrbta, ko ni bil pokrit z oblačili, ni bila povezana s številom MN.

Ker se večina MN razvije pred 15. letom starosti, je že od najzgodnejšega otroštva potrebna preventiva MN na temelju izogibanja izpostavljanja soncu v opoldanskem času, ko je UV sevanje najmočnejše, in s stalno fizično zaščito z oblačili in pokrivali ter dodatno rabo varovalnih pripravkov.

Fotostaranje

Staranje kože je opredeljeno kot napredujoča izguba določenih značilnosti, ki jih ima mlada koža, vključno z zmanjšanjem elastičnosti in spremenjeno pigmentacijo ter izgubo epidermalnih matičnih celic. Poleg kronološkega (intrinzično) staranja kože na predelih telesa, ki so stalno ali pogosto izpostavljeni soncu, lahko opazimo znake pospešenega staranja kože, ki ga povzročajo zunanji dejavniki (ekstrinzično staranje), predvsem UV sevanje (opomba: deloma je v razvoj gub vpleteno tudi infra rdeče sevanje in v razvoj hiperpigmentacij pri temnejših fototipih kože vidna svetloba), zato ga poimenujejo tudi »fotostaranje«.

Tako UVA kot UVB sevanje je vpleteno v proces fotostaranja, vendar se zdi UVA sevanje pomembnejše, ker v večjem deležu prehaja skozi atmosfero in v koži globlje v usnjico. Ponavljajoča/kronična izpostavljenost UVA sevanju že v razmeroma majhnih odmerkih povzroči spremembe v usnjici: okvaro zunajceličnega matriksa in krvnih žil, posredne okvare celične DNK, lipidov in beljakovin preko tvorbe reaktivnih kisikovih spojin (ROS), ki se izrazijo predvsem kot oksidativne okvare celičnih membran in mitohondrijev. Slednji so tudi glavno mesto nastajanja ROS, kot so superoksidni anion, hidrogen peroksid in prosti kisik, ki aktivirajo vnetne citokine, različne adhezijske molekule ter receptorje rastnih faktorjev, ki spodbudijo aktivnosti matriksnih metaloproteinaz (MMP) in posledični razpad kolagena v koži, istočasno pa povečano tvorbo elastina z moteno organizacijo elastičnih vlaken (t. i. elastoza) ter vnetne infiltrate v usnjici. Po daljšem oziroma ponavljajočem izpostavljanju že razmeroma majhnih (suberitmogenih) odmerkov UVA sevanja pride tudi v vrhnjici do sprememb, ki prispevajo k aktični okvari kože, npr. zadebelitvi rožene plasti, izginotju Langerhansovih celic.

Zaradi okvar na molekularni in celični ravni pri fotostaranju nastanejo in so pomembne številne funkcionalne spremembe: zmanjšanje možnosti popravila napak v DNK, spremenjen imunološki odziv in delovanje žlez lojnic ter znojnic, spremembe v termoregulaciji, deležu vode v vrhnjici, upočasnjena presnova vitamina D, upočasnjeno celjenje ipd. Klinično se fotostaranje izraža različno, velike razlike so celo med različnimi fototipi svetle kavkazijske rase. Med kliničnimi znaki so pogostejši drobne gube, solarni lentigo, razširjene žilice (teleangiektazije), lisasta pigmentacija, groba površina in izguba prosojnosti kože, zmanjšana elastičnost in turgor kože ter posledična ohlapnost kože. Napredovalo fotostaranje se lahko

kaže s poudarjeno in grobo gubavostjo z globokimi brazdami in neelastično kožo usnjenega videza zaradi elastoze, s hudo atrofijo kože, odprtimi komedoni in milijami, aktinično purpuro, z zadebelitvijo vrhnjice in usnjice ter rastjo različnih novotvorb. Slika 5 prikazuje nekaj značilnih elementov fotostaranja na glavi in vratu. Slika 6 na rokah in Slika 7 pri starejših osebah pokažeta očitne razlike med videzom kože na običajno pokritih lokacijah prsnega koša, kjer je koža zaradi kronološkega staranja sicer tanjša, a svetla in brez znakov fotostaranja, ki se zaradi dolgoletne izpostavljenosti UV sevanju kažejo na koži soncu stalno izpostavljenih predelov obraza, vratu in dekolteja z gubavostjo, neenakomerno pigmentacijo in razširjenimi žilicami, na izteznih delih zgornjih okončin pa najprej s solarnim lentigom.

Fotostarjanje se bolj izraža pri osebah svetlejše polti (tj. fototipi kože po Fitzpatricku I do III). Stopnja fotostaranja je odvisna od zemljepisne lege (npr. zemljepisne širine in nadmorske višine), stopnje izpostavljenosti soncu oziroma virom UV sevanj v poklicu in v prostem času ter načinov fotozaščite, vključno z uporabo varovalnih pripravkov za zaščito pred soncem, zaščitnih oblačil in širokokrajnih pokrival ter iskanjem sence (npr. tudi s pomočjo senčnikov). Dejavnika tveganja za fotostarjanje sta tudi višja starost in moški spol. Fotozaščita, vključno z izogibanjem umetnih virov UV sevanj, je najpomembnejša obramba pred fotostarjanjem. Fotostarjanje je pomembno zaradi tesne, čeprav danes še vedno ne povsem pojasnjene povezave s fotokancerogenezo. Mutacija tumor supresorskega gena p53 s fotooksidativno okvaro ob ponovnem izpostavljanju soncu povzroči klonalno razraščanje celic z mutiranim genom in posledičnim razvojem kožnega raka. Mutacija p53 ima ključno vlogo v nastanku ploščatoceličnega (> 90 %) in bazalnoceličnega (> 50 %) karcinoma kože ter aktiničnih keratoz.

Slika 5. Značilne spremembe zaradi fotostaranja na stalno soncu izpostavljeni koži obraza in vratu: a) solarni lentigo; b) teleangiektazije; c) interfolikularna eritroza (z ohranjeno svetlo kožo podbradka); d) gubavost, elastoza kože in solarni lentigo; e) sebacealne hiperplazije; f) makrokomedoni.

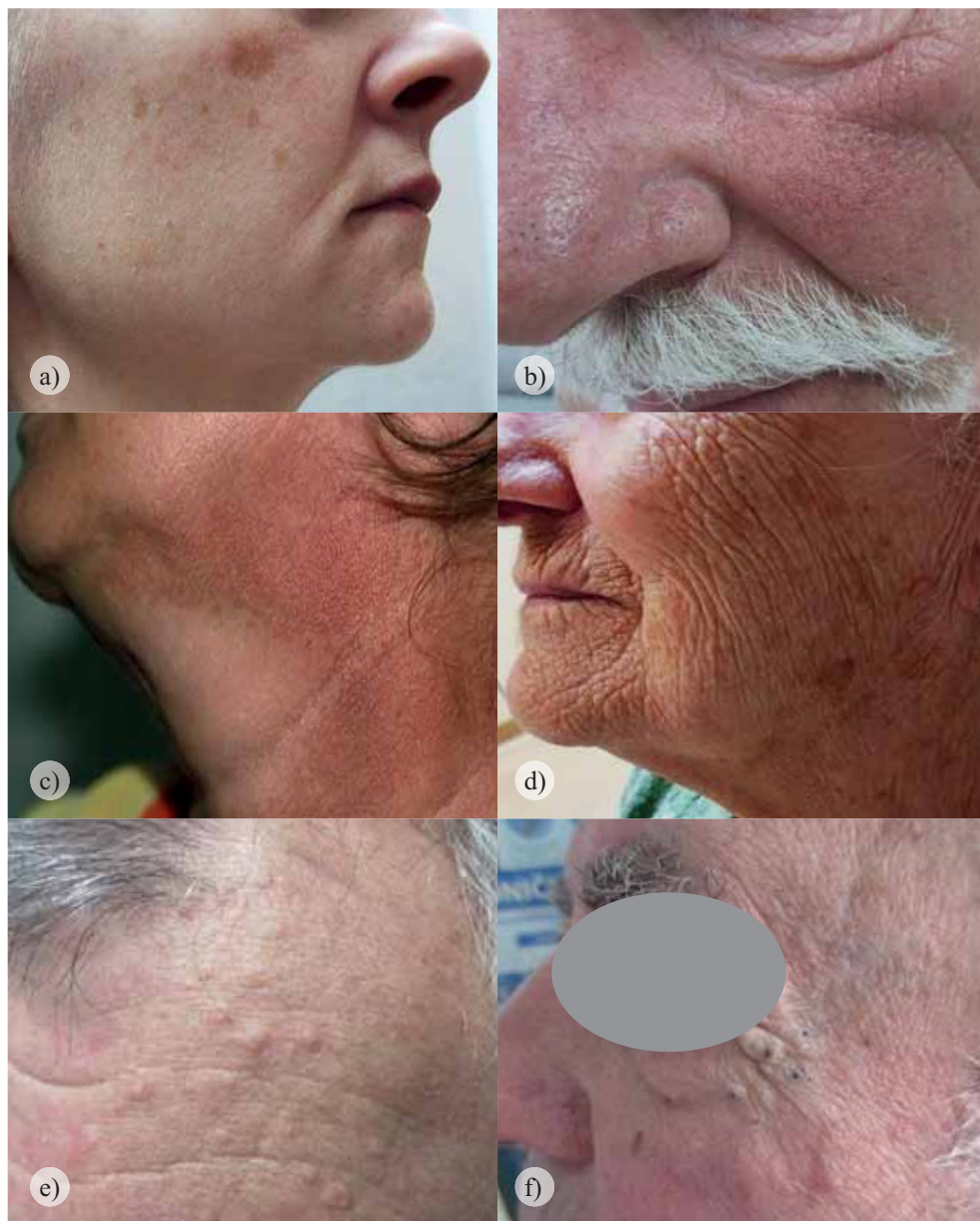


Foto: Ana Benedičič

Slika 6. Solarni lentigo na soncu izpostavljeni koži zgornjih okončin in po sončni opeklini na hrbtu.



Foto: Ana Benedičič

Slika 7. Fotostaranje kože – poleg znakov kronološkega staranja (tanjša in večja suhost kože) so na stalno soncu izpostavljenih delih kronološko enako stare kože dodatno vidne manj ali bolj izražene spremembe, ki kažejo na aktinične okvare zaradi UV sevanja, na podlagi katerih je pogost razvoj aktiničnih keratoz in zlasti keratinocitnih vrst kožnega raka.

Foto: Ana Benedičič



Fotokancerogeneza: prekanceroze in kožni rak

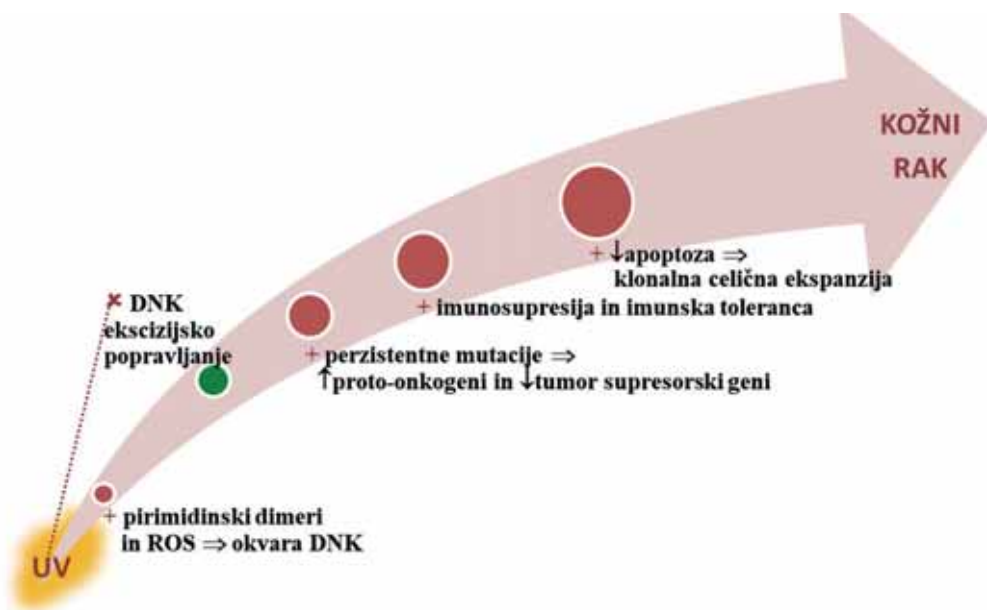
Kancerogeneza opisuje večstopenjske procese v razvoju od normalnih do malignih celic, vključno z vplivom različnih dejavnikov, ki jo sprožijo (npr. kemične snovi, fizikalni stresorji, kot sta UV in ionizirajoče sevanje ter okužbe, npr. virusne, bakterijske in parazitne), in soudeleženi raznovrstnimi mehanizmi v njenem napredovanju preko stopenj iniciacije, promocije in progressa. Pri kožnem raku je v ospredju interesa fotokancerogeneza, ker je večina kožnega raka povezana z izpostavljenostjo UV sevanju.

Mednarodna agencija za raziskave raka (angl. International Agency for Research on Cancer, IARC), ki deluje v okviru Svetovne zdravstvene organizaciji (angl. World Health Organization,

WHO) je že leta 1992 uvrstila sončno sevanje v razred 1 (potrjeno kancerogeno delovanje na človeka). V 2009 so bila v razred 1 uvrščena tudi UV sevanja valovnih dolžin 100–400 nm (tj. UVC, UVB in UVA) ter sevanje, ki ga proizvajajo naprave za umetno sončenje (solariji). UV sevanje ne glede na valovno dolžino in vir je torej uvrščeno v isti razred kot ionizirajoča sevanja, tobak in azbest. Taka razvrstitev je posledica eksperimentalnih in epidemioloških podatkov, na osnovi katerih so menili, da je pri človeku dovolj dokazov za kancerogeni vpliv sončnih UV sevanj na kožni melanom, bazalnocelični karcinom (BCK) in ploščatocelični karcinom (PCK).

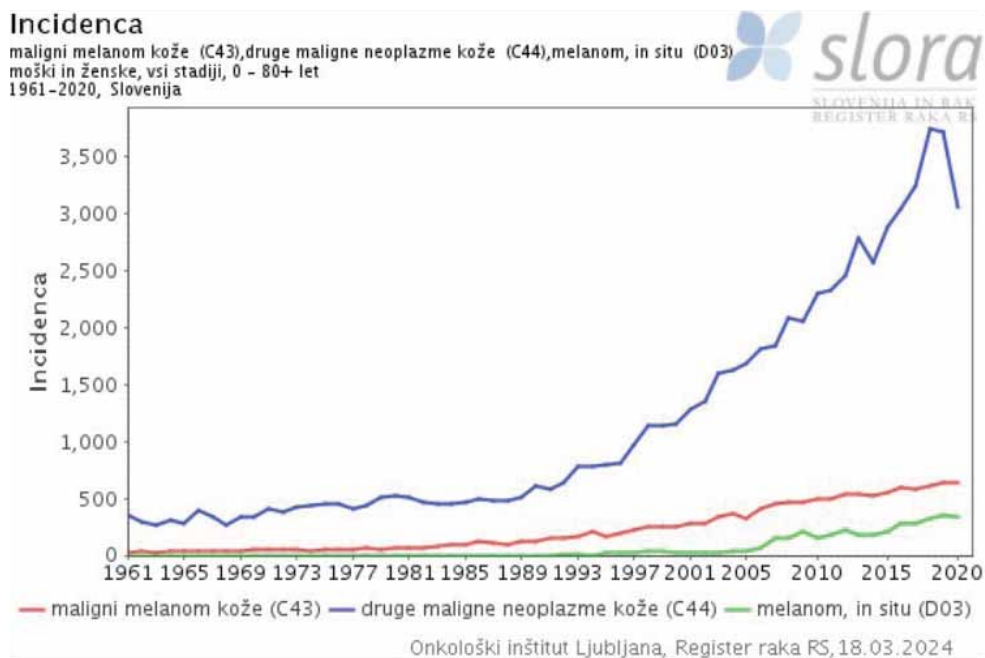
UV sevanje sedaj razumemo kot popolni kancerogen, ker deluje kot mutageni dejavnik v iniciaciji ter v vseh ostalih stopnjah razvoja raka samostojno, brez sodelovanja drugih. Slika 8 shematsko in poenostavljeno prikazuje večstopenski proces fotokancerogeneze, ki preko neposredne in posredne okvare DNK v odsotnosti uspešnega ekscizijskega popravljanja napak ob prekomerni izpostavitvi UV sevanju z napredujočo mutagenozo, imunosupresijo na lokalni in sistemski ravni ter klonalno ekspanzijo omogoči tvorbo tumorja. Ostali pomembnejši dejavniki tveganja so povezani z večjo občutljivostjo za UV sevanje (npr. svetel fototip kože z nizko MED, za melanom tudi večje število pridobljenih MN in število atipičnih MN, sončna/-e opekline/-e, prisotnost aktiničnih keratoz) in z daljšim izpostavljanjem UV sevanju (npr. višja starost, večja obremenjenost poklicev z delom na prostem).

Slika 8. Večstopenski proces fotokancerogeneze kožnih rakov (povzeto po Int J Wom Dermatol, 2021)



Najpomembnejša kromofora v fotokancerogenezi je deoksiribonukleinska kislina (DNK). UVB sevanje povzroči nastanek CPD in 6-4PP. Pogoste mutacije z zamenjavo pirimidinskih baz, zlasti citozina s timinom (C>T), lahko tudi v paru (CC>>TT), so značilna posledica izpostavljenosti UVB sevanju. UVA sevanje prispeva h cancerogenezi posredno s tvorbo prostih radikalov, ki poškodujejo DNK. Oksidacija gvanina (G) v 8-hidroksigvanin je pogosta mutacija zaradi UVA sevanja, povzročča pa lahko celo pirimidinske dimere. Z UV sevanjem nastajajo tudi prekinitve ene ali obeh spiral DNK, križne povezave obeh spiral. Po nastanku mutacije lahko pride do popravila DNK s sistemom ekscizije nukleotidov (angl. nucleotide excision repair, NER) ali ob preveč veliki okvari do uničenja (apoptoze) celic. Ta je pogosta v keratinocitnih kožnih rakih (zato se slednji pojavljajo pri višji starosti) – izvedljiva je preko tumor supresorskega gena p53, ki ima centralno vlogo v procesih popravila celic, apoptoze in zastoja v celičnem ciklu, ki omogoča čas za popravila. Če je gen za p53 mutiran, popravilo celice lahko ni možno in okvara postane trajna, celice pa lahko postanejo tudi odporne na apoptozo – pogosto pri melanocitih (zato so melanomi ob kopičenju mutacij možni že v adolescenci). Po obsevanju z UV sevanjem je raven p53 v celicah zvišana in mutacije p53 so dokazali v soncu izpostavljeni koži, aktiničnih keratozah (AK), v PCK, BCK in melanomih. Tudi okvare NER so povezane s cancerogenezo – poznamo jih npr. iz zgodnjega nastajanja karcinomov in melanoma pri genetsko pogojenih okvarah različnih tipov bolezni Xeroderma pigmentosum, pri kateri je tveganje za kožnega raka zvečano več kot tisočkrat. Poleg okvar DNK UV sevanje zveča tveganje cancerogeneze še preko učinkov na imunski sistem, kot je že opisano. Kožni rak je najpogostejši rak pri svetlopolti (»kavkazijski«) rasi povsod po svetu. Po drugi svetovni vojni, zlasti pa po letu 1970, pri svetli rasi opažajo stopnjevano rast letnega števila novih bolnikov (incidenca) s keratinocitnim rakom in kožnim melanomom – tudi v Sloveniji (Slika 9). Veliko je tudi epidemioloških dokazov, da je prav UV sevanje glavni dejavnik tveganja za razvoj vseh treh najpogostejših vrst kožnega raka.

Slika 9. Rast letnega števila novih bolnikov (incidenca) s keratinocitnim kožnim rakom (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom) ter bolnikov z ivazivnim in neinvazivnim (»in situ«) kožnim melanomom v Sloveniji v obdobju 1962-2020 (Vir: Register raka za Slovenijo).



Iz pigmentnih celic (melanociti) v koži nastali kožni melanom predstavlja 5–10 % kožnega raka, ostalo so iz kožnih epitelijskih celic (keratinociti) izvirajoči nemelanomski oziroma t. i. keratinocitni kožni raki, med katerimi je pogostejši BCK (80–85 %) od PCK (15–20 %). Za melanom so iz registrskih podatkov o raku na Danskem, na Novi Zelandiji in v Združenih državah Amerike so dokazali trend rasti števila novih bolnikov v enem letu (incidenca) v območju 3 – 5 % na 100.000 oseb v letu (p. a.) zaradi česar se je pri ženskah od začetka tega tisočletja v navedenih okoljih incidenca podvojila, pri moških potrojila. Potrdili so tudi rast umrljivosti zaradi kožnega melanoma, a v nižjem deležu kot rast incidence. Za keratinocitna raka je manj natančnih podatkov, a iz nemškega in škotskega registra so za obdobje 1970-2017 potrdili devetkratni porast incidence pri obeh spolih. V 2017 je bilo razmerje PCK:BCK okrog 2:3 pri moških in 1:4 pri ženskah. Medtem ko pri prebivalstvu s prevladujočo svetlo (»kavkazijsko«) raso od 60-ih let preteklega stoletja rast incidence BCK, PCK in melanoma, pa je število novih bolnikov v enem letu temni rasi ostalo stabilno.

BCK se enako kot pri svetli rasi tudi pri pigmentiranih rasah pojavlja najpogosteje na soncu izpostavljenih predelih, npr. glavi in vratu, pri temni rasi pogosteje pri manj temno pigmentiranih posameznikih. PCK je pri svetli rasi pogostejši na soncu stalno izpostavljenih predelih, pri temni rasi pa se zdi, da je pomen izpostavljenosti sončnemu UV sevanju manjši, ker je PCK pogostejši na lokacijah, ki so manj izpostavljene soncu, npr. v predelih kroničnih brazgotin in/ali vnetij, predelih okužb s humanimi papiloma virusi. Tudi v teh primerih je PCK pogostejši ob hkratni imunski zatrtosti bolnika. Melanom je pri temni rasi in obarvanih

azijskih prebivalcev pogostejši na soncu manj izpostavljeni koži, npr. dlaneh, podplatih in pod nohti ter na sluznicah.

Posamične vrste in celo lokacije kožnega raka so povezane z značilnimi vzorci izostavljenosti UV sevanju. Občasno intenzivno izpostavljanje soncu, ki je lahko zaradi aktivnosti na prostem, počitnic v sončnih krajih ali sončenja, je zmerno do močno povezano s kožnim melanomom, še posebej, če je bila oseba izpostavljena v otroštvu ali adolescenci. Raziskave po anatomske lokaciji kožnega melanoma so pokazale, da je melanom na trupu močno povezan s številom pridobljenih MN (in občasnim intenzivnim izpostavljanjem UV sevanju), melanom na glavi in vratu pa z AK (in kroničnim izpostavljanjem UV sevanju). Izsledki meta analize iz 2012 opozarjajo, da se tveganje za melanom poveča ob rabi solarija. Povečanje je večje, če je bil solarij prvič uporabljen pred 35. letom starosti, kot če je bil kasneje. Z vsako nadaljnjo sezono rabe solarija se tveganje za kožnega raka še dodatno poveča. Raste količina dokazov, da so določeni dejavniki tveganja za razvoj kožnega melanoma (npr. občasno izpostavljanje soncu, sončne opekline) pomembni tudi za razvoj BCK.

PCK, ki se pojavlja pogosto na soncu najbolj izpostavljenih delih (nos, čelo, uhlji), je povezan z visoko stopnjo skupnega oziroma dolgotrajnega izpostavljanja soncu. Zato je pogost pri osebah, ki so poklicno izpostavljene soncu (npr. kmetje, cestni delavci, mornarji). Mutacije p53 so prisotne v več kot 90 % neinvazivnih (»in situ«) PCK. Razvoj PCK je povezan z mutacijami gena p53, ki lahko vodijo neposredno v PCK, pogosto pa v začetni fazi najprej v predrakavo stanje (tj. prekancerozo) s klinično sliko AK (Slika 10). AK so pogoste pri kavkazijski rasi in fototipu V (npr. Japoncih), zelo redko pa jih najdemo pri temni rasi. Zaradi mutacije enega alela p53 je motena apoptoza UV okvarjenih (tj. »sunburn«) celic in spodbujeno klonalno razraščanje AK celic. Ob ponovnem izpostavljanju UV sevanju v celicah AK lahko mutira še drugi alel tumor supresorskega gena p53 in popolna izguba kontrole celičnega cikla v kožnih keratinocitih vodi v nenadzorovano delitev celic ter invazivne oblike PCK.

Slika 10. Aktinične keratoze so z ultravijoličnim sevanjem povzročene prekanceroze/in situ variante ploščatoceličnega karcinoma, ki je pogost pri svetlopoltih osebah na soncu izpostavljenih lokacijah kot posamična ali številna eritematozna žarišča s hrapavo, lahko keratotično površino.



Čeprav je UV sevanje primarno gonilo v patogenezi kožnih malignomov, pa je njihova etiologija multifaktorska – ključni dejavniki tveganja, ki prispevajo v razvoju, so genetske mutacije, svetlejši kožni fototip, starost, virusne okužbe. Pomembni dejavniki tveganja za keratinocitne kožne rake pa so povezani tudi s predhodnimi znanilci velike občutljivosti za UV sevanje (npr. prisotnost AK, predhodni keratinocitni kožni rak) in z imunosupresijo.

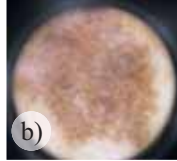
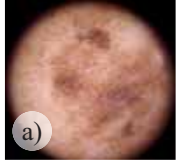
Slika 11 prikazuje primere keratinocitnih kožnih rakov, ki se pri isti osebi lahko pojavljajo v večjem številu hkrati ali sukcesivno, slika 12 primere kožnih melanomov začetnih in lokalno napredovalih stadijev. Podrobnejši razvoj ter klinična slika AK in različnih vrst kožnega raka so predstavljeni v drugih prispevkih.

Slika 11. Keratinocitni kožni raki: a) posamični b) multipli.



Foto: Ana Benedičič

Slika 12. Primeri kožnega melanoma od začetnih do napredovalih na praviloma razkritih in običajno pokritih lokacijah telesa: a, b) »in situ« lentigo maligni melanom, c) nastal brez melanocitnega nevusa na vratu d) nastal v melanocitnem nevusu na hrbtu, e) začetni na hrbtu, f, g) lokalno napredovali.



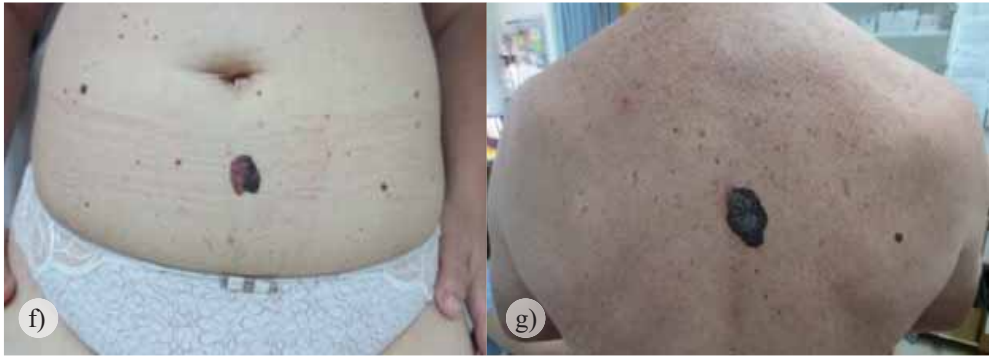


Foto: Ana Benedičič

Zaključek

Človek nima čutila za zaznavanje UV sevanj. Njihovo delovanje zaznamo preko malo, bolj in zelo odloženih posledic, ki se klinično izrazijo kot vidne očem. Ker je večina teh dolgoročno povezana z razvojem najpogostejših vrst kožnih rakov, se je učinkov UV sevanj na kožo pomembno zavedati in v vsakodnevnem življenju poskrbeti za ustrezno zaščito pred soncem in drugimi viri UV sevanj. Rastoča incidenca kožnega melanoma in keratinocitnih rakov v Evropi in Združenih državah Amerike kaže, da preventivne akcije v tem okolju doslej niso bile učinkovite in lahko v bližnji prihodnosti pričakujemo nadaljno rast incidence. Nasprotno opažajo od 2005 umiritev rasti incidence kožnega melanoma v Avstraliji, kjer so s široko zasnovanimi preventivnimi programi začeli že v zgodnjih 80-ih letih preteklega stoletja. Navkljub dejstvu, da je kožni rak redkejši pri temnejši koži v primerjavi s svetlejšo, pa je UV sevanje dejavnik tveganja tudi pri temnejši koži prebivalcev španskega, azijskega in afriškega porekla. Zato je tudi v teh populacijah treba zagotoviti usmerjeno preventivo.

Viri

1. Benedičič A. Učinki ultravijoličnega sevanja in zaščita pred njim. Združenje slovenskih dermatovenerologov, Ljubljana 2021.
2. Lowe NJ. Efficacy of sunscreens. In: Baran R, Maibach HI. Textbook of cosmetic dermatology, 2nd ed. Martin Dunitz, London, 1998; pp.317-29.
3. Greinert R, de Vries E, Erdmann F, Espina C, Auvinen A, Kesminiene A, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Ultraviolet radiation and cancer. *Cancer Epidemiology* 2015; 39S:S75-S83
4. Wolf ST, Kenney LE, Kenney WL. Ultraviolet radiation exposure, risk and protection in military and outdoor athletes. *Curr Sports Med Rep* 2020; 19(4):137-41
5. Nolan BV, Feldman SR. Ultraviolet tanning addiction. *Dermatol Clin* 2009; 27:109-12.
6. Tejeda HA, Bonci A. Shedding »UV« light on endogenous opioid dependence. *Cell* 2014;157(7):1500-1. doi:10.1.16/j.cell.2014.06.009.
7. Kozma B, Eide MJ. Photocarcinogenesis. *Dermatol Clin* 2014; 32:301-13.
8. Damsky WE, Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship. *Oncogene* 2017;36(42)5771-92.
9. Ultraviolet radiation and the Intersun programme. Geneva: World Health Organization; 2003 [cited 2019 Aug 22]. Available from: <http://www.who.int/uv/intersunprogramme/en/>
10. Garbe C, Keim U, Gandini S, Amaral T, Katalinic A, Hollezcek B, et al. Epidemiology of cutaneous melanoma and keratinocyte cancer in white populations 1943-2036. *Eur J Canc* 2021;152 18-25.

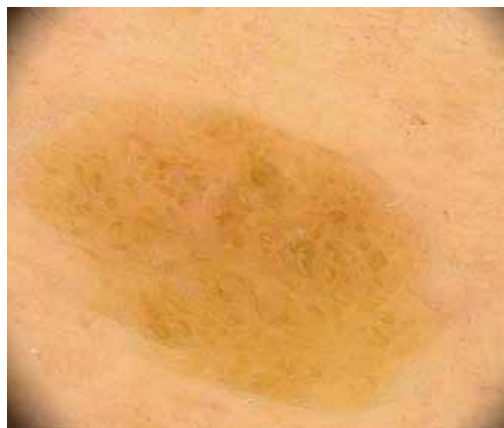
NAJPOGOSTEJŠI NEMELANOCITNI TUMORJI KOŽE

Nada Kecelj Leskovec
Remeda, medicinski center Domžale
Medicinska Fakulteta Univerze v Ljubljani

Uvod

Nemelanocitni tumorji predstavljajo veliko skupino kožnih tumorjev, med katere uvrščamo epidermalne, vezivne, adneksalne, žilne tumorje in ciste. Večinoma so benigne narave, nekateri lahko tudi maligno alterirajo. Odstranimo jih predvsem zaradi estetskih in funkcionalnih vzrokov, v primeru suma na maligno alteracijo je potrebna čimprejšnja odstranitev.

Seboroična keratoza (SK) je pogosta, benigna kožna novotvorba, ki se pojavlja pri obeh spolih, običajno po 40. letu starosti, lahko tudi pri mlajših osebah, solitarno ali multiplo. Sprva se pojavijo svetlo rjave makule in papule (Slika 1), kasneje temno rjave plošče, velikosti do nekaj centimetrov, s cerebriformno strukturo in psevdocistami (Slika 2,3). Najpogosteje so pod dojkami, na hrbtu, vratu, obrazu, robu lasišča, lahko pa tudi na okončinah, razen na dlaneh in stopalih. Poznamo številne klinične in histološke različice SK. Večinoma jih že klinično ločimo od malignih oblik, težja pa je razpoznavna pri vnetih ali poškodovanih SK. Sistem za prepoznavanje malignih melanocitnih tumorjev (ABCDE) ne velja za SK. Ločiti jih moramo od solarnega lentiga, melanocitnih nevusov, pigmentiranega BCC in melanoma. Multiple, hitro nastale SK so lahko paraneoplastični pojav pri adenokarcinomu črevesja. Odstranimo jih s krioterapijo, kiretažo, elektroterapijo, radiofrekvenčno (RF) ali lasersko ablacijo.



Slika 1. SK kot svetlo rjava tanka plošča (20-x povečava).

Vir: Nada Kecelj Leskovec



Slika 2a. SK kot temno rjava plošča na čelu levo. **Slika 2b.** SK s cerebriformno strukturo in roženimi biseri (20-x povečava). Vir: Nada Kecelj Leskovec.



Slika 3a. Številne SK na trebuhu. **Slika 3b.** SK kot večja zadebeljena plošča, nepravilne oblike, neenakomerno pigmentirana, z roženimi čepi in biseri (20-x povečava). Vir: Nada Kecelj Leskovec.

Aktinična keratoza (AK) je pogosta kožna novotvorba, ki se praviloma pojavlja pri starejših ljudeh svetle polti. Na splošno velja, da je AK prava prekanceroza, vendar je odstotek AK, ki napredujejo v ploščatocelični karcinom relativno nizek (od 0,1% do 16%). Četrtnina AK spontano izzveni, nekatere lahko leta vztrajajo v nespremenjeni obliki. Temeljni vzrok za nastanek AK so kronične okvare kože zaradi dolgotrajne izpostavljenosti UV-sevanju, svetla polt in dedni dejavniki. Na soncu izpostavljenih predelih kože vidimo okrogle ali ovalne, ostro omejene rdeče, včasih blede rjavkaste lise s hrapavo površino, ki jo delno ali v celoti prekrivajo sivkaste luske. Pod luskami je običajno pordelega, rahlo erodirana površina, ki je krvavi. Predilekcijska mesta so sence, čelo, okolica nosu, lica, uhlji, zatilje, hrbtišča podlahti, zapestij in rok (**Slika 4a in 4b**).

Glede na klinični videz razlikujemo atrofične, hipertrofične, pigmentirane in lihenoidne AK. Pri lokalizaciji na spodnji ustnici govorimo o aktiničnem heilitisu (cheilitis actinica), ki pogosteje kot AK na drugih mestih preide v ploščatocelični karcinom.

Diagnozo lahko postavimo na osnovi značilne klinične slike, v klinično nejasnih primerih opravimo biopsijo za izključitev karcinoma.

Včasih težko ločimo AK od seboroične keratoze, ploščatoceličnega karcinoma ali Bowenove bolezni.

Začetne spremembe uspešno zdravimo s krioterapijo, elektrokoagulacijo ali kiretažo. Lokalno se lahko uporabijo tudi retinoidi, imikvimod krema, 5-fluorouracil krema in diklofenak gel. Pri bolnikih z večjim številom AK prihaja v poštev zdravljenje s fotodinamično terapijo ali uvedba sistemskega zdravljenja z retinoidi.



Slika 4a. AK kot eritematozna makula na čelu desno. **Slika 4b.** AK se med seboj združujejo.
Vir: Nada Kecelj Leskovec.

Kožni rožiček je predvsem klinična diagnoza in sodi le pogojno med benigne tumorje. Večinoma se pojavlja na soncu izpostavljeni koži pri starejših osebah. Začne se kot trda, bradavičasta papula kožne ali rumenkasto rjave barve, na vneti, bolj ali manj infiltrirani podlagi. Zraste lahko v več centimetrov dolg trd rožiček (Slika 5, 6). Najpogosteje vznikne iz AK, ploščatoceličnega karcinoma, lahko tudi iz SK ali navadne bradavice. Ločiti ga moramo od keratoakantoma. Rožiček z rožnato bazo ekskohleiramo ali kirurško izrežemo in pošljemo na histopatološko preiskavo.



*Slika 5. Kožni rožiček (20-x povečava).
Vir: Nada Kecelj Leskovec.*



Slika 6a. Kožni rožiček na trupu. Slika 6b. Eritematozna baza kožnega rožička (20-x povečava). Vir: Nada Kecelj Leskovec.

Epidermalni nevusi so prirojena epitelna znamenja na koži, ki nastanejo kot posledica somatskih mutacij. V nekaterih primerih so dokazali okvare keratina 1 in 10. So ostro omejene verukoidne spremembe rumenkasto-rjavkaste barve ali barve kože, različnih oblik in velikosti. Pogosto se pojavljajo v obliki omejenih verukoidnih plakov (n. verrucosus), včasih so razporejene v daljših pasovih (n. verrucosus linearis ali n. unius lateris), zelo redko je hiperkeratoza na površini nevusa podobna komedonu (n. comedonicus) (Slika 7 in 8). V primeru, da je prisotno tudi vnetje, govorimo o inflamatornem linearnem verukoznem epidermalnem nevusu (ILVEN). Spremembe so prisotne že ob rojstvu, redko se pojavijo pozneje, rastejo počasi ter nikoli ne izginejo.

Z lokalno aplikacijo keratolitikov ali retinoidov dosežemo prehodna izboljšanja. V primeru manjših sprememb lahko poskusimo s krioterapijo, večje spremembe odstranjujemo z dermabrazijo ali kirurško ekscizijo.



Slika 7. Epidermalni nevus na prsnem košu levo.
Vir: arhiv DK, UKCL.



Slika 8. Linearni epidermalni nevus na desni zgornji okončini.
Vir: arhiv DK, UKCL.

Keratoakantom se kaže kot hitro rastoča rožnata papula, premera do 1 cm, s centralnim roženim čepom, ki zraste v nekaj tednih na soncu izpostavljeni koži (**Slika 9**). Pogosteje se pojavlja pri starejših moških. Spontano regresira v brazgotino v nekaj tednih. V nekaterih primerih ga tudi histopatološko težko razlikujemo od ploščatoceličnega karcinoma, zato svetujemo kirurško ekscizijo in histopatološko preiskavo.



Slika 9a. Keratoakantom na desnem stegnu medialno. Slika 9b. Rožnata papula s centralnim roženim čepom (20-x povečava). Vir: Nada Kecelj Leskovec.

Mehki fibrom je najpogostejši benigni tumor veziva, ki se pojavi pri odraslih, enako pri obeh spolih. Mehke papule kožne barve z ožjo bazo, premera 1-2 mm, vidimo na vekah, vratu in aksilarno (*Slika 10*). Večje polipe s premerom do 2 cm vidimo na trupu in ingvinalno (*Slika 11*). Razlikovati jih moramo od intradermalnih nevusov in angiofibromov. Odstranimo jih lahko s krioterapijo, elektrodesekcijo, RF ali lasersko ablacijo.



Slika 10a. Mehki fibrom na vratu levo spredaj. Slika 10b. Iritiran mehki fibrom (20-x povečava). Vir: Nada Kecelj Leskovec.



*Slika 11, Večji mehki fibromna trebuhu desno zgoraj.
Vir: Nada Kecelj Leskovec.*

Dermatofibrom je pogost kožni tumor, ki se kaže kot čvrsta, rjavkasta papula, premera 1-2 cm. Večkrat nastane zaradi poškodbe ali pika na spodnjih okončinah (*Slika 12*). Razlikovati ga moramo od melanocitnih nevusov in cist. Odstranimo ga lahko s kirurško ekscizijo.



Slika 12a. Dermatofibrom na stegnu levo, zgoraj, 12b. Čvrsta, rjavkasta papula s centralno hipopigmentirano, zvezdasto obarvanostjo (20-x povečava). Vir: Nada Kecelj Leskovec.

Hipertrofične brazgotine in keloidi so benigni tumorji vezivnega tkiva, ki se pojavijo po poškodbi ali spontano. Nastanejo v nekaj tednih ali mesecih po poškodbi, so različno veliki, trdi in gladke površine (*Slika 13*). Hipertrofične brazgotine so večinoma v obliki črt, za razliko od keloidov sčasoma spontano regresirajo. Zdravljenje keloidov je zelo težavno. Uspešnost kirurške ekscizije je vprašljiva, tudi intra-lesionalna aplikacija kortikosteroidov ali interferona pogosto ne privede do izboljšanja. Priporočamo kortikosteroidne kreme z okluzijo ali tretinoin mazilo. Dober učinek je možen tudi s trajno kompresijo z elastičnim povojem.



Slika 13. Številni keloidi na hrbtu levo.
Vir: Nada Kecelj Leskovec.

Epidermalne ciste so najpogostejše ciste, pojavljajo se pri moških in ženskah kot solitarni ali multipli subkutani neboleči nodusi, velikosti od 2 mm do nekaj centimetrov. Kadar se ciste vnamejo, postanejo boleče. Pogostejše so v seboroičnih področjih. Posebna oblika so skrotalne ciste, ki so pogosto kalcificirane.

Histogeneza epidermalnih cist še ni popolnoma pojasnjena, domnevajo, da nastanejo zaradi zamašitve izvodil lasnih foliklov. Stena epidermalne ciste je grajena kot epidermis, svetlina pa je izpolnjena z roženino. V primeru, da pride do rupture stene, nastane granulomsko vnetje tujkovega tipa.

Ciste z ovojnico odstranimo s kirurško ekscizijo, vnete ciste zdravimo tudi sistemsko z antibiotično terapijo ali triamcinolonom i.l.

Milije so lahko solitarni ali multipli, videti so kot okroglaste papule barve kože ali rumenkaste barve, velikosti od 1 do 2 mm (**Slika 14a in 14b**). Polovica novorojenčkov ima milije na obrazu, ki spontano regresirajo. Primarne milije nastanejo na obrazu spontano pri predisponiranih osebah iz foliklov velusnih dlak. Sekundarne milije nastanejo v večjem številu iz epitelnih stuktur kože, predvsem pri buloznih dermatozah. Mikroskopsko je zgradba milija enaka epidermalni cisti. Odstranimo jih dokaj lahko z vbodno incizijo ter ekspresijo, pri večjih je potrebna kirurška ekscizija.



Slika 14a. Milija na sredini čela. **Slika 14b.** Rumena papula, premera 2 mm (20-x povečava). Vir: Nada Kecelj Leskovec.

Dermoidne ciste so večinoma prisotne že ob rojstvu, napogosteje okrog oči, nosu, na vratu ter v genitoanalni regiji. Tipljemo jih kot 1–5 cm velike podkožne noduse. Nastanejo iz epitelnih celic pri vzpostavljanju embrionalnih stikov v medialni ravnini. Obdaja jih večplasten keratinizirajoči epitel, vsebujejo maščobe, keratin in lase. Terapija je kirurška.

Sebacealni nevus je dokaj pogost benigni tumor z lojnično diferenciacijo, pojavi se običajno v lasišču. Prisoten je že ob rojstvu, včasih nastane tudi kasneje. V začetku je videti kot rumenkasta papula ali plošča, pozneje je verukoidnega videza in je temneje obarvan. Z leti lahko zraste. Včasih ga je težko ločiti od seboroične bradavice in drugih adneksalnih tumorjev. Odstranimo ga s kirurško ekscizijo z minimalnim varnostnim robom.

Sebacealna hiperplazija je omejena hiperplazija lojnic na seboroičnih predelih, ki se lahko pojavi že pred 50. letom starosti. Vidimo eno ali več umbiliciranih papul barve kože, premera do nekaj mm. Najpogosteje se pojavijo na čelu in licih (*Slika 15*). Posamezne spremembe regredirajo spontano, maligna alteracija ni opisana. Klinično so lahko podobne bazalnoceličnemu karcinomu. Poleg kirurške ekscizije sta uspešni tudi krioterapija in zdravljenje z retinoidi.



Slika 15a. Sebacealna hiperplazija na čelu desno. Slika 15b. Rumeno papulo sestavljajo krožno razporejeni sebacealni lobuli (20-x povečava). Vir: Nada Kecelj Leskovec

Siringomi so pogosti benigni tumorji, lokalizirani najpogosteje okoli oči, včasih na vratu, prsih in tudi v pazduhah. Večinoma so multipli, za lečo veliki in v barvi kože (*Slika 16*). Klinično so podobni ksantelazmam. Histološka slika kaže značilno ekrino diferenciacijo. Posamezne večje tumorje lahko odstranimo kirurško, pri obsežnih spremembah svetujemo dermabrazijo. Odstranimo jih lahko s trikloroocento kislino, krioterapijo, najboljše rezultate pričakujemo z lasersko ablacijo.



Slika 16. Siringomi na spodnjih vekah medialno.

Vir: Nada Kecelj Leskovec.

Ksantelazme so simetrične, rumenkaste ali rjavkaste ploščate papule na vekah, pogosteje ob notranjem robu zgornje veke. Neredko spremljajo sladkorno bolezen, boleznijeter ali hiperlipoproteinemijo. Težave pri diagnozi povzročajo izolirani ksantomi, ksantogranulomi in gamopatije.

Ksantelazme lahko zdravimo kirurško ali z destruktivnimi metodami kot so ablativni laser (**Slika 17**), trikloroacetna kislina ali kriokirurgija. Zdraviti moramo tudi povišane maščobe v krvi in ev. monoklonalne gamopatije.



Slika 17a. Ksantelazmi na zgornji vekah medialno. **Slika 17b.** En mesec po odstranitvi ksantelazem z lasersko ablacijo. Vir: Nada Kecelj Leskovec.

Pajkasti nevus se kaže kot rožnata papula z radialno razporejenimi kapilarami. Najpogosteje se pojavi na obrazu, vratu ali dekolteju (Slika 18). Posamezni nastanejo pri zdravih osebah po manjših poškodbah ali pikih, številni so lahko povezani z nosečnostjo, boleznijeter ali hormonsko kontracepcijo. Odstranimo jih lahko z elektroterapijo, RF ali žilnim laserjem.



Slika 18a. Pajkasti nevus na nosu. **Slika 18b.** Pajkasti nevus 20-x povečava.
Vir: Nada Kecelj Leskovec.

Senilni angiomi je najpogostejša benigna žilna proliferacija, ki se pojavi v odrasli dobi kot rdečkasta papula na trupu in zgornjih okončinah (Slika 19). Zaradi hormonskih vplivov se pogosto pojavi v nosečnosti, v večjem številu pa po 60. letu. Zaradi estetskih vzrokov jih lahko odstranimo z RF, elektroterapijo ali z žilnim laserjem.



Slika 19a. Angiomi na trupu premera od 2 do 7 mm. **Slika 19b.** Papula z lividno-rožnatimi globuli in sivkasto mrežo (20-x povečava). Vir: Nada Kecelj Leskovec.

Piogeni granulom je hitro rastoča, rdečkasta žilna novotvorba kože ali sluznic, ki pogosto krvavi. Nastane zaradi poškodbe ali mehničnega draženja na prstih, ustnici, obrazu ali jeziku. Pojavlja se pri otrocih in mladih odraslih, enako pri obeh spolih. Na dlesnih pogosto zraste med nosečnostjo. Razlikovati ga moramo od melanoma, Kaposijevega sarkoma, glomus tumorja, hemangioma in iritiranega melanocitnega nevusa. Odstranimo jih kirurško, z RF ali elektrokoagulacijo.

Zaključek

V veliki skupini nemelanocitnih kožnih tumorjev je zelo pomembno razlikovati med najbolj pogostimi. Prepoznavanje teh benignih znamenj in tumorjev je temelj za prepoznavanje kožnega raka in pravočasno napotitev bolnika na ustrezno zdravljenje. Posebna previdnost je potrebna pri aktiničnih keratozah, kožnih rožičkih in keratoakantomu, pri katerih praviloma v nejasnih primerih opravimo histopatološko preiskavo.

Viri:

1. Clarke P. Benign pigmented skin lesions. *Aust J Gen Pract* 2019 Jun; 48(6):364-367.
2. Schmitz L, et al. Cutaneous squamous cell carcinomas are associated with basal proliferating actinic keratoses. *Br J Dermatol*. 2019. Apr;180(4):916-921
3. Heppt MV, Leiter U, Steeb T, Amaral T, Bauer A et all. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma - short version, part 1: diagnosis, interventions for actinic keratoses, care structures and quality-of-care indicators. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020 Mar;18(3):275-94.
4. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Edinburg (United Kingdom): Elsevier; 2018. Chapter 109, Benign Epidermal Tumors and Proliferations; p. 1894 – 1916.
5. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Edinburg (United Kingdom): Elsevier; 2018. Chapter 110, Cyst: p. 1917-1929.
6. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Edinburg (United Kingdom): Elsevier; 2018. Chapter 111, Adnexal Neoplasms; p. 1930-1952.
7. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Edinburg (United Kingdom): Elsevier; 2018. Chapter 107, Other vascular disorders; p. 1847-1857.

ZNAMENJA, KOŽNI TUMORJI-SODELOVANJE DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA IN DERMATOLOGA

Prim. Boris Kralj, dr. med
Dermatološka Ambulanta Boris Kralj

Plavc Jana, dr. med
Zdravstveni dom Kamnik

Uvod

Kožne spremembe, znamenja in tumorji so vsakdanji spremljevalci dermatologa, osebnega, družinskega zdravnika, seveda pa v prvi vrsti bolnika. Prepoznavna nevarnih ali malignih obolenj je osnova za zgodnjo diagnostiko in terapijo kožnega raka, ki pa pomeni eno najpogostejših oblik raka po svetu in tudi v Sloveniji.

Kožno znamenje, kožni rak, melanom, seboroična keratoza, solarna keratoza, melanom, fibrom, bradavica, pigmentacija, aterom, limfom na koži, bazalno celični karcinom, ploščacelčni karcinom..... spremembe na koži s katerimi se srečujejo vsi zdravniki. Seveda pogosteje osebni zdravniki in pediatri in seveda največ dermatologi. Pa tudi gastroenterolog, endokrinolog, kirurg, ginekolog.. Ali spoznamo vsi tako spremembo, postavimo pravilno diagnozo? Statistika raka navaja kožnega raka kot najpogostejši rak v Sloveniji. Pri moških je najpogostejši rak prostate 20.8%, pri ženskah pa rak kože 21% - podatki za leto 2016.

Po podatkih statistike se povečuje število nemelanomskega raka vsako leto za 3%. Melanom predstavlja le 5% vseh kožnih rakov, odgovoren pa je za več kot 90% vseh smrti zaradi kožnega raka.

Podatki za število obolelih v Sloveniji za melanomom so okrog 500 novih primerov na leto (leta 2014 – 517 novih primerov, med leti 2008 in 2012 pa povprečno 479 novih primerov). Podatki iz drugih držav so na primer iz Anglije za leto 2016 več kot 16000 novih primerov melanoma, za ZDA pa so podatki za leto 2020 okrog 196000 diagnosticiranih novih melanomov. 9500 bolnikov ima dnevno diagnosticiranega kožnega raka v ZDA.

Družinski zdravnik je tisti, ki se srečuje v največji meri s problematiko kože, kožnih obolenj in znamenj, tumorjev.

Ali ima dovolj časa za obravnavo teh bolnikov? Ali dovolj dobro pozna to problematiko? Ali ima dovolj možnosti konzultacije z dermatologom? Ali je napotitev k dermatologu potrebna? Kdaj je potrebna? Kaj smo naredili za preventivo kožnega raka?

Dovolj vprašanj za razrešitev!

Zanimivi podatki iz angleške študije so, da je bila v večini primerov napotitev sumljivega melanoma isti dan, največ v 14. dneh, od tega pa je je bilo potrjenih 3% malignih melanomov!

Kako je v Sloveniji?

V zadnjih desetletjih sta se znanje in informiranost v populaciji Slovenije zelo dvignila. Veliko s pomočjo medijev, veliko s pomočjo akcij tudi dermatologov, kjer je Euromelano-ma-day veliko pripomogel k temu. Rezultat te informiranosti je povečano zanimanje ljudi za preglede znamenj, povečana skrb za pravočasno diagnostiko malignih sprememb na koži. Mreža dermatologov, število dermatologov pa stagnira, oziroma pada, zato ni dovolj možnosti niti rednih pregledov, še manj pa preventive.

Bolniki iščejo pomoč pri osebnem, družinskem zdravniku, ki pa je preobremenjen, prav tako pa nima diagnostičnih pripomočkov za lažjo diagnostiko.

Spet primer iz Anglije, kjer je možen kontakt med osebnim zdravnikom in dermatologom, telemedicina, kar olajša diagnostiko in skrajša čakalne dobe.

American Cancer Society priporoča pregled kože v celoti vsaka 3 leta pri bolnikih med 20 in 40 leti starosti, in letno pri bolnikih starejših od 40 let, bolnikom pa priporočajo mesečno pregledovanje kože.

Zanimiv pogled na to problematiko je tudi finančni: 4.9 milijona odraslih v ZDA je zdravljenih zaradi kožnega raka vsako leto med leti 2007 in 2011, letno pa je strošek zdravljenja 8.1 bilijonov dolarjev.

Med leti 2002 in 2006 pa je bilo zdravljenih 3.4 milijona odraslih, letni strošek pa je bil 3.6 bilijona dolarjev.

Problem prepoznavanja nevarnih oziroma nenevarnih sprememb v Sloveniji je v osnovi večplasten: možnost le kratke obravnave pri družinskem ali osebnem zdravniku, velikokrat premalo izkušenj pri diferenciranju začetnih kožnih rakavih sprememb, čakalne dobe pri dermatologu, nezmožnost komuniciranja direktno z dermatologom za nujne primere, premalo opreme v ambulanti družinskega zdravnika kot je na primer prenosni ročni dermatoskop. V Sloveniji je več preventivnih programov: SVIT, DORA, ZORA, pripravlja se program za preventivo raka na želodcu.

Najpogostejši rak v Sloveniji je kožni rak!

Sam (Boris Kralj) sem že večkrat predlagal neko obliko preventivnega programa, ki bi ga ustanovili dermatologi Slovenije, seveda s podporo države, preventivnih organov države, pa nisem naletel na podporo ali pa predloge.

Kako lahko poteka tak preventivni program: vsaj enkrat v starostni dobi na primer 40 let pridejo državljani Slovenije do dermatologa, ki jih pregleda, postavi v kategorijo ogroženih, manj ogroženih, jim svetuje ukrepe, jih nauči samo opazovanja in po potrebi uvrsti v seznam tistih, ki bodo v redni kontroli.

Zaključek

Diagnostika kožnih obolenj, sprememb, kožnega raka je seveda področje dermatologije. Pa vendar je to tudi področje osebnega, družinskega zdravnika, pediatra in vseh zdravnikov, ki pregledujejo bolnika. Ne nazadnje pa je to področje, kjer je samopregledovanje bolnika in poznavanje sprememb tudi in zelo pomembno.

Trenutna situacija v Sloveniji, kjer je pomanjkanje dermatologov in dolge čakalne dobe zahteva dodatne možnosti, ki pa so v prvi vrsti povezava splošnega zdravnika z dermatologom za konzultacijo, ali preko maila ali pa s telemedicino, na vsak način pa postavitve preventivnih programov za zgodnjo diagnostiko, preventivo in izobraževanje tudi vseh prebivalcev Slovenije.

Nekaj primerov iz vsakdanje prakse dermatologa, splošnega zdravnika:



Bolnik 38 let, slučajno na pregledu zaradi znamenj: melanom, Clark II, Breslow 0.6.



Bolnica 47 let, spremembo ima 2 leti: bazalnocelični karcinom



Bolnik 29 let napoten iz sistematskega pregleda: melanom, Clark III, Breslow0.8



Bolnik na rednem pregledu zaradi znamenj: seboroična keratoza



Bolnica 52 let, zaradi krvavitve na hrbtu, ki traja več mesecev: bazalnoceličnikarcinom





Bolnik 77 let, spremembo opaža več let, raste: seboroična keratoza



Bolnik 78 let, večkrat na terapijah za spremembe na glavi; solarne keratoze



Bolnica 64 let sprememba jo moti: bazalnocelični karcinom



Bolnik 57 let, na pregledu za znamenja: melanom, Clark II, Breslow 0.5



Bolnik 18 let, tvorba nastala v 2. mesecih, bazalnocelični karcinom, sindrom Gorlin-Goltz?

Viri:

1. J.M:Firnhaber: Diagnosis and Treatment of Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma; AmFamPhysician.2012 Jul15;86(2):161-168.
2. OwaisT.Jones et al:Recognising Skin Cancer in Primary Care: Springer Link;Advances in Therapy2019;37, 603-616.
3. AdamI.Rinker et al: The Epidemiology, Prevention and Detection of Melanoma:ochsnerJ, 2010;10(2):56-65.
4. AAD, Skin Cancer:.Skin conditions overview Indoor tanning Melanoma Skin cancer Sunscreen Vitamin D.
5. Yu-mei Chang et.al: A pooled analysisi of Melanocytic nevus phenotype and risk od cutaneous melanoma at different latitudes; 2009,Int.J.Cancer:124, 420-428.
6. C.Garbe et al: The evolving field of of dermatooncology and the role of dermatologists.Position Paper of the EADO, EADV and Task Forces, EDF, IDS, EB-DV-UEMS and EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force:J EUR Acad Dermatol Venereol.2020;34(10):2183-2197.
7. Onkološki inštitut Ljubljana, Kožni rak.

OSNOVE DERMOSKOPIJE IN NJEN POMEN V DIAGNOSTIKI KOŽNIH TUMORJEV

Igor Bartenjev
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
Dermatologija Bartenjev, Ljubljana

Uvod:

Dermoskop predstavlja danes bistveno orodje dermatologom, kirurgom plastikom, družinskim zdravnikom in nekaterim drugim specialistom, ki si prizadevajo za natančno in zgodnjo diagnostiko melanoma. Vse pomembnejša je tudi vloga dermoskopije v prepoznavanju ne-melanocitnih in ne-pigmentiranih kožnih sprememb in celo v diagnostiki vnetnih dermatoz.



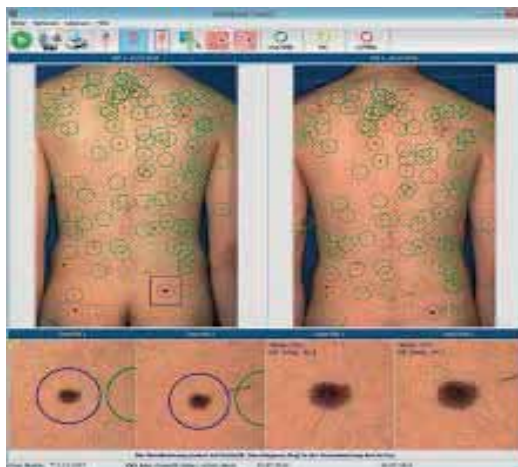
ročni dermoskop

Kaj je dermoskopija?

Dermoskopija (dermatoskopija, površinska mikroskopija, epiluminescenčna mikroskopija) je sodobna, še vedno razvijajoča se preiskovalna tehnika s katero si pomagamo v prepoznavanju številnih sprememb kože, čeprav metodi pripisujemo centralno vlogo v diagnostiki pigmentnih sprememb. Z dermoskopijo je mogoče bistveno povečati natančnost postavitve klinične diagnoze predvsem pri razlikovanju med benignimi in malignimi pigmentiranimi novotvorbami. Uporaba dermoskopije je danes v dermatološki onkologiji velikega pomena, saj nam omogoča zgodnjo diagnozo in tudi foto-dokumentiranje kožnih sprememb in hranjenje slik.

Dermoskopija je ne-invazivna diagnostična metoda. Kadar želimo razumeti dermoskopske strukture in izboljšati klinično diagnozo moramo poznati značilne dermoskopske kriterije. Metoda nam bo v pomoč pri diagnostiki novotvorb samo v primeru, ko smo se odločili za pregled pravilno izbranih kožnih struktur ob poznavanju pravilnih indikacij. Izkušnje zdravnika so pri dermoskopiji izrednega pomena. Danes sicer poznamo nekatere algoritme, ki razlikovanje med benignimi in malignimi raščami nekoliko olajšajo. Zavedati se moramo, da so dermoskopski preiskavi dostopne le kožne strukture, ki so blizu površine (epidermis, dermoepidermalna meja, zgornja – papilarna plast dermisa). Primerjati dermoskopijo s

histologijo je nemogoče, saj gledamo dermoskopsko sliko v horizontalni, medtem ko gledamo histološke slike v vertikalni ravnini. Metoda v primeru pigmentiranih sprememb kože omogoča razlikovanje melanocitnih od nemelanocitnih pigmentiranih tumorjev kože. Kadar ugotovimo, da gre za melanocitno pigmentno raščo, nam dermoskopija olajša razlikovanje med nenevarnimi in sumljivimi melanocitnimi spremembami. Odločilno nam metoda pomaga tudi v diagnostiki bazalnoceličnega karcinoma, dermatofibroma, seboroičnih keratoz, žilnih tumorjev Posebno mesto ima dermoskopija pri pacientih z velikim številom melanocitnih nevusov, saj olajša izbiro, oziroma odločitev za ekscizijo takšnega tumorja, predvsem pa nam pomaga pri spremljanju pacientov. Zgodaj lahko ugotovimo lahko sumljivo spreminjanje znamenja.



digitalna dermoskopija

Katere so osnovne indikacije za dermoskopsko preiskavo?

