



© Copyright by Poznan University of Medical Sciences, Poland

REVIEW PAPER WITH CASE STUDY

The influence of ultraviolet radiation on the aging process of the skin

JoFA

PRACA POGLĄDOWA ZE STUDIUM PRZYPADKU

Wpływ promieniowania ultrafioletowego na proces starzenia się skóry

Adriana Polańska^{1*}, Paulina Cieplewicz², Zygmunt Adamski², Ryszard Żaba¹, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska²

¹ Department of Dermatology and Venereology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

² Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

¹ Katedra Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Zakład Dermatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

DOI: <https://doi.org/10.20883/jofa.8>

* **Corresponding author / Osoba do kontaktu**
phone/tel.: +48 516123858, email: adriana-polanska@wp.pl

ABSTRACT

Skin as the largest organ of the human body is constantly exposed to solar radiation. Photoaging describes the influence of ultraviolet radiation (UVR) on the skin exposed to light. A typical histopathological indicator of skin aging is the phenomenon of elastosis, which is the accumulation of amorphous elastin and tropoelastin in the reticular layer of the dermis. The presented study summarizes pathogenesis and clinical features related to chronic exposition of skin to UVR.

Keywords: ultraviolet radiation, UVR, UVA, skin cancers, non-melanoma skin cancers.

STRESZCZENIE

Skóra jako największy narząd organizmu człowieka podlega ciągłemu narażeniu na promieniowanie słoneczne. Fotostarzenie opisuje przewlekły wpływ promieniowania ultrafioletowego (ultrafiolet radiation, UVR) na skórę okolic ekspozycyjnych na światło. Typowym histopatologicznym wykładnikiem fotostarzenia się skóry jest zjawisko elastozy, czyli gromadzenia amorficznej elastyny i tropoelastyny w warstwie siateczkowej skóry właściwej. W prezentowanej pracy podsumowano patogenezę i cechy kliniczne związane z nadmierną ekspozycją skóry na UVR.

Słowa kluczowe: promieniowanie ultrafioletowe, UVR, UVA, nowotwory skóry, nieczerniakowe nowotwory skóry.

Introduction

The concept of photo-aging was introduced in 1986 to describe the influence of ultraviolet radiation (UVR) on the skin regions exposed to light [1]. The importance of this term in the 21st century reflects the great interest in cosmetic procedures and aesthetic medicine among people wanting to prevent, reduce or reverse the changes that have occurred in relation to this process. As we know the aging process of the skin is an irreversible sequence of events resulting from functional and morphological changes occurring under the influence of time (so-called chronological aging) and external factors, the most important of which is UVR. A significant role in the so-called extraneous skin aging is also attributed to environmental pollution. Therefore, the term "photopollution aging" [2] has recently been introduced to determine the synergistic effect associated with UVR activity and environmental pollution in relation to the aging of the skin.

Ultraviolet radiation

Skin as the largest organ of the human body is constantly exposure to solar radiation. The type B 280–320 nm (UVB) and 320–400 nm (UVA) type A radiation are of crucial importance in the process of photoaging. Ultraviolet radiation type C (UVC), which is characterized by the highest energy, is absorbed by the ozone layer. About 95% of the UVR energy reaching the Earth is UVA. A significant part of UVB is also absorbed by the ozone layer (90%) and about 5% of this radiation reaches the Earth [3]. The amount of UVA reaching the Earth is constant and unlike UVB radiation does not depend on the season, cloud cover, pollution or height above sea level. Out of the rays reaching the skin, UVA penetrates deepest, because it reaches the upper layers of the dermis, where it affects fibroblasts. UVB due to more energy, but a shorter wave affects the epidermis. The effect of UVB on the skin depends, among other things, on the angular distance of the sun from the horizon, and the shorter the UVB path through the atmosphere, the higher the intensity of UVB radiation. Therefore, in the summer time in the afternoon hours this influence is the strongest, because then the intensity of UVB radiation is the highest [4].

Wprowadzenie

Pojęcie fotostarzenia zostało wprowadzone w 1986 r. w celu opisanie przewlekłego wpływu promieniowania ultrafioletowego (ultrafiolet radiation, UVR) na skórę okolic eksponowanych na światło [1]. Wagę tego terminu w XXI wieku odzwierciedla duże zainteresowanie zabiegami kosmetycznymi i z zakresu medycyny estetycznej wśród osób chcących zapobiec, ograniczyć lub odwrócić zmiany, które pojawiły się na ich skórze w powiązaniu z tym procesem. Jak wiadomo, proces starzenia się skóry jest nieodwracalnym ciągiem zdarzeń będących wynikiem zmian czynnościowych i morfologicznych zachodzących pod wpływem czasu (tzw. starzenie chronologiczne) oraz działania czynników zewnętrznych, z których najważniejsze znaczenie odgrywa UVR. Dużą rolę w tzw. zewnątrzpochodnym starzeniu się skóry przypisuje się ponadto zanieczyszczeniu środowiska. Zatem dla określenia synergistycznego efektu związanego z działaniem UVR i zanieczyszczenia środowiska w odniesieniu do starzenia się skóry wprowadzono ostatnio pojęcie „photopollution aging” [2].

