

Štetni učinci ultraljubičastog svjetla na kožu

Pedić, Lovre

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:762880>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lovre Pedić

**Štetni učinci ultraljubičastog svjetla
na kožu**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lovre Pedić

**Štetni učinci ultraljubičastog svjetla
na kožu**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Krešimira Kostovića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Popis kratica

ALM – akrolentigozni melanom (eng. acral lentiginous melanoma)

AP-1 – aktivirajući protein 1

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

HPV – humani papiloma virus

LM – lentigo maligna

LMM – lentigo maligna melanom

MM – maligni melanom

MMS – mohsova mikroskopski kontrolirana kirurgija

NM – nodularni melanom

PDT – engl. photodynamic therapy (hrv. fotodinamička terapija)

PUVA – fotokemoterapija, psoralen i UVA zračenje

RNK – ribonukleinska kiselina

SPF – engl. sun protection factor

SSM – engl. superficial spreading melanoma (hrv. površinsko šireći melanom)

UV – ultravioletno ili ultraljubičasto zračenje

Sadržaj

1.SAŽETAK.....	
2.SUMMARY.....	
3.UVOD.....	1
4. Ultraljubičasto zračenje	2
4.1. Učinci ultraljubičastog zračenja na kožu	3
4.2. Tipovi kože prema odgovoru na ultraljubičasto zračenje	4
4.3. Fotozaštita	5
5. Akutni štetni učinci izlaganja suncu	6
5.1. Fotodermatoze	6
5.1.1. Dermatitis solaris (sunčane opekline)	6
5.1.2. Fototoksični dermatitis	6
5.1.3. Berloque dermatitis	7
5.1.4. Phytophotodermatitis	7
5.1.5. Fotoalergijski dermatitis	8
5.1.6. Urticaria solaris	8
5.1.7. Polymorphous light eruption	9
6. Kronični štetni učinci izlaganja suncu	10
6.1. Aktinička elastoza (fotostarenje)	10
6.1.1. Definicija	10
6.1.1. Epidemiologija	10
6.1.2. Etiopatogeneza	10
6.1.3. Klinička slika	11
6.1.4. Histološki nalaz.....	11
6.1.5. Liječenje	11
6.2. Keratosis actinica (keratosis solaris).....	11
6.2.1. Definicija	11
6.2.2. Epidemiologija	12
6.2.3. Etiopatogeneza	12
6.2.4. Klinička slika	12
6.2.5. Histološki nalaz.....	12
6.2.6. Dijagnoza.....	13
6.2.7. Liječenje	13
6.3. Bazocelularni karcinom	13
6.3.1. Definicija	13

6.3.2 Epidemiologija.....	13
6.3.3 Etiopatogeneza.....	14
6.3.4. Klinička slika	15
6.3.5. Biološko ponašanje	16
6.3.6. Dijagnoza.....	16
6.3.7 Liječenje	17
6.3.8. Prognoza.....	18
6.4. Planocelularni karcinom.....	19
6.4.1. Definicija	19
6.4.2 Epidemiologija.....	19
6.4.3. Etiopatogeneza.....	19
6.4.4. Klinička slika	20
6.4.5. Biološko ponašanje	22
6.4.6. Dijagnoza.....	22
6.4.7. Liječenje	23
6.4.8. Prognoza.....	25
6.5. Maligni melanom.....	25
6.5.1. Definicija	25
6.5.2. Epidemiologija.....	25
6.5.3. Etiopatogeneza.....	26
6.5.4. Klinička slika	26
6.5.5. Dijagnoza.....	28
6.5.6. Podjela i prognoza.....	29
6.5.7 Liječenje	31
6.5.8. Praćenje bolesnika.....	32
7. ZAKLJUČAK	33
8. ZAHVALE.....	34
9. LITERATURA.....	35
10. ŽIVOTOPIS	39

SAŽETAK

Štetni učinci ultraljubičastog svjetla na kožu

Lovre Pedić

Tijekom života ljudi su neprestano izloženi sunčevom zračenju. Sunce je izvor energije i omogućuje život na Zemlji. Sunčevo svjetlo glavni je izvor ultraljubičastog (UV) zračenja. UV zračenje jedan je od najvažnijih čimbenika okoliša koji utječe na ljude. Osobe koje rade na otvorenom npr. ribari, građevinski radnici, mornari i drugi češće su izloženi UV zračenju. Osim sunca, danas postoje mnogi umjetni izvori UV zračenja poput solarija te primjena fototerapije u dermatologiji. Uz korisne učinke UV zračenja, kao što je sinteza vitamina D, poznato je da UV zračenje može imati i štetne učinke na ljudsko zdravlje. Danas se zna da pretjerano izlaganje suncu dovodi do imunosupresije, ubrzanog starenja kože, kao i tumora kože.

UV zračenje dio je elektromagnetskog spektra sunčevog zračenja i može se podijeliti na: UVC (40-280 nm), UVB (280-320 nm) i UVA (320-400 nm) zračenje.

Fotozaštita predstavlja skup mjera u svrhu zaštite od pretjeranog izlaganja sunčevim zrakama da bi se izbjeglo ubrzano starenje kože, ali i pojava tumora kože u kasnijoj dobi. Ove mjere obuhvaćaju izbjegavanje izlaganja suncu, posebno između 10 i 16 sati, nošenje zaštitne odjeće te primjenu sredstava za zaštitu.

Akutni učinci ultraljubičastog zračenja su kratkotrajni i reverzibilni. Sunčane opekline su najčešći oblik akutnih učinaka prekomjerne izloženosti UV zračenju.

Kronični učinci su mnogo opasniji. Štetni učinci pretjeranog izlaganja suncu tijekom djetinjstva i adolescencije se akumuliraju i reflektiraju u starijoj dobi. Oštećenje kože sunčevom svjetlošću može dovesti do preranog starenja i eventualno raka kože, poput nemelanomskih i melanomskih zloćudnih tumora kože. Nemelanomski tumori kože najčešći su karcinomi u ljudi. Melanom je najzloćudniji tumor kože i sluznica.

Ključne riječi: Ultraljubičasto svjetlo, sunčane opekline, bazocelularni karcinom, planocelularni karcinom, melanom

SUMMARY

Adverse effect of ultraviolet light on the skin

Lovre Pedić

During the life people are constantly exposed to sunlight. The sun is the source of energy and it enables life on earth. Sunlight is the main source of Ultraviolet (UV) radiation. UV radiation is one of the most important environmental factors affecting mankind. People who work outdoors e.g., fishermen, construction workers, sailors and others are more often exposed to UV radiation. Besides the sun, today there are many artificial sources of UV light, such as solarium tanning bed and phototherapy used in dermatology. Besides the beneficial effects of UV radiation such as vitamin D synthesis, it is known that UV radiation can lead to adverse effects on human health. Today it is generally known that excessive exposure leads to immunosuppression, rapid photoaging and skin cancer.

UV radiation is part of the electromagnetic spectrum of the sun and it can be divided into three main ranges: UVC (40-280 nm), UVB (280-320 nm) and UVA (320-400 nm).

Photoprotection is a set of protective measures that protect us from excessive exposure to sunlight in order to prevent accelerated skin aging and skin cancer later in life. These measures include avoiding direct sun exposure between ten AM and four PM, wearing protective clothes and application of sunscreens.

The acute effects of UV radiation exposure are short-lived and reversible. Sunburns are most frequent occurrence among acute effects of excessive UV radiation exposure.

Chronic effects are much more dangerous. The adverse effects of excessive sun exposure during childhood and adolescence are cumulated and reflected in older men. Skin damage from sunlight can lead to premature aging of the skin and possibly skin cancers such as non-melanoma and melanoma skin cancers. Non-melanoma skin cancers are the most common cancers in men. Melanoma is the most malignant cancer of the skin and mucous membranes

Key words: Ultraviolet light, sunburns, basal cell carcinoma, basal cell carcinoma, melanoma

3.UVOD

UV zračenje jedan je od najvažniji čimbenika okoliša koji utječe na ljude. Samo 10% Sunčeva spektra otpada na ultraljubičasto zračenje, no ono je upravo biološki najaktivnije. Na temelju valne duljine i fotobioloških osobina UV spektar je podijeljen na tri osnovna dijela: UVC (40-280 nm), UVB (280-320 nm) i UVA (320-400 nm).

UVC zrake ne dopiru do Zemljine površine, apsorbiraju se u ozonskom omotaču Zemlje. UVB zrake dopiru do Zemljine površine. UVB zrake izazivaju uglavnom oštećenja epidermisa, nastanak sunčevih opekлина, tamnjenje kože i fotokarcinogenezu. UVA zrake, koje su oko 10 puta više zastupljenije u Sunčevu zračenju, manje su toksične od UVB zraka.

Stanjenjem ozonskog omotača i pojavom ozonskih rupa tijekom posljednjih desetljeća postoji zabrinutost da bi jačina UV zračenja mogla znatno porasti, a s time i učestalost kožnih bolesti povezanih s UV zračenjem i karcinoma.

Osim prirodnog izvora UV zračenja Sunca, zabrinjava sve češće korištenje umjetnih izvora UV zračenja (solarij) za postizanje preplanulog tena, pogotovo u mlađim populacijama.

Karcinomi kože izazvani ultraljubičastim zračenjem pokazuju trend porasta, što ukazuje na povećanu izloženost stanovništva prekomjernom UV zračenju. Osobito je opasno izlaganje ultraljubičastom svjetlu u mlađoj dobi jer se tada povećava rizik nastanka karcinoma kože u kasnijoj dobi.

Zbog toga je važno educirati stanovništvo o štetnim utjecajima pretjeranog izlaganja Sunčevoj svjetlosti. Potrebno je provoditi javnozdravstvene akcije pogotovo pred ljeto kada ljudi vole provoditi više vremena na suncu. Akutni i kronični učinci izlaganja UV zračenju mogu se smanjiti na prihvatljivu razinu pravilnim ponašanjem i odgovarajućom zaštitom (zaštitna sredstva, zaštitna odjeća, izbjegavanje izlaganja suncu u vremenu od 10 do 16 sati). Treba naglasiti važnost preventivnih dermatoloških pregleda. Ljude je potrebno potaknuti na odlazak dermatologu ukoliko imaju sumnjive kožne promjene poput ranica koje ne zacjeljuju ili promjene postojećih ili novonastalih madeža, radi postavljanja pravovremene dijagnoze.

4. ULTRALJUBIČASTO ZRAČENJE

Sunce svojom energijom omogućuje život na Zemlji. Fotokemijska energija akumulirana u molekulama omogućuje biološke i metaboličke procese u živim organizmima. Čestice koje prenose svjetlosnu energiju zovu se fotoni. Od ukupnog energijskog spektra Sunčeva zračenja na vidljivi dio spektra (480-800 nm) otpada 50%, na infracrveni dio spektra (800-2500 nm) otpada 40%, a samo 10% Sunčeva spektra otpada na ultraljubičasto zračenje. Na temelju valne duljine i fotobioloških osobina UV spektar je podijeljen na tri osnovna dijela : UVC (40-280 nm), UVB (280-320 nm) i UVA (320-400 nm).

UVC zrake ne dopiru do Zemljine površine, apsorbiraju se u ozonskom omotaču Zemlje. Stanjenjem ozonskog omotača i pojavom ozonskih rupa tijekom posljednjih desetljeća postoji zabrinutost da bi biološki učinci UVC zračenja mogli postati vidljivi. Umjetni izvori UVC zračenja uzrokuju eritem kože koji je vidljiv 6 sati nakon izloženosti. Eritem slijedi blaga pigmentacija kože. UVC zrake mogu uzrokovati jaku iritaciju spojnice (Kostović, 2014).

UVB zrake dopiru do Zemljine površine. Ne prolaze kroz prozorsko staklo, ali prolaze kroz vodu i kvarcno staklo. Najodgovornije su za nastanak sunčane opekline. UVB zračenje se uglavnom apsorbira u epidermisu, a samo oko 10% njegove količine prelazi u gornji dermis. Na koži uzrokuje eritem, koji se javlja 12-24 sata nakon što je koža obasjana. Nakon 48-72 sata koža počinje tamnjeti. Izaziva iritaciju spojnice ali blažu od UVC zraka. Veće doze UVB zraka odgovorne su za oštećenja DNK, RNK i staničnih membrana, što dovodi do oštećenja epidermisa, vezivnog tkiva i krvnih žila (Kostović, 2014).

UVA zrake dopiru do Zemljine površine, prolaze kroz automobilsko ili prozorsko staklo. Pedeset posto UVA zračenja prodire u gornji dermis. U niskim dozama ne uzrokuje eritem na koži kao ni pigmentaciju. U visokim dozama uzrokuje eritem i neposrednu pigmentaciju. Eritem uzrokovan UVA zračenjem je trenutačan i nije uzrokovan toksičnim učincima na keratinocite. U niskim dozama UVA zračenje ne izaziva iritaciju spojnice. UVA zračenje je odgovorno za većinu svjetlom izazvanih reakcija na lijekove (Kostović, 2014).