Melanocitne pigmentne spremembe:

- benigni melanocitni nevus, atipični melanocitni nevus, melanom

Nemelanocitne pigmentne spremembe:

- seboroična keratoza, sebacealna hiperplazija (nevus sebaceus senilis), bradavica, cista dermatofibrom, angiom/angiokeratom, hemoragija, tujek, tetovaža, bazalnocelični karcinom, ploščatocelični karcinom

Kako poteka dermoskopska preiskava?

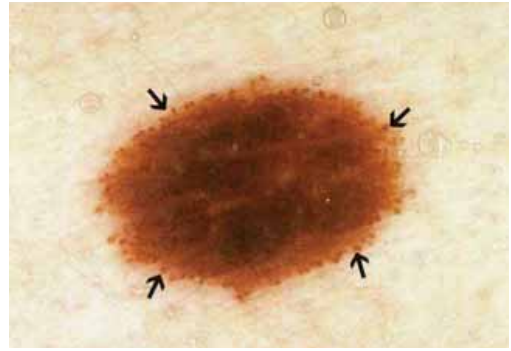
Kadar vzamemo v roke dermoskop in začnemo preiskavo si zastavimo 3 vprašanja. Zanima nas ali gre za melanocitno ali nemelanocitno spremembo? Če ugotovimo, da gre za melanocitno spremembo, je naslednje, drugo vprašanje, ali bi ta sprememba lahko bila melanom? Končno odgovor, ki ga iščemo pa je - kakšna je diagnoza opazovane kožne spremembe?

Vprašanje 1: ali je preiskovana sprememba melanocitna ali ne?

Melanocitna je sprememba takrat, kadar vsebuje vsaj eno od navedenih »struktur«:



pigmentna mreža



pigmentna globula



pigmentne proge (streaks)



sivo - modro področje

Vprašanje 2: ali je preiskovana melanocitna sprememba nevarna?

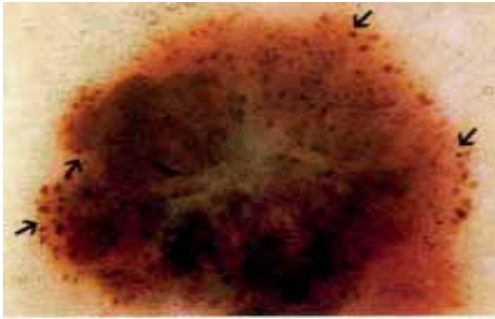
Določene značilnosti pigmentne strukture izrazito sugerirajo na malignost pregledovane melanocitne spremembe. Takšne strukture so: področja brez pigmentne strukture, modro-belkasta področja, nesimetrična in nehomogena pigmentna mreža in rjavo- črne pike /dots/. Tudi nesimetrične pigmentne proge na periferiji so značilnost melanoma.



področje brez strukture / modro belo področje



nesimetrična pigmentna mreža



rjavo-črne pike /dots/



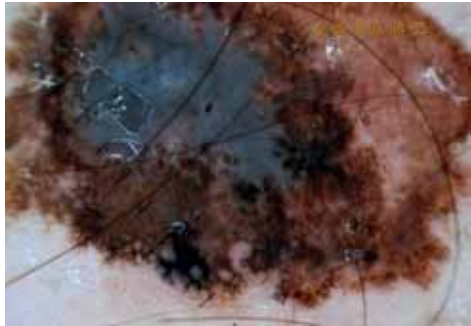
nesimetrične proge na periferiji

Vprašanje 3: kakšna je diagnoza preiskovane spremembe?

Katere so dermoskopske značilnosti, ki opredelijo diagnozo?

Maligni tumorji:

- **melanom** (modro-belkasto področje, multiple rjavo črne pike, psevdopodiji in proge na periferiji, zadebeljena mrežna struktura, nehomogena pigmentacija / 4-6 barv/, nepravilen potek žilja



- bazalnocelični karcinom - pigmentirani BCC (ni pigmentne mreže, pigment v obliki javorjevega lista, ali sivo rjava globula, linearne in značilno razvejane teleangiektazije, ulceracija)
- nepigmentirani BCC (značilno razvejane /arborising/ teleangiektazije, rožmata, barva, regresija, včasih blago luščenje, ulceracija)



- **ploščatocelični karcinom** (ploščatocelični karcinom, oroženevajoči karcinom) Dermoskopija ni metoda izbora v diagnostiki. Vseeno jo včasih uporabimo, predvsem v diferencialni diagnostiki (BCC, psoriatični plak....) V primerjavi z BCC je luščenje močnejše izraženo, žilni vzorec pa je glomerularen ali globularen.

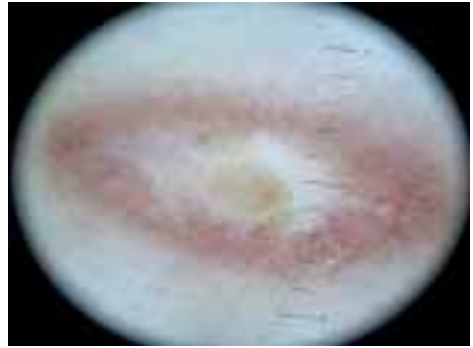


Benigni tumorji:

- **seboroična keratoza:** miliam podobne ciste, nepravilne kripte, fisure, globula, paralelne strukture podobne odtisu prsta, cerebriformna površina.

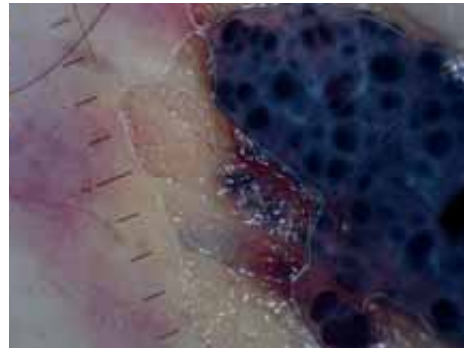


- **dermatofibrom:** dermoskopski značilnosti sta pseudo-pigmentna mreža in centralno depigmentirano področje brez vidne dermoskopske strukture.



Vaskularne spremembe:

hemangiom (angiom): značilne so rdeče-lividne lakune in rdeče, modra do črna homogena področja.



hemoragija: ločiti hemoragijo od melanoma je včasih zelo težko, značilna je anamneza in včasih lividna barva na periferiji.



Dermoskopije se danes poslužujejo tudi v diagnostiki številnih drugih kožnih sprememb, tako prekanceroz kot benignih tumorjev in vnetnih dermatoz. Tako so v literaturi opisi o smiselnosti uporabe dermoskopije pri diagnostiki, virusnih bradavic, hiperplazije lojnic, retencijskih cist, luskavice, aktiničnih keratoz, Bownove bolezni, skabiesa, larve migrans.....

Vseeno pa ostaja bistveno dermoskopija bistvenega pomena, v primerih, ko si zastavi zdravnik vprašanje, kako ne spregledati melanoma, oziroma, kako ga odkriti v fazi, ko je melanom začet in torej ozdravljiv. Tu nam je dermoskopska diagnostika res v veliko pomoč, nikakor pa ne nadomesti anamneze in kliničnega pregleda.

Kako odkrijemo melanom v zgodnji fazi?

Klinični pregled ostaja temelj diagnostike pigmentnih rašč na koži in tudi temelj zgodnjega odkrivanja melanoma kože. Tega dermoskopija ne more nadomestiti. V večini ambulant zdravniki nimajo na voljo dermatoskopa (dermoskopa) s katerim bi lahko natančneje postavili diagnozo. Prav tako nimajo izkušenj v dermoskopski diagnostiki.

Klinični pregled temelji na ABCD kriterijih.

Asimetrija (A): Ena od razlik, med nenevarnim melanocitnim nevusom in sumljivo pigmentno raščo oz. zgodnjim melanomom je v simetričnosti lezije. Če razdelimo pigmentno spremembo v dve ravnini lahko opazujemo simetrijo v vertikalni in horizontalni ravnini. Nesimetričnost v obeh smereh je gotovo znak, ki nas opozori, da je z raščo nekaj narobe.



asimetrija

Omejitev (B – borders): Za navadne nevuse je značilno, da so pravilno omejeni od okolišnje zdrave kože. Omejitev se spremeni, kadar gre za raščo z večjo dinamiko, kar pomeni, da rašča raste, poleg tega pa vpliva na obliko in tudi na omejitev imunski mehanizem, ki prepozna melanom zelo zgodaj in ga želi eliminirati. Omejitev postane zabrisana ali pa polciklična, nekako nazobčana, včasih tudi zelo ostra.



neppravilna omejitev

Barve (*C-color*): Običajna melanocitna znamenja so navadno rjave barve, največkrat enobarvna, čeprav v praksi večkrat vidimo, da je barva nekoliko nehomogena. Kadar je pigmentna rašča zelo temna – črna, predvsem pa , ko je barv več in je vmes tudi črna ali lividna, ta heterogenost izrazito sugerira, da gre za sumljivo spremembo.



več-barvnost pigmentne rašče

D - premer pigmentne rašče je za klinično diagnostiko po moji oceni velikega pomena. Res je, da večina melanom nastane »de novo« torej na predhodno nespremenjeni koži, res pa je tudi, da melanoma, ne moremo diagnosticirati klinično, dokler je velik le 1,2 ali 3 mm. Ob kliničnem pregledu v ambulantni družinskega zdravnika smo torej posebej pozorni na rašče, ki so večje od 5 mm v premeru. Pri tej velikosti lahko dobro določimo ABCD kriterije in opredelimo ali je pregledovana rašča sumljiva za melanom. Mislimo tudi, da toliko velik melanom še ni razvil metastatičnega potenciala in da je debelina po Breslow-u še zelo majhna. Ob kliničnem pregledu vedno upoštevamo vse navedene kriterije.



velikost – vsaj 5 mm v premeru

Kadar se ne moremo odločiti naročimo pacienta na kontrolo, nekako čez 3 mesece. Tedaj upoštevamo še en kriterij, ki je pravzaprav najpomembnejši, anamnestično – klinični kriterij razvoja lezije. Označimo ga z E (evolution). Navadni melanocitni nevusi se po nastanku navadno ne spreminjajo, ne rastejo, ne spreminjajo barve in oblike. Vsakrno spreminjaje ocenjujemo za sumljivo. Kadar ocenimo pri kliničnem pregledu nevusa, da so trije od petih kriterijev »pozitivni« svetujemo napotitev pacienta na izrez takšne spremembe.

Diagnostični algoritmi v dermoskopiji:

V želji po standardiziranju raznolikosti dermoskopskih kriterijev in za izboljšanje klasifikacije in diagnostike pigmentiranih tumorjev kože so se v zadnjem desetletju razvili različni sistemi ocenjevanja sprememb. Najstarejši in najzahtevnejši način vrednotenja, ki zahteva izkušenega preiskovalca je t.i. analiza vzorcev, ki jo je razvil Pehamberger in sod. Sistem so dopolnjevali in danes velja za zelo preciznega, ni pa primeren za manj izkušene preiskovalce, saj je verjetnost napačnega vrednotenja pri njih velika. Kasneje so se razvili preprostejši sistemi (ABCD-pravilo dermoskopije, 7-točkovna lista, 3-točkovni algoritem), ki omogočajo tudi manj izkušenemu preiskovalcu ugotoviti suspektno melanocitno lezijo.

Najpreprostejši algoritem, ki omogoča uspešno uporabo dermoskopije v zgodnji diagnostiki melanoma tudi zdravnikom, ki se dnevno ne ukvarjajo z diagnostiko pigmentnih sprememb kože, se mi zdi 3-točkovni algoritem.

3-točkovni algoritem dermoskopije

V prvem koraku diagnostike, moramo ugotoviti ali je pigmentna sprememba, ki jo diagnosticiramo melanocitna ali nemelanocitna. Kadar gre za melanocitno spremembo, nadaljujemo z preiskavo.

Pri običajnih melanocitnih nevusih in drugih nenevarnih melanocitnih spremembah je mreža realtivno enakomerna, ne sili preveč izven znamenja, tudi globula so bolj ene barve, ne vidimo jih izven znamenja. Diagnostike oz. vsaj ocenjevanja ali je melanocitna rašča morda nevarna se s pomočjo 3-točkovnega algoritma dermoskopije, razmeroma z lahkoto naučimo.

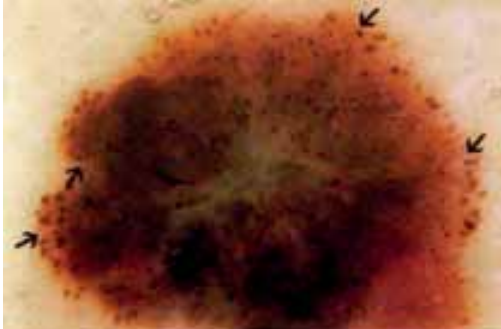
Pri 3 točkovnem algoritmu smo v analizi pozorni na:

1- asimetričnost pregledovane melanocitne spremembe
asimetrična je oblika, barva, mrežna struktura, rob



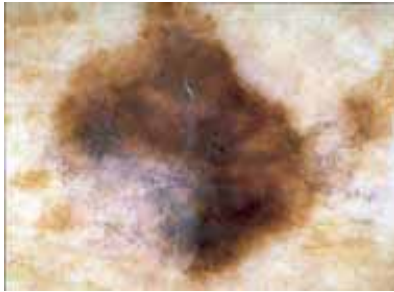
*asimetrična je oblika, barva,
mrežna struktura, globula...*

2. atipičnost strukture pigmenta - mreža ali globula



atipična globula in mreža

3. modro-belkasta področja znotraj znamenja



modro-belkasta področja

Kadar vidimo, da je pigmentna mreža nepravilna, da je mestoma predvsem na robu črna, in pigment žarkasto izrašča iz osnovne lezije v okolico, pa tudi kadar so globula neenake velikosti, raznih barv, in silijo iz okvira nevusa je to sumljivo. Posebno sumljive so drobne črne pikice (black dots). Modro-belkasta področja v pigmentni rašči, pomenijo regresijo, ki je največkrat posledica dejstva, da se imunski sistem bojuje s tumorjem in ga uničuje. Modro-belkasto področje v melnocitni rašči s 75% verjetnostjo napoveduje, da gre za melanom.

Zaključek:

Dermoskopija je izkušenemu preiskovalcu, v zgodnji diagnostiki kožnih tumorjev, posebej pigmentiranih tumorjev, v veliko pomoč. Vendar pa je dermoskopija zahtevna diagnostična tehnika, ki se je ni mogoče naučiti iz knjige. Strokovnjaki priporočajo, da izvajate dermoskopijo ob vsaki priložnosti, ob tem pa vedno upoštevajte klinično sliko in klinično diagnozo. Primerjajte svoje diagnoze s prejetimi patohistološkimi izvidi izrezanih rašč. Zdravniki, ki ne dermoskopirajo vsakodnevno, velja tudi za dermatologe, velikokrat prehitro ocenijo spremembo za melanom (over-diagnose of melanoma).

Viri:

1. Roesch A, Volkenandt M. Melanoma. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco, s Dermatology. 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2009: 1416 – 32.
2. Soyer HP, Bartenjev I, Žgavec B, Popovič B. Epiluminiscence microscopy in Diagnosis of pigmented skin tumors. Radiol. oncol. 1999; 33: S24-S26.
3. Bartenjev I. Zgodnje prepoznavanje melanoma kože-Early recognition of melanoma. Gastroenterolog: revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo, Simpozij Fundacije doc. dr. J. Cholewa, Ljubljana, 7. oktober 2016. okt. 2016; 20: S118- S123.
4. Bartenjev I. Zgodnje prepoznavanje melanoma kože. In: Novosti v diagnostiki in zdravljenju raka. Simpozij ob jubilejni, 20. obletnici delovanja združenja Fundacija doc. dr. Josip Cholewa v sodelovanju z Medicinsko fakulteto Ljubljana, Kliničnim centrom Ljubljana in Onkološkim inštitutom Ljubljana. Zbornik predavanj. Ljubljana: Fundacija doc. dr. Josip Cholewa, 2013: 134-137.
5. Argenziano G, Soyer HP, Bartenjev I, Chimenti S et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the internet. J. Am. Acad. Dermatol., 2003; 48 (5): 679 -689.
6. Bartenjev I. V Praktični napotki za zgodnje odkrivanje melanoma kože. In: JAN, Klementina (ur.), et al. Zdrava koža - naše ogledalo : zbornik prispevkov. Ljubljana: Lek 2018: 43-50
7. Huerta-Brogeras M, Olmo O, Burbijo J et al. Validation of dermoscopy as a real time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. Arch Dermatol 2012;148: 1159- 61.
8. Zalaudek I, Argenziano G, Di Stefani A, Ferrara G, Marghoob AA, Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP, Braun R, Kerl H. Dermoscopy in general dermatology. Dermatology. 2006; 212(1):7-18.

BELAKNE COMBO adapalen/benzoilperoksid

BELAKNE COMBO 1 mg/25 mg v 1 g gel



Zdravilo izbora za zdravljenje blagih do zmernih oblik aken z visoko stopnjo priporočila.¹

Zdravilo BELAKNE COMBO

- Indicirano za dermalno zdravljenje aken (Acne vulgaris) s prisotnimi ogrci, papulami in pustulami.
- Po priporočilih evropskih smernic za zdravljenje aken je fiksna kombinacija adapalena/benzoilperoksida zdravilo izbora za zdravljenje blagih do zmernih oblik aken z visoko stopnjo priporočila.¹



BISTVENE INFORMACIJE IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA BELAKNE COMBO 1 mg/25 mg v 1 g gel

SESTAVA: 1 g gela vsebuje 1 mg adapalena in 25 mg benzoilperoksida. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Dermalno zdravljenje aken (Acne vulgaris) s prisotnimi ogrci, papulami in pustulami. Zdravilo je indicirano pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 9 let in več. **ODMERJANJE:** Zdravilo je treba nanesti na celotno območje prizadeto z aknami, enkrat na dan, zvečer, na čisto in suho kožo. Tanko plast gela je treba nanesti z blazinicami prstov in se ob tem izogibati očem in ustnicam. Če se pojavi draženje, naj bolnik uporabi nekomedogen vlažilec, uporablja zdravilo redkeje (npr. vsak drugi dan), začasno preneha z zdravljenjem ali popolnoma preneha z zdravljenjem. Trajanje zdravljenja mora določiti zdravnik na podlagi kliničnega stanja. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, nosečnost, ženske, ki načrtujejo nosečnost. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Zdravila se ne sme nanašati na poškodovano kožo, badiši na razpoke (ureznine ali odrgnine), ekceme ali sončne opekline. Zdravilo ne sme priti v stik z očmi, usti, nosnicami ali sluznicami. Če zdravilo pride v oči, takoj sperite s toplo vodo. Če se pojavi reakcija, ki kaže na občutljivost za katero koli sestavino zdravila, je treba zdravljenje z zdravilom prekiniti. Izogibati se je treba prekomerni izpostavljenosti sončni ali UV svetlobi. Zdravilo ne sme priti v stik s katerim koli barvnim materialom, vključno z lasmi in barvanimi tkaninami, saj lahko povzroči beljenje in razbarvanje. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Iz dosedanjih izkušenj z adapalenom in benzoilperoksidom in znanih interakcij z drugimi zdravili, ki bi se uporabljala na koži in hkrati z zdravilom BELAKNE COMBO. Vendar se drugih retinoidov ali benzoilperoksida ali zdravil s podobnim načinom delovanja ne sme uporabljati sočasno. Previdnost je potrebna pri uporabi kozmetike z lučilnim, dražilnim ali sušilnim delovanjem, saj lahko leta poveča draženje, ki ga povzroča zdravilo BELAKNE COMBO. Absorpcija adapalena skozi kožo je majhna, zato je interakcija s sistemskimi zdravili malo verjetna. Perkutano prehajanje benzoilperoksida v kožo je majhno, učinkovina se popolnoma presnovi v benzojsko kislino, ki se hitro izloči. Zato je potencialna interakcija benzojske kisline s sistemskimi zdravili malo verjetna. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** Retinoidi, ki jih dajejo peroralno, so povezani s prirojeno nepravilnostmi. Če retinoide za lokalno uporabo uporabljamo v skladu z informacijami za njihovo predpisovanje, se zanje v splošnem smatra, da zaradi minimalne absorpcije skozi kožo povzročajo nizko sistemsko izpostavljenost. Vendar pa lahko posamezni dejavniki (npr. poškodovana kožna pregrada, prekomerna uporaba) prispevajo k povečani sistemski izpostavljenosti. **Nosečnost:** Zdravilo BELAKNE COMBO je kontraindicirano med nosečnostjo in pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost. **Dojenje:** Učinkovno dojenje otroka se ne pričakuje, ker je sistemski izpostavljenost doječih mater zdravilu zanemarljiva. Zdravilo BELAKNE COMBO se lahko uporabljata med dojenjem, vendar se v obdobju dojenja ne sme uporabljati na prsih v izogib kontaktni izpostavljenosti dojenčka. **Plodnost:** Študij o plodnosti na ljudeh z gelom s fiksno kombinacijo adapalena/benzoilperoksida niso izvedli. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah niso našli učinka adapalena ali benzoilperoksida na plodnost. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV:** Podatek ni potreben. **NEŽELENI UČINKI:** Pogosti: suha koža, iritativni kontaktni dermatitis, draženje kože, pekoč občutek na koži, eritem, luščenje kože. **VRSTA OVOJNINE IN VSEBINA:** Škotala s plastenko s 30 g gela. **REŽIM IZDAJE:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **IMETNIK DOVOLENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** BELUPO Ijekovni i kozmetika, d.d., Ulica Danica 5, 48000 Kaprivnica, Hrvaška. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 10. 9. 2023.

Literatura:

1. Nast A. et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. JEADV 2016, 30, 1261-1268.

Samo za strokovno javnost.

Pred predpisovanjem in izdajo zdravil, preberite celotne Povzetke glavnih značilnosti zdravil, ki so na voljo na spletni strani www.cbz.si.

Datum priprave informacije: marec 2024.



Belupo d.o.o.
Dvoržakova ulica 6
1000 Ljubljana

Tel: 01 300 95 10
E-pošta: info@belupo.si
www.belupo.si

BENIGNI MELANOCITNI TUMORJI KOŽE

Mirjam Rogl Butina,
Dermatologija Rogl Fabjan
Ljubljana

V širšem sklopu melanocitnih lezij pojem "melanocitni tumor kože" obsega lezije, katerih ključni sestavni del je proliferacija melanocitov, izvirajočih iz nevrálnega grebena. Benigni spekter teh lezij obravnavam v pričujočem prispevku: lentigo simpleks in melanocitni nevusi.

Lentigo simplex

Pojem označuje lise / pege, ki so v izjemnih primerih prisotne ob rojstvu, praviloma pa se pričnejo oblikovati v otroštvu, v odrasli dobi se množijo, na starost pa pogosto izzvenijo. Pojavljajo se na koži in sluznicah, neodvisno od UV žarkov in na soncu tudi ne potemnijo. Praviloma gre za pigmentirane makule, 3- 15 mm v premeru, robovi so bodisi ostri ali pa mehko prehajajo v okolno kožo. Obarvanost je centralno praviloma intenzivnejša, proti periferiji pa svetli, ustrežna je tudi gostota mreže dermoskopsko. Občasno pa je razporeditev pigmenta precej neenakomerna.

HP slika lentiga je značilna: v bazalni plasti epidermisa so linearno razporejeni pomnoženi melanociti, vijuge dermoepidermalne meje so poglobljene.



Slika 1. Lentigo simplex.

Vzrokov nastanka ne poznamo. Je pa pojavnost številnih lentigov del nekaterih sindromov: npr. sindroma LEOPARD, Peutz-Jegheras sindroma in xeroderma pigmentosum.

Diferencialna diagnoza: lentigo simplex včasih tako klinično kot dermoskopsko težko ločimo od pridobljenih melanocitnih nevusov in melanoma.

Zdravljenje: lentigo simplex je povsem benigna lezija, odstranjevanje ni potrebno, je pa mogoče – bodisi s klasičnim ali tangencialnim izrezom, z laserjem ipd. Kadar smo v dvomu glede diagnoze, priporočamo HP opredelitev odstranjene lezije.

KONGENITALNI MELANOCITNI NEVUSI (k.m. n.)

Mednje uvrščamo pretežno spremembe, ki so na koži prisotne ob rojstvu oziroma se pojavijo do drugega leta starosti. Manjši del, t.i. zakasneli kongenitalni melanocitni nevusi, se oblikujejo tudi kasneje.

Zlasti z ozirom na prognozo je pomembna delitev glede na velikost teh lezij na

- **majhne k.m.n.** (najdaljši premer do 1,5 cm),
- **srednje k.m.n.** (1,5 do 20 cm), ene in druge opisujejo približno pri 1 novorojenčku na 100 rojstev
- **velike oz. gigantske k.m. n.** (najdaljši premer daljši kot 20 cm), ki se pojavijo pri 1 novorojenčku na približno 50 000 rojstev

Glede na izgled jih delimo na makulozne (v nivoju kože) ali papilomatozne (dvignjeni nad nivo okolne kože, neredko iz njih izraščajo dlake). Pogosto so malo asimetrični, nekoliko neenakomerno obarvani, včasih se znotraj njih oblikujejo manjši proliferativni nodusi. Z leti pogosto posvetlijo, neredko tudi izzvenijo.

Naša pozornost je namenjena velikim in predvsem gigantskim kongenitalnim melanocitnim nevusom, pri katerih je povečano tveganje za prehod v melanom. Oblikujejo se verjetno med 6. tednom in 6. mesecem gestacije, pri teh otrocih je povečana pogostost melanocitnih lezij v centralnem živčnem sistemu in retroperitonealno. Poleg gigantskega melanocitnega nevusa se na koži teh oseb praviloma pojavljajo t.i. satelitski nevusi – praviloma gre za majhne kongenitalne nevuse.



Slika 2. Gigantski kongenitalni melan nevus s številnimi satelitskimi kongenitalnimi m.n.

Melanom se na teh nevusih bistveno pogosteje kot sicer razvije v globini – kot nodusi v usnjici, maščobnem tkivu ali celo globlje. Zato je del pregleda bolnika/bolnice z gigantskim nevusom tudi palpacija. Dermoskopsko je struktura mreže globularna, retikularna ali mešana in pri posamezniku so mreže pretežno sorodno oblikovane.

V diferencialni diagnozi prihajajo v poštev predvsem atipični melanocitni nevusi, melanom, Beckerjev nevus, pleksiformni neurofibromi in hamartomi gladkih mišic.

Zdravljenje:

Obravnava bolnikov z zmernim številom malih in srednjih kongenitalnih m.n. ne odstopa od splošnih pravil, ki jih navajam kasneje. Bolniki z velikimi oz. gigantskimi melan nevusi pa potrebujejo reden dermatološki nadzor, saj je tveganje za prehod v melanom kože bistveno povečano. V primeru kakršnegakoli atipičnega spreminjanja velikega ali katerega od manjših nevusov, je potrebna diagnostična ekscizija tega predela.

V prvih tednih življenja se občasno odločijo za lasersko brušenje ali kiretažo velikega nevusa, bolniki pa tudi kasneje pogosto želijo laserski poseg za (vsaj delno) odstranitev ali posvetlitev gigantskega kongenitalnega melanocitnega ali najbolj motečih manjših, satelitskih nevusov. Žal po takih posegih praviloma pride do recidiva lezije.

Nevus spilus

Razvrstitev nevusa spilusa ni povsem dorečena, a zaenkrat ga uvrščamo med kongenitalne melan nevuse. Pojavlja se pri 2% belcev.

Klinično gre za makulo, ki je temnejša od okolne kože, običajno premera 1 do 4 cm, redkeje do 20 cm, ovalne ali pravokotne oblike, včasih celo potepo Blaschkovih linijah. Znotraj te lise se z leti pojavlja vse več temnejših makuloznih ali papuloznih melan lezij, ki se klinično in dermoskopsko lahko spreminjajo.



Slika 3. Nevus spilus.

Opisanih je bilo že nekaj deset prehodov nevus spilusa v melanom, poleg tega pa se občasno razvije t.i. sindrom nevus spilusa, kjer se na isti strani telesa, kjer leži n. spilus pojavljajo dizastezije, mišična oslabeledost ali hiperhidroza.

PRIDOBLJENI MELANOCITNI NEVUSI

Prodobljene melanocitne nevuse tvorijo različne skupine benignih proliferacij melanocitov, ki se pojavijo po rojstvu, najpogostejši sprožilec je izpostavljanje ultravijoličnim žarkom. V grobem jih ločimo na običajne pridobljene melanocitne nevuse, atipične melanocitne nevuse, nevuse na posebnih mestih, halo nevuse, Spitz nevuse in modri nevus.

Običajni pridobljeni melanocitni nevusi

Pri belcih pričakujemo na koži 20 do 50 melanocitnih nevusov. Nastajajo od zgodnjega otroštva do 60. leta starosti. Najizraziteje se množijo v puberteti, 2. in 3. desetletju, po 50. letu pričnejo v veliki meri izzvenevati. Običajno so ovalni ali okrogli, 2 do 6 mm v premeru, v nivoju kože ali nad njo, iz mešanih ali dermalnih melan nevusov lahko izraščajo dlake.

Glede na klinično in histopatološko (HP) ločimo

- junkcijski m.n.: rjave do črne makule, ki jih HP sestavljajo gnezda melanocitov na dermoepidermalni meji
- mešani m.n.: rjava papula, ki na periferiji lahko preide v makulo; HP gre za kombinacijo junkcijskega in dermalnega nevusa
- dermalni m.n.: papula rjave ali kožne barve, dermoskopsko HP gnezda melanocitov v dermisu

Dermoskopsko je melanocitna mreža retikularna, globularna ali mešana.

Kljub temu, da gre za benigne lezije, so lahko prisotne B-RAF in N-RAS mutacije.



Slika 4. Mali kongenitalni in več pridobljenih m.n.

Bolnike najpogosteje motijo intudi skrbijo lezije, ki so izbočene nad nivo okolne kože – značilna predstavnika sta Miescherjev nevus in nevus Unna.

Miescherjev nevus je papulozen pridobljeni m.n. gladke površine, običajno se pojavi v odrasli dobi in sicer predvsem na obrazu in vratu. Lahko je barve okolne kože ali močnejše pigmentiran, celo črnkast, vaskularna komponenta je prisotna zlasti pri svetlejših. Dermoskopsko je struktura praviloma globularna, lahko s predeli homogene pigmentacije, HP je nevus intradermalen, brez junkcijske komponente.



Slika 5. Miescherjev nevus.

Nevus Unna pa je papilomatozno oblikovan, praviloma se pojavi na trupu, zgornjih okončinah in vratu. Lahko je barve okolne kože ali temnejši, pogosto je precej izrazita tudi vaskularna komponenta. Včasih se med papilami oblikujejo predvsem dermoskopsko očitne »comedon like« odprtine in drobne keratotične ciste, zaradi česar spominja na seboroično keratozo. HP gre za dermalni ali mešani melan nevus.



Slika 6. Nevus Unna.

V diferencialni diagnozi običajnih pridobljenih m.n. v poštev prihajajo predvsem: atipični m.n., melanom, seboroične keratoze, dermatofibromi in nevrofibromi.

Prevalenca običajnih pridobljenih m.n. je odvisna od genetike (rasa, fototip, nagnjenost k oblikovanju melanocitnih nevusov), starosti in okoljskih dejavnikov.

Glede na raso imamo belci bistveno več pridobljenih m.n. kot azijati, najmanj pa jih imajo pripadniki temnopolte rase. Imajo pa aziati in temnopolti pogosteje m.n. na dlaneh, podplatih in konjunktivah.

Med okoljskimi dejavniki so pomembni:

- izpostavljenost ultravijoličnim (UV) žarkom:
 - izpostavljenost UV žarkom, ki je povezana z opeklinami
 - intermitentna močna izpostavljenost (dopusti)
 - kronične obremenitve z UV svetlobo
 - fototerapija novorojenčkov
- poškodbe
 - sončne opekline
 - na področjih žarišč lichen sclerosus et atrophicus
 - pri boleznih, ki jih spremljajo mehurji kože (TEN, epidermolize)
- sistemska imunosupresija
 - kemoterapija (zlasti zaradi malignih obolenj hematopoetskega sistema v otroštvu)
 - po transplantacijah
 - v sklopu HIV okužbe
 - ob kronični mieloični levkemiji
 - ob terapiji z inhibitorji TNFa

- hormonske spremembe
 - nosečnost (lahko eruptivno, morda povezano z relativno imunosupresijo)
 - povišane vrednosti ravnega hormona (povečuje se velikost, ne število m.n.)
 - povišane vrednosti tiroidnih hormonov itn.

Melanocitni nevusi na posebnih mestih

Med »posebna« mesta so sprva uvrščali le akralne predele in genitalije, sedaj pa mednje prištevamo tudi uhlje, konjunktive, skalp, dojke, kožo pregibov, nekateri avtorji tudi ramena, hrbet in spodnje okončine.

Za m.n. teh mest so značilne atipične histopatološke značilnosti: asimetrija, nepravilni vzorci gnezd nevusnih celic, citološke atipije in (čeprav zelo redko) celo mitotična aktivnost . Vse to lahko vzbudi misel, da gre za melanom kože, a je njihov kliničnih potek benignen in ne potrebujejo kakršnikoli intervencij.

Zdravljenje: z bolnikom se je smiselno pogovoriti o naravi njegovih lezij, samoopazovanju in varnem obnašanju na soncu.

Za odstranitev melanocitnega nevusa se odločamo v primeru

- da lezija raste oziroma se spreminja
- da sumimo na maligno alteracijo lezije
- da je lezija za bolnika neprijetna (jo pogosto rani z obleko, glavnikom, britvico itn.)
- da je lezija estetsko moteča

V prvih dveh primerih priporočamo (razen v izjemnih primerih) ekscizijo lezije v celoti in histopatološko opredelitev.

V ostalih primerih pa je odločitev glede odstranjevanja lezije dogovorna: odvisna je predvsem od zdravnikove klinične ocene in pričakovanj bolnika. Poleg klasičnega izreza prihajajo v poštev tangencialna odstranitev, poseg z radiofrekvenco ali laserjem.

Atipični melanocitni nevusi kože (displastični m.n., Clarkov n.)



Slika 7. Številni displastični m.n.

Slika 8. Displastični m.n.

Atipični melanocitni nevusi so praviloma pridobljeni m.n., ki se pojavljajo posamično ali v večjem številu, pogosteje pri svetlopoltih osebah. Pojavljajo se tekom vsega življenja, najpogosteje pa do 30. leta življenja.

Od običajnih pridobljenih melanocitnih nevusov odstopajo klinično, histopatološko ali na obeh področjih. Ker dokončnega konsenza glede morfološko - histopatološke opredelitve atipičnih nevusov še nimamo, so tudi statistični podatki precej raznoliki – pričakovana pogostost v Evropi je med 7 do 24%. Atipični melan nevusi se redko razvijejo iz običajnih pridobljenih melanocitnih nevusov, v 75% nastanejo na novo.

Osebe z atipičnimi melanocitnimi nevusi imajo bistveno večje tveganje za melanom kože, v povprečju približno 10x večje od ostale populacije. Velikost tveganja v veliki meri sledi številu atipičnih melan nevusov. Člani družin s sindromom displastičnih nevusov in melanomom v družini (angl. familial atypical multiple-mole melanoma syndrome) imajo tekom življenja skoraj 100% tveganje za razvoj melanoma in situ.

Natančnih kliničnih kriterijev za razlikovanje atipičnih od običajnih pridobljenih melanocitnih nevusov ali melanoma nimamo, so pa pri atipičnih melanocitnih nevusih praviloma prisotne naslednje značilnosti:

- atipični m.n. so praviloma večji od 4 mm (med 3 in 15 mm)
- prisotnih je več barv, ki so asimetrično razporejene, pogosta je rožnata komponenta
- rob je nepravilen, razmejitev je lahko neostr
- spreminjanje oblike in strukture.

Tudi histopatološko je atipične m.n. težko povsem natančno in enotno opredeliti. V ospredju so citološke atipije – s poudarkom na atipijah jeder in odziv »gostitelja« na spremenjene strukture.

V diferencialni diagnozi prihajajo v poštev različne melanocitne lezije (mali kongenitalni m.n., običajni pridobljeni m.n., melanom, lentigi) in nemelanocitne lezije (seboroične keratoze, pigmentirane aktinične keratoze, pigmentirani bazalnocelični karcinomi, lihenoidne keratoze).

Zdravljenje:

- bolnike z atipičnimi m.n. je potrebno poučiti o naravi njihovih sprememb in načelih samoopazovanja ter varnega obnašanja na soncu.
- v kolikor je klinično prisotnih veliko atipičnih nevusov ali se pojavi lezija, suspektna za melanom, priporočamo napotitev na dermatološki pregled
- redne dermatološke preglede svetujemo bolnikom s številnimi displastičnimi nevusi in še posebej bolnikom, ki imajo družinsko sindrom displastičnega nevusa
- lezije, ki so klinično in dermoskopsko suspektne za melanom, izrežemo in pošljemo na HP opredelitev

Spitz nevus (nevus epiteloidnih celic)

Ločimo običajne, pigmentirane (Reed nevusi) in atipične Spitz m.n.

Običajni Spitz m.n. so praviloma pridobljeni m.n., ki se najpogosteje pojavljajo pri mladih osebah (36% pri otrocih do 10 leta, 33% pri mladih do 20. leta in 31% po 20. letu, a zelo redko po 40. letu starosti. Precej pogosto pri njih opisujejo H-RAS mutacije.

Zaenkrat velja, da so sprožilci nastanka Spitz nevusov enaki kot pri ostalih pridobljenih m.n. Klinično so običajno rožnate do svetlorjave papule, ki vzniknejo na novo, v povprečju imajo premer 8mm, 42% jih je na obrazu in vratu, sicer so enakomerno razporejeni po telesu. Sicer redko, a poročaju tudi o izbruhih diseminiranih Spitz nevusov ali multiplih na določenih predelih telesa.



Slika 9. Spitz nevus.

Atipični Spitz nevusi pa so praviloma večji kot 10 mm v premeru, asimetrični, z ulceracijami; HP so lahko prisotni nezreli melanociti in mitoze (tudi 2-3/mm²)

V diferencialni diagnozi prihajajo v poštev ostali melanocitni nevusi, predvsem dermalni, hemangiom, piogeni granulom, dermatofibrom, mastocitom, adneksalni tumorji in melanom.

Nevus Reed je temno pigmentiran podtip Spitz nevusa, le izjemoma je prisoten že ob porodu, sicer pa se lahko pojavi kadarkoli v življenju, povprečno v starosti 25 let, pogosteje pri ženskah in najpogosteje na okončinah (v 70%).

Klinično gre praviloma za lezije, ki jih bolnik opaža krajši čas, makulozne ali nežno papulozne, temno pigmentirane, velikosti med 1,5 in 10 mm. Značilna je dermoskopska slika: homogena pigmentacija praktično po vsem znamenju, na periferiji pa radialno, relativno simetrično razporejene betičaste zgojitve. HP so melanociti pogosto izrazito dendritični, močno pigmentirani, lahko so prisotne tudi citološke atipije. Ključna diferencialna diagnoza Reed nevusa je melanom.



Slika 10. Reed nevus (a-klinično, b-dermoskopsko), vir(5).

Zdravljenje: spremembe, klinično sumljive za Spitz / Reed nevus svetujemo izrezati in poslati na HP opredelitev.

Modri nevus

Oznaka »modri« nevus zajema več različnih oblik dermalne proliferacije melanocitov, ki jih zaznamo kot črnikaste ali modrikasto-sive nodularne lezije na koži, redkeje v nivoju kože. Z leti se v osrednjem delu lahko oblikuje hipopigmentacija

Običajni modri nevus se pojavlja predvsem v adolescenci in pri mladih odraslih. Običajna velikost je 5 do 10 mm premera, klinično se tekom življenja ne spreminjajo bistveno. V 50% nastanejo na hrbtišču rok in nartih, pogosto na obrazu in lasišču, sicer pa lahko kjerkoli, tudi vaginalno, na vratu maternice, prostati, begavkah itn.



Slika 11. Običajni modri nevus

Celularni modri nevusi so bistveno redkejši, večji (1 do 3 cm ali večji), pogosto se oblikujejo pri osebah srednjih let in bistveno pogosteje pri ženskah. Opisujejo še nekatere druge oblike modrega nevusa (epitelioidni in pigmentirani epitelioidni) in lezije, kjer se prepletajo značilnosti modrega nevusa in melanoma.

V diferencialni diagnozi je potrebno pomisliti na mešani melanocitni nevus, tetovaže, vaskularne lezije, dermatofibrom, pigmentirani bazalnocelični karcinom in primarni in metastatski melanom

Zdravljenje:

- pri modrih nevusih, ki so manjši od 10 mm v premeru, so klinično značilni in se ne spreminjajo že vrsto let, priporočamo, da jih bolnik spremlja
- v primeru svežih lezij v odrasli dobi, multinodularnih lezij in lezij, ki rastejo in/ali se spreminjajo priporočamo izrez in HP opredelitev
- enako priporočamo pri lezijah, ki so locirane na predelih telesa, ki jih je težko opazovati

Halo nevus

S pojmom »halo nevus« opisujemo ostro omejeno depigmentacijo okrogle ali ovalne oblike, ki se oblikuje okoli melanocitnih nevusov. Pojavljajo se pri približno 1% prebivalstva, običajno jih opazujemo pri otrocih in mladih odraslih, lahko pa tudi kasneje. Približno 20% oseb s halo nevusi ima tudi vitiligo, njihov nastanek pa povezujejo tudi z drugimi avtoimunimi boleznimi in napredovalim ali metastatskim melanomom (zlasti, kadar je zdravljen s tarčnimi zdravili ali »checkpoint« inhibitorji).



Slika 12. Halo nevusi.

V nastanek halo nevusov sta vpleteni tako celularna kot humoralna imunost. Nastanejo verjetno kot odziv na nek zunanji dražljaj (kemični, fizikalni) ali avtoimuno dogajanje, ki zajame tudi melanocite. Pri osebah s halo nevusi so našli protitelesa proti melanomskim celicam, iz njihove krvi izolirani limfociti pa so toksični za melanomske celice v kulturi.

V klinični sliki ločimo več stadijev halo nevusa: (i) depigmentiran obroč okoli »normalnega« m.n.; (ii) m.n. izzveneva; (iii) m.n. izgine; (iv) postopna repigmentacija. Glede na stadij na koži zaznamo centralno rjavo ali rožnato makulo/papulo, ki se občasno lušči ali je prekrita s keratotično krusto. Periferija je rožnata ali depigmentirana, praviloma simetrično oblikovana. Najpogosteje so halo nevusi razporejeni na zgornjem delu hrbta, 25% bolnikov ima dva ali več halo nevusov. V stadiju delnega ali dokončnega izzvenetja melanocitnega nevusa lahko vztraja vrsto let, repigmentacija je mogoča, a počasna.

Diferencialne diagnoze: področja razbarvanj se lahko oblikujejo tudi okoli drugih lezij na koži: seboroičnih keratoz, bazalnoceličnih karcinomov, vnetnih izpuščajev, primarnih melanomov

Zdravljenje:

- bolnike obravnavamo glede na starost, ostale bolezni, ostale melanocitne nevuse in družinsko anamnezo glede vitiliga in melanoma.
- klinično/dermoskopsko močno atipične halo nevuse je priporočljivo izrezati in HP opredeliti
- v kolikor se pojavi svež halo nevus pri osebi, ki je starejša od 40 let, priporočamo skrben pregled glede melanoma kože in oči.

Rekurentni (recidivantni) melanocitni nevusi

Rekurentni nevusi se oblikujejo zaradi proliferacije melanocitov, ki so ostali po delni odstranitvi melanocitnega nevusa. Po tangencialni odstranitvi (»shaving«) ali laserski ablaciji navajajo pogostost recidivov v 10 do 30%, pri klasičnih izrezih pa je pogostost manjša.

V 50% se oblikujejo v 6 mesecih po posegu, in sicer kot ostro omejena hiperpigmentacija nepravilnih oblik znotraj brazgotine, premera 2 do 5 mm, dermoskopsko je mreža praviloma atipična. V veliki meri so stabilni, del pa jih z leti posvetli.

HP slika je pogosto zaskrbljujoča, še posebno kadar je zaznati tudi zmerne citološke atipije. Vendar gre do atipičnosti praviloma na račun intraepidermalne proliferacije melanocitov, katerih migracija je povezana z oblikovanjem brazgotine.

V diferencialni diagnozi prihajata v poštev predvsem melanocitni nevus po poškodbi in melanom. V osnovi verjetnost za prehod v melanom pri rekurentnih m.n. ni povečana, seveda pa ostaja možnost, da gre za rekurencio melanoma – na to je potrebno pomisliti predvsem, kadar (i) rekurentna pigmentacija progresivno raste; (ii) sega izven meja brazgotine in (iii) se oblikuje kasneje kot v 6 mesecih.



Slika 13. Dermoskopsko - rekurentni m.n., ki je prešel v melanom in situ.

Viri:

1. Rabinovitz HS, Barnhill RL. Benign melanocytic neoplasms. In: Bologna JL, Lorzio JL, Schaffer JV. (editors) *Dermatology*, 3rd ed.; 2012, Elsevier.
2. Miljković J. Benigni tumorji kože. V: *Kožne in spolne bolezni*, 3., dopolnjena izdaja., 2017; uredniki: Kanky A, Miljković J, Dolenc-Voljč M. Združenje slovenskih dermatovenerologov, Ljubljana.
3. <https://rarediseases.org/rare-diseases/giant-congenital-melanocytic-nevus/>
4. <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/17993>
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312189>
6. Babino G, Moscarella E, Fulgione E, De Col E, Piccolo V, Argenziano G. Spitz/Reed Nevus. In: Micali G, Lacarrubba F, Stinco G, Argenziano G, Neri I. (eds) *Atlas of Pediatric Dermatoscopy*; 2018, Springer.

NAJPOGOSTEJŠI TUMORJI V OTROŠKI DOBI

Mateja Starbek Zorko
Dermatovenerološka klinika UKC Ljubljana,
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

UVOD

V otroški dobi se pojavljajo številni kožni tumorji, večinoma benigne narave. Med kožnimi tumorji je kar nekaj takih, ki se lahko pojavijo ob ali kmalu po rojstvu, spet drugi se na novo pojavijo tekom otroške dobe in mladostništva. Med pogostejše benigne kožne tumorje sodijo spremembe, ki jih povzročajo eni najpogostejših epidermotropnih virusov in pogosto spontano izzvenijo, redkejši pa so prirojeni tumorji, ki lahko vztrajajo celo življenje, navadno z otrokom rastejo, nekateri pa lahko sčasoma tudi spontano izzvenijo. Zelo pomembno je, da zdravniki najpogostejše tumorje otroške dobe klinično prepoznamo, da lahko starše in bolnike pomirimo in jih s tem velikokrat obvarujemo pred pretirano dodatno diagnostiko in nepotrebno, pogosto invazivno in za otroka stresno terapijo.

Sebacealna hiperplazija (hiperplazija lojnic)

Lojnice so holokrine žleze, ki se z izvodili odpirajo v zgornji del lasnega mešička in tvorijo t.i. dlačno-lojnično (pilosebacealno) enoto. Razporejene so po celem telesu razen dlani in podplatov, na t.i. seboroičnih predelih pa so številčnejše. Delovanje lojnic in izločanje loja je pri otrocih zaradi zmanjšanega vpliva spolnih hormonov zmanjšano, poveča se s puberteto. Hiperplazija lojnic predstavlja benigne spremembe, ki se pojavljajo predvsem pri donošenih novorojenčkih kot posledica transplacentarno prenesenih materinih androgenih hormonov, ki aktivirajo lojnice. Opisujejo jih kar pri polovici donošenih novorojenčkov, pri nedonošenčkih redko. Na mestih številčnejših lojnic, kot so čelo, nos, lica in brada, vidimo številne drobne rumenkaste papule velikosti do 1mm, ki so lokalizirane v odprtinah dlačnih foliklov. Spremembe otrok ne motijo in spontano izzvenijo v prvih tednih do mesecih otrokovega življenja, zato zdravljenje ni potrebno.



Slika 1. Hiperplazija lojnic pri novorojenčku.

Ciste so benigni kožni tumorji, za katere je značilna s kapsulo obdana votlina, ki je napolnjena s tekočo ali gosto vsebino. Razvijajo se lahko iz peidermisa ali iz epitela kožnih priveskov. Ciste lahko nastanejo spontano, kot posledica poškodbe ali vnetja, lahko pa zaradi anomalij v embrionalnem razvoju. Če so številne, so pogosto kazalec genodermatoz. Velikost cist variira od 1 mm do več cm, zdravljenje je kirurško, saj je potrebno odstraniti cisto v celoti skupaj s kapsulo, sicer se lahko ponavlja.

Epidermalne ciste so najpogostejše ciste in se pojavljajo kot neboleči nodusi velikosti nekaj mm do nekaj cm. Lahko se vnamejo in so boleče, pogostejše so na seboroičnih predelih in redko maligno alterirajo. **Milia** (miliji) so drobne benigne epidermalne ciste, ki nastanejo zaradi retence keratina v distalnem delu izvodil pilo-sebacealnih enot. Na koži 40-50% novorojenčkov se pojavijo v prvih tednih po rojstvu, lahko pa jih opazimo tudi pri starejših otrocih in adolescentih. Asimptomatske, posamezne ali številne, 1-2 mm velike čvrste belkaste papule, podobne biserom, se pojavljajo po koži obraza (predvsem po čelu, licih, nosu in periokularno), lahko pa jih opazujemo tudi po koži trupa, okončin in perigenitalno. Pri novorojenčkih spontano izzvenijo v nekaj tednih, pri starejših otrocih in mladostnikih prav tako navadno spontano izzvenijo v nekaj mesecih, redko lahko vztrajajo ali se ponavljajo. V primeru vztrajanja je možna terapija z odpiranjem pokriva in ekspresijo, blaga krioterapija, peelingi s salicilno ali sadnimi kislinami, uporaba lokalnih retinoidov, ki se priporoča tudi preventivno v primeru ponavljanja sprememb.



Slika 2. Drobni miliji na licih dojenčka.

Dermoidne ciste najdemo večinoma ob rojstvu, najpogosteje okoli oči, nosu, na vratu in v genitoanalnem predelu. Opazimo jih kot 1-5 cm velike podkožne noduse, ki nastanejo tekom embrionalnega razvoja. Obdaja jih keratinizirajoči epitel, vsebino predstavljajo maščobe, keratin in dlake. Zdravljenje je kirurško.

Infantilni hemangiomi in ognjena znamenja so benigni žilni tumorji in najpogostejši tumorji neonatalnega obdobja. Praviloma se pojavijo v prvih tednih življenja, redko že ob rojstvu. Žilne lezije se delijo v dve veliki skupini: žilne tumorje, v kateri največjo skupino predstavljajo IH in žilne malformacije (ŽM), ki pa se med seboj pomembno razlikujejo. IH so ob rojstvu praviloma odsotni, pojavijo se lahko v prvih tednih po rojstvu in s starostjo otroka izzvenijo, ŽM (naevi flammei, naevi teleangiectatici) pa so svetlo rdeče površine na

koži, posledica somatskih mutacij in so ob rojstvu že prisotne. Lahko ostajajo nespremenjene in se z leti nekoliko zadebelijo ter potemniijo, predvsem tiste znotraj mediane črte pa z leti praviloma spontano izzvenijo (npr štorkljino znamenje). ŽM ki vztrajajo, se uspešno zdravi z vaskularnimi laserji.



Slika 3. Žilna malformacija kože glabelarno.

Pojavnost IH znaša med 4 in 10 %, pogostejši so pri belcih, deklicah, nedonošenčkih z nizko porodno težo, otrocih starejših mater in tistih s preeklampsijo ali predležo posteljico. Večinoma so solitarni, povrhnji, omejeni in locirani na obrazu ali vratu. Imajo fazo proliferacije, ko navadno nekaj mesecev rastejo v nesorazmerju z otrokom, sledi faza involucije, ko se IH pričeno zmanjševati, pokažejo se sivkasta področja, barva blede. Na koncu sledi postinvolutiva faza, v kateri IH lahko popolnoma izzveni, lahko pa pušča atrofične, vezivne, maščobne ali teleangiektatične rezidualne spremembe. Praviloma so IH asimptomatski in spontano regresirajo, med komplikacijami se lahko predvsem v fazi rasti pojavljajo ulceracije, lahko pritiskajo na okolne strukture in/ali motijo funkcijo nekaterih organov (npr lokacija ob/(na vekah, v ustih, na vratu...). Klinično so IH rdeče ali rdečkasto-vijoličaste papule ali plaki različnih velikosti in oblik, katerih površina je lahko gladka, zrnata ali lobularna, na otip so topli, lahko celo pulzirajo. Navadno so še bolj izraziti ob joku ali napenjanju otroka. Če z anamnezo in klinično sliko ne moremo opredeliti lezije, si pomagamo z barvnim ultrazvokom (Duplex), magnetno resonanco (MRI), ev. s histološko preiskavo, saj je potrebno ločiti IH od podobnih sprememb, kot so npr. piogeni granulom in redkejši kaposiformni hemangio-endotelom ali rabdomiosarkom.



Slika 4. Solitarni infantilni hemangiom.

K zdravljenju IH pristopamo neagresivno. Namen je preprečiti življenjsko nevarne ali s funkcijo povezane zaplete, zdraviti ulceracije (s sodobnimi oblogami), zmanjšati bolečino, preprečiti brazgotine in deformacije ter zmanjšati psihološko obremenitev bolnika oz. njegove družine. IH lahko zdravimo s sistemskimi (propranolol) in lokalnimi zdravili (propranolol lokalno), kirurško (predvsem za rezidualne spremembe) in z laserji.

Nevus araneus (Spider nevus) je pogost in se pri otrocih rad pojavlja po piku ali poškodbi kože, najpogosteje na koži obraza. Praviloma so solitarni, številni pa so lahko znak bolezni jeter. Klinično centralno vidimo temno rdečo papulo, iz nje pa se vejijo drobne kapilare, podobne pajkovim nogam, zato tudi tako poimenovanje. So benigne žilne spremembe, zdravljenje je enostavno, z elektrokoagulacijo ali laserjem.

Piogeni granulom poimenovan tudi granuloma teleangiectaticum, je na novo nastala rdeča papula, ki največkrat zraste v pečljato spremembo do velikosti graha. Značilno je, da spontano ali ob najmanjšem dotiku krvavi. V otroški dobi največkrat nastane po poškodbi na prstih rok, opazamo jo lahko tudi na obrazu (ustnice) ali drugje po telesu. Večinoma spontano izzveni, zaradi pogostega krvavenja in zaskrbljenosti staršev pa je možna odstranitev z elektrokoagulacijo ali kirurško.



Sliki 5. in 6. Piogeni granulom na prstu roke klinično in dermatoskopsko

Epidermalni nevusi (EN) so hamartomi, kongenitalne malformacije, ki nastanejo kot posledica mozaicizma – postzigotične mutacije embrionalne celice. Lahko so sestavljeni iz ene ali več vrst celic, povezanih z epidermisom: keratinocitov, celic kožnih priveskov (dlačnih mešičkov, lojnic, znojnic in apokrinih žlez) ter gladkomišičnih celic. Vedno so prisotni ob rojstvu, a pogosto postanejo očitni šele v otroštvu ali med puberteto. Rastejo proporcionalno z rastjo osebe, se po obliki ne spreminjajo, spontane regresije ni pričakovati.

Keratinocitni epidermalni nevus (KEN, tudi verukozni ali ne-organoidni EN) je značilno prisoten ob rojstvu ali se izrazi v prvem letu življenja kot linearna in rumenkasto rjava pigmentirana makula ali tanek plak, najpogosteje na trupu ali udih. Med puberteto postane debelejši, bolj verukozen in temneje pigmentiran. Če se linearno potekajočem nevusu pridruži vnetje, govorimo o inflamatornem linearnem verukoznem epidermalnem nevusu (ILVEN). Zdravljenje EN ni potrebno. Odstranitev je možna, če je estetsko moteč, a v celoti ga lahko

odstranimo le z ekscizijo, ki je zaradi prišakovane etsetke motnje po posegu primerna le za majhne nevuse. Lokalno zdravljenje z retinoidi, krioterapija, elektrodesikacija ali poseg z laserjem lahko začasno izboljšajo videz, vendar običajno pride do ponovitve.



Slika 7. Keratinocitni epidermalno nevus.

Nevus sebaceus (NS) je pogost hamartom, saj predstavlja okoli polovice vseh EN. Imenujemo ga tudi organoidni EN, saj vključuje več vrst celic, povezanih z epidermisom (keratinocite, lasne mešičke, žreze lojnice). Vidimo ga že ob rojstvu kot nekaj cm velik rumeno-oranžen do rožnat alopetičen in tanek plak v lasišču, ki med puberteto zaradi vpliva androgenih hormonov postane verukozen z mastno površino.

Včasih so ga povezovali z večjo verjetnostjo za maligno alteracijo v odrasli dobi (BCC), danes pa velja, da je tveganje zanj zelo majhno, manjše od 1 %. Neredko pa se razvijejo sekundarni benigni tumorji, med njimi je najpogostejši trihoblastom. Potrebno je klinično spremljanje in biopsija morebitnih novih tvorbo ali ulceracij.

Dokončno zdravljenje NS je kirurška ekscizija, a glede na majhno verjetnost za maligno alteracijo profilaktična ekscizija ni potrebna. Površinsko-destruktivne metode odstranjevanja niso primerne, ker globoke komponente NS ne odstranijo in se nevus ponovi.



Slika 8. Nevus sebaceus v lasišču.

Nevus comedonicus (NC) je hamartom pilosebacealne enote. Viden je na koži telesa že ob rojstvu ali se pokaže kasneje v otroštvu kot skupina z roževino napoljenih folikularnih odprtih, ki spominjajo na komedone. Med puberteto in adolescenco se zaradi vpliva androgenih hormonov lahko pojavi vnetje s pustulami, cistami, sekundarno bakterijsko okužbo in brazgotinjenjem podobno kot pri aknah.

Odstranjevanje NC večinoma ni potrebno. V primeru manjših in estetsko motečih sprememb je možna ekscizija, lokalno pa za izboljšanje izgleda NC uporabljamo keratolitike, retinoide, kalcipotriol ali priporočimo ekstrakcijo komedonov.

Beckerjev nevus (BN) ali Beckerjeva melanoza je pogost hamartom, ki se izrazi šele v adolescenci. Najpogosteje se pojavlja na trupu ali zgornjih udih, sprva kot nepravilno oblikovana hiperpigmentirana makula, ki se nekaj časa povečuje in nato ustavi v rasti. Značilna je hipertrichoza. Ob drgnjenju se nevus dvigne nad podlago zaradi piloerekcije (pseudo-Darierjev znak). Vidimo jih tako pri fantih kot dekletih, a so pri mladih moških najizrazitejši, kar je posledica povečane gostote androgenih receptorjev.

Zdravljenje ni potrebno, popolna ekscizija zaradi velikosti ne pride v poštev. Pigmentacijo in poraščenost lahko zmanjšamo z laserskim zdravljenjem.



Slika 9. Beckerjev nevus z značilno hipertrihozo na levi rami.

Mastocitom je benigni kožni tumor, ki je lahko solitaren ali pa se jih pojavlja tudi več 100, takrat govorimo o kožni mastocitozi (urtikariji pigmentozi), kjer so lahko prisotni tudi sistemski simptomi bolezni, kot sta npr. zardevanje in srbež. Mastocitomi nastajajo v zgodnji otroški dobi, večinoma do prvega leta starosti. Solitarni lahko vztrajajo celo življenje, v primeru urtikarije pigmentoze pa mastocitomi praviloma do pubertete spontano izzvenijo. Za razliko od mastocitoze v odrasli dobi, je v otroštvu bolezen praviloma omejena na kožo in le redko preide v sistemsko obliko.

Mastocitom je rumeno-rjava ali rdečkasto-rjava makula, papula, plak ali nodus, ki spontano ali po mehanskem draženju (npr drgnjene, praskanje,..) postane rdeč, otekel in srbeč, nastane urtika, lahko tudi mehur. To reakcijo opišemo kot pozitivni Darierjev znak in nam pomaga pri postavitvi klinične diagnoze.

Zdravljenje solitarnih mastocitomov je individualno, navadno ni potrebno, lahko pa se odločimo za kirurško ekscizijo.



Slika 10. Tipična klinična slika mastocitoma na koži otroka.

Juvenilni ksantogranulom sodi med histiocitose ne-Langerhansovih celic. Navadno se spremembe pojavijo v zgodnjem otroštvu kot nekaj mm do več cm velike rumeno rjave papule in nodusi, ki jih lahko opazimo ob rojstvu ali pa nastajajo v prvem letu starosti. Spremembe so lahko solitarne ali številčne, največkrat jih vidimo na glavi in vratu, lahko pa so prisotne kjerkoli po koži telesa. Opisovana je možna sočasna prizadetost oči, zato se pri vseh otrocih s ksantogranulomi svetuje tudi oftalmološki pregled.