Promieniowanie ultrafioletowe

Skóra jako największy narząd organizmu człowieka podlega ciągłemu narażeniu na promieniowanie słoneczne. Zasadnicze znaczenie w procesie fotostarzenia się skóry odgrywają promieniowanie ultrafioletowe typu B o długości 280–320 nm (UVB) oraz promieniowanie typu A o długości 320–400 nm (UVA). Promieniowanie ultrafioletowe typu C (UVC), które cechuje się największą energią, jest pochłaniane przez warstwę ozonową. Około 95% energii UVR docierającego do Ziemi stanowi UVA. Znaczna część UVB jest również pochłaniana przez warstwę ozonową (90%) i do Ziemi dociera około 5% tego promieniowania [3]. Ilość UVA docierającego do Ziemi jest stała i w odróżnieniu od promieniowania UVB nie zależy od pory roku, zachmurzenia, zanieczyszczeń czy wysokości nad poziomem morza. Spośród docierających do skóry promieni UVA przenika najgłębiej, bowiem sięga do górnych warstw skóry właściwej, gdzie wpływa na fibroblasty. UVB z uwagi na większą energię, ale krótszą falę oddziałuje na naskórek. Efekt działania UVB na skórę zależy między innymi od odległości kątowej Słońca od horyzontu, a im krótsza jest droga promieni UVB przez atmosferę, tym natężenie promienio-

The effect of UVR on the skin

The key mechanism responsible for adverse effects of UVR in relation to the skin is the formation of reactive oxygen species (ROS), which destroy cells and induce collagen degradation [5]. UVB causes damage in the cell's DNA by forming cyclobutane dimers and 6-4 photoproducts. The formation of 8-hydroxy-2-deoxyguanine, but also pyrimidine cyclobutane is characteristic for UVA, which is important in the process of skin ontogenesis. Active forms of molecular oxygen, such as superoxide anion radical, singlet oxygen or hydrogen peroxide, activate membrane receptors, which triggers the signaling pathway associated with MAPK (myogen-activated protein kinase) kinases, which play a key role in the regulation of cell growth and pro-collagen I synthesis. Heterodimerization of c-Fos and c-Jun proteins leads to the synthesis of transcription factor activation protein (AP-1), which inhibits the synthesis of collagen I and III and blocks the action of transforming growth factor beta (TGF beta) [5, 6]. It has been demonstrated that AP-1 can be induced by a protein rich in cysteine 6 and also by lipid peroxidation of cell membranes, by increasing ceramides in the epidermis [6, 7]. The effect of the AP-1 factor is also the effect on metalloproteinases (MMP-1, MMP-3, MMP-9), which are enzymes involved in the degradation of extracellular matrix proteins and collagen. The activity of MMP within skin exposed to sunlight is greater than in non-exposed areas, which leads directly to the formation of deep wrinkles typical for photo aging [6-8]. UVR also breaks down indirect filaments, which is important in the process of losing the elasticity of the skin [6-8].

A typical histopathological indicator of skin aging is the phenomenon of elastosis, which is the accumulation of amorphous elastin and tropoelastin in the reticular layer of the dermis. The expression of tropoelastin mRNA in fibroblasts occurs under the influence of UVB. The formation of elastin aggregates is also associated with the activity of leukocyte elastase and lysozyme. UVB radiation induces elastin damage, and attachment of lysozyme prevents its degradation by elastase. Elastosis can be visualized in a histological preparation by revealing the presence of basophilic staining cells [6, 8].

UVR induces angiogenesis by affecting the expression of epithelial growth factor (EGF) and reducing the synthesis of thrombospondin 1, an angiogenesis inhibitor. Newly formed vessels

wania UVB jest wyższe. Zatem w okresie letnim w godzinach okołopołudniowych wpływ ten jest najsilniejszy, bowiem wtedy natężenie promieniowania UVB jest największe [4].

