

IZPOSTAVLJENOST SONČNIM ŽARKOM IN RAK; DEDIŠČINA ARNOLDA RIKLIJA IN COCO CHANEL

Barbara Perić, Marko Hočevar

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

UVA- in UVB-žarki naravnega vira ali iz umetnih virov (solarij) delujejo kancerogeno. Številne raziskave, ki so temeljile na laboratorijskih poizkusih, epidemioloških raziskavah in metaanalizah, so pokazale, da UV-žarki vodijo v nastanek kožnega melanoma, bazalnoceličnega in ploščatoceličnega raka kože. UV-žarki namreč ob tem, da povzročajo tako zaželjeno porjavitev kože in sprožijo tvorbo vitamina D, delujejo tudi mutageno in zavrejo delovanje imunskega sistema. Le ustrezna zaščita pred UV-žarki učinkovito prepreči nastanek kožnega raka. Danes je le naravna, svetla polt simbol zdravja.

Uvod

Sončni žarki so elektromagnetno valovanje, ki doseže Zemljo. Valovanje je sestavljeno iz spektra valovanj različnih valovnih dolžin; 50 odstotkov predstavljajo IR-žarki (infrardeči, 800-3200 nm), 40 odstotkov vidna svetloba (400-800 nm) in 10 odstotkov UV-žarki (ultravijolični, 100-400 nm). IR-žarki prodrejo skozi vse plasti kože, občutimo jih kot toploto. Tudi 20 odstotkov vidne svetlobe prodre skozi kožo.

UV-žarki, ki dosežejo površje Zemlje, so pravzaprav zgolj UVB- ter UVA-žarki, saj UVC-žarke zaustavi ozonska plast. Večino UVB-žarkov koža odbije, le 30 odstotkov jih vstopi v epidermis, kjer pa so zaradi visoke energije biološko aktivni, povzročijo eritem ali opekline. UVA-žarki imajo znatno nižjo energijo, a predstavljajo 95 odstotkov UV-spektra. Prodrejo lahko globlje v kožo; v 80 odstotkih vse do dermisa, v 20 pa celo dlje. Ker njihov učinek ni takoj opazen, so nevarnejši.

Količina UV-žarkov ni stalna, odvisna je od geografske lege, ure dneva, letnega časa in vremenskih razmer. Poleti tako 75 odstotkov UV-žarkov doseže Zemljo med 9. in 15. uro. Letna količina UV-žarkov se zmanjšuje z naraščajočo geografsko širino, odvisna pa je tudi od nadmorske lege, saj se učinek sončnih žarkov na kožo zveča za 4 odstotke vsakih 300 m nadmorske višine.

Leta 2009 je Mednarodna agencija za raziskovanje raka (International Agency for Research on Cancer, IARC) sončne žarke uvrstila v 1. skupino znanih kancerogenov [1].

Učinek UV-žarkov

Poškodba DNK

DNK je glavna tarča UV-žarkov v celici. Poškodbe nastajajo neposredno – DNK absorbira fotone, ali posredno prek nastanka kromofornih molekul, ki interagirajo z DNK. Obe poti lahko vodita v nastanek mutacij.

DNK šibko absorbira UVA-žarke, absorbirajo pa fotone UVA-spektra nekatere druge endogene in eksogene molekule; melanini, porfirin, flavini pa tudi aza-tioprin in imunosupresivna zdravila. Ob absorpciji nastanejo prek niza reakcij kisikovi prosti radikali, ki povzročijo nastanek 8-oxo-gvanina, pomembne mutagene spremembe DNK. UVA sproži tudi nastanek reaktivnih dušikovih vrst (reactive nitrogen species), ki prav tako okvarijo DNK in celico. In vitro UVA povzroči prekinitev dvojne vijačnice DNK keratinocitov in fibroblastov kože, ob kronični izpostavljenosti pa povzroči tudi epigenetske spremembe kot so metilacija CpG-promotorske regije ali histonov. Te modifikacije vodijo v zmanjšano izražanje tumor zaviralnega gena p16. UVA povzroči tudi nastanek ciklobutan-pirimidinskih parov (CPDs), najbolj mutagene okvare genoma človeških celic [2].