4.1. Učinci ultraljubičastog zračenja na kožu

Apsorpcijom UV zračenja u koži dolazi do fotokemijske reakcije koja uzrokuje oštećenje staničnog metabolizma, promjene u strukturi i funkciji stanica, promjene u staničnoj kinetici te promjene u protoku krvi i pigmentaciji. Najvažniji odgovor na UV zračenje pojava je eritema. Eritem nastaje zbog vazodilatacije i povećanja volumena krvi u arterijskom pleksusu dermisa. Trideset minuta nakon nastanka eritema, u epidermisu se mogu uočiti "sunburn" stanice. Pigmentacija se javlja kao posljedica stimulacije melanocita. Direktna pigmentacija razvija se kratko nakon UVA zračenja ili čak istodobno. Indirektna pigmentacija razvija se od 24 do 48 sati nakon UV zračenja (Barišić-Druško i Ručević, 2008).

Izloženost ultraljubičastom zračenju je jedan od glavnih uzroka nemelanomskih i melanomskih zloćudnih tumora kože. Primarno odgovornima za nastanak karcinome kože smatraju se UVB zrake. Poznata su tri mehanizma kojima UV zračenje može uzrokovati karcinome kože: direktnim oštećenjem DNK i posljedičnim mutacijama, produkcijom reaktivnih oblika kisika koji oštećuju DNK i ostale stanične strukture te lokaliziranom imunosupresijom (Gonzales i sur., 2008).

UV zračenje može uzrokovati dvije vrste oštećenja na mjestu pirimidinskih parova: ciklobutan-pirimidin dimere i pirimidin (6-4) fotoprodukte. Fotoprodukti narušavaju strukturu DNK uzvojnice, što DNK popravljajući enzimi prepoznaju. Fotoprodukti više narušavaju DNK uzvojniciu zbog čega je takvo oštećenje češće prepoznato i brže popravljeno, nego oštećenja dimera pirimidina. Ciklobutan pirimidin dimer može dovesti do mutacije na dva načina. Kada je lezija kopirana tijekom umnažanja DNK, DNK polimeraza može pročitati oštećeni citozin kao timin i ubaciti adenin nasuprot. Tijekom sljedećeg umnažanja DNK polimeraza pravilno stavlja timin nasuprot adenina što rezultira zamjenom citozin-timin. Iako su dimeri timina najčešći fotoprodukti oni nisu mutageni zbog specijalizirane polimeraze koja stavlja adenin nasuprot dimera timina. Alternativno, mutacija može nastati jer je deaminacija citozina u uracil ubrzana unutar ciklobutan dimera. Obje mutacije su karakteristične su za djelovanje UV zračenja. Fotokemijski stvoreni reaktivni slobodni radikali uzrokuju tipične zamjene gvanin-timin i timin-citozin te umetanje i brisanje jedne ili dviju baza. Popravak ovih strukturnih promjena je veoma važan, jer one uzrokuju mutacije zbog kojih se razvijaju zloćudni kožni tumori (Kawasumi i Nghiem, 2012).

Karcinogeni učinak ultraljubičastog zračenja povezan je s mutacijama tumor-supresorskog gena p53. P53 protein je važan u nadzoru staničnog ciklusa i u mogućnosti je, nakon prepoznavanja i najmanjeg oštećenja DNK lanca, zaustaviti stanični ciklus kako bi se dobilo vremena za popravak oštećenja ili omogućiti uklanjanje oštećene stanice apoptozom. Za razliku od ostalih tumor-supresorskih gena, gen P53 se može inaktivirati točkastom mutacijom samo jednog alela. Mutacije P53 gena su najčešće posljedica djelovanja UV zračenja (Puizina-Ivić, 2009).

Mutacije p53 gena uzrokuju u keratinocitima gubitak sposobnosti apoptoze. Kasnija izlaganja UV zračenju selektivno potiču klonsku ekspanziju stanica s mutacijom p53 gena. Mutacije tumor supresijskog gena p53 događaju se u 90% planocelularnih i u oko 50% bazocelularnih karcinoma (Šitum, 2001).

Ipak, UVB zračenje ima važnu ulogu u fotozaštiti kože. Smatra se da mutacije (dimeri timidina) izazvane UVB zračenjem u epidermisu stimuliraju fotozaštitni odgovor, stimulirajući sintezu i otpuštanje melanosoma iz melanocita. Fotozaštitom stimulirana proliferacija keratinocita dovodi do zadebljanja rožnatog sloja epidermisa. Ove promjene poboljšavaju raspršenje UV zračenja i smanjuju prodiranje UV zraka u kožu (Nouri 2008). Također je poznata uloga UVB zraka u sintezi vitamina D. Izlaganjem kože UVB zrakama dolazi do fotolize epidermalnog 7-dehidrokolesterola u previtamin D₃. Nastali spoj zatim prolazi kroz izomerizaciju ovisnu o temperaturi te se stvara stabilan hormon-vitamin D₃. Ovaj spoj ulazi u dermalne krvne žile i cirkulira do jetre i bubrege, gdje nastaje funkcijski hormon 1,25 dihidroksi vitamin D₃ (Marneros i Bickers, 2011).

4.2. Tipovi kože prema odgovoru na ultraljubičasto zračenje

Prema Fitzpatricku, razlikujemo šest tipova kože (fototipova) prema odgovoru kože na Sunčevo svjetlo. Podjela se zasniva na odgovoru kože na prvo izlaganje podnevnom Suncu tijekom ljeta u trajanju od 30 minuta. Tip I (izrazito svjetlopute osobe, crvena ili plava kosa, sunčane pjege, plave oči): uvijek izgore, nikada ne potamne. Tip II: uvijek izgore, ponekad potamne. Tip III: ponekad izgore, uvijek potamne. Tip IV: nikada ne izgore, uvijek potamne. Tip V: Indijci, Arapi, Indijanci, Latinoamerikanci. Tip VI: crnci (Kostović, 2014).

4.3. Fotozaštita

Zaštita od Sunčeva zračenja je veoma važna u prevenciji melanoma i nemelanomskih zloćudnih tumora kože. Zaštita je najučinkovitija kada se provodi od ranog djetinjstva. Za prirodnu zaštitu odgovorni su strukturni proteini epidermisa, pogotovo melanin i keratin. Preventivne mjere podrazumijevaju izbjegavanje izlaganja Suncu od 10 do 16 sati. Drugi oblici zaštite su odjeća kao mehanička zaštita i zaštitna sredstva. Odjeća napravljena od gusto tkanih materijala neovisno o boji pruža zadovoljavajuću zaštitu. Nošenje šešira širokih oboda te dugih rukavica i nogavica može smanjiti direktnu ekspoziciju. Zaštitna preparati sa SPF dijele se na kemijske i fizikalne. Kemijska zaštitna sredstva apsorbiraju energiju UV zraka i na taj način smanjuju apsorpciju fotona u koži. Fizikalna zaštitna sredstva mogu reflektirati ili raspršiti UV zračenje. Zaštitna sredstva se razlikuju prema fotozaštitnom učinku koji se određuje prema sunčanom zaštitnom faktoru (SPF). SPF je definiran kao odnos najmanje količine ultraljubičastog zračenja potrebnog za stvaranje minimalnog eritema na koži zaštićenoj zaštitnim preparatom i količine energije potrebne za stvaranje istog eritema na nezaštićenoj koži, i cilj je produljenje vremena potrebnog za dobivanje UV uzrokovanog eritema. Potrebno je napomenuti da sredstva za zaštitu koja imaju SPF 15 blokiraju oko 93% UVB zraka, dok ona s faktorom SPF 30 blokiraju otprilike 97% zraka. SPF uglavnom odražava djelotvornu zaštitu od UVB ali ne odražava zaštitu od UVA. Glavne skupine kemijskih zaštitnih sredstava su paraaminobenzoična kiselina i esteri te kiseline, avobenzon, benzofenoli, cinamati, ecamsule, salicilati, te njihove kombinacije. Fizikalna zaštitna sredstva obuhvaćaju titanov oksid, cinkov oksid, talk, kaolin. Osim njihove sposobnosti apsorpcije svjetlosti važno svojstvo zaštitnih krema je postojanost, to jest njihova sposobnost da ostanu na koži. Za tipove kože I i II danas se preporučuju zaštitni faktori 50+.

Ne smije se zaboraviti da zaštitna sredstva ne nadomještaju prirodnu zaštitu i ne produljuju vrijeme izlaganja suncu. Pri uporabi zaštitnih preparata važno je imati na umu da se tijekom sunčanja aktivne tvari iscrpe u roku od 1 do 2 sata, pa je potrebno kožu nakon toga ponovno namazati. Isto tako potrebno je znati da zaštitni preparati mogu djelovati kao fotosenzibilizatori, pa ih je potrebno nakon sunčanja pranjem ukloniti sa kože (Bakija-Konsuo, 2014; Lipozenčić i sur., 2009; Marneros i Bickers, 2011).

5. AKUTNI ŠTETNI UČINCI IZLAGANJA SUNCU

5.1. Fotodermatoze

Fotodermatoze se mogu podijeliti na: fotodermatoze nastale zbog direktnog djelovanja Sunčevih zraka na kožu, fototoksične dermatoze nastale nealergijskom senzibilizacijom, fotoalergijske dermatoze, fotodermatoze nepoznate etiologije i genodermatoze.

5.1.1. Dermatitis solaris (sunčane opekline)

Solarni je dermatitis akutna upala kože uzrokovana UVB zračenjem iz Sunčeva svjetla. Jedna je od najčešćih promjena kože uopće. Nastanak i težina solarnog dermatitisa ovisi o jačini UVB zračenja, trajanju izlaganju, o debljini rožnatoga sloja kože i o količini melanina u koži. Glavni medijatori u nastanku solarnog dermatitisa jesu prostanglandini, leukotrieni, histamin i faktor tumorske nekroze α , dok acetilsalicilna kiselina i indometacin mogu spriječiti nastanak eritema smanjujući stupanj oštećenja keratinocita. Eritem se pojavljuje 4-6 sati nakon izlaganja UV zračenju, a obično nestaje nakon 72 sata. Na zahvaćenom području koža je eritematozna, edematozna i topla. U blažim slučajevima dolazi do prijelaza eritema u ljuštenje ili pigmentaciju. U težim slučajevima mogu nastati mjehuri, a zatim obilno ljuštenje. Mogu se pojaviti i opći simptomi poput osjećaja slabosti, povišene tjelesne temperature, glavobolje, mučnine i povraćanja. Histološki karakteristična je promjena pojava diskeratotičnih stanica "sunburn" stanica. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike. Liječenje je simptomatsko; primjenjuju se hladni oblozi, losioni za hlađenje te kortikosteroidi u obliku krema i losiona. Nesteroidni antiupalni lijekovi mogu smanjiti jačinu solarnog eritema ako se uzmu neposredno nakon izlaganja UV svjetlu. U izrazito teškim slučajevima daju se infuzije fiziološke otopine i kortikosteroidi parenteralno (Kostović, 2014; Barišić-Druško i Ručević, 2008).

5.1.2. Fototoksični dermatitis

Fototoksični je dermatitis fotokemijski uvjetovana upala kože. Fototoksična reakcija zahtjeva prisutnost fotosenzibilizirajuće tvari te UV svjetla. Fotosenzibilizirajuća tvar pojačava učinak UV svjetla te niže, neeritematogene doze UV svjetla uzrokuju akutnu upalnu reakciju sličnu sunčanim opeklinama. Ova reakcija se ne zasniva na imunskim mehanizmima. Fototoksična

tvar u kombinaciji s UV svjetlom dovodi do stvaranja kisikovih slobodnih radikala i peroksida što uzrokuje oštećenja keratinocita. Fotosenzibilizator može djelovati preko kože, nakon resorpcije iz probavnog sustava, te parenteralno (lijekovi). Od lijekova fototoksično djeluju amiodaron, ciprofloksacin, tetraciklini, furosemid, grizeofluvin, fenotiazin itd. Preko kontakta mogu djelovati različite tvari kemijske industrije te furokumarini biljaka. Na suncu izloženim područjima naglo se razvija akutni dermatitis s eritemom, edemom, bulama i dugotrajnom rezidualnom hiperpigmentacijom. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike. Liječenje je isto kao kod sunčanih opekline (Kostović, 2014; Barišić-Druško i Ručević, 2008).

5.1.3. Berloque dermatitis

Berloque dermatitis oblik je fototoksičnog dermatitisa karakteriziran hiperpigmentacijom koja se pojavljuje nakon lokalne primjene fototoksičnih tvari u kozmetičkim proizvodima. Danas je ova bolest rijetka jer su fototoksične tvari uklonjene iz kozmetičkih proizvoda. Nastaje kao posljedica primjene kozmetičkih preparata koja sadržavaju oleum bergamottae i slične tvari. Promjene nastaju nakon izlaganja Sunčevu UVA svjetlu. Na mjestu primjene kozmetičkog proizvoda nastaje eritem, a ponekad i bule. Eritem je uglavnom trakastog oblika zbog slijevanja kozmetičkog proizvoda prema dolje. Karakterističan je nastanak poslijeupalnih pigmentacija. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike. U liječenju je najvažnija primjena krema sa zaštitnim faktorom i izbjegavanje upotrebe kozmetičkih proizvoda koji sadržavaju fotosenzibilizirajuće tvari. Za uklanjanje pigmentacije rabe se 2-4% hidrokinon i/ili lokalni retinoidi (Kostović, 2014; Barišić-Druško i Ručević, 2008).