Wpływ UVR na skórę

Kluczowym mechanizmem odpowiedzialnym za niepożądane efekty UVR w odniesieniu do skóry jest tworzenie wolnych rodników tlenowych (reactive oxygen species, ROS), które niszczą komórki oraz wywołują rozpad kolagenu [5]. UVB wywołuje uszkodzenia w DNA komórki poprzez formowanie dimerów cyklobutanu i 6-4 fotoproduktów. Dla UVA charakterystyczne jest tworzenie 8-hydroksy-2-deoksyguaniny, ale także cyklobutanu pirymidyny, co ma znaczenie w procesie skórnej ontogenezy. Aktywne formy tlenu cząsteczkowego, takie jak anionorodnik ponadtlenkowy, tlen singletowy czy nadtlenek wodoru, aktywują receptory błonowe, co uruchamia ścieżkę sygnalizacyjną związaną z kinazami MAPK (miogen-activated protein kinase), które odgrywają zasadniczą rolę w regulacji wzrostu komórek i syntezie pro kolagenu I. Heterodimeryzacja białek c-Fos i c-Jun prowadzi do syntezy czynnika transkrypcyjnego AP-1 (transcription factor activation protein 1), który hamuje syntezę kolagenu I i III i blokuje działanie transformującego czynnika wzrostu beta (TGF beta) [5, 6]. Wykazano, że czynnik AP-1 może być indukowany przez białko bogate w cysteinę 6 (cystein rich 6 protein), a także na drodze peroksydacji lipidów błon komórkowych, poprzez zwiększenie ceramidów w naskórku [6, 7]. Efektem działania czynnika AP-1 jest także wpływ na metaloproteinazy (MMP-1, MMP-3, MMP-9), czyli enzymy zaangażowane w degradację białek macierzy pozakomórkowej oraz kolagenu. Aktywność MMP w obrębie skóry nasłonecznionej jest większa niż w obszarach nieekspozowanych, co bezpośrednio przekłada się na formowanie głębokich zmarszczek typowych dla fotostarzenia [6-8]. UVR rozkłada także filamenty pośrednie, co ma znaczenie w procesie utraty elastyczności skóry [6-8].

Typowym histopatologicznym wykładnikiem fotostarzenia się skóry jest zjawisko elastozy, czyli gromadzenia amorficznej elastyny i tropoelastyny w warstwie siateczkowej skóry właściwej. Ekspresja mRNA tropoelastyny w fibroblastach zachodzi pod wpływem UVB. Tworzenie agregatów elastyny jest związane także z aktywnością elastazy leukocytowej i lizozymem. Pro-

exhibit excessive permeability, which increases the severity of dermatitis. The post-capillary veins and pre-capillary arterioles become thickened [9].

An additional immensely important aspect of the UVR action on the skin is its immunosuppressive effect. UVR causes morphological changes within Langerhans cells, which are manifested by the loss of dendritic projections, the disappearance of Birbeck's granularity and damage to their DNA [6, 8]. Destruction of DNA due to apoptosis (early for UVA1, late for UVB) significantly reduces the number of these cells. Functionally, these cells lose the ability to present antigens in complex with MHC class II [6, 8, 10].

The indicator of long-term exposure to UVR is skin discoloration in the form of so-called lentigo (**Figure 1**). UVA radiation leads to immediate pigmentation by the Meirowsky phenomenon, while UVB radiation increases the amount of tyrosinase and melanosomes and induces late pigmentation [10].

Is it only UVR?

Observations from recent years indicate a significant contribution of visible (400 – 700 nm) and infrared (770 nm – 1 mm) light in the process of photoaging of the skin [11]. Visible light is responsible for increased pigmentation, especially in IV-VI phototypes, which in contrast to UVA1-induced hyperpigmentation is stronger and last longer. On the other hand infrared light induces MMP through ROS and also decreases collagen I synthesis by affecting TGF beta [6, 11].

Clinical signs of photoaging of the skin

The clinical signs of photoaging of the skin are associated with skin phototype, lifestyle, but also genetic factors affecting the repair mechanisms. Areas exposed to UVR, such as the face, back of hand, neck and neckline, look older than non-exposed locations. Chronological aging includes thinning of the skin, the presence of fine wrinkles, dry skin and the development of benign hemangiomas (cherry hemangiomas) and epidermal hyperplasia (seborrhoeic keratosis). Photo aging shows signs of atrophy in the form of wrinkles, but also features of dysplasia (actinic keratosis). In darker phototypes, the symptoms of hyperpigmentation are additionally intensified.

mieniowanie UVB indukuje uszkodzenie elastyny, a przyłączenie lizozymu zapobiega jej degradacji przez elastazy. Elastozę można uwidocznić w preparacie histologicznym poprzez stwierdzenie obecności zasadochłonnaie wybarwiających się komórek [6, 8].