UVB-fotoni tvorijo CPDs več kot 1000-krat bolj učinkovito kot UVA, saj pirimidinski bazi učinkovito absorbirata UVB. Ob tem nastaneta dva fotoprodukta; CPD ter 6-4 fotoprodukt (6-4 PP) [2]. Genom človeških keratinocitov pod vplivom UVB tvorijo sto tisoče CPDs. Če DNK popravljalni mehanizmi teh ne zmorejo odstraniti, nastanejo C→T ali CC→TT tandem- mutacije, imenovane tudi »UV signature mutations«. To vrsto mutacij pogosto odkrijemo v tumor zaviralnih genih p53, p16, RAS. Več kot 90 odstotkov kožnih ploščatoceličnih rakov (SCC) ima »UV signature mutations« gena p53 [1]. Ob tvorbi 6-4 PP nastane zaradi dodatne vezi med pirimidinoma izboklina dvojne vijačnice DNK, ki moti transkripcijo in translacijo [2].

Imunosupresija

Imunski sistem človeške kože sestavlja vse potrebno za učinkovito obrambo pred tumorskimi celicami. Pojav kožnega raka je tako tudi posledica okvare ali supresije imunskega sistema kože. Dokazano je, da UV-žarki povzročijo lokalno, pa tudi sistemsko imunosupresijo človeške kože. Zanimivo je, da je imunosupresivni učinek pri moških dosežen s 3-krat manjšimi odmerki UV-svetlobe kot pri ženskah.

UVA sproži nastanek kisikovih prostih radikalov in reaktivnih dušikovih vrst, posledica nastanka pa je motena migracija antigen predstavitvenih celic ter inhibicija aktivacije T-celic. UVB sproži prezgodnjo migracijo antigen predstavitvenih celic, nastanek imunosupresorskih celic ter zavre nastanek spominjskih in efektorskih T-celic [1].

Porjavitev kože

UV-žarki sprožijo tvorbo melanina ter porjavitev izpostavljene kože. UVA sproži nastanek takojšnje pigmentacije, UVB pa odloženo pigmentacijo. Kljub splošnemu prepričanju, da je porjavitev zaščita pred UV-okvarami, dokazov za to ni.

Tvorba melanina pri osebah s kožnim tipom I/II nudi le malo zaščite pred eritemom ob ponovni izpostavljenosti. Pri osebah s kožnim tipom III/IV porjavitev le podvoji količino UV-žarkov, ki so potrebni za tvorbo CPDs, ne nudi pa nikakršne zaščite osebam s tipom kože I/II.

Porjavitev je posledica zapletene komunikacije keratinocitov in melanocitov. Melanin, ki nastane v melanocitih, potuje v melanosomih v povrhnje ležeče keratinocite, kjer tvori zaščitno »kapo« jedra. Signal za indukcijo tvorbe melanina in melanosomov je žal vedno okvara DNK, zato je le malo verjetno, da obstaja »zdrava porjavitev«. Porjavitev moramo razumeti kot znak okvare kože in ne kot znak dobrega zdravja [1].

Tvorba vitamina D

UVB sproži v koži sintezo pro-vitamina D iz 7-dehidroholesterolola. Koža je glavni vir vitamina D, saj ga s hrano prejmemo le majhno količino. Pomanjkanje vitamina vodi v osteomalacijo in rahitis. Kljub številnim znanim pozitivnim učinkom vitamina D še vedno ni trdnih dokazov, da vitamin D preprečuje nastanek raka. Številne raziskave so sicer poročale o zaščitnem učinku vitamina D pri nastanku adenomov debelega črevesa in raka debelega črevesa, a intervencijske raziskave uporabe vitamina D teh domnev niso potrdile. WHO (World Health Organization) zato svetuje previdnost pri nasvetih o zaščitnem učinku vitamina D in UV-zaščiti [1;3].