Za potrditev diagnoze je navadno potrebna biopsija in histopatološki pregled tkiva, kjer so prisotne tipične večjedrne velikanke in infiltrati makrofagov v dermisu, pomaga nam tudi imunohistokemija (prisotne CD68-pozitivne celice, redko S 100-pozitivne celice).

Večina tovrstnih sprememb izgine spontano v nekaj mesecih do letih, zato zdravljenje ni potrebno, lahko puščajo atrofične brazgotine.



Slika 11. Juvenilni ksantogranulom.

Cafe au lait makula (CAUM) sodi med lokalizirane epidermalne hiperpigmentacije, ki jih opazimo od rojstva ali se pojavijo v prvem letu življenja pri okoli 20% zdravih otrok ter vztrajajo na koži celo življenje. Klinično najpogosteje vidimo 1 ali 2 različno veliki, ostro omejeni lisi barve bele kave, ki se z leti lahko nekoliko spreminjajo v velikosti in barvi (potemniijo po izpostavitvi soncu). Če so številčnejše, so lahko znak za neurofibromatozo tip 1, kjer poleg CAUM opazimo še tipične tumorje živčnega tkiva imenovane neurofibrome (prisotni lahko že ob rojstvu, največkrat pa se pojavijo v puberteti) in aksilarne pege. Histološko je za CAUM značilna povečana količina melanina v keratinocitih bazalne plasti, število melanocitov pa ni spremenjeno. Zdravljenje ni potrebno.



Slika 12. Cafe au lait makula.

Melanocitni nevusi so benigni kožni tumorji, sestavljeni iz melanocitov, ki jih normalno najdemo v bazalni plasti epidermisa. Število melanocitnih nevusov narašča v prvih dveh desetletjih življenja in po četrtem desetletju upada. Otrok do pubertete jih ima povprečno do 15, odrasli pa med 15 in 40.

Melanociti izvirajo iz nevralnega grebena in med embriogenezo potujejo do nekaterih ektodermalnih tkiv, predvsem v kožo in osrednje živčevje. V koži so prisotni v bazalnem sloju epidermisa. Vzrok nastanka melanocitnih nevusov ni popolnoma znan. Najverjetneje gre za kombinacijo dednosti in dejavnikov iz okolja. Genetski dejavniki določajo barvo polti in las ter nagnjenost k sončnim opeklinam. Najpomembnejši zunanji dejavnik za nastanek pridobljenih nevusov je izpostavljenost UV-sevanju, posledično največjo gostoto nevusov najdemo na delih telesa, pogosto izpostavljenih soncu.

Najpogosteje melanocitne nevuse razdelimo na kongenitalne (prirojene) in pridobljene nevuse, lahko pa jih razdelimo tudi glede na mesto, kje v koži se gneza melanocitov nahajajo, in govorimo o junkcijskih, intradermalnih in mešanih (compound) nevusih.

Kongenitalne melanocitne nevuse opazamo pri 1-2% novorojenčkov že ob rojstvu ali kmalu zatem, kot posledico anomalij v embriogenezi. Običajno so rjave barve, v nivoju kože ali rahlo dvignjeni in ponavadi manjši od 1,5 cm. Z leti postanejo dvignjeni nad nivo kože, papilomatozne površine in pogosto poraščeni z dlakami. Glede na velikost jih razdelimo na majhne (<1,5 cm), srednje velike (1,5–19,9 cm) in velike (≥ 20 cm), ob tem pa upoštevamo velikost, ki jo nevus doseže v odrasli dobi: npr. 12 cm velik nevus na glavi in 7 cm velik nevus na trupu novorojenčka v odrasli dobi dosežeta velikost 20 cm. **Gigantski nevusi** prekrivajo veliko površino kože telesa, so pogosto obkroženi z manjšimi satelitskimi nevusi in lahko predstavljajo del nevrokutane melanoze, redkega sindroma s številnimi melanocitnimi nevusi in melanocitnimi spremembami v osrednjem živčevju.



Slika 13. Gigantski kongenitalni melanocitni nevus

Pridobljeni melanocitni nevus se pričnejo pojavljati v otroštvu, njihovo število narašča v prvih treh desetletjih življenja ter po četrtem desetletju prične upadati. Navadno so manjši od 1 cm, simetrični in enakomerno pigmentirani, od svetlo rjave do črne barve, kar je odvisno od barve polti oz. sposobnosti tvorbe melanina.

Nevus Spitz/Reedov nevus je v otroški dobi med najpogostejšimi oblikami pridobljenega melanocitnega nevusa. Nevus Spitz je rožnata papula, običajno na glavi, Reedov nevus pa je močno pigmentirana varianta Spitzovega nevusa, ki klinično spominja na melanom, čeprav gre za benigno spremembo. V otroštvu lahko vidimo tudi **modri nevus (Nevus ceruleus)**, ki je lahko tako kongenitalnega kot pridobljenega tipa, velik 0.5 do 1cm in se najpogosteje pojavi že v otroštvu. Značilno je, da zaradi globoko ležečih melanocitov izgleda melanin modrikasto ali sivkasto (Tyndalov fenomen). V prvem letu življenja se kot svetlo rjava cafe-au-lait makula lahko pokaže **nevus spilus**, ki je vrsta kongenitalnega nevusa. Kasneje v rjavi makuli nastanejo številni majhni melanocitni nevusi, ki omogočijo tipičen izgled in prepoznavo tega benignega nevusa otroške dobe. **Halo nevus ali Mb. Sutton** je klinično tipična sprememba, za katero je značilno, da se okrog melanocitnega nevusa pojavi depigmentiran obroč. Pri otrocih je pogost, pojav številnih tovrstnih nevusov pri enem človeku je lahko znak pričetka vitiliga. **Mongolska pega** je intradermalno melanocitno znamenje sivo modre barve v lumbosakralni regiji. Navadno je prisotno že ob rojstvu in z leti spontano izzveni. Zdravljenje ni potrebno.



Slike 14, 15 in 16. Nevus Spitz, Reedov nevus in halo nevus na koži hrbta otroka.

Skabični granulomi so papule, ki jih opazamo praviloma po preboleli okužbi z garjami. Navadno nastajajo na mestih, kjer je bilo večje številno pršic in imunska reakcija na antigene razpadlih parazitov privede do pojava granulomov. Ti se kažejo kot rjavo-rožnate papule ali nodusi, ki vztrajajo po že uspešno zdravljeni infestaciji s pršico *Sarcoptes scabiei*, povzročiteljico garij. Granulome največkrat opazamo pri mlajših otrocih, pojavljajo pa se na mestih pregibov in perigenitalno, tipično pri fantkih na koži skrotuma ali penisa. Zdravljenje je simptomatsko, svetujemo blage do zmerno potentne lokalne kortikosteroide do izboljšanja.



Slika 17. Začetni skabični granulomi (rjave papule) na koži trupa pri dojenčku z garjami.

Verrucae vulgares /virusne bradavice povzročajo Humani papilomavirusi (HPV), DNA virusi, ki okužijo bazalne celice kože ali sluznice. Obstaja več kot 200 genotipov HPV, od katerih večina povzroča okužbo kože in tipične virusne bradavice dlani in podplato (genotipi HPV 1-5, 7, 27, 29 in 57). Najpogosteje jih najdemo pri otrocih in adolescentih. Prenos je z direktnim kontaktom z virusnimi delci ali indirektno, s kontaktom kože s površino, kjer se nahajajo virusni delci (tla, brisače, nogavice, obutev). Inkubacijska doba je od 3 tedne pa do 18 mesecev.

HPV v otroški dobi in pri mladostnikih najpogosteje povzroča **navadne (vulgarne) bradavice** dlani in podlatov, hiperkeratotične, trde, hrapave in največkrat zaobljene kožne papule ali nodusi. Znotraj papul so tipično vidne črne pikice, kapilare tromboze. Po obrazu, trupu ali udih se bradavice lahko pojavljajo v obliki manjših ploščatih papul rumeno-rjave ali kožne barve, ki jih imenujemo **plane bradavice**. Poleg le-teh se HPV okužba lahko kaže tudi v obliki **filiformnih (nitastih) bradavic**, ki jih lahko najdemo na obrazu. Pri imunsko suprimiranih bolniki so okužbe s HPV navadno razširjene in trajajo daljše obdobje.

Večina HPV okužb je asimptomatskih in v 1-2 letih spontano izzvenijo. Če je zdravljenje potrebno, zdravimo z lokalno uporabo salicilne kisline, klorocetne kisline, tretinoina, kantaridina, 5-fluorouracila, bleomicina, srebrovega nitrata, glikolne kisline, imiquimoda ali cinkovega oksida, s fotodinamično terapijo, krioterapijo, laserjem ali s kirurško ekscizijo. V otroški dobi se predvsem za plantarne bradavice svetuje t.i »duck tape« - neprodušno vsakodnevno pokrivanje bradavic s primernim gostim lepilnim trakom, ki privede do regresije.



Slika 18. Navadne bradavice na koži dlani otroka s tipičnimi punktatnimi tromboziranimi kapilarami.



Sliki 19 in 20. Filiformna (nitasta) bradavica periokularno in plane bradavice po trupu.

Molluscum contagiosum (moluski) povzročča virus molluscum contagiosum (VMC). Najpogosteje jih vidimo pri zdravih predšolskih in šolskih otrocih, pri katerih okužba z VMC predstavlja tretjo najpogostejšo virusno okužbo. Moluske se pojavljajo tudi pri spolno aktivnih mladostnikih, v razširjeni in atipični obliki pa se pojavljajo pri imunsko kompromitiranih bolnikih. Okužba se prenaša s tesnim fizičnim kontaktom, preko okuženih predmetov, lahko pride do avtoinokulacije. Pogosteje zbolevalo otroci s pridruženim. atopijskim dermatitisom in otroci, ki so redni obiskovalci bazenov.

Značilen je nenaden pojav asimptomatskih, 1-5 mm velikih umbiliciranih belkastih ali rožnatih papul, ki lahko srbijo. Ponavadi vidimo med 1 in 30 sprememb sočasno, najpogosteje na mestih vlažne kože ali mestih stika kože s kožo. Najdemo jih lahko kjerkoli po koži telesa, redko na sluznici. Pri imunsko oslabeledih se moluske lahko pojavijo nenadoma v zelo velikem številu, tudi preko 100, na atipičnih lokacijah, dosega velikosti preko 10 mm in se med seboj zlivajo.

V diferencialni diagnozi prihajajo v poštev številne spremembe: komedoni in papule pri aknah, oblike lichna, folikulitis, različni benigni kožni tumorji, pilarna keratoza in nekateri nevusi.

Pri imunsko kompetentnih bolnikih zdravljenje navadno ni potrebno, saj moluske praviloma v 6 do 13 mesecih spontano izzvenijo, v primeru potrebe po zdravljenju pa se lahko poslužimo topikalnih preparatov (5% ali 10% kalijev hidroksid, benzoil peroksid, glikolna ali salicilna kislina, 0.05% tretinoin, trikloroocetna kislina, imiquimod, podofilotoksin) ali destruktivnih metod, kot so krioterapija, kiretaža in laserska terapija



Sliki 21. in 22. Moluski na koži otroka klinično in dermatoskopsko.

Akcesorne bradavice, akcesorni tragus so tkivne malformacije, ki se kažejo v obliki dodatne prsne bradavice, ki se pojavja po poteku t.i. mlečne črte, od aksile do ingvinalnega predela. Klinično jih lahko zamenjamo za melanocitne ali organoidne nevuse. Gre za nenevarne spremembe, ki se pojavljajo pri cca 6% ljudi, lahko je ena ali jih je več (v tem primeru so največkrat znak sindromov), navadno so asimptomatske, a so lahko estetsko moteče. Zdravljenje je kirurško, a navadno ni potrebno.

Akcesorni tragus se pojavlja v 2-6 na 1000 živorojenih otrok. Gre za prirojeno anomalijo znanjega ušesa, ki se kaže v obliki mehke ali čvrste papule ali papilomatozne fibromu podobne spremembe kožne barve, sestavljene iz kože, maščobe, lahko tudi elastičnega hrustanca. Lahko je del redkih sindromov, navadno pa so solitarni in benigni. Največkrat ga vidimo v okolici tragusa uhlja, redkeje tudi na licih, vratu ali v srednjem ušesu. Zdravljenje je kirurško, predvsem zaradi estetskega razloga.



Slika 23. Akcesorni tragus pri otroku.

Keloidi in hipertrofične brazgotine so benigni tumorji vezivnega tkiva, ki se praviloma pojavljajo po poškodbi, lahko tudi spontano. Nekaj tednov do mesecev po poškodbi se na mestu poškodbe kože pojavijo različno veliki, trdi in gladki tumorji. Hipertrofične brazgotine navadno potekajo trakasto po poteku poškodbe in lahko sčasoma spontano izzvenijo, med tem ko keloidi predstavljajo tumorje, ki rastejo tudi preko meje poškodovane kože (razrast) in vztrajajo. Hipertrofične brazgotine, ki vztrajajo tudi več let, se najpogosteje pojavljajo nad prstnico, okoli ramenskega obroča in nad kostnimi prominencami. Zdravljenje je težavno, saj s kirurško intervencijo lahko povzročimo nove brazgotine, vprašljivo učinkovitost zdravljenja imajo tudi inralezionalni kortikosteroidi in interferon. Priporočamo masažo in trajno kompresijo z elastičnim povojem, kortikosteroidne kreme z okluzijo, tretinoin lokalno, možna je tudi laserska terapija.



Slika 24. Hipertrofična brazgotina po poškobi na koži komolca otroka.

Knuckle pads (kalusi) pri otrocih so posledica zadebelitve epidermisa, nad kostnimi prominencami, ki se kažejo kot ostro omejena gladka področje zadebeljene, normalno pigmentirane do sivkasto rjavkaste in na otip trše kože. Najpogosteje jih vidimo na sklepi prstov rok in nog (predvsem nad proksimalnimi interfalangealnimi sklepi) in okoli gležnjev in so posledica zunanjih ponavljajočih dražljajev (drgnjene, pritisk, praskanje), lahko pa nastanejo idiopatsko ali se pojavljajo v sklopu redkih denih bolezni. V otroški dobi tovrstne spremembe najpogosteje spontano izzvenijo, zato zdravljenje ni potrebno, v pridobljenih primerih pa svetujemo izogibanje sprožilnim dejavnikom.

Viri:

1. Kansky A, Miljković J, Dolenc-Voljč M. Kožne in spolne bolezni, 3., dopolnjena izdaja. V mariboru: Medicinska fakulteta; V Ljubljani: Medicinska fakulteta; Združenje slovenskih dermatovenerologov, 2017.
2. Starbek Zorko M (urednik). Osnove otroške dermatologije za pediatre: zbornik 1 in 2. Ljubljana: Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2019. 1 USB-ključ, ilustr. ISBN 978-961-90481-8-4. [COBISS.SI-ID
3. Verbov JL. Handbook of Paediatric Dermatology. First printed by Martin Dunitz Ltd, United Kingdom, 2000. Reprinted in 2002 by Kyodo Printing pte Ltd.

TUMORJI ANOGENITALNEGA PODROČJA

Katarina Trčko
Oddelek za kožne in spolne bolezni
Univerzitetni klinični center Maribor

Uvod

Na sluznici in koži spolovila ter perigenitalnega področja se lahko pojavijo številne benigne in maligne vzbrsti. Zaradi anatomskih in fizioloških značilnosti kože tega področja so klinične značilnosti vzbrsti velikokrat nespecifične, kar lahko otežuje diagnostiko in zdravljenje. Anamnestični podatki, klinična slika in potek bolezni nas usmerijo k pravi diagnozi, v nejasnih primerih je potrebna patohistološka preiskava. Pri bolniku s spremembami v anogenitalnem področju je potrebno pomisliti tudi na spolno prenosljivo okužbo. V prispevku so opisane normalne anatomske različice ter pogostejši benigni in maligni tumorji anogenitalnega področja.

1. Normalne anatomske različice in benigni tumorji anogenitalnega področja

Biserne penilne papule (papillae corone glandis) so angiofibromi, ki se kažejo kot drobne, 1- 3 mm velike papule rožnate barve, Navadno so razporejene cirkumferentno na meji med glansom in koronarnim sulkusom. Nekateri jih imajo le nekaj, drugi številne, lahko v več vrstah.(Slika 1.) Najdemo pri približno 30 % mladih moških. Najpogosteje jih zamenjamo za genitalne bradavice. Predstavljajo le kozmetično nadlogo in jih ni potrebno zdraviti. Analogno pri ženskah spremembe imenujemo **vestibularne papile**. Kažejo se kot drobne rožnate bunčice, ovalne ali filiformne oblike, simetrično razporejene ob vhodu v nožnico.



Slika 1. Biserne penilne papule

Ektopične lojnice se pri moških pojavijo na korenu penisa, na koži skrotuma ali na prepuciju kot 1-3 mm veliki drobne rumenkaste papule. Pri ženskah se lahko pojavijo na malih sramnih ustnicah in na notranji strani velikih sramnih ustnic. Zdravljenje ni potrebno.

Epidermalne ciste (skrotalne, vulvarne ciste) gre za kalcificirane ciste pri mladih med 20-30 letom na skrotumu ali notranji strani velikih sramnih ustnic. So multiple, rumene 5-10 mm. Lahko imajo centralno poro, so asimptomatske. Redko pride do okužbe in vnetja ter celijo s fibrozo in kalcifikacijo. Zdravimo z ekscizijo, le če simptomatske. *(Slika 2)*.



Slika 1. Biserne penilne papule

Redko opazujemo na velikih sramnih ustnicah 3-5 mm velike temno rdeče papule-**angiokeratome**, ki lahko ob poškodbi zakrvavijo . Pri moških se angiokeratomi pojavijo na na korpusu penisa ali na koži mošnje. *(Slika 3)*

Bolnicam in bolnikom je potrebno pojasniti, da gre za nenevarne spremembe in da zdravljenje ni potrebno.



Slika 3. Angiokeratomi.

Drugi pogosti benigni tumorji AG regije so akrohondroni, seboroične keratoze in melanocitni nevusi.

2. Prekanceroze in maligni tumorji anogenitalnega področja

Maligne spremembe anogenitalnega področja so redke, najpogostejši je ploščatocelični karcinom (PCK), ki predstavlja 90-95% vseh rakov zunanlega spolovila pri moških in ženskah, ostali so redkejši. Pogosteje se pojavlja pri osebah, starih nad 65 let, redkeje pri mlajših od 40 let. Neredko na anogenitalnem področju vidimo melanom kože ali sluznice, drugi malignomi so izjemno redki.

Intraepitelijska neoplazija vulve (VIN) je prekanceroza (ploščatocelični karcinom in situ), ki se lahko pojavi na vseh predelih vulve. Ločimo dva biološko različna tipa VIN:

- VIN, klasični tip (usual - uVIN) oz. ploščatocelčno intraepitelijsko lezijo visoke stopnje (PIL-VS) ki se pojavlja pri mlajših ženskah, starih okoli 40 let. Dejavniki tveganja so okužba z visokorizičnimi HPV (16,18), kajenje in imunosupresija. 20 % ploščatocelčnih rakov zunanjega spolovila je povezanih s PIL VS.
- VIN, diferenciran tip (dVIN), ki se pojavlja pri ženskah starih okoli 60 let. Nastane v povezavi z lichen sclerosus ali erozivnim lichen planusom. Pri 80 % ploščatoceličnega raka zunanjega spolovila je kot predrakava sprememba prisoten dVIN.

Klinična slika: srbež, pekoča bolečina, uni- ali multifokalne makule, plaki ali nodusi rožnate, rdeče, rjave ali belkaste barve, erozije, ulceracije.

Penilna intraepitelijska neoplazija (PIN) je redka prekanceroza (ploščatocelični karcinom in situ) na moškem spolovilu. Pogosteje se pojavi pri neobrezanih moških, starih nad 50 let. Dejavniki tveganja so kronična okužba z visokorizičnimi HPV (16,18), lichen sclerosus, lichen planus, kajenje in imunosupresija. V 10-30% se razvije v invazivni PCK.

Glede na klinično sliko ločimo 3 klinične oblike PIN in sicer Bowenovo bolezen, Erythroplasio Queyrat in bowenoidno papulozo, Ločijo se po anatomske lokaciji in kliničnem izgledu.

Bowenova bolezen se pojavi na koži spolovila kot ostro omejen plak, pokrit z sivkasto lusko ali ulceracijo. (slika)

Erythroplasio Queyrat se pojavi na genitalni sluznici kot dobro omejen, svetlo rdeč, na površini drobnozrnat ali erodiran plak.

Bowenoidna papuloza prizadene predvsem mlajše, spolno aktivne osebe. Značilne so asimptomatske, ploščate, hiperpigmentirane ali vijolično obarvane papule.

Med prekanceroze anogenitalnega področja prištevamo tudi vaginalno intraepitelijsko neoplazijo (VAIN) in analno intraepitelijsko neoplazijo (AIN).

Pagetova bolezen zunanjega spolovila je adenokarcinom in situ in se kaže kot srbeč, pekoč ekcematoidni, roseč plak in se navadno pojavlja pri starejših od 50 let. Pogosto ga zamenjamo za luskavico ali dermatitisom.

Prekanceroze spolovila zdravimo z lokalnimi imunomodulatornimi zdravili, z ablativnimi laserji ali kirurško.

Ploščatocelčni karcinom je najpogostejši rak anogenitalnega področja, njegova incidenca pa narašča s starostjo. Pogosteje se pojavlja pri neobrezanih moških, pri okužbi s HPV, kroničnih vnetih dermatozah (lichen sclerosus), kroničnem vnetju, slabi higieni in pri kadilcih.

Klinično se kaže kot bela, rdeča, rjava, ploščata zatrdlina ali eksofitični papilomatozen tumor. Pogosto ulcerira. (Slika 4) Lahko je asimptomatski ali povzroča srbež, pekoče bolečine, pri ženskah disparevnijo. Pri ženski se najpogosteje pojavi na velikih sramnih ustnicah, redkeje na klitoris ali ob posteriorni komisuri. (Slika 5) Pri moškem je najpogosteje prizadeta glavica

penisa, redkeje prepucij in koren penisa. (Slika 6) Verukozni karcinom (gigantski kondilomi, Buschke- kondilomi) je manj agresivna oblika SCC, povezana z nizkorizičnimi genotipi HPV (6 in 11).



Slika 4. Ploščatocelični karcinom penisa in lichen sclerosus.

Slika 5. Ploščatocelični karcinom na ženskem spolovilu.

Slika 6. Ploščatocelični karcinom in anogenitalne bradavice.

Drugi raki so v anogenitalnem področju redki. Bazalnocelični karcinom predstavlja <1% vseh rakov AG področja in se pojavlja pri starejših nad 80 let. Dejavniki tveganja so poleg starosti še imunosupresija, predhodno obsevanje z ionizirajočimi žarki ter sindrom bazalnoceličnega nevusa. Lahko posnema vnetno dermatozo, ali se kaže kot nodus ali razjeda.

Melanom je redek tumor anogenitalnega področja in predstavlja 1% vseh malignomov vulve in 4-10% vseh malignomov penisa. Kaže se kot pigmentirana makula ali nodus, ki lahko ulcerira in krvavi. Navadno ne povzroča simptomov.

Rak zunanjega spolovila zdravimo s kombinacijo kirurškega in radioterapevtskega zdravljenja. Redko se poslužujemo tudi sistemskega zdravljenja. Zdravljenje je dolgotrajno in ima velik vpliv na kvaliteto življenja.

Zaključek

Vse anogenitalne spremembe so za bolnike zelo obremenjujoče, zato je potrebno, da jih pravočasno prepoznamo ter ustrezno zdravimo. Patološke spremembe moramo razlikovati od sprememb, ki predstavljajo le normalno anatomsko različico in so povsem benignega značaja. Maligne spremembe anogenitalnega področja so redke. Pri lokaliziranih, hitro rastočih spremembah ali razjedah, ki ne celijo, moramo pomisliti izključiti maligni tumor ter opraviti biopsijo.

Viri:

1. Bylaite M, Ruzicka T. Images in clinical medicine. Pearly penile papules. *N Engl J Med.* 2007; 357 (7):691.
2. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer* 2005; 116:606.
3. Hyman AB, Brownstein MH. Tyson's 'glands'. Ectopic sebaceous glands and papillomatosis penis. *Arch Dermatol* 1969; 99:31–6.
4. Prieto MA, Guitierrez JV, Sambucety PS.). Vestibular papillae of the vulva. *Int J Dermatol.* 2004; 43:143–4.
5. Cockerell CJ, Larsen F. Benign epidermal tumors and proliferations. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*, 2nd edn. Mosby, London. 2008; pp. 1661–4.
6. Dittmer C, Fischer D, Diedrich K, Thill M. Diagnosis and treatment options of vulvar cancer: a review. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 285:183–93.
7. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. Penile cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54:369–91.
8. Gibson GE, Ahmed I. Perianal and genital basal cell carcinoma: a clinicopathologic review of 51 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:68– 71.
9. De Simone P, Silipo V, Buccini P, et al. Vulvar melanoma: a report of 10 cases and review of the literature. *Melanoma Res.* 2008; 18:127–33.

StarWalker® MaQX

- Q-switch laser z unikatno tehnologijo "pico v nano"
- Več kot le laser za pigmente
- Indikacije:
odstranjevanje tetovaž,
odstranjevanje starostnih in sončnih peg,
zdravljenje melazme in hiperpigmentacij,
zdravljenje aken,
fotomehansko pomlajevanje,
zdravljenje žilnih sprememb,
preoblikovanje brazgotin.
- Patentirana FracTAT® tehnologija za hitrejši učinek pri posegih z laserjem
- Slovensko znanje in razvoj
- Redne delavnice in dodatna izobraževanja

StarWalker® MaQX

Ravlocionarni laserski sistem za odstranjevanje pigmentov in še veliko več

Vr. Dr. Velež & Dr. Velež



Odstranjevanje melazme po 12. mesecih in 6. posegih

Vr. Dr. Kaliterna



Frakcionalni 1064 nm MaQX poseg za zdravljenje aktivnih aken

Vr. Dr. U. Alšan



Odstranitev tetovaže po 5. posegih z laserjem

Vr. J. Kozarev



Odstranjevanje starostnih peg

99305/1

Fotona[®]
choose perfection

60¹⁹⁶⁴₂₀₂₄
years of innovation



www.fotona.si

NAJPOGOSTEJŠE PIGMENTNE NEMELANOCITNE SPREMEMBE

Katarina Šmuc Berger
Splošna bolnišnica Izola

Mojca Bizjak
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod

Melanociti so razvejane celice v bazalni plasti epidermisa, ki vsebujejo organele melanosome. V njih se sintetizira in skladišči pigment melanin (melanogeneza). Melanocit prenese melanosome v okolne keratinocite preko svojih dendritov. Na melanogenezo vplivajo eksogeni in endogeni dejavniki. V prispevku so predstavljene najpogostejše pigmentne spremembe na koži, ki nastanejo zaradi motenj v sintezi ter prerazporeditvi melanina in ne zaradi povečanega števila melanocitov.

Efelide (pege, navadne sončne pege, ephelides) se običajno pojavijo v prvih 5 letih življenja. Najpogostejše so pri osebah s fototipom I, ki imajo zelo svetlo kožo, svetle ali rdeče lase ter modre ali zelene oči. Kasneje v življenju običajno zbledijo. Gre za fiziološke predele povečane tvorbe melanina v poletnih mesecih zaradi izpostavitve kože UV-žarkom. Mehanizem nastanka efelid še ni natančno pojasnjen, verjetno pa gre za avtosomno dominantno dedovanje. So relativno ostro omejene, svetlo do srednje rjave, monomorfne, makule nepravilnih oblik in različnih velikosti (Slika 1), ki so simetrično razporejene na soncu izpostavljenih predelih kože - predvsem na centralnem delu obraza, zgornjem delu hrbta, izteznih površinah podlahti in hrbtiščih rok. Spomladi in poleti postanejo temnejše, večje in številčnejše, v hladnih mesecih pa manj opazne. Na pegah ne pričakujemo nastanka sekundarnih kožnih sprememb. Diagnosticiramo jih na podlagi značilne klinične slike. Predstavljajo neodvisen dejavnik tveganja za rak kože. Pojavijo se lahko pri dednih sindromih (npr. neurofibromatozi, kserodermi pigmentozum). Včasih jih težko ločimo od solarnih lentigov (Slika 2), ki pa so običajno manj številni, temnejši, bolj ostro omejeni, bolj pravilnih oblik in ne zbledijo v zimskih mesecih. Efelide predstavljajo benigne kožne spremembe in zdravljenje ni potrebno. Priporočamo pa ukrepe za zaščito pred UV-žarki.



Slika 1. Efelide.



Slika 2. Efelide in solarni lentigi.

Solarni lentigi (SL, lentigo solaris, lentigo senilis) se običajno začnejo pojavljati v 4. in 5. desetletju življenja kot zgodnji znak ekstrinzičnega staranja kože in njihova incidenca narašča s starostjo, lahko pa se pojavijo pri mlajših osebah po sončnih opeklinah. Pogostejši so pri osebah s svetlo kožo, ki jih sonce hitro opeče ter ne porjavijo ali le slabo porjavijo (fototip I in II). Solarni lentigi so običajno svetlo do srednje rjave, relativno ostro omejene makule, ki merijo od 2 do 10 mm, občasno pa tudi več centimetrov. Večinoma so nepravilno oblikovani, lahko pa so okrogli ali ovalni (Slika 3, Slika 4). Kožne linije so ohranjene. Praviloma se pojavljajo v skupinah, vendar so manj številčni od sončnih peg. Pozimi ne zbledijo. Pri osebah s SL so lahko prisotni tudi drugi znaki aktinične okvare kože kot so zadebeljena koža z globokimi gubami in rumenim odtenkom, aktinične keratoze ter teleangiektazije (Slika 5). Na SL se lahko razvijejo seboroične keratoze (Slika 6). SL se pojavijo na predelih kože, ki so bili najbolj izpostavljeni UV-žarkom (npr. na obrazu, ramenih, zgornjem delu hrbta, izteznih površinah podlahti in hrbtiščih rok). Dermatopskopsko so vidna svetlo rjava, ostro omejena, homogena področja z "obgrizenim robom" (Slika 7), prisotna pa je lahko tudi pigmentna mreža. Meja med SL in okolno kožo je običajno ostra. Diagnosticiramo jih na podlagi značilne klinične slike. Diferencialno diagnostično pa prihaja v poštev več vrst sprememb:

- Efelide so običajno manjše in številčnejše ter zbledijo v zimskih mesecih.
- Junkcijski melanocitni nevusi so večinoma manjši in manj številni.
- Na maligni lentigo/melanom in situ posumimo, če je makula večja in bolj nepravilno oblikovana od okolnih SL, neenakomerno pigmentirana (Slika 8) in se spreminja. Med dermatopskopske znake malignega lentiga na obrazu spadajo asimetrično pigmentirane odprtine dlačnih foliklov, pike ter globule okoli teh odprtin (Slika 9) in homogeno obarvana področja.

- Ploščata seboroična keratoza je rahlo tipna (Slika 6) in ima specifične dermatoskopske znake (Slika 10).
- Pigmentirana aktinična keratoza je nepravilno oblikovana, neostro omejena in ima luske, ki se včasih prikažejo šele ob strganju ali krioterapiji (Slika 11, Slika 12).

SL so benigne kožne spremembe in zdravljenje ni potrebno. Kljub temu, da nimajo malignega potenciala, pa predstavljajo pomemben neodvisni dejavnik tveganja za melanom ali keratinocitni karcinom, zato osebam s SL priporočamo ukrepe za zaščito pred UV-žarki, redno mesečno pregledovanje kože doma s pomočjo ABCDE sistema ter redne preventivne preglede pri dermatologu. Estetsko moteče SL lahko poskusimo odstraniti na primer z blago krioterapijo ali z laserjem. Ti postopki pa lahko sprožijo nastanek hipopigmentacij in SL se večkrat ponovijo. Ob sumu na maligni lentigo opravimo biopsijo in/ali kirurško ekscizijo.



Slika 3. Solarni lentigi.



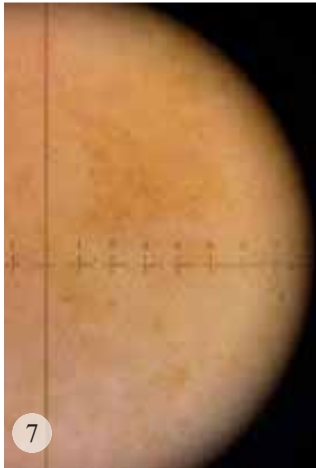
Slika 4. Solarni lentigi.



Slika 5. Aktinične okvare kože.

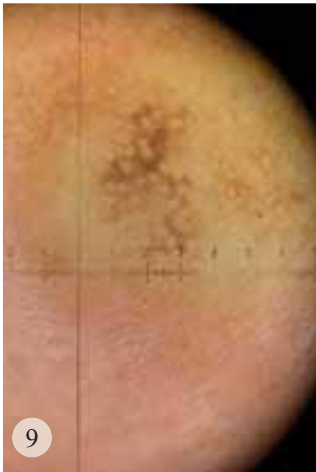


Slika 6. Seboroične keratoze.



Slika 7. Solarni lentigo.

Slika 8. Sum na melanom.



Slika 9. Sum na maligni lentigo.

Slika 10. Seboroična keratoza.



Slika 11. Aktinična keratoza.

Slika 12. Aktinična keratoza.

Makule café au lait (CALM, lise barve mlečne kave) so vidne ob rojstvu ali pa se pojavijo v zgodnjem otroštvu. Gre za relativno pogoste, ostro omejene, svetlo rjave makule. Običajno so enakomerno pigmentirane, okrogle, ovalne ali nepravilno oblikovane (Slika 13). Večinoma merijo pod 10 cm, lahko pa so bistveno večje. Pojavijo se lahko kjerkoli na telesu. Ne potemnijo pod vplivom UV-žarkov in vztrajajo vse življenje. Diagnosticiramo jih na podlagi anamneze in značilne klinične slike. Diferencialno diagnostično prihaja v poštev predvsem Beckerjev nevus (opisan v nadaljevanju). Če ima oseba 6 ali več CALM, posumimo na dedni sindrom (npr. neurofibromatozo, McCune Albright sindrom). Neurofibromatoza je avtosomno dominantna bolezen, pri kateri se lahko pojavijo CALM (6 ali več), pege (aksilarno, ingvinalno ali inframamarno), neurofibromi (vidni kot mehki kupolasti tumorji ali pa jih otipamo pod kožo; Slika 14), spremembe na šarenici, nepravilnosti na kosteh ter druge težave. CALM predstavljajo benigne kožne spremembe in zdravljenje ni potrebno, z laserjem pa lahko dosežemo prehodno zmanjšanje jakosti pigmentacije.



Slika 13. Makula café au lait.



Slika 14. Neurofibromi.

Beckerjev nevus (BN, Beckerjeva melanoza) je relativno pogosta benigna pigmentna sprememba kože. Večinoma je pridobljen, redko pa se pojavlja v družinah. Običajno postane viden do 15. leta starosti, nato pa vztraja vse življenje. Približno petkrat je pogostejši pri moških. Natančen mehanizem nastanka BN ni poznan, verjetno pa vplivajo moški spolni hormoni. Gre za veliko, enostransko, svetlo rjavo, nepravilno oblikovano makulo z ostrimi robovi, ki se na periferiji razcepi v manjše makule (Slika 15). Meri od 100 do 500 cm². Med puberteto se lahko na njem pojavijo dolge dlake (hipertrichoza). Po izpostavitvi UV-žarkom večkrat potemni. Kožna površina je lahko rahlo privzdignjena in nagubana. Če je pridružen hamartom gladke mišičnine, se lahko pojavijo perifolikularne papule, ki postanejo izrazitejše ob drgnjenju. BN se najpogosteje pojavi na rami ali na zgornjem delu trupa, redkeje pa na spodnjem delu trupa in drugod. Diagnosticiramo ga na podlagi značilne klinične slike. Redko so pridružene razvojne anomalije (npr. skolioza, spina bifida, hipoplazija dojke ter asimetrija

ali hipoplazija okončine na isti strani telesa). Če BN nima dlak, ga težko ločimo od makul café au lait, ki pa so običajno prisotne že ob rojstvu. Ker ne gre za primarno proliferativno motnjo melanocitov, osebe z BN nimajo povečanega tveganja za melanom. Z laserjem lahko dosežemo zmanjšanje jakosti pigmentacije, kar pa je večinoma le prehodno. Priporočamo ukrepe za zaščito pred UV-žarki, saj lahko le-ti povzročijo potemnitev BN.



Slika 15. Beckerjev nevus.

Melazma je pridobljena motnja pigmentacije, ki je pogostejša pri ženskah. Pojavi se lahko pri vseh fototipih, pogosteje pa pri osebah s temnejšo kožo (fototip III in IV) in v povprečju med 20. in 30. letom starosti. Večinoma ima kroničen potek. Mehanizem nastanka melazme še ni natančno pojasnjen, ključni vpliv pa imajo UV-žarki, ki stimulirajo sintezo melanina. Verjetno prispevajo tudi genetski dejavniki (pogosto pozitivna družinska anamneza) in hormoni (estrogeni in progesteron med nosečnostjo, dvojna oralna hormonska kontracepcija). Za melazmo so značilne različno velike hiperpigmentirane makule nepravilnih oblik (Slika 16, Slika 17). Običajno so enakomerno rjavo obarvane, lahko pa imajo siv odtenek. Po izpostavitvi soncu potemniijo, na jakost pigmentacije pa vpliva tudi fototip. Melazma se pojavi na soncu izpostavljenih delih obraza, običajno dvostransko in simetrično. Obstajajo 3 glavni vzorci razporeditve:

- najpogostejša centrofacialna (na čelu, nosu, licih, predelu nad zgornjo ustnico in bradi),
- malarna (na malarnih delih lic) in
- mandibularna (na spodnji čeljusti).

Redkeje se pojavi na drugih delih telesa. Melanociti proizvajajo večjo količino melanina, ki se nato kopiči v keratinocitih in/ali dermisu. Pri epidermalnem tipu melazme je nakopičen v vseh nivojih epidermisa (največ pa bazalno in suprabazalno), pri dermalnem tipu so prisotni melanofagi v dermisu, pri mešanem tipu pa gre za kombinacijo predhodnih dveh tipov.

Melazmo diagnosticiramo na podlagi značilne klinične slike. Pregled z Woodovo svetilko (Slika 18) lahko pomaga prepoznati tip melazme, saj pri epidermalnem tipu pričakujemo ojačanje pigmentacije. Diferencialno diagnostično prihajajo v poštev predvsem postinflamatorne hiperpigmentacije (opisane v nadaljevanju) ter solarni lentigi. Čeprav gre le za estetsko motnjo, ima lahko bolezen velik vpliv na kvaliteto življenja, zdravljenje pa je zahtevno. Po zaključeni nosečnosti ali po ukinitvi kontracepcije se lahko spontano izboljša.

V poštev prihajajo predvsem lokalna zdravila:

- kombinacija hidrokinona, tretinoina in blagega lokalnega glukokortikoida,
- azelainska kislina, ter
- kemični "pilingi".

Med sistemski zdravili se omenja traneksamična kislina. Hkrati z zdravljenjem je pomembno izvajati dosledno zaščito pred UV-žarki. Najboljšo prognozo ima novonastala melazma epidermalnega tipa.



Slika 16. Melazma.



Slika 17. Melazma.



*Slika 18. Melazma.
(pregled z Woodovo svetilko).*

Postinflamatorne hiperpigmentacije (PIH, hiperpigmentacije po vnetju) so pogoste pigmentne spremembe kože, ki se pojavijo na mestu poškodbe ali vnetja kože. Povzročijo jih lahko:

- eksogeni dejavniki (npr. manjše poškodbe kože, opekline, krioterapija, lasersko zdravljenje, kemični "pilingi", drgnjenje kože) ter
- vnetne bolezni kože, pri katerih se začasno poveča sinteza melanina, na primer navadne akne, nevrotične ekskoriacije, atopijski dermatitis, pityriasis versicolor, lihen planus, fiksni medikamentozni eksantem, lokalizirana sklerodermija (morfea), herpes zoster, dermatitis herpetiformis, fitofotodermatitis in druge (Slike 19-28).

Gre za svetlo do temno rjave makule, ki pa so pri osebah s temnejšo kožo običajno intenzivnejše in dolgotrajnejše. Diagnosticiramo jih na podlagi natančne anamneze in kliničnega pregleda, včasih pa je potrebno opraviti biopsijo. Vnetje v epidermisu stimulira melanocite k povečani sintezi melanina in k prenosu le-tega v okolne keratinocite. Če vnetni proces okvari tudi bazalno membrano, se melanin kopiči tudi v dermisu, kjer ga fagocitirajo melanofagi. Primarno zdravljenje PIH je vzročno. Priporočamo tudi ukrepe za zaščito pred UV-žarki, saj lahko povzročijo potemnitev PIH.



Slika 19. Navadne akne.



Slika 20. Nevrotične ekscoriacije.



Slika 21. Atopijski dermatitis.



Slika 23. Pityriasis versicolor.

Slika 24. Lihen planus.



Slika 25. Fiksni medikamentozni eksantem.

Slika 26. Morfea.



Slika 27. Herpes zoster.

Slika 28. Dermatitis herpetiformis.

Zaključek

V prispevku so predstavljene najpogostejše pigmentne nemelanocitne kožne spremembe, ki niso nevarne narave, vendar jih je pomembno ločiti od (potencialno) nevarnih melanocitnih pigmentnih sprememb ter ob sumu na maligno novotvorbo opraviti biopsijo in/ali kirurško ekscizijo ter histopatološki pregled.

Fotografije: osebni arhiv.

Viri:

1. Zubair R, Lyons AB, Vellaichamy G, Peacock A, Hamzavi I. What's New in Pigmentary Disorders. *Dermatol Clin.* 2019;37:175-81.
2. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7:305-18.
3. Taylor S, Grimes P, Lim J, Im S, Lui H. Postinflammatory hyperpigmentation. *J Cutan Med Surg.* 2009;13:183-91.
4. Anstey AV. Disorders of skin colour. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology.* 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. p. 58.1-58.59.
5. Crowson AN, Zeller S, Barnhill RL. Disorders of pigmentation. In: Barnhill RL, Crowson AN, Magro CM, Piepkorn MW, editors. *Dermatopathology.* 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2010. p. 338-61.
6. Lapeere H, Boone B, Schepper SD, Verhaeghe E, Gele MV, Ongenae K, et al. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine,* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p 804-26.
7. Pavlović M, Mervic L. Motnje pigmentacije. In: Kansky A, Miljković J, Dolenc-Voljč M. *Kožne in spolne bolezni.* 3. dopolnjena izd. Maribor: Medicinska fakulteta; Ljubljana: Medicinska fakulteta: Združenje slovenskih dermatovenerologov. 2017, p. 401-13.

KARCINOGENEZA KOŽNEGA RAKA

Špela Šuler Baglama
Dermatovenerološka klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Povzetek

Kožni rak, najpogostejše maligno obolenje pri ljudeh, obsega več kot 100 različnih podtipov, ki se razlikujejo po kliničnem in histološkem videzu, starosti bolnikov, dejavnikih tveganja za nastanek, agresivnosti in tako imenovanih gonilnih mutacijah. To so genetske in epigenetske spremembe, ki vodijo v klonsko ekspanzijo celic s to mutacijo, kar določa vrsto novotvorbe. Za napredovanje benigne neoplazme v maligno stanje, se mora v celici zbrati 5-8 gonilnih mutacij, ki skupaj vplivajo na biološko agresivnost vzbrsti. Ta akumulacija gonilnih mutacij kožnega raka je najpogostejše stopenjski proces, ki traja več let. Prototip tega procesa je kožni ploščatocelični karcinom. Poleg stopenjske karcinogeneze, v kateri benigni tumorji napredujejo do malignih lezij preko vmesnih prekursorjskih vzbrsti, se kožni rak redko pojavi zaradi tako imenovanih katastrofalnih mutacijskih dogodkov, pri katerih se mutacije ne kopičijo stopenjsko, ampak se v celicah številne pojavijo akutno, kar omogoči nenaden nastanek maligne bolezni. Bazalnocelični karcinom je posebna izjema tega akutnega procesa, saj za njegov nastanek običajno zadostujejo solitarne gonilne mutacije. Ta pregled literature bo predstavil osnove karcinogeneze v dermatologiji in karcinogenezo treh najpogostejših kožnih rakov: bazalnoceličnega karcinoma, ploščatoceličnega karcinoma in melanoma.

Uvod

Kožni rak, ki nastane zaradi nenadzorovane proliferacije kožnih celic, je globalni zdravstveni problem, katerega pojavnost v svetu narašča. Koža ima kot največji organ razvite številne obrambne mehanizme za zaščito pred zunanjim okoljem, s katerimi nenehno varuje svojo genomsko celovitost pred različnimi nevarnostmi, kot so sevanje, kemikalije in okužbe. Ti obrambni mehanizmi so fizikalne, kot so dlake in melanin, ki preprečujejo prodiranje ultravijoličnih žarkov (UV) v kožo, ter strukturne pregrade, ki jih zagotavljajo keratinociti in tesni stiki med njimi. Poleg njih kožne obrambne mehanizme predstavljajo kemični dejavniki, mehanizmi popraviljanja deoksiribonukleinske kisline (DNK) in imunski sistem (1-3). Kadar so obrambni mehanizmi kože nezadovoljivi – kadar izpostavljenost škodljivim zunanjim dejavnikom preseže obrambno sposobnost kože, je prisotna imunosupresija ali je bolnik genetsko predisponiran – se lahko zgodi, da celice poškodovane DNK ne popravijo učinkovito. To lahko povzroči poškodbe celic, ki jih spremljajo genetske in epigenetske spremembe, ki vplivajo na protoonkogene in tumor zavirajoče gene, vključene v ključne poti, ki nadzorujejo delitev celic, apoptozo, senescenco, interakcije med celicami in zunajceličnim matriksom ter celično smrt. Prizadete celice se lahko nato klonsko razmnožujejo, pri čemer posamezna mutirana celica ali populacija celic pridobi sposobnost nenadzorovanega razmnoževanja, kar vodi v nastanek tumorjev (4). Dejavniki tveganja, povezani s posameznimi vrstami kožnega raka, so prikazani v tabeli 1. UV-sevanje je glavni vzrok za nastanek kožnega raka, saj je sprožilec nastanka le-teh v več kot 80% primerov. K razvoju raka prispevajo tako žarki UV-A kot UV-B, pri čemer imajo prvi, ki prodrejo globoko v dermis, pomembnejšo vlogo. Sevanje UV-B absorbirajo kromofori, ki so prisotni v koži, vključno z DNK, kar

povzroči njihovo vzbujanje in posledično oddajanje energije z možnimi neposrednimi in akutnimi poškodbami DNK. Po drugi strani pa je UV-A sevanje škodljivo pri kronični in kumulativni izpostavljenosti ter lahko spodbuja sproščanje vnetnih mediatorjev, povzroča peroksidacijo lipidov, tvorbo reaktivnih kisikovih spojin in tako povzroča posredne poškodbe celične DNK. Poleg naštetega UV-sevanje sproži apoptozo, mehanizem programirane celične smrti, in kvira sposobnost imunskega sistema, da prepozna in uniči rakave celice. Ta dvojni učinek UV-sevanja - povzročanje genetskih mutacij in oslabeitev imunskega sistema - vodi v fotokarcinogenezo. Ker je koža kompleksen organ, sestavljen iz več vrst celic, je dovzetna za pojav več kot 100 vrst kožnih tumorjev (2,3,5). Na fenotip kožnega tumorja vplivajo vrsta celice in njena stopnja diferenciacije ter specifična gonilna mutacija (ang. driver mutation), ki je prisotna v tej celici in spodbuja njeno klonsko razmnoževanje. Za napredovanje benigne novotvorbe ali predrakavih vzbrsti v maligno stanje, se mora v povprečju v celici zbrati od 5 do 8 gonilnih mutacij, ki skupaj določajo biološko agresivnost tumorja. Ta proces je pogosto postopen, čas potreben za to pa je močno povezan z vrsto celice, v kateri se mutacije kopičijo. Tako le nekatere benigne proliferacije in predrakave celice napredujejo v maligne neoplazme (4). Kožni rak ni izključno posledica opisanega stopenjskega kopičenja mutacij skozi čas, temveč lahko pride do njegovega pojava tudi zaradi akutnih katastrofalnih mutacijskih dogodkov, ki so redkejši (6). Poleg gonilnih mutacij so v genomu kožnega raka prisotne tudi potniške mutacije (ang. passenger mutations), ki nimajo vloge pri nastanku ali napredovanju kožnega raka, in so tako manj pomembne. Poleg gonilnih mutacij lahko nastanek raka spodbujajo tudi epigenomske spremembe, ki spreminjajo vzorce izražanja genov, ne da bi spremenile osnovno zaporedje DNK (7). Ključno je poudariti, da se pri številnih kožnih tumorjih lahko pojavi inter- in intratumorska heterogenost mutacij (8). Za preživetje tumorskih celic, lokalno in oddaljeno invazijo rakavih celic je poleg gonilnih mutacij enako pomembna tudi komunikacija med tumorskimi celicami in okoliškim tumorskim mikrookoljem. Razumevanje opisanih bioloških označevalcev je ključnega pomena za razvoj tarčnega in personaliziranega zdravljenja kožnega raka (9).

Tabela 1. Dejavniki tveganja za nastanek kožnega melanoma, bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma (5, 8-10).

Dejavniki tveganja za razvoj kožnega raka		Tip kožnega raka		
		Melanom	BCC	PCC
Genetski dejavniki tveganja				
Družinska anamneza kožnega raka		x	x	x
Spol		V večini držav moški	Moški	Moški
Svetla polt, oči, lasje		x	x	x
Rasa		x	x	x
Genetski sindromi	Sindrom bazalnoceličnega nevusa		x	
	Motnje popravljanih mehanizmov DNK (npr. xeroderma pigmentosum)	x	x	x
	Muir-Torre sindrom		x	x
	Variante buloznih epidermoliz	x	x	x
	Okulokutani albinizem	x	x	x
	Epidermodysplasia verruciformis			x
	Ferguson-Smith sindrom			x
	Bazex-Dupre-Christol, Rombo, Brooke-Spiegler, Schopf-Schultz-Passarge and Oley sindromi		x	
Pridružene bolezni				
Anamneza kožnega raka		x	x	x
Anamneza aktiničnih keratoz				x
Število melanocitnih nevusov, atipičnih melanocitnih nevusov in solarnih lentigov		x		
Imunosupresija		x	x	x
Starost		x	x	x
Anamneza sončnih opeklin		x	x	x
Kronične razjede				x

Kronične vnetne bolezni: DLE, (erozivni) LP, LS, (linearna) porokeratoza			x
Sebacealni nevus		x	x
Zdravila			Monoterapija z BRAF inhibitorji, fotosenzitivna in fototoksična zdravila
Okoljski dejavniki tveganja			
Kronična izpostavljenost soncu	x	x	x
Intenzivna epizodična izpostavljenost soncu	x	x	
Obiskovanje solarijev, PUVA	x	x	x
Lokacija bivanja	x	x	x
Ionizirajoče sevanje	x	x	x
Izpostavljenost določenim kemičnim snovem (npr. arzenu)	x	x	x
Okužba z virusnimi agensi	HPV	HPV*	HPV
Kajenje	x	x	x
Uživanje alkohola	x	x	x

BCC - bazalnocelični karcinom; DLE - diskoidni lupus eritematozus; HPV - humani papiloma virus; LP - lichen planus; LS - lichen sclerosus; PCC - ploščatocelični karcinom; PUVA - psoralen in ultravijolični A.

x Označen dejavnik tveganja ima vlogo pri razvoju kožnega raka.

* Označen dejavnik tveganja ima lahko vlogo pri razvoju kožnega raka, vendar je povezava manj jasna.

Gonilne mutacije kožnega raka

Gonilne mutacije lahko razdelimo na: (i) mutacije genov skrbnikov (ang. caretaker genes), ključnih za popravilo DNK, vključno s popravilom nukleotidne ekscizije (okvarjena pri kserodermi pigmentozum) in popravilom bazne ekscizije, ki sta skupaj z drugimi popravilnimi mehanizmi DNK, kot so popravilo dvojnega preloma verige DNK, popravilo neskladja in popravilo po replikaciji, ključni za popravilo UV-povzročenih poškodb v keratinocitih; (ii) mutacije genov vratarjev (ang. gatekeeper genes), kot so TP53, PTCH in RAS, ki uravnavajo poti prenosa signalov ter ključne celične procese kot so proliferacija, diferenciacija in apoptoza. Prevladujoča vrsta mutacije se pri različnih vrstah raka razlikuje in lahko nakazuje sprožilni dejavnik za njihov razvoj. Primer so UV-značilne mutacije, kot so zamenjave citozina (C) s timinom (T) in prehodi CC v TT na dipirimidinskih mestih v tumor zavirajočih genih TP53 ali PTCH. Beljakovinski produkt TP53, znan kot p53, ima ključno vlogo pri odzivanju na poškodbe zaradi UV-žarkov, saj sproži mehanizme popravljanja DNK. V primerih, ko mehanizmi popravljanja DNK niso učinkoviti, p53 sproži apoptozo in ustavi celični cikel, da bi ohranil celovitost genoma in preprečil nastanek mutiranih celic (3). Zanimivo je, da so TP53 in druge UV-značilne mutacije prisotne tudi v 18-32% celic klinično normalne, soncu izpostavljene kože. Te celice ostajajo klinično nespremenjene vse dokler se v njih ne nabere zadostno število dodatnih gonilnih mutacij, kar privede do prehoda v hiperplazijo ali malignost (9).

Karcinogeneza bazalnoceličnega karcinoma

Bazalnocelični karcinom (BCC) je najpogostejša oblika kožnega raka, ki predstavlja 90% vseh primerov, in je tako tudi najpogostejši rak, ki se pojavlja pri ljudeh. Običajno ga najdemo na soncu izpostavljenih mestih kože in raste infiltrativno, vendar zaradi specifične strome, od katere je odvisen, redko zaseva (8). BCC naj bi izviral iz bazalne plasti interfolikularnega dela povrhnjice in infundibuluma lasnega mešička. To domnevo potrjuje izključno pojavljanje BCC na območjih, ki vsebujejo pilosebaceozne enote, čeprav o natančnem izvoru celic BCC raziskovalci še vedno razpravljajo. BCC nima prekuzorskih lezij, zato za razliko od kožnega ploščatoceličnega karcinoma (kPCC) in melanoma za nastanek in razvoj BCC verjetno zadostujejo že solitarne gonilne mutacije (5, 11). Mutacijski profil BCC je UV-značilen in se pojavlja s prevalenco, ki je bistveno večja kot pri melanomu – prisoten je v 90% napram 85% vseh mutacij (11). V približno 85% primerov BCC so prisotne mutacije v genih ježkove (ang. Hedgehog) signalne poti, ki je glavni sprožilec BCC. Podedovane mutacije gena PTCH1 povzročajo sindrom bazalnoceličnega nevusa (BCNS), njegove somatske mutacije pa so povezane s sporadičnimi oblikami BCC. BCNS je poleg gena PTCH1 v manjšini družin povezan s spremembami v genih PTCH2 in SUFU (5, 11).

Gen PTCH1 je pglaviten gen ježkove signalne poti, ki je ključna za nastanek in strukturiranje različnih organov in tkiv. Mutacija z izgubo njegove funkcije je prisotna v 73% primerov BCC, poleg te pa med pogostejše mutacije ježkove signalne poti, ki vodijo v njeno nenormalno aktivacijo, sodi še mutacija pridobitve funkcije gena SMO (20 %). Obe mutaciji vodita v neustrezno aktivacijo prepisovalnih dejavnikov GLI, kar spodbuja nastanek BCC. Manjši delež mutacij ježkove signalne poti, prisoten pri 8% BCC, predstavlja mutacija z izgubo funkcije gena SUFU, katerega produkt običajno deluje kot negativni regulator ježkove signalne poti. Druga najpomembnejša mutacija pri BCC z 61-odstotno razširjenostjo vključuje gen TP53. Poleg mutacij v genih PTCH1, SMO, SUFU in TP53 ima

85% primerov BCC dodatne mutacije, vključno z MYCN (30 %), PTPN14 (23 %), PPP6C (15 %) in STK19 (10 %), LATS1 (8 %), RB1 (8 %), FBXW7 (5 %), ERBB2 (4 %), PIK3CA (2 %), NRAS, KRAS ali HRAS (2 %). Med njimi imajo le MYCN, PTPN14 in LATS1 verjeten pomen za tumorigenezo BCC in tako sodijo med gonilne mutacije BCC. Patogene različice genov BAP1 in MC1R so prav tako povezane z BCC. Prihodnje raziskave bodo morda razkrile povezave med gonilnimi mutacijami in morfologijo ali podtipi BCC, kar bo omogočilo vpogled v njihovo agresivnost in odzivnost na ciljno zdravljenje (5, 11).

Karcinogeneza kožnega ploščatoceličnega karcinoma

Druga najpogostejša vrsta kožnega raka je kPCC in nastane zaradi nenadzorovanega pomnoževanja abnormalnih keratinocitov bazalne plasti interfolikularnega dela povrhnjice in lasnega mešička. Predstavlja vzorčni primer kumulativne karcinogeneze v poteh, odgovornih za proliferacijo, migracijo, diferenciacijo in preživetje celic, apoptozo in imunski nadzor. Za večino primerov kPCC je značilno stopenjsko napredovanje vzbrsti od zdravih keratinocitov povrhnjice in prekursorjskih lezij, vključno z aktinično keratozo (AK), kožnim ploščatoceličnim karcinomom in situ, keratoakantomi in epidermodysplasio verruciformis, vse do invazivnega kPCC. Poleg stopenjske akumulacije mutacij pa visokorizični kPCC pogosto nastane na predhodno nespremenjeni koži, neodvisno od premalignih vzbrsti (9).

Kronična izpostavljenost UV-žarkom je glavni dejavnik, ki prispeva k razvoju kPCC. Mutacije v tumor zavirajočem genu TP53 so zgodnje genetske spremembe že pri AK in so prisotne pri 54-95% kPCC. Te mutacije sprožijo znatno genomsko nestabilnost celic, sledi pa jim postopno kopičenje dodatnih gonilnih mutacij, kar poveča mutacijsko breme, ki privede do pojava malignih celic (12). kPCC ima med vsemi solidnimi tumorji največje mutacijsko breme - v nekaterih študijah je bilo mutiranih več kot 50% vseh genov v celici, čeprav jih je le delež sodil med gonilne mutacije (9). Kakorkoli, poleg TP53 se nadaljnje zgodnje mutacije gonilnih genov, odgovornih za nenadzorovano rast celic, pojavljajo v tumor zavirajočih genih, kot so CDKN2A, NOTCH (ugotovljeni pri več kot 75 % kPCC) in TGFBR1, in onkogenih RAS, vključno s HRAS (3-20 % kPCC). RAS onkogeni spodbujajo povečano znotrajcelično signaliziranje MAPK in PI3K/AKT/mTOR, kar kaže na slabšo prognozo, saj jih je mogoče najti v skoraj polovici primerov kPCC z zasevki. Pri agresivnih fenotipih kPCC je prekomerno izražanje receptorja za epidermalni rastni dejavnik ključnega pomena, saj aktivira različne signalne poti, vključno z RAS-RAF-MEK-MAPK, PLC-gama/PKC, PI3K/AKT/mTOR, STAT in NF- κ B, kar sproži povečano proliferacijo, migracijo, spremenjeno diferenciacijo, preživetje in odpornost celic na apoptozo. Druge somatske mutacije, ki jih pogosto najdemo v kPCC, so naslednje: mutacije izgube funkcije v tumor zavirajočih genih (KMT2D, FAT1, KMT2C, PTPRD, EP300, RIPK4, ARID2, PTEN, CASP8, PBRM1 in CHUK) in mutacije pridobitve funkcije v onkogenih (COL11A1, ERBB4, MAP3K9, KNSTRN, PIK3CA, AJUBA, HERC6, KRAS, USP28, STAT3, FERMT1, ITGB1, EZH2, KIT, MDM2, NRAS, CD151). Epigenetske spremembe genov p16INK4a, p14ARF, CDH1, RB1, MGMT in RASSF1 imajo prav tako pogosto vlogo pri napredovanju in preživetju AK in kPCC (9, 12). Če primerjamo različne podtipе kPCC, imajo zmerno in slabo diferencirani tumorji v primerjavi z dobro diferenciranimi več mutacij v genih, povezanih z NOTCH1, NOTCH2, TGFBR1, TGFBR2, WNT, potjo PI3K-AKT, signalizacijo nevrotrofinov, imunskimi potmi, interakcijami z zunajceličnim matriksom, celičnim ciklom, tesnimi medceličnimi stiki in glikolizo. Kljub podobnemu skupnemu mutacijskemu bremenu to

kaže, da imajo ti geni in signalne poti pomembno vlogo pri spodbujanju de-diferenciacije pri kPCC. Keratoakantomi, ki jih pogosto najdemo na koži, izpostavljeni UV-žarkom, izvirajo iz lasnega mešička. Ti posebni keratinizirajoči tumorji so prepoznavni po hitri rasti in pogosto spontanem izzvenetju. Od kPCC se razlikujejo v klinični sliki, histologiji, evoluciji in mutacijskem bremenu. Keratoakantomi vključujejo predvsem poti, ki so pomembne za celični cikel, kot sta ježkova signalna pot in signalizacija WNT (9).

