

Rogowacenie słoneczne – definicja, etiopatogeneza i możliwości terapeutyczne

Actinic keratosis – definition, aetiopathogenesis and therapeutical approach

Waldemar Placek, Agnieszka Markiewicz, Natalia Zając, Maciej Bzdawski

Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej w Olsztynie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

Przegl Dermatol 2013, 100, 171–177

SŁOWA KLUCZOWE:

rogowacenie słoneczne, *keratosis actinica*, *keratosis senilis*, rak kolczystokomórkowy, KIN.

KEY WORDS:

actinic keratosis, *keratosis actinica*, *keratosis senilis*, carcinoma spinocellulare, KIN.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. Waldemar Placek
Katedra i Klinika Dermatologii,
Chorób Przenoszonych
Drogą Płciową
i Immunologii Klinicznej
ul. Wojska Polskiego 30
10-229 Olsztyn
e-mail: w.placek@wp.pl

STRESZCZENIE

Rogowacenie słoneczne (*keratosis actinica* – KA) jest chorobą, która od wieków budzi zainteresowanie dermatologów. Zarówno definicja, jak i poglądy na temat etiopatogenezy zmieniały się na przełomie lat. Już w 1869 r. pierwszy raz opisano zmiany skórne o charakterze KA, natomiast później stopniowo badacze zauważyli wpływ promieniowania słonecznego na powstawanie zmian. Ostatnie kilkadziesiąt lat przyniosło przełomowe odkrycia dotyczące etiopatogenezy KA na poziomie molekularnym. W ślad za lepszym poznaniem natury choroby także metody terapeutyczne rozwijały się dynamicznie. Obecnie lekarz ma możliwość indywidualnego doboru metody leczenia w zależności od obrazu klinicznego zmian. Autorzy w niniejszej pracy przedstawiają zachowawcze oraz zabiegowe metody leczenia, zarówno te stosowane od lat, jak i zupełnie nowe.

ABSTRACT

Actinic keratosis is a skin condition that has been intriguing to dermatologists throughout the ages. Both the definition and the hypotheses on the aetiopathogenesis underwent several modifications. In 1869, for the first time actinic keratosis was described. Later the scientists noticed the impact of sun exposure on the development of this disease. Recent years have brought a breakthrough in the molecular aspect of aetiopathogenesis of KA. Together with the better understanding of the aetiopathogenesis of the disease new therapeutic approaches have developed dynamically. Today doctors have the possibility to choose the most accurate method depending on the clinical manifestation.

The authors present both topical and surgical therapeutic methods, the well-known old ones as well as the brand new ones.

DEFINICJA I RYS HISTORYCZNY

Rogowacenie słoneczne (*keratosis actinica* – KA) to hiperkeratotyczne, złuszczone, mnogie zmiany na skórze narażanej na działanie promieniowania słonecznego

z potencjalnym zagrożeniem rozwoju raka kolczystokomórkowego [1]. Kiedyś KA zaliczano do stanów przedrakowych, obecnie zmiany te są uznawane za raka *in situ*.

W XX wieku KA było definiowane na wiele różnych sposobów. Wydaje się, że ewolucja definicji polegała na odróżnieniu tej choroby od łagodnych zmian skórnych, uświadomieniu wpływu promieniowania słonecznego na rozwój tego typu zmian oraz zauważeniu zagrożenia, jakie niesie przemiana nowotworowa.

Pierwszy raz KA opisał Dubreuilh w 1869 r. [2]. Już wtedy sugerował, że ta zmiana, z pozoru łagodna, nie była wystarczająca dobrze poznana [3]. Odróżnił *actinic keratosis* od tocznia skórno, brodawki łojotokowej i brodawki zwykłej, szczególnie ze względu na fakt, że w nieprzewidywalnym, bardzo krótkim bądź bardzo długim czasie może ona ulec przemianie w raka skóry [4].

Spośród polskich naukowców prof. Franciszek Krzyształowicz i prof. Marian Grzybowski pierwsi opisywali w swoim podręczniku zależność *actinic keratosis* i promieniowania słonecznego na podstawie obserwacji częstszego występowania zmian u rolników, woźniców i marynarzy [5].

W 1995 r. Ackerman i wsp., ustanawiając dotąd obowiązującą definicję, stwierdzili, że nie istnieje granica między *keratosis senilis* i rakiem kolczystokomórkowym i są one raczej jedną chorobą na różnym etapie [6].