UV-žarki in nastanek raka

Kožni rak je ena najpogostejših oblik raka v večini držav sveta. V Sloveniji je kožni rak po pogostosti na tretjem mestu pri moških ter na drugem pri ženskah [4]. Večino kožnih rakov predstavljata raka, ki se razvijeta iz keratinocitov; v 80-85 odstotkih bazalnocelični rak (BCC), v 15-20 pa ploščato-celični kožni rak (SCC). Kožni melanom, ki nastane iz melanocitov, predstavlja le 5-10 odstotkov. Številne raziskave s področja epidemiologije in delovanja UV-žarkov so v preteklosti potrdile, da je izpostavljenost UV-žarkom najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek kožnega raka [1].

S pomočjo epidemioloških raziskav ter raziskav »case control« je bila odkrita povezava med intermitentno izpostavljenostjo soncu in pojavom kožnega melanoma. Pomembna je predvsem izpostavljenost v otroštvu in adolescenci. Kronična ali poklicna izpostavljenost je šibkejši dejavnik tveganja, razen za kožni melanom glave in vratu. Tudi drugi dejavniki tveganja za nastanek

kožnega melanoma so povezani z izpostavljenostjo UV-žarkom; število novonastalih nevusov, sončne opekline in prisotnost aktiničnih keratoz so bili statistično značilno povezani z večjo ogroženostjo za kožni melanom [5].

Nič manj nevarni niso umetno ustvarjeni UV-žarki solarijev. Leta 2012 objavljena metaanaliza je pokazala, da je relativna ogroženost za nastanek kožnega melanoma oseb, ki so že uporabile solarij 1,2 (95-% CI 1,08-1,34), večja kot ogroženost oseb, ki solarija niso uporabile. Ob prvi uporabi pred 35 letom ogroženost narase na 1,59 (95-% CI 1,36-1,85). Relativna ogroženost za SCC je 2,23 (95-% CI 1,39-3,57), za BCC pa 1,09 (95-% CI 1,01-1,18) [1].

Pri kožnem melanomu izpostavljenost UV-žarkom posredno vpliva tudi na možnosti zdravljenja. Izboljšanje zdravljenja napredovelega kožnega melanoma je pred leti omogočilo odkritje mutacij BRAF pri 50-60 odstotkih kožnih melanomov. Zanimivo je, da mutacijo pogosteje odkrijemo pri melanomih intermitentno izpostavljenih kože kot pri melanomih na kronično izpostavljenih delih telesa [6]. UV-žarki torej vplivajo na indukcijo te mutacije in posledično na zdravljenje napredovale oblike bolezni.

Najpomembnejši dejavniki tveganja za nastanek bazalnoceličnega (BCC) ali ploščatoceličnega (SCC) raka kože so prav tako povezani z izpostavljenostjo UV-žarkom. Med te štejemo tip kože, prisotnost aktiničnih keratoz, imunosupresijo in predhodni kožni rak [1].

Tudi v genomu BCC najdemo mutacije »UV signature«, predvsem v genu p53 in PTCH. Kot pri kožnem melanomu sta tudi tu intermitentna izpostavljenost in število opeklin tisti, ki ogroženost povečata.

Če je pri nastanku kožnega melanoma še marsikaj nepojasnjeno, nastanek SCC pojasnjuje model iz leta 2005. Pod vplivom kronične izpostavljenosti UV-žarkom kožne celice kopičijo mutacije »UV signature« gena p53. To vodi v nastanek aktinične keratoze, ki je prekanceroza z mutiranim alelom p53. Če so keratinociti še naprej izpostavljeni UV-žarkom, ti inducirajo mutacijo drugega alela p53. Mutiran p53 omogoča nekontrolirano delitev celic, ob nastanku novih mutacij (npr. RAS) pa invazivno obliko SCC [1;7].

Preprečevanje nastanka kožnega raka

Pred UV-žarki smo najbolje zaščiteni v zaprtem prostoru. Zunaj se pogosto varne počutimo v senci, a je količina UV-žarkov, ki jih ta prepušča, odvisna od materiala, ki nudi senco, in odboja UV-žarkov s tal. Senčnik na plaži tako prepusti 50-60 odstotkov sončnih žarkov, približno 15 odstotkov pa se jih odbije od peščenih tal.