Karcinogeneza melanoma

Melanocitne neoplazme, ki izvirajo iz melanocitov, obsegajo spekter lezij, od benignih, znanih kot melanocitna znamenja, preko intermediarnih lezij do malignih tumorjev, znanih kot melanomi, pri katerih je mutacijsko breme vedno večje. Večdimenzionalna klasifikacija melanocitnih novotvorb Svetovne zdravstvene organizacije iz leta 2018 opredeljuje devet poti, od katerih je vsaka povezana s specifičnimi gonilnimi mutacijami in med katerimi jih pet s progresivno mutagenozo vodi v melanom iz benignih znamenj preko intermediarnih lezij, medtem ko v štirih od njih melanom nastane brez predhodno obstoječe benigne pigmentne spremembe. Teh devet poti vključuje melanom zaradi nizke kronične sončne poškodbe/površinsko razraščajoči se melanom, BAP-1 inaktivirane melanocitne tumorje, lezije tipa globoko penetrirajočega nevusa, pigmentni epiteloidni melanocitom, melanom zaradi visoke kronične UV poškodbe kože/lentigo maligna melanom, dezmodoplastični melanom, Spitz tumorje, melanom v kongenitalnem nevusu, modrem nevusu, akralni in mukozni melanom. Njihove gonilne mutacije, kot so mutacije vročih točk (ang. hot spot) BRAF, NRAS, HRAS, inaktivacija BAP1, mutacije MAP2K1 in GNAQ ali GNA11, PRKCA, fuzije tirozin kinaz (ALK, ROS1, NTRK1/3, RET, MET) in fuzije serin-treonin kinaz (BRAF, MAP3K8) usmerjajo razvrščanje melanocitnih tumorjev ter prispevajo k različnim klinično-patološkim značilnostim in prognostični napovedi znotraj vsake poti, kar poudarja pomen molekularne karakterizacije pri diagnosticiranju in zdravljenju melanoma. Kljub omenjeni klasifikaciji pa nekateri redki melanocitni tumorji še vedno ostajajo nerazvrščeni (13). Za napredovanje prekursorjskih melanocitnih sprememb v melanom so poleg opisanih gonilnih mutacij potrebne dodatne, med katerimi so najpogostejše tiste, ki uravnavajo proliferacijo (BRAF, NRAS in NF1), rast in presnovo (PTEN in KIT), identiteto celic (ARID2), odpornost na apoptozo (TP53), nadzor celičnega cikla (CDKN2A), in replikacijsko življenjsko dobo (TERT) (14).

Prisotnost specifičnih gonilnih mutacij v prekursorjskih melanocitnih vzbrsteh, ki določajo njihove morfološke značilnosti, ponuja dragocen vpogled v verjetni vrstni red nadaljnega kopičenja mutacij (15). Melanomi zaradi visoke kronične UV poškodbe kože/lentigo maligna melanom, za katere je značilno visoko mutacijsko breme, se večinoma pojavljajo pri starejših osebah. Ti melanomi so običajno povezani z mutacijami v genih NF1, NRAS, BRAF (ne V600E) ali KIT. Nasprotno pa melanomi zaradi nizke kronične sončne poškodbe/površinsko razraščajoči se melanomi nastanejo na občasno od sonca poškodovani koži in imajo posledično manjše mutacijsko breme s prevlado mutacije BRAF V600E, zaradi česar se pojavljajo pri mlajših ljudeh. Pri 30-90 % teh je mogoče opaziti območja predhodnega navadnega melanocitnega nevusa (14). Nasprotno so za melanome na fotozakritih predelih, kot so akralni in mukozni melanomi, značilne mutacije v KIT ali SF3B1, medtem ko so mutacije v BRAF, NRAS ali NF1 genih običajno odsotne (16). Nekateri melanomi, kot je nodularni melanom, nastanejo akutno brez stopenjskega procesa karcinogeneze oz. kopičenja

gonilnih mutacij. Pri teh večje število mutacij nastane akutno ali pa nastanejo iz melanocitov s predhodno obstoječimi genetskimi spremembami, ki nato pridobijo dodatne aktivacijske mutacije (15).

Zaključek

Karcinogeneza kožnega raka je zapleten proces, ki je akuten ali stopenjski, njegovo razumevanje pa je ključnega pomena za razvoj tarčnih načinov zdravljenja, posebej pri BCC, kPCC in melanomu.

Literatura

1. Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1811.
2. de Jager TL, Cockrell AE, Du Plessis SS. Ultraviolet Light Induced Generation of Reactive Oxygen Species. V: Ahmad SI (Ed.), *Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment* (pp. 15-27). Nottingham, Združeno Kraljestvo: Springer.
3. Liu-Smith F, Jia J, Zhengde Y. UV-Induced Molecular Signaling Differences in Melanoma and Non-melanoma Skin Cancer. V: Ahmad SI (Ed.), *Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment* (pp. 27-41). Nottingham, Združeno Kraljestvo: Springer.
4. Hasan N, Nadaf A, Imran M, Jiba U, Sheikh A, Almalki WH, et al. Skin cancer: understanding the journey of transformation from conventional to advanced treatment approaches. *Mol Cancer.* 2023;22(1):168.
5. Calzone KA, Jeter JM, Carter Nelson K, O'Neill SC, Peterson SK, Quillin JM, et al. Genetics of skin cancer [internet]. Bethesda (MD): National cancer institute [citirano 31.3.2024]. Dostopno na: <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/skin-genetics-pdq>.
6. Umbreit NT, Zhang CZ, Lynch LD, Blaine LJ, Cheng AM, Tourdot R, et al. Mechanisms generating cancer genome complexity from a single cell division error. *Science* 2020;368:eaba0712.
7. Pon JR, Marra MA. Driver and passenger mutations in cancer. *Annu Rev Pathol.* 2015;10:25-50.
8. Tsai KY, Dlugosz AA. Carcinogenesis and Skin. V: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al. (Eds.), *Fitzpatrick's Dermatology*, 9th edition (pp. 310-328). New York, Združene države Amerike: McGraw Hill.
9. Winge MCG, Kellman LN, Guo K, Tang JY, Swetter SM, Aasi SZ, et al. Advances in cutaneous squamous cell carcinoma. *Nat Rev Cancer.* 2023;23(7):430-449.
10. Colegio OR, O'Toole EA, Pontén F, Lundeberg Jand, Asplund A. Principles of Tumor Biology and Pathogenesis of BCCs and SCCs. V: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L (Eds.), *Dermatology*, 4th ed. (pp. 1858-1893). Amsterdam, Nizozemska: Elsevier.
11. Bonilla X, Parmentier L, King B, Bezrukov F, Kaya G, Zoete V, et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2016;48(4):398-406.
12. Corchado-Cobos R, García-Sancha N, González-Sarmiento R, Pérez-Losada J, Cañueto J. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Biology to Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2956.

13. de la Fouchardiere A, Blokk W, van Kempen LC, Luzar B, Piperno-Neumann S, Puig S, et al.; ESP Dermatopathology Working Group; EORTC Melanoma Group; EURACAN. ESP, EORTC, and EURACAN Expert Opinion: practical recommendations for the pathological diagnosis and clinical management of intermediate melanocytic tumors and rare related melanoma variants. *Virchows Arch.* 2021;479(1):3-11.
14. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(6):345-58.
15. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med.* 2015;373(20):1926-36.
16. Teixido C, Castillo P, Martinez-Vila C, Arance A, Alos L. Molecular Markers and Targets in Melanoma. *Cells.* 2021;10(9):2320.

UKREPAJTE PREVENTIVNO

ZAŠČITITE SVOJO KOŽO
PRED SONČNIMI ŽARKI
Z ACTINICA LOSJONOM.

ZAŠČITITE SVOJO KOŽO, KER ONA ŠČITI VAS



Actinica je medicinski pripomoček,
nudi visoko zaščito pred soncem.
Namenjena je ljudem z zelo občutljivo kožo,
osebam, ki so prebolele kožnega raka,
ljudem s svetlo poltjo, osebam,
ki so obiskovale solarij ali pa
veliko izpostavljale soncu...

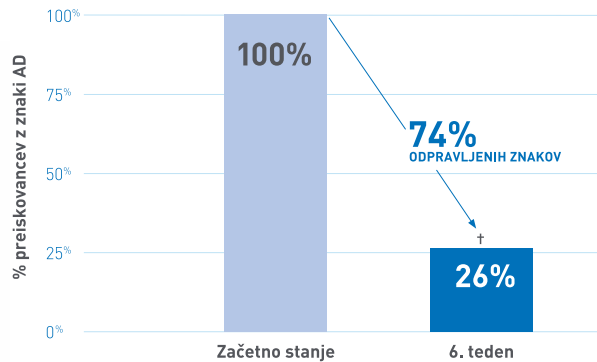

Actinica®
Lotion

 GALDERMA

 medical intertrade



CERA VE* VLAŽI IN OBNAVLJA KOŽNO PREGRADO, DA BI IZBOLJŠAL ZNAKE KOŽE, NAGNJENE K ATOPIJI IN KSEROZI



n=118
†P<0,05. Statistična razlika v primerjavi z začetnimi vrednostmi.

Protokol: V randomizirani študiji je 151 preiskovancev (118 preiskovancev, starejših od 12 let) z blagim do zmernim atopijskim dermatitisom (AD) uporabljalo CeraVe Vlažilne čistilne emulzije in Vlažilne kreme dvakrat na dan 6 tednov. Dermatolog je ocenil rezultate uporabe s primerjavo stopnje resnosti AD na začetku (dan 0) in na koncu zdravljenja (dan 42).

* CeraVe Vlažilna čistilna emulzija in CeraVe Vlažilna krema.

PREKANCEROZE V DERMATOLOGIJI

Andreja Pagon
Dermatološka klinika
UKC Ljubljana

V patologiji termin prekursor opisuje ne-rakavo stanje, ki ima potencial s časom postati rak. Lahko jih povzročajo virusi, genetske spremembe in dejavniki tveganja iz okolja (sonce, kajenje, alkohol). Ali se bo iz posamezne lezije dejansko razvil rak je posledica skupka različnih faktorjev kot je tip ali lokacija bolezni, količina prizadetega tkiva in histološki gradus. Prav zaradi možnosti razvoja malignoma je odkrivanje, spremljanje in zdravljenje prekanceroz pomembno. V dermatologiji poznamo več različnih prekanceroz, ki lahko prizadenejo kožo (aktinične keratoze, porokeratoza, opeklina), pa tudi sluznice (oralna levkoplakija, oralni lihen planus). Tudi v nekaterih benignih tumorjih (nevus sebaceus) se lahko sčasoma razvije malignom. Seveda pa do tega še zdaleč ne bo prišlo pri vseh pacientih, ki imajo naštete bolezni. Zato je potrebno do pacienta pristopiti z namenom odkrivanja, ocene tveganja in preprečevanja možnih zapletov, izogniti pa se moramo povzročanju pretiranih skrbi, ki lahko povzročijo veliko psihološko obremenitev.

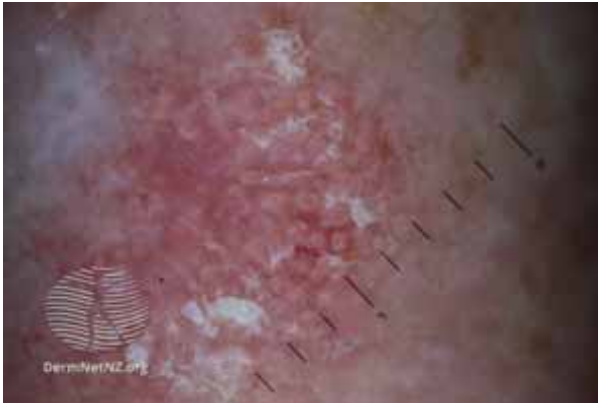
Aktinične keratoze

So kožne keratinocitne displazije, za katere je značilna nenormalna proliferacija atipičnih epidermalnih keratinocitov. Klinično opazamo hrapave makule na eritematoznem ozadju, ki jih v večjem ali manjšem deležu pokrivajo luske. Možne so različne variante aktiničnih keratoz, od atrofične do močno hiperkeratotične, vidimo lahko tudi kožne rožičke. Lahko so pigmentirane, lihenoidne ali Bowenoidne. Po Olsenovi klasifikaciji jih je mogoče razdeliti v tri stadije od blage do hude oblike. Histološko aktinične keratoze kažejo epidermalno hiperplazijo s celularno displazijo, ki se približuje ploščatoceličnemu karcinomu, vendar je ne doseže. Prav tako lahko pri obeh najdemo nekatere podobne molekularne spremembe.

Aktinične keratoze spremlja različna stopnja vnetja in s tem povezana intenziteta simptomov, ki jih pacient občuti – od asimptomatskega stanja do zelo hude občutljivosti. Ker je bolečina lahko povezana tako z aktiničnimi keratozami kot ploščatoceličnim karcinomom, moramo tovrstne lezije zelo pozorno oceniti. Tipično aktinične keratoze najdemo pri ljudeh svetlih fototipov na predelih, ki so pogosto izpostavljeni soncu: glava, uhlji, vrat, dorzalni predeli rok, noge. V primeru manjše poraščenosti z lasmi jih pogosto najdemo na skalpu. Najverjetneje igrajo vlogo tudi HPV virusi (predvsem pri imunokompromitiranih osebah), vendar ta povezava zaenkrat ni dovolj raziskana.

Koncept polja kancerizacije je definiran kot področje subkliničnih sprememb na periferiji klinično vidnih aktiničnih keratoz, ki kaže genetske spremembe podobne tistim, ki jih najdemo pri aktiničnih keratozah. Klinično polje kancerizacije označuje: »anatomsko področje z ali blizu aktiničnim keratozam in opazno zaradi sonca poškodovano kožo z vsaj dvema od naštetih znakov: teleangiektazije, atrofija, nenormalna pigmentacija, tekstura podobna brusnemu papirju«. Ni povsem jasno, ali je za definicijo polja kancerizacije potrebna prisotnost aktiničnih keratoz.

Pogosto aktinične keratoze vztrajajo kot kronične spremembe, včasih spontalno regresirajo (do recidiva sicer po enem letu pride med 15 in 53%) ali napredujejo v keratinocitni karcinom. Stopnja napredovanja je višja pri starejših, pri osebah ki so že imele kožnega raka in pri osebah, ki prejemajo imunosupresive. Pri opisanih primerih je zdravljenje aktiničnih keratoz še posebej pomembno, saj zmanjšuje incidenco pojava kožnega raka. Stopnja tveganja za progres od aktinične keratoze do ploščatoceličnega karcinoma se sicer v različnih študijah precej razlikuje - od manj kot 0.1 do 20%.



Slika 1: jagodast vzorec aktinične keratoze (vir DermNet).



Slika 2: aktinične keratoze na hrbtišču roke (avtor James Heilman)

Pri diagnostiki aktiničnih keratoz si pomagamo z dermoskopijo, ki dosega zelo visoko senzitivnost in specifičnost. Dermatoskopsko opazamo ti. jagodni vzorec (ozadje eritema prekinjeno z belo obarvanimi folikularnimi odprtini (ki so lahko ali ne zapolnjene s keratinom) ali brezstrukturne bele do rumenkaste predele. Dermoskopija nam pomaga tudi pri razločevanju med aktiničnimi keratozami, lentigo maligna, zgodnjim ploščatoceličnim karcinomom in pri oceni uspešnosti terapije.

Zakaj zdraviti: končni cilj zdravljenja aktinični keratoz je preprečevanja nastanka ploščatoceličnega karcinoma. Tveganje za nastanek je veliko višje pri imunokompromitiranih pacientih (po transplantaciji solidnih organov) in pri tistih, ki so v polju že imeli ploščatocelični karcinom (v tem primeru je tveganje za nastanek drugega ploščatoceličnega karcinoma 40.7% po petih letih).

Zdravljenje: je lahko usmerjemo v posamezne aktinične keratoze ali celotno polje kancerizacije. Uporabljamo različne modalitete, odločitev katero bomo uporabili pa je odvisna od značilnosti lezij (število, lokacija, histologija) in pacienta samega (starost, komplianca, imunski status). Možna zdravljenja vključujejo: krioterapijo, lasersko ablacijo, 5-fluorouracil, imiquimod, diklofenak, tirbanibulin, fotodinamsko terapijo. Lahko jih odstranimo kirurško, predvsem v primeru lezij neodzivnih na terapijo, ponavljajočih se spremembah, in pri tistih, kjer sumimo na možnost ploščatoceličnega karcinoma - zadebeljene lezije, boleče, krvaveče lezije, predvsem pri imunokompromitiranih. Različne modalitete lahko med seboj kombiniramo in tako izkoristimo različne prednosti in mehanizme zdravljenja. Paciente tudi poučimo o pomenu zaščite pred soncem

Kožni rožiček (cornu cutaneum)

Je klinični termin za belo do rumenkasto, trdo, keratotično konično lezijo, na bazi katere lahko opazamo papulo, plak ali nodul premera od nekaj milimetrov do nekaj centimetrov. Večino njegove sestave predstavlja kompakten keratin. Večji rožički so skoraj vedno ukrivljeni. Kožni rožiček se lahko pojavi kjerkoli, najpogosteje pa ga najdemo v področju obraza in skalpa (30%). Lahko je posledica številnih benignih, premalignih in malignih sprememb (61%, 23.2%, 15.7%) vključno z: bazalno ali ploščatoceličnim karcinomom, keratoakantomom, vulgarno veruko, drugimi malignimi tumorji ali keratozami, včasih pa tudi vnetnimi dermatozami kot so diskoidni lupus ali tinea amniantacea. Pogosto nastanejo iz aktiničnih keratoz. V kolikor je kožni rožiček nastal na maligni leziji gre daleč najpogosteje za ploščatocelični karcinom. Klinično vzroka za nastanek rožička ne moremo opredeliti, lahko ga le posredno ocenimo. Dejavniki tveganja za pojavnost maligne lezije na bazi rožička so starost, moški spol, široka baza ali nizko razmerje med višino in bazo, lokacija kože ki je izpostavljena soncu, anamneza aktiničnih keratoz ali kožnega raka. Vnetje in infiltracija baze sta znaka, ki ga povezujemo z malignostjo.

Zdravljenje: biopsijo ali ekscizija, s katero potrdimo ali ovržemo malignen proces. V kolikor lezijo biopsiramo, mora vzorec ključevati epidermis, samo odmrli rožiček za diagnozo ni dovolj.



Slika 3: kožni rožiček nastal na bazalnoceličnem karcinomu (avtor Klaus D. Peter).

Nevus sebaceus

Navadno prisoten že ob rojstvu kot žarišče brez las na skalpu. Ob podrobnem pregledu gre za plak nekoliko rumenkastega odenka. Sledijo Blaschkovim linijam, vendar so lahko tako majhni da predstavljajo samo komaj opazno točko na omenjenih linijah. V puberteti se zadebelijo in postanejo papilomatozni plaki, zato jih želijo pacienti pogosto odstraniti. V odrasli dobi lahko v njih nastanejo majhni eritematozni tumorji, najpogosteje trihoblastom in siringocistadenoma papiliferum. Zelo redko pride do pojava bazalnoceličnega karcinoma, opisani pa so tudi primeri ploščatoceličnega in adneksalnega karcinoma. Ocene možnosti maligne transformacije se v literaturi zelo razlikujejo. Nekatere serije opisujejo pojavnost v 10-15%, novejša študije pa govorijo o pojavnosti malignega tumorja v manj kot 1%. Maligni tumorji nastanejo skoraj vedno po puberteti.

Zdravljenje: včasih je veljalo, da je sebacealni nevus zaradi možnosti maligne alteracije potrebno odstraniti že v mlajših letih. Sedaj je obravnava bolj konzervativna, večinoma se svetuje spremljanje.



Slika 4: sebacealni nevus pri otroku (vir DermNet).

Porokeratoza

Je redka, pridobljena ali podedovana motnja keratinizacije, ki se kaže z eno ali več atrofičnimi makulami ali plaki, ki jih obkroža značilen hiperkeratotičen rob imenovan koronoidna lamela. Poznamo več kliničnih variant. Najpogostejša oblika porokeratoze je diseminirana superficialna aktinična porokeratoza (42%), sledi ji porokeratoza Mibelli. Poznamo tudi druge tipe kot so diseminirana superficialna porokeratoza, linearna porokeratoza in druge. Etiologija nastanka ni povsem pojasnjena, vlogo pa najverjetneje igrajo genetski faktorji, imunosupresija (pri prejemnikih ledvičnega presadka se pogosto razvije porokeratoza) in aktinična okvara. Diagnoza je klinična, opravimo pa lahko tudi histološko analizo. Do maligne transformacije lahko pride pri vseh oblikah porokeratoze z izjemo punktate. Ocenjuje se, da pride do transformacije v 7.5-11%, povprečno pa se razvije po 36 letih. Najpogosteje opazamo ploščatoceličen karcinom, lahko pa se pojavi tudi bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom in situ. Linearna porokeratoza in gigantska porokeratoza (varianta Mibelli) sta obliki, pri katerih pride do transformacije najpogosteje. Pri diseminirani superficialni aktinični porokeratozi se pojavi redkeje. Ker je ultravioletno sevanje sprožilni dejavnik za pojav kožnih malignomov pa tudi diseminirane superficialne aktinične porokeratoze, pri pacientih pogosto najdemo opisane spremembe skupaj z aktiničnimi keratozami. Dejavniki tveganja za pojav malignoma so velikost posamezne spremembe, lokacija na ekstremitetah, dolgotrajna prisotnost lezije.

Zdravljenje: je lahko lokalno, redkeje sistemsko. Pogosto je neuspešno, pri že zdravljenih lezijah pa lahko pride do recidiva. Odstranjevanje lezij zaradi možnosti maligne alteracije ni smiselno. Pomembna je edukacija pacientov o znakih kožnega raka (induracija, ulceracija, noduli, krvavitve, kruste, hitra rast, bolečina) in primerni zaščiti pred soncem.



Slika 5: ploščatocelični karcinom na ozadju dolgo trajajoče diseminirane superficialne aktinične porokeratoze (vir Australasian College of Dermatologists).

Marjolin ulkus

Je termin, ki ga je leta 1903 skoval Da Costa in opisuje maligno spremembo kroničnega ulkusa. Danes ta izraz uporabljamo za karcinome, ki vzniknejo iz kronično vnete ali brazgotinsko spremenjene kože. Najpogosteje gre za ploščatocelične karcinome, možne pa so tudi druge oblike ki pa so zelo redke (bazalnocelični karcinom, m-elanom). Povprečna latentca do pojava raka je med 30 in 35 let, najpogosteje pa jih najdemo pri posameznikih v peti dekadi življenja. Tovrstni malignomi imajo glede na običajne slabšo prognozo, pogosteje pride do ponovitve (16%), mestastaz v bezgavkah (22%), oddaljenih metastaz (14%), tudi mortaliteta je višja (21%). Ploščatocelični karcinomi, ki izvirajo iz brazgotin imajo desetkrat večjo možnost metastaziranja kot tisti, ki vzniknejo na aktinično okvarjeni koži. Nekoliko pogosteje jih najdemo na ekstremitetah in pri opeklinskih ranah kjer ni bil uporabljen presadek. Slabi prognostični faktorji so visok histološki gradus, lokacija tumorja (predvsem spodnja ekstremiteta), velik diameter tumorja (>10cm) in regionalna limfadenopatija ob prezentaciji. Do maligne konverzije pride pogosteje pri posameznikih, ki so imunosuprimirani.

Zdravljenje: primerno zdravljenje opeklin in zgodnje prepoznavanje maligne alteracije, biopsija in resekcija s širokim robom v kolikor je mogoča.



Slika 6: Marjolin ulkus na mestu pretekle opeklina.

Oralna levkoplakija

Oralna levkoplakija je oralna, potencialno maligna motnja, ki se kaže z belkastimi plaki na oralni sluznici. Po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije označuje »bele plake vprašljivega tveganja, pri katerih smo predhodno izključili ostale znane bolezni ali motnje ki nimajo povečane možnosti za razvoj raka«. Oralna levkoplakija ni redka, ocenjena prevalenca v populaciji je med 1.5-4.3%. Dejavniki tveganja za nastanek so podobni tistim, ki jih najdemo pri ploščatoceličnem karcinomu – uživanje alkohola in tobaka. Opisana je tudi povezava med levkoplakijo in okužba s humanimi papiloma virusi. Klinično opazamo belkaste plake, ki jih ne moremo odstraniti z gazo. Poznamo več oblik: homogena levkoplakija (uniformni, tanki beli plaki z ostro definiranimi robovi), nehomogena levkoplakija (večinoma beli plaki v kombinaciji z rdečimi področji; granularne, nodularne ali verukozne spremembe) in agresivno oralno proliferativno verukozno levkoplakijo (redka, multifokalna oblika z zelo visoko možnostjo razvoja malignoma). Sama po sebi je levkoplakija benigno, asimptomatsko stanje. Kljub temu, bo pri določenih pacientih prišlo do maligne transformacije, celo pri tistih, ki v začetni histološki sliki kažejo benigno hiperkeratozo brez displazije. V kakšnem odstotku bo prišlo do razvoja malignoma ni znano. Študije opisujejo možnosti od <1 do 36%, saj so se pogoji vključevanja v študije zelo razlikovali. Matematični modeli ocenjujejo letno možnost transformacije na <1%. Dejavniki za razvoj raka so večji pri: nehomogenem tipu, večji velikosti (>4cm), raztezanjem preko ene anatomske lokacije, pri lokaciji na lateralnem delu jezika ali ustnem dnu, pri displaziji v histološki sliki.

Zdravljenje je zapleteno, v literaturi pa ne najdemo visoko kvalitetnih dokazov, ki bi nam podali končne odgovore glede najprimernejše metode. Možnosti so kirurška odstranitev, destruktivne metode, sistemsko zdravljenje in spremljanje s pogostimi kontrolami. Kljub kirurški odstranitvi lahko pride do recidiva in razvoja ploščatoceličnega karcinoma. Izbira modalitete je tako odločitev, ki temelji na značilnosti lezije, pacienta in lečečega zdravnika. Pomembna je edukacija o opustitvi uživanja alkohola in tobaka.



Slika 7: levkoplakija na jeziku (vir Ohta et al. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19087>).



Slika 8: proliferativna verukozna levkoplakija (vir Fawzy et al. [doi:10.25259/IJDVL_992_20](https://doi.org/10.25259/IJDVL_992_20)).

Oralni lihen planus

Je sluznični podtip lichen planusa, ki se kaže v več oblikah. Opažamo lahko retikularno obliko (belkaste papule in plaki), eritematozno obliko (mukozna atrofija in eritematozne makule) in erozivni oralni lihen planus (erozije ali ulkusi). Retikularno oblika je navadno asimptomatska, eritematozna in erozivna pa povzročata bolečino, ki pacienta navadno privede do zdravnika. Kako močna je povezava med oralnim lihnom in pojavom oralnega ploščatoceličnega karcinoma je težko oceniti. Podatki, ki so na voljo v literaturi so zaradi nestandardiziranih načinov vključevanje pacientov, slabega popisa stika z drugimi kancerogeni in velike variabilnosti incidence v različnih populacijah slabše kvalitete in dajejo zelo širok razpon incidence. Maligna transformacija je tako ocenjena na 0.4 do 5 ali še več odstotkov. Najmočnejša povezava je med oralnim ploščatoceličnim karcinomom in dolgo trajajočim eritematoznim ali erozivnim lihnom. Kljub temu Svetovna zdravstvena organizacija oralni lihen planus uvršča med potencialno maligna obolenja. Zaradi vseeno prisotne možnosti maligne alteracije pacientom z oralnim lihnom odsvetujemo aktivnosti, ki to možnost še povečujejo – uživanje alkohola in tobaka v vseh oblikah. Priporoča se spremljanje, ob pregledih pa klinični pregled ust in palpacija cervikalnih bezgavk. V primeru sprememb, ki bi lahko nakazovale prisotnost karcinoma (levkoplakija, eksofitični noduli, persistentne erozije in ulkusi neodzivni na terapijo) je potrebna biopsija. Zdravljenje same bolezni je sicer zapleteno in pogosto le delno učinkovito. Vključuje lokalno terapijo (kortikosteroidi topikalno in intralezionalno, kalcinevrinski inhibitorji), v hujših oblikah in na lokalno terapijo nedzivnih primerih pa tudi sistemsko zdravljenje. Za katero zdravljenje se bomo odločili je odvisno od posameznega pacienta, obsega sprememb in oblike lihna.



Slika 9: erozivni lihen planus (vir Dermnet). **Slika 10:** alveolarni karcinom (vir Dermnet).

Viri

1. Gerd Plewig, French L, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M. Braun-Falco's Dermatology. Springer; 2022.
2. Lee YJ, Han HJ, Kim DY, Yoo CY, Lim JS. Malignant transformation of nevus sebaceous to basal-cell carcinoma: Case series, literature review, and management algorithm. *Medicine*. 2022;101:e29988.
3. Renan Rangel Bonamigo. *Dermatology in Public Health Environments*. Springer Nature; 2023.
4. Vargas-Mora P, Morgado-Carrasco D, Fustà-Novell X. Porokeratosis: a review of its pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2020 Sep;111:545–60.
5. Lorenzo-Pouso AI, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Pérez-Sayáns M, Pérez-Jardón A, Chamorro-Petronacci CM, Blanco-Carrión A, et al. Critical update, systematic review, and meta-analysis of oral erythroplakia as an oral potentially malignant disorder. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2022.
6. DermNet NZ – All about the skin | DermNet NZ [Internet]. dermnetnz.org. Available from: <https://dermnetnz.org>
7. Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, Connolly SM, Dellavalle RP, Freeman EE, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2021. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(21\)00502-8/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(21)00502-8/fulltext).
8. Fang L, Simman R, Workman L, Ayoub S, Bratton C. Malignant wound aetiology, diagnosis and management: a case series and literature review. *Journal of Wound Care*. 2024;33:102–17.
9. Lidija Kandolf, Peris K, Josep Malvehy, Mosterd K, Heppt MV, Maria Concetta Fargnoli, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis, treatment and prevention of actinic keratoses, epithelial UV-induced dysplasia and field cancerization on behalf of European Association of Dermato-Oncology, European Dermatology Forum, European Academy of Dermatology and Venereology and Union of Medical Specialists (Union Européenne des Médecins Spécialistes). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2024.
10. UpToDate [Internet]. www.uptodate.com. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/oral-leukoplakia>.

Vse koristi v ENEM peresniku¹



Cosentyx celoviti pristop*



boljši
izgled



boljše
gibanje



boljše
počutje

*Cosentyx celoviti pristop je opredeljen kot učinkovito delovanje na koži, pri trdovratni psoriatični prizadetosti nohtov, lasišča, dlani in podplatov ter tudi pri psoriatičnem artritisu; obvladanje trajnih strukturnih okvar pri psoriatičnem artritisu in izboljšanje kakovosti življenja.³

POMAGAJTE VAŠIM BOLNIKOM

PREKINITE

NEUSMILJEN SRBEŽ IN IZPUŠČAJ, KI SE POJAVLJATA PRI ZMERNEM DO HUDEM ATOPIJSKEM DERMATITISU*

RINVOQ
upadacitinib

RINVOQ 1 x na dan za zdravljenje zmernega do hudega atopijskega dermatitisa (AD) pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

RINVOQ 15/30/45 mg tablete o podaljšanem sproščanjem

7 Za to zdravljenje se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

Setava: Ena tableta o podaljšanem sproščanjem vsebuje 15/30/45 mg upadacitiniba. **Terapevtske indikacije:** **Bevmatoidni artritis:** zdravljenje zmernega do hudega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje z enim ali več DMARD ali teh zdravil ne prenašajo. Zdravilo RINVOQ se lahko uporablja kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z metoteksatom. **Psoriatični artritis:** zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje z enim ali več DMARD ali teh zdravil ne prenašajo. Zdravilo RINVOQ se lahko uporablja kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z metoteksatom. **Narodninarafski aksialni spondiloartritis (nr-axSpA):** zdravljenje aktivnega nr-axSpA pri odraslih bolnikih z objektivnimi znaki vnetja, ki ga indicira povišana vrednost C-reaktivnega proteina (vključno s magnetno resonanco, in se niso ustrezno odzvali na nesteroidna protivnetna zdravila. **Aksialni spondiloartritis (AS):** zdravljenje aktivnega AS pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali na konvencionalno zdravljenje. **Atopijski dermatitis:** zdravljenje zmernega do hudega atopijskega dermatitisa pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje. **Ulcerozni kolitis:** zdravljenje odraslih bolnikov z zmernimi do hudimi aktivnimi ulceroznimi kolitisi, ki se niso ustrezno odzvali ali so se nehali odzivali na konvencionalno zdravljenje ali biološko zdravljenje ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali biološkega zdravila. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z upadacitinibom morajo uvedeti in nadzorovati zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolezenskih stanj, za katere je upadacitinib indiciran. **Odmerjanje:** **Bevmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis:** Priporočeni odmerki upadacitiniba je 15 mg enkrat na dan. Pri bolnikih z aksialnim spondiloartritisom, pri katerih v 16 tednih ni kliničnega odziva na zdravljenje, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. Nekaterim bolnikom, ki se na začetku zdravljenja odzovejo le delno, se lahko stanje pozneje izboljša z nadaljevanjem zdravljenja več kot 16 tednov. **Atopijski dermatitis:** **Odrasla oseba:** Priporočeni odmerki upadacitiniba je 15 mg ali 30 mg enkrat na dan glede na lastnosti posameznega bolnika. Odmerki 15 mg se priporočajo pri bolnikih z velikim tveganjem za večjo tromboembolijo (VTE), posamebna srčno-žilna obolenja (MACE) in maligne bolezni. Odmerki 30 mg enkrat na dan je lahko primeren pri bolnikih z visokim bremenom bolezni, ki nimajo velikega tveganja za VTE, MACE in maligne bolezni, ali pri bolnikih, ki so se neustrezno odzvali na 15 mg enkrat na dan. Uporabljati je treba najmanjši učinkoviti odmerki za vzdrževanje odziva. Za bolnike, stare 65 let in več, je priporočeni odmerki 15 mg enkrat na dan. **Mladostniki (starost 12 do 17 let):** Pri mladostnikih, ki tehtajo najmanj 30 kg, je priporočeni odmerki upadacitiniba 15 mg enkrat na dan. **Sočasna lokalna zdravljenja:** Upadacitinib se lahko uporablja z lokalnimi kortikosteroidi ali brez njih. Lokalni zaviralci kalcinevina se lahko uporabljajo za občutljive predelke, kot so obraz, vrat ter intertriginozni in genitalni predeli. Pri bolnikih, pri katerih po 12 tednih ni razvidno, da jim zdravljenje z upadacitinibom koristi, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. **Ulcerozni kolitis:** **Indukcija:** Priporočeni indukcijski odmerki upadacitiniba je 45 mg enkrat na dan 8 tednov. Bolnikom, ki do 8 tednov ne dosežejo zadostne terapevtske koristi, se odmerki 45 mg upadacitiniba enkrat na dan lahko daje s dodatnih 8 tednov. Upadacitinib se mora prenehati dajati bolnikom, pri katerih do 16. tedna ni razvidno, da jim zdravljenje koristi. **Vzdrževanje:** Priporočeni vzdrževalni odmerki upadacitiniba je 15 mg ali 30 mg enkrat na dan glede na lastnosti posameznega bolnika. Odmerki 15 mg se priporočajo pri bolnikih z velikim tveganjem za VTE, MACE in maligne bolezni. Odmerki 30 mg enkrat na dan je lahko primeren pri bolnikih z visokim bremenom bolezni, ki nimajo velikega tveganja za VTE, MACE in maligne bolezni ali ki pri odmerku 15 mg enkrat na dan ne kažejo zadostne terapevtske koristi. Uporabljati je treba najmanjši učinkoviti odmerki za vzdrževanje odziva. **Za bolnike, stare 65 let ali več, je priporočeni vzdrževalni odmerki upadacitiniba je 15 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z upadacitinibom, je mogoče odmerki kortikosteroidov zmanjšati in/ali dajanje le teh prenehati v skladu s standardno oskrbo. Medsebojno delovanje:** Pri bolnikih z ulceroznimi kolitisi in Crohnovo boleznijo, ki prejemanjo močne zaviralce CYP3A4, je priporočeni indukcijski odmerki upadacitiniba 30 mg enkrat na dan, priporočeni vzdrževalni odmerki pa 15 mg enkrat na dan. **Začetek uporabe:** Zdravljenje se ne sme začeti pri bolnikih z ASL < 0,5 x 109 celic/l, ASN < 1 x 109 celic/l ali hemoglobinom < 8 g/dl. **Priljubljeni uporabi:** zdravljenje je treba prekiniti, če se bolnik pojavi kakšna resna okužba, in sicer za čas, dokler okužba ni obvladana. **Posebna populacije:** **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila RINVOQ pri otrocih z atopijskim dermatitisom, mlajših od 12 let, ter pri otrocih in mladostnikih s revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, aksialnim spondiloartritisom, ulceroznimi kolitisi in Crohnovo boleznijo, mlajših od 18 let, še nista ugotovljeni. Podatkov o klinični izpostavljenosti pri mladostnikih < 40 kg ni na voljo. **Način uporabe:** peroralno enkrat na dan, s hrano ali brez nje; bolnik ga lahko vzame kadar koli tekom dneva. Tablete mora zaužiti cele in jih ne sme lomiti, drobiti ali žvečiti. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, aktivna tuberkuloza (TB) ali aktivne resne okužbe, huda okvara jeter, nosečnost. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Upadacitinib se sme pri naslednjih bolnikih uporabljati le, če ni na voljo drugih primernejših možnosti zdravljenja: pri bolnikih, starih 65 let in več, pri bolnikih z asteroidevizijsko boleznijo (npr. trenutna maligna bolezen ali maligna bolezen v anamnezi) ali z drugimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (npr. bolniki, ki so ali so bili dolgotrajni kadilci); pri bolnikih z dejavniki tveganja za maligne bolezni (npr. trenutna maligna bolezen ali maligna bolezen v anamnezi); za **podrobno opise navedenih poglavljev glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila.** **Uporaba pri bolnikih, starih 65 let in več:** **Imunosupresivna zdravila:** **Resne okužbe:** **Tuberkuloza:** **Reaktivni virusi:** **Cepiljena:** **Maligne bolezni:** **Hemotoksični rak kože:** **Hemotoksični rak krvi:** **Imunotoksikalna porfirija:** **Pomembna srčno-žilna obolenja in dogodki:** **Ploščni:** **Zvišanje intrnih transaminat:** **Venska tromboembolija:** **Reobčutljivostna reakcija:** **Hipoclosterolemija:** Pri bolnikih, ki se zdravijo s zaviralci CYP3A4, je treba razmisliti o alternativnih zdravilih na farmakološko posebnosti zdravila. Zdravilo RINVOQ je močno zdravilo ali indikacija CYP3A4, lahko vplivajo na plazemsko izpostavljenost upadacitinibu. Sočasna uporaba z zaviralci CYP3A4: Med sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP3A4 se izpostavljenost upadacitinibu poveča. 15-mg odmerki upadacitiniba enkrat na dan je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki kronično prejemajo močne zaviralce CYP3A4. Pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, ki stalno prejemajo močne zaviralce CYP3A4, uporaba 30-mg odmerka upadacitiniba enkrat na dan ni priporočljiva. Pri bolnikih z ulceroznimi kolitisi ali Crohnovo boleznijo, ki uporabljajo močne zaviralce CYP3A4, je priporočeni indukcijski odmerki 30 mg enkrat na dan, priporočeni vzdrževalni odmerki pa 15 mg enkrat na dan. Med dolgotrajno uporabo je treba razmisliti o alternativnih zdravilih, ki so močni zaviralci CYP3A4. Med zdravljenjem z upadacitinibom se je treba izogibati hrani oziroma pijavi, ki vsebuje grenivko. Sočasna uporaba z induktorji CYP3A4: Med izpostavljenostjo močnim induktorjem CYP3A4 se izpostavljenost upadacitinibu zmanjša in to lahko zmanjša terapevtski učinek upadacitiniba. Možni učinki upadacitiniba na farmakokinetiki drugih zdravil: 30 mg ali 45 mg upadacitiniba enkrat na dan ima določeno šibek indukcijski učinek na CYP3A4. 45 mg upadacitiniba enkrat na dan ima šibek indukcijski učinek na CYP2D6. Med sočasno uporabo z upadacitinibom prilagodite odmerka substratov CYP3A4, substratov CYP2D6, rosuvastatina ali atorvastatina ni potrebna. **Ploščnost, nosečnost in dojenje:** **Zenske v rodni dobi:** Zenskam v rodni dobi je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem in 3 tedne po zadnjem odmerku upadacitiniba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Podatkov o klinični izpostavljenosti zdravila RINVOQ pri nosečnicah ni. Če želite zmanjšati tveganje za oploditev, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. **Natije in razmislite o dojenju:** **Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, Krollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemčija. Pred predpisovanjem in uporabo, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila: 12/2023.**

REFERENCA: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila RINVOQ.

SI-RINQD-240007
Samo za strokovno javnost.
Datum priprave materiala: februar 2024.

abbvie AbbVie d.o.o., Dolenski cesta 242c, 1000 Ljubljana

BAZALNOCELIČNI KARCINOM KOŽE

Jana Bremec
Dermatologija Bremec Bremec
Ljubljana

Uvod

Bazalnocelični karcinom (angl. »basal cell carcinoma«, BCC) je najpogostejši med vsemi vrstami kožnega raka. Uvrščamo ga med keratinocitne kožne rake, saj nastane iz keratinocitov. Večinoma nastane na soncu izpostavljenih delih kože, največkrat na glavi in vratu. BCC raste počasi, lokalno destruktivno, izjemno redko zaseva in ima dobro prognozo.

Epidemiologija

BCC je najpogostejši med vsemi vrstami raka na svetu, v skupini kožnih rakov predstavlja 75 %. Pojavnost BCC je povezana z zemljepisno širino in je največja v bližini ekvatorja.

Dejavniki tveganja

Podlago za razvoj BCC predstavljajo genetska predispozicija in izpostavljenost dejavnikom tveganja. Pogosteje zbolevalo svetlopolti, svetlolasi, rdečelas, modrooki ljudje. Poleg genetske predispozicije so dejavniki tveganja za nastanek BCC intenzivno izpostavljanje ultravijoličnemu sevanju, sončne opekline v otroški dobi, predhodni BCC, imunosupresivna zdravila, fototerapija, obiskovanje solarijev in seveda starost.

Mehanizem nastanka

Mehanizem nastanka BCC še vedno ni v celoti znan. V strokovni literaturi prevladuje mnenje, da vznikne iz nediferenciranih pluripotentnih epitelnih celic (germinativnih celic), ki se nahajajo v bazalni plasti epidermisa in dlačnih foliklov. Izredno heterogena klinična slika BCC je odraz pluripotentnosti matičnih celic.

Klinična in dermoskopska slika

BCC ima zelo heterogeno klinično sliko. Opisanih je več različnih kliničnih in histoloških podtipov, v grobem jih razdelimo na tri podtipe: **nodularni, površinsko rastoči (superficialni) in sklerozirajoči (morfeaformni)**. Pri vseh treh podtipih se lahko pojavita ulceracija in pigmentacija. Pigmentiran BCC je včasih klinično težko ločiti od melanoma. Do 80 % vseh BCC vznikne na glavi in vratu, 15 % na koži ramenskega obroča in trupa, druge lokacije so redkeše, vendar se lahko pojavi kjerkoli na koži. Multipli BCC se pojavljajo v sklopu nekaterih sindromov kot so Gorlinov sindrom, Rombov sindrom in drugi. Najpogostejša klinična oblika je **nodularni BCC** (Slika 1, 2), ki zajema približno 60 % vseh BCC in je pogostejši pri starejših ljudeh. Navadno nastane na glavi, pojavlja se tudi na koži trupa in okončin. Videti je kot prosojna, voščena papula ali nodus kožne, rožnate ali biserne barve z razširjenimi krvnimi žilami (teleangiektazijami) na površini. Raste počasi, na površini lahko nastanejo ranice in kraste, ki se nikoli popolnoma ne zacelijo. Bolniki za nastanek ranice oz. kraste neredko zmotno krivijo drgnjenje kože z okvirjem očal ali celo poškodbo, ki je na tem mestu nastala pred leti.



Slika 1. Ulceriran nodularni bazalnocelični karcinom na nosu.

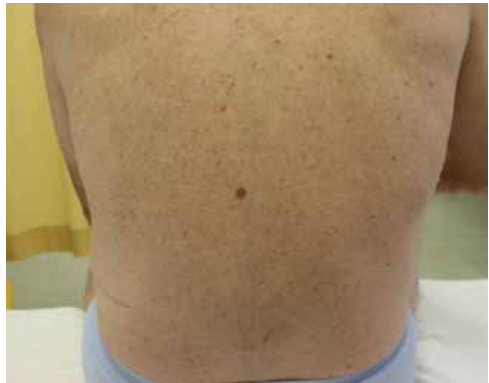


Slika 2. Nodularni bazalnocelični karcinom na hrbtu.

Površinsko rastoči (superficialni) BCC zajema okrog 30 % vseh BCC, največkrat nastane na koži trupa in je najpogostejši podtip BCC pri ljudeh, mlajših od 40 let. Videti je kot ostro omejen, rdeč, luščeč in občasno srbeč plak. Občasno so (zlasti pri večjih tumorjih) na površini kraste. Zaradi klinične podobnosti z nekaterimi vnetnimi dermatozami kot sta npr. ekcem in luskavica lahko dolgo časa ostane neprepoznan in tudi neustrezno zdravljen.



Slika 3. Površinski bazalnocelični karcinom na trebuhu.



Slika 4. Površinski bazalnocelični karcinom na hrbtu.



Slika 5. Pigmentiran površinski bazalnocelični karcinom na hrbtu (s puščico je označeno mesto predhodne biopsije).

Sklerozirajoči (morfeaformni) BCC predstavlja okrog 10 % vseh BCC, navadno se pojavi na obrazu. Med vsemi tremi oblikami ga je najtežje prepoznati, zato je neredko spregledan. Kaže se kot belkast, atrofičen, brazgotini podoben plak. Pogosto ima agresivnejši klinični potek.



Slika 6. Sklerozirajoči bazalnocelični karcinom na nosu.

Glede na način rasti histološko razlikujemo med **nizkorizičnimi** in **visokorizičnimi tipi BCC**. Med nizkorizične tipe spadajo površinsko rastoči, nodularni in fibroepitelijski/Pinkusov BCC. Visokorizični tipi (mikronodularni, bazoskvamozni ali metaplastični in infiltrativni BCC, slike 7-9) imajo večje tveganje za lokalno ponovitev ob nepopolni odstranitvi, perinevralno invazijo in oddaljene zasevke, vendar je verjetnost zanje zelo majhna. **Lokalno napredujoči BCC** so bolj destruktivni, ulcerirajo in uničujejo okolno tkivo (Slika 10). **Metastatska oblika BCC** je izjemno redka, incidenca znaša manj kot 0,1 %. Zasevki se najpogosteje pojavijo v regionalnih bezgavkah, sledijo pljuča in jetra, srednje preživetje bolnikov je običajno manj kot leto dni. **Bazoskvamozni oz. metaplastični karcinom (BSC)** je redek in agresiven tumor, ki ga sicer uvrščamo med BCC, vendar kaže biološke in histološke značilnosti, ki so bolj podobne SCC kot BCC. Ima bistveno agresivnejši biološki potencial, z veliko večjo možnostjo ponovitev in zasevanja (4-8,4%). Vsled temu je bolnike z BSC potrebno obravnavati podobno kot bolnike s SCC (široka ekscizija tumorja, sledenje na 6-12 mesecev, UZ regionalnih bezgavk v primeru, da je BSC > 2 cm).



Slika 7. Bazoskvamozni karcinom na lasišču.



Slika 8. Infiltrativni bazalnocelični karcinom na lasišču.

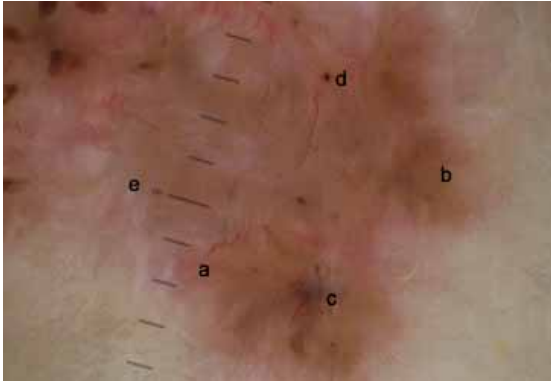


Slika 9. Mikronodularni in infiltrativni tip bazalnoceličnega karcinoma pod očesom.



Slika 10. Bazalnocelični karcinom v predelu kolenske kotanje (lat. »Ulcus rodens«).

Klinično diagnozo BCC postavimo na podlagi kliničnega in dermatoskopskega pregleda, potrdimo jo praviloma z biopsijo in s histopatološko preiskavo. Dermatoskopska diagnoza temelji na odsotnosti struktur, značilnih za melanocitne tumorje ter prisotnosti vsaj ene od struktur, značilnih za BCC (Slike 11-16).



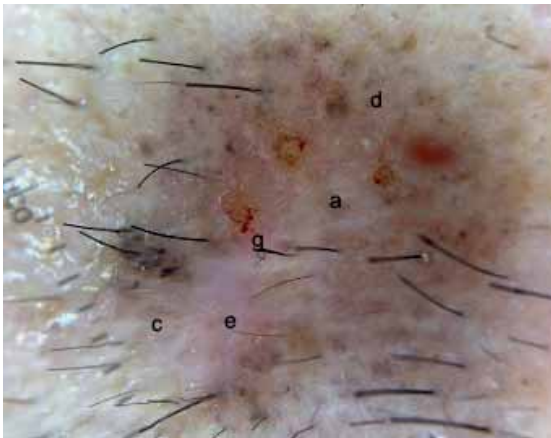
Slika 11. Dermatoskopske značilnosti BCC:

- a) razvejane (arborirane) teleangiektazije,
- b) javorjevim listom podobna področja (angl. »maple leaf-like areas«),
- c) modro-siva ovalna gnezda,
- d) drobne temne pike (angl. »in focus dots«),
- e) belo-rdeča nestrukturirana področja.



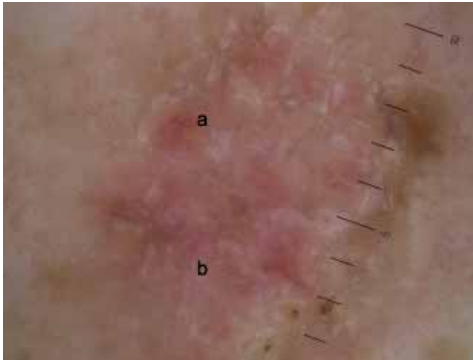
Slika 12. Dermatoskopske značilnosti BCC:

- b) javorjevim listom podobna področja (angl. »maple leaf-like areas«),
- f) žarkaste strukture, ki spominjajo na kolo (angl. »spoke wheel areas«).

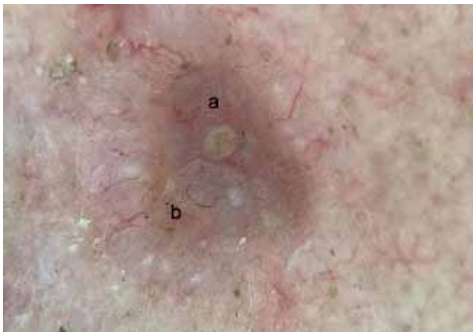


Slika 13. Dermatoskopske značilnosti BCC:

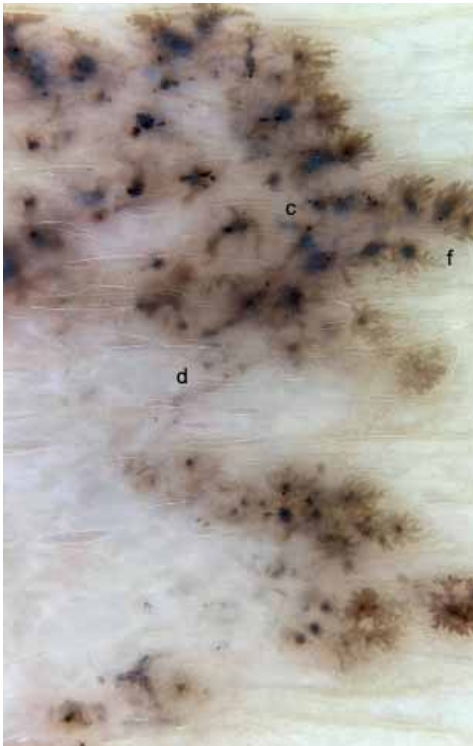
- a) razvejane krvne žile, c) črno-siva ovalna gnezda,
- d) drobne temne pike (angl. »in focus dots«),
- g) ulceracije (kruste),
- e) belo-rožnata nestrukturirana področja.



Slika 14. Dermatoskopske značilnosti BCC:
a) razvejane (arborirane) krvne žile,
e) belo-rožnata nestrukturirana področja.



Slika 15.
a) razvejane (arborirane) krvne žile,
b) drobne temne pike (angl. »in focus dots«).



Slika 16. Dermatoskopske značilnosti BCC:
c) modro-siva ovalna gnezda,
d) drobne temne pike (angl. »in focus dots«),
f) žarkaste strukture, ki spominjajo na kolo (angl. »spoke wheel areas«).

Zdravljenje

Zlati standard zdravljenja bazalnoceličnega karcinoma je kirurška odstranitev tumorja v celoti z ustreznim varnostnim robom. Med ostale lokalne metode zdravljenja prištevamo destruktivne kirurške metode (krioterapija, kiretaža, elektrodesikacija, lasersko zdravljenje), 5 % imikvimod, fotodinamično zdravljenje, radioterapijo, elektrokemoterapijo. Sistemsko zdravljenje BCC (kemoterapija, tarčna zdravila, retinoidi) prihaja v poštev pri neoperabilnih, lokalno napredovalih in metastatskih oblikah BCC ter Gorlinovemu sindromu.

Spremljanje bolnikov in prognoza

BCC pri bolniku predstavlja dejavnik tveganja za nastanek novega BCC. Vsakega bolnika poučimo o pomenu samopregledovanja kože in zaščite pred soncem, o pogostosti in dolžini trajanja spremljanja pri dermatologu pa se odločamo individualno. BCC ima navadno dobro prognozo, previdnost je potrebna pri bazoskvamoznem (metatipičnem) BCC, zlasti kjer je prisotna perinevralna invazija.

Zaključek

Zdravniki različnih specialnosti pri svojem delu pogosto srečujemo bolnike z bazalnoceličnim karcinomom. Prvi stik z bolnikom imajo navadno zdravniki družinske medicine. Bazalnocelični karcinom raste počasi, izjemno redko metastazira in ima majhno umrljivost, vendar lahko napredovala bolezen zaradi lokalnega uničenja tkiva povzroči resnejše zaplete in pomembno zmanjša kakovost bolnikovega življenja. Zgodnje prepoznavanje bolezni na primarnem nivoju pomeni hitrejši pričetek zdravljenja in s tem boljši izid za bolnika.

Zahvala

Zahvaljujem se prof. dr. Bartenjevu za prispevan del kliničnih fotografij.

Viri:

1. Ahčan U, Bartenjev I, Benedičič A, Bremec T, Dugonik A, Grošelj A, et al. Pr-
iporočila za obravnavo bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom. *Onkologija*.
2019;1:74-94.
2. Rosendahl C, Aksana Marozava. *Dermatoscopy and skin cancer*. 2019;276-84.
3. Peris K, Concetta Fargnoli M, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Basset Seguin N,
et al. Daignosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based
interdisciplinary guidelines. *European Journal of Cancer*. 2019;118:10-34.
4. Rigel DS, Robinson JK, Ross M, Friedman RJ, Cockerell CJ, Stockfleth E, Kirk-
wood JM. Basal Cell Carcinoma. *Cancer of the skin*. 2011;11:99-124.
5. Johr R, Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Scalvenzi M. Pattern
analysis. *Dermoscopy: The Essentials*. 2004;2:107-18.

PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM KOŽE

Tomi Bremec
Dermatologija Bremec Bremec
Ljubljana

Uvod

Ploščatocelični karcinom kože (angl. »*cutaneous squamos cell carcinoma*«, cSCC) skupaj z bazalnoceličnim karcinomom (angl. »*basal cell carcinoma*«, BCC) uvrščamo med keratinocitne kožne tumorje. CSCC predstavlja 20 % keratinocitnih kožnih tumorjev in je drugi najpogostejši maligni kožni tumor za BCC. Večino cSCC uspešno zdravimo kirurško. CSCC lahko zaseva v regionalne bezgavke in oddaljene organe, vendar ima kljub temu dobro prognozo.

Epidemiologija

Večina cSCC (80 % do 90 %) vznikne na soncu izpostavljenih delih telesa, predvsem na glavi in vratu, incidenca narašča s starostjo. Pogosteje zbolevalo moški. Za kožnim rakom (melanom ni vključen) v Sloveniji letno zbolijo približno 2.500 oseb, petino primerov predstavlja cSCC. Število obolelih se letno poveča za 3 %. Vsako leto zaradi te bolezni umre okrog 30 oseb.

Dejavniki tveganja

Dejavniki tveganja za nastanek cSCC so: kumulativni odmerek UV sevanja (sonce, solariji), prekursorske lezije (aktinične keratoze, Mb. Bowen), moški spol, svetla polt, rdeči lasje, fototipa kože I in II, zdravljenje s fotokemoterapijo (PUVA), ionizirajoče sevanje, karcinogeni (katran, arzen, policiklični aromatski ogljikovodiki), kronične razjede, brazgotine, okužbe s humanimi papiloma virusi (genotipa 16 in 18, pri imunosuprimiranih bolnikih β -HPV genotipi 8, 9 in 15), imunosupresija (65–250-krat večje tveganje pri bolnikih po presaditvi organov, pri okuženih s HIV – $CD4 < 200$ c/ml, kemoterapija, tarčna sintezna zdravila za zdravljenje metastatskega melanoma – BRAF zaviralci in lokalno napredovalega ali metastatskega BCC - vizmodegib) in genodermatoze (pigmentna kseroderma, distrofična bulozna epidermoliza, okulokutani albinizem, veruciformna epidermodisplazija).

Mehanizem nastanka

cSCC nastane zaradi maligne proliferacije epidermalnih keratinocitov. Čeprav se večinoma razvije iz prekursorskih lezij (aktinične keratoze, Mb. Bowen) je napredovanje aktinične keratoze v cSCC zelo redko, le 1/1000 tekom petletnega obdobja opazovanja. V nastanek cSCC so vpletene številne mutacije, večinoma tumor-supresorskih genov (TP53, CDKN2A, Ras, NOTCH1,....).

Klinična slika

Klinična slika je odvisna od velikosti, diferenciacije, pigmentacije, lokalizacije in razširjenosti tumorja. Največkrat nastane na soncu izpostavljenih delih telesa (glava, vrat, zgornje okončine, hrbtišča rok). Ločimo in situ obliko bolezni (Mb. Bowen) in invazivne tumorje. CSCC je večinoma lokalno omejen, vendar poznamo tudi napreduje oblike bolezni (lokalno napreduje in metastatski cSCC).

Mb. Bowen (cSCC in situ)

Gre za počasi rastoč, ostro omejen, asimptomatski, eritematozen, okrogel ali ovalen, mestoma hiperkeratotičen plak. (Slike 1 do 3)

Diferencialna diagnoza: psoriaza, tineja, superficialni BCC, Mb. Paget (areola dojke), ektramamarni Mb. Paget (genitalije).



Slika 1. Morbus Bowen na lasišču.



Slika 2. Morbus Bowen pred desnim uhljem.



Slika 3. *Morbus Bowen na nartu.*

Erythroplasia Queyrat

Gre za SCC in situ na glansu penisa, notranjem listu prepucija, perianalno ali vulvi pri ženskah. Videti je kot ostro omejena, okrogla ali nepravilno oblikovana, navadno ploščata in eritematozna sprememba.

Invazivni cSCC

V zgodnji fazi rasti navadno opazamo eritematozno papulo ali plak, včasih z luščičo ali hiperkeratotično površino. Sprememba se sčasoma povečuje, postane čvrsta na otip, ulcerira in tvori hemoragično krusto. Dobro diferenciran cSCC je običajno ostro omejena, hiperkeratotična ali verukoidna sprememba, včasih ima centralno videz kraterja. Slabo diferenciran cSCC je običajno neostro omejena, nekeratotična in krvaveča sprememba. (Sliki 6 in 7)

Diferencialna diagnoza: Zgodnja faza – iritirana seboroična keratoza, hiperkeratotična aktinična keratoza, superficialni BCC.

Pozna faza – amelanotični melanom, atipični fibroksantom, karcinom Merklvih celic, adneksalni tumorji.