5.1.4. Phytophotodermatitis

Phytophotodermatitis je fototoksični dermatitis uzrokovan kontaktom s biljkama, a karakterizira ga pojava bula i često dugotrajna pigmentacija. Bolest je češća u ljetnim mjesecima. Mnoge biljke sadržavaju fotosenzibilizirajuće tvari. Najčešće je riječ o furokumarinima iz raznih vrsta trava, koji uz djelovanje UV svjetla uzrokuju akutni fototoksični dermatitis. Na mjestima kontakta s biljkama nastaju eritem i bule. Oblik eritema odgovara otisku i najčešće je riječ o bizarnim promjenama. Na zahvaćenom području često je prisutan svrbež i pečenje. Nakon akutnih promjena zaostaju dugotrajne pigmentacije. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike. U liječenju se primjenjuju

kortikosteroidne kreme i losioni, često u kombinaciji s antibioticima uz prethodno otvaranje bula i toaletu zahvaćenog područja (Kostović, 2014; Barišić-Druško i Ručević, 2008).

5.1.5. Fotoalergijski dermatitis

Fotoalergijski dermatitis je kožna upala u čijem nastanku, uz fotosenzibilizator i svjetlo, sudjeluju i imunosni mehanizmi. Lijekovi primijenjeni lokalno ili sistemski, i kemijske tvari na koži, mogu interakcijom sa UV zračenjem izazvati imunološke reakcije. Kod izloženosti UV zračenju fotosenzibilizator se aktivira, spaja se s proteinima kože i postaje potpuni antigen. Nakon toga slijedi aktivacija imunosnih mehanizama i oštećenje kože. Uglavnom je riječ o reakcijama kasne preosjetljivosti. Danas su najčešći lokalni fotosenzibilizatori kreme sa zaštitnim faktorima, dok su fenotiazin, hidrokloriazid, kinidin i sulfonamidi najčešći sistemski fotosenzibilizatori. Klinička slika u akutnoj fazi fotoalergijskog dermatitisa odgovara onoj kod kontaktnog alergijskog dermatitisa: edem, eritem, papule, vezikule uz osjećaj pečenja i svrbeža. Promjene se nalaze na suncu izloženoj koži gdje je primijenjen fotosenzibilizator. Kod sistemske primjene fotosenzibilizatora promjene se nalaze na svim suncu izloženim područjima. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike. Ako fotoalergijski dermatitis nije prepoznat te se nastavi izlaganje fotoalergenu, promjene postaju kronične uz razvoj hiperpigmentacije i lihenifikacije. U liječenju se primjenjuju lokalni kortikosteroidi, preporučuje se zaštitna odjeća i primjena krema s visokim zaštitnim faktorom (Kostović, 2014; Barišić-Druško i Ručević, 2008).

5.1.6. Urticaria solaris

Solarna je urtikarija akutna alergijska reakcija koja nastaje nakon izlaganja Sunčevim zrakama ili umjetnom svjetlu. Alergijsku reakciju može izazvati UV, vidljivo i infracrveno zračenje. Pretpostavlja se da se određene kromofore apsorbiraju spomenuto zračenje. Nakon apsorpcije energije nastaje novi fotoalergen koji uzrokuje alergijsku reakciju ranog tipa posredovanu IgE protutijelima. Ubrzo nakon izlaganja UV svjetlu na koži se pojavljuju urtike praćene svrbežom. Urtike se pojavljuju na suncu izloženim, ali i pokrivenim područjima kože. Bolest je najčešće kronična i traje godinama. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike i testiranja svjetlom različitih valnih duljina (UVA, UVC, UVB, vidljivo svjetlo). U liječenju se koriste kreme sa zaštitnim faktorom u onih bolesnika koji reagiraju na UVA ili UVB svjetlo, ali ne i u onih koji reagiraju na vidljivo svjetlo. PUVA (fotokemoterapija) terapija je izbora jer ponavljano postupno izlaganje UV ili vidljivom

spektru dovodi do „otpornosti“ na Sunčevo svjetlo (Kostović, 2014; Barišić-Druško i Ručević, 2008).

5.1.7. Polymorphous light eruption

Prurigo aestivalis česta je idiopatska fotodermatoza koja ima brojne kliničke oblike. To je najčešća fotodermatoza nepoznatog uzroka. Uzrok nastanka bolesti nije poznat, vjerojatno se radi o fotoalergijskoj reakciji, zbog izražene preosjetljivosti na Sunčevo svjetlo. Akcijski je spektar najčešće u području UVA, rjeđe UVB svjetla. Bolest se pojavljuje u ranim ljetnim mjesecima, ili s prvim jačim izlaganjem Suncu. Zahvaćena su uvijek suncu izložena područja. Kliničku sliku obilježava polimorfija što znači da izgled erupcije može biti različit od bolesnika do bolesnika, ali kod pojedinog bolesnika promjene su istovjetne to jest monomorfne. Lezije nastaju nekoliko sati ili dana nakon izlaganja Sunčevu svjetlu. Najčešći oblik morfi je papulozni ili papulovezikulozni; najčešće je lokaliziran u području dekoltea. Promjene uglavnom spontano nestaju tijekom nekoliko dana. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike, a potvrđuje se fototestiranjem. U liječenju lezija koriste se kortikosteroidne kreme. U prevenciji blažih slučajeva mogu se koristiti kreme sa zaštitim faktorima, zaštitna odjeća te se preporučuje postupno izlaganje suncu. U težim slučajevima provodi se *photohardening* izlaganjem UVB i/ili UVA svjetlu i treba ga započeti 4-6 tjedana prije očekivanog izlaganja Suncu. *Photohardening* se provodi radi postupnog povećanja podnošljivosti prema suncu, treba ga ponavljati svake godine (Kostović, 2014;(Barišić-Druško i Ručević, 2008).

6. KRONIČNI ŠTETNI UČINCI IZLAGANJA SUNCU

Štetni učinci pretjeranog izlaganja suncu tijekom djetinjstva i adolescencije se akumuliraju i reflektiraju u starijoj dobi. Oštećenje kože sunčevom svjetlošću može dovesti do preranog starenja i eventualno raka kože, poput nemelanomskih i melanomskih zloćudnih tumora kože.

6.1. Aktinička elastoza (fotostarenje)

6.1.1. Definicija

Aktinična elastoza je oštećenje dermisa na suncu izloženim područjima kože, a nastaje zbog višegodišnje izloženosti kože Sunčevu svjetlu.

6.1.1. Epidemiologija

Fotostarenje prvenstveno pogađa osobe s tipovima kože I i II, radnike koji rade na otvorenom te osobe koje žive na područjima s jakom insolacijom. Znakovi fotostarenja kože pojavljuju se u četrdesetim i pedesetim godinama života (Kostović, 2014).

6.1.2. Etiopatogeneza

Poznato je da ulogu u fotostarenju kože imaju UVA i UVB zrake. Danas se sve više naglašava uloga UVA zraka u nastanku fotostarenja. UVA zrake, koje su oko 10 puta više zastupljene u Sunčevu zračenju nego UVB zrake, prodiru dublje u dermis, gdje izazivaju degeneraciju kolagenih i elastičnih vlakana. Također UVA zračenje je manje podložno dnevnim, sezonskim i zemljopisnim varijacijama. Djelovanjem UV zračenja nastaju slobodni radikali (vodikov peroksid, hidroksilni ioni, peroksidni anioni) koji oštećuju DNK, te uzrokuju nastanak pirimidinski dimera i posljedične mutacije (Bukvić-Mokos i Lipozenčić, 2005). Fotokemijski stvoreni slobodni radikali aktiviraju površinske stanične receptore. Oni stimuliraju ekspresiju i aktivaciju faktora aktivirajući protein 1 (AP-1), koji zatim stimulira transkripciju gena za matriks metaloproteinaze. Matriks metaloproteinaza 1 započinje razgradnju fibrilarnog kolagena, kojeg dalje razgrađuju druge metaloproteinaze. Doza UV zračenja potrebna za nastanak metaloproteinaza je manja od one koja uzrokuje eritem kože (Thiele i Gilchrest, 2008).

6.1.3. Klinička slika

Starački izgled kože klinički je vidljiv na Suncu izloženim područjima: čelu, obrazima, zatiljku, temporalnim područjima te distalnim dijelovima udova.

Izgled fotoostarjele kože ovisi ponajviše o kumulativnoj dozi UV zračenja kojem je bila izložena te fototipu kože prema Fizpatricku. Osobe s tipom kože I i II imaju atrofične promjene kože s lokaliziranom depigmentacijom, epidermalnom atrofijom, pjegama, pseudo-ožiljcima te zloćudnim ili dobroćudnim tumorima kože. Osobe s tipom kože III i IV najčešće imaju difuznu ireverzibilnu hiperpigmentaciju i duboke bore (Kohl i sur., 2011).

6.1.4. Histološki nalaz

Histološki, rožnati sloj može biti zadebljan, ali je obično normalan. U fotooštećenoj koži često se zapaža akantozu i zadebljanje bazalne membrane s nepravilnim rasporedom melanocita koji su različite veličine. Najistaknutija kožna značajka fotostarenja je elastoza. Elastoza u pravilu započinje na spoju papilarnog i retikularnog dermisa i karakterizirana je pojavom velike količine abnormalnih, nefunkcionalnih elastičnih vlakana. Uz to nalazi se upalni infiltrat mastocita, histiocita i drugih mononukleara (heliodermatitis) (Thiele i Gilchrist, 2008).

6.1.5. Liječenje

U terapiji početnih faza mogu se primijeniti lokalni retinoidi ili površinski kemijski pilinzi. U kasnijim stadijima dolaze u obzir dublji kemijski pilinzi, dermoabrazija ili primjena lasera.

Od preventivnih mjera preporučuje se rana primjena fotozaštitnih sredstava i izbjegavanje izlaganja jakom Sunčevu svjetlu i solarijima (Kostović, 2014).

6.2. Keratosis actinica (keratosis solaris)

6.2.1. Definicija

Aktinična keratoza najčešća je prekanceroza kože, lokalizirana je na suncu izloženim dijelovima kože, češća je u osoba s tipovima kože I i II. Češća je kod osoba određenih zanimanja poput ribara, poljoprivrednika, pomoraca i sl. te se može svrstati u profesionalne bolesti (Ručević i Barišić-Druško, 2009).

6.2.2. Epidemiologija

Prevalencija bolesti raste sa životnom dobi. U trećem desetljeću života učestalost je manja od 10%, dok u sedmom desetljeću raste čak do 80%. Bolest je češća u muškaraca nego u žena što se povezuje sa većom izloženošću muškaraca Sunčevoj svjetlosti. U ljudi koji boluju od genodermatoza i albinizma aktinična keratoza može nastati već u ranom djetinjstvu. Učestalost maligne alteracije u planocelularni karcinom nije poznata, ali se smatra da iznosi 1/1000 godišnje (Ručević i Barišić-Druško, 2009).

6.2.3. Etiopatogeneza

Iako genetski i okolišni čimbenici imaju ulogu u razvoju aktinične keratoze, UVB zračenje je prepoznato kao najvažniji vanjski faktor. Razdoblje potrebno za nastanak oštećenja kože iznosi 10-20 godina. Kumulativna oštećenja uzrokuju nastanak premalignih keratinocita u bazalnom sloju epidermisa, koji se mitotički dijele i putuju prema površini lezije. Znatan utjecaj u razvoju pripisuje se tumor-supresornom genu p53, koji kodira protein odgovoran za popravak DNA. Promjene ovog gena su česte kod aktiničkih keratoza (Ručević i Barišić-Druško, 2009).

6.2.4. Klinička slika

U 80% slučajeva promjene su smještene na suncu izloženim dijelovima kože: čelo, obrazi, nos, uške, temporalne regije i dorzumi šaka. Rijetko mogu nastati na pokrivenim dijelovima tijela. (Duncan i sur., 2012).

Najčešća klinička slika aktinične keratoza je crvena, ljuskasta papula na suncu izloženoj koži. Obično je promjera 1-3 mm ali može imati i do nekoliko centimetara. Promjene mogu biti solitarne i multiple, na dodir hrapave jer su prekrivene hiperkeratotičnim ljuskama i krastama. Kliničke varijante aktinične keratoze uključuju cornu cutaneum, lihen planus keratoze, pigmentiranu aktiničnu keratozu i aktinični heilitis (Moy, 2000).

6.2.5. Histološki nalaz

U histološkom nalazu vidimo hiperkeratozu i parakeratozu. Epidermis može biti proširen ili stanjen, epidermalne stanice pokazuju nepravilan raspored, atipiju i hiperkromaziju jezgara; vidi se i oštećenje stanica bazalnog sloja. Subepidermalno postoji elastoza i infiltracija veziva limfocitima (Ručević i Barišić-Druško, 2009).

6.2.6. Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na osnovi kliničke slike i anamneze, a potvrđuje se histološkim nalazom.

6.2.7. Liječenje

Metode liječenja uključuju: krioterapiju, elektrokoagulaciju, kiruršku eksciziju, dermoabraziju. Za multiple lezije može se lokalno primijeniti 5-fluorouracil krema. Multiple aktinične keratoze mogu se također liječiti 5% imiquimod kremom. Eventualni recidiv promjene preporučuje se ukloniti kirurški. U prevenciji važna je fotozaštita mladih ljudi i svih osoba tipa koža I i II. (Ručević i Barišić-Druško, 2009).