Ko čas preživljamo zunaj, kožo lahko zaščitimo z oblačili in pokrivali. Gosto tkan bombaž nudi zaščito, enakovredno SPF (sun protection factor) 15.

Priporočljiva je uporaba zaščitnih krem z SPF 30 ali več. Te preprečijo nastanek opeklin, ob pravilni uporabi pa tudi aktiničnih keratoz, BCC in SCC. Pred leti je veljalo prepričanje, da zaščitne kreme niso ustrezna zaščita pred kožnim melanomom, a je raziskava leta 2012 pokazala, da se ob pravilni uporabi zniža tudi ogroženost za nastanek tega raka [8].

Kako pravilno uporabljamo zaščitne kreme? Izračunano je, da je treba nanesti 2mg/cm² kreme na kožo, da bi dosegli ustrezno zaščito pred UV-žarki. Običajno žal naneseemo znatno manj, le 0,5-1,0 mg/cm². Uporabiti je treba zaščitno kremo z SPF 30 in jo nanesti 15-30 min pred izpostavljenostjo UV-žarkom. Nanos moramo ponoviti vsaki dve uri, prav posebno moramo biti na to pozorni ob potenju ali po kopanju.

Povsem se moramo izogniti uporabi umetnih virov UV-žarkov – solarijev. Številne države mladoletnim osebam prepovedujejo uporabo solarijev [1].

Najpomembnejši očitek skrbni zaščiti pred UV-žarki je zmanjšana tvorba vitamina D. UVB- žarki valovne dolžine 290-310 nm namreč najbolj učinkovito sprožijo tvorbo vitamina D, žal pa v tem območju prav tako najbolj učinkovito povzročajo poškodbe DNA. Na geografski širini 30-60 o (Ljubljana 46 oN), sredi poletja in oblečeni v kratka oblačila, potrebujemo 27-38 min dnevne izpostavljenosti UVB-žarkom za tvorbo zadostne količine vitamina D. Domnevamo, da za zadostno količino zadostujejo tudi krajše, redne izpostavljenosti UV- žarkom, nikakor pa za preprečevanje pomanjkanja vitamina ne smemo uporabljati solarija. Ob pomanjkanju se lahko zatečemo k prehrabnim dodatkom [1]. Skrb pred pretirano uporabo zaščitnih sredstev pri otrocih je ovrgla britanska raziskava iz leta 2014, ki je pokazala, da je nivo vitamina D pri izrazito svetlopoltih otrocih ob redni uporabi zaščitnih sredstev celo višji kot pri vrstnikih s temnejšo poltjo [3].

Ocena uspešnosti preprečevanja kožnega raka

Barva kože je postajala vse bolj svetla s preseljevanjem človeka na severno poloblo, saj smo le tako telesu lahko zagotovili ustrezno količino vitamina D [3]. Zaradi preseljevanj v sodobnem času je populacija svetlopoltih ljudi v subtropskem klimatskem pasu tista z najvišjo ogroženostjo za pojav kožnega raka. Zato ne preseneča, da je bila ocena stroškov preprečevanja kožnega raka prvič opravljena že v začetku 90. let v Avstraliji. Leta 2009 so na podlagi opravljene randomizirane raziskave tako ocenili, da so v skupini 812 oseb z redno 5-letno dnevno uporabo zaščitne kreme z SPF 15 ali več preprečili nastanek 11 BCC in 24 SCC. Podobno lahko preprečimo tudi nastanek aktiničnih keratoz. Zaščiti so namenili letno 3,72 \$ na osebo, a so skupni stroški države v petih letih znašali 50,103 \$ za skupino z redno uporabo zaščite ter kar 138,306 \$ za skupino z občasno uporabo. Redni uporabi zaščitnih krem tako lahko pripišemo znižanje stroškov preprečevanja in zdravljenja kožnega

raka, kamor sodi med drugim tudi odstranjevanje aktiničnih keratoz. Ob tem je pomemben podatek, da so upoštevani avstralski stroški zdravljenja BCC in SCC nastali med zdravljenjem pri družinskem zdravniku. Stroški zdravljenja teh vrst kožnega raka v bolnici so tudi 10-krat višji. Avtorji tako svetujejo uvedbo ustrezne preventive z namenom zmanjševanja stroškov zdravljenja tudi ZDA in Evropi [9].