Slika 6. *Invazivni SCC na levem licu.*



Slika 7. Invazivni SCC na lasišču parietalno.

Lokalno napredovali cSCC

Nastane kot posledica številnih ponovitev ob nepravilnem zdravljenju primarnega cSCC ali zaradi agresivnejšega biološkega potenciala cSCC. Gre za obsežnejši tumor z vraščanjem v okolno kožo in invazijo v globlje strukture (orbita, mišice, kost,..). Ne moremo ga zdraviti le kirurško ali z radioterapijo oz. bi kirurško zdravljenje lahko povzročilo neželene zaplete (mutilantnost operacije..). (Slika 8)



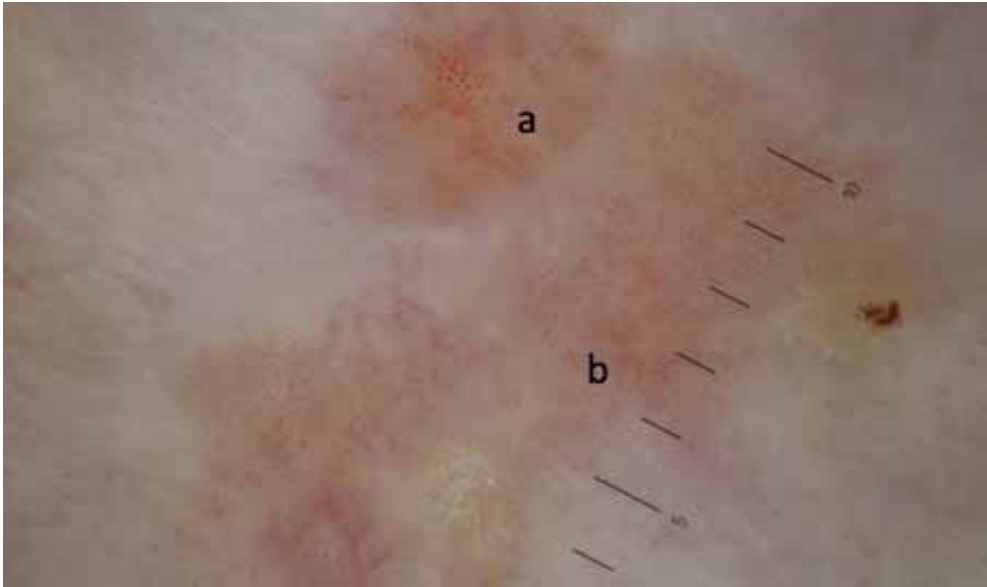
Slika 8. Lokalno napredovali cSCC.

Metastatski cSCC

Metastatski cSCC vključuje tumorje z zasevki v regionalnih bezgavkah, in-transit zasevke ali oddaljene zasevke, kjer je potrebno tudi sistemsko zdravljenje.

Dermatoskopska slika

Mb. Bowen (cSCC *in situ*) (Slika 9)

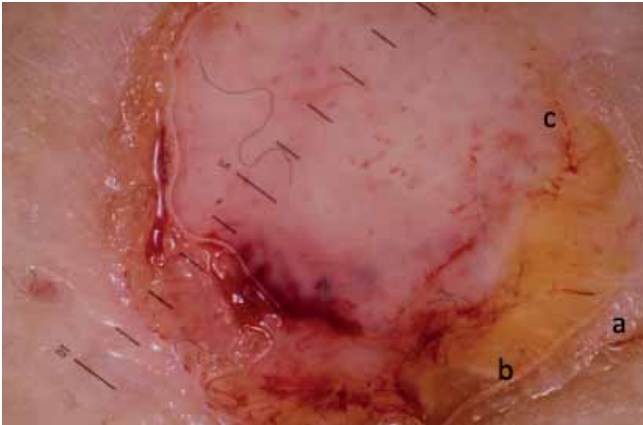


Slika 9. Dermatoskopska slika Morbus Bowen: **a)** glomeruloidne in pikčaste krvne žile, razporejene v skupke ali potekajoče v ravni črti, **b)** brezstrukturna področja.

Invazivni cSCC (Sliki 10 in 11)



Slika 10. Dermatoskopska slika invazivnega SCC: **a)** iregularno razporejeno polimorfno (glomeruloidno, v obliki lasnic, linearno potekajoče) žilje, **b)** bel halo okrog žilja, **c)** brezstrukturna področja.



Slika 11. Dermatoskopska slika invazivnega SCC: **a)** keratin, **b)** brezstrukturna bela področja, **c)** iregularno razporejeno polimorfno žilje (glomeruloidno, v obliki lasnic, linearno potekajoče).

Diagnoza

Klinično diagnozo cSCC potrdimo s pomočjo ekscizijske ali incizijske biopsije oz. aspiracijske biopsije s tanko iglo, odvisno od mesta tumorja in velikosti.

Zdravljenje

Nekirurško zdravljenje

cSCC in situ (Mb. Bowen): krioterapija, kiretaža in elektrodesikacija, 5 % imikvimod, 5 % fluorouracil, fotodinamična terapija z lokalno aplikacijo 5-ALA (5-aminolevulinska kislina) ali MAL (metil-aminolevulinat).

V primeru nizkorizičnega cSCC (primarni tumor, velikosti < 1 cm, dobro omejen, brez ulceracije, histološko dobro diferenciran, na trupu in okončinah), pri bolnikih z visokim tveganjem za razvoj cSCC in s številnimi lezijami - krioterapija (dva cikla pomrzovanja po 30 sekund s 3-5 mm varnostnim robom), kiretaža in elektrodesikacija.

Kirurško zdravljenje

Kirurško zdravljenje predstavlja zlati standard zdravljenja cSCC. V kolikor gre za lokalno omejen cSCC, lahko kirurško zdravljenje opravi družinski zdravnik, dermatolog, kirurg, oftalmolog, otorinolaringolog. V primeru lokalno, lokoregionalno ali metastatsko napredovalega cSCC je potrebna predstavitev bolnika na multidisciplinarnem konziliju za kožne rake.

Nizkorizični cSCC: premer tumorja < 2 cm, UV sevanju izpostavljeni deli telesa (razen uho/ustnica), globina invazije < 6 mm (nad podkožnim maščevjem), dobro diferenciran, običajna oblika ali verukozna oblika, brez imunosupresije, priporočen makroskopski rob ekscizije 5 mm.

Visokorizični cSCC: premer tumorja > 2 cm, uho, ustnica, dlan, podplati, na mestu kronične razjede, opeklin, brazgotine, obsevanja, lokalna ponovitev, globina invazije > 6 mm, invazija preko podkožnega maščevja, zmerno ali slabo diferenciran, perinevralna invazija, akantolitični, vretenasti, dezmozoplastičen, karcinosarkomatozni ali adenoskvamozni tip, imunosupresija, priporočen makroskopski rob kirurške ekscizije 10 mm.

Sistemsko zdravljenje

Sistemsko zdravljenje je indicirano pri bolnikih z napredujočo boleznijo. Mnenje o zdravljenju za posameznega bolnika poda multidisciplinarni konzilij. Glede na bolnikovo splošno stanje, pridružene bolezni in zdravila, ki jih prejema, izbira med zdravljenjem z imunoterapijo - zaviralci PD-1 (cemiplimab), tarčnimi zdravili - zaviralci EGFR (cetuksimab,..) ali kemoterapijo (cisplatin, karboplatin, 5-fluorouracil).

Prognoza

Ustrezno zdravljen primarni cSCC ima dobro prognozo, z več kot 90 % petletno ozdravljivostjo. Ponovi se v 2,7 - 4,6 %, zaseva v 1,2 - 4 %, večinoma v regionalne bezgavke (3,7 %). Petletna verjetnost za pojav novega primarnega cSCC znaša 42,1 %. Večino zasevkov odkrijemo v prvih dveh letih po postavitvi diagnoze, verjetnost narašča z dejavniki, značilnimi za visokorizični cSCC.

Preprečevanje

Med preventivne ukrepe za preprečevanje cSCC uvrščamo zaščito kože pred UV žarki (ustrezna oblačila, kreme z visokim zaščitnim faktorjem, ki ščitijo pred UVA in UVB žarki, izogibanje soncu med 10. in 16. uro), neuporabo solarijev, redno pregledovanje in samopregledovanje kože.

Sledenje

Spremljanje bolnikov po zaključku zdravljenja je namenjeno zgodnjemu odkrivanju morebitne ponovitve bolezni ter odkrivanju novih malignih tumorjev kože. Kontrolni pregled vključuje pregled celotne kože, pregled in palpacijo pooperativne brazgotine ter pripadajoče bezgavčne lože. Po odstranitvi nizkorizičnega cSCC je priporočeno sledenje bolnikov na 6 - 12 mesecev 5 let, slikovna diagnostika ob tem ni potrebna. V primeru odstranitve visokorizičnega cSCC je priporočeno sledenje na 3 - 6 mesecev prvi dve leti, na 6 - 12 mesecev od 3. do 5. leta, nato enkrat letno. Glede na stopnjo tveganja je priporočeno opraviti UZ preiskavo bezgavčne lože (prvi dve leti na 3 - 6 mesecev).

Pri bolnikih na imunosupresivni terapiji, bolnikih s hematološkimi obolenji, genetsko predispozicijo in predhodnimi multiplimi cSCC je priporočeno doživljenjsko sledenje na 6 - 12 mesecev.

Zaključek

Ploščatocelični karcinom je drugi najpogostejši kožni rak. Z ozaveščanjem laične in strokovne javnosti, zgodnjim odkrivanjem in rednim sledenjem bolnikov, lahko v veliki meri preprečimo napredovanje bolezni in s tem vplivamo na boljši izid bolezni.

Viri:

1. Perić B, Blatnik O, Luzar B, Pižem J, Ocvirk J, Hočevar M, Strojjan P, Bremec T, Reberšek M. Priporočila za zdravljenje bolnikov s ploščatoceličnim rakom kože. *Onkologija*. 2020;2:34-43.
2. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Batsholz L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*. 2020 Mar;128:60-82. doi:10.1016/j.ejca.2020.01.007.
3. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Batsholz L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*. 2020 Mar;128:83-102. doi:10.1016/j.ejca.2020.01.008.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): Squamous Cell Carcinoma Skin Cancer. Version 2.2020. Pridobljeno 14. 3. 2021 s spletne strani <http://www.nccn.org/>.
5. Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. *Epidemiologija in register raka*. Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno s spletne strani 14. 3. 2021 <http://www.slora.si/>.

MELANOM

Liljana Mervic
Klinika Doktor 24
Ljubljana

Uvod

Melanom še vedno smrtonosen rak. Med kožnimi raki ni najpogostejši, je pa najresnejši zaradi velike sposobnosti zasevanja. Če ga odkrijemo in zdravimo zgodaj, je ozdravljiv. Melanom je rak z eno najhitreje rastočih incidenc pri belcih. Kožni melanom je v Sloveniji vse do osemdesetih let veljal za razmeroma redko bolezen – približno 1 % vseh rakavih bolnikov. V zadnjih desetletjih njegova pogostnost narašča. Register raka Republike Slovenije je leta 1985 zabeležil 91 novih bolnikov z invazivnim melanomom, leta 2020 že 639 (330 moških in 309 žensk), poleg tega še 335 primerov melanoma in situ. Tako melanom zadnja leta zaseda šesto mesto med raki v Sloveniji. Umrljivost zaradi melanoma na srečo ne narašča tako hitro kot incidenca, ker odkrijemo vse več tankih ozdravljivih tumorjev pa tudi zdravljenje napredovalih oblik je učinkovitejše kot v preteklosti.

Melanom je rak, ki se lahko razvije pri vsakomur. Dejavnike tveganja delimo na genetske in okoljske, pomemben pa je tudi njihov medsebojni vpliv. Najpomembnejši zunanji etiološki dejavnik za nastanek melanoma je izpostavljanje ultravijoličnemu sevanju. Povečano tveganje za nastanek melanoma imajo ljudje, ki so v preteklosti že imeli invazivni melanom ali ga je imel kdo v njihovi ožji družini, ljudje s številnimi melanocitni nevusi (več kot 100) ali atipičnimi/displastičnimi nevusi (vsaj trije), tisti, ki so se v otroštvu intenzivno izpostavljali soncu in so imeli sončne opekline z mehurji, ter svetlopolti rdečelasli ali svetlo lasi ljudje. Povečano tveganje za nastanek melanoma je povezano tudi z višjim življenjskim standardom in uporabo solarijev. Velika večina melanomov je sporadičnih. Družinski kožni melanom danes ugotavljamo pri do 10 % bolnikov. Bolniki z družinsko obliko melanoma imajo največkrat mutacije gena za od ciklina odvisni kinazni inhibitor 2A (CDKN2A) in od ciklina odvisno kinazo 4 (CDK4). Zmerno tveganje za melanom pomeni tudi mutacija gena za melanokortinski 1 receptor (MC1R), ki je precej razširjena. Ta določa fenotip z rdečimi lasmi, pegami in občutljivostjo kože na sonce.

Melanom je maligni tumor melanocitov. Manj kot tretjina jih vznikne v obstoječem melanocitnem nevusu, večina pa jih nastane »de novo«. Letno tveganje za maligno alteracijo posameznega nevusa je zelo majhno, pri mlajših od 40 let znaša zgolj 0,0005 % – zato nekritično »preventivno« odstranjevanje nevusov ni smiselno.

Melanom ni ena bolezen; ločimo več tipov, ki se med seboj razlikujejo po načinu nastanka, klinični sliki, lokalizaciji, starosti bolnika in hitrosti rasti.

Daleč najpogostejši je **površinsko rastoči melanom** (več kot 70 %), ki se pojavlja na trupu in okončinah bolnikov vseh starosti, tudi pri mlajših odraslih. Barva je lahko različna: rjava, črna, siva, modra ali rdeča. Napreduje razmeroma počasi ter se sprva širi zgolj v povrhnjici

in šele pozneje raste vertikalno, v globino. Pri moških je najpogostejši na trupu, pri ženskah pa na nogah. Povezan je z občasnim intenzivnim izpostavljanjem soncu, po katerem nastane sončna opeklina. Slika 1–3.



Slika 1. Površinsko rastoči melanom.



Slika 2. Površinsko rastoči melanom.



Slika 3. Površinsko rastoči melanom.

Lentigo maligna melanom (10 %) se pojavlja pri starejših bolnikih na koži obraza, ki je kronično izpostavljena soncu. Napreduje počasi in se v več letih razvije iz melanoma in situ - lentiga maligna, ki je temna, nehomogna makula, vsaj mestoma črna. Slika 4.



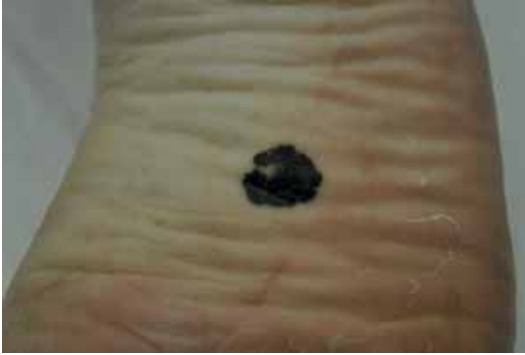
Slika 4. Lentigo maligna melanom.

Nodularni melanom (5–10 %) pomembno prispeva k umrljivosti zaradi melanoma. Najpogosteje se pojavlja med 50. in 60. letom starosti na trupu in okončinah, tako kot površinsko rastoči melanom je povezan z občasnim intenzivnim izpostavljanjem soncu, takoj raste vertikalno in hitro ter večinoma zaseva, še preden ga odkrijemo. Tumor je nad ravnijo kože, temne barve in čvrste konsistence, sčasoma ulcerira in krvavi. Včasih je povsem nepigmentiran - amelanotičen. Slika 5.



Slika 5. Nodularni melanom.

Akralni lentiginozni melanom (5 %) se pojavlja na koži dlani in podplatov, lahko tudi pod nohti. Je razmeroma počasi rastoč tumor in ni povezan z izpostavljanjem soncu. Prične se kot temna makula, ki se povečuje. To je prevladujoča oblika melanoma pri temnopoltih. Slika 6.



Slika 6. Akralni lentiginozni melanom.

Drugi tipi melanoma so redki in nimajo značilne klinične slike, zato jih s kliničnim pregledom težje spoznamo. Mednje uvrščamo Spitzoidni melanom, dezmoplastični melanom, maligni modri nevus in nevoidni melanom.

Melanom je v začetni fazi rasti pogosto omejen zgolj na epidermis, kjer ni žil. Takrat še ne zaseva in ga opredelimo kot melanom in situ. Prognoza v tej fazi je odlična. Invazivni melanom nastane, ko maligne celice preдреjo bazalno membrano in prodirajo globlje v kožo. Dvostopenjska rast je značilna za površinsko rastoči, lentigo maligna in akralni lentiginozni melanom. Ti tumorji lahko leta rastejo samo horizontalno - radialna rast tumorja. V drugem, vertikalnem obdobju rasti celice vdirajo v globlje plasti kože. Zgolj vertikalna rast je značilna za prognostično neugodni nodularni melanom. Za melanom velja, da ima veliko sposobnost zasevanja, ki je limfogeno in hematogeno. Dokler ne zaseva ne povzroča splošnih bolezenskih znakov.

Postavitev suma na melanom temelji predvsem na kliničnih lastnostih lezije, pri čemer si lahko pomagamo s pravilom ABCDE. Melanom je navadno nesimetričen (A = Asymmetry), neostro ali policiklično omejen (B = Border), nehomogeno pigmentiran, večbarven (C = Color), večji od 6 mm (D = Diameter) ter kaže znake spreminjanja in rasti (E = Evolution). Pravilo ABCDE pomaga pri diagnostiki najpogostejših tipov melanoma – površinsko rastočega in lentigo maligna melanoma. Pri drugih tipih pravilo ni uporabno. Pri nodularnem melanomu si lahko pomagamo s pravilom EFG: tumor je dvignjen nad raven kože (E = Elevation), čvrst (F = Firmness) in hitro raste (G = Growth). Koristno in preprosto pomagalo pri zgodnjem prepoznavanju melanoma je znak »grdega račka«, ki pomeni pigmentno lezijo, ki je izrazito drugačna od drugih. Slika 7.



Slika 7. Znak »grdega račka«.

Melanom je včasih težko razlikovati od melanocitnih nevusov, pigmentiranega nemelanomskega kožnega raka (keratinocitnega karcinoma), pigmentirane aktinične keratoze in tudi od nemelanocitnih pigmentiranih lezij, kot so seboroična keratoza, dermatofibrom in solarni lentigo. Včasih so mu klinično podobni tudi nekateri žilni tumorji.

Dermatoskopija oziroma površinska mikroskopija kože je preiskovalna metoda, s katero odkrijemo melanom veliko prej in zanesljiveje kot zgolj s prostim očesom. Omogoča dobro vidljivost ter razlikovanje barv in morfoloških struktur v povrhnjih plasteh kože, ki jih s prostim očesom ne vidimo. Ker ima melanom značilno dermatoskopsko sliko – asimetrična razporeditev notranjih struktur, nepravilna pigmentna mreža, ostra omejenost od okolice, večbarvnost – ga lahko ločimo od drugih kožnih tumorjev. Slika 8–9.



Slika 8. Površinsko rastoči melanom, pogled s prostim očesom.



Slika 9. Površinsko rastoči melanom, pogled z dermatoskopom.

Kadar klinično posumimo na melanom, čimprej – ne kasneje kot v štirih tednih – opravimo izrez celotne lezije z ozkim pasom zdrave kože. Izvid histopatološke preiskave potrди diagnozo in je potreben za uvrstitev bolnika v bolezenski stadij, ki napove morebitno dodatno ukrepanje in prognozo. Najpomembnejša prognostična dejavnika primarnega melanoma sta debelina tumorja v mm (Breslow) in prisotnost ulceracije v tumorju. Prognostično najugodnejši so melanom in situ (T0) in tanki melanomi (Breslow <0,8 mm) brez ulceracije (T1a). Petletno preživetje bolnikov s T1a tumorji je 92,7-odstotno.

Po histopatološki potrditvi melanoma običajno sledi reekscizija – ponovna ekscizija ležišča primarnega tumorja – s katero dosežemo varnostni rob širine 10–20 mm, pri melanomu in situ zadostuje 5 mm širok varnostni rob. Biopsija varovalne bezgavke hkrati z reekscizijo je smiselna pri tumorjih, ki so bili debelejši od 1 mm – ob prisotni ulceraciji pride v poštev tudi pri tanjših tumorjih – in ima predvsem prognostično vrednost.

Pri tankih melanomih je zdravljenje po eksciziji in reeksciziji zaključeno. Pri napredovali bolezni so na voljo novejša zdravila, ki so učinkovitejša od kemoterapije. Tarčno zdravljenje je uperjeno proti melanomskim celicam z zaviranjem signalnih poti, ki so potrebne za proliferacijo. Vemurafenib in dabrafenib sta zaviralca beljakovine BRAF in sta primerna za tumorje z mutacijo BRAF V600. Za zdravljenje te vrste melanoma sta primerna tudi kobimetinib in trametinib, zaviralca encima MEK. Uporablja se kombinacija obeh, zaviralca BRAF in MEK, ker je učinkovitejša kot posamezno zdravilo. Zelo učinkovito zdravljenje metastatične bolezni predstavlja imunoterapija, s katero spremenimo imunski odziv bolnika proti tumorskim celicam. Ipilimumab je monoklonsko protiteleso, ki z zaviranjem citotoksičnega T-limfocitnega antigena 4 (CTLA-4) stimulira imunski odziv proti melanomu. Pembrolizumab in nivolumab sta monoklonski protitelesi proti receptorju programirane celične smrti 1 (PD-1) oziroma ligandu PD-1, ki z vezavo okrepi T celični odziv. Sodobno zdravljenje metastatične bolezni pomembno podaljša preživetje bolnikov. Pri metastatični bolezni še vedno pridejo v poštev tudi kirurško zdravljenje zasevkov, rentgensko obsevanje in kemoterapija.

Vse bolnike po zdravljenju melanoma spremljamo dermatologi z dermatoskopijo. Namen spremljanja je odkriti morebitno ponovitev bolezni in odkriti nov primarni melanom. Bolnike z napredujočo boleznijo spremlja tudi onkolog s slikovnimi in laboratorijskimi preiskavami. Večino melanomov bi lahko preprečili s primarno preventivo – zaščito pred ultravijoličnimi žarki. S sekundarno preventivo – zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem melanoma – pa pomembno zmanjšamo umrljivost zaradi melanoma.

Viri:

1. Mackie MR et al. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 6: vi 1–7.
2. Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023.
3. Tsao H et al. The Transformation Rate of Moles (Melanocytic Nevi) Into Cutaneous Melanoma. *Arch Dermatol* 2003; 139: 282–288.
4. Reberšek M (ur.) in sod. Priporočila za obravnavo bolnikov z melanomom. Onkološki inštitut, 2020. Dostopno na https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_z_melanomom_2020.pdf, 18. 3. 2024.
5. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 18 (8): 775–784.

Skyrizi[®]
(risankizumab)

NIČJE VSE



Indikacije¹

Psoriza v plakih: Zdravilo SKYRIZI (risankizumab) je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje. **Psoriatični artritis:** Zdravilo SKYRIZI (risankizumab), samostojno ali v kombinaciji z metotreksatom (MTX), je indicirano za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih z nezadostnim odzivom na eno ali več imunomodulirajočih antirevmatikov (DMARD – disease-modifying anti-rheumatic drugs) ali odraslih, ki teh zdravil niso prenašali.

Enostavno odmerjanje za bolnike s PsO in PsA

LE 4 INJICIRANJA NA LETO

po začetnih odmerkih za bolnike s PsO in PsA^{1*}

BREZ PRILAGAJANJA ODMERKOV

ne glede na značilnosti bolnika, vključno z ITM in težo^{1,4†}



*Vzdrževalni odmerek (1 peresnik/odmerek) vsakih 12 tednov po začetnem odmerku 0. in 4. teden. V primeru izpuščenega odmerka je treba odmerek uporabiti čim prej. Potem je treba uporabo zdravila nadaljevati ob redno predvidenem času.

† Očistek in volumen porazdelitve risankizumaba se povečujeta s povečevanjem telesne mase, kar lahko privede do zmanjšane učinkovitosti pri bolnikih z visoko telesno maso (>130 kg). To opaznanje temelji na omejenem številu preiskovanecov.

PsO – Psoriza, PsA – Psoriatični artritis, ITM – indeks telesne mase.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Skyrizi 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku; **Sestava:** En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 150 mg risankizumaba v 1 ml raztopine. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 75 mg risankizumaba v 0,83 ml raztopine. Risankizumab je humaniziran imunoglobulin G1 (IgG1), monoklonsko protiteleso, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnikov kitajskega hrčka. **Pomožne snovi z znanim učinkom** – samo 75 mg raztopina za injiciranje: vsebuje 68,0 mg sorbitola na 150-mg odmerek. **Terapevtske indikacije:** **Psoriza v plakih:** Zdravilo Skyrizi je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje. **Psoriatični artritis:** Zdravilo Skyrizi, samostojno ali v kombinaciji z metotreksatom (MTX), je indicirano za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih z nezadostnim odzivom na enega ali več imunomodulirajočih antirevmatikov (DMARD – disease-modifying anti-rheumatic drugs) ali odraslih, ki teh zdravil niso prenašali. **Odmerjanje in način uporabe:** To zdravilo je namenjeno za uporabo pod vodstvom zdravnika, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem stanj, za katera je indicirano zdravilo Skyrizi. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek je 150 mg v obliki subkutane injekcije 0. teden, 4. teden in nato vsakih 12 tednov (v obliki dveh 75-mg napolnjenih injekcijskih brizg ali enega 150-mg napolnjene injekcijskega peresnika oziroma ene 150-mg napolnjene injekcijske brizge). Nekaterim bolnikom s psorizo v plakih, ki se na začetku zdravljenja odzovejo le delno, se lahko stanje pozneje izboljša z nadaljevanjem zdravljenja več kot 16 tednov. **Izpuščen odmerek:** V primeru izpuščenega odmerka je treba odmerek uporabiti čim prej. Potem je treba uporabo zdravila nadaljevati ob redno predvidenem času. **Način uporabe:** s subkutanim injiciranjem. Injekcije je treba dati v stegno ali trebuh. Bolniki si zdravila ne smejo injicirati v predele kože, ki je občutljiva, populata, eritematozna, zatrdela ali prizadeta zaradi psorize. V zunanji del nadkosti sme zdravilo injicirati le zdravstveni delavec ali bolnikov negovalec. Skyrizi 75 mg - Za celoten 150-mg odmerek je treba injicirati dve napolnjeni injekcijski brizgi na različni anatomski mesti. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Klinično pomembne aktivne okužbe. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Okužba:** Risankizumab lahko poveča tveganje za okužbo. Pri bolnikih s kronično okužbo, anamnezno ponavljajoče se okužbe ali z znanimi dejavniki tveganja za okužbo, je treba risankizumab uporabljati previdno. Zdravljenje z risankizumabom se ne sme začeti pri bolnikih s klinično pomembno aktivno okužbo, dokler okužba ni ozdravljena ali ustrezno zdravljena. Bolnikom, ki se zdravijo z risankizumabom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo znaki ali simptomi klinično pomembnih kroničnih ali akutnih okužb. Če se bolniku pojavi takšna okužba, ali če se na odzove na običajno zdravljenje okužbe, ga je potrebno skrbno nadzirati. Risankizumab se ne sme uporabiti, dokler okužba ni ozdravljena. **Tuberkuloza:** Pred uvedbo zdravljenja z risankizumabom je treba razmisliti o dokončanju vseh ustreznih imunizacij. Če je bolnik prejel živo cepivo (virusno ali bakterijsko), je priporočljivo počakati vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja z risankizumabom. Bolniki, ki se zdravijo z risankizumabom, ne smejo prejeti živih cepiv med zdravljenjem in še vsaj 21 tednov po zdravljenju. **Preobčutljivost:** Če se pojavi resna preobčutljiva reakcija, je treba uporabo risankizumaba nemudoma prekiniti. **Ploščnost, nesposobnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in vsaj še 21 tednov po zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo. Iz previdnosti se je uporabi risankizumaba med nosečnostjo bolje izogniti. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti so: okužbe zgornjih dihal, ki vključujejo virusne, bakterijske ali neopredeljene okužbe dihal, sinusitis (tudi akutni), rinitis, nazofaringitis, faringitis (tudi virusni), tonzilitis, laringitis, tahikis. Pogosti so: okužbe s tinea, ki vključujejo: *tinea pedis*, *tinea cruris*; telesno tinea, *tinea versicolor*; *tinea manuum*; onihomikoza, glivično okužbo kože; glavobol; pruritus; izpuščaji; utrujenost; astenija; reakcije na mestu injiciranja, ki vključujejo: populante na mestu injiciranja, eritem, hematom, krvavitve, draženje, bolečine, srbenje, reakcijo, oteklino, induracijo, izpuščaji. Občasni so: folikulitis; urtikarija. **Način in režim izdajanja:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemčija. **Pred predpisovanjem in uporabo, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila:** 01/2024.

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila SKYRIZI. Z. Leonard C, Gordon K, Longcore M, Gu Y, Paig L Weight-based analysis of psoriasis area and severity index improvement at 52 weeks of risankizumab or ustekinumab treatment: an integrated analysis of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Poster presented at: 24th World Congress of Dermatology (WCDI) (WCDI), Milan, Italy, Poster 5248. 3. Strober B, Menter A, Leonard C, et al. Efficacy of risankizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis by baseline demographics, disease characteristics and prior biologic therapy: an integrated analysis of the phase III UST100MA-1 and UST100MA-2 studies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(12):2838-2838. doi:10.1111/jdv.18521. 4. Strober B, Valdecarlos WC, Zhan T, Lambert H, Menter A. Efficacy of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis by baseline characteristics and prior therapies. Poster presented at: Skin Inflammation & Psoriasis International Network (SPIN) 6th Congress, April 25-27, 2019, Paris, France. Poster P081. 5. Blauvelt A, Gordon KB, Lee P, et al. Efficacy, safety, usability, and acceptability of risankizumab 150 mg formulation administered by prefilled syringe or by an autoinjector for moderate to severe plaque psoriasis. J Dermatol Treat. 2021;1-9. doi:10.1080/09546624.2021.1914912.



AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Dolenjska cesta 242C, 1000 Ljubljana
www.abbvie.com

Samo za strokovno javnost.
Datum priprave materiala: marec 2024
SI-RISN-220045

Za zdravljenje odraslih bolnikov s fungoidno mikozo (FM) ali Sézaryjevim sindrom (SS).¹

Zdravilo POTELIGEO® (mogamulizumab) znatno podaljša preživetje brez napredovanja bolezni v primerjavi z vorinostatom.²

Zdravilo POTELIGEO® je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s fungoidno mikozo (FM) ali Sézaryjevim sindrom (SS), ki so predhodno prejeli vsaj eno sistemsko zdravljenje.¹

POTELIGEO®
(mogamulizumab)

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

POTELIGEO® 4 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje (mogamulizumab)

Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Učinkovina: mogamulizumab (4 mg/ml). **Pakiranje:** koncentrat za raztopino za infundiranje. Ena viala vsebuje 20 mg mogamulizumaba v 5 ml raztopine (4 mg/ml) v 10-ml stekleni viali. **Indikacije:** zdravljenje odraslih bolnikov s fungoidno mikozo (FM) ali Sézaryjevim sindromom (SS), ki so predhodno prejeli vsaj eno sistemsko zdravljenje.

Odmerjanje in način uporabe: priporočeni odmerek zdravila POTELIGEO je 1 mg/kg. Daje se samo v obliki intravenske infuzije, ki traja najmanj 60 minut. Zdravljenje smejo ustaviti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju raka. Zdravilo smejo bolnikom dajati samo zdravstveni delavci v okolju, kjer je na voljo oprema za obvladnje. V prvem 28-dnevem krogu zdravljenja se zdravilo daje v tedenskih presledkih 1., 8., 15. in 22. dan, temu pa sledijo infuzije v dvotedenskih presledkih 1. in 15. dan vsakega nadaljnjega 28-dnevnega kroga zdravljenja, dokler bolzen ne napreduje ali se pojavijo nesprejemljivi toksični učinki. Pri prvi infuziji se priporoča predhodno zdravljenje z antiemetikom in antihistaminikom. Če se pojavi reakcija na infuzijo, je treba tudi pred nadaljnji infuzijami uporabiti predhodno zdravljenje. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo POTELIGEO, se je pojavil medikamentozni izpuščaj (kožna reakcija na zdravilo); nekateri primeri so bili hudi in/ali resni. Če se pojavi izpuščaj (ki je povezan z zdravilom), stopnjo resnosti 2 ali 3 (zmerna ali huda), je treba zdravljenje z zdravilom POTELIGEO prekiniti in izpuščaj ustrezno zdraviti, dokler se ne izboljša do stopnje 1 ali nižje (blaga resnost). Nato se lahko zdravljenje nadaljuje. Ob pojavu življenjsko nevarnega izpuščaja (stopnja 4) je treba zdravljenje z zdravilom POTELIGEO trajno opustiti. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom POTELIGEO, so opazili akutne reakcije, povezane z infundiranjem. Te reakcije so bile večinoma blage ali zmerne (stopnje 1–2), vendar so poročali tudi o nekaj hudih reakcijah (3. stopnja). Večina reakcij, povezanih z infundiranjem, se pojavi med prvo infuzijo ali kmalu po njej (v 24 urah po dajanju zdravila), nato pa se pojavnost pri nadaljnjih krogih zdravljenja zmanjšuje. Če se pojavijo blage do hude reakcije (stopnje 1–3), povezane z infundiranjem, je treba infundiranje zdravila POTELIGEO začasno prekiniti in zdraviti simptome. Pri ponovni uvedbi infundiranja po odpravi simptomov je treba zmanjšati hitrost infuzije za najmanj 50 %. Če se reakcija ponovi, je treba razmisliti o opustitvi infundiranja. Ob pojavu življenjsko nevarne reakcije (stopnje 4), povezane z infundiranjem, je treba zdravljenje z zdravilom POTELIGEO trajno opustiti. **Kontraindikacije:** preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri uporabi zdravila POTELIGEO pri bolnikih s T-celičnimi limfomi razen FM ali SS v kliničnih preskušanjih so pri manj kot 1 % bolnikov poročali o pojavu resnih kožnih reakcij, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN). O tem so poročali tudi v obdobju po prihodu zdravila na trg. Nekateri primeri so imeli smrti izid. Bolnike je treba pozorno spremljati zaradi simptomov ali znakov, ki kažejo na SJS ali TEN. Če se pojavijo, je treba zdravljenje z zdravilom POTELIGEO prekiniti, zdravljenje pa se ne sme ponovno začeti, dokler SJS ali TEN nista izključena in se kožna reakcija izboljša do stopnje 1

ali nižje. Pri bolnikih s FM ali SS, zdravljenih z zdravilom POTELIGEO, obstaja večje tveganje za resno okužbo in/ali ponovno aktivacijo virusa. Kombinacija zdravila POTELIGEO s sistemskimi imunomodulatorji zdravili ali drugimi odobrenimi zdravili za zdravljenje FM ali SS niso preučili in zato niso priporočljive. Med zdravljenjem z zdravilom POTELIGEO se lahko uporabljajo topikalni steroidi ali majhni odmerki sistemskih kortikosteroidov; vendar je tveganje za resno okužbo in/ali ponovno aktivacijo virusa pri sočasni uporabi lahko večje. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih takoj zdraviti. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom POTELIGEO testirati za okužbo z virusom hepatitis B. Bolnikom s pozitivnim testom za sedanjo/preteklo okužbo s hepatitisom B se priporoča, da se posvetujejo z zdravnikom, ki ima strokovno znanje o zdravljenju hepatitis B. Pri bolnikih, pri katerih so po zdravljenju z zdravilom POTELIGEO opravili presaditev hematopoietskih matičnih celic (HSCT), so poročali o zapletih, vključno s hudo boleznijo presadke proti gostitelju (GVHD). Poročali so o večjem tveganju za zaplete pri presaditvi, če je zdravilo POTELIGEO dano nedolgo (približno 50 dni) pred HSCT. Bolnike natančno spremljajte in bodite pozorni na zgodnje znake zapletov, povezanih s presadkom. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo POTELIGEO, so opazili sindrom tumorske lize (TLS). Bolnike je treba pozorno spremljati z ustreznimi laboratorijskimi in kliničnimi preskavami za stanje elektrolitov, hidracije in delovanja ledvic, zlasti v prvem mesecu zdravljenja, in jih obravnavati skladno z najboljšo medicinsko prakso. Bolnike, ki imajo dejavne neželene učinke, o katerih so boleznijo blaga, je treba spremljati in uvesti ustrezne previdnostne ukrepe. **Neželeni učinki:** resni neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili pljučnica, preiskaja, z infuzijo povezana reakcija in celulitis. Hudi neželeni učinki so vključevali respiratorno odpoved 4. stopnje (1,1 %) ter polimiozitis in sepsa 5. stopnje (0,5 % pri obeh učinkih). Zelo pogosti (≥ 1/10) neželeni učinki so zaprtost, driska, navzea, stomatitis, utrujenost, periferni edem, preiskaja, okužba, reakcija, povezana z infundiranjem, glavobol, kožna reakcija na zdravilo (vključno z izpuščajem). Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10) neželeni učinki so anemija, nevropatija, levkopenija, trombocitopenija, hipotiroizidem, bruhanje, okužba zgornjih dihal, zvišanje ravnih jetrnih encimov, zmanjšanje števila limfocitov. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte SmPC. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenjeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: ls.farmakovigilanca@zdrav.si, spletna stran: www.zdrav.si. **Imetnik dovoljenja za promet:** Kyowa Kirin Holdings B.V., Sleemlaan 2, 2132 NP Hoofddorp, Nizozemska. **Številka dovoljenja za promet:** EU/1/18/133/001. **Način in režim izdaje:** H. Datum prve odobritve: 22. november 2018. **POTELIGEO®** je registrirana blagovna znamka. Datum priprave informacij: 01/2024.

† Vorinostat je odobril FDA (ameriška zvezna uprava za hrano in zdravila) za zdravljenje MF in SS v Združenih državah in trenutno ni registriran v EU. Vsa sklicevanja na vorinostat v tem dokumentu so izključno za namen natančne komunikacije rezultatov študije MAJORIC in niso namenjena podpori uporabe vorinostata.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila POTELIGEO® (mogamulizumab), september 2023. 2. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAJORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):1192–1204.

Kyowa KIRIN

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

SwiXX BioPharma

Koda: PM-SI-2024-2-487
Datum odobritve: 02/2024

Za več informacij se obrnite na lokalnega zastopnika:
SwiXX BioPharma d.o.o., Pot k sejmšiču 35, 1231 Ljubljana - Črnuče
T: +386 1 23 55 100, E: slovenia.info@swiXXbioPharma.com

POSNEMOVALCI MELANOMA

Borut Žgavec
Dermatovenerološka klinika
UKC Ljubljana

Uvod

Čeprav o melanomu običajno govorimo v ednini pa gre za precej heterogeno skupino malignih tumorjev, ki se med seboj razlikujejo tako genetsko, cito in histo morfološko, biološko in klinično. Melanom je zato velik posnemovalac in lahko v neki obliki posnema skoraj vsak kožni tumor ali včasih druge infiltracije in vnetja oziroma gledano iz druge strani, številni tumorji, infiltracije ali celo vnetja lahko posnemajo melanom. Iz praktičnega vidika bomo obravnavali le pogostejše, razdeljene v dve skupini in sicer *posnemovalce iz skupine melanocitnih tumorjev in široko skupino nemelanocitnih tumorjev*. Številni posnemajo melanom le klinično in jih dermatoskopsko in histološko zlahka diferenciramo, mnogi pa predstavljajo težek dermatoskopski in pogosto tudi histološki diagnostični izziv. V nekaterih primerih pa jih v danem trenutku ni mogoče z zanesljivostjo ločiti od melanoma in je diagnoza lahko postavljena šele ob spremljanju pacienta in kliničnem razvoju bolezni.

I. Melanocitni posnemovalci

Melanom je tumor maligne neoplazije melanocitov zato so seveda benigni melanocitni tumorji (nevusi, melanoze, hamartomi...) najpogostejši in hkrati diagnostično najzahtevnejši posnemovalci tako klinično, dermatoskopsko in histološko. Vedno boljše poznavanje in diagnostika melanocitnih tumorjev sta omogočila prepoznavanje novih entitet in boljše diferenciacijo napram melanomu. Njihova obravnava sicer presega okvire in namen tega poglavja zato bomo nekatere le našteali predvsem v vednost in mogoče zbuditi strokovno zanimanje. *Takšni so na primer: Globoko penetrirajoči nevus, Pigmentiran epiteloidni melanocitom, BAP-1 inaktivirani melanocitni tumorji, »Ancient« nevus ali »starodavni« nevus, Sklerozirajoči nevus, Reaktiviran nevus, Lentiginozni displastični nevus starejših...itd.* Nekoliko natančneje so opisani le najpogostejši in »tradicionalni« posnemovalci melanoma.

1. Displastični nevus (atipični nevus, Clarkov nevus) je melanocitni tumor okrog katerega še vedno tečejo polemike glede nejasnosti terminologije in diskrepance med kliničnim in histološkim pojmovanjem. Novejši kriteriji jih klinično/dermatoskopsko natančneje določajo in boljše korelirajo s karakteristično histološko sliko. So pridobljeni nevusi pri katerih je proliferacija melanocitov v mnogem klinično in histološko podobna melanomu – predvsem zgodnjim, površinsko rastočim oblikam. So posnemovalci s katerimi se najpogosteje srečujemo. Posamezniki s tovrstnimi nevusi nosijo večje tveganje za razvoj melanoma. Novejše genetske študije pa kažejo, da nekateri lahko predstavljajo kontinuiteto razvoja v melanom. Glede na stopnjo razvoja jih lahko vidimo kot junkcionalne, pogosteje pa imajo različno izraženo dermalno komponento in različne stopnje pigmentiranosti, arhitekturne in citološke atipije, zato je tudi klinična/dermatoskopska pojavnost pestra.

Najpogosteje jih vidimo kot makule ali blago (predvsem centralno) dvignjene papule večje od 5 mm (razvita oblika), z iregularnimi področji pigmentacije, pigmentne mreže, itd. (slika 1) Posebno težavnost predstavljajo *hipo/nepigmentirane oblike*.



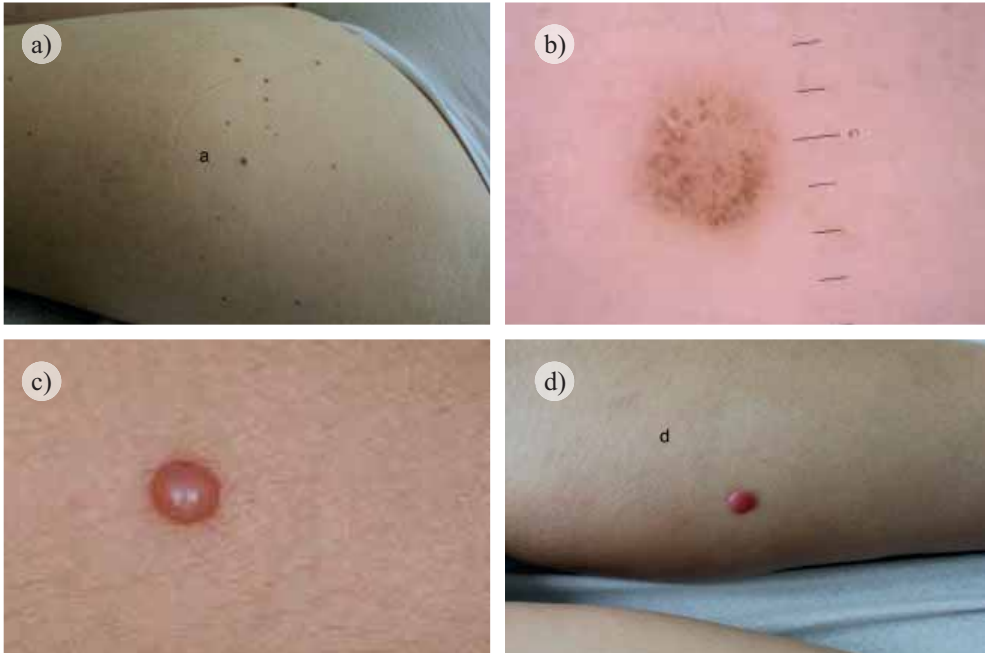
Slika 1. Multipli atipični nevusi a do d. Pacient je po eksciziji že osmih melanomov

2. Spitzin nevus (Spitz nevus)

Gre za skupino melanocitnih tumorjev, ki predstavljajo enega najtežjih diagnostičnih izzivov, tako klinično/dermatoskopsko kot histopatološko. Morfološko predstavljajo relativno heterogeno skupino tumorjev in so bili v preteklosti različno poimenovani (npr. benigni juvenilni melanom...) Poleg »klasičnega« Spitz nevusa poznamo več variant na primer *pigmentirani, atipični, dezmodoplastični, plexiformni, maligni Spitz tumor...* Pri nekaterih je še vedno vprašljiv maligni potencial.

Tipični (klasični) Spitz nevus se kaže kot rdečkasto rožnata papula ali nodus in zraste najpogosteje pri otrocih ali mladih odraslih na obrazu, trupu ali ekstremitetah (predvsem spodnjih). Običajno je manjši od 1 cm a lahko relativno hitro (nekaj mesecev) zraste tudi več. Lahko se pojavi tudi pri starejših in drugih lokacijah in tu predstavlja še posebej zahtevno diferencialno diagnozo od melanoma. Ker je pogosto slabo ali nepigmentiran je glavna diferencialna diagnoza hipomelanotični ali amelanotični melanom (predvsem nudularno rastoči.). (Slika 2)

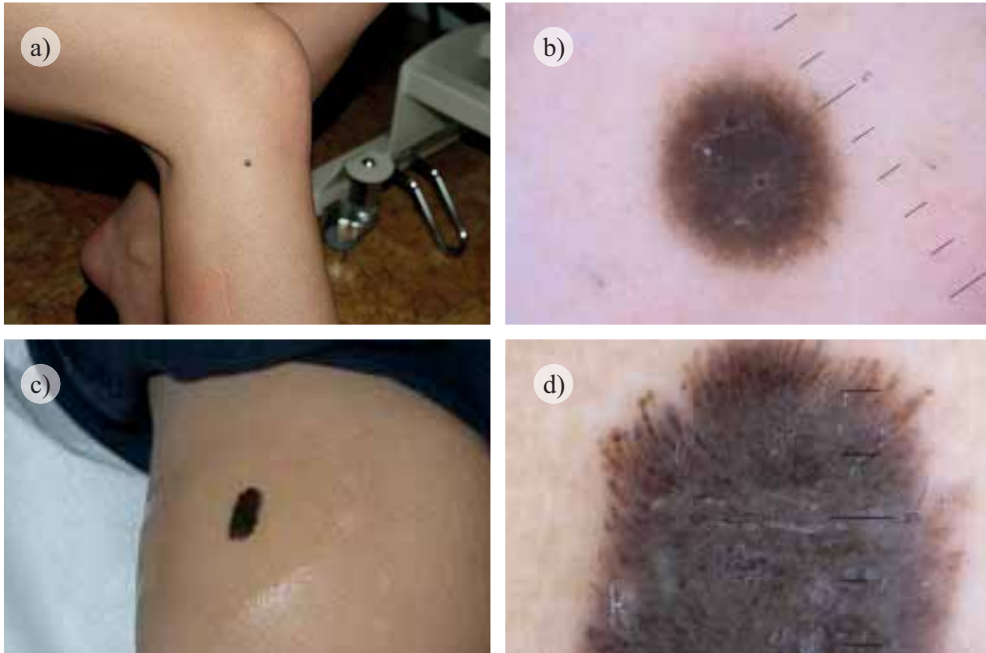
Zaradi težke diferencialne diagnoze je pri vseh spitzoidnih tumorjih svetovana ekscizija in histopatološki pregled.



Slika 2. *Junkcionalni Spitz nevus (a, b), amelanotični Spitz nevus (c), amelanotični melanom (d)*

3. Reedov nevus (pigmentiran vretenastocelični nevus)

Je dobro omejen močno pigmentiran melanocitni tumor. Tako kot večina melanocitnih proliferacij začne kot makula a se relativno hitro dvigne v ploščato papulo, pogosto (več kot 50%) značilnega dermatoskopskega vzorca (tako imenovan »starburst« vzorec, ki pa ga lahko vidimo tudi pri pigmentiranemu Spitz nevusu in melanomu). Globularni periferni dermatoskopski vzorec je drugi najpogostejši. (slika 3). Obstaja tudi hipopigmentirana varianta, ki predstavlja zahtevno diferencialno diagnozo. Tudi histološka slika je zaskrbljujoča saj v mnogih kriterijih spominja na vretenastocelični melanom.



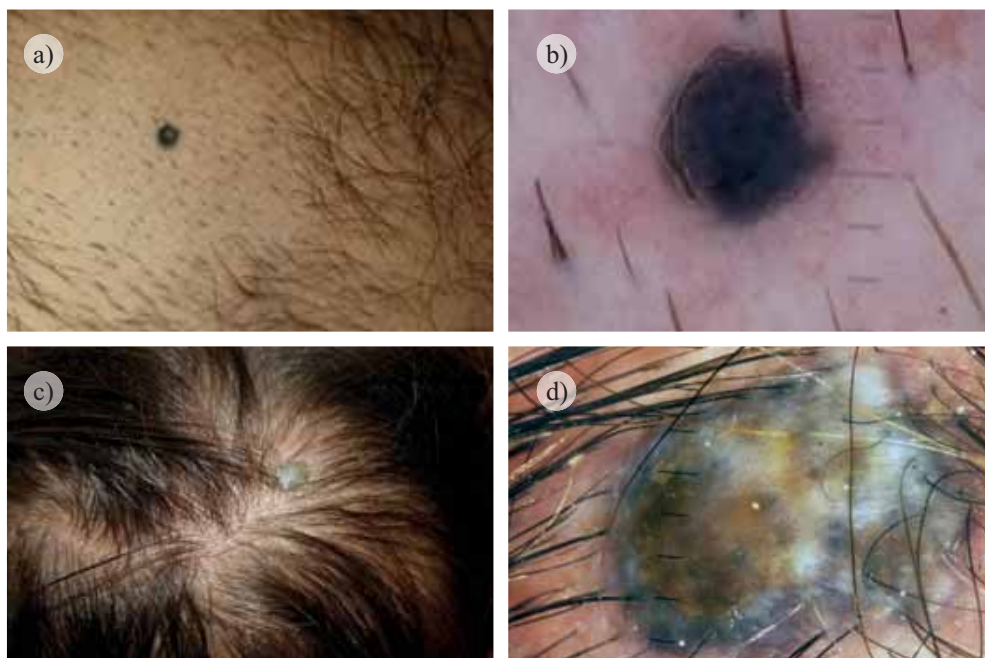
Slika 3. Reedov nevus z značilnim »starburst« vzorcem (a,b), in perifernimi globuli (c,d). Ločevanje od melanoma ni vedno zanesljivo. Ukrepanje je v takšnih primerih odvisno od anamneze in starosti pacienta.

4. Blue nevusi (modri nevusi, nevus ceruleus)

Je skupina intradermalnih melanocitnih proliferacij in se zato klinično manifestirajo v modrih preko sivkastih in rjavkastih otenkih. Čeprav so pogosto klinično »hitro« diagnosticirani kot benigne lezije, pa žal mnogokrat predstavljajo kar težek dignostični problem predvsem glede podobnosti z nekaterimi oblikami melanoma in kutano metastazo melanoma od katere je dermatoskopsko ni mogoče razlikovati. (slika 4a). Poleg tega pa nekatere oblike predstavljajo tudi histopatološki problem. Poznamo več tipov: najpogostejši »klasični« dendritični blue nevus, celularni, epiteloidni, compound, maligni blue nevus ...

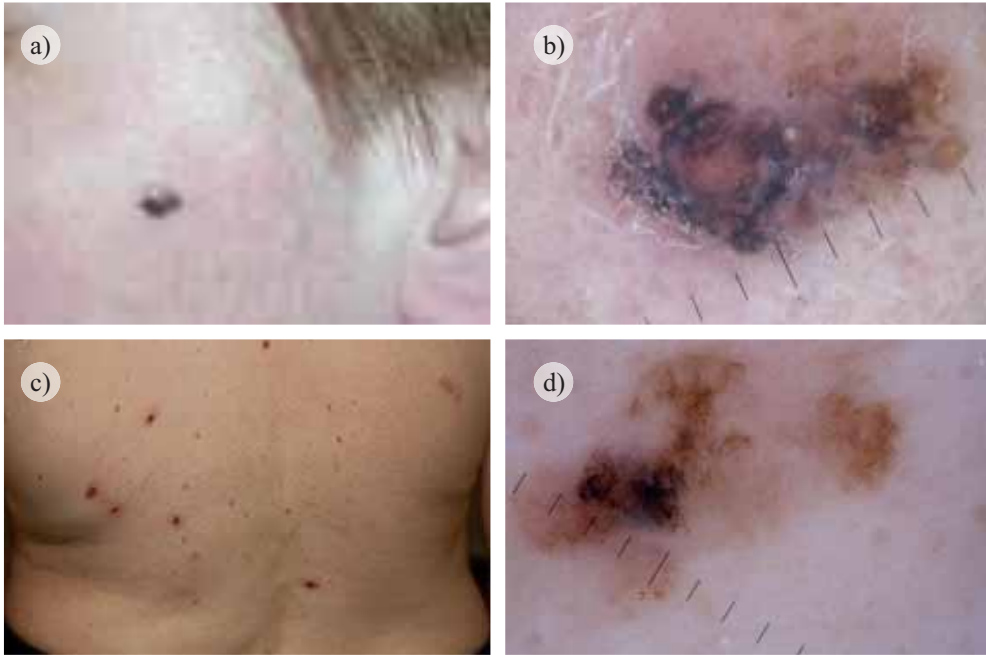
Posebno težavo predstavlja sklerozirajoči blue nevus, ki z dermatoskopskimi spremembami kot so regresija, vzorec pigmetnih točk in linearnih iregularnih žil posnema melanom. (slika 4b)

Pri diagnozi in obravnavi blue nevusov je zelo pomembna anamneza (starost, čas prisostnosti...itd.



Slika 4. Blue nevus. Temno pigmentirana oblika (a,b.). Sklerozirajoči blue nevus (c,d), ki simulira melanom. Tudi pri blue nevusih je sta anamneza in starost pacienta pomembna pri terapevtskih odločitvah.

5. Rekurentni/perzistentni nevus včasih imenujemo tudi psevd melanom saj lahko klinično/dermatoskopsko in histološko posnema melanom. Gre za reaktivacijo in rast melanocitov na mestu po nepopolni (običajno destruktivni) odstranitvi melanocitnega tumorja, običajno nevusa (laser, krioterapija, kavterizacija...). (slika 5). Težava je toliko večja v kolikor ni bila opravljena predhodnja histopatološka preiskava in v reekscizatu ni videti ostankov preeksistentnega nevusa in ga je takrat zelo težko loči od morebitnega destruktivnega odstranjevanja preeksistentnega melanoma. Zato je pravilo, da se melanocitnih nevusov kateregakoli tipa, ne odstranjuje destruktivno, brez histopatološkega pregleda.



Slika 5. Rekurentni nevus. Po destruktivni terapiji (ablativni laser) (a,b). Multipli rekurentni nevuasi po destruktivnem samozdravljenju (pripravek iz TV reklame) (b,d).

6. Halo nevus (nevus Sutton) je posledica limfocitno posredovane melanocitne destrukcije melanocitnega tumorja in okolnih epidermalnih melanocitov. Značino se kaže s centralno še prisotnim melanocitnim tumorjem (nevusom) z oklonim hipopigmentiranim obročem (halo-jem), kar v večini primerov ne predstavlja diagnostične težave. Le ta se pojavi v kolikor je destrukcija primarne lezije tako napredovala, da se je ne da več z gotovostjo prepoznati (tako klinično kot histološko). V tem primeru jo je težko ločiti od regresije melanoma s halo manifestacijo. (slika 6)



Slika 6. Halo nevus (a,b). Diskreten začeten halo okrog melanoma.(c), ki se lahko razvije do značilnega halo fenomena, ki ga lahko zamenjamo za halo nevus.

7. Nevusi posebnih lokacij:

Ker je koža regionalno različna se mnogi, sicer tipični melanocitni nevusi kaže z drugačno klinično, dermatoskopsko in histološko sliko.

Akralni nevusi so skupina melanocitnih nevusov na dlaneh in podplatih. Imajo značilno dermatoskopsko pojavnost vendar je nekatere atipične oblike težko ločiti od akralnega melanoma. Sicer benigni akralni nevusi tudi pogosto kažejo histološke spremembe, ki spominjajo na melanom. Dodatno težavo lahko predstavljajo tudi sekundarne spremembe zaradi zunanjih mehaničnih dejavnikov (frikcija ob hoji, teku itd) (slika7a)

Subungualni nevusi kot akralni nevusi predstavlja še večji problem, saj je dermatoskopija preko nohtne plošče težka in manj zanesljiva.

Nevusi v genitalni regiji lahko simulirajo melanotične makule kot tudi melanom tako klinično, dermatoskopsko kot histološko. (7b) Zaradi lokacije (še posebej področje genitalij) je lahko napačna diagnoza s posledičnim agresivnim zdravljenjem lahko mutilacijska.



Slika 7a. Akralni nevus

8 Melanotične makule

So dobro omejene, običajno močno pigmentirane makule z blago pomnoženimi melanociti in prominentno pigmentacijo bazalne plasti blago akantotičnega epidermisa. Pojavljajo se na ustnicah (pogosteje na spodnji) – labialna melanotična makula, genitalijah – genitalne melanotične makule (genitalne lentiginoze)(slika 8), redko na areoli mame – melanosis areole mammae ter na nohtni posteljici in matrixu kjer imajo posebno klinično sliko (melanonychya striata).

Lahko posnemajo zgodnjo obliko melanoma (melanoma in situ, lentigo maligna)



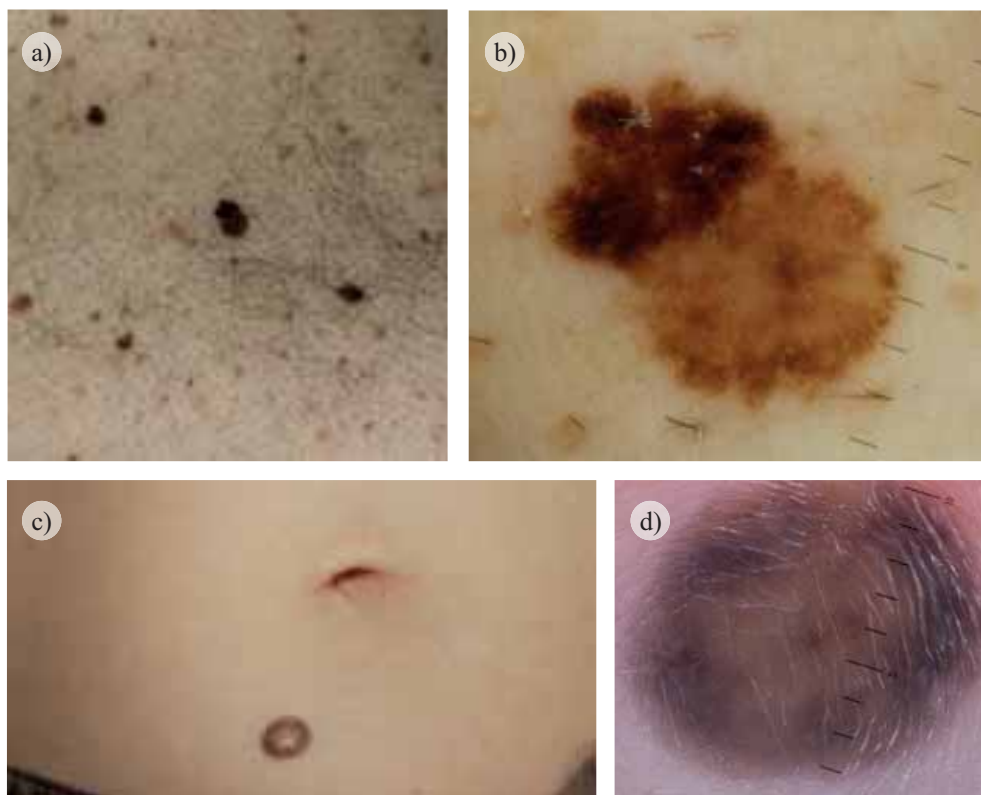
Slika 8. Melanotične makule perianalno. V področju genitalij so pogosto multiple.