6.3. Bazocelularni karcinom

6.3.1. Definicija

Bazocelularni karcinom je najčešći zloćudni epitelni tumor kože, karakteriziran sporim rastom, no kad se ne liječi na vrijeme postaje lokalno invazivan i destruktivan, dok su metastaze iznimno rijetko opisane (Reifenberger i Ruzicka, 2009).

6.3.2 Epidemiologija

Nemelanomski zloćudni tumori kože najčešći su zloćudni tumori u ljudi uopće, od čega 80% otpada na bazocelularni, a do 20% na planocelularni karcinom. Kod bijele rase bazaliom je 3-5 puta učestaliji nego planocelularni karcinom, a nešto rjeđe obolijevaju pripadnici žute rase, dok je u crne rase iznimno rijedak (Kovach i Stasko, 2009; Reifenberger i Ruzicka, 2009). Učestalost je u posljednjih 30 godina porasla za 20-80% (Wong, 2003). Učestalost ovog tumora razmjerna je količini UV zračenja, te je u područjima s jakom insolacijom visoka. Broj novootkrivenih slučajeva u europskim zemljama kreće se od 40 (skandinavske zemlje) do 80 (mediteranske zemlje) na 10.000 stanovnika dok ih je najviše u Australiji kod bijele populacije, gdje je zabilježeno više od 1.600 novootkrivenih slučajeva godišnje na 10.000 stanovnika (Kostović, 2010).

Muškarci obolijevaju češće od žena, i to u omjeru 3:2. Bazaliom se češće pojavljuje u osoba svijetle puti, koji su skloni nastanku sunčevih opekline (tip I i II po Fitzpatricku), no može se javiti i u osoba tipa koža III. Učestalost bazalioma raste s dobi, te su najčešći između 50. i 70.

godine života, no pojava je opisana i u ljudi mlađih od 40 godina te u djece (Pašić i sur., 2009).

6.3.3 Etiopatogeneza

Na nastanak bazocelularnog karcinoma udruženo djeluju endogeni (genetski poremećaji, imunološki poremećaji, kronične bolesti kože) i egzogeni čimbenici (UV zračenje, ionizirajuće zračenje, mehanički, kemijski, toplinski podražaji) (Kostović, 2010).

Ultraljubičasto zračenje je najčešći i najvažniji faktor u nastanku bazalioma. UVB zračenje inducira mutaciju tumor-supresor gena (Pašić i sur., 2009). Postoji povezanost kumulativne doze UV zračenja i rizika od nastanka bazalioma. Taj rizik povećan je nakon čestih ili jakih sunčevih opeklinu u djetinjstvu. Također, rekreativno izlaganje suncu u djetinjstvu čini se da povećava rizik od nastanka bazalioma u kasnijoj životnoj dobi (Kostović, 2010). Razdoblje latencije od oštećenja nastalih UV zračenjem do pojave tumora varira te može iznositi 20-50 godina (Armstrong i Krickler, 1996)

Ionizirajuće zračenje može potaknuti ionizaciju i oštetiti ciljne molekule, prije svega DNK, direktno ili posredno preko reaktivnih oblika kisika. Razdoblje latencije nakon izlaganja ionizirajućem zračenju prosječno iznosi nekoliko desetljeća, ali može iznositi i nekoliko godina, pa čak i mjeseci (Shore 2001, Goldschmidt i sur., 1994)

Bazaliomi mogu nastati na mjestima kroničnih bolesti kože i recidivirajućih mehaničkih trauma kao što su ožiljkaste promjene različitog uzroka, dugotrajne ulceracije, radijacijski dermatitis, tuberkuloza kože (Kostović, 2010).

Kemijski čimbenici, prije svega izloženost anorganskom arsenu može dovesti do nastanka multiplih bazalioma.

Bazocelularni karcinom češće se pojavljuje kod osoba svijetle puti, kod kojih je koža slabo pigmentirana (tip I i II), što upućuje na važnost genetskih faktora u nastanku bazalioma. Genetski poremećaji kontrole signalnih puteva u tijeku staničnog ciklusa imaju važnu ulogu u nastanku bazalioma. Ti se poremećaji očituju kao nasljedni sindromi: Xeroderma pigmentosum, Rombo syndrome, Syndroma Gorlin-Goltz, Bazex syndrome itd. (Lupi 2007, Gialini i sur., 2006).

Syndroma Gorlin-Goltz je autosomno dominantno nasljedna bolest koja nastaje zbog mutacije PTCH gena, koji ima funkciju tumor-supresor gena. Multipli bazaliomi pojavljuju se u kasnom djetinjstvu, najčešće na licu, vratu, trupu i pazušnim jamama. Razlikuje se dvije faze: nevoidna i onkogeni. U nevoidnoj fazi vidljive su brojne tvorbe boje kože, ili smeđaste, koje

se razvijaju od djetinjstva, do puberteta. Oko dvadesete godine nastaje onkogeni faza u kojoj bazocelularni karcinomi postaju klinički i histološki tipični (Pašić, 2008).

Imunološki poremećaji u osoba koje boluju od limfoma i leukemije, kao i kod osoba nakon transplantacije organa mogu dovesti do povećane incidencije malignih tumora kože, prije svega planocelularnog karcinoma, a nešto manje bazalioma (Pašić i sur., 2009).

6.3.4. Klinička slika

Bazocelularni karcinom nastaje iz pluripotentnih stanica bazalnog sloja epidermisa ili folikularnih struktura. Bazaliom se najčešće pojavljuje na područjima kože izloženim Suncu. U 80% slučajeva bazaliom nastaje na licu, iznad zamišljene crte koja spaja kutove usana i ušne resice. Rjeđe se javlja na donjim dijelovima lica, vratu i vlasištu, dok su gornji i donji udovi vrlo rijetke lokalizacije ovog tumora (Lang i Maize, 2005).

U početku se bazaliom javlja kao sitni biserasti čvorić prožet teleangiektazijama. Nešto rjeđe može nastati kao sitna erozija koja ne cijeli. Dakle, bilo koja erozija na licu koja traje dulje vrijeme pobuđuje sumnju na bazaliom (Kostović, 2010).

Razlikujemo nekoliko kliničkih oblika bazalioma.

Nodularni bazaliom (*Basalioma nodulare*) je najčešći oblik bazalioma, koji se pojavljuje na fotoekspoziranim područjima kože, u obliku nodula ili papule, istaknutog perlastog ruba i teleangiektazijama na površini promjene (Pašić i sur., 2009).

Pigmentirani bazaliom (*Basalioma pigmentosum*) najčešći je oblik bazalioma koji se pojavljuje kod osoba tamnije puti. Pojavljuje se kao papula ili nodul više ili manje izražene smeđe melaninske pigmentacije (Reifenberger i Ruzicka, 2009).

Ulcerozni bazaliom (*Basalioma exulcerans*) je oblik koji se najčešće pojavljuje na licu, vlasištu kao erozija koja daljnjim rastom prelazi u ulkus prekriven krustama i granulacijama koji često krvari. Ako se tumor ne liječi, tumor može rasti u dublja tkiva uz zahvaćanje potkožnog masnog tkiva, hrskavice i kosti. Posljedica su opsežne mutilirajuće promjene koje nisu bolne ali često krvare. Takve lezije su najčešće u području medijalnog očnog kuta, nazolabijalne brazde i uške. Unatoč opsežnim promjenama metastaze su rijetke, a smrt nastupa zbog krvarenja, sekundarnih infekcija i sepse (Rubin i sur., 2005).

Površinski bazaliom (*Basalioma superficiale*) nastaje najčešće na koži trupa, u obliku eritematoznog, skvamoznog, oštro ograničenog žarišta veličine svega nekoliko milimetara do centimetara. Nikada ne prodire duboko u dermis, te se zbog toga zove površinski. Nije

agresivan i izrazito sporo raste, no zbog subkliničkog rasta često se bilježe recidivi nakon klasične kirurške ekscizije (Wong, 2003).

Morfeiformni bazaliom (Basalioma morpheiformne) najčešće se pojavljuje na koži lica, u području čela, nosa i obraza, u obliku atrofičnog ožiljka koji je prekriven teleangiektazijama.

Lokalno je agresivan, sklon širenju u dublje strukture (Pašić i sur., 2009).

Cistični bazaliom (Basalioma cysticum) pojavljuje se kao prozirna, ružičasta papula mekane konzistencije, uglavnom u području vjeđa (Kostović, 2010).

Fibroepithelioma (Pinkusov tumor) je tumor koji je najčešće lokaliziran u području lumbosakralne regije. Često se zamjenjuje s fibromom ili lipomatoznim nevusom. Očituje se u obliku ružičaste papule koja ne pokazuje znakove ulceracije (Pašić i sur., 2009).

Metatipični bazaliom (Basalioma metatypicum) je vrlo rijedak, agresivan tumor koji ima histološka obilježja bazocelularnog i planocelularnog karcinoma. Najčešće je lokaliziran na nosu i leđima (Kostović, 2010).

Pod metastatskim bazaliomom (Basalioma metastaticum) misli se na velike ulcerirane bazaliome i metatipične bazaliome koji mogu metastazirati, najčešće u regionalne limfne čvorove i pluća (Pašić i sur., 2009)

6.3.5. Biološko ponašanje

Bazaliom je spororastući tumor, no, neliječen, može progredirati i zahvatiti dublja tkiva subkutis, mišići i kosti.

Tumor ima tendenciju lokalnog rasta i širenja. Na područjima gdje je dermis deblji kao npr. leđa, bazaliom se teže širi. Zato se bazaliomi na tim mjestima mogu širiti subklinički lateralno kroz gornji dermis (Lang i Maize, 2005).

Perineuralno širenje je vrlo rijetko, a vidi se u histološki agresivnih i rekurentnih tumora. Takvo širenje bazalioma može biti praćeno parestezijama, paralizama i bolima (Pašić i sur., 2009).

6.3.6. Dijagnoza

Dijagnoza bazalioma se postavlja na temelju kliničke slike, biopsije i patohistološke analize bioptata. U nekim slučajevima za dijagnozu bazalioma dovoljan je klinički pregled, no biopsija je ipak potrebna prije početka liječenja. Patohistološkom analizom bioptata dobivamo histološka obilježja tumora, što može biti važno pri odluci o vrsti terapije (Kostović, 2010).

Većina bazalioma ima slične histološke karakteristike. Opaža se proliferacija bazaliomskih stanica obilježenih velikom jezgrom i oskudnom citoplazmom. Na rubu tumorske promjene nalaze se palisadno poredane cilindrične stanice (Pašić i sur., 2009).

6.3.7 Liječenje

Pristup i odluka o vrsti liječenja ovisi o tipu, veličini, obliku, lokalizaciji, dubini invazije tumora, ali i o općem stanju bolesnika, dobi, uzimanju antikoagulantne terapije te izboru samog bolesnika (Kostović, 2010).

Standardna kirurška ekscizija je najčešći način liječenja bazalioma u cijelom svijetu. Provodi se u lokalnoj anesteziji, ekscizijom se uklanja tumorsko tkivo i do 5 mm okolnog zdravog tkiva. Nakon ekscizije rana se zatvara primarnim šavom što rezultira manjim ožiljkom i bržim cijeljenjem. Izlječenje se postiže u 98% bolesnika. Tkivo uzeto na ovaj način pohranjuje se za patohistološku analizu u 4% -tni formalin (Pašić i sur., 2009).

Mohsova mikroskopski kontrolirana kirurgija (MMS) je postupak serijske ekscizije kožnih tumora i mapiranja operacijskog polja nakon čega slijedi patohistološka analiza svih reznih rubova. Ovom metodom maksimalno se štedi okolno zdravo tkivo (Kostović, 2010).

Indikacije za primjenu ove metode su morfeiformni i rekurentni bazaliom te bilo koji bazaliom koji se javlja na mjestu gdje je poželjno očuvanje tkiva. Terapija je izbora za bazaliome agresivne histološke slike kao i za recidivirajuće bazaliome smještene na licu (Carucci i sur., 2012). Izlječenje se postiže u 98-99% bolesnika (Pašić i sur., 2009).

Elektrodisekcija i kiretaža podrazumijeva struganje tumora kiretom, uz elektrodisekciju koja osigurava hemostazu i uništava tumorske stanice. Primjenjuje se u terapiji nodularnog i površinskog bazalioma. Rana nakon zahvata cijeli *per secundam* uz nastanak neestetskog atrofičnog ožiljka. Izlječenje se postiže u 90% bolesnika (Pašić i sur., 2009).

Krioterapija je metoda liječenja koja upotrebom niskih temperatura (tekući dušik i do -195°C) izaziva krionekrozu i uništava tumorsko tkivo (Kostović, 2010). Za liječenje krioterapijom pogodni su površinski bazaliomi, manji nodularni i ulcerativni bazaliomi. Radi postizanja željenog odgovora uklanjaju se tumori manji od 2 cm u promjeru, dok tumori skloni recidiviranju i tumori veći od 2 cm u promjeru nisu indikacija za krioterapiju. Da bi se tumor u cijelosti uništio potrebno ga je zalediti do primjerene dubine i lateralnih sigurnosnih rubova. Izlječenje se postiže u oko 90% bolesnika (Pašić i sur., 2009).