ETIOPATOGENEZA I EPIDEMIOLOGIA

Rogowacenie słoneczne uznaje się za jednostkę chorobową spowodowaną przewlekłą ekspozycją na promieniowanie słoneczne. Promieniowanie ultrafioletowe typu B (UVB) jest najlepiej przebadanym czynnikiem sprawczym w tej chorobie. W trojaki sposób wpływa ono na patogenezę KA. Powoduje uszkodzenie łańcucha DNA w komórkach naskórka, immunosupresję oraz mutację w genie p53. Białko p53 nazywane jest strażnikiem genomu i pełni funkcję kontrolną, indukując apoptozę komórek z uszkodzonym DNA. Komórki o uszkodzonym pod wpływem działania promieniowania DNA mogą przechodzić przez kolejne etapy cyklu komórkowego.



Rycina 1. Rogowacenie słoneczne
Figure 1. Actinic keratosis

Polimorfizm genu dla białka p53 Arg 72pro zlokalizowany w 4 eksonie TP53 może wpływać na powstawanie raka skóry. Stwierdzono dwa polimorfizmy w genie kodującym to białko. W przypadku KA w populacji europejskiej zaobserwowano zwiększoną obecność allele prolina w stosunku do argininy [7]. Wydaje się, że polimorfizm 148Ala-Thr genu P16 nie ma związku z powstawaniem zmian KA [8].

Rogowacenie słoneczne jest rakiem *in situ* występującym głównie u przedstawicieli rasy białej. Często ekspozycja na światło słoneczne jest czynnikiem predestynującym do powstawania zmian. Proces ten nasila się wraz z wiekiem, przez co nazywany jest również rogowacenie starczym (*keratosis senilis*). Według danych statystycznych schorzenie to dotyka rocznie około 5 mln Amerykanów. Większość przypadków (ok. 62%) jest rozpoznawana u ludzi po 65. roku życia. Liczba ta może jednak się zwiększyć, ponieważ populacja amerykańska, podobnie jak większość społeczeństw krajów rozwiniętych, zaczyna się starzeć [9].

Rogowacenie słoneczne jest bardzo powszechne i dotyczy ok. 50% populacji na świecie. Zdecydowanie więcej przypadków zachorowań notuje się w populacjach zamieszkujących regiony okołorównikowe [10]. Badania epidemiologiczne wskazują, że mężczyźni są bardziej narażeni na powstanie zmian niż kobiety. Prawdopodobnie jest to spowodowane częstszym pobytem mężczyzn na słońcu. Pacjenci po transplantacjach organów są również bardziej podatni ze względu na terapię immunosupresyjną, którym są poddawani. Szacuje się, że ryzyko wystąpienia AK jest u nich ok. 250 razy wyższe niż w zdrowej populacji [11].

Duża część zmian może przypominać raka kolczystokomórkowego. Ryzyko przejścia KA w rozwiniętą formę raka jest wciąż przedmiotem dyskusji, ale szacuje się, że wynosi w ciągu 10 lat ok. 10% [12].

Do czynników ryzyka powstawania KA zalicza się: przewlekłe narażenie na promieniowanie ultrafioletowe, jasną, piegowatą skórę łatwo ulegającą oparzeniom słonecznym (fototyp skóry I i II), oczy jasnego koloru, rude lub blond włosy, wiek, immunosupresję, podłoże genetyczne (*xeroderma pigmentosum*, albinizm) oraz środki chemiczne, np. zawierające arsen.

OBRAZ KLINICZNY

Rogowacenie słoneczne objawia się w postaci pojedynczych lub mnogich drobnych ognisk, przykrytych żółtoszarawą, nierówną warstwą rogową, ściśle związaną z podłożem. Próba oddzielenia tego nawarstwienia kończy się niezbyt nasilonym krwawieniem i odsłania wilgotną powierzchnię (ryc. 1.). Zmiany mogą występować w skupieniach na odsłoniętych okolicach skóry, takich jak skronie, nos, czoło, szyja lub grzbiet ręki. Na przejście rogowacenia słonecznego w nowotwór wskazuje nasilające się nacieczenie pod-

stawy, powstanie rąbka zapalnego oraz rozwój powierzchniowego owrzodzenia.