UVR indukuje angiogenezę poprzez wpływ na ekspresję nabłonkowego czynnika wzrostu (EGF) i zmniejszenie syntezy trombospondyny 1, inhibitora angiogenezy. Nowopowstałe naczynia wykazują nadmierną przepuszczalność, co nasila proces zapalenia skóry. Pogrubieniu ulegają żyłki postkapilarne oraz tętniczki prekapi-larne [9].

Dodatkowym niezmiernie istotnym aspektem oddziaływania UVR na skórę jest jego efekt immunosupresyjny. UVR powoduje zmiany morfologiczne w obrębie komórek Langerhansa, co przejawia się utratą przez nie wypustek dendrytycznych, zanikiem ziarnistości Birbecka oraz uszkodzeniem ich DNA [6, 8]. Destrukcja DNA wskutek apoptozy (wcześniejszej dla UVA1, później dla UVB) zmniejsza istotnie liczbę tych komórek. Pod względem funkcjonalnym komórki te tracą zdolność prezentacji antygenów w kompleksie z MHC klasy II [6, 8, 10].



▲ **Figure 1.** Lentigo solaris on the forehead and BCC on the nose

▲ **Rycina 1.** Lentigo solaris na czole i BCC na nosie

Favre-Racouchota syndrome

Favre-Rocouchot disease includes very severe changes related to the adverse effects of UVR on the skin (**Figure 2**). It mainly concerns men and is characterized by the occurrence of giant, open and closed comedones in the zygomatic region, on the lateral surface of the cheeks and on the temples [12, 13]. Less often comedones appear on the nose and ears. The formation of comedones is an expression of hyperplasia within the hair follicles, which develops under the influence of UV radiation. Comedones on the cross section show a square shape and have a wide mouth, in contrast to the narrow and round comedones typical of common acne. In addition, due to the increased elastosis, the skin turns yellow. Sometimes you can see yellow bumps, lumps and cysts. The wrinkles are deep and run in the form of furrows [12, 13].

Erythrosis interfollicularis colli

Erythrosis interfollicularis colli, sometimes called polikiloderma Civatte's, was first described in 1923. This name is defined as skin lesions appearing in the form of telangiectasia, forming larger erythema, which is accompanied by areas of hypopigmentation around the hair follicles [12] (**Figure 3**). The characteristic for the erythrosis interfollicularis colli is, as the name suggests, taking the skin of the neck, mainly its lateral surfaces. Sometimes, the changes also affect the skin of the side of the face, less often the cleavage. Typically, the skin of the chin and buccal regions is saved. In addition to the undoubted effect of UVR on this disease entity, there are reports of the possible contribution of photosensitizing agents contained in cosmetics [13].

Cutis rhomboidalis nuchae and other elastosis markers

Cutis rhomboidalis nuchae, otherwise known as the neck of a farmer or sailor, is characterized by the presence of wide furrows forming a rhombic pattern on the skin of the neck. These changes are the expression of massive elastosis [12]. Other symptoms of mild elastosis include elastoma diffusum (nodular elastosis), which occurs in the form of multiple plaques on the forehead and side surfaces of the neck and elastotic bands, which localize on the skin of the forearms. For the skin's photodamage, yellow papules on the antihelix of the ear (elastotic ear papules) are also typical [12].

Wykładnikiem długotrwałej ekspozycji na UVR są przebarwienia skóry w postaci tzw. plam soczewicowatych (**Rycina 1**). Promieniowanie UVA prowadzi do natychmiastowej pigmentacji w drodze zjawiska Meirowskiego, natomiast promieniowanie UVB zwiększa ilość tyrozynazy oraz melanosomów i wywołuje późną pigmentację [10].

Czy tylko UVR?

Obserwacje z ostatnich lat wskazują na istotny udział również światła widzialnego (400–700 nm) oraz podczerwonego (770 nm – 1 mm) w procesie fotostarzenia się skóry [11]. Światło widzialne jest odpowiedzialne za wzmożoną pigmentację szczególnie w fototypach IV–VI, która w odróżnieniu od hiperpigmentacji indukowanej UVA1 ma być mocniejsza i utrzymywać się dłużej. Światło podczerwone z kolei indukuje MMP poprzez ROS, a także zmniejsza syntezę kolagenu I poprzez wpływ na TGF beta [6, 11].