Fotodinamička terapija (PDT) je novi oblik fototerapije koji uključuje fotokemijske reakcije nastale interakcijom fotosenzibilizirajuće tvari, vidljivog svjetla i kisika. Terapija se provodi u

dvije faze. U prvoj fazi se primjenjuje fotosenzibilizator, a on se nakuplja u ciljnim stanicama. U drugoj fazi se fotosenzibilizator aktivira vidljivim svjetlom određene valne duljine uz prisutnost kisika, što dovodi do uništenja ciljnih tumorskih stanica uz poštedu normalnih, zdravih stanica (Kostović, 2010). Koristi se u liječenju bazalioma i u imunosuprimiranih pacijenata te u onih s Gorlin-Goltzovim sindromom te u aktiničkih keratoza. Površinski bazaliom pokazuje najbolji odgovor (Pašić i sur., 2009).

Radioterapija može biti korisna u liječenju bazalioma u ljudi koji nisu skloni ili se ne mogu podvrgnuti kirurškom zahvatu. Primjenjuje se kao dodatno liječenje bolesnika u kojih tumor nije u potpunosti uklonjen kirurškim zahvatom te u tumora koji se šire perineuralno. Nedostatci ove terapije uključuju nemogućnost histološke verifikacije tumorskih rubova, duži period liječenja, te kozmetički rezultat koji se može pogoršati tijekom vremena (Carucci i sur., 2012). Izlječenje se postiže u 90% bolesnika (Pašić i sur., 2009).

Lokalna terapija uključuje primjenu imiquimoda, 5-fluorouracila i interferona α -2b.

5% imiquimod krema primjenjuje se u liječenju površinskih bazalioma, veličine do 2 cm, lokaliziranih na trupu, vratu ili udovima (Rubin i sur., 2005). Djeluje preko receptora stanične površine, tzv. *Toll-like* receptora, koji su izraženi na Langerhansovim stanicama i monocitima, to uzrokuje sintezu i izlučivanje citokina kao što su TNF- α i interferon- α te limfocitni stanični imunološki odgovor. Krema se primjenjuje pet puta na tjedan tijekom šest tjedana. Primjena izaziva lokalnu upalnu reakciju s eritemom, edemom i erozijama. Što je lokalna reakcija jača to je boji uspjeh liječenja (Kostović, 2010). Izlječenje se postiže u 70-100% bolesnika. Imiquimod se može koristiti za liječenje manjih nodularnih bazalioma, ali je postotak izlječenja manji nego kod površinskog (Pašić i sur., 2009).

5-fluorouracil lokalni je kemoterapeutik koji se primjenjuje u liječenju bazalioma niskog rizika, prvenstveno površinskog bazalioma. Može se koristiti za multiple bazaliome na trupu i ekstremitetima, ali nije indiciran za nodularne bazaliome (Nouri, 2008). 5-fluorouracil je fluorirani pirimidin koji blokira metilaciju deoksiuridinske kiseline u tiidinsku kiselinu, te tako interferira sa sintezom DNK I RNK. Tako remeti rast tumorskih stanica i dovodi do stanične smrti. Krema se primjenjuje dva puta na dan kroz šest tjedana. Izlječenje se postiže u 80% bolesnika (Pašić i sur., 2009).

6.3.8. Prognoza

Prognoza je za većinu oboljelih od bazocelularnog karcinoma odlična. Bazaliom koji nije u potpunosti izliječen u pravilu recidivira. Također, nakon provedenog liječenja postoji povećan

rizik za nastanak novog primarnog bazalioma, planocelularnog karcinom i melanoma. Zbog toga se provode periodične kontrole (Pašić i sur., 2009).

6.4. Planocelularni karcinom

6.4.1. Definicija

Planocelularni karcinom je maligni epitelni tumor koji nastaje iz keratinocita, kao *carcinoma in situ* ili *carcinoma invasivum*. Može se pojaviti *de novo* ili češće iz prekursorskih lezija poput aktinične keratoze.

6.4.2 Epidemiologija

Planocelularni karcinom je drugi najučestaliji karcinom kože u bijelaca. Tumor je jako rijedak u crne rase, u kojih ima visok mortalitet vjerojatno zbog kasnijeg postavljanja dijagnoze. (Pašić i sur., 2009). Planocelularni karcinom učestaliji u osoba s fototipom I i II, najčešće se javlja na suncu izloženim dijelovima kože poput glave, vrata i gornjih ekstremiteta s najvišom učestalošću u području ekvatora. Učestalost je u zadnjih 30-ak godina u stalnom porastu što se direktno povezuje s povećanim izlaganjem UV zrakama (Rigel, 2008). Ukupni porast broja nemelanomskih zloćudnih tumora u zadnjem desetljeću pripisuje se povećanom izlaganju UV zračenju kako zbog promjena načina života tako i zbog oštećenja stratosferskog sloja ozona (Anadolu-Brasie i sur., 2008). Najveću učestalost planocelularnog karcinoma ima Australija, koja iznosi 1332/100.000 muškaraca te u 755/100.000 žena. Nastaje dva puta češće u muškaraca nego u žena, vjerojatno zbog veće ukupne izloženosti Suncu tijekom života. Učestalost je veća nakon 40 godine, a najčešće se pojavljuje u dobi oko 70 godine života (Pašić i sur., 2009).

6.4.3. Etiopatogeneza

U nastanku planocelularnog karcinoma ulogu imaju endogeni (genetski poremećaji, imunološki poremećaji, kronične bolesti kože) i egzogeni čimbenici (UV zračenje, ionizirajuće zračenje, kemijski, toplinski podražaji, infekcija HPV-om).

Planocelularni karcinom je više povezan s kumulativnim izlaganjem UV zračenju, za razliku od bazocelularnog karcinoma i melanoma, koji su povezani s intermitentnim izlaganjem UV zračenju (Gallagher i sur., 2010).

Izloženost UV zračenju je najčešći čimbenik u nastanku planocelularnog karcinoma. UVB zračenje dovodi do promjena u epidermalnim keratinocitima, uz nastanak diskeratotičnih, tzv. "sunburn" stanica koje označavaju maligni rast, a nastaju zbog oštećenja stanične DNK. Inhibicija apoptoze, poremećajem tumor-supresorskog gena p53, rezultira proliferacijom stanica i pojavom planocelularnog karcinoma (Pašić i sur., 2009).

Uz mutaciju izazvanu UV zračenjem, p53 može biti oštećen i u keratinocitima inficiranim HPV-om. Onkoproteini E6 i E7 koji su kodirani onkogenim tipovima HPV-a dovode do funkcionalne inaktivacije tumor-supresorskih gena p53 i RB, što ima isti učinak kao i mutacije uzrokovane UV zračenjem (Anadolu-Brasie i sur., 2008).

Dugotrajna primjena izvora UV svjetla bilo u estetske ili terapijske svrhe (PUVA) pridonosi nastanku planocelularnog karcinoma (Pašić i sur., 2009).

Osim UV zračenja u patogenezi planocelularnog karcinoma ulogu ima ionizirajuće zračenje. Opisana je češća pojava u osoba koje rade profesionalno u zoni ionizirajućeg zračenja, kao i u osoba kod kojih je ionizirajuće zračenje primijenjeno u liječenju malignih tumora te u liječenju psorijaze (Pašić i sur., 2009).

Genodermatoze poput xeroderma pigmentosum i okulokutani albinizam su sklone nastanku planocelularnog karcinoma. Obje bolesti nasljeđuju se autosomno recesivno i bolesnici obično obolijevaju od karcinoma kože u ranijoj životnoj dobi (Anadolu-Brasie i sur., 2008).

Marjolin ulkus označava planocelularni karcinom koji nastaje na ožiljku ili ulceraciji, a očituje se pojavom induracije, elevacije ili ulceracije na postojećim promjenama. Period latencije je 20-30 godina (Pašić i sur., 2009).

Osobe koje su imale planocelularni karcinoma imaju 40-50% veći rizik za nastanak drugog nemelanomskog zloćudnog tumora kože u 3-5 godina od postavljanja dijagnoze (Pašić i sur., 2009).

Imunosuprimirani bolesnici, pogotovo nakon transplantacije solidnih organa, prvenstveno srca, potom bubrega, a manje jetre imaju veći rizik za nastanak planocelularnog karcinoma kože (Koning i sur., 2009). Osobe koje uzimaju imunosupresivne lijekove u svrhu prevencije odbacivanja transplantata imaju 65-250 puta veći rizik od pojave planocelularnog karcinoma (Pašić i sur., 2009).

6.4.4. Klinička slika

Više od 90% planocelularnih karcinoma nastaje na fotoeksponiranim područjima kože (lice, donja usnica, vrat, uške, dorzumi šaka), najčešće na donjoj trećini lica, ispod zamišljene crte

koja spaja kutove usana i ušne resice (Šitum, 2001). Planocelularni karcinom očituje se kao eritematozna keratotična papula ili plak koji može biti i pigmentiran. Može se očitovati poput nodusa bez promjena na površini kože ili kao ulkus koji ne cijeli na lokalnu terapiju. Također može nalikovati rogu ili biti verukoznog izgleda. (Pašić i sur., 2009). Progresivna invazija tumora u konačnici rezultira fiksacijom za podležće tkivo. Povećani, palpabilni limfni čvorovi pogotovo u regiji glave i vrata mogu ukazivati na metastaziranje tumora (Grossman i Leffell, 2012).

Planocelularni karcinom *in situ* histološki se definira pojavom atipičnih keratinocita u epidermisu, bez invazije dermisa. Klinički se manifestira u obliku ljuskavog plaka ružičaste boje ili keratotične papule nalik aktiničnoj keratozi (Pašić i sur., 2009).

Morbus Bowen je planocelularni karcinom *in situ*. Može se pojaviti na svim područjima kože, no češće na fotoeksponiranim područjima kože, u obliku oštro ograničenog eritematoznog plaka, dijelom verukoznog izgleda. Pojava erozije, induracije te porasta veličine promjene budi sumnju na invazivni tumor. U mnogih oboljelih od anogenitalne Bowenove bolesti, te u nekim slučajevima Bowenove bolesti na prstima identificiran je HPV 16 (Pašić i sur., 2009).

Erythroplasia Queyrat je Bowenova bolest na glansu penisa. Zapravo se odnosi na karcinom *in situ* penisa, naročito prepucija i glansa penisa. Isključivo se viđa u necirkumciziranih muškaraca. Manifestira se kao solitarna ili multipla lezija kože s blago uzdignutim, eritematoznim plakovima. Pojava ulceracije upućuje na prijelaz u invazivni planocelularni karcinom (Anadolu-Brasie, 2008).

Planocelularni karcinom u usnoj šupljini uglavnom se pojavljuje u muškaraca pušača te onih koji kronično konzumiraju alkohol. Najčešće lokalizacije su na jeziku, bukalnoj sluznici i nepcu. (Pašić i sur., 2009).

Planocelularni karcinom vulve najčešće se pojavljuje u području velikih usana, kao mali bradavičasti nodul ili erozivni crveni plak. Lezije mogu biti asimptomatske, ali su češće praćene svrbežom i krvarenjem. Lichen sclerosus je prekursorska lezija (Grossman i Leffell, 2012).

Planocelularni karcinom donje usnice očituje pojavom papula, erozija i induracijom. Prekursorska lezija je aktinički heilitis (Pašić i sur., 2009).

Keratoakantom je smatran dobroćudnim tumorom zbog sklonosti spontanoj regresiji, no lokalno destruktivni i agresivni keratoakantom se mora smatrati kliničkim podtipom planocelularnog karcinom. Obilježava ga nagli rast i do nekoliko centimetara tjedno, te zatim

postupna regresija tijekom nekoliko mjeseci. Češće nastaje u starijih osoba na fotoekspoziranoj koži u obliku velikog nodula s centralnim keratotičnim kraterom (Grossman i Leffell, 2012).

Verukozni karcinom je podtip planocelularnog karcinoma koji se očituje spororastućom egzofitičnom tvorbom nalik cvjetači, a razvija se na mjestima kronične iritacije. Tip I poznat kao papilomatosi oralis florida nastaje na bukalnoj sluznici, jeziku i gingivi. Klinički se očituje u obliku bjelkastog plaka koji postaje sve više induriran. Tip II je anogenitalni tip, poznat kao Buschke-Lowenstein tumor. Nastaje na penisu, a može se pojaviti bilo gdje u anogenitalnoj regiji. Očituje se kao spororastući, lokano destruktivni verukozni plak. Tip III poznat kao epithelioma cuniculatum nastaje na tabanima kao bolna egzofitična tvorba. Tip IV može nastati na drugim mjestima, kao što su vlasište, trup i ekstremiteti (Pašić i sur., 2009).

Postotak metastaziranja i recidiviranja je viši u visoko rizičnog planocelularnog karcinoma čija su obilježja: veličina tumora > 2 cm, debljina tumora > 4 mm, tumor koji zahvaća kosti, živce i mišiće, lokalizacija na usnama i usni, tumor koji nastaje u ožiljku, Broders 3 i 4, tumor u imunosuprimiranih osoba i odsutnog upalnog infiltrata u tumoru (Pašić i sur., 2009).

6.4.5. Biološko ponašanje

Planocelularni karcinom može uzrokovati invaziju i destrukciju okolnih dubljih struktura. Perineuralna invazija nastaje u 2,3-14% slučajeva, češće u osoba starije životne dobi s tumorima na koži glave i vrata. Planocelularni karcinom ima znatan metastatski potencijal. Metastaze nastaju najčešće u regionalnim limfnim čvorovima 1-3 godine nakon inicijalne dijagnoze i provedenog liječenja. Tumori manji od 2 cm u promjeru metastaziraju u oko 1% oboljelih. Tumori veličine 2-5 cm u promjeru, kao i oni veći od 5 cm, metastaziraju u 9,2 - 14,3% slučajeva. Tumori deblji od 4 mm metastaziraju u 45,7% slučajeva, dok u 17,2% slučajeva nastaju recidivi (Pašić i sur., 2009).