Szczególną postacią KA jest róg skórny (*cornu cutaneum*). Ma on postać wyniosłego tworu z keratyny, twardego, o różnej wielkości, kształtu stożkowatego lub lekko zgiętego, barwy szarobrunatnej, o nierównej powierzchni. Podstawa zmiany jest zazwyczaj twarda, nacieczona i z objawami zapalnymi. Typowym umiejscowieniem (w 75% przypadków) jest skóra twarzy, znacznie rzadziej skóra owłosiona głowy [13].

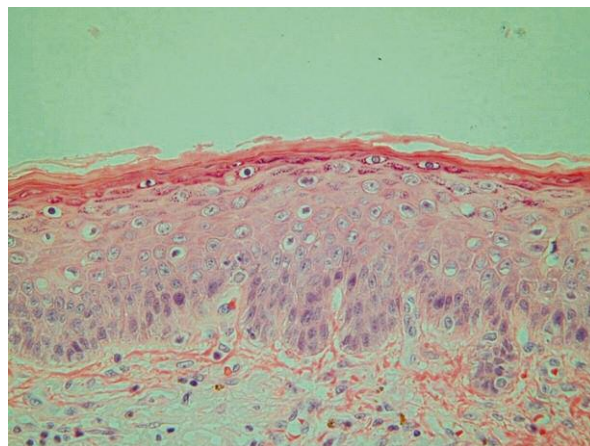
HISTOPATOLOGIA

Keratosis actinica jest procesem, który zaczyna się wraz z pierwszymi uszkodzeniami DNA w keratynocytach i stopniowo prowadzi do niekontrolowanych podziałów komórek. Później dochodzi do zajęcia tkanek głębszych. Na poziomie cytologicznym nie da się odróżnić komórek rakowych od komórek pobranych ze zmian rogowaciejących. Ponadto oba typy komórek mają podobne markery nowotworowe i mutacje w genach supresorowych. Niestety nie da się przewidzieć, z których zmian KA rozwinie się rak kolczystokomórkowy, który jest stosunkowo powszechny. Z tego względu należy wszelkie zmiany KA obserwować i podejmować odpowiednie kroki w przypadku sygnałów postępującej progresji nowotworowej.

Termin *rogowacenie słoneczne* jest wygodny do klinicznej identyfikacji zmian skórnych u pacjentów, natomiast nie odzwierciedla stopnia zaawansowania procesów patologicznych w zmienionej chorobowo skórze.

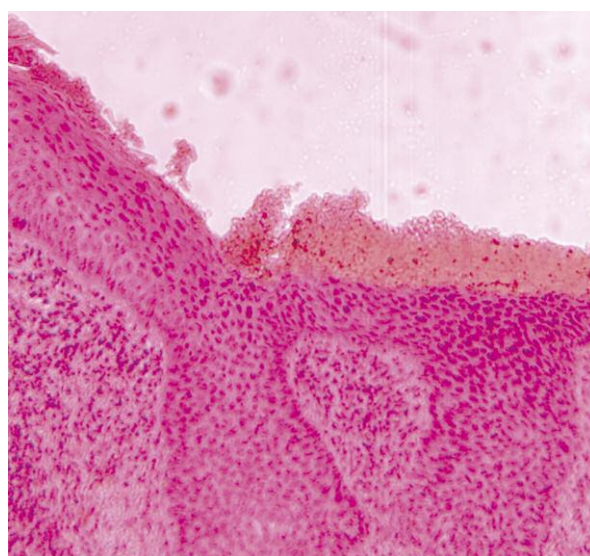
Z histopatologicznego punktu widzenia wyróżnia się sześć odmian KA: hipertroficzną, akantolityczną, atroficzną, bowenoidalną, barwnikową oraz liszajowatą. Najczęściej w zmienionych obszarach skóry obecne są jądra komórkowe w górnych warstwach komórek naskórka (parakeratoza) oraz zmniejszona jest grubość warstwy ziarnistej. Występują zaburzenia w dojrzewaniu keratynocytów, które przejawiają się powiększeniem i wypukłościami jąder komórkowych charakteryzujących się ciemno zabarwionymi fragmentami chromatyny, aktywnością mitotyczną, różnymi kształtami komórek (pleomorfizm), przedwczesną keratynizacją oraz bledością cytoplazmy [14]. Podział ten jest jednak mało przydatny klinicznie i dlatego został obecnie zastąpiony przez klasyfikację KIN (ang. *keratotic intraepithelial neoplasia*).