9. Metastaze melanoma Melanom pogosto metastazira nazaj v kožo. V primerih solitarne metastaze jih je težko ločiti od primarnega melanoma. Včasih klinično posnemajo blue nevus. Najpogosteje povzročajo diagnostične težave *epidermotropne metastaze*. Posebna oblika je blue nevusu podobna metastaza, ki klinično in histološko posnema navaden blue nevus. Včasih na ta način pogosto metastazira okularni melanom. (slika 9)



Slika 9. Kožna metastaza melanoma. Ob negativni anamnezi je ločevanje od primarnega melanoma pogosto nemogoče

10. Kombinirani nevusi se kažejo s prisotnostjo dveh ali več tipov nevusov v eni leziji in so relativno pogosti. Največkrat so kombinirani nevusi kongenitalnega tipa in kombinirani blue nevusi. Klinično lahko posnemajo predvsem vznik melanoma v preeksistentnem nevusu. Takšne so na primer kombinacije z displastičnimi nevusi (slika 10).



Slika 10. Kombiniran nevus: kongenitalni tip in displastični tip, simulira vznik melanoma iz nevusa. (a,b). Kombiniran nevus: Kongenitalni tip in blue nevus (c,d)

II.

Ne-melanocitni posnemovalci

Tovrstne lezije predstavljajo predvsem klinični problem in jih običajno histopatološko lahko ločimo od melanoma. Pri nekaterih pa je lahko tudi histološka diagnoza (še posebej brez imunohistokemičnih barvanj) zahtevna.

1. Pigmentiran bazalnocelični karcinom (pBCC) običajno ni diagnostično zahteven a so izjeme pigmentiran superficialen BCC ter ulceriran ali destruiran BCC (slika 11)



Slika 11. Pigmentiran nodularni BCC na obrazu (zgoraj) in pigmentiran superficialni BCC na hrbtu

2. Pigmentiran Mb. Bowen in Pigmentirana aktinična keratoza (pAK) predstavlja težavo predvsem pri ločevanju od lentigo maligna. (slik1 12a in 12b).



Slika 12a. Pigmentiran Mb.Bowen.



Slika 12b. Pigmentirana aktinična keratoza (infraorbitalno). Vidni še številni solarni lentigi.

3. Lentigo solaris (lentigo actinica) (LS) sicer tradicionalno prištevamo med nemelanocitne in se jih v večini primerov še vedno obravnava kot benigne spremembe, včasih zavajajoče kot »starostne pege«, vendar so prisotni tudi pomnoženi epidermalni melanociti, ki so včasih precej prominentni. Vse več primerov in poročil kaže, da iz LS neredko vznikne melanom – lentigo maligna oblika (slika 13 a) in preko tranzicijske oblike – t.i. » *nestabilen lentigo solaris*« prestavlja potencialni prekurzor melanoma. (slika 13b) Tovrstne transformacije so bile tudi dokazane. Večina SL sicer dermatoskopsko ne predstavlja diagnostične težave vendar pa pri multiplih SL in še posebej na obrazu pa je poleg zgoraj omenjenih melanocitnih lezij SL najpogostejši posnemovalec melanoma.



Slika 13a. Na desnem licu lentigo maligna, na levem lentigo solaris.



Slika 13b. »Nestabilen« lentigo solaris z začetnim vznikom melanoma in situ in lihenoidno inflamacijo. Diagnoza je možna le s histološkim pregledom

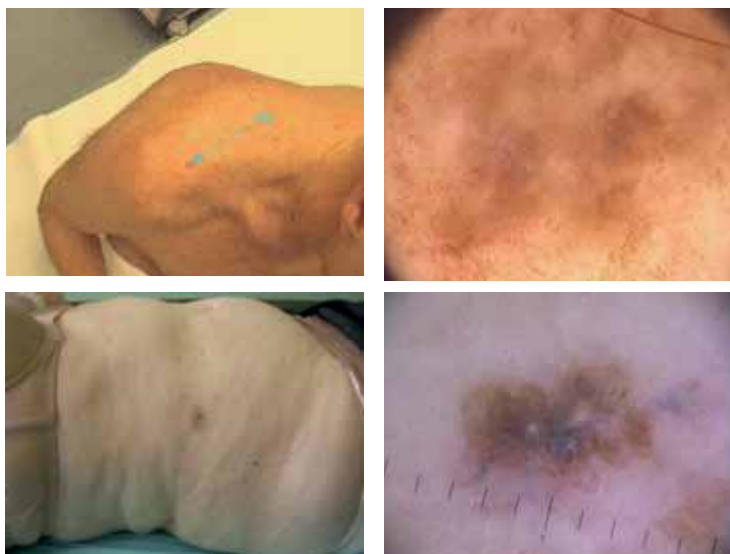
4. Seboroične keratoze (SK) so heterogena skupina benignih akantomov z vsaj devetimi osnovnimi tipi. Ker so pogoste in imajo heterogeno pojavnost neredko klinično simulirajo melanom še posebej oblike z odsotnostjo za SK tipičnih dermatoskopskih značilnosti in močno pigmentirane oblike. Najpogosteje so to pigmentirana akantotična oblika, pigmentirana retikularna (adenoidna oblika), klonalna oblika, iritirana oblika. (slika 14) Histološka

preiskava običajno razreši dilemo. Posebna oblika je melanoakantom kjer med akantomskimi celicami prisotni pomnoženi dendritični in močno pigmentiranimi melanociti. Več študij je pokazalo relativno visok odstotek (do 9%) melanoma v povezavi s SK.



Slika 14. Seboroična keratoza simulira melanom (zgornji fotografiji). Melanom simulira seboroično keratozo (spodnji fotografiji)

5. Lihen planusu podobna keratoza (»lichen planus-like keratosis, benigna lihenoidna keratoza) je pogosta sprememba pri kateri gre za regresijo preeksistentne epidermalne lezije. Najpogosteje SL ali SK vendar lahko tudi drugih benignih akantomov. Sproži se gost lihenoidni limfocitni infiltrat, ki destrurira primarno lezijo. Ker gre pogosto za pigmentirane lezije (SL, SK..) kaže klinično iregularno distribucijo pigmenta, pepering, dilatirane žile.. kar lahko simulira obliko melanoma. (slika 15) Histološka diagnoza običajno ni težka v kolikor so še prisotni ostanki primarne spremembe, sicer pa tudi histološko ni mogoče zanesljivo ločiti od regresije drugih pigmentnih lezij (tako regresije nevusa kot regresije melanoma)



Slika 15. Lichen planusu podobna keratoza. Zgornji fotografiji: lihenoidna regresija seboroične keratoze. Spodnji fotografiji: lihenoidna regresija solarnega lentiga.

6. Kolizijski tumorji so precej pogoste spremembe, kjer na se na istem mestu pojavita dve ali več lezij, ki se prekrivajo. To predstavlja včasih klinično težavo, v kolikor pa gre za kolizijo melanocitne proliferacije pa tudi histološko. Najpogostejše kolizije so med melanocitnimi tumorji (nevusi) SK , LS, AK in tudi melanomom. (slika 16)



Slika 16. Kolizija seboroične keratoze in melanocitnega nevusa.

7. Vaskularne lezije (reaktivne, tumorji, malformacije,) lahko na prvi pogled klinično simulirajo melanom. Z osnovnim poznavanjem dermatoskopije običajno diagnoza ni težka. Med najpogostejšimi so angiokeratom, piogeni granulom, targetoidni hemosiderotični hemangiom in Kaposijev sarkom. (slika 17)



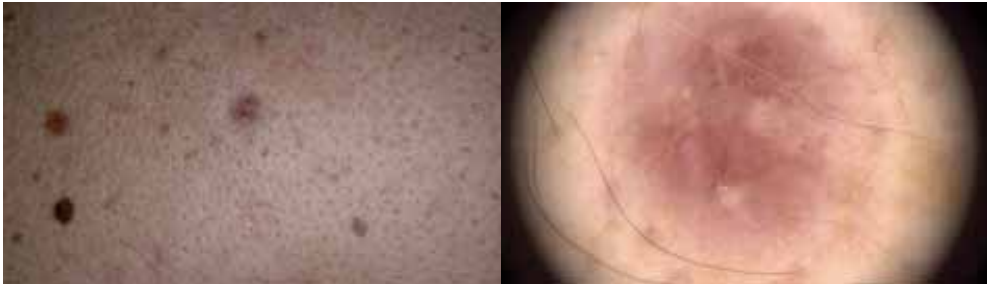
Slika 17. Angiokeratom (zgornji fotografiji) in vaskularna malformacija (spodnji fotografiji) lahko klinično posnemata melanom a dermatoskopski pregled razreši dilemo.

8. Krvavitve v roževino (intakornealne hemoragije) nastanejo običajno po nezavedni travmi. Prisotnost koagulirane krvi v roženi plasti se klinično vidi črnkasto, kar predvsem pacientom pogosto zbuja skrb. (slika 18)Diagnozo postavimo z anamnezo, dermatoskopom in včasih odstranitev hemoragičnega predela s kirurško pinceto.



Slika 18. Hemoragična krusta (zgornji fotografiji) in »etalon noir« (spodnji fotografiji) pogosto povzročata zaskbljenost pacientov. Klinična in dermatoskopska prepoznavanje je enostavna in hitra.

9. Dermatofibrom (fibrozni histiocitom) (DF). Poznamo več kot 20 tipov DF. Pri mnogih intradermalni proces sproži epidermalno indukcijo s hiperpigmentacijo, kar se klinično kaže kot pigmentiran tumor pogost s pigmentirano psevdo mrežo. »Klasičen« dermatofibrom dermatoskopsko in klinično običajno ne bi smel predstavljati diagnostičen problem težava se pojavi pri redkejših oblikah kot so npr. *anevrizmalni, angiomatozni, svetlocelični, granularnocelični...* Histološko lahko včasih simulira dezmoplastični melanom (slika 19).



Slika 19. Dermatofibrom. Nekatero oblike so lahko tudi dermatoskopsko zahtevne. Pogosto nam pomaga palpacija, ki pa »odpove« pri dezmoplastičnem melanomu.

Zaključek

Ker so melanomi zelo heterogena skupina tumorjev, neredko njihova pojavnost odstopa od »klasičnih« slik, ki se sicer najpogosteje pojavljajo in navajajo v učbenikih. Številni melanocitni in nemelanocitni tumorji lahko klinično, dermatoskopsko in histološko posnemajo melanom. V takih primerih je diagnoza zelo težka in zahteva ekspertno obravnavo.

FOTOGRAFIJE: fotografije so iz osebne zbirke B. Žgavec

Viri:

1. Ackerman AB, Milde P. Naming acquired melanocytic nevi: Common and dysplastic, normal and atypical, or Unna, Miescher, Spitz and Clark? *Am J Dermatopathol* 1992;14:447–453.
2. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, et al. Dysplastic nevi: Markers for increased risk for melanoma. *Cancer* 1989;63:386–389.
3. Hosler GA, Patterson JW. Lentiginos, nevi, and Melanomas. In Weedon D. *Skin Pathology* 4th edition. Churchill Livingstone, 2016
4. Melamed RD et al. Genomic Characterisation of Dysplastic Nevi Unveils Implications for Diagnosis of Melanoma. *J Invest. Dermatol* 2017;137:905-909
5. Kossard S. Atypical lentiginous junctional naevi of the elderly and melanoma. *Australas J Dermatol* 2002;43:93–101.
6. Schmoeckel C, Wildi G, Schäfer T. Spitz nevus versus malignant melanoma: Spitz nevi predominate on the thighs in patients younger than 40 years of age, melanomas on the trunk in patients 40 years of age or older. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:753–758.
7. Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, et al. Involution: The natural evolution of pigmented Spitz and Reed nevi? *Arch Dermatol* 2007;143:549–551.
9. Cosgarea I et al. Deep Penetrating Nevus and Borderline-Deep Penetrating Nevus: A Literature Review. *Front Oncol* 2020;10:837.doi
10. Chastagner M et al. Pigmented epitheloid melanocytoma. *Eur J Dermatol* 2020;30(4):451.doi
11. Ferrara G, Argenziano G, Žgavec B, Bartenjev I, Staibano S, De Rosa G, Soyer HP. “Compound blue nevus”: A reappraisal of “superficial blue nevus with prominent intraepidermal dendritic melanocytes” with emphasis on dermoscopic and histopathologic features. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:85-9.
12. Lim C. Seborrheic keratoses with associated lesions: A retrospective analysis of 85 lesions. *Australas J Dermatol* 2006;47:109–113.

LA ROCHE POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

ŠT. 1 BLAGOVNA ZNAMKA ZA NEGO
KOŽE, KI JO PRIPOROČAJO
DERMATOLOGI
PO VSEM SVETU*

temne lise



INOVAČIJA PROTI HIPERPIGMENTACIJAM
Z VEČ PATENTI: MELASYL™

NOVA AKTIVNA UČINKOVINA ZA BOJ PROTI
HIPERPIGMENTACIJAM, KOT JE ŠE NI BILO**

MELA B3 VIDNI REZULTATI PO 1 TEDNU***

neenoten ten



madeži po aknah



*Raziskava trga dermkozmetičnih izdelkov, ki so jo med januarjem 2023 in majem 2023 opravili AplusA in drugi partnerji ter je obsegala dermatologe iz 34 držav, ki ustvarijo več kot 80 % svetovnega BDP. **Melasyll™ ima nov in edinstven mehanizem delovanja: prepreže odvečni melanin, preden ta obarva kožo.
***Samooocena, 50 in 73 oseb.

ODSTRANI TUDI DO 100 % VIDNEGA PRHLJAJA⁽¹⁾

PREPREČUJE PONOVIŠE
PRHLJAJA 6 TEDNOV⁽²⁾

OBNAVLJA RAVNOVESJE
MIKROBIOMA LASIŠČA⁽³⁾



PREJ/POTEM - KLINIČNO DOKAZANO⁽⁴⁾

VICHY

LABORATOIRES



DERCOS ŠAMPONI PROTI PRHLJAJU

1 % SELENIJEV DISULFID
1 % SALICILNA KISLINA

OD BLAGOVNE ZNAMKE, KI JO
PRIPOROČA **70 000** DERMATOLOGOV⁽⁵⁾

(1) Potrsko raziskava, izvedena na 295 osebah po 2 tednih redne uporabe – Italija. (2) Klinična raziskava, izvedena na 32 osebah po 4 tednih uporabe in 6 tednih delovanja. (3) Klinična raziskava s spremljanjem glavnih mikroorganizmov, vključenih v nastanek prhljaja, izvedena na 56 osebah, pri 3 uporabah tedensko v obdobju 4 tednov. (4) Klinična raziskava, izvedena na 32 osebah pri uporabi trikrat na teden, silke ustrezajo enskovrednemu rezultatu ocene lepšega prhljaja. (5) Raziskava tega dermatoznetičnih izdelkov, ki so jo med januarjem 2023 in majem 2023 opravili AplusA in drugi partnerji ter je obsegala dermatologe iz 34 držav, ki predstavljajo več kot 80 % svetovnega BDP.

NAJPOGOSTEJŠI LIMFOMI IN PSEVDOLIMFOMI KOŽE

Mateja Dolenc-Voljč
Dermatovenerološka klinika
UKC Ljubljana

Uvod

Kožni limfomi so novotvorbe, ki nastanejo primarno v koži zaradi nenadzorovanega razraščanja in maligne preobrazbe limfocitov T ali limfocitov B. Glede na izvor maligne celice jih delimo na T-celične in B-celične. Letna incidenca vseh primarnih kožnih limfomov je ocenjena na približno 1 na 100.000 prebivalcev. Koža je za prebavili drugi najpogostejši ekстранodalni organ za pojav limfoma.

V zadnjih letih so bili doseženi pomembni napredki v diagnostiki, ki so omogočili prepoznavanje novih imunofenotipskih entitet kožnih limfomov in limfoproliferativnih bolezni. Z nekaterimi novimi zdravili so se izboljšale možnosti zdravljenja težjih kožnih limfomov. Etiologija kožnih limfomov pa zaenkrat ni dovolj pojasnjena. V patogenezo bi lahko bili vpleteni genetski dejavniki, persistentna antigenska stimulacija (vpliv bakterij, virusov, kronični dermatitis) in imunološki dejavniki.

V prispevku so predstavljene osnovne informacije o najpogostejših primarnih kožnih limfomih, s poudarkom na kliničnem prepoznavanju in priporočilih za obravnavo bolnikov.

T-celični limfomi kože

T-celični limfomi (TCL) kože so heterogena skupina limfomov, ki nastanejo primarno v koži iz maligno spremenjenih limfocitov T. Predstavljajo 75 do 80% vseh primarnih limfomov kože. Za TCL kože je značilna velika raznolikost v klinični sliki, histopatoloških in imunofenotipskih lastnostih ter prognozi. Med kožne TCL uvrščamo številne entitete. V tabeli 1 je prikazana nova klasifikacija kožnih TCL. Nekatere entitete se ne imenujejo več limfom ampak limfoproliferativna motnja oz. bolezen (angl. lymphoproliferative disorder). Indolentni limfomi imajo dobro prognozo, potekajo kronično vrsto let in praviloma brez sistemskih simptomov.

Za kožne limfome z agresivnim potekom je značilna hitra progresija, širjenje bolezni v druge organe, pogosto tudi pridruženost sistemskih simptomov in slaba prognoza. Med kožne TCL z agresivnim potekom uvrščamo Mycosis fungoides (MF) od stadija IIB dalje, Sézary sindrom, primarni kožni CD8+ agresivni epidermotropni citotoksični TCL, primarni kožni γ/δ TCL in primarni kožni periferni TCL, nerazvrščen.

Pet-letno preživetje za kožne TCL je na splošno 85%, se pa pri posameznih vrstah zelo razlikuje. Pri MF je 91% (vključujoč vse oblike), pri Sézary sindromu pa 40%. Kljub bolj benignemu poteku nekaterih vrst kožnih TCL je potrebno vse bolnike redno spremljati zaradi možnosti progresije bolezni in večjega tveganja za razvoj sekundarnih malignih bolezni.

Tabela 1. Klasifikacija kožnih T-celičnih limfomov. TCL – T celični limfom, MF – Mycosis fungoides.

Kožni TCL/limfoproliferativna bolezen

Mycosis fungoides in podvrste

Folikulotropna MF

Pagetoidna retikuloza

Granulomatozna oblika

Sézary sindrom

Primarne kožne CD30+ limfoproliferativne bolezni

Limfomatozna papuloza

Primarni kožni anaplastični velikocelični limfom

Podkožni panikulitisu podoben TCL

Primarni kožni periferni TCL, nerazvrščen

Primarni kožni CD8+ agresivni epidermotropni citotoksični TCL

Primarni kožni γ/δ TCL

Primarni kožna CD4+ limfoproliferativna bolezen manjših in srednje velikih celic T

Primarna kožna akralna CD8+ limfoproliferativna bolezen

Mycosis fungoides

MF je najpogostejši kožni TCL in predstavlja 50% vseh primarnih kožnih limfomov. Letna incidenca je ocenjena med 0,5 in 1 na 100.000 prebivalcev. Dejanska prevalenca je morda višja, ker se bolezen v začetnih stadijih pri mnogih bolnikih ne prepozna in v prvih letih pogosto poteka klinično neznačilno. Lahko se pojavi v vseh starostnih obdobjih, tudi v otroštvu, najpogosteje pa med 55. in 60. letom starosti in približno dvakrat pogosteje pri moških kot pri ženskah.

Klinična slika

Potek MF je kroničen. Razvoj bolezni poteka stopenjsko, od klonalne proliferacije limfocitov T, preko maligne transformacije do progresije in diseminacije bolezni. Kožne spremembe se razvijajo postopoma, tekom več let ali desetletij, od makul preko plakov do tumorjev. V začetnem stadiju so lahko več let prisotne ekcematoidne in psoriaziformne efflorescence, ki so klinično in histopatološko neznačilne za MF. Povprečen čas od začetka bolezni do potrditve diagnoze je 4 do 6 let, lahko pa traja od nekaj mesecev do več kot 10 let. Bolniki se v tem času zdravijo z različnimi diagnozami in pogosto prejmejo lokalna kortikosteroidna zdravila, ki kožne spremembe delno izboljšajo, vendar ne pozdravijo. Intenzivnost kožnih sprememb se pri mnogih bolnikih spreminja glede na letni čas, z izboljšanjem po izpostavljenosti soncu v poletnem obdobju.

Primarne efflorescence so svetlo rjave ali rožnate makule, različnih velikosti, okrogle ali ovalne oblike, površina je lahko blago luščeča. Makule se lahko združujejo v obsežna makularna žarišča nepravilnih oblik. Lahko so atrofičnega izgleda ali poikilodremična. Hipopigmentirana oblika MF je pogostejša pri otrocih in temnopoltih bolnikih.

Najpogosteje se pojavijo na pokritih delih trupa in okončin, v predelu pazduh in dojk, na spodnjem delu trupa, v predelu kolkov, glutealno, ingvinalno, na fleksorni strani nadlahti in podlahti in po stegnih, pri težjem poteku tudi na lasišču, obrazu in vratu. Srbež je blag ali odsoten, z napredovanjem bolezni pa se stopnjuje.

S progresijo bolezni se na mestu makul razvijejo rožnato-rjavi luščiči plaki, ki so anularne, policiklične ali podkvaste oblike (slika 1). V napredovalih stadijih bolezni se pojavijo tumorji (slika 2).



Slika 1. Mycosis fungoides, makule in plaki.



Slika 2. Mycosis fungoides, tumorozni stadij.

Potek bolezni se med bolniki razlikuje. Pri večini bolnikov (približno 75%) je bolezen omejena na stadije IA do IIA. Pri približno 25% bolnikov se tekom let pojavi progres bolezni v višje stadije. Pri približno 30% bolnikov se razvijejo tumorji, ki neredko ulcerirajo ali eritrodermija.

Tveganje za progres bolezni v druge organe korelira z naravo in obsežnostjo kožnih sprememb. Pri bolnikih s kožnimi tumorji in eritrodermijo je tveganje za progres večje in poslabša prognozo. Pet-letno preživetje pri omejeni obliki MF z manj kot 10% površine kože ni okrnjeno, pri bolnikih z napredovalimi stadiji (stadiji IIB – IVB) pa je približno 10 do 20%. Na preživetje bolnikov negativno vplivajo tudi drugi dejavniki: folikulotropna oblika MF (slika 3), velikocelična transformacija, prisotnost aberantnih limfocitov v krvi med 250 in 1.000 IU, povišana vrednost LDH in limfopenija.



Slika 3. Folikulotropna Mycosis fungoides.

Za opredelitev stadija bolezni ocenjujemo obsežnost prizadete kože in naravo kožnih sprememb, bezgavke in morebitno prizadetost notranjih organov. Opredelitev stadija je pomembna zaradi izbire zdravljenja in napovedi prognoze. Obenem so preiskave v pomoč pri razlikovanju med primarnim kožnim TCL in sekundarno prizadetostjo kože ob sistemskem limfomu, pri katerem so kožne spremembe pogosto prisotne. Tabela 2 prikazuje kriterije za oceno razširjenosti bolezni v koži, bezgavkah, notranjih organih in krvi, tabela 3 pa klasifikacijo MF po priporočilih EORCT (Evropska organizacija za raziskave in zdravljenje raka).

Tabela 2. Ocena razširjenosti Mycosis fungoides v koži, bezgavkah, notranjih organih in krvi.

<p>T (koža)</p> <p>T₁ makule, papule in plaki (≤ 10% površine kože)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ T_{1a} – makule ○ T_{1b} – makule, papule in plaki <p>T₂ generalizirane makule, papule in plaki (≥ 10% površine kože)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ T_{2a} – makule ○ T_{2b} – makule, papule in plaki <p>T₃ tumorji (1 ali več, ≥ 1 cm v premeru)</p> <p>T₄ eritrodermija (≥ 80% površine kože)</p>
<p>N (bezgavke)</p> <p>N₀ bezgavke niso povečane</p> <p>N₁ klinično povečane bezgavke, histološko negativne</p> <p>N₂ klinično povečane bezgavke, histološko pozitivne (nodalna struktura ohranjena)</p> <p>N₃ klinično povečane, histološko pozitivne (nodalna struktura je delno porušena)</p> <p>N_x klinično povečane bezgavke, brez histološke preiskave</p>
<p>M (notranji organi)</p> <p>M₀ ni prizadetosti notranjih organov</p> <p>M₁ prizadetost notranjih organov</p>
<p>B (kri)</p> <p>B₀ atipične celice v krvi niso prisotne (≤ 5%)</p> <p>B₁ > 5% atipičnih celic</p> <p>B₂ ≥ 1x10⁹/L Sézary celic</p>

Tabela 3. Stadiji Mycosis fungoides po TNMB klasifikaciji. T – koža, N – bezgavke, M – notranji organi, B – kri.

Stadij	T	N	M	B
IA	T ₁	N ₀	M ₀	B ₀₋₁
IB	T ₂	N ₀	M ₀	B ₀₋₁
IIA	T ₁₋₂	N ₁₋₂	M ₀	B ₀₋₁
IIB	T ₃	N ₀₋₂	M ₀	B ₀₋₁
IIIA	T ₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₀
IIIB	T ₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₁
IVA1	T ₁₋₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₂
IVA2	T ₁₋₄	N ₃	M ₀	B ₀₋₂
IVB	T ₁₋₄	N ₀₋₃	M ₁	B ₀₋₂

Diagnostika kožnih TCL

Diagnoza temelji na povezovanju anamneze, poteka bolezni, klinične slike, histopatološke preiskave, imunohistokemične in molekularno biološke analize.

Anamneza: V anamnezi nas zanimajo opažanja bolnikov glede poteka bolezni, morebitno širjenje ali pojav novih kožnih žarišč, čas trajanja in dinamika eflorescenc, morebitna izboljšanja v poletnih in poslabšanja v jesenskih in zimskih mesecih, srbež in učinek dosedanjega zdravljenja. Močan srbež je lahko povezan s slabšo prognozo bolezni. Med simptomi smo pozorni na hujšanje, povišano telesno temperaturo in nočno potenje, kar lahko narekuje pojav sistemskega limfoma ali drugih malignih bolezni. V primeru še nejasne diagnoze povprašamo o prebolevanju kroničnih kožnih bolezni (atopijski dermatitis, kronični kontaktni alergijski ali iritativni dermatitis, lihenoidne dermatoze, luskavica, alergija na zdravila).

Klinični pregled: Opravimo temeljit dermatološki pregled. Pregledujemo slečenega bolnika v dobro osvetljenem prostoru, pozornost posvetimo koži na trupu, predvsem stranskih in spodnjih predelih trupa, glutealnemu predelu in proksimalnih delih okončin. Kožne spremembe tudi otipamo, da lažje ocenimo atrofijo ali infiltracijo žarišč. Ocenimo odstotek prizadete kože, naravo kožnih sprememb in primerjamo status s predhodnimi pregledi. V dokumentaciji bolnika je zato potreben natančen opis kožnih sprememb. Klinični pregled vključuje tudi pregled vratnih, aksilarnih in ingvinalnih bezgavk. Povečane bezgavke so pomemben podatek o morebitnem napredovanju bolezni.

Za potrditev diagnoze je nujna biopsija kože, svetuje se ekscizijska biopsija ali vsaj 4 mm punch biopsija, na predelih kože, ki predhodno niso bili zdravljeni. V primeru vztrajanja ali slabšega odziva na zdravljenje je priporočljiva ponovitev biopsije vsaj enkrat vsaki dve leti. V primeru pojava novih infiltriranih žarišč ali ob napredovanju infiltracije prej obstoječih žarišč je priporočljiva ponovitev biopsije že prej. V klinično nejasnih primerih je biopsijo priporočljivo odvzeti z dveh ali treh različnih mest.

Poleg histopatološke preiskave kože je za potrditve diagnoze potrebna imunofenotipska analiza, ki potrdi aberantni imunofenotip T celic, obenem omogoča tudi razlikovanje med posameznimi vrstami kožnih limfomov. V ta namen se uporabljajo različni limfocitni antigeni. Pri MF je v večini primerov prisoten CD3+, CD4+, CD7-, CD45RO+ in CD8- imunofenotip. Pozitiven izvid na CD30 pri MF govori za velikocelično transformacijo.

Molekularno biološka analiza limfocitov T (analiza genov za T-celični receptor) omogoča določitev klonalnosti limfocitnih populacij. Izvid moramo interpretirati v korelaciji s klinično sliko ter izvidom histopatološke in imunofenotipske preiskave kože. Sama po sebi ni diagnostična, ker je pozitiven izvid lahko prisoten tudi pri nekaterih benignih kroničnih kožnih boleznih in psevdolimfomih.

V primeru sumljivo povečanih bezgavk, če presegajo velikost približno 2 cm, opravimo biopsijo bezgavk za histopatološko in po potrebi imunofenotipsko preiskavo. Histopatološka preiskava bezgavk omogoča razlikovanje med dermatopatsko limfadenopatijo in prisotnostjo limfoma v bezgavkah. V praksi opravljamo tudi punkcije bezgavk, vendar izvid punkcije ni

dovolj zanesljiv, da bi lahko opredelili prizadetost bezgavk po priporočeni klasifikaciji med N0 in N2.

Laboratorijske preiskave: Med laboratorijskimi preiskavami krvi opravimo sedimentacijo, hemogram, diferencialno krvno sliko, sečnino, kreatinin, hepatogram, po presoji tudi proteinogram in LDH.

Slikovne preiskave: Od slikovnih preiskav je priporočljiv rentgenogram prsnih organov in ultrazvočna preiskava trebuha. Nekateri menijo, da slikovne preiskave pri bolnikih v stadijih A niso potrebne. CT preiskavo prsnega koša in trebuha opravimo ob sumu na prizadetost notranjih organov. Za bolnike v stadijih IA do B z omejenimi žarišči na koži in brez limfadenopatije rutinsko ni potrebna.

Imunofenotipizacija limfocitov periferne krvi je smiselna ob razširjeni bolezni, eritrodermiji in sumu na progres bolezni v druge organe.

Preiskavo kostnega mozga opravimo po individualni presoji, če obstaja klinična indikacija, pri bolnikih z napredujočimi stadiji bolezni in sumu na progres bolezni v druge organe.

Diferencialna diagnoza

Diferencialna diagnoza vključuje generaliziran ekcematoidni dermatitis, numularni ekcematoidni dermatitis, atopijski dermatitis, luskavico, tineo, medikamentozni izpuščaj in parapsoriarzo. Pri razlikovanju med parapsoriarzo in kožnim TCL zaenkrat ni dosežen mednarodni konsenz o minimalnih diagnostičnih histopatoloških kriterijih. Po mnenju nekaterih je parapsoriarza začetni stadij kožnega TCL, po mnenju drugih pa pri parapsoriarzi še ni zadostnih kriterijev za potrditev kožnega limfoma in jo zato obravnavajo kot prediagnostično fazo kožnega TCL.

Včasih so potrebne večkratne biopsije in spremljanje bolnikov skozi daljše časovno obdobje, da diagnozo lahko zanesljivo opredelimo. Mehanizem napredovanja parapsoriarze v kožni limfom poskušajo pojasniti na podlagi teorije „klonalnega dermatitisa“. Po tej teoriji naj bi parapsoriarza predstavljala vmesno stopnjo med kroničnim dermatitisom s poliklonalno populacijo limfocitov T in kožnim T-celičnim limfomom z monoklonalno populacijo maligno spremenjenih limfocitov T.

Zdravljenje

Zdravljenje prilagajamo stopenjsko, glede na stadij bolezni. Priporočila za zdravljenje so podana v slovenskih priporočilih za zdravljenje limfomov in v priporočilih EORCT, objavljenih v letu 2023. Pregled teh priporočil je povzet v tabeli 4.

Tabela 4. Pregled možnosti zdravljenja Mycosis fungoides v posameznih stadijih.

Zdravljenje	Zdravilo	Priporočilo glede na stadij
Lokalno zdravljenje	kortikosteroidi	IA, IIA, IB
	mekloreタミン	V višjih stadijih bolezni v kombinaciji z drugo terapijo
Fototerapija	UVB	IA, IIA, IB
	PUVA	IA, IIA, IB, IIB
Obsevanje celotne kože z elektroni*		Od stadija IIB dalje IA, IIA, IB - odporne oblike
Radioterapija	za posamezne plake ali tumorje	od stadija IIA dalje
Sistemsko zdravljenje v domeni dermatologa	retinoidi, vključno z beksarotonom	IIB IA, IIA, IB - odporne oblike
	interferon alfa	IIB IA, IIA, IB - odporne oblike
	nizki odmerki metotreksata	IIB IA, IIA, IB - odporne oblike
Sistemsko zdravljenje v domeni onkologa	brentuksimab vedotin	od stadija IIB dalje za CD30 pozitivne limfome
	alemtuzumab	od stadija IIB dalje za CD52 pozitivne limfome
	gemcitabin	od stadija IIB dalje
	liposomalni doksorubicin	od stadija IIB dalje
	kombinirana kemoterapija CHOP ali CHOPu podobna shema	od stadija IIB dalje za odporne oblike
	denileukin difitoks	III, IV
	mogamulizumab	IIB, III, IV po predhodno vsaj eni neuspešni sistemske terapiji
Ekstrakorporealna fotofereza		III, IV
Alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic		od stadija IIB dalje izjemoma, izbrani bolniki

* zdravljenje v tujini

Za napredovale stadije bolezni in limfome v nižjih stadijih, ki so odporni na zdravljenje, je potrebna multidisciplinarna obravnava bolnikov na terciarnem nivoju, kjer je vključen dermatolog, onkolog in radioterapevt ter po potrebi drugi specialisti.

Pri mnogih bolnikih je prisoten zelo nadležen srbež. Za lajšanje srbeža je zelo pomembna ustrežna nega kože, občasno uporabljamo tudi lokalne kortikosteroide različne jakosti. Od sistemskih zdravil prihajajo v poštev antihistaminiki, mirtazapin, selektivni zaviralci privzema serotonina, gabapentin, naltrekson in aprepitant, ob upoštevanju možnosti interakcij z drugimi zdravili.

MF ni ozdravljiva bolezen, eden glavnih namenov zdravljenja je izboljšati kakovost bolnikovega življenja. V čim večji možni meri se skušamo izogniti citotoksičnim zdravilom.

Sézary sindrom

Sézary sindrom je po definiciji sistemska bolezen, pri kateri je isti maligni klon limfocitov T (Sézary celice) prisoten v koži, bezgavkah in krvi. Klinični kriteriji za diagnozo so eritrodermija, limfadenopatija in več kot 1000 Sézary celic/ml krvi. Predstavlja manj kot 5% vseh kožnih TCL. Obolevajo odrasli. Poleg eritrodermije je na koži prisotna plamoplantarna hiperkeratoza, facies leonina, distrofija nohtov rok in nog ter močan pruritus. Pet-letno preživetje je približno 40%.

Primarne kožne CD30+ limfoproliferativne bolezni

Predstavljajo 25 % vseh kožnih TCL. Ob sumu na te limfoproliferativne bolezni je potrebna imunofenotipska analiza na antigen CD30. Biopsija se priporoča z več mest.

V skupini CD30+ limfomov je najpogostejša limfomatoidna papuloza, ki se pogosto pojavi pri mlajših odraslih. Na trupu in okončinah so prisotne ponavljajoče se rožnato-rjave papule in nodusi, velikosti do 1 cm, na površini se lahko pojavi krvavitev, nekroza in krusta, po regresiji pa zapuščajo hiperpigmentirane ali hipopigmentirane atrofične brazgotine (slika 4). Prognoza je odlična, pri do 20% bolnikov pa se kasneje (ali pred boleznijo) lahko pojavijo sekundarni limfomi (MF, primarni kožni anaplastični velikocelični limfom, Hodgkinov limfom).

Anaplastični CD30+ limfom je redkejši, na koži se manifestira s hitro rastočimi kožnimi tumorji s centralno nekrozo (slika 5). Pri tej vrsti limfoma je potrebno opraviti preiskave za izključitev sistemskega CD30+ limfoma in sekundarne prizadetosti kože v sklopu sistemskega limfoma. Prognoza je dobra, če je bolezen omejena na kožo, 5-letno preživetje je več kot 90%.



Slika 4. Limfomatoidna papuloza.



Slika 5. Anaplastični CD30+ kožni limfom.

Drugi kožni T-celični limfomi so redki.

Na koži se manifestirajo s solitarnimi ali multiplimi plakami ali tumorji, ki se pri agresivnih oblikah limfoma hitro povečujejo in pogosto ulcerirajo.

B celični limfomi kože

Kožni B-celični limfomi (BCL) vključujejo skupino limfomov, ki nastanejo primarno v koži iz limfocitov B. Med vsemi kožnimi limfomi je delež BCL 25 do 30%. Incidenca je približno 4 na milijon prebivalcev in se zadnja leta povečuje. Najpogosteje se pojavi pri moških po 50. letu starosti.

Na kožne BCL moramo pomisliti v primeru solitarnih ali multiplih rdeče-rjavih plakov, nodusev ali tumorjev, predvsem na glavi, trupu ali nogah. Iz primarnih lezij velikosti nekaj cm se lahko razvijejo obsežni plakami ali tumorji, ki v poteku bolezni ulcerirajo.

Ločimo tri skupine primarnih kožnih BCL:

- primarni kožni limfom B folikularnih centrov (PKLFC),
- primarni kožni difuzni velikocelični limfom B noge (PKDVL-N) in
- primarni kožni limfom B marginalne cone (PKLMZ).

Za PKLFC so značilni solitarni lividni plaki ali tumorji, ki se najpogosteje pojavijo na glavi oz. lasišču in na trupu. Multipla žarišča so pri tej vrsti limfoma redka. Obolevajo pretežno odrasli v srednjem življenjskem obdobju. Potek je benignen, pet-letno preživetje je višje od 95%.

PKDVL-N se najpogosteje pojavi pri starejših ženskah, kot hitro nastajajoči lividni tumorji na nogah, pri približno 10% bolnikov so lahko prisotni tudi na drugih delih telesa. Pogosta je diseminacija limfoma v druge organe. Pet-letno preživetje je približno 50%.

Pri PKLMZ se pojavijo multiple eritematozne ali lividne makule, plaki ali nodusi na trupu in rokah. Pri tej vrsti limfoma je možna povezava z okužbo z *Borrelia burgdorferi*. Pet-letno preživetje je višje od 95%.

Med kožne BCL se uvrščajo še nekatere redke entitete: primarni kožni velikocelični limfom B NOS, z EBV povezan difuzni velikocelični BCL, intravaskularni velikocelični BCL in limfomatoidna granulomatoza.

Diagnoza in opredelitev stadija

Za potrditev bolezni je nujna biopsija kože in histopatološka in imunofenotipska preiskava. Primerna je ekscizijska biopsija kože ali vsaj 4 mm punch biopsija. Uporaba specifičnih antigenov (cyclin D1, CD5, bcl-2, bcl-6, c-myc, ki-67 in nekaterih drugih) lahko pomaga ločiti primarne BCL kože od sekundarne prizadetosti kože pri sistemskem limfomu in je v pomoč pri oceni prognoze. Pozitivni marker za bcl-2 nakazuje veliko verjetnost za sistemski limfom.

Pri vsakem bolniku je potrebno opredeliti stadij bolezni. Pomembna sta natančna anamneza (prisotnost B simptomov, simptomi, ki nakazujejo prizadetost notranjih organov) in natančen klinični pregled. Od laboratorijskih preiskav opravimo sedimentacijo, hemogram, diferencialno krvno sliko, biokemične preiskave, LDH, proteinogram in pri PKLMZ serologijo na *Borrelia burgdorferi*. Slikovne preiskave prsnega koša, trebuha in po potrebi vratu opravimo s CT, PET ali PET/CT. Pri PKDVL-N je potrebna biopsija kostnega mozga. S preiskavami moramo opredeliti ali je koža edini prizadeti organ ali gre za kožno manifestacijo sistema B.

Dejavniki, ki napovedujejo slabšo prognozo primarnih BCL kože, so: številne eflorescence, nodusi, povišan LDH, prisotnost limfomskih celic v kostnem mozgu, na prognozo pa vpliva tudi narava histopatoloških sprememb in lokacija kožnih sprememb. Multipli tumorji na nogah pri PKDVL-N napovedujejo slabšo prognozo.

Zdravljenje

Potrebna je multidisciplinarna obravnava bolnikov na terciarnem nivoju, kjer je vključen dermatolog, onkolog in radioterapevt. Izbira zdravljenja je prilagojena vrsti in razširjenosti limfoma in vključuje radioterapijo, kirurško ekscizijo solitarnih tumorjev, intralezijsko aplikacijo kortikosteroida v solitarne tumorje, pri razširjeni bolezni pa rituksimab, klorambucil in kombinirano kemoterapijo.

Pseudolimfomi

Pseudolimfomi so benigne kožne limfoidne hiperplazije. Odražajo lokalno imunsko reakcijo na nek sprožilni dejavnik, ki pogosto ostane neprepoznan. Pojavijo se lahko po piku insektov, pri okužbah kože s pršicami in drugimi artropodi, ob virusnih boleznih kože, ob implantatih, tetovazah, po cepljenju, akupunkturi, na mestu poškodbe kože in po zdravlilih. Pojavijo se pri otrocih in odraslih, nekoliko pogosteje pri ženskah.

Na koži so prisotne čvrste eritematozne ali lividne papule, plaki ali nodusi, na površini se lahko luščijo. Lahko so solitarni ali multipli, razporejeni v gruče, najpogosteje prisotni na glavi, vratu ali rokah.

Pseudolimfomi s histopatološkimi spremembami, ki so podobne kožnim TCL, najpogosteje povzročijo zdravila (antiepileptiki, antipsihotiki, antidepresivi, zaviralci angiotenzinske konvertaze, antiaritmiki, nekateri antibiotiki, nesteroidni antirevmatiki, benzodiazepini in številna druga zdravila). Pojavijo se nekaj mesecev ali več let po začetku zdravljenja s sprožilnim zdravilom in minejo nekaj tednov po ukinitvi zdravila. Perzistentni alergijski kontaktni dermatitis lahko povzroči podobne histopatološke spremembe kot MF. V to skupno uvrščamo tudi nekatere redkejšje vrste: aktinični retikuloid, limfomatoidni kontaktni dermatitis, limfocitno infiltracijo kože, pseudolimfom po piku insekta, akralni pseudolimfomatozni angiokeratom pri otrocih.

Pseudolimfomi s histopatološkimi spremembami, ki so podobne kožnim BCL, se klinično praviloma manifestirajo kot solitarni nodusi. Najpogostejša je Lymphadenosis cutis benigna kot posledica okužbe z *Borrelia burgdorferi*. Pogosto se pojavi v otroštvu, predilekcijska mesta so ušesne mečice, dojke in skrotum. V to skupino so uvrščene tudi nekatere redke vrste: kožni vnetni psevdotumor (sinonim: plazmacelični granulom), limfoplazmocitni plak, kožna plazmocitoza.

Diferencialna diagnoza med pseudolimfomi in limfomi kože je težka, diferencialna diagnoza vključuje tudi lupus tumidus. V pomoč je klinična presoja, histopatološka, imunofenotipska in molekularno biološka preiskava kože.

Zaradi možnosti spontane regresije je zdravljenje pseudolimfomov konzervativno. V primeru vztrajanja prihajajo v poštev lokalni kortikosteroidi, kirurška ekscizija, laserska ablacija ali radioterapija.

Zaključek

Čeprav so primarni kožni limfomi v primerjavi z nekaterimi drugimi kožnimi tumorji redki, je pomembno, da jih ustrezno prepoznamo in pravočasno zdravimo. Pri bolnikih, ki imajo več let nepojasnjene eritematozne makule ali plake na trupu in okončinah, ki so odporni na zdravljenje, je potrebno pomisliti na kožni TCL. Na kožne BCL pomislimo v primeru solitarnih ali multiplih rdeče-rjavih plakov, nodusev ali tumorjev, predvsem na glavi, trupu ali nogah.

Za potrditev diagnoze je potrebna korelacija med klinično sliko ter histopatološko in imunofenotipsko preiskavo kože. S priporočenimi preiskavami pri bolniku opredelimo stadij in zdravimo stopenjsko v skladu s priporočili. Pomembno je, da ločimo med primarnim kožnim limfomom in kožno manifestacijo sistemskega limfoma.

Bolnike s kožnimi limfomi obravnavamo v terciarni ustanovi in interdisciplinarno. Potrebna je prijava kožnih limfomov v register raka.

Literatura

1. Kempf W, Stadler R. Cutaneous Lymphomas. In: Plewig G, French L, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. Braun Falco's Dermatology. 4rd ed. Berlin: Springer; 2022. p. 1931-1954.
2. Willemze R. Cutaneous T-cell lymphoma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 2017-2034.
3. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphomas: 2023 update in diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2023;98:193-209.
4. Haun PL, Scarisbrick JJ. Fast facts: Diagnosing Cutaneous T-cell Lymphoma. Oxford: Health Press; p. 7-58, 2016.
5. Latzka J, Assaf C, Bagot M et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome – Update 2023. *Eur J Cancer* 2023; 195: 113343.
6. Jezeršek Novaković B et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi. *Dosegljivo* 24. 3. 2024 s spletne strani: <https://www.onko-i.si/priporocila>
7. Tomšič R, Južnič Šetina T, Mencinger M, Zagoričnik Opara B. Priporočila za obravnavo bolnikov s primarnimi kožnimi limfomi T. *Onkologija* 2010. 14: 6-10.
8. Cerroni L. B-Cell lymphoma of the skin. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 2003-2015.
9. Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2018; 93: 1427-1430.
10. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH et al. European Organization for Research and Treatment of cancer and International Society for cutaneous lymphomas consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112: 1600-1609.
11. Winfield H, Smoller BR. Other Lymphoproliferative and myeloproliferative diseases. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 2037-2040.
12. Sander CA, Flaig M. Pseudolymphomas. In: Plewig G, French L, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. Braun Falco's Dermatology. 4rd ed. Berlin: Springer; 2022. p. 1925-1930.

NE ČAKAJTE. ZAČNITE ZDAJ!

**ZDRAVILO OTEZLA® – UČINKOVITOST IN DOBRO PRENAŠANJE:
ZA VAŠE BOLNIKE TAKOJ PO PRVEM SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU. #.***

*Pri psoriazii in psoriatičnem artritisu. Pri Behčetovi bolezniji [BB] je zdravilo Otezla® indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z razjedami v ustih, povezanimi z BB, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.
*Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Otezla®. 2. Reich K et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32:397–402. 3. Nash P et al. Ann Rheum Dis. 2018;77:690–698.

Otezla® 10 mg, 20 mg in 30 mg filmsko obložene tablete (apremilast) – SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem si preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila [SmPC].

SESTAVA ZDRAVILA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg, 20 mg ali 30 mg apremilasta. Pomožne snovi: Eno 10-mg tableta vsebuje 57 mg laktoze, ena 20-mg tableta vsebuje 114 mg laktoze, ena 30-mg tableta vsebuje 171 mg laktoze. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Psoriatični artritis, Zdravilo Otezla®, samo ali v kombinaciji z imunomodulirajočimi protivnetničnimi zdravili (DMARDs - Disease Modifying Antirheumatic Drugs), je indicirano za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa (PSA) pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na prehodno zdravljenje z DMARD ali ga niso prenašali. Psoriazis, Zdravilo Otezla® je indicirano za zdravljenje zmerne do hude kronične psoriazis (PSOR) v plakah pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali, je pri njih kontraindicirano ali ne prenašajo drugih vrst sistemskega zdravljenja, vključno s ciklosporinom, metoteksatom ali psoralenom in ultravijolično svetlobo A (PUVA). Behčetova bolezen, Zdravilo Otezla® je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z razjedami v ustih, povezanimi z Behčetovo boleznijo (BB), ki so kandidati za sistemsko zdravljenje. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje z zdravilom Otezla® morajo ustvari specialisti, ki imajo izkušnje v diagnostiki in zdravljenju psoriazis, psoriatičnega artritisa ali Behčetove bolezni. Priporočeni odmerek apremilasta je 30 mg peroralno dvakrat na dan, približno 12 ur narazen (jutraj in zvečer), brez omejitve glede hrane. Potreben je začetni titracijski načrt, kot je prikazan v preglednici 1 v nadaljevanju. Ponovno titriranje po začetnem titriranju ni potrebno.

Preglednica 1. Načrt titriranja odmerka

1. dan		2. dan		3. dan		4. dan		5. dan		6. dan in naprej	
jutraj	zvečer	jutraj	zvečer	jutraj	zvečer	jutraj	zvečer	jutraj	zvečer	jutraj	zvečer
10 mg		10 mg		10 mg		20 mg		20 mg		30 mg	

Če bolnik izpusti odmerek, mora čimprej vzeti naslednji odmerek. Če je takrat že skoraj čas za naslednji odmerek, naj ne vzame izpuščnega odmerka in naj ob rednem času vzame naslednji odmerek. Med ključnimi preskušnji so opazili največje izboljšanje v prvih 24 tednih zdravljenja PSA in PSOR, ter v prvih 12 tednih zdravljenja BB. Če bolnik po tem obdobju ne kaže znakov, da mu zdravljenje koristi, je treba ponovno premisliti o zdravljenju. Bolnikov odziv na zdravljenje je treba ocenjevati v rednih presledkih. **Starejši bolniki:** Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno. **Bolniki z okvaro ledvic:** Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manjši od 30 ml/min, ocenjen s Cockcroft-Gaultovo enačbo) je treba zmanjšati odmerek apremilasta na 30 mg enkrat dnevno. Za začetno titriranje odmerka v tej skupini se priporoča, da se apremilast titra samo jutraj, kot je navedeno v preglednici 1, večini odmerki pa naj se izpustijo. **Bolniki z okvaro jeter:** Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. **Pediatrska populacija:** Varnost in učinkovitost apremilasta pri otrocih, starih 0 do 17 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. **Način uporabe:** Zdravilo Otezla® je za peroralno uporabo. Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele, lahko se pri bolniku pojavi huda driska, navzea ali bruhanje. Če se pri bolniku pojavi huda driska, navzea ali bruhanje, bo morda potrebna prekinitev zdravljenja z apremilastom. **Psihiatrične motnje:** Bolnike in skrbnike je treba opozoriti, naj o morebitnem spremembi vedenja ali razpoloženju in morebitnih samomorilnih mislih obvestijo zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo. Če bolnik občutijo nove psihiatrske simptome oziroma se obstoječi poslabšajo, ali če se ugotovi, da imajo samomorilne misli ali so poskusili storiti samomor, se priporoča prekinitev zdravljenja z apremilastom. **Huda okvara ledvic:** Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba odmerek zdravila Otezla® zmanjšati na 30 mg enkrat na dan. **Bolniki s precejšno telesno maso:** Bolnike, ki imajo v začetku zdravljenja precejšno telesno maso, je treba v rednih presledkih kontrolirati glede njihove telesne mase. V primeru nerazložene in klinično pomembne izgube telesne mase mora te bolnike oceniti zdravnik, v poštev pride prekinitev zdravljenja. **Vsebnost laktoze:** Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odstopnostjo encima laktoze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **MEDESEBNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Sočasno dajanje močnega spodbujevalca encima CYP3A4 (npr. ritampicina, fenobarbitala, karbamazepina, fenitoina in Senjanzivele) z apremilastom ni priporočljivo. V kliničnih študijah so dajali apremilast sočasno s topikalno terapijo (vključno s kortikosteroidi, šamponom s premgomogim katranom in pripravki za lasišče s salicilno kislino) in s fototerapijo z UVB. Med ketokonazolom in apremilastom ter med apremilastom in peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ki vsebujejo etinilstradiol in norgestimat ni bilo klinično pomembnih interakcij. Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom ni bilo farmakokinetičnih interakcij med apremilastom in metoteksatom. **Apremilast lahko dajemo sočasno z močnim zaviralcem CYP3A4, na primer ketokonazolom, skupaj s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi ali sočasno z metoteksatom. PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** Zdravilo v rodni dobi: Preden se lahko uvede zdravljenje, je treba izključiti nosečnost. Zenske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo, da preprečijo morebitno nosečnost med zdravljenjem. **Nosečnost:** Apremilast je kontraindiciran med nosečnostjo. **Dojenje:** Iteganja za dojenega otroka ne moremo izključiti, zato se apremilast med dojenjem ne sme uporabljati. **NEZELNI UČINKI:** Zelo pogosti (> 1/10): okužba zgornjih dihal, glavobol, driska, navzea. **Pogosti (> 1/100 do < 1/10):** bronhitis, nazofaringitis, zmanjšan apetit, nespečnost, depresija, migrena, tenzijski glavobol, kašelj, bruhanje, dispneja, pogosto ztrebljanje, bolečina v zgornjem delu trebuha, gastroezofagealna refleksna bolezen, bolečina v hrbtu, utrujenost. **Občasni (< 1/1.000 do < 1/100):** preobčutljivost, samomorilne misli in vedenje, krvavitev v prebavilih, izpuščaji, urtikarija, zmanjšanje telesne mase. **Neznana pogostnosti:** angioedem. **NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA TER IZDAJE ZDRAVILA:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom - ReSpec. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Amgen Europe B.V., Minnerwaard 161, 4917 ZK Breda, Nizozemska. **Dodatna pojasnila lahko dobite v lokalni pisarni:** Amgen zdravila d.o.o., Ameriška ulica 2, SI1000 Ljubljana. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** April 2021. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJE:** Februar 2023. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

SVN-407-02223-80003

AMGEN Amgen zdravila d.o.o.
Ameriška ulica 2, Ljubljana, Slovenija

Otezla®
(apremilast) 30 mg tablete

METASTATSKI TUMORJI KOŽE

Svetlana Ponorac
Dermatološka klinika
UKC Ljubljana

Uvod

Metastatski tumorji kože so posledica širjenja malignega tumorja solidnega organa ali hematološke maligne bolezni. So redki, vendar je njihov pojav pomemben negativen prognostični dejavnik, ki lahko odločilno spremeni terapevtski načrt. V večini primerov se kožne metastaze pojavijo po diagnozi primarnega raka, lahko pa so tudi prvi znak bolezni ali relapsa domnevno pozdravljene maligne bolezni. Ker imajo zelo heterogeno klinično sliko, ki posnema številne benigne kožne spremembe, je njihova diagnoza pogosto zapoznela, zato je za pravočasno prepoznavo in zdravljenje zelo pomemben visok klinični sum.

Pojavijo se lahko zaradi neposrednega širjenja tumorja (npr. lokalne metastaze karcinoma dojke), limfatičnega (npr. in-transit metasaze melanoma) ali hematogenega razsoja (npr. metastaze renalnoceličnega karcinoma na skalpu). Možno pa je tudi iatrogeno širjenje oz. implantacija tumorskih celic ob kirurškem posegu.

Epidemiologija

Prevalenca kožnih metastaz pri tumorjih, lokaliziranih v notranjih organih, je relativno nizka in jo večina literature ocenjuje na 1-5%. V kožo lahko teoretično zasevajo vsi malignomi, vendar pa ima največjo tendenco k temu melanom, kjer lahko najdemo prisotnost kožnih zasevkov pri do 45% bolnikov. Sledita mu karcinom dojke ter karcinomi glave in vratu. Pri ženskah so kožne metastaze najpogosteje povezane z rakom dojke, pri moških pa s karcinomom pljuč. Manj pogoste so metastaze karcinoma kolona in melanoma, pri ženskah tudi karcinoma jajčnikov, pri moških pa ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu. Pri otrocih so kožne metastaze zelo redke (rabdomiosarkom, levkemije, nevroblastom).

Klinična slika

Klinična slika je zelo različna in lahko posnema pogostejše benigne kožne spremembe (npr. epidermoidno cisto, lipome, celulitis, piogeni granulom,...). Najpogosteje na koži opazimo čvrste, neboleče dermalne ali subkutane nodule, ki se pojavijo iznenada, rastejo in se širijo. Lahko pa se kažejo tudi v obliki različno velikih papul, plakov in tumorjev, ki pogosto ulcerirajo. Noduli so rožnato-eritematozno obarvani, vendar je barva kožnih sprememb lahko zelo različna: barve kože, rožnato-eritematozna, lividna in modrikasto-črnkasta ali rjavkasta. Metastatski proces lahko zajame in infiltrira tudi večjo površino kože, takrat klinična slika spominja na erizipel, dermatitis ali indurirane plake. Večinoma jih opazimo v telesni regiji, ki je v neposredni bližini primarnega tumorja. Nekateri tumorji imajo tendenco k metastaziranju v določeno telesno regijo, lahko pa zasevki oblikujejo tudi nenavaden vzorec - npr. zosteriformno distribucijo.

Metastatski karcinom dojke najpogosteje zajame kožo prsnega koša, redkeje skalpa, vratu, zgornjih udov, trebuha in hrbta. Klinična slika lahko posnema tudi erizipel (*carcinoma erysipeloides*) s pridruženimi teleangiektazijami (*carcinoma telangiectodes*) ali pa zajeti predel kože daje videz pomarančaste kože (»peau d'orange«), ki postane na otip trd in podoben naprsnemu oklepu (*carcinoma en cuirasse*). Na skalpu se metastatski karcinom dojke lahko kaže kot brazgotinska alopetična žarišča (*alopecia neoplastica*), ki posnemajo diskoidni lupus.

Na dojki lahko v predelu prsne bradavice in okolne kože opazimo tudi **Pagetovo bolezen oz. adenokarcinom dojke** (in situ ali invazivni). Pogosteje se pojavi pri ženskah med 50. in 60. letom in ga v zgodnjih fazah klinično zlahka zamenjamo za ekcem. Skoraj vedno gre za unilateralno žarišče v predelu prsne bradavice in areole, ki se kaže kot srbeč, eritematozen, ekcematoiden plak z luščenjem in vezikulacijo, ki se počasi širi, ulcerira, prekrije s krustami in luskami.

Podobne kožne spremembe lahko opazimo tudi na drugih lokacijah - **ekstramamarna Pagetova bolezen (EMPB)**, predvsem anogenitalno. Najpogosteje je EMPB povezana s primarnim kožnim intraepitelijskim adenokarcinomom (primarna EMPB), redkeje pa z drugimi visceralnimi karcinomi (urogenitalni, gastrointestinalni) - sekundarna EMPB.



Slika 1: Heterogena klinična slika kožnih zasevkov: infiltrirani, eritematozni plaki in noduli, tumorji in carcinoma erysipeloides.



Slika 2: Ekstramamarna Pagetova bolezen.

Kožne zasevke **tumorjev prebavil** najpogosteje najdemo v koži trebušne stene ali medenice. Značilne so metastaze vzdolž urachususa oz. v predelu popka (nodul sestre Mary Joseph).

Metastatski **karcinom pljuč** najpogosteje tvori kožne zasevke na prsnem košu, pa tudi na trebuhu in hrbtu. Redko se pojavijo na skalpu, vratu, obrazu, udih in medenici.

Karcinomi genitourinarnega trakta oblikujejo svoje zasevke najpogosteje v ingvinalni regiji, spodnji polovici trebuha in zgornjem delu stegen.

Renalnocelični karcinom v kožo redko zaseva, se pa najpogosteje kaže kot solitarni, hitro rastoč, eritematozen ali modrikasto-vijoličen nodul ali tumor, ki zlahka zakrvavi in ulcerira. Spominja lahko na hemangiom, piogeni granulom, bazalnocelični karcinom ali adneksalni tumor. Če so prisotne multiple lezije, se ga lahko zamenja s Kaposijevim sarkomom. Opazimo jih na koži skalpa in glave, prsnega koša, trebuha in postoperativne brazgotine.

Melanom zelo pogosto zaseva v kožo, predvsem lokoregionalno med mestom primarnega melanoma in regionalne bezgavčne lože. Satelitski in in-transit zasevki so znak širjenja melanoma preko regionalnih limfnih poti. Oddaljeni kožni zasevki so posledica hematogenega razsoja. Kožne metastaze melanoma so lahko nepigmentirane (rožnate, eritematozne) ali pigmentirane (lividno-modrikaste, rjavkaste, črnkaste), različnih velikosti in glede na plast kože, ki jo infiltrirajo (epidermis, dermis, subkutis), nodularne ali ploščate oblike. Posnemajo lahko benigne kožne tumorje, kot sta modri »blue nevus« in piogeni granulom, ali pa simulirajo primarni melanom v obliki rjavkasto, črnkasto, rožnate ali modrikaste melanocitne lezije.

Kožne **metastaze ploščatoceličnega karcinoma ustne votline** običajno ostanejo omejene na regijo glave in vratu.



Slika 3: Kožni zasevki melanoma.



Slika 4: Kožni zasevki ploščatoceličnega karcinoma kože.

Neoplastično levkocitno infiltracijo kože, ki se pojavi zaradi maligne hematološke bolezni (levkemije in limfomi), imenujemo **levkemija kože**. Najpogosteje se pojavlja pri bolnikih z akutno mieločno levkemijo in je znak ekstrapredularnega progressa bolezni. Občasno se pojavi tudi pri kronični mieloproliferativni bolezni ter akutni in kronični limfocitni levkemiji. Klinična slika kožnih sprememb je zelo različna: vidimo lahko lokalizirane ali generalizirane rdečkasto-rjavkaste, vijolično-sivkasto-modrikaste ali hemoragične papulonodule in plake. Redko lahko levkemijo diagnosticiramo tudi več mesecev pred pojavom hematološke bolezni (alevkemična levkemija kože).



Slika 3: Kožni zasevki melanoma.

Diagnoza

Za diagnozo je nujna biopsija kožnih sprememb in histopatološka preiskava, ki pokaže značilnosti, ki so podobne primarnemu karcinomu. Pri tem so nepogrešljive tudi imunohistokemične preiskave. Pri odkrivanju primarnega tumorja se opiramo na izvide omenjenih preiskav, vendar je včasih kljub temu povezavo težko dokazati in odkriti. Kožni zasevki so namreč histološko lahko slabše diferencirani, možni pa so tudi lažno pozitivni in lažno negativni izvidi, zato je potrebna natančna korelacija s kliničnimi informacijami. Pri tem sta nam v pomoč lahko tudi starost in spol bolnika ter regija kože, ki je prizadeta.