6.4.6. Dijagnoza

Dijagnoza planocelularnog karcinoma se uvijek postavlja biopsijom i patohistološkom analizom. Perzistentna, nezacjeljujuća ili lezija koja se povećava, pogotovo ako se nalazi na suncu izloženoj koži zahtjeva biopsiju. Biopsija mora biti dovoljno duboka, što je važno za razlikovanje invazivnog od *in situ* karcinoma (Grossman i Leffell, 2012).

Obilježje *in situ* planocelularnog karcinoma je intraepidermalna proliferacija atipičnih keratinocita, uz pleomorfizam, hiperkromatske jezgre i brojne mitoze, uključujući i

abnormalne mitoze. Atipični keratinociti ne invadiraju dermis. Invazivni planocelularni karcinom obilježava ekstenzija tračka atipičnih keratinocita ispod bazalne membrane u dermis. Područja oroženja (perle) mogu se uočiti unutar tračaka. Upalni infiltrat limfocita i plazma stanica je gotovo uvijek prisutan (Pašić i sur., 2009).

Broders je 1932 g. uveo histološko stupnjevanje planocelularnog karcinoma prema postotku nediferenciranih keratinocita. Tumori su rangirani na skali od 1-4 prema postotku nediferenciranih keratinocita (Grossman i Leffell, 2012).

Planocelularni karcinom ima veći metastatski potencijal, te je klasifikacija stadija potrebna pogotovo u osoba iz rizične skupine. TNM klasifikacijom se određuje stadij bolesti koji utječe na prognozu.

Tablica 1. Stupnjevanje karcinoma kože

Stadij	Primarni tumor	Regionalni limfni čvorovi	Udaljene metastaze
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
III	T4	N0	M0
	Bilo koji T	N1	M0
IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

Izvor: J. Lipozenčić, A. Pašić i sur., 2009.

TNM klasifikacija: Tis-karcinom *in situ*, T1-tumor ≤ 2 cm u promjeru, T2-tumor > 2 cm, ali < 5 cm u promjeru, T3-tumor > 5 cm u promjeru, T4-tumor invadira hrskavicu, mišiće, kosti. N0-nema metastaza u regionalne limfne čvorove. N1-metastaze u regionalne limfne čvorove. M0-nema udaljenih metastaza. M1-udaljene metastaze

6.4.7. Liječenje

Brojne su mogućnosti liječenja planocelularnog karcinoma kože. Liječenje ovisi o stadiju bolesti, sijelu, veličini tumora te o dobi pacijenta.

Standardna kirurška ekscizija terapija je izbora za male primarne planocelularne karcinome. Kirurška ekscizija do 4 mm u zdravo tkivo preporučuje se za tumore koji nisu iz skupine visokog rizika, a debljine su manje od 2 mm. Za lezije čija je debljina veća od 6 mm i koje su promjera većeg od 1 cm preporučuje se MMS. MMS indicirana je kod: pojave tumora na koži

na kojoj je prethodno provedena radijacijska terapija, tumora koji zahvaćaju periokularnu ili periaurikularnu regiju, slabo klinički definirani rubova, lokalizacija u kojima je potrebno sačuvati tkivo, zahvaćenosti živaca, mišića i kostiju, u imunosuprimiranih osoba, kod recidiva ili velikih tumora. Ostale indikacije uključuju verukozni karcinom i planocelularni karcinom koji je nastao u kroničnom ožiljku. Izlječenje se postiže u 94-99% slučajeva. Postotak recidiva u osoba liječenih MMS-om niži je u usporedbi s klasičnom ekscizijom (Grossman i Leffell 2012; Pašić i sur., 2009).

Krioterapija se može koristiti za male i dobro diferencirane tumore, koji se smatraju nisko rizičnim. Ova terapija je kontraindicirana kod velikih ili rekurentnih tumora to jest visoko rizičnih planocelularnih karcinoma (Anadolu-Brasie, 2008).

Elektrodisekcija i kiretaža primjenjuje se u liječenju planocelularnog karcinoma *in situ* na trupu i ekstremitetima (Pašić i sur., 2009).

Lokalna terapija 5% imiquimod kremom i 5-fluorouracilom koristi se u bolesnika s planocelularnim karcinomom *in situ*. Terapija se primjenjuje jednom ili dva puta dnevno tijekom dva do četiri tjedna (5-fluorouracil), ili tri do pet puta tjedno tijekom dva do četiri mjeseca (imiquimod). Lokalna terapija nije indicirana za invazivni oblik bolesti (Grossman i Leffell, 2012).

Radijacijska terapija je primarno indicirana u osoba starije životne dobi te u onih koji odbijaju ili kod kojih je kontraindiciran kirurški zahvat. Kao adjuvantna terapija može se primijeniti u pacijenata s perineuralnom invazijom. Nedostatci ove metode liječenja su nemogućnost histološke verifikacije rubova i dužina trajanja liječenja. U stadiju T1 izlječenje se postiže u 85-95% bolesnika. Postoji povećani rizik razvoja novog karcinoma kože kod pacijenta liječenih radijacijskom terapijom (Pašić i sur., 2009).

U liječenju visokorizične bolesti sistemski se primjenjuje peroralni oblik 5-fluorouracila. Dodatna terapija uključuje interferon α , β -karoten i retinoide. CT ili MR slikovne tehnike mogu biti korisne u otkrivanju uznapredovalih perineuralnih lezija glave i vrata. Ako postoje metastaze u regionalnim limfnim čvorovima, primjenjuje se radikalna disekcija uz radijacijsku terapiju. Elektivna disekcija vrata primjenjuje se kod planocelularnog karcinoma na usni (Grossman i Leffell, 2012).

Sistemski retinoidi primjenjuju se kao kemoprofilaksa u imunokompetentnih i u imunosuprimiranih osoba. Većina istraživanja podržava primjenu oralnog acitretina. Podatci pokazuju da retinoidi induciraju ekspresiju proapoptotičkih i antiproliferativnih gena,

uključujući p53, kaspaze i p57 u keratinocitima. Također dugotrajna primjena nesteroidnih antireumatika ima protektivnu ulogu u nastanku planocelularnog karcinoma. Učinak se osniva na inhibiciji ciklooksigenaze, jer je izooblik tog enzima, ciklooksigenaza 2, izoliran iz lezija planocelularnog karcinoma (Pašić i sur., 2009).

6.4.8. Prognoza

Kod većine oboljelih bolest je dijagnosticirana u početnom stadiju bolesti. U tih osoba petogodišnje preživljenje veće je od 90%. Kod pojave metastaza u regionalnim limfnim čvorovima petogodišnje preživljenje je 28-45%, dok se kombiniranim kirurškim i radioterapijskim liječenjem povećava i do 73% (Pašić i sur., 2009).

6.5. Maligni melanom

6.5.1. Definicija

Maligni melanom (MM) je zloćudni tumor melanocita i najzloćudniji je tumor kože i sluznica. Karakterizira ga izrazita sklonost ranom limfogenom i/ili hematogenom metastaziranju, dok lokalna agresivnost nije toliko izražena.

6.5.2. Epidemiologija

MM čini približno 2 do 3% svih zloćudnih tumora i uzrokuje 1 do 2% ukupnog mortaliteta od malignih bolesti (Riegel, 1992).

Učestalost MM ovisi o zemljopisnoj širini i visini, tako da područja bliža ekvatoru imaju veću učestalost MM. Učestalost također ovisi o dobi, spolu, stupnju pigmentacije i izloženosti djelovanju Sunčeva svjetla. Najveća učestalost MM u svijetu zabilježena je u Australiji (50/100.000 muškarce i 37/100.000). Najveću učestalost melanoma u Europi ima Norveška (14,1/100.000 za muškarce i 15,3/100.000 za žene) (Pašić i sur., 2009).

U Europi žene oboljevaju od MM češće negoli muškarci, a u SAD-u podjednako često. Brojna istraživanja pokazuju da žene s MM imaju bolju stopu preživljavanja nego muškarci. Razlog tomu je vjerojatno činjenica da žene više pozornosti posvećuju svom izgledu i da ranije opaze promjene na koži te se ranije javljaju liječniku (Šitum i Poje, 2000).

Učestalost melanoma u Hrvatskoj u stalnom je porastu (godine 2001. muškarci 11,1/100.000, 10,3/100.000 za žene) (Pašić i sur., 2009).

6.5.3. Etiopatogeneza

Dvije su skupine čimbenika važnih za nastanak melanoma: genska sklonost i izloženost okolišnim čimbenicima, među kojima je najvažnije UV zračenje iz Sunčeva svjetla. UV zračenje je zasigurno najvažniji okolišni faktor u razvoju melanoma. Postoje brojni dokazi da izloženost UV zračenju dovodi do povećane učestalosti zloćudnih kožnih tumora u čovjeka. U etiopatogenezi melanoma važno je intermitentno, ali intenzivno izlaganje sunčevom svjetlu, što objašnjava pojavu melanoma na regijama koje su rijetko izložene Suncu (prsni koš u muškaraca i donji udovi u žena). Također, sunčane opekline nastale u bilo kojem životnom razdoblju povezane su s dvostrukim povećanjem rizika za nastanak melanoma. Pojedina istraživanja ukazuju na višu učestalost melanoma kada su sunčeve opekline nastale u dječjoj dobi, odnosno, adolescenciji. Smatra se da je povećanje učestalosti melanoma povezano sa sve dužim boravkom ljudi na Suncu (Bevona i Sober, 2002; Pašić i sur., 2009; Whiteman i sur., 2001).

Bolesnici s obiteljskom pojavom melanoma čine oko 10% svih bolesnika s melanomom. Srodnici prve generacije osoba s novodijagnosticiranim melanom imaju dvaput veći rizik obolijevanja od melanoma. U obiteljima koje imaju visok rizik za nastanak melanoma identificirana su dva gena odgovorna za sklonost prema nastanku melanoma: CDKN2A i CDK4. Ovi geni zaduženi su za regulaciju staničnog ciklusa (Pašić i sur., 2009).

Osobe s tipom kože I i II po Fitzpatricku, bjeloputi, plavooki i crvenokosi, u kojih zbog smanjene količine pigmenta nakon izlaganja sunčanim zrakama, nastaju opekline. U tih osoba sklonost nastanku malignog melanoma 12 puta češća u usporedbi s osobama tamne puti, kose i očiju (tip kože IV i V po Fitzpatricku) (Lipozenčić i sur., 2009)

6.5.4. Klinička slika

Maligni se melanom može razviti iz prekursorskih promjena ili *de novo*. Najvažnije su prekursorske promjene: displastični (atipični) nevus, sindrom displastičnih nevusa i kongenitalni melanocitni nevus. Najčešći prekursor i biljeg MM je displastični nevus. Displastični nevus stečeni je, obično nepravilno oblikovani melanocitni nevus, veći od običnih nevusa, na površini ima papule i čvoriće, neoštro ocrtane i nepravilne rubove. Obilježen je osobitim histološkim ustrojem i/ili citološkom atipijom. Važan je jer je potencijalni prekursor MM i biljeg povećanog rizika razvoja MM (Lipozenčić i sur., 2009).

MM obično je tamnosmeđe do plavocrne boje, a dio tumora može biti bez pigmenta. Važno je naglasiti da ne postoji tipični MM. Veličina, oblik, dubina prodora tumorskog tkiva, boja kao

i sekundarne promjene kao što su stvaranje krasta, erozije, ulceracije, vlaženje, uzrok su morfološkoj raznolikosti. Tijekom rasta, MM prolazi kroz neke dobro definirane faze: u početnoj fazi rasta atipični melanociti se nalaze u epidermisu - *melanoma in situ*. U radijalnoj fazi rasta tumorske stanice prelaze u papilarni dermis. U vertikalnoj fazi rasta tumorski čvor je vidljiv klinički i mikroskopski, a tumorske stanice nalaze se duboko u papilarnom dermisu (Pašić, 2008).

Prema kliničkim značajkama i histološkoj slici razlikuju se ovi klinički tipovi melanoma: lentigo maligna (LM), lentigo maligna melanoma (LMM), površinsko šireći melanom (SMM), nodularni melanom (NM) i akrolentiginozni melanom (ALM).

LM jest melanom *in situ* karakteriziran produljenom radijalnom fazom rasta. Nakon različito dugog vremena može prijeći u invazivni melanom. Obično se javlja u šestom ili sedmom desetljeću osoba u kojih je jako izražena solarna degeneracija, ponajprije u predjelu lica. Klinički se očituje neoštro ograničenom makulom u kojoj se mogu opaziti tamnosmeđi, crno-smeđi, svijetlosmeđi, sivi i crveni areali. Pojava čvorića i crnih eleviranih areala na površini LM upozorava na prelazak u LMM. Učestalost prijelaza LM-a u LMM iznosi od 5-50% (Lipozenčić i sur., 2009; Šitum i Poje, 2000).