Najwcześniejszy typ zmian, nazwany KIN 1, obejmuje drobne, płaskie, różowe plamki. Nie stwierdza się szorstkości i uszkodzeń spowodowanych promieniowaniem ultrafioletowym. Komórki warstwy podstawnej nie wykazują większych odstępstw od normy, poza delikatnymi zmianami kształtu jąder. Zmiany histopatologiczne i cytologiczne są tak subtelne, że powinno się komórki te porównać z komórkami zdrowymi, sąsiadującymi ze zmianą (ryc. 2.).



Rycina 2. Obraz histopatologiczny KIN 1

Figure 2. Histopathological manifestation of KIN 1

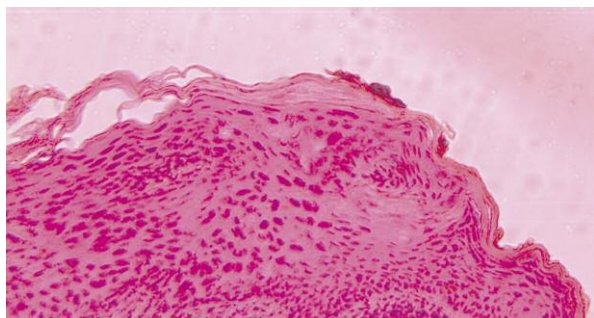


Rycina 3. Obraz histopatologiczny KIN 2

Figure 3. Histopathological manifestation of KIN 2

Kolejnym stopniem progresji zmian jest KIN 2 – plamki koloru od różowego do czerwonego, zwykle szorstkie, rogowaciejące, które na tym etapie są diagnozowane właśnie jako KA. Mikroskopowo stwierdza się (ryc. 3.) nadmierną proliferację keratynocytów, zlokalizowaną zwykle w dolnych warstwach naskórka. Przy dużym powiększeniu można zaobserwować dobrze widoczne jądra komórkowe o nieregularnych kształtach. Ich dobra widoczność spowodowana jest dużym zagęszczeniem chromatyny. Dodatkowo można stwierdzić dużą liczbę komórek mitotycznych.

KIN 3 stanowi najbardziej zaawansowaną formę KA. Klinicznie zmiany te występują w postaci czerwonych plam lub strupów umiejscowionych na skórze poważnie uszkodzonej przez promieniowanie słoneczne. Histopatologicznie (ryc. 4.) można zaobserwować proliferację atypowych keratynocytów na całej grubości naskórka. Często dochodzi do akanto-



Rycina 4. Obraz histopatologiczny KIN 3
Figure 4. Histopathological manifestation of KIN 3

zy i rogowacenia. Komórki charakteryzują się mocno zmienioną morfologią, często mają dwa jądra i ulegają szybkim podziałom, które dodatkowo zwykle zachodzą nieprawidłowo. Na tym etapie może również dochodzić do akantolizy. KIN 3 na ogół bywa określany jako rak kolczystokomórkowy *in situ* [12].

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Rozpoznanie KA zazwyczaj nie sprawia trudności ze względu na typowy obraz kliniczny, niekiedy zmiany wymagają różnicowania z brodawką łojotokową, rogowaceniem arsenowym oraz toczniem rumieniowatym.

METODY LECZENIA

Razem z ewolucją definicji KA następował rozwój metod leczenia. Obecnie dysponujemy szerokim zakresem możliwości terapeutycznych w zależności od obrazu klinicznego, wyposażenia gabinetu oraz umiejętności lekarza. Wyróżnia się metody zabiegowe oraz zachowawcze. Spośród metod zachowawczych do zmian pojedynczych aplikuje się imikwimod 5% lub

5-fluorouracyl w maści, a na zmiany bardziej rozległe lub wieloogniskowe stosuje się peelingi, miejscowe retinoidy, kremy z kwasem glikolowym, miejscowe preparaty diklofenaku z pochodnymi kwasu hialuronowego.