Zdravljenje in prognoza

Kožni zasevki so marker razširjene bolezni in večina bolnikov ima v tem času že maligno bolezen v napredovalem stadiju, kar vodi tudi v slabšo prognozo in višjo smrtnost teh bolnikov. Preživetje bolnikov je odvisno od vrste primarnega tumorja in se z razvojem sodobnih tarčnih metod zdravljenja v zadnjih letih tudi izboljšuje. Zdravljenje je odvisno od primarnega tumorja, zahteva multidisciplinarno obravnavo in je prilagojeno bolniku. V poštev prihaja lokalizirano zdravljenje kožnih zasevkov (kirurško zdravljenje, obsevanje), sistemsko zdravljenje (imunoterapija, tarčna zdravila, kemoterapija) in paliativna oskrba. Lokalizirano zdravljenje kožnih metastaz se izvaja predvsem z namenom simptomatskega, funkcionalnega, kozmetičnega in paliativnega zdravljenja.

Viri:

1. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Edinburg (United Kingdom): Elsevier; 2018.
2. Kansky A, Miljković J, Dolenc Voljč M. *Kožne in spolne bolezni*. 3.dopolnjena izd. Ljubljana; Združenje slovenskih dermatovenerologov, 2017. Poglavlje 31: Metastatski tumorji kože; str. 353-354
3. Helm, Thomas N. *Dermatologic Manifestations of Metastatic Carcinomas* [Internet]. Medscape.com. <https://emedicine.medscape.com/article/1101058-overview#a2>. Updated: Jul 07, 2022; cited March 31 2024.
4. Sabel MS, Weaver DL. *Paget disease of the breast (PDB)* [Internet]. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Accessed on March 31, 2024.)
5. Harold "Hal" Flowers R, Vittitow S. *Extramammary Paget Disease* [Internet]. Medscape.com. <https://emedicine.medscape.com/article/1100397-overview#a5>. Updated: Jul 21, 2021; cited March 31 2024.
6. Lorenzo-Rios D, Cruzval-O'Reilly E, Rabelo-Cartagena J. *Facial Cutaneous Metastasis in Renal Cell Carcinoma*. *Cureus*. 2020 Dec 15;12(12):e12093. doi: 10.7759/cureus.12093. PMID: 33354485; PMCID: PMC7744218.
7. Suchonwanit P, McMichael AJ. *Alopecia in Association with Malignancy: A Review*. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Dec;19(6):853-865. doi: 10.1007/s40257-018-0378-1. PMID: 30088232.
8. Chérif A, Chérif MY, Trépant AL, Meert AP, Ilzkovitz M. *Leukemia cutis revealing relapse of a chronic myeloid leukemia: A case report*. *Clin Case Rep*. 2024 Mar 27;12(4):e8672. doi: 10.1002/ccr3.8672. PMID: 38550737; PMCID: PMC10973095.

Zmagaj* & ZAŽIVI¹⁻⁷

Spremenite potek psoriatične bolezni⁴



¹V študijah VOYAGE-1 in VOYAGE-2 so bolnike spremljali dolgotrajno, v obdobju 5 let: pri zdravljenju psoriaze z zdravilom Tremfya[®] je vzdrževalo odziv PASI 90 84,1 % in 82,0 % bolnikov ter odziv PASI 100 52,7 % in 53,0 % bolnikov. Pri večini bolnikov psoriaza ni vplivala na kakovost življenja v dolgotrajnem, 5-letnem obdobju zdravljenja z zdravilom Tremfya[®] (oceno DLQI 0/1 je vzdrževalo več kot 70 % bolnikov v obeh študijah).⁷ V študijah ECLIPSE in GUIDE so pri zdravljenju z zdravilom Tremfya[®] opazili zmanjšanje števila vnetnih rezidenčnih spominskih celic T (TRM) in ohranjanje števila regulatornih celic T (Treg), kar lahko omogoča ponovno vzpostavitev „fiziološkega“ ravnovesja celic Treg/TRM.^{3,4}



Preverite, zakaj je zdravilo Tremfya prava izbira za vašega bolnika s psoriatično boleznijo.

Viri: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila TREMFYA[®]. 2. Mehta H, et al. J Invest Dermatol. 2021;141:1707–1718. 3. Angsana J, et al. Poster and oral presentation D3T01.1. EADV 2019. 4. Angsana J, et al. ISID 2023, Poster 587. ISID 2023. 5. Puig L, et al. Br J Dermatol. 2022;186(5):773–781. 6. Merola JF, et al. Poster 1432. EADV 2021. 7. Reich K, et al. Br J Dermatol. 2021;185(6):1146–1159.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ime zdravila: Tremfya 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Kakovostna in količinska sestava: En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg guselkumaba v 1 ml raztopine. Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbitol 80, saharoza, voda za injiciranje.

Indikacije: Zdravljenje zmerno do hude psoriaze s plaki pri odraslih, ki so primerni za sistemsko zdravljenje. Kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z MTX za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih, pri katerih odziv na predhodno zdravljenje z DMARD ni bil zadosten ali zdravljenja niso prenašali.

Odmerjanje in način uporabe: Zdravilo je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnika z izkušnjami z diagnostiko in zdravljenjem psoriaze in psoriatičnega artritisa. **Psoriaza s plakii:** Priporočeni odmerjek je 100 mg s subkutano injekcijo v tednih 0 in 4. Sledi vzdrževalno odmerjanje vsakih 8 tednov. Izogibati se je treba injiciranja na mestih, ki kažejo znake psoriaze. Pri bolnikih, pri katerih po 16 tednih zdravljenja ni odziva, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. **Psoriatični artritis:** Priporočeni odmerjek zdravila je 100 mg s subkutano injekcijo v tednih 0 in 4. Sledi vzdrževalno odmerjanje na vsakih 8 tednov. Pri bolnikih, pri katerih po klinični presoji obstaja veliko tveganje za okvaro sklepov, je mogoče razmisliti o odmerjanju 100 mg na vsake 4 tedne. Prilaganje odmerka pri starejših (starih 65 let ali več) ni potrebno. Podatki o uporabi zdravila pri starejših od 65 let so omejeni. Priporočil za odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni mogoče dati, ker zdravilo pri teh dveh skupinah niso preučevali. Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Kontraindikacije: Resna preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov; klinično pomembna, aktivna okužba (npr. aktivna tuberkuloza). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zdravilo lahko poveča tveganje za razvoj okužb. Bolnikom s katero koli klinično pomembno aktivno okužbo se zdravljenja ne sme uvesti, dokler okužba ne izzveni oziroma ni ustrezno pomembna. Pred začetkom zdravljenja z guselkumabom je treba bolnike pregledati in opraviti preiskave na prisotnost tuberkuloze. Bolnike, ki prejemaajo to zdravilo je treba med in po zaključku zdravljenja z guselkumabom spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze. Pri bolnikih z latentno ali aktivno tuberkulozo v anamnezi, ki nimajo dokumentiranega ustreznega poteka zdravljenja, je treba pred začetkom zdravljenja razmisliti o zdravljenju tuberkuloze. Pri zdravljenju z guselkumabom so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilakso. V nekaterih primerih, vključno z urtikarijo in dispnejo, je do resne preobčutljivostne reakcije prišlo več dni po zdravljenju. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje z guselkumabom prekiniti in bolniku uvesti ustrezno zdravljenje. Pri predpisovanju zdravila na vsake 4 tedne za psoriatični artritis je priporočljiva ocena jetrnih encimov ob začetku zdravljenja in nato v skladu z rutinsko obravnavo bolnika. V primeri zvišanja koncentracij ALT ali AST in suma na z zdravilom povzročeno okvaro jeter, je treba zdravljenje začasno prekiniti, dokler ta diagnoza ni izključena. Bolniki, ki prejemaajo to zdravilo, ne smejo sočasno prejeti živih cepiv. O odzivu na živa oziroma inaktivirana cepiva ni podatkov. Pred cepljenjem z živimi virusnimi ali bakterijskimi cepivi je treba zdravljenje z guselkumabom odložiti za najmanj 12 tednov po zadnjem odmerku in ga nato ponovno uvesti najmanj 2 tedna po cepljenju. Upoštevati je tre-

ba dodatne informacije in smernice o sočasni uporabi imunosupresivnih zdravil po cepljenju. **Interakcije:** Interakcije med guselkumabom in različnimi substrati CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP1A2) niso verjetne. Pri sočasnem odmerjanju guselkumaba in substratov CYP450 odmerka ni treba prilagajati. Varnost in učinkovitost zdravila Tremfya v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, niso ocenili. **Nosečnost, dojenje in plodnost:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 12 tednov po njem uporabljati učinkovite kontracepcijske metode. O uporabi guselkumaba pri nosečnicah ni podatkov. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravljenja bolje izogibati. Ni znano, ali se guselkumab izloča v materino mleko pri človeku. Odločiti se je treba, ali je potrebno prenehati z dojenjem ali pa se odreči zdravljenju z zdravilom Tremfya, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater. Vpliva guselkumaba na plodnost pri ljudeh niso ovrednotili. **Neželeni učinki:** okužbe dihal, gastroenteritis, okužbe z virusom Herpes simplex, dermatofitije, preobčutljivost, zvišane koncentracije aminotransferaz, zmanjšano število nevtrofilcev, anafilaksa, glavobol, diareja, urtikarija, izpuščaji, artralgija, reakcije na mestu injiciranja (svi NU so opisani v povzetku glavnih značilnosti zdravila). **Imetnik DžP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beere, Belgija, **Predstavnostvo imetnika DžP v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana **Način in režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Datum zadnje revizije besedila:** 15. julij 2022

Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

Johnson & Johnson

Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, tel.: 01 401 18 00, e-mail: JNJ-SI-info@its.jnj.com

Datum priprave: marec 2024 | CP-422786

Tremfya[®]
(guselkumab)



ZA BOLNIKE Z ZMERO
DO HUDO LUSKAVICO

Čisto Zadovoljstvo

Popolno očiščenje, ki trajno in je hitro vidno,
tudi na specifičnih predelih telesa¹⁻³

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Taltž 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 80 mg iksekizumaba v 1 ml. Iksekizumab je izdelan v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary) s tehnologijo rekombinantne DNA. **Terapevtske indikacije Psoriza s plaki** Zdravilo Taltž je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psorize s plaki pri odraslih, ki so primerni za sistemsko zdravljenje. **Psoriza s plaki pri pediatrični populaciji** Zdravilo Taltž je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psorize s plaki pri otrocih, starih 6 let in več, ki tehtajo vsaj 25 kg in mladostnikih, ki so primerni za sistemsko zdravljenje. **Psoriatični artritis** Zdravilo Taltž je samo ali v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z enim ali večimi imunomodulatornimi protirevmatičnimi zdravili (DMARD) ali pa takega zdravljenja ne prenašajo (glejte poglavje 5.1). **Aksialni spondiloartritis** Ankilozirajoči spondiloartritis (radiografski aksialni spondiloartritis) Zdravilo Taltž je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje. **Neradiografski aksialni spondiloartritis** Zdravilo Taltž je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim neradiografskim aksialnim spondiloartritisom z objektivnimi znaki vnetja, kot kaže zvišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali slikanje z magnetno resonanco (MRI), ki so se nezadostno odzvali na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID). **Odmerjanje in način uporabe** To zdravilo je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z diagnozo in zdravljenjem bolezni, za katere je zdravilo indicirano. **Odmerjanje** Psoriza s plaki pri odraslih Priporočeni odmerek je 160 mg s subkutano injiciranjem (dve injekciji po 80 mg) v tednu 0, ki mu sledi 80 mg (ena injekcija) v tednih 2, 4, 6, 8, 10 in 12, nato pa vzdrževalno odmerjanje 80 mg (ena injekcija) vsake 4 tedne (Q4W). **Psoriza s plaki pri pediatrični populaciji (starost 6 let in več)** Podatki o učinkovitosti in varnosti zdravila pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo. Podatki, ki so na voljo, ne podpirajo odmerjanja pri osebah s telesno maso, nižjo od 25 kg. Priporočeni odmerek, ki se daje s subkutanim injiciranjem, pri otrocih temelji na naslednjih kategorijah telesne mase: od 25 do 50 kg: priporočeni začetni odmerek (0. teden): 80 mg, priporočeni odmerek vsake 4 tedne (Q4W) po tem: 40 mg; več kot 50 kg: priporočeni začetni odmerek: 160 mg (dve injekciji po 80 mg) priporočeni odmerek vsake 4 tedne (Q4W) po tem: 80 mg. **Psoriatični artritis** Priporočeni odmerek je 160 mg dan s subkutano injiciranjem (dve injekciji po 80 mg) v tednu 0, ki mu sledi odmerek 80 mg (ena injekcija) vsake 4 tedne po tem. Za bolnike s psoriatičnim artritisom, ki imajo sočasno zmerno do hudo psorizo s plaki, je priporočeni režim odmerjanja enak kot za bolnike s psorizo s plaki. **Aksialni spondiloartritis (radiografski in neradiografski)** Priporočeni odmerek je 160 mg (dve injekciji po 80 mg) s subkutano injiciranjem v tednu 0, ki mu sledi 80 mg vsake 4 tedne. Za vse indikacije (psoriza s plaki pri odraslih in otrocih, psoriatični artritis, aksialni spondiloartritis) je treba pri bolnikih, ki se po 16 do 20 tednih niso odzvali na zdravljenje, razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z začetnim delnim odzivom se stanje ob nadaljevanju zdravljenja prek 20 tednov lahko izboljša. Starejši (≥ 65 let) Prilagajanje odmerkov ni potrebno. **Ledvična ali jetrna okvara** Zdravila Taltž v tej skupini bolnikov niso proučevali. Priporočil za njegovo odmerjanje ni mogoče dati. **Psoriza s plaki pri pediatrični populaciji** (s telesno maso, nižjo od 25 kg in mlajših od 6 let) **Smotne uporabe zdravila Taltž pri otrocih s telesno maso 25 kg in manj ter mlajših od 6 let, za zdravljenje zmerne do hude psorize s plaki, ni. Psoriatični artritis pri pediatrični populaciji** Varnost in učinkovitost zdravila Taltž pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 18 let, za zdravljenje psoriatičnega artritisa (kategorija juvenilnega idiopatskega artritisa), še nista bili dokazani. **Smotne uporabe zdravila Taltž pri otrocih, mlajših od 2 let, za indikacije psoriatičnega artritisa ni. Način uporabe** Subkutana uporaba Zdravilo Taltž je namenjeno za subkutano injiciranje. **Kontraindikacije** Resna preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Klinično pomembne aktivne okužbe (npr. aktivna tuberkuloza). **Posobna opozorila in previdnostni ukrepi** Sledljivost Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. **Okužbe** Zdravljenje z zdravilom Taltž je povezano s povečano stopnjo okužb, kot so okužbe zgornjih dihalnih poti, oralna kandidaza, konjunktivitis in glivične okužbe kože. Zdravilo Taltž je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi kroničnimi okužbami ali anamnezo ponavljajočih se okužb uporabljati previdno. Zdravila Taltž se ne sme dajati bolnikom z aktivno tuberkulozo. Pri bolnikih z latentno tuberkulozo je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Taltž razmisliti o zdravljenju proti tuberkulozi. **Preobčutljivost** Poročali so o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z nekaj primeri anafilaksije, angioedema, urtikarije in, redko, resnih zapletov (10–14 dni po injiciranju) preobčutljivostnih reakcij, ki so vključevale široko razširjeno urtikarijo, dispnejo in visoke titre protiteles. **Vnetna črvena bolezen** (vključno s Grohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom) Pri iksekizumabu so poročali o novih primerih ali poslabšanih vnetne črvene bolezni. Iksekizumab ni priporodljiv pri bolnikih z vnetno črveno boleznijo. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi vnetne črvene bolezni ali poslabšanje obstoječe vnetne črvene bolezni, je treba iksekizumab ustaviti in uvesti ustrezno zdravljenje. **Cepivenja** Zdravila Taltž se ne sme uporabljati skupaj z živimi cepivi. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** V populacijskih farmakokinetičnih analizah seštevno dajanje peroralnih kortikosteroidov, NSAID, sulfasalazina ali metotreksata ni vplivalo na očistek iksekizumaba. **Rezultati študije o medsebojnem delovanju pri bolnikih z zmerno do hudo psorizo so pokazali, da 12 tednov dajanja iksekizumaba skupaj z drugimi učinkovinami, ki se presnavljajo prek CYP3A4 (tj. midazolam), CYP2C9 (tj. varfarin), CYP2C19 (tj. omeprazol), CYP1A2 (tj. kofein) ali CYP2D6 (tj. deksametorfan), nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko teh učinkovin. **Neželene učinki** Neželene učinki zdravila, o katerih so najpogosteje poročali, so bili reakcije na mestu injiciranja (15,5 %) in okužbe zgornjih dihalnih poti (16,4 %) (najpogosteje nazofaringitis). Zelo pogosti: okužbe zgornjih dihalnih poti, reakcije na mestu injiciranja**

Pogosti: glivične okužbe kože, herpes simpleks (mukokutani), orofaringealna bolečina, navzea Občasni: gripa, rinitis, oralna kandidaza, konjunktivitis, celulitis, nevroprenja, trombotična pnenja, angioedem, vnetna črvena bolezen, urtikarija, izpuščaji, ekcem Redki: anafilaksija, kandidoza pozirikalna

Imelnic dovoljenja za promet z zdravilom Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 25. april 2016 Datum zadnje revizije besedila 12.1.2023 Samo za strokovno javnost. Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

- Blauvelt A, Lebwohl MG, Mabuchi T, et al. Long-term efficacy and safety of iksekizumab: a 5-year analysis of the UNCOVER-3 randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85:360-368.
- Guenther L, Potts Bleakman A, Weisman J, et al. Iksekizumab results in persistent clinical improvement in moderate-to-severe genital psoriasis during a 52 week, randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trial. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:adv00006.
- Data on file [ms_it_pasiresp_ex_mit_it_co_sas]. Eli Lilly and Company; 2020.

PARANEOPLASTIČNI POJAVI NA KOŽI

Vid Bajuk
Dermatovenerološka klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana,

Uvod:

Praktično vsaka kožna bolezen je lahko odraz tumorja. V nadaljevanju bomo predstavili nekatere, bolj ali manj specifične dermatoze, ki se pogosteje pojavljajo v povezavi s tumorji. Predstavili bomo epidemiologijo, klinično sliko, posebnosti, diferencialno diagnozo in tumorje s katerimi se določena paraneoplastična kožna bolezen pogosteje povezuje, glede na dostopne podatke v literaturi. Kožni simptomi navadno izzvenijo oz. se zmanjšajo po zdravljenju tumorja. Nekateri znaki na koži lahko predstavljajo tudi metastaze tumorjev, o katerih bo govora v drugem poglavju.

Paraneoplastični pemfigus

Epidemiologija: do leta 2010 opisanih 450 primerov.

Klinična slika: boleče razjede sluznic, srbeče papule, plaki, vezikule, bule in erozije na koži.

Diferencialne diagnoze: pemfigus vulgaris, pemfigoidi (brazgotinski, bulozni), reakcije na zdravila, epidermolysis bullosa (acquisita), erythema exudativum multiforme, lichen planus, Stevens Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza.

Posebnosti: protitelesa – hkrati so prisotna številna: envoplakin, periplakin, dezmgolein 1 in 3, dezmpoplakin, plektin, dezmkolin 1, 2 in 3, A2ML1, epiplakin, BP 230 in 180 in laminin 332.

Tumorji: hematološke malignosti, karcinomi, sarkomi lahko tudi benigne neoplazme (npr. timom, Castelmanova bolezen).



Slika 1. Primer pemfigusa a) na sluznicah b) na koži trupa (vir fotografij: osebni arhiv avtorja).

Nekrolitični migratorni eritem

Epidemiologija: izjemno redki.

Klinična slika: predelkicija za peri-genitalno in peri-analno regijo, zadnjico, dimlje in goleni. Sprva nastajajo pordela področja, ki erodirajo, se širijo navzven, so nato krita s krusto in na teh področjih ostajajo rezidualne hiperpigmentacije. Bolniki navajajo pekoč občutek v ustih, jezik je gladek.

Diferencialne diagnoze: „psevdoglukagonomski sindromi“- ob jetrni cirozi, hepatoceličnem karcinomu, kronični vnetni črevesni bolezni, celiakiji, cistični fibrozi; prehranska pomanjkanja cinka, aminokislin, esencialnih maščobnih kislin; tumorji, ki izločajo insulinu podobnega rastnega faktorja, pljučni rak.

Posebnosti: pridružena stanja - diabetes mellitus, izguba telesne teže, diareja, nevrološki in psihiatrični simptomi, venske tromboze, anemija, nizek nivo aminokislin.

Tumorji: glukagonom pankreasa (incidenca 0,01-0,1/100.000).



Slika 2. Primer nekrolitičnega migratornega eritema (vir fotografije: arhiv fotografij za učbenik Kožne in spolne bolezni).

Erythema gyratum repens

Epidemiologija: izjemno redko.

Klinična slika: izgled »letnic in branik« – koncentrični eritematozni obroči, ki se širijo navzven do 1 cm na dan, so močno srbeči, lahko je pridruženo luščenje za vodilnim robom.

Diferencialne diagnoze: tinea imbricata (T. concentricum), pemfigus foliaceus, erythema annulare centrifugum, subakutni kožni lupus eritematozus, nekrolitični migratorni eritem, erythema migrans.

Posebnosti: v 80% je etiologija maligno obolenje, v preostanku predstavljajo vzrok mikobakterijske okužbe, sistemske-vezivne tkivne bolezni, nosečnost.

Tumorji: pljuča, dojka, požiralnik, želodec...

Acanthosis nigricans

Epidemiologija: prevalenca v ameriški populaciji otrok 7,1%, delež narašča z večjo telesno težo (psevdoacanthosis nigricans). Maligna etiologija je redka – pojavi se pri 2/12000 bolnikov z rakom.

Klinična slika: temni plaki (lahko „žametnega“ videza) s predelkicijo za vrat, pazduhe in dimlje. Lezije se lahko pojavijo tudi na sluznicah.

Diferencialne diagnoze: intertriginozna granularna parakeratoza, konfluentna in retikulirana papilomatoza, Dowling Degos.

Posebnosti: pogosto benigna etiologija (npr. insulinska rezistenca, sladkorna bolezen) - psevdoacanthosis nigricans.

Ob maligni etiologiji se efflorescence lahko pojavijo pred pojavom tumorja. Maligna etiologija je bolj verjetna ob pojavu pri bolnikih srednjih let, ki niso debeli, se lezije pojavijo nenadoma in so pogostejše in obširnejše prisotne tudi na sluznicah.

Tumorji: adenokarcinomi gastrointestinalnega trakta, še posebej želodca.



Slika 3. Primer acanthosis nigricans (vir fotografije: arhiv fotografij za učbenik Kožne in spolne bolezni).

Acanthosis palmaris („vampaste dlani“)

Epidemiologija: v 90% gre za paraneoplastično dermatozo.

Klinična slika: koža na dlaneh je „žametnega“ videza, infiltrirana, izgleda črevesnih resic. Diferencialne diagnoze: acanthosis palmaris v povezavi z buloznim pemfigoidom, luskavico ali eksfoliativnim dermatitisom.

Posebnosti: lahko se pojavi sočasno z acanthosis nigricans (ponavadi pri karcinomu pljuč). Tumorji: karcinom želodca, pljuč, redkeje tumorji glave in vratu ter genito-urinarnega trakta.

Znak Leser-Trélat

Klinična slika: eruptivni pojav številnih seboroičnih keratoz, še posebej zaskrbljujoč v mlajši populaciji (manj kot 30 let). Pruritus pridružen pri polovici bolnikov.

Diferencialne diagnoze: multiple seboroične keratoze, eruptivne seboroične keratoze (eritrodermija, nosečnost, virus humane imunске pomanjkljivosti, po transplantaciji organa).

Posebnosti: pogosto sočasen pojav z acanthosis nigricans (35%).

Tumorji: adenokarcinomi gastrointestinalnega trakta, ploščatocelični karcinomi, limfom, levkemija.



Slika 4. Številne seboroične keratoze ob ugotovljeni metastazi melanoma – origo ignota, z zelenimi puščicami označene seboroične keratoze, z rdečo puščico označen atipična melanocitna lezija – histopatološko ni šlo za primarni melanom (vir fotografije: osebni arhiv avtorja).

Hypertrichosis lanuginosa acquisita

Epidemiologija: do leta 2007 v literaturi opisanih le 57 primerov, prevladujejo moški.

Klinična slika: hitra rast dolgih, tankih, nepigmentiranih dlak lanugo-tipa, ki se pojavijo v odrasli dobi v bližini obrvi, čela, nosu in ušes. Lahko prizadane tudi trup, aksile in ude.

Diferencialne diagnoze: lanugo dlake in nemaligni vzroki – ob anoreksiji, hipertirozi, virusu humane imunске pomanjkljivosti, zdravljenju z ciklosporinom, spironolaktinom, kortikosteroidi.

Posebnosti: dlake tipa lanugo so normalno prisotne pri plodu od konca 1. tromesečja nosečnosti do rojstva (ponavadi v večini že pred rojstvom odpadejo).

Tumorji: pljuča, dojke, maternice, kolorektalni, limfomi, mehur.

Acrokeratosis neoplastica (sindrom Bazex)

Epidemiologija: izjemno redko. Pogosteje pri kavkazijskih moških po 40 letu (vrh okoli 70. leta).

Klinična slika: luščeča dermatoza prstov rok in nog s prizadetostjo nohtov, bolečo paronihijo, luščečimi plaki na uhljih, licih in nosu, difuzna hiperkeratoza dlani in stopal, keratoderma (medene obloge), kasneje lahko bolezen prizadane trup, okončine in skalp. Pri nekaterih je prisoten pruritus.

Diferencialne diagnoze: luskavica, lichen planus, alergijski kontaktni dermatitis, lupus.

Tumorji: skvamozno-celični karcinom zgornjih prebavil ali dihal.

Karcinoidni sindrom

Epidemiologija: incidenca 1-2/100.000. Pogosti pri bolnikih z multiplo endokrino neoplazijo tipa 1 in Peutz-Jeghers sindromu.

Klinična slika: zardevanje obraza, vratu, prsi, epigastričnega področja, ki traja nekaj minut do ur. Pridružen je lahko edem. V kasnejših stadijih teleangiektazije in pletora. Ob napadih imajo diarejo, obstrukcijo dihalnih poti.

Diferencialne diagnoze: mastocitoza, angioedem, urtikarija, anafilaksija, rosacea.

Posebnosti: karcinoidna kriza – zardevanje, hipotenzija, aritmije/tahikardija, bronhospazem in/ali hipertermija.

Tumorji: nevroendokrini tumorji, ki izločajo bioaktivne amine (serotonin, histamin, kallikrein, prostaglandini, tahikinini) - črevesje, trebušna slinavka, pljuča, ledvice, jajčniki, testisi.

Sindrom ektopičnega ACTH

Klinična slika: hiperpigmentacije kože in znaki Cushinovega sindroma - „bivolja guba“, facies lunata, osteopenija/-poroza, utrujenost, mišična šibkost, arterijska hipertenzija, diabetes mellitus, anksioznost, depresija – na koži: purpura, stije, teleangiektazije na licih, koža nagnjena k poškodbam in upočasnjeno celjenje, akne, hirsutizem, androgena plešavost.

Diferencialne diagnoze: drugi vzroki za Cushingov sindrom (sekundarna hiperplazija nadledvičnic zaradi prekomernega nastajanja ACTH v hipofizi, tumorji, ki izločajo glukokortikoide v krvni obtok, zdravljenje z glukokortikoidi).

Tumorji: tumorji, ki proizvajajo ACTH (drobnocelični pljučni karcinom, karcinoidi).

AESOP sindrom (Adenopathy and an Extensive Skin patch Overlying a Plasmacytoma)

Klinična slika: počasi rastoče rdeče ali rjave lise (klasična oblika) ali plaki (morphei podobna oblika) nad kostjo prizadeto s plazmocitomom. Tipična mesta: nad rebri, sternalno, na skalpu. Čez nekaj mesecev se v 75% primerov razvije limfadenopatija.

Diferencialne diagnoze: figurirani eritemi, erythema ab igne, erizipel.

Posebnosti: Verjetno pogosto spregledana kožna manifestacija. Histopatološka preiskava lahko razkrije proliferacijo kapilar v dermisu.

Tumorji: plazmocitom.

POEMS sindrom (Polinevropatija, Organomegalija, Endokrinopatija, Monoklonska gamopatija, Skin)

Epidemiologija: opisanih nekaj sto primerov, redko prepoznan.

Klinična slika: Periferna nevropatija, zmanjšana sensorika, povečane vranica, jetra, bezgavke, hipogonadizem (moški: impotenca, ginekomastija; ženske: amenoreja), hipotiroza, hipoparatiroidizem, hiperprolaktinemija, glukozna intoleranca, monoklonska gamopatija.

Koža: hiperpigmentacije, skleroderma, hipertrichoza, lahko tudi: lokalizirana hiperhidroza, eruptivni glomeruloidni hemangiomi na trupu in distalnem delu udov, zardevanje, Terryevi nohti (bel proksimalen in eritematozen distalen del), Raynaudov fenomen, obrazna lipoatrofija, kalcifilaksija.

Tumorji: malignom plazmatk.

Pityriasis rotunda

Epidemiologija: tip I se pojavlja pri bolnikih afriških in orientalskih korenin, starejših od 60 let in je zelo pogosto povezan z tumorji. Tip II se pojavlja pri mlajših od 40 let pri več članih iste družine in se ne povezuje s tumorji.

Klinična slika: lise premera 5 mm do 20 cm, ki so okrogle oblike, ostro omejene od okolne kože in se ihtiozno luščijo, so rožnate do svetlo rjave barve, ponavadi je prisotnih več lezij (4-80), predelikijska mesta so zadnjica, stegna, trebuh, trup in okončine.

Diferencialne diagnoze: tip II pityriasis rotunda, pityriasis rotunda povezana z boleznijo jeter, tuberkulozo, srčno boleznijo, pljučno boleznijo, kronično ledvično boleznijo, prehranskimi motnjami.

Tumorji: jetra in želodec, redkeje hematološke malignosti, ploščatocelični karcinomi.

Kronični pruritus paraneoplastične etiologije

Epidemiologija: pogostejši pri starejših, prevalenca kroničnega pruritusa v splošni populaciji ocenjena na 10-15%, paraneoplastični občutno redkejši, pogost pri bolnikih s hematološkimi obolenji – levkemije, policitemija vera – pri 15-50 % bolnikov.

Klinična slika: srbež, ki traja več kot 6 tednov. Ekskoriacije, brez vnetnih sprememb na koži. Diferencialne diagnoze: pruritus ob holestazi, pruritus ob endokrinoloških obolenjih, xerozi kože, dermatoloških boleznih...

Tumorji: limfomi, levkemije, želodec, pljuča, larinks, insulinom.



Slika 5. Kronični pruritus v prehodu v prurigo nodularis (vir fotografije: osebni arhiv avtorja).

Kronična urtikarija paraneoplastične etiologije

Epidemiologija: pojavnost pri približno 1 % populacije, paraneoplastična etiologija je redka.

Klinična slika: urtike, ki se pojavljajo vsaj 2 dni v tednu vsaj 6 tednov.

Diferencialne diagnoze: idiopatska kronična urtikarija, s fizikalnimi dejavniki sprožena kronična urtikarija, akutna urtikarija, urtikarijski vaskulitis.

Tumorji: dojke, pljuča, neuroendokrini, kolorektalni, prostata, kronična limfocitna levkemija.



Slika 6. Urtikarija (vir fotografije: osebni arhiv avtorja).

Še nekatere kožne bolezni, ki so lahko povezane s tumorji

- Dermatomiozitis odrasle dobe (karcinom jajčnikov, kolona, rektuma, pankreasa, ne-Hodgkinov limfom...).
- Brazgotinski pemfigoid z anti-epiligrinskimi protitelesi (1/3 bolnikov – najpogosteje adenokarcinom).
- Nevrofilne dermatoze – npr. Sweet sindrom in pioderma gangrenosum (najpogosteje bulozna oblika) – 10-20%, pretežno hematološke malignosti.
- Pridobljen angioedem zaradi disfunkcije zaviralca C1 esteraze (najpogosteje B celične neoplazme – limfomi in monoklonske gamopatije).
- Pridobljena ihtioza (limfomi).
- Primarna sistemska amiloidoza (monoklonske gamopatije, multipli mielom)
- Krioglobulinemija tipa 1 (monoklonske gamopatije).
- Vaskulitisi (drobnožilni (le redko paraneoplastičen – 1%), poliarteritis nodosa, erythema elevatum in diutinum – hematološke neoplazme).
- Wellsov sindrom = eozinofilni celulitis (lahko v povezavi s hematološkimi neoplazmami)
- Mycosis fungoides (pogostejše pridružene sekundarne neoplazme).
- Porfirija cutanea tarda (povezava s hepatitisom C in hepatocelularnim karcinomom).
- Schnitzlerjev sindrom (monoklonska gamopatija, pri približno 15% bolnikov se razvije maligno obolenje).
- Skleromiksedem (multipli mielom pri manj kot 10% bolnikov).
- Juvenilni xantogranulomi v povezavi z nevrobromatozo tipa 1 (juvenilna mielomonocitna levkemija).
- Multicentrična retikulohistiocitoza (pri 25% odraslih bolnikov pride do nastanka tumorja).



Slika 7. Primer pridobljene ihtioze (vir fotografije: arhiv fotografij za učbenik Kožne in spolne bolezni)



Slika 8. Vaskulitis srednjih žil (vir fotografije: osebni arhiv avtorja)



Slika 9 a in b. Eozinofilni celulitis (vir fotografij: osebni arhiv avtorja)

Zaključek:

S paraneoplastičnimi pojavi na koži se v praksi redko srečamo, vendar zahtevajo dobro (pre)poznavanje, saj lahko zakasnela diagnoza vzročnega tumorja bistveno poslabša bolnikovo prognozo.

Priporočena literatura:

1. Kansky A, Miljković J, Dolenc-Voljč M. Kožne in spolne bolezni. 3., dopolnjena izd. Maribor; Ljubljana: Medicinska fakulteta; Medicinska fakulteta; Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2017.
2. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology. 4th Edition. Philadelphia; Elsevier; 2018.
3. Dermnet spletne strani, dostopano 10 marec 2024, < <https://dermnetnz.org/topics> >
4. Medscape spletne strani, dostopano 10 marec 2024, < <https://emedicine.medscape.com> >

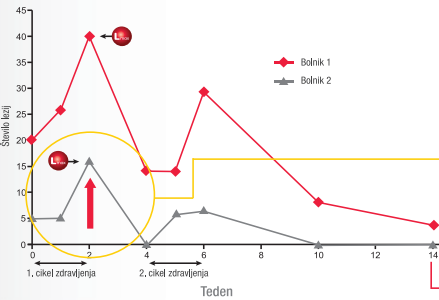
Zdravilo Zyclara 3,75 % krema (imikvimod)

je indicirano za lokalno zdravljenje aktiničnih keratoz (AK) na celotnem obrazu ali na neporaščenem lasišču.* Uporaba zdravila Zyclara omogoča odkrivanje subkliničnih in zdravljenje kliničnih lezij.^{1,2}

*Zdravilo Zyclara je indicirano za lokalno zdravljenje klinično značilnih, nehiperkeratoznih, nehipertrofičnih, vidnih ali otipljivih aktiničnih keratoz (AK) na celotnem obrazu ali na neporaščenem lasišču pri odraslih z normalno delujočim imunskim sistemom, kadar so drugi načini lokalnega zdravljenja kontraindicirani ali manj primerni.¹

Subklinične AK lezije lahko povečajo tveganje za razvoj iSCC. Možnost napredovanja v iSCC se poveča z večjim številom AK lezij.² Med zdravljenjem AK lezij z zdravilom Zyclara lahko postanejo vidne tudi subklinične AK lezije.^{1,2}

Zdravilo Zyclara lahko preko odkrivanja subkliničnih lezij** razkrije celotno breme bolezni in tveganje za napredovanje v iSCC.² (Slika 1)



Slika 1: Študiji primerov 2 bolnikov z nizkim in visokim izhodiščnim številom AK lezij, zdravljenih s 3,75 % imikvimodom v dveh 2-tedenskih ciklikih zdravljenja. **Povzeto po:** Stockfleth E.¹

Bolnik 2

- **Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Zyclara:**
5 AK → nizko tveganje za razvoj iSCC
- **Po 1. ciklu zdravljenja z zdravilom Zyclara:**
16 AK lezij → večje dejansko tveganje za razvoj iSCC

Pri obeh bolnikih je do konca spremljanja prišlo do $\geq 90\%$ zmanjšanja AK lezij glede na L_{max}^{2}

AK - aktinične keratoze, iSCC - invazivni skvamoznoocelčni karcinom, L_{max}^{2} - maksimalno število lezij med zdravljenjem (klinične in subklinične AK)

** Zato lahko med zdravljenjem z zdravilom Zyclara opazimo prehodno povečanje števila aktiničnih keratoz.¹

Reference:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Zyclara, december 2022.
2. Stockfleth E, L_{max}^{2} and imiquimod 3,75%: the new standard in AK management. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29 (Suppl.1):9-14.

Skrupozna povzetek glavnih značilnosti zdravila

Zyclara 3,75 % krema Sestava: Ena vsebina vsebuje 9,375 mg imikvimoda v 250 mg kreme (3,75 %). En gram kreme vsebuje 37,5 mg imikvimoda. **Indikacije:** Za lokalno zdravljenje klinično značilnih, nehiperkeratoznih, nehipertrofičnih, vidnih ali otipljivih aktiničnih keratoz (AK) na celotnem obrazu ali na neporaščenem lasišču pri odraslih z normalno delujočim imunskim sistemom, kadar so drugi načini lokalnega zdravljenja kontraindicirani ali manj primerni. **Odmerjanje:** Zdravilo Zyclara (za en nanos: do 2 vrčiči, 250 mg imikvimoda kreme) na vrčiču nanosamo enkrat na dan pred spanjem na kožo prizadetega predela v dveh dva tedna trajajočih ciklikih zdravljenja, med katerima je ovrednoteno obdobje premora brez zdravljenja. Če zdravnik ne odredi drugače, predela zdravljenja sta celoten obraz ali neporaščeno lasišče. Lokalne kožne reakcije na zdravljemem predelu so do neke mere pričakovane in so zaradi načina delovanja imikvimoda pogoste. Če reakcija na imikvimod kremo povzroči prekomerno nelagodje bolnika ali če pride do hude lokalne kožne reakcije, je treba zdravljenje za nekaj dni prekiniti. V nobenem primeru pa se posamznega dveh tedenskih ciklov zdravljenja ne sme preklopiti zaradi posebnih odmerkov ali obdobji prekinitve. **Opozorila in previdnostni ukrepi:** Zdravilo Zyclara je zdravilo, ki se uporablja za AK, ali pri sumu na malignost, je potrebno opraviti biopsijo, da se izloči primarna zdravljenje. Zaradi tveganja za večjo dovornost za sonne opekline se uporablja uporaba zaščitne sončne kreme, bolniki pa naj med zdravljenjem omejijo izpostavljanje naravnim ali sončni svetlobi oziroma se mu izogibajo. Zdravljenje preste kože je treba zaščititi pred sončno svetlobo. Uporaba imikvimoda ni priporočena vsa zdravljenja AK lezij z izrazito hiperkeratozo ali hipertrifijo, kot je na primer kožni rog. **Lokalne kožne reakcije:** Med zdravljenjem in do ozdravitve je prizadeta koža zelo večjoto vidno opazno drugačno od zdrave kože. Lokalne kožne reakcije so pogoste, vendar se njihova intenzivnost na zdravljenjem navadno zmanjša oziroma pa prekiniti zdravljenja z imikvimod kremo izboljša. **Sistemske reakcije:** Gripi podobni znaki in simptomi lahko spremljajo burne lokalne kožne reakcije. Kljublo zagemajo strujnost, navzo, zvišana telesna temperatura, mialgije, artralgije in mrazenje, ali se celo pojavijo pred njimi. V takih primerih je treba razmisli o prilagoditvi odmerka, bolnike z zmanjšano hematološko rezervo je treba spremljati pod skrbnim nadzorom izkušnega zdravnika. **Posebne populacije:** Bolniki z okvaro srca, jetra ali ledvic v klinične študije niso bili vključeni. Te bolnike je treba spremljati pod skrbnim nadzorom izkušnega zdravnika. **Uporaba pri bolnikih z oslabiljenim imunskim sistemom in vavi bolnikih z avtoimunskimi boleznimi:** Varnost in učinkovitost pri teh bolnikih nista bili ugotovljeni. Zato je treba imikvimod kremo uporabljati previdno. **Pomembne snovi:** Stearilalkohol in cetilalkohol lahko povzročita lokalne kožne reakcije. **Benigni ališkodni lahko povzročijo alergične reakcije in blago lokalno draženje.** **Mikoplazmatična okužitev (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216) lahko povzročita alergične reakcije blinika zapoznebo.** **Medosebno delovanje z drugimi zdravili in drugo obliko interakcij:** Študij medosebnega delovanja niso izvedli. To vključuje študije z imunopresivnimi zdravili. Interakcija s sistemskimi zdravili bi bila omogojena zaradi minimalne absorpcije imikvimod kreme skozi kožo. Imikvimod kremo je treba zaradi njenih imuno-simulativnih lastnosti previdno uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo imunopresivna zdravila. **Sočasnai uporabi zdravila Zyclara in drugih krem z imikvimodom na istem zdravljenem predelu se je treba izogibati.** **Neželeni učinki:** *Zelo pogosti:* eritem, koža, luščenje kože, kožni edem, kožne razjede, hipopigmentacija kože, eritem na mestu aplikacije, nastajanje krast na mestu aplikacije, luščenje na mestu aplikacije, suhost na mestu aplikacije, edem na mestu aplikacije, ravnje na mestu aplikacije, izcedek na mestu aplikacije. *Pogosti:* herpes simplex, limfadenopatija, anoreksija, zvišana vrednost glukoze v krvi, neadekvatna, glavobol, omotica, navzea, driska, bruhanje, dermatitis, migralja, artralgija, reakcija na mestu aplikacije, pruritus na mestu aplikacije, bolečina na mestu aplikacije, oteklina na mestu aplikacije, pekoč občutek na mestu aplikacije, draženje na mestu aplikacije, izpuščaji na mestu aplikacije, utrujenost, pike, grpi podobna bolezen, bolečina, bolečina v prsih. **Ostali neželeni učinki so navedeni v Povzetku glavnih značilnosti zdravila.** **Način in prežiti izdajanje zdravila:** Način in prežiti izdajanje zdravila: fl. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Viatrix Healthcare Limited, Damastov Colston Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irsko. **Datum zadnje revizije besedila:** 12/2022.

Za podrobnejše informacije o zdravilu glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Predpisovanje in izdajanje zdravila je le na recept. **SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST!** Celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila je na voljo na sedežu družbe Viatrix d.o.o., Dolenska c., 242c, 1000 Ljubljana.

Tel.: 01 2363 180,
E-pošta: viatrixris@viatrix.com,
Datum priprave gradiva: marec 2024,

ZYCL-2024-0011

ZAŠČITA KOŽE PRED ULTRAVIJOLIČNIM SEVANJEM

Ana Benedičič
Dermatovenerološki oddelek
Splošna bolnišnica Celje

Uvod

Ultravijolično (UV) sevanje z valovno dolžino v območju 100–400 nm je razmeroma majhen del širokega spektra elektromagnetnih sevanj, ki ga poleg vidne svetlobe in toplote oddaja Sonce, lahko pa tudi umetni viri (npr. solarij) oziroma nastajajo pri industrijskih postopkih (npr. pri obločnem varjenju). UV sevanje povzroča razvoj kožnega raka različnih vrst in ima za človeka tudi več drugih učinkov, ki so neželeni na koži (npr. imunosupresija, sončne opekline, sončna zagorelost in fotostaranje, razvoj pigmentnih znamenj, fototoksično in fotoalergijsko delovanje) in očeh (npr. razvoj fotokeratitisa, pterigija in kortikalne zamotnitve očesne leče – katarakte). V zadnjih letih so ob novih spoznanjih dodana tudi opozorila glede zaščite pred škodljivimi vplivi drugih spektrov sončnega sevanja.

V tem prispevku, ki je omejen na temeljna priporočila o zaščiti pred soncem, ki veljajo za splošno populacijo, ne navajam zaščite v poklicu, zaščite bolnikov s fotosenzitivnostjo, niti zaščite pred visoko energijskim delom vidnega spektra, zaščite pred infrardečim spektrom (toploto) sončnega sevanja, ampak le dosedanje vedenje o temeljih zaščite pred sončnim UV sevanjem v vsakdanjem življenju, iz katerega je zaščita pred soncem zgodovinsko izšla in še vedno temelji – torej zaščito v okviru primarne preventive malignih tumorjev kože, ki v vsakdanjem življenju pomeni zaščito pred delovanjem rakotvornega sončnega kratkovalovnega opeklinškega (angl. burning) UVB in dolgovalovnega starajočega (angl. aging) UVA sevanja.

Aktivacija tvorbe vitamina D iz 7-dehidroholesterola (7-DHH) v koži z UVB sevanjem je pozitivna za človekovo zdravje. Ker je mogoče vitamin D vnesti tudi s hrano in prehranskimi dopolnili, je stališče dermatologije, da ima zaradi rakotvornega delovanja UV sevanj prednost zaščita pred soncem pred izpostavljanjem soncu zaradi tvorbe vitamina D.

Opredeletev in vplivi na intenzivnost UV sevanj v okolju

UV sevanje sončnega izvora prehaja na meji kratkih valovnih dolžin citotoksičnega (angl. cytotoxic) UVC (100 oziroma 200–280 oziroma 290 nm) sevanja v ionizirajoče sevanje rentgenskih žarkov, na meji dolgovalovnega UVA (315 oziroma 320–400 nm) sevanja pa v vidno svetlobo. Med obema je opeklinško UVB (280 oziroma 290–315 oziroma 320 nm) sevanje. Meritve številnih bioloških učinkov kažejo, da je UVB sevanje okrog 103- do 104-krat bolj biološko učinkovito kot UVA, ki pa seže globlje v kožo (UVB sevanje se absorbira v vrhnjici in deloma v zgornji usnjici, UVA zaradi daljših valovnih dolžin dobro prodira v globino usnjice). Na podlagi bioloških učinkov ob opažanju razmeroma velikega eritemskega potenciala kratkih valovnih dolžin so UVA razdelili še na UVA II (320–340 nm) in UVA I (340–400 nm).

Zemeljsko površino doseže 90–99 % UVA in samo 1–10 % UVB sevanj. Sončno UVC sevanje se absorbira v (nepoškodovani) ozonski plasti v stratosferi in ne doseže površine Zemlje. Intenzivnost UV sevanj na zemeljski površini se spreminja zaradi različnih vplivov na absorpcijo in sipanje UV sevanj v zemeljski atmosferi. Ti vplivi imajo večji učinek na UVB kot UVA sevanje (Tabela 1).

Tabela 1. Povzetek pomembnejših dejavnikov, ki vplivajo na kakovost in količino ultravijoličnih sevanj (UVs) pri tleh, kjer delujejo na oči in kožo (povzeto po več virih).

Dejavnik	Učinek
Dnevni čas*	Urna variabilnost UVs, maksimum ob sončnem poldnevu. Okrog 20–30 % vseh UVs površi doseže med 11. in 13. uro, 75 % pa med 9. in 15. uro (po sončnem, ne lokalnem času). Veliki vpadni koti ob jutranjem svitu in večerni zarji povzročijo nesorazmerno oslabitev kratkovalovnih UVs, kar se izrazi v sončnem spektru z več UVA glede na UVB sevanje.
Letni čas*	Nagib Zemljine osi je vzrok najmočnejših sevanj v poletnih in najmanjših v zimskih mesecih. Veliki zenitni vpadni koti sevanj pozimi povzročijo neenakomerno slabljenje kratkovalovnih UVs, kar se v sončnem spektru izrazi s prevlado UVA sevanj v zimskih mesecih. Stopnja sezonskega variiranja je odvisna od zemljepisne širine; najmanjše je na ekvatorju.
Zemljepisna širina*	UVs na Zemljini površini se povečujejo z manjšanjem zemljepisne širine – največje sevanje in letna doza na površino sta izmerjena na ekvatorju.
Količina ozona v atmosferi	Zaščitna plast ozona (tj. triplet kisika) med 12 in 40 km visoko v ozračju vpije vse kratkovalovno UVC in večino UVB sevanj. S tanjšanjem ozonske plasti prehaja zlasti več UVB sevanj do zemeljske površine. Razporeditev ozona je odvisna poleg nadmorske višine tudi od zemljepisne širine (največ ga nastaja v stratosferi nad ekvatorjem, nato se razporedi z gibanjem zraka), zračnega pritiska (ozonska plast je tanjša v območjih visokega zračnega tlaka) in letnega časa. Ostro omejeno območje izrazitega upada ozona, imenovano tudi »ozonska luknja«, ki nastaja zaradi okrepljenega razpada ozona ob koncu zime in na začetku pomladi, opazujejo že od 1975 nad južnim zemeljskim polom od oktobra do novembra in se iz leta v leto po obsegu in obliki razlikuje. Manjši negativen trend v debelini ozonske plasti je opažen tudi v zmernih širinah severne poloble med marcem in aprilom – s polnjenjem »ozonske luknje« se redči ozon tudi v ostalem ozračju in stanjšanje ozonske plasti za 1 % pomeni 1,3-odstotno okrepitev sončnega UVs pri tleh. V zmernih zemljepisnih širinah severne poloble (tj. 35°N–60° N) je po podatkih WMO iz 2019 sedanji stratosferski ozon povprečno nižji za 3 %, na južni polobli (tj. 35°S–60°S) do 5 %, < 1 % pa je nižji v tropskih regijah.
Nadmorska višina	Pri višji nadmorski višini tanjša atmosfera absorbira manj UVs, zato se na vsakih 300 m nadmorske višine UVs okrepi za 4 %: pri 1 km višji nadmorski višini se UVs okrepi od 10 do 12 %, odvisno od valovne dolžine. Pri 300 nm je bila na vertikalnem kilometru izmerjena sprememba za 24 % v primerjavi z 9 % pri 360 nm. Spektralne razlike so posledica sipanja, absorpcije v ozonu in v aerosolih za ti različni valovni dolžini (npr. pri 300 nm sipanje 27 %, absorpcija v ozonu 57 % in absorpcija v aerosolih 16 %, pri 360 nm pa 54 %, 0 % in 46 %).
Odboj od površin	Albedo (tj. delež sevanj, ki odbit s površine doseže neko površino) različnih površin lahko povzroči znatne razlike UVs v okolju (npr. večina talnih površin ima albedo manjši od 10 %, sneg 30–80 % in pesek 15–30 %. Mirna vodna gladina odbija le malo (< 5 %) UVs, več pa (do 20 %), ko valovi.
Oblačnost in onesnaženje	Sipanje v oblakih oslabi UVs pri tleh z majhnimi spektralnimi razlikami. Slabljenje je nepredvidljivo in odvisno predvsem od pokritosti neba z oblaki, opačnosti in višine oblakov. Dodatno vplivajo tridimenzionalna razporeditev kondenzirane vode, topljene snovi v kondenzatu in drugi ujeti aerosoli oziroma kromatofore. Načeloma imajo razpršeni svetli oblaki le majhen vpliv na površinsko UVs, gosti in prekrivni oblaki pa UVs pri tleh lahko zmanjšajo za okrog 50 %. Aerosoli na UVs vplivajo bolj kot na vidno svetlobo in v močno onesnaženih predelih zmanjšajo UVs za 20 do 30 %.

*dejavniki, ki vplivajo na višino dviga sonca nad horizont; UVs = ultravijolična sevanja; UVA = ultravijolično A sevanje; UVB = ultravijolično B sevanje; UVC = ultravijolično C sevanje); WMO = World Meteorological Organization

Merili za primerjavo bioloških učinkov UV sevanja

Z namenom merjenja bioloških učinkov UV sevanj je bil razvit koncept »minimalne eritemske doze« (MED), ki določa prag za razvoj sončne opekline: 1 MED določa najmanjše UV sevanje, ki je zadostno za razvoj ostro omejene rdečine (eritem) 24 ur po izpostavitvi. MED se razlikuje med posamezniki od 100 J/m² do 1000 J/m², ker je odvisna od različnih dejavnikov, tudi volumna melaninske frakcije v vrhnjici (etnično različno in odvisno od zagorelosti) in debeline poroženelega sloja vrhnjice. Pri svetlopoltih in za sonce zelo občutljivih osebah 1 MED povzroči sevanje moči 200 J/m², možna pa je znatna razlika tudi znotraj posameznega foto tipa kože. Določanje rdečine oziroma MED je subjektivno in zato se razlikuje med več opazovalci, pri isti osebi pa je odvisno tudi od predhodnega izpostavljanja UV sevanju in zagorelosti kože. Za zmanjšanje teh razlik je bila predlagana »standardna eritemska doza« (SED), ki pomeni fiksno dozo eritemskega UV sevanja 100 J/m².

Priporočila Svetovne zdravstvene organizacije

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO, angl. World Health Organization, WHO) v okviru programa InterSun poleg merjenja tveganj zaradi izpostavljenosti UV sevanju in zapolnjevanju vrzeli o razumevanju vplivov UV sevanja spodbuja tudi preventivne ukrepe za zmanjšanje izpostavljenosti UV sevanju, npr. (1) zaščita prebivalstva, delavcev, turistov, uporabnikov solarijev in okolja pred rastočim sončnim UV sevanjem, (2) zaščita otrok in ustrezna vzgoja v šolah, ker so otroci bolj ranljivi od odraslih zaradi večje izpostavljenosti in velike občutljivosti, (3) obveščanje o moči UV sevanja z merjenjem in poročanjem UV indeksa (UVI) ter (4) na politiki za zagotavljanje sprememb v okolju, ki omogočajo ustrezno zaščito pred soncem. Ocenjujejo namreč, da je z ustrezno zaščito mogoče preprečiti štiri od petih primerov kožnega raka.

Stališča o zaščiti pred UV sevanji, sončenju in rabi solarijev

V 7. točki 4. izdaje Evropskega kodeksa proti raku iz leta 2015 so povzete temeljne aktivnosti, s katerimi posameznik pomaga pri preprečevanju raka zaradi delovanja UV sevanj: ***Izogni se preveč sonca, še posebej pri otrocih. Uporabljaljaj zaščito. Ne uporabljaj solarijev.*** Posredno v program preventive pred škodljivimi učinki UV sevanj lahko dodamo za zaposlene na prostem, ki so izpostavljeni sončnemu UV sevanju še 8. točko istega kodeksa: ***Na delovnem mestu se zaščiti pred rakotvornimi snovmi z upoštevanjem zdravstvenih in varnostnih ukrepov,*** ki glede na dokazano rakotvorno delovanje vseh delov UV sevanja in sončne svetlobe ter sevanj v solariju, zavezuje tako delodajalce kot tudi delavce k zagotavljanju in upoštevanju varnih pogojev za delo.

Mednarodna agencija za raziskave raka (angl. International Agency for Research on Cancer, IARC) je leta 2009 tudi solarije uvrstila v skupino 1 z dokazanim rakotvornim delovanjem pri človeku. Raba običajnih solarijev, ki oddajajo pretežno UVA sevanje, ne omogoča tvorbe vitamina D, v primeru sevanja UVB pa se pri preseženi 1 MED vzpostavi ravnotežje med

nastajanjem in razpadanjem vitamina D, zato je raba solarija z zdravstvenega stališča samo škodljiva in odsvetovana, v nekaterih okoljih že v celoti prepovedana, na splošno pa v skrbi za varovanje zdravja prebivalstva od konca preteklega stoletja vse bolj regulirana v smislu omejevanja in prepovedi dostopnosti za nekatere bolj občutljive skupine prebivalstva.

Republika Slovenija (RS) je 30. 11. 2009 s sprejetjem »Pravilnika o minimalnih sanitarno zdravstvenih pogojih za opravljanje dejavnosti higienske nege in drugih podobnih dejavnosti« uvedla le 1) tehnične zahteve solarijev (24. člen), 2) zahtevo ustreznih varovalnih očal (25. člen), 3) obveščanje o zdravstvenih tveganjih in omejitvah (26. člen) in 4) prepoved trditve o pozitivnih učinkih izpostavljanja UV sevanju v solarijih na zdravje ljudi (27. člen). Z navedenim pravilnikom Ministrstvo za zdravje RS zgolj odsvetuje uporabo solarija določenim skupinam uporabnikov (npr. mlajšim od 18 let, tistim, ki imajo kožo fototipa I in II, so v mladosti imeli večkrat sončne opekline, imajo dedno nagnjenost do kožnega raka, imajo predrakave ali rakave kožne tvorbe, uporabljajo kozmetiko ali zdravila, ki povečujejo občutljivost za UV sevanje, so isti dan že bili na soncu ali je od zadnjega sončenja minilo manj kot dva dni). Ostalim uporabnikom Ministrstvo za zdravje odsvetuje več kot deset obiskov solarija letno. Ob zavedanju, da je iskanje zagorelosti lahko znak odvisnosti, bi ob hitrem večanju incidence vseh vrst kožnega raka v Sloveniji pričakovali, da bo Ministrstvo za zdravje RS hitreje sledilo pozitivnim zgledom iz tujine in se odzvalo na več let stare pobude za zaostritev zakonodajne ureditve glede pogojev za rabo solarijev.

Kakšno zaščito pred UV sevanjem in kje potrebuje posameznik?

Rakotvornost in različni drugi škodljivi učinki na kožo in oči so potrjeni za vse dele UV sevanj. Cilj preventive je, da se posameznik v celoti izogne UV sevanjem iz umetnih virov. Naravnemu UV sevanju (zaradi večje absorpcije kratkovalovnih delov UV spektra v ozračju na zemeljski površini vsebuje pretežno UVA in povprečno le 5 % UVB spektra) se ni mogoče v celoti izogniti in to tudi ni cilj, ker so gibanje in aktivnosti na sončni svetlobi koristne in UVB sevanje potrebujemo v procesu tvorbe vitamina D v koži. Promocija zaščite pred soncem zato nima namena ljudem popolnoma preprečiti izpostavljanja soncu, ampak je cilj s pozitivno naravnanimi informacijami preprečiti prekomerno občasno in prekomerno kronično izpostavljanje, ki posamezniku povzroči škodo.

Izpostavljenost sončnemu UV sevanju je odvisna od moči UV sevanja in ravnanja posameznika, ki mu je izpostavljen. Iz raziskav meritev izpostavljenosti ocenjujejo, da izpostavljenost odraslih delavcev v poklicih, ki so vezani na delo v zaprtem okolju, doseže v enem letu okrog 200 SED, pretežno zaradi izpostavljanja ob koncu tedna poleti in v času dopusta. Navedene vrednosti so dosežene zlasti na področju zgornjih okončin ter glave. V odrasli dobi (v starosti 18–70 let) delavci v Združenem kraljestvu dobijo 30 % letne doze UV sevanja ob iskanju sonca v času dopusta, 40 % ob prostih dnevih in 20 % na delovne dni med aprilom in septembrom ter le 10 % v 6-mesečnem obdobju od oktobra do marca. Otroci dobijo okrog 300 SED letno, kar v grobi oceni pomeni do polnoletnosti eno tretjino celotne življenjske doze UV sevanja. Po drugi strani so procesi rakotvornosti nevarnejši v obdobju otroštva, ko se mora število vseh celic (vključno s kožo) z 0,3 bilijona ob rojstvu povečati na okrog 6 bilijonov pri odraslem. Z delitvijo celic z UV mutiranimi geni v zgodnjem otroštvu se delež teh celic zelo poveča.

Za preprečevanje znakov fotostaranja do okrog 80. leta starosti so pri japonski populaciji (1 MED ustreza 20 mJ/cm²) izračunali največjo priporočeno letno dozo eritemskega UV sevanja 50 MED, kar v praksi glede na povprečno moč UVB sevanja v njihovem okolju pomeni dovoljeno nezaščiteno izpostavljanje v opoldanskem času na jasen dan, ko UVB sevanje doseže 60 % dnevne največje eritemske doze v štirih urah med 10. in 14. uro, poleti le 2,54 minute (oziroma 0,14 MED), pomladi in jeseni 5,8 minut in pozimi 12,7 minut (oziroma za odlog znakov fotostaranja do 60. leta starosti pri skupni letni dovoljeni dozi 66,7 MED dovoljeno nezaščiteno opoldansko izpostavljanje poleti 3,27 minut, pomladi in jeseni 6,6 minut in pozimi 16,3 minut). S pravilno zaščiteno kožo z varovalnim pripravkom z deklariranim sončnim zaščitnim faktorjem (SZF, angl. Sun protection factor, SPF) 50 se časi dovoljenega izpostavljanja teoretično 50-krat podaljšajo: tudi poleti na čas do 127 minut pri želenem odlogu znakov fotostaranja do 80. leta starosti (oziroma 163 minut pri odlogu fotostaranja do 60. leta starosti).