LMM obuhvaća 4-15% svih melanoma. Obično se dijagnosticira u starijoj životnoj dobi, podjednako u oba spola. Najčešće se razvija na Suncu izloženim dijelovima kože, posebno na obrazima i nosu, što govori da je kumulativan učinak UV zračenja presudan u nastanku ovog oblika MM. Može nastati na dorzalnim stranama ruku ili na donjim udovima. LMM obično ne uzrokuje simptome, no svrbež može upozoriti na početak vertikalne faze rasta (Lipozenčić i sur., 2009).

SSM je najčešći tip melanoma i čini 70% svih melanoma. Nastaje na koži koja je intermitentno izložena Suncu. Nastaje u dobi između 30. i 50. godine života. U 20-50% SMM nastaje iz melanocitnih ili displastičnih nevusa. Do pojave promjena u madežu obično prođe 1 do 5 godina. U žena najčešće se pojavljuje na donjim udovima, a u muškaraca u predjelu gornjih dijelova leđa. U početku je SMM ravna lezija, svijetlosmeđe do crne boje, nazubljenih i nepravilnih rubova. U vertikalnoj fazi rasta je uzdignut, a površina mu je bradavičasta (Lipozenčić i sur., 2009).

NM drugi je po redu prema učestalosti kliničkih tipova i obuhvaća 15-30% MM. Najčešće nastaje u dobi između 40. i 50. godine života, podjednako u oba spola. Najčešće se pojavljuje na trupu, te na glavi i vratu. Veličina je najčešće 1-2 cm, a anamneza o nastanku je kratka, od

nekoliko mjeseci do dvije godine. NM može nastati iz pigmentnog nevusa ili *de novo*, na prethodno ne promijenjenoj koži. NM je tamniji od SSM-a, dobro ograničen prema okolnoj koži i većinom jednoliko obojen. Klinički se razlikuje čvorasti oblik i ravno rastući oblik. Kod čvorastog oblika nastaje crno žarište koje se pretvara u čvor jednolike boje, a ravno rastući tip je karakteriziran je crnim plosnatim žarištem (horizontalan rast) (Šitum i Poje, 2000).

ALM tip je melanoma koji se po učestalosti znatno razlikuje između različitih rasnih skupina. ALM čini samo 2-8% melanoma u bijeloj rasi, dok kod crne rase čini 60-72% svih melanoma. U pripadnika žute rase ALM čini 29-46% melanoma. Najčešće se dijagnosticira u starijoj populaciji, s prosječnom dobi od 65 godina. Uglavnom je lokaliziran na dlanovima, tabanima i ispod noktiju. Potrebno je ukazati da svi palmarni i plantarni melanomi ne pripadaju akrolentiginoznim melanomima. Razvija se u vremenu od nekoliko mjeseci do 3 godine. U početku je svijetlosmeđa makula nepravilna ruba koja kasnije tamni, veličine najčešće do 3 cm. Subungvalni ALM česta je varijanta ALM-a, najčešće je lokalizirana predjelu nožnog palca. Treba obratiti pozornost na smeđe do crne diskoloracije ispod nokta kao znakove ranog subungvalnog melanoma (Bailey i sur., 2012; Lipozenčić i sur., 2009).

Amelanotični MM je rijedak oblik MM-a koji se klinički teško dijagnosticira. Na njega treba pomišljati kod erozivnih tumora dlanova i stopala. Obično se kasno prepoznaje i dijagnosticira u već visokom stupnju uznapredovale bolesti (Lipozenčić i sur., 2009).

6.5.5. Dijagnoza

U dijagnostici melanoma važni su anamneza, klinički pregled i patohistološka analiza. Budući da se MM kože razvija na organu dostupnom oku usmjerava napore liječnika i bolesnika jedinstvenomu cilju: ranoj dijagnozi i mogućnosti izlječenja. Taj je izazov važan, jer debljina tumora ostaje najkritičniji prognostički pokazatelj kod MM-a. Unatoč važnosti rane dijagnoze MM-a, ima nekoliko razloga zbog kojih taj cilj nije potpuno ostvaren. Bolesnici katkad dolaze liječniku prekasno zbog neznanja, straha ili negiranja. Ni liječnička dijagnoza nije uvijek točna, osjetljivost se kreće od 47-97%. Čak i stručnjaci u području pigmentnih promjena kože klinički dijagnosticiraju melanom u 80-97% bolesnika, a u preostalog broja bolesnika dijagnoza se postavlja na temelju histološkog nalaza (Šitum i Poje, 2000).

Klinička obilježja madeža koja mogu ukazati na melanom su nepravilna, neravna granica, asimetrija u obliku ili pigmentaciji, ulceracija, razvoj nodula unutar pigmentne promjene, gubitak pigmenta te druge. Praksa je da se sve sumnjive pigmentirane tvorbe kirurški

ekscidiraju kako bi se u što ranijoj fazi bolesti otkrio melanom i aktivno liječio s najboljim mogućim rezultatima (Rudman, 2010).

U kliničkoj dijagnostici melanoma koristi se ABCDE pravilo, metoda Tri C, te Glasgowskih 7 karakterističnih znakova (tablica 3).

Tablica 2. ABCDE pravilo, metoda Tri C i Glasgow pravilo 7 točaka u ranoj dijagnostici melanoma

ABCDE pravilo	Metoda Tri C	Glasgowskih 7 karakterističnih znakova	
A-asimetrija (asymmetry)	C: boja (color)	Glavni kriterij	Sporedni kriterij
B- rubovi (border)	C: kontura (countour)	Promjena veličine	Promjer veći od 7 mm
C-boja (color)	C: promjena (change)	Nepravilan oblik	Upala
D-promjer (diameter) ≥ 6 mm		Nejednolikost boje	Krvarenje/vlaženje
E-evolucija (evolution)			Promjena osjeta

Ekscizijska i incizijska biopsija osnovne su dijagnostičke metode kod sumnjivih pigmentiranih i nepigmentiranih promjena. Ekscizijska biopsija podrazumijeva potpunu eksciziju promjene sa zdravim rubom od 1-2 mm, a debljina ekscizata mora obuhvaćati potkožno tkivo. Incizijska biopsija se izvodi kada se lezija ne može u potpunosti ukloniti zbog veličine ili anatomske lokalizacije. Izvodi se u dijelu koji je klinički i dermatoskopski najsumnjiviji, a obuhvaća punu debljinu kože i dio potkožnog tkiva (Bukvić-Mokos i sur., 2009).

Ako se palpira povećani limfni čvor, radi se citološka punkcija čvora koja potvrđuje ili isključuje regionalne metastaze. U slučaju potvrde radi se terapijska limfadenektomija, a ako se ne dokažu pozitivni limfni čvorovi, izvodi se limfoscintigrafija i limfatično označavanje radi identifikacije i biopsije sentinel čvora. Biopsija sentinel limfnog čvora preporučuje se kod: nepostojanja klinički opipljivih čvorova, melanoma debljih od ≥ 1 mm u dubinu, utvrđivanja prisutnosti mikrometastaza, ako je pozitivan sentinel limfni čvor, izvodi se terapijska limfadenektomija (Assi i Cox, 2010; Bukvić-Mokos i sur., 2009).

U dijagnostici udaljenih metastaza rabe se RTG (pluća i kosti), CT (mozga, vrata, prsnog koša, abdomena i zdjelice), NMR (mozga, kosti), scintigrafija kosti i PET-CT.

6.5.6. Podjela i prognoza

Prognoza je MM izravno povezana sa stupnjem invazije karcinoma u tkivo. U kliničkom, a osobito prognostičkom smislu razlikuju se tri klinička stadija malignoga melanoma. Prvi

stadij: primarni tumor bez klinički vidljivih regionalnih metastaza (petogodišnje preživljavanje 70-80%); drugi stadij: primarni tumor s klinički vidljivim metastazama u regionalnim limfnim čvorovima (petogodišnje preživljavanje 25%); treći stadij: primarni tumor s udaljenim hematogenim ili limfogenim metastazama (petogodišnje preživljavanje 0%) (Pašić, 2008).

Clark je 1969. predložio podjelu melanoma u pet stupnjeva prema dubini invazije slojeva epidermisa i dermisa. Stupanj I: zahvaćanje epidermisa (*in situ*); stupanj II: zahvaća papilarni dermis, ali ne doseže papilarno-retikularnu granicu; stupanj III: ispunjava papilarni dermis, ali ne zahvaća retikularni dermis; stupanj IV: zahvaća retikularni dermis, ali ne zahvaća subkutis; stupanj V: zahvaća retikularni dermis i subkutis. Breslow je 1970. predložio mikroskopsko mjerenje invazije melanoma prema debljini tumora u milimetrima. Stupanj I: $\leq 0,75$ mm; stupanj II: 0,76-1,50 mm; stupanj III: 1,51-4,00 mm; stupanj IV: $\geq 4,01$ mm. Dugo vremena obje podjele su se paralelno upotrebljavale sve do objavljivanja posljednje TNM klasifikacije, koja je danas općeprihvaćena (Stanec, 2007)

Tablica 3. TNM klasifikacija melanoma

T klasifikacija	Debljina tumora	Ulceracija
T1	$\leq 1,0$	a: bez ulceracija, mitozas $< 1/\text{mm}^2$ b: s ulceracijom, mitozas $> 1/\text{mm}^2$
T2	1,01 – 2,0	a: bez ulceracija b: s ulceracijom
T3	2,1-4,0	a: bez ulceracija b: s ulceracijom
T4	$> 4,0$	a: bez ulceracija b: s ulceracijom
N klasifikacija	Broj metastatskih limfnih čvorova	Metastatska masa
N1	1	a mikrometastaza b makrometastaza
N2	2-3	a mikrometastaza b makrometastaza c – satelitske/in-tranzit metastaze bez metastatskih limfnih čvorova
N3	4 ili više crno pigmentirani (matirani) limfni čvorovi, "in transit" metastaze i/ili satelitoza s metastazama u limfnim čvorovima	
M klasifikacija	Lokalizacija metastaza	Razina LDH u serumu
M1a	Udaljene kožne, potkožne, u limfnim čvorovima	Normalan
M2b	Plućne	Normalan
M3c	Sve druge metastaze, svi drugi zahvaćeni organi	Normalan Povišen

Izvor: Goldsmith i sur., 2012

6.5.7 Liječenje

Osnovno liječenje primarnog melanoma je kirurško. Kirurškim postupkom uklanja se tumor i rub zdrave kože i potkožnog tkiva. Uklanjanjem tumora želi se postići uklanjanje svih melanomski stanica na primarnoj lokalizaciji tumora kako bi se postigla trajna kontrola bolesti. Prije zahvata potrebno je znati koliko okolne zdrave kože treba obuhvatiti ekscizijom. Prihvaćeno je da veličina kirurške ekscizije melanoma ovisi o veličini primarnog tumora, o njegovoj debljini, sekundarnim promjenama, histološkom tipu melanoma kao i dobi i općem stanju bolesnika. Prema sadašnjim preporukama *melanoma in situ* liječi se ekscizijom primarnog tumora i okolnog zdravog tkiva, kože i potkožnog tkiva, sa širinom rubnog isječka zdravog tkiva od 0,5 do 1,0 cm, uz histološku kontrolu. Za invazivni melanom tanji od 1 mm ili debljine 1 mm (T1) dovoljna je ekscizija širine 1 cm. Primarni melanom debljine 1 do 2 mm (T2) uspješno se liječi rubnim isječkom zdrave kože i potkožnog tkiva širine do 2 cm, ako je to moguće s obzirom na anatomsku lokalizaciju tumora. U liječenju primarnog melanoma debljine od 2 do 4 mm (T3) prihvaćena je širina rubnog isječka od 2 cm. Primarni melanom debljine veće od 4 mm (T4) uspješno se kirurški liječi rubnim isječkom zdrave kože i potkožnog tkiva od 2 do 3 cm. U trećine bolesnika s melanomom razvijaju se udaljene metastaze. Najčešće su metastaze melanoma lokalizirane u koži, limfnim čvorovima, plućima, mozgu, jetri i gastrointestinalnom traktu. Metastaze u koži i potkožnom tkivu te u udaljenim limfnim čvorovima treba ekscidirati s ciljem izlječenja. Do tri unilobarne metastaze u plućima trebaju se resekirati. Ako su metastaze u gastrointestinalnom traktu multiple, primjenjuje se kemoterapija (Pašić i Lipozenčić, 2009).

U drugome kliničkom stadiju bolesti gdje su dijagnosticirane metastaze u regionalnim limfnim čvorovima radi se cjelovita disekcija regionalnih limfnih čvorova. Uz nju, u liječenju malignog melanoma ekstremiteta rabi se hipertermijska regionalna perfuzija udova kemoterapeuticima (Šitum i Poje, 2000).

Terapija trećeg kliničkog stadija bolesti ovisi o općem stanju bolesnika i lokalizaciji visceralne metastaze te o utjecaju liječenja na kvalitetu života bolesnika. U liječenju izoliranih lezija rabi se kirurška terapija, katkad i radioterapija. U liječenju metastatskog melanoma rabi se i nekoliko kemoterapeutika. Najčešće su to dakarbazin, tamoksifen, timopektin karmustin, cisplatin, bleomicin, jemustin i vinkristin (Jazvić i sur., 2000).