Imikwimod (imidazolochinol) działa poprzez dwa mechanizmy – pierwszy przez receptory TLR-7 i TLR-8 oraz drugi przez cyklazę adenylową i aktywację komórek Langerhansa. W pierwszym mechanizmie, na skutek połączenia cząsteczki leku z receptorami TLR-7 i TLR-8, dochodzi do aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego (ang. *nuclear factor κB* – NF-κB), indukcji transkrypcji genów, syntezy cytokin, takich jak INF-α, TNF-α, IL-2, IL-6, chemokin, cząsteczek adhezyjnych i białek związanych z apoptozą. Prowadzi to do aktywacji komórek prezentujących antygen i Th1-zależnej odpowiedzi immunologicznej, a następnie hamowania angiogenezy i indukcji apoptozy. Drugi mechanizm – oddziaływanie z receptorem adenylozyny – zmniejsza aktywność cyklazy adenylowej, co także powoduje aktywację Th1-zależnej odpowiedzi immunologicznej.

W praktyce imikwimod aplikuje się w postaci 5% kremu, który stosuje się na zmiany chorobowe z niewielkim marginesem na noc, raz na 48 godzin przez około miesiąc. Preparat działa na skórę zmienioną chorobowo oraz ogniska subkliniczne, niedostrzegalne w badaniu przedmiotowym (ryc. 5., 6.). Wyniki badań klinicznych wskazują, że skuteczność tego leku dająca całkowite ustąpienie zmian wynosi ok. 45-57% [15-20], a po dwóch cyklach leczenia zwiększa się do 70%. Częstość nawrotów w zależności od czasu obserwacji po terapii wynosi od 18% po 24 miesiącach do 39% po roku [19, 21-23].

Kolejnym preparatem stosowanym miejscowo jest 3-procentowy roztwór diklofenaku z pochodną kwasu hialuronowego. Działanie terapeutyczne wywiera diklofenak. Polega ono na hamowaniu cyklooksy-



Rycina 5. Zmiany skórne. W badaniu przedmiotowym widoczne pozornie niewielkie zmiany
Figure 5. Clinical manifestation of apparently trivial lesion



Rycina 6. Obszar rzeczywiście zajęty przez rogowacenie słoneczne
Figure 6. Area really involved by actinic keratosis

genazy 1 i 2 (COX1–2), co powoduje zahamowanie działania metabolitów kwasu arachidonowego, które odgrywają nieznaną jeszcze rolę w patogenezie KA i raka kolczystokomórkowego. Preparat w postaci żelu stosuje się 2 razy dziennie przez 30–90 dni. Wyniki badań klinicznych sugerują, że skuteczność w terapii 3-miesięcznej wynosi 40–47% [24].

Najstarszym, choć nadal popularnym, lekiem do stosowania miejscowego jest 5-fluorouracyl. Lek ten jest antymetabolitem wpływającym na proces tworzenia łańcuchów DNA i RNA, które są podstawą podziałów komórkowych i procesów wzrostu komórek. Lek działa cytostatycznie nie tylko na szybko dzielące się, zmienione nowotworowo komórki, lecz także na komórki prawidłowe. Preparat (5% maść) stosuje się na skórę zmienioną chorobowo 2 razy dziennie przez 2–4 tygodnie. W badaniach klinicznych wykazano jego skuteczność średnio na poziomie ok. 30–55% [25].

Retinoidy były stosowane w leczeniu KA znacznie wcześniej niż w innych chorobach skóry. Obecnie mamy 5 retinoidów, które wykorzystuje się w terapii miejscowej. Retinoidy naturalne to tretynoina, retinaldehyd i izotretynoina, natomiast retinoidy syntetyczne – tazaroten i adapalen. Mechanizm działania retinoidów polega na przyspieszeniu apoptozy zmienionych chorobowo komórek oraz regulacji procesów rogowacenia poprzez receptory RaR- γ i RaR- α . Dotąd nie przeprowadzono żadnych dużych randomizowanych badań, które obiektywnie udowodniłyby klinicznie skuteczność takiej terapii.

Opisywano również skuteczność terapii doustnej izotretynoiną w małej dawce (10–20 mg/dobę) w połączeniu z miejscowo stosowanym 5-fluorouracylem, zwanej turboterapią [26].

Szerokie zastosowanie w leczeniu nawet bardzo rozległych zmian KA mają peelingsi medyczne. Najczęściej stosuje się kwas glikolowy oraz kwas trójchlorooctowy. Preparat i jego stężenie dobiera się indywidualnie w zależności od stopnia fotouszkodzenia skóry, liczby ognisk chorobowych, rozległości zmian. Mechanizm działania polega na złuszczeniu zmienionego chorobowo naskórka, w miejscu którego pojawiają się później zregenerowane zdrowe tkanki. Pulsacyjny peeling hydroksyfluorouracylowy jest terapią łączącą peelingsi oraz 5-fluorouracyl. Na skórę stosuje się najpierw w terapii minutowej płyn Jessnera lub 70-procentowy roztwór kwasu glikolowego, a później 5-fluorouracyl i powtarza się ten zabieg co tydzień przez 8 tygodni. Metoda charakteryzuje się dobrą skutecznością potwierdzoną w badaniach klinicznych wykonywanych jednak na małej próbie, z trudną do oceny jakościowej metodologią.

Spośród metod zabiegowych techniką stosowaną od wielu lat jest chirurgiczne usunięcie zmian skórnych. Polega ona na stycznym do poziomu skóry ścięciu ogniska chorobowego (ang. *shave excision*), przy czym nie

ma potrzeby zaopatrywania ubytku szwem. Wydaje się, że jest łatwa i nie wymaga rozbudowanego zaplecza technicznego. Znacznie bardziej skomplikowane jest usunięcie chirurgiczne ogniska chorobowego, które uległo już przemianie nowotworowej. W takim przypadku od operatora wymaga się umiejętności oceny marginesów bezpieczeństwa, a także zastosowania metod dermatochirurgii oraz kompleksowego podejścia związanego z rozpoznaniem nowotworu złośliwego skóry.

Krioterapia jest najczęstszą metodą zabiegową stosowaną w leczeniu KA. Preferowaną techniką jest jednorazowy, krótkotrwały natrysk 5–30-sekundowy dający jednolite, przekraczające granicę zmiany skórnej zamrożenie. Dłuższego zamrażania wymaga podtyp bowenoidalny KA. W przypadku ognisk bardziej rozległych krioaplikator przesuwają się ruchem pędzla. U pacjentów z rozsianymi ogniskami lub ze współistnieniem innych zmian można przeprowadzić złuszczenie całej twarzy, tzw. *cryopeel*. Po zabiegach krioterapii mogą pojawić się takie objawy, jak rumień, obrzęk (szczególnie gdy zabieg wykonywano w okolicy oczodołów), odczyn pęcherzowy przekraczający średnicę pola wymrażanego, które mogą utrzymywać się nawet do kilku dni. Jeżeli zabieg jest prawidłowo wykonany, efekt kosmetyczny jest bardzo dobry – ślad po zabiegu jest najczęściej niewidoczny, a nawrotów prawie się nie obserwuje. Wyleczenie wynosi 99%.

Coraz bardziej popularną metodą leczenia jest laseroterapia. W przypadku zmian nacieczonych stosuje się laser CO₂ o długości fali 10 600 nm, gdyż przenika on głęboko (do 0,6 mm) w głąb skóry. W zmianach bardziej powierzchniowych stosuje się laser Er:Yag generujący fale o długości 2940 nm. Mechanizm jego działania polega na ablacji ogniska chorobowego, czyli na mechanicznym usunięciu zmienionych tkanek. Po zabiegu mogą się pojawić infekcje w okolicy podanej zabiegowi. Proponuje się stosowanie leku przeciwwirusowego i antybiotyku. Skuteczność leczenia sięga 91,1%, a badania kliniczne sugerują większą skuteczność w porównaniu z 5-fluorouracylem [27].

Terapia fotodynamiczna z zastosowaniem kwasu 5-aminolewulinowego (5ALA-PDT) jest dobrą opcją terapeutyczną jedynie w przypadku ognisk powierzchniowych. Alternatywę stanowi Mal-PDT, w której stosuje się odmienną substancją fotouczulającą – kwas metyloaminolewulinowy (Mal), który jest bardziej lipofilny, dzięki czemu wnika do głębszych warstw skóry. Procedura zabiegowa obejmuje dwa etapy – podanie substancji fotouczulającej, a później jej fotoaktywację poprzez działanie światła. Powoduje to tworzenie wolnych rodników tlenu i śmierć komórek chorobowo zmienionych, w których doszło do kumulacji leku.