Kliniczne objawy fotostarzenia się skóry

Kliniczne wykładniki fotostarzenia się skóry są związane z fototypem skóry, stylem życia, ale także genetycznymi uwarunkowaniami wpływającymi na mechanizmy naprawcze. Obszary eksponowane na działanie UVR, takie jak twarz, grzbiety rąk, szyja i dekolt, wyglądają na starsze niż lokalizacje nie podlegające naświetlaniom. Starzenie chronologiczne obejmuje ścieńczenie skóry, obecność delikatnych zmarszczek, suchość skóry oraz rozwój łagodnych naczynek (cherry hemangiomas) i przerostów naskórka (rogowacenia łojotokowego). Fotostarzenie się skóry wykazuje cechy atrofii w postaci zmarszczek, ale też cechy dysplazji (rogowacenie słoneczne). W ciemniejszych fototypach dodatkowo nasilają się objawy hiperpigmentacji.

Choroba/zespół Favre'a -Racouchota

Choroba Favre'a-Rocouchota obejmuje bardzo nasilone zmiany związane niekorzystnym oddziaływaniem UVR na skórę (**Rycina 2**). Dotyczy przede wszystkim mężczyzn i charakteryzuje się występowaniem olbrzymich, otwartych jak i zamkniętych zaskórników w okolicy jarzmowej, na bocznej powierzchni policzków oraz na skroniach [12, 13]. Rzadziej zaskórniki pojawiają się na nosie i uszach. Tworzenie zaskórników jest wyrazem hiperplazji w obrębie mieszków włosowych, która rozwija się pod



▲ **Figure 2.** Favre'a-Rocuchota syndromme

▲ **Rycina 2.** Choroba/zespół Favre'a-Racouchota

Senile purpura and pseudo stellar scars

Senile purpura and pseudo stellar scarring are typically found on the skin of the forearms and the dorsa of the hands. In the first case, injury may have a significant impact on the development of changes, while in the case of pseudo scars their formation is not preceded by the action of an external factor [12].

Idiopathic guttate hypomelanosis

Idiopathic guttate hypomelanosis is located primarily on the skin of the lower leg in the form of slight discoloration of the skin and is the most common cause of acquired hypopigmentation.

Cancerous and pre-cancerous changes.

The most common type of cancer in the Caucasian population is basal cell carcinoma (BCC), which accounts for 70% of tumors originating from keratinocytes [15]. The prevalence of BCC is dependent, among others, on the skin phototype and in Australia is 1600/100,000 per year, while in Asia, 2/100,000 per year [15]. The main etiological factor of BCC is UVR [16]. Epidemiological studies indicate that not only chronic exposure is of importance to BCC, but nowadays it is also believed that recreational sun exposure plays an important role [17]. A typical location for BCC are areas exposed to UVR, and

wpływem promieniowania UV. Zaskórniki na przekroju wykazują kształt kwadratowy i mają szerokie ujście, w odróżnieniu od wąskich i okrągłych zaskórników typowych dla trądziku pospolitego. Dodatkowo z powodu nasilonej elastozy skóra przybiera żółty wygląd. Widoczne są niekiedy żółte guzki, grudki oraz torbiele. Zmarszczki są głębokie i przebiegają w postaci bruzd [12, 13].

Erythrosis interfollicularis colli

Erythrosis interfollicularis colli, nazywana niekiedy pokilodermią Civatte'a, została po raz pierwszy opisana w 1923 r. Nazwą tą określa się zmiany skórne występujące w postaci teleangiektazji, tworzące większe wykwyty rumieniowe, którym towarzyszą obszary hipopigmentacji wokół mieszków włosowych [12] (**Rycina 3**). Dla erythrosi sinterfollicularis colli charakterystyczne jest, jak sama nazwa wskazuje, zajęcie skóry szyi, głównie jej bocznych powierzchni. Niekiedy zmiany dotyczą również skóry bocznych powierzchni twarzy, rzadziej dekoltu. Typowo zaoszczędzona jest skóra okolicy podbródkowej oraz zausznej. Poza niewątpliwym wpływem UVR na tę jednostkę chorobową, istnieją doniesienia o możliwym udziale czynników fotouwrażliwiających zawartych w kosmetykach [13].

Skóra romboidalna karku i inne wykładniki elastozy

Skóra romboidalna karku, zwana inaczej szyją farmera lub żeglarza, charakteryzuje się występowaniem szerokich bruzd tworzących wzór rombu na skórze karku. Zmiany te są wyrazem masywnej elastozy [12]. Do innych objawów łagodnej elastozy zaliczyć należy elastoma diffusum (nodular elastosis), która występuje w postaci mnogich blaszek na czole i bocznych powierzchniach szyi oraz elastotic bands, które lokalizują się na skórze przedramion. Dla fotouszkodzenia skóry typowe są także żółte grudki na grobelce małżowiny usznej (elastotic ear papules) [12].