Glede radioterapije MM danas postoji dovoljno kliničkih dokaza koji odbacuju dugo postojeću dogmu da radioterapija nema ulogu u terapiji. Iako kirurški tretman ostaje metodom

izbora kod bolesnika s lokaliziranim malignim melanom, navode se podaci koji potvrđuju da je radioterapija alternativa za bolesnike s opsežnim LMM, osobito kod starijih osoba. Glavne indikacije za radioterapiju su dermalne, subkutane i metastaze u limfne čvorove, mozak i u kosti. Ostale indikacije su kompresija leđne moždine i simptomatske izolirane visceralne metastaze koje nisu pristupačne kirurgu (Nola, 2005)

Imunoterapija predstavlja upotrebu različitih agensa koji, primjerice, mogu modulirati imunosnu reaktivnost bolesnika: BCG, interferon- α , interleukin-2. Također se pokušava primjena cjepiva (Canvaxin). Rezultati imunoterapije u kliničkoj praksi dosta su skromni (Pašić i Lipozenčić, 2009).

6.5.8. Praćenje bolesnika

Nakon terapije slijedi praćenje bolesnika. Tako se omogućuje pravovremeno otkrivanje recidiva u vrijeme kad je dostupan kirurškoj resekciji. U bolesnika u kojih je dijagnoza i terapija provedena u stadiju I (*melanoma in situ*) preporučuju se redoviti dermatološki pregledi jedanput godišnje. U bolesnika sa stadijem I melanoma, debljine manje od 1 mm pažljivi dermatološki pregled potreban je svakih 6 do 12 mjeseci. U bolesnika sa stadijem I do III melanoma debljih od 1 mm potreban je dermatološki i klinički pregled svakih 3 do 6 mjeseci prve 3 godine, potom svakih 6-12 mjeseci tijekom sljedeće 2 godine, potom jedanput godišnje. UZV abdomena i regionalnih limfnih čvorova, RTG pluća i LDH potrebno je kontrolirati svakih 6 do 12 mjeseci. U stadiju IV, treba se držati protokola iz stadija III (Pašić i Lipozenčić, 2009).

7. ZAKLJUČAK

Sunčevo svjetlo glavni je izvor ultraljubičastog zračenja. UVB čini samo 10% ultraljubičastog svjetla koje dopire do površine Zemlje, ali ta količina je gotovo 1000 puta učinkovitija UVA. UVB zrake izazivaju uglavnom oštećenja epidermisa, to jest nastanak sunčevih opekline, tamnjenje kože i fotokarcinogenezu. UVA zrake, koje su oko 10 puta više zastupljene u Sunčevu zračenju nego UVB zrake, prodiru dublje u dermis. UVA čini se ima veću ulogu u nastanku fotostarenja kože, a može biti okidač fototoksičnih i fotoalergijskih reakcija ili aktivirati virus.

Najčešći akutni štetni učinak izlaganja UV zračenju je solarni dermatitis. Solarni je dermatitis akutna upala kože uzrokovana UVB zračenjem iz Sunčeva svjetla. Jedna je od najčešćih promjena kože uopće. Eritem se pojavljuje 4-6 sati nakon izlaganja UV zračenju, a obično nestaje nakon 72 sata. Na zahvaćenom području koža je eritematozna, edematozna i topla. Nastanak sunčanih opekline u djetinjstvu i adolescenciji ima važnu ulogu u razvoju zloćudnih tumora kože u kasnijoj dobi.

Izloženost UV zračenju smatra se jednim od rizičnih čimbenika nastanka nemelanomskih i melanomskih zloćudnih tumora kože. Poznata su tri mehanizma kojima UV zračenje može uzrokovati tumore kože: direktnim oštećenjem DNK i posljedičnim mutacijama, produkcijom reaktivnih oblika kisika koji oštećuju DNK i ostale stanične strukture te lokaliziranom imunosupresijom.

Nemelanomski zloćudni tumori kože najčešći su zloćudni tumori u ljudi uopće, od čega 80% otpada na bazocelularni, a do 20% na planocelularni karcinom. Kod bijele rase bazaliom je 3-5 puta učestaliji nego planocelularni karcinom. Učestalost ovih tumora razmjerna je količini UV zračenja, te je u područjima s jakom insolacijom visoka. Za razvoj nemelanomskih zloćudnih tumora kože važan je kumulativni učinak višegodišnjeg izlaganja UV zračenju. Maligni melanom je zloćudni tumor melanocita i najzloćudniji je tumor kože i sluznica. Karakterizira ga izrazita sklonost ranom limfogenom i/ili hematogenom metastaziranju. UV zračenje je zasigurno najvažniji okolišni faktor u razvoju melanoma. U razvoju melanoma važno je intermitentno, ali intenzivno izlaganje sunčevom svjetlu.

Izrazito je važno educirati pacijente o štetnim učincima UV zračenja te kako se štititi od istog.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojem mentoru, doc. dr. sc. Krešimiru Kostoviću, dr.med. na strpljenju, materijalima i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvalio bih se svojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci, pomoći i strpljenju tijekom mojeg školovanja.

9. LITERATURA

1. Aasi S, Cox KM (2010) Melanoma and non-melanoma skin cancer. U: Ali A. McGraw-Hill Speciality Board Review Dermatology: A Pictorial Review 2nd ed. USA: The Mc-Graw-Hill Compaines, 193-206.
2. Amstrong BK, Kricker A (1996) Epidemiology of sun exposure and skin cancer. U: Leigh IM, Newton Bishop JA, Kripke ML. Skin Cancer. New York: Cold spring Harbor Laboratory Press, 133-53.
3. Anadolu-Brasie R, Patel AR, Patel SS, Singh A, Nouri K (2008) Squamous Cell Carcinoma of the Skin. U: Nouri K. Skin Cancer. China: The Mc-Graw-Hill Compaines, 86-114.
4. Bailey EC, Sober AJ, Tsao H, Mihm MC, Johnson TM (2012) Cutaneous Melanoma. U: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller SA, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8. izd. USA: The Mc-Graw-Hill Compaines, 1416-1444.
5. Bakija-Konsuo A (2014) Sunce i koža – što moramo znati za pravilnu zaštitu? Medicina fluminensis, 50:439-445.
6. Barišić-Druško V, Ručević I (2008) Oštećenje kože fizikalnim i kemijskim utjecajima. U: Lipozenčić i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, 188-208.
7. Bevona C, Sober AJ (2002) Melanoma incidence trends. Dermatol Clin, 20:589-95.
8. Bukvić-Mokos Z, Čeović R, Paštar Z (2009) Dijagnostički postupci u bolesnika s melanomom. U: Lipozenčić J, Pašić A i sur. Dermatološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 125-136.
9. Bukvić-Mokos Z, Lipozenčić J (2005) Primjena lasera u uklanjanju znakova solarne degeneracije kože. Medix Broj 60/61, 176-178.
10. Carucci JA, Leffell DJ, Pettersen JS (2012) Basal Cell Carcinoma U: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller SA, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8. izd. USA: The Mc-Graw-Hill Compaines, 1294-1303.
11. Duncan KO, Geisse JK, Leffell DJ (2012) Epithelial Precancerous Lesions. U: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller SA, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8. izd. USA: The Mc-Graw-Hill Compaines, 1259-1276.

12. Gailani MR, Stahle-Backdahl M, Leffell DJ et al. (2006) The role of the human homolog of *Drosophila* patched in sporadic basal cell carcinoma. *Nat Genet* 14:78-81.
13. Gallagher RP, Lee TK, Bajdik CD, Borugian M (2010) Ultraviolet radiation. *Chronic Dis Can* 1:51-68.
14. Goldschmidt H, Breneman JC, Breneman DL (1994) Ionizing radiation therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 30:157-82.
15. Gonzales M, Erdei E, Berwick M (2008) Epidemiology of Skin Cancer. U: Nouri K. *Skin Cancer*. China: The Mc-Graw-Hill Compaines, 32-38.
16. Grossman D, Leffell DJ (2012) Squamous Cell Carcinoma. U: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller SA, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8. izd. USA: The Mc-Graw-Hill Compaines, 1283-1294.
17. Jazvić M, Pape E, Lukač J, Ikić D, Kusić Z (2000) Trends in chemotherapy and immunotherapy of malignant melanoma. *Acta Dermatovenerol Croat* 8:3-9.
18. Kawasumi M, Nghiem P (2012) Ultraviolet Radiation Carcinogenesis. U: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller SA, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8. izd. USA: The Mc-Graw-Hill Compaines, 1251-1260.
19. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies R (2011) Skin ageing. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25:873-884.
20. Koning MN, Weissenborn SJ, Abeni D et al. (2009) Prevalence and associated factors of betapapillomavirus infections in individuals without cutaneous squamous cell carcinoma. *J Gen Virol* 90:1611-21.
21. Kostović K (2010) Procjena djelotvornosti lokalne fotodinamičke terapije u bolesnika s površinskim bazaliomom pomoću Ki-67, bcl-2, p53 i p63. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.
22. Kostović K (2014) Fotodermatoze. U: A. Basta-Juzbašić i sur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 310-325.
23. Kovach BT, Stasko T (2009) Skin cancer after transplantation. *Transplantation* 23: 178-89.
24. Lang PG, Sr Maize JC (2005) Basal Cell Carcinoma. U: Darell SR, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, Bystryn JC, Marks R. *Cancer of the skin*. Elsevier Saunders, 101-32.

25. Lipozenčić J, Ledić-Drvar, Paštar Z, Jurakić-Tončić R (2009) Prevencija epidermalnih malignih tumora kože. U: Lipozenčić J, Pašić A i sur. Dermatološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 83-86.
26. Lipozenčić J, Pašić A, Radoš J (2009) Klinička obilježja prekursorskih lezija i melanoma. U: Lipozenčić J, Pašić A i sur. Dermatološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 111-123.
27. Lupi O (2007) Correlations between the Sonic Hedgehog pathway and basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1113-7.
28. Marneros AG, Bickers DR (2011) Photosensitivity and Other Reactions to Light. U: Longo DL, Fauci AS, Kasper DK, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18. izd. The Mc-Graw-Hill Compaines, 895-906.
29. Moy RL (2000) Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 42:S8-10.
30. Nola I (2005) Kliničko-patološki čimbenici i značajke staničnog ciklusa u predviđanju ishoda melanoma kože. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.
31. Nouri K, Ballard CJ, Patel AR, Brasie RA (2008) Basal Cell Carcinoma . U: Nouri K. *Skin Cancer*. China: The Mc-Graw-Hill Compaines, 61-86.
32. Pašić A (2008) Maligni epidermalni tumori. U: Lipozenčić i sur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 540-558.
33. Pašić A (2008) Maligni melanom. U: Lipozenčić i sur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 560-566.
34. Pašić A, Celić D, Lipozenčić, Čeović R, Ledić-Drvar D (2009) Maligni epidermalni tumori kože. U: Lipozenčić J, Pašić A i sur. Dermatološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 51-76.
35. Pašić A, Lipozenčić J (2009) Liječenje melanoma. U: Lipozenčić J, Pašić A i sur. Dermatološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada 137-143.
36. Pašić A, Strnad M, Lipozenčić J (2009) Epidemiologija i etiologija melanoma. U: Lipozenčić J, Pašić A i sur. Dermatološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 87-102.
37. Puizina-Ivić N (2009) Definicija tumora i karcinogeneza. U: Lipozenčić J, Pašić A i sur. Dermatološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 11-26.

38. Reifemberger J, Ruzicka T (2009) Basal cell Carcinoma. U: Burgdorf WHC, Plewing G, Wolf HH, Landthaler M, Braun-Falco's Dermatology. Heidelberg: Springer Medizin, 1348-56.
39. Riegel DS (1992) Epidemiology and prognostic factors in malignant melanoma. *Ann Plast Surg* 28:7-8.
40. Rigel DS (2008) Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 58:129-32.
41. Rubin AI, Chen EH, Ratner D (2005) Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 353:2262-9.
42. Ručević I, Barišić-Druško V (2009) Prekanceroze. U: Lipozenčić J, Pašić A i sur. *Dermatološka onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 27-35.
43. Rudman F (2010) Odnos debljine melanoma i debljine kože kao prognostički pokazatelj metastaza u sentinel limfnom čvoru. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.
44. Shore RE (2001) Radiation-induced skin cancer in humans. *Med Pediatr Oncol* 36: 549-54.
45. Stanec S (2007) Melanom U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i sur. *Kirurgija*. Zagreb: Naklada Ljevak, 910-913.
46. Šitum M (2001) Zloćudni tumori kože i mekih tkiva. *Medicus* 10:237 – 245.
47. Šitum M, Poje G (2000) Malignant melanoma I. Epidemiology, etiopathogenesis, clinical picture, staging, and diagnosis. *Acta Dermatovenerol Croat* 8:11-9.
48. Thiele JJ, Gilchrest BA (2008) Aging Skin. U: Nouri K. *Skin Cancer*. China: The McGraw-Hill Companies, 17-31.
49. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC (2001) Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 12:69-82.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Lovre Pedić

Datum i mjesto rođenja: 24.11.1990., Zadar

E-adresa: lovrepedic@gmail.com

Rođen sam u Zadru, 11. studenog 1990. godine. Osnovnu školu Stanovi polazio sam od 1997./1998. do 2004./2005. u Zadru. Upisao sam Prirodoslovno-matematički smjer pri Gimnaziji Jurja Barakovića u Zadru 2005. godine i maturirao 2009. Iste godine sam upisao Medicinski fakultet .