Lekiem niedawno wprowadzonym do leczenia KA, zarejestrowanym przed Agencją ds. Żywności i Leków w Stanach Zjednoczonych w 2012 r., jest ingenol mebutynianu. Substancja czynna jest wyciągiem z wil-

czomleczu ogrodowego (*Euforbia peplus*). Preparat w postaci żelu stosuje się miejscowo przez 3 dni, czyli znacznie krócej niż wszystkie inne metody leczenia. Wykazano skuteczność 0,05% żelu na poziomie 71% [28, 29]. Opisano kilka mechanizmów działania tego preparatu. Na skutek zastosowania leku dochodzi do obrzęku mitochondriów w dysplastycznych keratynocytach, co prowadzi do ich pierwotnej nekrozy. Pierwotna nekroza warunkuje brak możliwości wykształcenia przez komórki nowotworowe mechanizmu oporności, jak to bywa w preparatach indukujących proces apoptozy. Warto również wspomnieć, że ingenol mebutynianu wspomaga także procesy gojenia i odtwarzania prawidłowej histologii oraz morfologii tkanek. Ponadto poprzez aktywację kinazy C i stymulowanie neutrofilów dochodzi do naciekania tkanek w okolicach, w których podano lek. Dzięki temu mechanizmowi lek zapobiega także nawrotom choroby poprzez stymulowanie odpowiedzi cytotoksycznej zależnej od przeciwciał w stosunku do rezydualnych komórek nowotworowych [28].

Innymi lekami wykorzystywanymi w leczeniu KA są kolchicina stosowana miejscowo, 1% nikotynamid (witamina B₃), 5% dobesyilat potasu w postaci kremu, 1% piroksykam oraz ekstrakty z kory brzozy zawierające terpeny i betulinę.

PROFILAKTYKA

Analizując metody terapeutyczne stosowane w KA, nie można zapomnieć o preparatach z filtrami przeciwsłonecznymi. Były one intuicyjnie zalecane w latach 90. ubiegłego wieku jako metoda leczenia i zapobiegania KA. Nowoczesne, randomizowane badania potwierdziły, że w porównaniu z podłożami nawilżającymi stosowanymi miejscowo spowodowały one istotną redukcję zachorowalności na KA. Dlatego też osobom, u których nie obserwuje się zmian o charakterze KA, zaleca się stosowanie tego typu preparatów jako profilaktykę pierwotną, natomiast pacjentom już leczonym z tego powodu proponuje się je jako profilaktykę nawrotów oraz pojawiania się nowych ognisk choroby, czyli profilaktykę wtórną.

PODSUMOWANIE

Rogowacenie słoneczne jest jednostką chorobową opisywaną w piśmiennictwie medycznym od kilku wieków, choć jej definicja ulegała modyfikacji przez wiele lat. Z klinicznego punktu widzenia KA stanowi nie tylko problem natury estetycznej, lecz również, ze względu na możliwość przemiany nowotworowej, istotny problem z punktu widzenia stanu zdrowia populacji. Z uwagi na fakt, że wraz z rozwojem gospodarczym średnia długość życia się zwiększa, można wnioskować, iż coraz więcej osób będzie dotknię-

tych tą chorobą. Ważne jest więc, aby poszerzyć wiedzę pacjentów na temat zapobiegania powstawaniu tego typu zmian oraz lekarzy na temat możliwości terapeutycznych.