Plamica starcza i gwiaździste blizny rzekome

Plamica starcza i gwiaździste blizny rzekome występują typowo na skórze przedramion oraz grzbietów rąk. W przypadku tych pierwszych znaczenie w powstawaniu zmian może mieć uraz, natomiast w przypadku blizn rzekomych ich powstawanie nie jest poprzedzone działaniem czynnika zewnętrznego [12].

therefore the head and neck. Only about 25% of BCCs are diagnosed on the trunk [15]. In the majority of patients, BCC occurs after the age of 50 in the form of a single nodule with telangiectasias and central ulceration in the center (Figures 1, 4). This cancer is associated with local malignancy resulting from the destruction and infiltration of surrounding tissues and a very limited risk of distant metastasis (1 case at 14,000,000) [18]. The second post-BCC, non-melanoma skin cancer (NMSC) is squamous cell carcinoma (SCC), which occurs on smooth skin exposed to UVR, often on the edge of the skin and mucosa, and only 8% develops on skin trunk [15]. The earliest manifestation of SCC is currently called actinic keratosis (AK), recognized as SCC in situ. According to some authors, AK is very common and may affect even half of the global population, especially in old age [19]. What is more, according to the theory of the field of carcinogenesis, the skin around the AK, although it seems to be skin seemingly healthy, is associated with the risk of developing new AK under the influence of exposure to UVR (p53 mutations). The annual risk of AK transformation in SCC ranges from 0.025% to 16% and increases significantly in the case of numerous



▲ Figure 3. Erythrosis interfollicularis colli

▲ Rycina 3. Erythrosis interfollicularis colli

Samoistny kropelkowaty niedobór barwnika

Samoistny niedobór barwnika lokalizuje się przede wszystkim na skórze podudzi w postaci drobnych odbarwień skóry i stanowi najczęstszą przyczynę nabytej hipopigmentacji.

Zmiany nowotworowe i przednowotworowe

Najczęstszym nowotworem w populacji kaukaskiej jest rak podstawnokomórkowy (basal cell carcinoma, BCC), który stanowi 70% nowotworów wywodzących się z keratynocytów [15]. Częstość zachorowania na BCC jest zależna między innymi od fototypu skóry i w Australii wynosi 1600/100 000 na rok, natomiast w Azji 2/100 000 na rok [15]. Głównym czynnikiem etiologicznym BCC jest UVR [16]. Badania epidemiologiczne wskazują, że znaczenie dla BCC ma nie tylko przewlekła ekspozycja, ale obecnie uważa się, że dużą rolę odgrywa także rekreacyjne przebywanie na słońcu [17]. Typowa lokalizacja dla BCC to okolice narażone na działanie UVR, a więc głowa i szyja. Jedynie ok 25% BCC jest diagnozowane na skórze tułowia [15]. U większości chorych BCC występuje po 50 roku życia w postaci pojedynczej zmiany o charakterze guzka z teleangiektazjami i centralnym owrzodzeniem w centrum (Ryciny 1, 4). Nowotwór ten wiąże się z miejscową złośliwością wynikającą z destrukcji i naciekania okolicznych tkanek oraz bardzo ograniczonym ryzykiem tworzenia przerzutów odległych (1 przypadek na 14 000 000) [18]. Drugim po BCC nieczerniakowym nowotworem skóry (nonmelanoma skin cancer, NMSC) jest rak płaskonabłonkowy (squamous cell carcinoma, SCC), który występuje na skórze gładkiej ekspozowanej na działanie UVR, często na granicy skóry i błony śluzowej, i jedynie w 8% rozwija się na skórze tułowia [15]. Za najwcześniejszą manifestację SCC uważa się obecnie rogowacenie słoneczne (aktinic keratosis, AK), uznawane za SCC in situ. Według niektórych autorów, AK jest bardzo częste i może dotyczyć nawet połowy globalnej populacji, szczególnie w starszym wieku [19]. Co więcej, zgodnie z teorią pola kancerogenezy, skóra wokół AK, choć wydaje się być skóra pozornie zdrową, to wiąże się z ryzykiem rozwoju nowych AK pod wpływem ekspozycji na promieniowanie UV (mutacje białka p53). Roczne ryzyko transformacji AK w SCC wynosi od 0,025% do 16% i wzrasta istotnie w przypadku licznych AK [18]. Do innych czynników ryzyka SCC należą także przewlekłe stany zapalne skóry, w tym przebiegające z bliznowaceniem oraz zakażenia onkogennymi typami wirusa



▲ Figure 2. BCC of the forehead

▲ Rycina 2. BCC na czole

AKs [18]. Other risk factors for SCC include chronic inflammation of the skin, including scarring and infections with oncogenic types of human papillomavirus. In patients who are organ recipients, SCC is the most common skin cancer. It is worth adding that in patients with BCC the risk of new BCC increases, but also SCC and melanoma may develop [17-19]. For some BCC histological subtypes (eg micronodular type), the risk of local recurrence increases [18, 19].