Če se izpostavljanja soncu ni mogoče izogniti, potrebujemo dolgoročno širokospektralno (tj. UVB in UVA), redno in pravilno zaščito vse kože in oči pred UV sevanjem vedno, ko se gibljemo na prostem v dnevnem času. To velja za suho okolje, kot tudi za plavanje, saj UV sevanje prehaja tudi v vodo vsaj do 3 m globoko. Za preprečevanje učinkov UVA sevanja je potrebna zaščita kože tudi pri izpostavljenosti skozi steklena okna prostorov in v večini avtomobilov. Večina vrst stekel blokira prehajanje UVB sevanja, medtem ko je prehajanje UVA sevanja odvisno od vrste, debeline in barve stekla. Le laminatna stekla (npr. sprednja vetrobranska, ne pa tudi ostala stekla v avtomobilih) blokirajo večino UVA sevanja. Debelina ima manjši vpliv na prehodnost UVA kot barva stekel – najbolj zaščitna so zelena in nato rumena stekla, modra pa nudijo najmanj zaščite. Da bi preprečili prehajanje UVA sevanj, ki so daljših valovnih dolžin od 380 nm, bi steklo moralo biti motno ali močno obarvano. Praktično popolno zaščito pred prehajanjem UV sevanj skozi okna pa omogočijo na stekla nalepljeni posebni UV blokirajoči filmi.

Kdaj in kdo potrebuje zaščito pred soncem?

Višje je sonce nad obzorjem, višji je nivo UV sevanja. Človek UV sevanja ne čuti. Zaradi nizke korelacije moči UV sevanja s temperaturo zunanega okolja, temperature ni mogoče uporabiti za zaznavanje nevarnosti. Zato je WHO v sodelovanju s partnerji v letu 1995 uvedla **UV indeks (UVI)** kot mednarodno sprejeto enotno mero za moč sončnih UV sevanj kot vodič prebivalstvu v organizaciji ustrezne zaščite pred soncem. UVI povezuje energijski tok sončnega UV sevanja z občutljivostjo kože – izraža obsevalno moč sonca v brezdimenzijskih enotah v razponu 0–16, pri čemer UVI = 1 ustreza 0,025 W/m² eritemskega sevanja pri povprečni občutljivosti bele kože. Ker se UVI računa na enak način povsod po svetu, vemo, da nas bo sonce ob vrednosti 10 enako hitro opeklo doma, kot tudi kjerkoli drugod po svetu. Najvišje vrednosti UVI so v tropskem pasu, v našem okolju pa najvišje poleti na jasen sončen dan brez večjega onesnaženja oziroma prašnosti ozračja ob 13. uri po poletnem času. Na podlagi meritev iz tujine Agencija Republike Slovenije za okolje v okviru biovremenskih napovedi objavlja največje pričakovane dnevne vrednosti UVI za nižinski in gorski del Slovenije.

Za oceno možne škode zaradi UV sevanja, ki mu je bil izpostavljen posameznik, pa je bistven produkt moči sevanja in časa izpostavljenosti: **UV indeks ura (UVH)**. Izhajajoč iz definicije,

UVI pomeni, da 1 UVH ustreza 90 J/m² eritemsko uravnoteženega UV sevanja.

V 2002 je WHO s partnerskimi organizacijami pripravila tudi praktični vodič za organizacijo stopnjevanja zaščite pred soncem glede na pet kategorij oziroma tri glavne skupine UVI v vrednostih od 0 do 11+ (Tabela 2). Pri vrednostih UVI 8 ali več je odsvetovano biti na prostem, pri vrednostih UVI 3–7 je svetovana zaščita vključno z iskanjem opoldanske sence. Pri UVI 1–2 zaščita pred soncem po navedenem priločniku iz 2002 ni potrebna, nekateri pa jo priporočajo tudi pri UVI 2 in 1, če gre za dlje časa izpostavljene zelo svetlopolte osebe (tj. fototip kože po Fitzpatricku I in II). UVI je bil razvit v Kanadi in je zato orientiran na prebivalstvo svetle polti, ki ga kožni rak najbolj ogroža. Ker temelji na akcijskem spektru za eritem na koži, je primarno napovednik okvar kože in manj okvar na očeh in imunskem sistemu. Tabela 2. Stopnjevanje zaščite pred soncem glede na moč ultravijoličnega (UV) sevanja, izraženo z UV indeksom (povzeto po Global Solar UV index: a practical guide, WHO 20

STOPNJA ULTRAVIJOLIČNEGA (UV) SEVANJA					
	NIZKA	ZMERNNA	VISOKA	ZELO VISOKA	EKSTREMNA
UV indeks	1 - 2	3 - 5	6 - 7	8 - 10	11+
STOPNJEVANJE ZAŠČITE PRED SONCEM po priporočilih WHO	ZAŠČITA NI POTREBNA* *izjema: zaščita svetovana ob dolgotrajnem izpostavljanju	ZAŠČITA POTREBNA Išči senco v opoldanskem delu dneva! Osebnna zaščita z oblačili, pokrivali in kemičnimi pripravki		EKSTREMNA ZAŠČITA Opoldne ostani v zaprtih prostorih! Išči senco! Osebnna zaščita je nujna!	

WHO = Svetovna zdravstvena organizacija, SZF = sončni zaščitni faktor, ki opredeljuje zaščito pred opeklimskim kratkovalovnim sončnim UVB sevanjem.

Ob predpostavki, da je čezmerno izpostavljanje soncu glavni in vsakdanjem življenju prisotni in spremenljivi dejavnik tveganja za vse vrste kožnega raka, **preventivni programi** dežel z veliko sončnimi dnevi spodbujajo omejitve časa, ki ga prebivalci preživijo na soncu. Poudarjajo, da ni razlike, ali gre za izpostavljanje v prostem času ali ob službenih oziroma vsakdanjih obveznostih. V povprečju se 80 % izpostavljanja soncu zgodi med številnimi kratkotrajnimi izpostavljanji brez namere za razvoj zagorelosti kože. Glede na znane povezave različnih vrst kožnega raka z različnimi vzorci izpostavljanja soncu (npr. občasno intenzivno izpostavljanje povezujejo z razvojem kožnega melanoma, dolgotrajno stalno pa z razvojem aktiničnih keratoz in ploščatoceličnega karcinoma) opozarjajo na potrebo stalnega zaščitnega vedenja in ne le zaščite v času počitnic. Z uporabo matematičnega modela so na osnovi epidemioloških podatkov izračunali, da bi redna pravilna uporaba zaščitnih sredstev s SZF 15 ali več v prvih 18 letih življenja zmanjšala življenjsko incidenco keratinocitnih vrst kožnega raka za 78 %, poleg drugih koristnih učinkov (manjše tveganje za nastanek sončnih opeklin, upočasnitev fotostaranja, zmanjšanje tveganja za kožni melanom). Zato priporočajo zgodnji začetek preventive: sprva pri starših z majhnimi otroki, nato pri otrocih samih.

Časovna omejitev izpostavljanja soncu je najpomembnejša v opoldanskem delu dneva, ko je sončno UVB in UVA sevanje najmočnejše. Okrog 60 % dnevnega opeklinkega UVB sevanja doseže zemeljsko površino v štirih urah okrog lokalnega poldneva, tj. med 10. in 14. uro (oziroma po poletnem času med 11. in 15. uro). WHO v programu zaščite pred soncem InterSun priporoča omejitve aktivnosti na prostem med 10. in 16. uro (oziroma po poletnem času med 11. do 17. uro).

Izpostavljenost UV sevanju v okolju ne pomeni neposredne osebne izpostavljenosti, ampak je ta odvisna od vedenja in pigmentacije posameznika. V iskanju ravnovesja med zaščito pred škodljivimi učinki in potrebnim kratkotrajnim izpostavljanjem zaradi koristnih učinkov UV sevanja, je bolj ali manj tvegano izpostavljanje posameznika odvisno od osebnih dejavnikov, zlasti fototipa kože. S stališča javnega zdravja je zaščita pred soncem najpomembnejša za najbolj ranljive skupine prebivalstva. Glede na dejstvo, da je več kot 90 % nemelanomskega (tj. keratinocitnega) kožnega raka pri ljudeh s fototipom kože I in II, so informacije o zaščitnih ukrepih glede na UVI usmerjene na svetlopolto prebivalstvo, ki ga sonce hitro opeče. Kljub temu, da je incidenca kožnega raka manjša pri prebivalcih temnejše polti, pa so tudi ti dovzetni za poškodbe z UV sevanjem, zlasti za poškodbe oči in imunskega sistema, zato tudi oni potrebujejo zaščito. Poleg bolnikov z zvečano občutljivostjo za sonce, posebno zaščito potrebujejo delavci na prostem in otroci zaradi daljšega časa izpostavljenosti, otroci pa tudi zaradi velike občutljivosti njihove kože.

Nadomestilo organizaciji zaščite pred soncem na osnovi poročil UVI je v »zelenem okolju« enostaven in razumljiv način sporočanja potrebe omejitve izpostavljanja soncu zaradi izpostavljenosti UVB sevanju z opazovanjem lastne sence (t. i. »pravilo sence«): »Kratka senca – išči senco; dolga senca – uživaj na soncu«, oziroma »Ko je senca telesa krajša od telesa, poišči (naredi) senco«. Pravilo sence ima tudi to prednost, da je, pod pogojem, da je senca vidna, uporabno ves čas (skozi vse leto) in povsod (ne glede na zemljepisno širino). Ko je posameznikova senca enaka višini telesa, je sonce po geometrijskih zakonitostih 45° nad obzorjem. Pričakovani UVI je tedaj okrog 4, torej v območju, ko je treba zagotavljati zaščito tudi po WHO priporočilih, ki sicer predvidevajo zaščitne ukrepe že pri UVI 3. Pravilo sence je sposobna razumeti in uporabiti velika večina otrok v starosti 10 let in pričakovano tudi starejši in odrasli.

TRIJE STEBRI OSEBNE ZAŠČITE PRED SONCEM

Smernice o osebni zaščiti pred soncem so usmerjene v potrebne ukrepe, ki z vsakodnevnim izvajanjem omogočijo, da se izognemo kroničnih od sonca povzročenih (tj. aktiničnih) okvar in zlasti fotostaranja ter kožnega raka. V zaščiti pred soncem so primerni različni ukrepi, pri izbiri pa je treba upoštevati občutljivost kože posameznika. Avstralski že od sredine 90. let »naravno zaščito« (tj. izogibanje sonca v opoldanskem delu dneva, raba oblačil in pokrival in iskanje sence ob aktivnostih na prostem) promovirajo kot najboljšo zaščito in rabo varovalnih pripravkov kot dopolnilo naravni zaščiti, ne kot nadomestilo zanjo. Tudi nemške smernice iz 2021 v soglasju strokovnjakov navajajo, naj bi bili preventivni ukrepi pred sončnim

UV sevanjem izvedeni v naslednjem vrstnem redu:

1) izogibanje izpostavljanja močnemu sončnemu sevanju; 2) zaščita z ustreznimi oblačili; 3) raba varovalnih pripravkov za zaščito pred soncem.

Kadar je potrebna zaščita pred soncem, naj bi vključevala vse možne načine (npr. oblačila, pokrivala, sončna očala in iskanje sence ter rabo varovalnih kemičnih pripravkov). Za uspešno preventivo kožnega raka je treba spodbujati izvajanje kombinirane zaščite s hkratno uporabo več različnih UV zaščitnih ukrepov. V vsakdanji praksi pa tak kombiniran pristop v zaščiti pred soncem še ni v navadi, ampak je pogosto t. i. »kompenzacijsko odločanje«, ko en način zaščite (npr. uporaba varovalnih pripravkov) nadomesti drugega (npr. zaščito z

oblačili), ob tem pa se raba varovalnih pripravkov izkorišča za podaljševanje časa na soncu, kar zveča tveganje za razvoj opeklin. »Kompenzacije«, ki jih razlagajo kot posledico nepovezanosti želja in ciljev posameznika, so lahko na dva načina: 1) ko se primeren odziv uporabi za kompenzacijo neprimerne (npr. občutek varnosti zaradi uporabe varovalnega pripravka povzroči podaljševanje tveganega izpostavljanja) in 2) ko en način primerne odzivanja prepreči vključevanje drugih načinov primerne odziva (npr. občutek varnosti ob zadrževanju v senci prepreči uporabo zaščite z oblačili in kemičnimi varovalnimi pripravki).

1 – Omejitev izpostavljanja UV sevanju

Najboljši način zaščite pred sončnim UV sevanjem je, da *ostanemo v zaprtem prostoru*, drugi najboljši, da v zunanjem okolju poiščemo senco, pri čemer pa moramo upoštevati, da je v senci za vidno svetlobo UV sevanje lahko močno, ker je prehajanje UV sevanja v senco odvisno od njenega izvora (npr. prehajanje skozi senčnik) in odbitih sevanj od okolja (npr. od peska). V senci, npr. pod drevesi, predstavlja difuzno, od okolja odbito UV sevanje v poletnem obdobju v sončnih subtropskih predelih celo do 60 % eritemskega UVB in 56 % UVA sevanja. Visok delež difuznega UV sevanja v senci za vidno svetlobo pa lahko pomeni ne le visoko izpostavljenost nezaščitene horizontalne površine telesa, ampak tudi enako veliko UV obremenjenost neposrednemu UV sevanju običajno manj izpostavljenih predelov, npr. nezaščitene oči in obraza. Primer ustvarjanja sence je lahko tudi uporaba senčnikov in ustvarjanje umetne sence s postavljanjem šotorov in streh (Slika 1).

Slika 1. Pravilo sence: *Ko senca telesa postane krajša od telesa, poiščem (ali naredim) senco: a, b) osebno senco za glavo lahko v nujni ustvarim tudi z dežnikom – senčnikom; c) umetna senca naj bo dovolj široka, da ni UV sevanja od strani zaradi odboja iz okolja; d) tradicionalna senca ribičev ob Cetini. Foto: Ana Benedičič*





Ljubljana kot približni center Slovenije leži na 46° severne zemljepisne širine. Glede na nagib zemeljske osi $23^\circ 26'$ se dvigne pri nas sonce 45° nad obzorje med marcem in septembrom, na začetku pomladi in ob koncu poletja sprva le za nekaj minut dnevno, najvišje pa je nad obzorjem 21. 6. (poletni obrat oziroma solsticij), ko doseže vrh pri približno 67° in vztraja tedaj nad 45° nad obzorjem več kot šest ur.

Ker so najvišje vrednosti UV sevanja dosežene v suhi in zelo topli zračni masi po celotni debelini spodnjih 20 do 25 km zraka in se višje plasti zraka segrevajo počasneje kot spodnje, najvišje vrednosti UV indeksa lahko pričakujemo julija in ne junija, ko je sonce najvišje. V Sloveniji po nižinah UVI vrh doseže pri 10, v gorah pri 11,5. Največji UVI ob vremenskih razmerah, ki dovoljujejo največjo možno prepustnost UV sevanja (tj. maksimum od maksimumov) v nižinah Slovenije ocenjujemo po mesecih, npr. za april: 7 (razlika med začetkom in koncem meseca je opazna); maj: 8,5; junij: 9,5; julij: 10,5; avgust: 9; september: 6,5 (razlika med začetkom in koncem meseca je opazna). Če govorimo o velikih vrednostih UVI (meja na UVI 3), smo ob največji možni prepustnosti ozračja za UV sevanje varen čas močno omejili na jutranje in pozno popoldanske ure, npr. v aprilu: do 11. in po 17., v maju: do 10. in po 17., v juniju: do 9.30 in po 17.30, v juliju: do 9.30 in po 17.30, v avgustu: do 10. in po 17. ter v septembru: do 11. in po 16. uri po poletnem času. Ob oblačnem vremenu je UVI ne glede na dan v letu lahko tudi ves dan manjši od 3 (osebna komunikacija z meteorologinjo, mag. Tanjo Cegnar).

Sončno sevanje močno in hitro lahko opeče že, kadar je sonce $35\text{--}40^\circ$ visoko nad obzorjem. Zato se zdijo dobrodošle mobilne aplikacije, ki na osnovi upoštevanja napovedi UVI za zasledovano področje in čas gibanja na prostem ter integriranja uporabnikovih podatkov, omogočajo posamezniku prilagojeno informacijo, nasvet o zaščiti in opozorila o nevarnosti, pa tudi oceno tvorbe vitamina D glede na napovedani UVI.

2 – Fizična zaščita pred soncem (osebna senca z oblačili, pokrivali in sončnimi očali)

Vedno se ni mogoče izogniti aktivnosti na prostem v opoldanskem času in pri UVI 3 *ali več mora po priporočilih WHO zaščita pred soncem vključevati vse možne načine zaščite, tudi zaščitna pokrivna oblačila, širokokrajna pokrivala in sončna očala, senco ter varovalne kemične pripravke*. Vse ukrepe je treba še posebej strogo upoštevati pri zelo visoki in ekstremni stopnji UVI.

Zaščita s pokrivnimi oblačili

Ustrezna oblačila in pokrivala imajo več prednosti pred uporabo kemičnih varovalnih pripravkov. Pod pogojem, da se uporabnik spomni in obleče ter pokrije glavo, oblačila in pokrivala omogočajo:

- *najbolj predvidljivo in zanesljivo zaščito*: dobra zaščitna obleka zniža UV sevanje na površini kože za vsaj 95 %. Pri uporabi zaščite z oblačili je enostavneje določiti zaščiteno (pokrito) površino telesa, zaščita je aktivna takoj in večinoma zagotavlja navedeno stopnjo zaščite, medtem ko so kemični varovalni pripravki učinkoviti le ob izpolnjevanju številnih pogojev pravilne uporabe;
- *enakomerno in uravnoteženo zaščito*: oblačila omogočajo pred UVB in UVA sevanjem uravnoteženo zaščito na vseh pokritih predelih, medtem ko večina kemičnih varovalnih pripravkov štiti bolje pred UVB kot UVA sevanjem;
- *varno in koži prijazno ter najcenejšo zaščito*: zaščita pred soncem z oblačili je stabilna ne glede na čas trajanja in praktično ne povzroča stranskih učinkov v obliki draženj in alergij, omogočajo pa jo v vsakdanjih razmerah že številna običajno uporabljena oblačila.

Zaščitna sposobnost oblačil se lahko zelo razlikuje. Oblačila iz neprosojnih kompaktnih tekstilij so suha običajno dovolj zaščitna, vlažnost po plavanju ali znojenju pa lahko zmanjša kakovost zaščite. Posploševanje, da oblačila iz naravnih materialov ščitijo bolje kot oblačila iz umetnih, ne drži vedno. Poliester ima najboljšo sposobnost absorbiranja UV, bombaž najmanjšo. UV sevanje prehaja skozi pore med vlakni in s presevanjem skozi vlakna. Različna vlakna imajo različen absorpcijski spekter (absorbirajo žarke različnih valovnih dolžin), zato je UV prehodnost tkanine odvisna od vrste vlaken. Dodatno vplivajo še:

- *debelina tkanine* (debelejše ščitijo bolje);
- *barva tkanine* (načeloma so svetlo obarvane bolj prehodne od temnejših in živo obarvanih;) in dodatki (tekstilijam dodajajo tudi že posebne UV absorberje oziroma brezbarvna barvila, tj. snovi, ki imajo najvišjo absorpcijo v območju UV sevanja);
- *teža tkanine* (tekstilije z večjo težo na površino nudijo večjo zaščito, so pa v poletnem času manj udobne);
- *vsebnost vode* (mokra oblačila imajo običajno nižji zaščitni faktor kot suha, ker voda med vlakni zniža odbojnost materiala; vlažnim oblačilom iz viskoze in svile pa se zaščitni faktor zviša, ker se ob nabrekanju vlaken zmanjšajo pore med vlakni);
- *starost oziroma obraba tkanine* (pri bombažnih tekstilijah se zaradi krčenja zaščitni faktor praviloma zviša po prvem pranju, vendar lahko pričakujemo njegovo zniževanje ob obrabi);
- *napetost na koži* (napetost vlaken za 10 % običajno povzroči do 40-odstotno znižanje zaščitnega faktorja suhega oblačila, ker se povečajo pore med vlakni, zato je pomembno izbrati pravo velikost oblačila);
- *kroj in večplastnost oblačil*: doseganje najvišjih ravni zaščite pred UV sevanjem omogočijo oblačila z daljšimi rokavi in hlačnicami, visokim ovratnikom ter več plasti ohlapnih oblačil.

Zaščitno moč tekstilij lahko izboljšamo tudi s pralnimi sredstvi z vsebnostjo UV absorberjev.

Zaščitne lastnosti so bolj kot od vrste tkanine odvisne od gostote tkanja: gosto tkani materiali ščitijo bolje. Zaradi številnih medsebojnih vplivov zaščitnega UPF ni mogoče predvideti glede na lastnosti tkanin, temveč je »in vitro« s spektrofotometrom treba izmeriti prehodnost sevanj pri različnih valovnih dolžinah in eritemski odziv na koži ter nato izračunati UPF, podobno kot je to ustaljeno za SZF kemičnih varovalnih sredstev, tj. kot razmerje MED nezaščitene kože in MED povprečno učinkovitega UV sevanja skozi s tekstilijo zaščiteno kožo. Čeprav je najvišji UPF 50+, je aktualni izmerjeni UPF lahko več kot 1000 ali 2000 in je uporaben v zaščiti zelo občutljivih oseb. Po drugi strani pa UPF, ki je merjen glede na presevnost UVB, ni najboljši vodnik glede zaščite pred UVA sevanjem. Zaščitna prednost oblačil pred kemičnimi varovalnimi pripravki temelji na predvidljivosti UPF: kemični varovalni pripravki ob običajni rabi zagotavljajo le okrog 30 % deklariranega SZF, oblačila z oznako UPF 15 pa v večini primerov zagotavljajo navedeno raven zaščite.

Specialna oblačila za zaščito pred UV sevanjem z deklariranim UPF na etiketi lahko razvrstimo glede na enega od nekaj uveljavljenih standardov zaščitnih oblačil v razred z dobro, zelo dobro in odlično zaščito. Najstarejši Avstralsko-Novozelandski standard AS/NZS4399 iz leta 1996 označuje zaščitno sposobnost novih tkanin (trije razredi; najvišja dovoljena označena stopnja UPF 50+, ker je razlika v prehodnosti UV sevanj minimalna in je preprečeno naraščanje zahtev). Evropski standard E13758 v prvem delu zagotavlja najmanj stopnjo zaščite UPF 40+ in manj kot 5 % presevanja UVA sevanja, v drugem delu pa poleg ustreznih značilnosti tekstilije zahteva tudi s krojem oblačila zagotovljeno pokrivnost kože od vratu do bokov, vključno z rameni in tremi četrtinami nadlahti. Specialna oblačila in kopalke z rokavi iz lahkih tekstilij z označeno odlično zaščito (tj. UPF 40+) so primernejša za zaščito pri vodnih športih od običajnih oblačil, ki mokra postanejo težka in izgubijo del zaščite. Poleg izogibanja vlažnih oziroma mokrih in tesnih oblačil je treba paziti tudi, da preprečimo vrzeli z razkrito kožo v predelu gležnjev, zapestij in na vratu med ovratnikom in zaščito s pokrivalom. Zaščitna oblačila naj bi pokrila vso kožo, kolikor je to mogoče (primeri na Sliki 2). V ta namen so v uporabi tudi različni dodatki, npr. rokavniki, rute in cevasti šali, kolesarski tip rokavic s pokritim hrbtiščem rok, legionarski dodatki za običajne kape s ščitniki in čelade, senčniki, celo obrazne maske. V tujini zagotavljajo zaščitna oblačila in pokrivala v okviru osebne varovalne opreme tudi pri poklicnem delu (Slika 3).

Slika 2. Ko ni mogoče najti ali ustvariti ustrezne sence, je potrebna osebna fizična zaščita pred sončnim ultravijoličnim sevanjem – v vsakdanjem življenju, ob rekreaciji in pri delu, v vseh starostih, še posebej pomembno pa v otroštvu. Na razkritih delih kože dodatno uporabimo varovalne kemične pripravke. Foto: Ana Benedičič, Martin Kokotec





Slika 3. Zagotavljanje zaščite pred soncem pri poklicnem delu se je uveljavilo v predelih sveta, kjer delodajalci plačujejo visoke odškodnine zaradi posledic nezaščitenega izpostavljanja. Foto: Ana Benedičič.



Zaščita s širokokrajnimi ali legionarskimi pokrivali z dolgim ščitnikom

Zaščitna moč pokrival je odvisna od uporabljenega materiala in kroja, zlasti širine krajev. V primerjavi s temenom glave dobi čelo 40 %, nos več kot 50 % in zatilni del vratu okrog 30 % sevanj. Zato naj bi kraji pokrivala segali po celotnem obodu vsaj 7,5 cm, najbolje 10 cm ali več široko. Stopnjo zaščite pred soncem s pokrivali določa razmerje zaščite pred minimalno izraženim eritemom na pokritih predelih v primerjavi z nezaščiteno kožo glave in vratu. Opredeli jo obseg in širina krajev in jo izražamo v nasprotju z oblačili, pri katerih je uveljavljena oznaka UPF, pri pokrivalih s SZF, kot je v navadi pri kemičnih varovalnih pripravkih za zaščito pred soncem. Večina običajnih pokrival ima v odvisnosti od širine krajev SZF v območju 0 do 7, npr. pokrivalo z 2,5–7,5 cm širokimi kraji, ki osenčijo lice (SZF 2) in vrat (SZF 5), doseže skupni SZF 7. Priporočljivi so klobuki s 360-stopinjskimi kraji širine več kot 7,5 cm, ki zagotavljajo dobro zaščito brade (SZF 2), lic (SZF 3), vratu (SZF 5) in nosu (SZF 7) – če jim dodamo še legionarsko zaščito za vrat (SZF 5) dobimo skupni SZF 22. Včasih je v zaščiti glave potrebna improvizacija s sredstvi, ki so na voljo (Slika 4).

Slika 4. *Improvizirana zaščita najbolj občutljivih izpostavljenih delov telesa.*

Foto: Ana Benedičič



Zaščita oči s sončnimi očali

Za zaščito oči poleg pokrival potrebujemo tudi sončna očala za dodatno zaščito kože okolice oči, vek in notranjosti očesa: ustrezna očala omogočijo zaščito pred bleščanjem in pred UV sevanjem, v hribih, na snegu in ledu pa tudi zaščito pred modrim spektrom vidne svetlobe. Idealna sončna očala ob filtriranju vsega UV sevanja pa ne smejo vplivati na prehod vidne svetlobe. Certifikat ustreznosti, ki zagotavlja kakovost očal in varnost uporabnika, tudi pri očalih ni enak za ves svet. Prvi je bil v 1971 objavljen avstralski standard (AS/NZS1067:2003), leto kasneje še ameriški (ANSIZ80.3-2001, prenovljen v 2010) in v letu 1997 evropski (EN 1836:2005).

Zaščitna moč sončnih očal je odvisna od več dejavnikov, pomembni so zlasti oblika, prilaganje, barva leč in sposobnost filtriranja in odbijanja UV sevanj. Leče sončnih očal se morajo tesno prilagati obrazu brez dotikanja trepalnic, očala pa objeti senca s širokimi nosilci ali trakovi. Temne leče niso nujno boljše v UV zaščiti, ker preprečijo mežikanje in sprožijo širjenje zenice, kar omogoči prehod nefiltriranega UV sevanja in modre svetlobe vidnega spektra (400–440 nm) do mrežnice. Barva očalnih leč lahko vpliva na kontrast, zaznavanje barv in globine. Oranžne in rumene očalne leče omogočajo najboljšo zaščito pred UV sevanjem in vidno modro svetlobo.

Čeprav je sestava očalnih leč in njihova prehodnost za UV sevanje pomembna, pa sta za zaščito pred UV sevanjem bolj kritični oblika in pokrivnost očal. Večji del okvar oči je posledica razpršenega in odbitega UV sevanja v okolju. Zato je pomembno, da očala tesno sledijo obliki oči in glave. Večina modno oblikovanih očal slabo ščiti spodnji in stranske dele očesne regije, kar omogoča vstop UV sevanj od strani. Poleg prilagajočih sončnih očal s stranskimi ščitniki pa za res dobro zaščito oči potrebujemo tudi ustrezno pokrivalo (Slika 5).

Slika 5. Pokrivala s krajsi ali kape s ščitnikom in legionarskimi dodatki, včasih pa tudi dodatki, kot so čelni trakovi, v kombinaciji s sončnimi očali omogočijo ustrezno zaščito oči.

Foto: Ana Benedičič, Franc Rančigaj



Sončna očala se lahko razlikujejo glede na namen uporabe (npr. vožnja motornih vozil ali različni športi, pri katerih je treba preprečevati zameglitev ali bleščanje), posebna tveganja (npr. po zamenjavi očesne leče) in starost uporabnika (npr. za manjše otroke), a to presega okvir tega prispevka. Pomembno pa je razumeti, da:

- certifikat sončnih očal »UV 400« pomeni, da očala preprečijo prehod 99 % do 100 % UV sevanja do valovne dolžine 400 nm (tj. blokirajo prehod praktično vseh UV sevanj). Spremlja ga certifikat »CE«, ki zagotavlja, da nudijo očala varno stopnjo zaščite. Slednje oznake pa ne smemo zamenjati z grafično zelo podobno oznako CE v pomenu »China export«;
- dobra UV zaščitna očala niso nujno draga (ceno dvignejo druge lastnosti, npr. nepopačenost slike in barv ter trgovska znamka), a tudi dobrim očalom se v daljšem času uporabe spreminjajo lastnosti.

Dobro je vedeti, da večina okvar oči nastane v jutranjem in pozno popoldanskem času, ko je več sevanja horizontalnega in vzporednega zenični osi, oko pa manj kot ob močni svetlobi sredi dneva zaščiteno z zoženjem zenice in mežikanjem. Zato je za dobro zaščito oči pred UV sevanjem treba nositi sončna očala vedno, ko je prisotno UV sevanje – torej čez ves dan, tudi zjutraj in popoldne. Zaščitna (t. i. sončna) očala za visokogorje naj bi ščitila tudi pred modro-vijoličnim spektrom vidne svetlobe.

3 – Kemični varovalni pripravki za zaščito pred soncem

Varovalni pripravki za zaščito pred soncem so idealiziran, najbolj reklamiran in pri prebivalstvu najbolj iskan, neredko celo ekskluziven način zaščite pred soncem, medtem ko *WHO priporoča zaščito pred soncem s kemičnimi varovalnimi pripravki šele kot zadnjo obrambo na predelih telesa, ki jih ni mogoče pokriti z oblačili in širokokrajnimi pokrivali.*

V raziskavah pogosto poročajo o prepričanju prebivalstva, da je zagorel videz znak zdravja, v raziskavi kompenzacijskega vedenja pa so ugotovili, da je med kavkazijskim prebivalstvom nešpanskega porekla v starosti 18–49 let tako prepričanje lahko ovira za izogibanje

izpostavljanja soncu z uporabo sence in oblačil. Še vedno je razširjena zmotna, da je z uporabo kemičnih varovalnih pripravkov mogoče varno podaljšati izpostavljanje soncu in varno zgoreti, kar pogosto podpira tudi oglaševanje. Ocenjujejo, da bo podaljševanje izpostavljanja soncu ob lažnem občutku varnosti zaradi rabe kemičnih varovalnih pripravkov pomagalo vzdrževati epidemijo kožnega raka in bo prispevalo k rastoči incidenci kožnega melanoma. Naloga dermatološke stroke je učiti in uveljavljati varne in učinkovite zaščitne strategije. Že iz sredine 90. let preteklega stoletja dermatologija opozarja, da ni varne zagorelosti in je treba spodbujati vsakodnevno zaščito od zgodnjega otroštva in skozi vse življenje na način, da koža ne zagori. Na običajno odkritih predelih obraza, vratu in rok si pomagamo z rabo kemičnih varovalnih pripravkov za zaščito pred soncem z deklariranim SZF, ki omogočajo začasno zaščito pred UV sevanjem. Sodobni varovalni pripravki za zaščito pred soncem so sestavljeni iz aktivnih sestavin (t. i. UV filtri), nosilca in dodatkov, kot so topila, emulzifikatorji, konzervansi in stabilizatorji, vlažilci, dišave in terapevtski ter drugi dodatki. Ustrezno delovanje in stabilnost preparatov omogoča polimerna sestava delcev, ki jih lahko po velikosti razdelimo na mikrodolge (1–250 µm) in nanodolge (1–100 nm). Delovanje temelji na UV filtrih, ki odbijajo in razpršijo (anorganski UV blokatorji, ker delujejo na osnovi fizikalnih procesov) ali absorbirajo (organski UV absorberji, ker delujejo na osnovi kemijskih reakcij) UV sevanje v različnih delih UV spektra (Tabela 3).

Tabela 3. Zaščitni spekter nekaj pogosteje uporabljenih UV filtrov (sestavljeno po več virih).

UV filtri		ABSORBICIJSKI SPEKTER (nm)		
		(290-320)	(320-340)	(340-400)
Ime sestavine	INCI ime sestavine v angleščini	UVB	UVA 2	UVA 1
PABA	4-Aminobenzoic acid	X		
Padimat O	Ethylhexyl dimethyl PABA (EHDP)	X		
Mexoryl SO	Camphor benzalkonium methosulfate	X		
Mexoryl SD	3-Benzoylidene camphor	X		
Enzakamen	4-Methyl benzylidene camphor (MBC)	X		
Mexoryl SW	Polyacrylamidomethyl benzylidene camphor	X		
Mexoryl SL	Benzylidene camphor sulfonic acid	X		
Oktinoksat	Ethylhexylmethoxy cinnamate (EHMC)	X		
Cinoksat	Cinoxate	X		
Homosalat	Homomenthyl salicylate (HMS)	X		
Oktisalat	Ethylhexyl salicylate (EHS)	X		
Oktokrilen	Octocrylene (OCR)	X		
Ensulizol	Phenyl benzimidazole sulphonic acid (PBSA)	X		
Oksibenzon	Benzophenone-3 (B-3)	X	X	
Sulisobenzon	Benzophenone-4 (B-4)	X	X	
Mexoryl XL	Drometrizole trisiloxane (DTS)	X	X	
Tinosorb S	Bis-ethylhexyloxyoxyphenol methoxyphenyl triazine	X	X	
=Bemotrizinol	(BEMT)			
Tinosorb M	Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol	X	X	
Uvinul A Plus	Diethylamino hydroxybenzoyl hexil benzoate (DHHB)		X	
Meradimat	Menthyl anthranilate (MA)		X	X
Avobenzon	Buthyl methoxy dibenzoyl methane (BMDBM)		X	X
Mexoryl SX	Terephthalidene dicamphor sulphonic acid (TDSA)		X	X
=Ekamsul				
Ti dioksid (TiO ₂)	Titanium Dioxide	X	X	
Zn oksid (ZnO)	Zinc Oxide	X	X	X

INCI: International Nomenclature of Cosmetic Ingredients; UVB: ultravijolično B sevanje; UVA: ultravijolično A sevanje;
 Viri: Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer, 3rd ed, 2020; EcoSun Pass for UV filters, 2020; Brazilian Consensus on Photoprotection, 2014;

Anorganski UV filtri delujejo tako, da odbijajo ali razpršijo vidno svetlobo, UV in infrardeče sevanje. Danes se uporabljata večinoma cinkov oksid in titanov dioksid, ki sta fotostabilna, za učinkovito delovanje pa ju je treba nanesti v debelem sloju. Cinkov oksid nudi boljšo zaščito pred UVA in titanov dioksid pred UVB sevanjem. Slednji ima tudi večji lomni količnik in je bele barve, oba sta opačna in kožo obarvata belo, kar je za uporabnike običajno manj sprejemljivo. Zato se izdelkom dodaja rdečkasto obarvan železov oksid, ki je tudi UV zaviralec in prekrije belo obarvano kožo. Inovativnost na tem področju je razvoj mikroniziranih oblik titanovega dioksida in cinkovega oksida. Velikost delcev meri od 10–50 nm za razliko od prejšnjih, ki so merili od 200–500 nm. Prednost mikrodlecev je boljša vodotopnost, manjša razpršitev vidne svetlobe in boljša estetska sprejemljivost, v manjši meri pa tudi absorpcija elektromagnetnega valovanja izven UV območja. Slaba lastnost mikrodlecev je težnja k agregaciji, ki zmanjša njihovo učinkovitost. Da bi to preprečili, so obdani z dimetikonom ali s silicijem, s čimer se zmanjša tvorba prostih radikalov in poveča fotostabilnost. Ravno zaradi fotostabilnosti in kemične inertnosti so anorganski UV filtri bolj primerni za otroke (vsaj do dveh let otrokove starosti, kasneje vse več kombinirani), bolnike z atopijskim dermatitisom, (foto)toksičnimi in (foto)alergijskimi kožnimi boleznimi ter za ljudi z občutljivo kožo.

Organski UV filtri absorbirajo UV sevanje in prehajajo v višja energetska stanja, energijo pa oddajo v obliki toplote. To so različne aromatske spojine, ki so najbolj učinkovite v področju UVB spektra (290–320 nm). Od prve uporabe p-aminobenzojeve kisline (PABA) v 20. letih preteklega stoletja se je zlasti od 80. let uveljavila raba benzofenona-3 (oksibenzon). Kasneje so se uveljavile različne druge spojine, ki ne povzročajo toliko neželenih fotoalergijskih in fototoksičnih reakcij ter draženj kože. Cinamati, vključno z oktinoksatom in cinoksatom, so priljubljeni UVB filtri, ker redko dražijo in zabarvajo kožo. Ker so manj učinkoviti in vodoodporni ter kljub enkapsuliranju, ki je izboljšalo njihovo fotostabilnost, radi pod vplivom UV sevanja razpadajo, je treba izdelke s cinamati na kožo nanašati pogosteje. Saliciliati so najšibkejši UVB absorberji, imajo pa ugodne varnostne lastnosti, zato jih dodajajo v varovalne pripravke za zvišanje SZF, nekatere tudi za zmanjšanje foto razpada in kot topilo drugih UV filtrov. Med organskimi UVA filtri so najpomembnejši benzofenoni, ki nudijo širokospektralno UVB in UVA zaščito. So fotolabilni. Najpogosteje uporabljani oksibenzon precejkrat povzroči fotoalergijski dermatitis, avobenzon pa je zelo fotolabilen in negativno vpliva na stabilnost drugih dejavnih učinkovin. Zaradi teh lastnosti so razvili dodatne učinkovine, ki stabilizirajo avobenzon (npr. oktokrilen, tinosorb S). Med širokospektralnimi UV filtri je novejši ekamsul, ki dokazano preprečuje ali zmanjšuje z UV sevanjem povzročeno pigmentacijo, DNK poškodbe, kopičenje proteina p53, spremembe v gostoti Langerhansovih celic in fotodermatoze.

Zgodovinsko so se kemični pripravki uveljavili kot zaščitna sredstva pred sončnimi opeklinami (t. i. kreme »za sončenje«), ker so preparati vsebovali le UVB filtre. Danes varovalni pripravki za zaščito pred soncem vsebujejo kombinacije organskih (tj. absorbirajoče kemikalije, npr. padimate, oksibenzon) in anorganskih (tj. snovi, ki odbijajo in sipljejo, npr. cinkov oksid in titanov dioksid) UV filtrov, ter novejših organskih sestavin, ki hkrati absorbirajo in odbijajo UV sevanje (npr. Parsol®, Tinosorb®, Uvinil®). Širokospektralni varovalni pripravki danes ob pravilni rabi preprečujejo ne le sončne opeklino, ampak tudi razvoj zagorelosti.

Kakšna je pravilna raba kemičnih varovalnih pripravkov za zaščito pred soncem?


Glede na številne neresnice in mite o rabi varovalnih pripravkov za zaščito pred soncem

je treba opozarjati na pravila pravilne izbire in rabe teh pripravkov. Najboljši varovalni pripravek ne bo zaščitil, če bo namazan neenakomerno, v premajhni količini ali sploh ne bo uporabljen.

Sončni zaščitni faktor (SZF, angl. Sun Protection Factor, SPF) je razmerje med energijo UVB sevanja, ki povzroči minimalno rdečino (t. i. minimalna eritemska doza, MED) na zavarovani koži (MED zavarovana koža), in energijo sevanja, ki povzroči rdečino na nezavarovani koži (MED nezavarovana koža) osebe fototipa I–III. Določanje SZF in vivo zahteva enakomeren nanos na 30 cm² na hrbtu v debelini, ki jo zagotavlja količina 2,0 mg/cm². Takšna količina je potrebna, da je zagotovljena debelina vsaj 1 mm na vsej površini, tudi zaščita v predelih izbočenih delov kože. Vsaj 15 minut po nanosu varovalnega pripravka testni predel obsevajo z različnimi dozami UV sevanja, nato pa beležijo razvoj eritema na posamičnih testnih poljih v času med 16 in 24 ur po izpostavitvi UV sevanju.

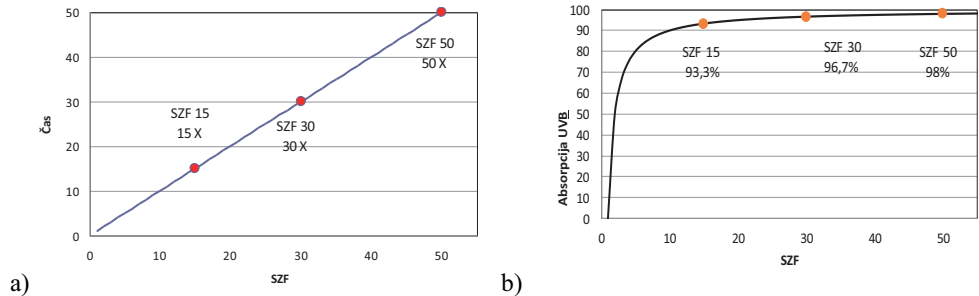
V praksi SZF opredeli zaščito, ki jo varovalni pripravek omogoči v primerjavi časa do sončne opekline zaščitene kože glede na čas do opekline nezaščitene kože. Torej SZF 15 oziroma 30 pomeni, da je potreben 15-krat oziroma 30-krat daljši čas za razvoj eritema (tj. sončne opekline) v primerjavi s časom do razvoja eritema na nezaščiteni koži (Graf 1a). Čas do opekline je najkrajši pri občutljivi koži fototipa I, odvisen pa je tudi od okoljskih dejavnikov (npr. različen UVI glede na dnevni, letni čas in druge dejavnike), od izpostavljenosti določenih regij telesa (npr. obraz ima indeks 0,3, ker prejme le 30 % celotnega UV sevanja) in od moči odbitega sevanja iz okolja, ki ga UVI ne poroča. WHO in FDA priporočata za splošno populacijo SZF 15 in več ne glede na fototip kože. Dermatološka združenja po letu 2009 priporočajo SZF 30 in več, ker večina uporabnikov nanaša varovalne pripravke v manjši količini od potrebne z 2,0 mg/cm². Raziskave so ob običajni rabi pripravkov za zaščito pred soncem potrdile količine od 0,39 do 1,3 mg/cm², ob čemer je odvisnost med naneseno količino in spremembo v vrednosti SZF eksponentna, zato veliko zmanjšanje v količini uporabljenega varovalnega pripravka pomeni še večje zmanjšanje v SZF (Graf 1b). Informacija o SZF (Tabela 4) je torej pomembna, interpretacija pa ne sme temeljiti zgolj na numerični vrednosti, ampak je treba zagotoviti tudi pravilno uporabo (tj. ustrežna količina v enakomernem nanosu, ponovni nanosi).

Tabela 4. Kategoriziranje s sončnim zaščitnim faktorjem (SZF) opredeljene zaščitne vrednosti pred opekliniskim UVB sevanjem in odnos priporočene UVA zaščite v primerjavi z UVB zaščito.

Označena kategorija	Označeni sončni zaščitni faktor (SZF)	Priporočeni min. zaščitni faktor UVA	Kritična valovna dolžina
„Nizka zaščita“	6–14,9	 ≥ 1/3 SZF	370 nm
„Srednja zaščita“	15*–29,9		
„Visoka zaščita“	30–50		
„Zelo visoka zaščita“	„50+“		

*SZF 15 je najnižji zaščitni faktor, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija – WHO; za prakso pa dermatološka združenja zaradi praviloma premajhne debeline nanosov priporočamo SZF 30 ali več.

Graf 1. Sončni zaščitni faktor (SZF) v praksi ob pravilnem nanosu varovalnega pripravka opredeljuje pri zaščiteni koži linearno podaljšanje časa do sončne opekline (a), glede na eksponentno razmerje absorpcije UVB sevanja in SZF pa je ob premajhni debelini nanosa, ki eksponentno zniža na koži doseženi SZF varovalnega pripravka, v praksi pri nižjih vrednostih SZF večja verjetnost nezadostne zaščite (b).



Širok spekter zaščite pred soncem je potrjen z *in vitro* merjenjem presevanja pod dogovorjenimi pogoji namazanega varovalnega pripravka na plošče iz polimetilenmetakrilata z dogovorjeno močjo UV sevanja različnih valovnih dolžin v intervalih 1 nm v območju 290–400 nm, če do dogovorjene kritične valovne dolžine 370 nm ni presevanja dogovorjene meje presevanja. Torej širok spekter presevanja pomeni sorazmerno absorpcijo UVB in UVA, oziroma če se večja SZF širokospektralnega pripravka, se večja tudi zaščita pred UVA, ki je glavni dejavnik fotostaranja in pomembna tudi v kancerogenezi.

Varovalne kemične pripravke za zaščito pred soncem je treba nanesti enakomerno in na vse izpostavljene predele. Doslej je veljalo, da je pripravke z organskimi filtri treba uporabiti 15–30 minut pred začetkom izpostavljanja, fizikalna filtra, (tj. cinkov oksid in titanov dioksid) pa sta zaščitna takoj po nanosu. Sodobni varovalni pripravki, ki so osnovani na organskih UV filtrih, so učinkoviti v suhem okolju takoj po nanosu na kožo, še vedno pa je priporočljivo nanašanje 15 do 30 minut pred izpostavljanjem, če je potrebna vodoodpornost pripravka. Tudi pravilo, da je potrebno obnavljanje nanosa varovalnega pripravka vsaj na dve uri, se ob ugotovitvah, da novejši varovalni pripravki zadržijo želeni SZF celo do 8 ur po nanosu, ne zdi več vedno potrebno. Ker se SZF lahko zmanjša z odstranitvijo varovalnega pripravka zaradi znojenja, ob potapljanju v vodo, drgnjenja z oblačili in ob pesku, so v takih primerih priporočeni vodoodporni varovalni pripravki.

Vodoodpornost varovalnega pripravka je testirana *in vivo* ob zmernih aktivnostih v sladki vodi pri 23–32°C v 20-minutnih intervalih z vmesnim 15-minutnim sušenjem brez brisanja. Če varovalni pripravek zadrži vsaj 50-odstotno zaščitno moč po dveh 20-minutnih intervalih v vodi, dobi oznako »vodoodporen«, oziroma po štirih 20-minutnih intervalih v vodi, dobi oznako »zelo vodoodporen«. Ob rabi varovalnega pripravka v vsakdanjem življenju seveda ne glede na njegovo lastnost svetujemo ponoven nanos vedno po brisanju, znojenju, kopanju, pogosteje tudi ob veliki fizični aktivnosti ali kontaktnih športih oziroma vsaj vsaki dve uri izpostavljanja soncu. Zaščita kože na soncu stalno izpostavljenih predelih glave in zgornjih okončin pa naj bo kombinirana – poleg rabe varovalnih pripravkov z višjimi SZF naj vključuje vse ostale načine zaščite, ki jih je razmeram prilagojeno možno uporabiti (Slika 6).

V zadnjih letih se pojavljajo novi dodatki in tehnologije, ki obetajo izboljšati zaščito pred UV sevanjem (in drugimi za kožo škodljivimi deli sončnega spektra, npr. visoko energijskim delom modrega vidnega spektra). Lokalna uporaba fotoliaz in antioksidantov (npr. vitamin C, vitamin E, selen, polifenoli ekstraktov zelenega čaja) so trenutno glavne sestavine raziskav v lokalni in sistemski fotozaščiti. Oralna fotozaščita z nikotinamidom je že priporočena v obravnavi oseb na imunosupresivnem zdravljenju po presaditvi organov, uporaba ekstrakta *Polypodium leucotomos*, ki v raziskavah podaljša MED brez očitnih spremljajočih neželenih stranskih učinkov, pa obeta uporabnost v preventivi polimorfne svetlobne reakcije (PMLE) in solarne urtikarije.

Slika 6. Koža na obrazu in ostalih običajno soncu izpostavljenih lokacijah potrebuje stalno zaščito pred soncem: za kratek čas morda lahko zadostuje že ustrezno pokrivalo ali zgolj varovalni pripravek v debelem sloju, ob daljšem izpostavljanju močnemu soncu je potrebna kombinirana zaščita, pri občutljivi koži pa je včasih potrebna celo fizična zaščita samega obraza. **Foto:** Martin Kokotec, Franc Rančigaj, Ana Benedičič



V Združenih državah Amerike so kemični varovalni pripravki za zaščito pred soncem uvrščeni v skupino pomožnih zdravilnih sredstev (angl. Over-the-counter (OTC) drugs) v prosti prodaji in jih nadzira FDA. Na enak način so uvrščeni med zdravila ti pripravki

tudi v Kanadi in Avstraliji. V državah Evropske skupnosti sodijo v področje kozmetike in so pod nadzorom COLIPA (The European Cosmetic and Perfumery Association), vendar sodelovanje strokovnjakov zagotavlja harmonizacijo testnih metod med evropskimi, ameriškimi, japonskimi in južnoafriškimi centri razvoja. Nekoliko razlike je v testiranjih preparatov glede UVA zaščite v Avstraliji. Vrednotenje učinkovitosti zaščite pred UVA sevanjem je težje, ker glede na odsotnost takojšnje, vidne in merljive posledice na koži, kot je npr. eritem po obsevanju z UVB, ni splošno priznanih standardiziranih metod. Ker je vprašljivo, ali je eritem, ki ga merimo s SZF, dovolj dober indikator imunske zadržanosti in DNK okvar, ki se izražajo s fotostaranjem, mutacijami in razvojem tumorjev, so bili vpeljani še posebni indikatorji teh okvar, npr. »imunski zaščitni faktor« in »mutacije zaščitni faktor« (merjeno glede na pojavljanje mutacij gena p53), ki se določajo analogno s SZF v primerjavi zaščiteni proti nezaščiteni koži. Metode določanja teh dodatnih meril okvar v koži po izpostavljanju UV sevanju pa še niso standardizirane.

Pravilna raba kemičnih varovalnih pripravkov za zaščito pred soncem preprečuje ali zmanjša nastanek sončnih opeklin in zagorelosti kože, kot tudi kroničnih vplivov UV sevanja, vključno z imunsko zadržanostjo, fotokancerogenezo in fotostaranjem. Na učinkovitost izdelka vpliva tudi farmacevtska oblika (»vehikel«). Od slednje sta odvisna tudi njegova vodoodpornost in trajnost. Farmacevtske oblike so lahko številne, npr. losjoni, kreme, hidrofilni geli, stiki ali spreji. Losjoni in kreme, ki so emulzije olj v vodi (O/V) ali vode v olju (V/O), so najpogostejše uporabljane oblike in omogočajo raznoliko kombiniranje učinkovin. Hidrofilni geli se zlahka sprejejo z vodo ali s potenjem, so pa bolj priljubljeni pri ljudeh z mastno kožo ali aknami. Stiki se uporabljajo za zaščito manjših površin, kot so ustnice ali nos, uhlji. Spreji so priročni, a hitro premalo učinkoviti ob premajhni količini UV filtra na koži. Ob nanašanju na kožo jih veter hitro razredči in zmanjša naneseno količino, zaradi hitrega sušenja na koži ni vidno, kje in kako homogeno smo jih nanesli, lahko so tudi vnetljivi in opisane so opeklina zaradi nepričakovane gorljivosti. Sredstva za zaščito pred soncem so lahko tudi v izdelkih za nego las, kot so šamponi in umetna barvila. Farmaceutvska oblika izdelka ima pogosto pomembno vlogo tudi v njegovi estetski sprejemljivosti, načinu nanašanja in sodelovanju uporabnikov. Velika izbira varovalnih pripravkov omogoča, da so primeren dodaten način zaščite za vse ljudi, odsvetuje pa se njihova uporaba pri dojenčkih do starosti šestih mesecev (kasneje pa raba le na predelih, ki jih ni mogoče zaščititi s pokrivanjem). Čeprav ni znanstvenega dokaza, ki bi podpiral to priporočilo, razen strahu, da bi tako majhni otroci ne mogli ustrezno presnoviti teh pripravkov, je skupno stališče strokovnjakov, naj bi otrok ne izpostavljali soncu do starosti, ko se začnejo gibati samostojno – dotlej naj bodo zaščiteni z oblačili in jih je treba zadrževati v senci. Že pri starosti otrok od treh let pa je tako pri otrocih kot tudi njihovih starših potrebna aktivna vzgoja za redno zaščito pred UV sevanjem z uporabo vseh treh stebrov zaščite pred soncem z njim prilagojenimi metodami, kar tudi v Sloveniji že od 2007 vsako pomlad izvajamo v vrtcih in osnovnih šolah v okviru nacionalnega vzgojno-izobraževalnega zdravstvenega programa »Varno s soncem«.

Zaščita pred soncem s kemičnimi varovalnimi pripravki je ob pravilni rabi varna, klub temu pa pri posameznikih lahko povzroči neželene reakcije na koži. Najpogostejša so draženja s subjektivno različno izraženimi pekočimi občutki, lahko pa tudi vidni iritantni dermatitis. Bolj mastne podlage preparatov so komedogene in poslabšajo akne. Redko kemični UV filtri lahko sprožijo pravi kontaktni alergijski dermatitis (najpogostejše oktokrilen, oksibenzon in oktil metoksicinamat). Potrdili so sistemsko absorpcijo nekaterih UV filtrov (npr. oksibenzon,

avobenzon, oktokrilen, ekamsul) – ob debelem nanašanju štiri dni zapored so bile presežene priporočene koncentracije v krvi, glede na dolg razpolovni čas teh UV filtrov raziskovalci domnevajo možnost kopičenja organskih UV filtrov v telesu. Fizikalni UV filtri (ZnO in TiO₂) se sistemsko ne absorbirajo skozi kožo. Rezultati nekaterih raziskav so povzročili skrb zaradi ugotovitev možnih estrogenskih in antiandrogenskih učinkov kemičnih UV filtrov. Metaanaliza je potrdila pri ribah neželene reproduktivne učinke oksibenzona, pri ljudeh pa so rezultati raziskav neenotni. Sistematičen pregled raziskav pri živalih in ljudeh je pokazal, da je oksibenzon v času nosečnosti povezan z nižjo gestacijsko starostjo fantkov in zmanjšano težo deklec ob rojstvu. Doslej heterogenost raziskav in rezultatov še onemogoča uporabnosti izsledkov, vseeno pa so to opozorila, naj bodo kemični varovalni pripravki predvsem dodatna zaščita in ne temelj zaščite pred škodljivim delovanjem UV sevanj.

Raziskave kažejo tudi na pojavljanje sestavin kemičnih varovalnih pripravkov v različnih vodnih virih, kjer lahko vztrajajo kljub čiščenju odpadnih voda. Dodatno skrb povzroča dejstvo, da so potrdili UV zaščitne filtre v različnih vrstah rib, kar bi lahko omogočilo bioakumulacijo in potenciranje njihovih učinkov. Pozornost raziskovalcev je usmerjena tudi na vpliv UV filtrov v vodi na koralni greben. In vitro raziskave so potrdile vpliv oksibenzona na koralo in opozarjajo na možen vpliv na bledenje le-te. V naravnem okolju je več drugih vplivov (npr. večja slanost in višja temperatura vode oceanov zaradi segrevanja okolja), ki zakrijejo izolirane vplive, zato je izsledke in vitro raziskav težko potrditi. V nekaterih okoljih pa že razmišljajo o zakonskih omejitvah za oksibenzon in oktinoksat.

Zaključek

Ljudje smo dnevna bitja in aktivnosti na prostem so potrebne za naše zdravje in dobro počutje. Zelo kratkotrajno izpostavljanje je potrebno tudi v času intenzivnega UVB sevanja zaradi tvorbe vitamina D. Ocenjeno je, da je za tvorbo 1000 IE vitamina D potrebna izpostavljenost četrtine površine telesa 0,25 MED sevanja v območju UVB. Pri okrog 40° zemljepisne širine na sončen poletni dan svetlopolta oseba brez zagorelosti kože potrebuje do 10 minut dva- do trikrat tedensko izpostavljanje kože na področju običajno izpostavljenih delov glave in zgornjih okončin. Pri temnejši pigmentaciji kože ali na oblačen dan se potreben čas podaljša do skupno največ 30 minut. Svetloba določene intenzivnosti, ki je višja od svetlobe v notranjih prostorih in približno primerljiva svetlobi v senci dreves, je potrebna za pravilen razvoj oči pri otrocih, zato je tudi za bolj ranljive skupine prebivalstva želeno, da se gibljejo na prostem in so izpostavljene soncu.

Priporočila o zaščiti pred soncem so v osnovi enaka za vse rase in tipe kože ne glede na njihovo občutljivost za sončne opekline. Osnova zaščite pred soncem je stalna širokospektralna zaščitenost kože in oči skozi vse življenje, ki temelji na izogibanju izpostavljenosti neposrednemu soncu v času velike moči UV sevanj in fizični zaščiti s pokravnimi oblačili, širokokrajnimi ali legionarskimi pokrivali in sončnimi očali. Dodatno zaščito običajno razkritih predelov omogoča redna in pravilna raba širokospektralnih kemičnih varovalnih pripravkov za zaščito kože s sončnim zaščitnim faktorjem (SZF) 30 ali več, ki pa jih ne smemo zlorabljati za podaljševanje izpostavljanja soncu in za doseganje razvoja zagorelosti. Kemični varovalni pripravki za zaščito pred soncem zagotovijo namreč le časovno omejeno zaščito pred UV sevanjem. Varne sončne zagorelosti ni. Podaljševanje izpostavljanja soncu in UV sevanju ob uporabi varovalnih pripravkov za zaščito pred soncem pomeni izničenje

njihovega učinka, kopičenje okvar in zvečanje tveganja za kožnega raka. V razvitih predelih sveta, kjer je tudi preventiva kožnega raka najbolj razvita (npr. v Avstraliji), se je zato namesto sončne zagorelosti uveljavila navidezna zagorelost, ki jo lahko ustvarimo z uporabo samoporjavitvenih kozmetičnih preparatov. Taka »zagorelost« pa ne ščiti pred UV sevanjem in je ob njej treba izvajati ukrepe zaščite pred soncem!

V spreminjanju že ukoreninjenih nezdravih navad je odločilnega pomena širjenje pravih informacij, postopen razvoj ustrežnejšega odnosa do zaščite delavcev pred ultravijoličnim sevanjem v zunanjem delovnem okolju, predvsem pa pozitiven zgled praktičnega ravnanja v odnosu do sonca, podprt z logično razlago, zakaj je tako potrebno.

Viri

1. Benedičič A. Učinki ultravijoličnega sevanja in zaščita pred njim. Združenje slovenskih dermatovenerologov, Ljubljana 2021.
2. Global Solar UV index: a practical guide. World Health Organization, World Meteorological Organization, United Nations Environment Programme, International commission on non-ionizing radiation protection, Geneva: WHO; 2002 [cited 2023 Mar 12]. Available from <https://www.who.int/uv/publications/globalindex/en>
3. INTERSUN: The global UV Project. A guide and compendium. Geneva: World Health Organization; 2003 [cited 2023 Mar 12]. Available from: <https://www.who.int/uv/publications/intersunguide/en>
4. Evidence-based Guideline on Prevention of Skin Cancer. The German Guideline Program in Oncology [cited 2023 Mar 11]. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/_migrated/content_uploads/Long_version_-_Guideline_on_prevention_of_skin_cancer.pdf
5. Schalka S, Ravelli FN, Terena AC et al. Brazilian Consensus on Photoprotection. *An Bras Dermatol* 2014; 89(6 Suppl 1):S6-73.
6. Pawlovski S, Herzog B, Sohn M et al. EcoSun Pass: A tool to evaluate the ecofriendliness of UV filters used in sunscreen products. *Int J Cosmet Sci* 2021; 43(2):201-10.
7. Glaser KS, Tomecki KJ. Sunscreens in the United States: Current Status and Future Outlook. In: Reichrath J ed. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*. 3rd ed. Springer 2019: 355-79. Agbai ON, Buster K, Sanchez M et al. Skin cancer and photoprotection in people of color: a review and recommendations for physicians and the public. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:748-62.
8. Cancer Council Australia. Position statement - Sun (UV) protection in the workplace [cited 2019 Aug 28]. Available from: [https://wiki.cancer.org.au/policy/Position_statement_-_Sun_\(UV\)_protection_benefits_of_sun_exposure](https://wiki.cancer.org.au/policy/Position_statement_-_Sun_(UV)_protection_benefits_of_sun_exposure)