Do podobnega zaključka so prišli leta 2012 z analizo stroškov zdravljenja in preprečevanja kožnega melanoma. Ocenili so, da lahko z uporabo zaščitnih krem zmanjšajo državne stroške za 40,890 AU\$ letno. Z vložkom 808,000 AU\$ pa v času življenjske dobe opazovane populacije lahko preprečijo 33 kožnih melanomov, 4 smrti zaradi melanoma in 168 SCC. Tako država kot posameznik bi torej morala vlagati v preprečevanje kožnega raka [8;9].

Zaključek

Skozi vso zgodovino človeštva je bila barva kože pomembna. Pa ne zgolj zaradi vitamina D, svetla polt je bila simbol visokega statusa, zaradi česar so se od srednjega veka dalje soncu izogibali. Vse do konca 19. stoletja je bila tako zagorelost lastnost delavcev na prostem.

Konec 19. stoletja so pričeli sončenje povezovati z boljšim zdravjem. Pomembno vlogo je pri tem odigral Bled, kjer je Arnold Rikli 1895 pričel s sončenjem zdraviti simptome tuberkuloze. Kasneje so s sončenjem zdravili številne bolezni, tudi depresijo in norost [10;11].

Še večjo priljubljenost pa je zagorela polt pridobila v začetku 20. stoletja. Coco Chanel je osvobodila ženske težkih, dolgih oblačil, obenem pa se je v času industrializacije razvil srednji razred. Zagorela polt je postala simbol množic, ki v prostem času brezskrbno uživajo na soncu. Svetla polt je postala znak revščine [10].

Incidenca kožnega raka je pričela naraščati, na kar so prvi opozorili avstralski znanstveniki že v 60. letih prejšnjega stoletja. Kot glavni dejavnik tveganja so navajali izpostavljenost sončnim žarkom, pričeli pa so tudi poudarjati pomen zaščite pred UV-žarki [12].

Dandanes vemo, da sončna svetloba okvari človeške celice, UV-žarki pa so tisti, ki so najbolj mutageni. Veliko časa in denarja namenjamo zaščiti pred soncem in premišljenemu načinu preživljanja časa zunaj, saj skušamo zajeziti še vedno naraščajočo incidenco kožnega raka. Krog je tako sklenjen, svetla polt je ponovno »in«.

Literatura

1. Greinert R, de VE, Erdmann F, Espina C, Auvinen A, Kesminiene A et al. European Code against Cancer 4th edition: Ultraviolet radiation and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015.
2. Budden T, Bowden NA. The role of altered nucleotide excision repair and UV-B-induced DNA damage in melanomagenesis. *Int J Mol Sci* 2013; 14(1):1132-1151.
3. Bonilla C, Ness AR, Wills AK, Lawlor DA, Lewis SJ, Davey SG. Skin pigmentation, sun exposure and vitamin D levels in children of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *BMC Public Health* 2014; 14:597.
4. Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2015.
5. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63(1-3):8-18.
6. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(24):1878-1890.
7. Brash DE. Roles of the transcription factor p53 in keratinocyte carcinomas. *Br J Dermatol* 2006; 154 Suppl 1:8-10.
8. Hirst NG, Gordon LG, Scuffham PA, Green AC. Lifetime cost-effectiveness of skin cancer prevention through promotion of daily sunscreen use. *Value Health* 2012; 15(2):261-268.
9. Gordon LG, Scuffham PA, van der Pols JC, McBride P, Williams GM, Green AC. Regular sunscreen use is a cost-effective approach to skin cancer prevention in subtropical settings. *J Invest Dermatol* 2009; 129(12):2766-2771.
10. Fitzpatrick L. From Elizabeth Bennet to Barbie: sun tanning through the ages. *JAMA Dermatol* 2014; 150(4):406.
11. Roelandts R. The history of phototherapy: something new under the sun? *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(6):926-930.
12. McCarthy WH. The Australian experience in sun protection and screening for melanoma. *J Surg Oncol* 2004; 86(4):236-245.