Exposure to UVR is a risk factor for cutaneous melanoma, a cancer derived from melanocytes, whose incidence has increased in recent years [20]. Etiopathogenic meaning has primarily UVB, both natural and artificial. Intense exposure to sunlight (during the holiday season) as well as severe sunburns with bullous reaction before the age of 15 play a crucial role [21, 22]. In the case of melanomas originating from a lentigo maligna, chronic UV exposure is a risk factor. The most common clinical form of melanoma is superficially spreading melanoma (70% of cases), which is diagnosed primarily in young patients and in middle-aged people in the skin with no signs of sun damage (shins in women, back in men). In the case of nodular melanoma, the most common location is unchanged skin of the head, neck and upper back. However, as mentioned above, only the melanoma derived from the lentigo maligna is formed within

brodawczaka ludzkiego. U pacjentów będących biorcami narządów SCC jest najczęstszym nowotworem skóry. Warto dodać, że u chorych z BCC wzrasta ryzyko pojawienia się nowych zmian o typie BCC, ale także mogą rozwinąć się SCC i czerniak [17-19]. W przypadku niektórych podtypów histologicznych BCC (np. typ mikro-nodularny) wzrasta ponadto ryzyko wznowy miejscowej [18, 19].

Ekspozycja na UVR stanowi czynnik ryzyka czerniaka skóry, czyli nowotworu wywodzącego się z melanocytów, którego częstość występowania w ostatnich latach wzrasta [20]. Znaczenie etiopatogenetyczne ma przede wszystkim promieniowanie UVB zarówno naturalne, jak i sztuczne. Dużą rolę odgrywa intensywna ekspozycja na światło słoneczne (w okresie wakacyjnym), a także ciężkie oparzenia słoneczne z odczynem pęcherzowym przed 15 rokiem życia [21, 22]. W przypadku czerniaków wywodzących się ze złośliwej plamy soczewicowatej czynnikiem ryzyka jest z kolei przewlekła ekspozycja na UV. Najczęstsza postać kliniczna czerniaka to czerniak szerzący się powierzchownie (70% przypadków), który jest diagnozowany przede wszystkim u młodych chorych i u osób w średnim wieku w obrębie skóry niewykazującej cech uszkodzenia postłonecznego (podudzia u kobiet, u mężczyzn skóra pleców). W przypadku czerniaka guzkowego najczęst-

photo-aging skin. This subtype affects mainly women and is located on the skin of the face. An important factor in the development of melanoma is the occurrence of pigmentary naevi, especially large inborn and acquired atypical ones. However, in the majority of cases melanoma develops *de novo* (in about 60%), and not within previously existing nevi.

It is important that the skin with photo-aging is associated with a higher risk of malignancy than skin that does not exhibit chronic UVR exposure. In the Khalesi I *wsp.*, the presence of actinic keratosis is primarily associated with SCC risk (30–40 times greater), but also increases the risk of BCC 5 times [15]. Weaker, but positive correlation (odds ratio 1.5) between the occurrence of solar elastosis, lentigo and telangiectasia and BCC was demonstrated. However, in relation to SCC, the symptoms of photoaging increase the risk of SCC from 3–6 times [15].

szą lokalizacją jest skóra niezmieniona głowy, karku oraz górnej części pleców. Natomiast, jak wspomniano wyżej, jedynie czerniak wywodzący się z plamy soczewicowatej powstaje w obrębie skóry objętej fotostarzeniem [23]. Ten podtyp dotyczy przede wszystkim kobiet i lokalizuje się na skórze twarzy. Istotnym czynnikiem rozwoju czerniaka jest także występowanie znamion barwnikowych, zwłaszcza dużych, wrodzonych oraz nabytych, atypowych. Jednak w większości przypadków czerniak rozwija się *de novo* (w ok. 60%), a nie w obrębie istniejących wcześniej znamion.