Piśmiennictwo

1. **Kaszuba A., Adamski Z.:** Leksykon dermatologiczny. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2011.
2. **Dubreuilh W.A.:** Des hyperkeratoses circonscrites. Ann Dermatol Venereol 1869, 27, 1180-1181.
3. **Dubreuilh W.A.:** Des hyperkeratoses circonscrites. Ann Dermatol Venereol 1869, 27, 1187.
4. **Dubreuilh W.A.:** Des hyperkeratoses circonscrites. Ann Dermatol Venereol 1869, 27, 1188.
5. **Krzyształowicz F., Grzybowski M.:** Choroby skóry. Nakładem autorów, Warszawa, 1932.
6. **Ackerman A.B., Cavegn B.M., Abad-Casinthan F., Robinson M.J.:** Ackerman resolving quandaries in dermatology. Prometheus Medical Press, Philadelphia, 1995.
7. **Pietrzak M.:** Udział genu P53 w keratosis actinica i raku podstawnokomórkowym. Praca magisterska UMK, Bydgoszcz, 2012.
8. **Bzdawski M.:** Udział genu p16 w rogowaceniu słonecznym i raku podstawnokomórkowym. Praca magisterska UMK, Bydgoszcz 2012.
9. **Warino L., Tusa M., Camacho F., Teuschler H., Fleischer A.B., Feldman S.R.:** Frequency and cost of actinic keratosis treatment. Dermatol Surg 2006, 32, 1045-1049.
10. **Frost C.A., Green A.C.:** Epidemiology of solar keratoses. Br J Dermatol 1994, 131, 455-464.
11. **Vitasa B.C., Taylor H.R., Strickland P.T., Rosenthal F.S., West S., Abbey H. i inni:** Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. Cancer 1990, 65, 2811-2817.
12. **Cockerell C.J., Wharton J.R.:** A New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepithelial squamous cell carcinoma). J Drugs Dermatol 2005, 4, 462.
13. **Miedziński F.:** Dermatologia. Wydawnictwo PZWL, Warszawa 1982, 2.
14. **James C., Crawford R., Martinka M., Marks R.:** Actinis keratosis. Pathology and genetics of skin tumors, LeBoit, Burg, Weedon, Sarasin, Lyon, 2006.
15. **Lebwohl M., Dinehart S., Whiting D., Lee P.K., Tawfik N., Jorizzo J. i inni:** Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. J Am Acad Dermatol 2004, 50, 714-721.
16. **Szeimies R.M., Gerritsen M.J., Gupta G., Ortonne J.P., Serresi S., Bichel J. i inni:** Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. J Am Acad Dermatol 2004, 51, 547-555.
17. **Korman N., Moy R., Ling M., Matheson R., Smith S., McKane S. i inni:** Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. Arch Dermatol 2005, 141, 467-473.
18. **Alomar A., Bichel J., McRae S.:** Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. Br J Dermatol 2007, 157, 133-141.
19. **Jorizzo J., Dinehart S., Matheson R., Moore J.K., Ling M., Fox T.L. i inni:** Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per

- week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol* 2007, 57, 265-268.
20. **Rivers J.K., Rosoph L., Provost N., Bissonnette R.:** Open-label study to assess the safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily three times per week in cycles for treatment of actinic keratoses on the head. *J Cutan Med Surg* 2008, 12, 97-101.
 21. **Stockfleth E., Benninghoff B., Bush J.O., Sterry W.:** Long-term clearance of multiple actinic keratosis after topical treatment with imiquimod (5%). *J Am Acad Dermatol* 2004, 50 Suppl. 3, 121.
 22. **European Medicines Agency:** Aldara scientific discussion [online]. Dostępny na URL: <http://www.emea.europa.eu> (11 lipca 2007).
 23. **Lee P.K., Harwell W.B., Loven K.H., Phillips T.J., Whiting D.A., Andres K.L. i inni:** Long-term clinical outcomes following treatment of actinic keratosis with imiquimod 5% cream. *Dermatol Surg* 2005, 31, 659-664.
 24. **Pirard D., Vereecken P., Melot C., Heenen M.:** Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies. *Arch Dermatol Res* 2005, 297, 185-189.
 25. **Gupta A.K.:** The management of actinic keratoses in the United States with topical fluorouracil: a pharmaco-economic evaluation. *Cutis* 2002, 70, 30-36.
 26. **Stockfleth E., Kerl H.:** Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006, 16, 599-606.
 27. **Ostertag J.U., Quaedvlieg P.J., van der Geer S., Nelemans P., Christianen M.E., Neumann M.H. i inni:** A clinical comparison and long-term follow-up of topical 5-fluorouracil versus laser resurfacing in the treatment of widespread actinic keratoses. *Lasers Surg Med* 2006, 38, 731-739.
 28. **Fallen R.S., Gooderham M.:** Ingenol mebutate an introduction. *Skin Therapy Lett* 2012, 17, 1-3.
 29. **Siller G., Gebauer K., Welburn P., Katsamas J., Ogbourne S.M.:** PEP005 (ingenol mebutate) gel, a novel agent for the treatment of actinic keratosis: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicentre, phase IIa study. *Australas J Dermatol* 2009, 50, 16-22.

Otrzymano: 7 V 2013 r.

Zaakceptowano: 3 VI 2013 r.