Istotne jest, że skóra z objawami fotostarzenia wiąże się z większym ryzykiem nowotworzenia niż skóra nie wykazująca cech przewlekłej ekspozycji na UVR. W Khalesi i *wsp.* obecność rogowacenia słonecznego wiąże się przede wszystkim z ryzykiem SCC (30–40 razy większe), ale również 5-krotnie zwiększa ryzyko BCC [15]. Wykazano słabszą, ale jednak pozytywną korelację (*odds ratio* 1,5) pomiędzy występowaniem elastozy postłonecznej, plam soczewicowatych oraz teleangiektazji a BCC. Natomiast w odniesieniu do SCC wspomniane objawy fotostarzenia zwiększają ryzyko SCC od 3–6 razy [15].

Acknowledgements

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

Funding sources

There are no sources of funding to declare.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

References / Piśmiennictwo

1. Kligman LH, Kligman AM. The nature of photoaging: its prevention and repair. *Photodermatol.* 1986;3:215–227.
2. Marrot L. Pollution and Sun Exposure: a Deleterious Synergy. Mechanisms and Opportunities for Skin Protection. *Curr Med Chem.* 2018;25:1–18.
3. Diffey BL. Sources and measurement of ultraviolet radiation. *Methods.* 2002;28:4–13.
4. Pacholczyk M, Ferenc F, Czernicki J. Wpływ słonecznego promieniowania ultrafioletowego (UV) na organizm człowieka Część I: Charakterystyka wybranych właściwości fizykochemicznych i biologicznych promieniowania UV. *Acta Balneologica.* 2014;1:20–26.
5. Berneburg M, Plettenberg H, Krutmann J. Photoageing of human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000;16:239–244.
6. Poon F, Kang S, Chien AL. Mechanisms and treatments of photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015;31:65–74.
7. Quan T, He T, Shao Y, Lin L, Kang S, Voorhees JJ, Fisher GJ. Elevated cysteine-rich 61 mediates aberrant collagen homeostasis in chronologically aged and photoaged human skin. *Am J Pathol.* 2006;2:482–490.
8. Ata P, Majewski S. Fotostarzenie skóry. *Dermatol Rev.* 2013;100:178–183.
9. Chung JH, Eun HC. Angiogenesis in skin aging and photaging. *J Dermatol.* 2007;34:593–600.
10. Mouret S, Leccia MT, Bourrain JL, Douki T, Beani JC. Individual photosensitivity of human skin and UVA-induced pyrimidine dimers in DNA. *J Invest Dermatol.* 2011;7:1539–46.
11. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N, Lim HW, Hamzavi IH. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol.* 2010;8:2092–7.
12. Braun Falco.

13. Paganelli A, Mandel VD, Kaleci S, Pellacani G, Rossi E. Favre-Racouchot disease: systematic review and possible therapeutic strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jul 19. doi: 10.1111/jdv.15184. [Epub ahead of print].
14. Khunkhet S, Wattanakrai P. The possible role of contact sensitization to fragrances and preservatives in poikiloderma of civatte. *Case Rep Dermatol*. 2014;3:258-63.
15. Khalesi M, Whiteman DC, Doi SA, Clark J, Kimlin MG, Neale RE. Cutaneous markers of photo-damage and risk of Basal cell carcinoma of the skin: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;9:1483-9.
16. Diepgen TL, Fartasch M, Drexler H, Schmitt J. Occupational skin cancer induced by ultraviolet radiation and its prevention. *Br J Dermatol*. 2012;167(Suppl. 2):76-84.
17. Moan J, Grigalavicius M, Baturaite Z, Dahlback A, Juzeniene A. The relationship between UV exposure and incidence of skin cancer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015;1:26-35.
18. Didona D, Paolino G, Bottoni U, Cantisani C. Non Melanoma Skin Cancer Pathogenesis Overview. *Biomedicines*. 2018 Jan 2;6(1). pii: E6.
19. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014;810:120-40.
20. American Cancer Society. What are the key statistics about melanoma? www.cancer.org/Cancer/SkinCancer-Melanoma/Detailed-Guide/melanoma-skin-cancer-key-statistics. Accessed February 21, 2012.
21. Cust AE, Jenkins MA, Goumas C, Armstrong BK, Schmid H, Aitken JF, Giles GG, Kefford RF, Hopper JL, Mann GJ. Early-life sun exposure and risk of melanoma before age 40 years. *Cancer Causes Control*. 2011;6:885-97.
22. Oliveria SA1, Saraiya M, Geller AC, Heneghan MK, Jorgensen C. Sun exposure and risk of melanoma. *Arch Dis Child*. 2006;2:131-8.
23. Reed JA, Shea CR. Lentigo maligna: melanoma in situ on chronically sun-damaged skin. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;7:838-41.

Acceptance for editing: **2019-01-08**
Artykuł przyjęty do redakcji:

Acceptance for publication: **2019-02-10**
Artykuł zaakceptowany do publikacji: