

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicosciences.com



Overview of Bowen disease risk factors, diagnostic options, conservative and surgical treatment

Silvija Daugėlaitė¹

¹*Radviliškis Hospital, Radviliškis, Lithuania*

Abstract

Background. Bowen disease (BD) is a precursor for an intraepidermal malignant tumor. Approximately 3-5 % of BD develops into invasive squamous cell carcinoma. BD mostly occurs in middle aged and older fair skin people, more common in women.

Aim. Review of current literature on etiology, diagnostics and management of Bowen disease.

Methods. Literature sources were selected from PubMed medical database to the following keyword combinations: Bowen disease, squamous cell carcinoma in situ, etiology, diagnosis, treatment.

Results. The risk factors are ultraviolet radiation, human papillomavirus, immunosuppression, carcinogens. Histopathology is the gold standard diagnostic method to confirm the diagnosis. Current possible treatment options: local fluorouracil and imiquimod, excision, Mohs surgery, cryotherapy, curettage (with cautery), lasers, photodynamic therapy, radiotherapy.

Conclusion. Due to the asymptomatic and non-specific manifestations of BD, clinical diagnosis is difficult. Early diagnosis and appropriate treatment are critical to improve the outcome of BD, but reducing UV exposure plays a critical role in reducing the incidence of BD and improving prognosis.

Keywords: Bowen disease, squamous cell carcinoma in situ, etiology, diagnosis, treatment.

Boveno ligos rizikos veiksnių, diagnostikos galimybių, konservatyvaus bei chirurginio gydymo apžvalga

Silvija Daugėlaitė¹

¹*Radviliškio ligoninė, Radviliškis, Lietuva*

Santrauka

Įvadas. Boveno liga (BD) yra intraepiderminis piktybinio naviko pirmtakas. Apie 3–5 % Boveno ligos virsta invaziniu plokščiųjų ląstelių vėžiu. Ši liga dažniausiai pasireiškia vidutinio ir vyresnio amžiaus šviesios odos žmonėms, dažniau moterims.

Tikslas. Remiantis naujausioje mokslinėje literatūroje pateiktais duomenimis, išnagrinėti ir apžvelgti Boveno ligos etiologiją, diagnostiką ir gydymo metodus.

Medžiaga ir metodai. Literatūros paieška buvo vykdoma PubMed duomenų bazėje naudojant šių raktažodžių junginius: Boveno liga, plokščialąstelinė karcinoma in situ, etiologija, diagnostika, gydymas.

Rezultatai. Boveno ligos rizikos veiksniai yra ultravioletinių spindulių poveikis, žmogaus papilomos virusas, imunosupresija, kancerogenai. Histopatologinis tyrimas yra auksinis standartinis diagnostikos metodas diagnozei patvirtinti. Galimi gydymo būdai: vietinis fluorouracilas bei imikvimodas, ekscizija, Mohs mikrografinė chirurgija, krioterapija, kiuretažas, lazerinis gydymas, fotodinaminė terapija ir radioterapija.

Išvados. Dėl besimptomio pobūdžio, nespecifinių ir įvairių Boveno ligos pasireiškimų klinikinė diagnostika yra sudėtinga. Ankstyva diagnostika ir tinkamas gydymas yra labai svarbūs siekiant pagerinti BD rezultatus, tačiau UV poveikio prevencija atlieka lemiamą vaidmenį mažinant BD dažnį ir gerinant prognozę.

Raktažodžiai: Boveno liga, plokščialąstelinė karcinoma in situ, etiologija, diagnostika, gydymas.

1. Įvadas

Boveno liga (BD) arba plokščiųjų ląstelių karcinoma (SCC) in situ yra intraepiderminis piktybinio naviko pirmtakas. Kliniškai ši būklė apibūdinama kaip besimptomis lėtai didėjantis, ryškiai atskirtas, pleiskanojantis ir eriteminis odos pažeidimas. Pažeidimai gali būti įtrūkę, raukšlėti arba retai pigmentuoti. Boveno ligos rizikos veiksniai yra ultravioletinių spindulių poveikis, žmogaus papilomos virusas, imunosupresija, kancerogenai ir kiti faktoriai (pvz., paveldimumas, lėtinės traumos, dermatozės) (1-3). Dažniausiai pasireiškia vidutinio ir vyresnio amžiaus šviesios odos žmonėms, dažniau pasitaiko moterims (2). Pažeidimai dažniausiai atsiranda ant odos paviršių saulės paveiktose vietose, tokiose kaip veidas, galva, kaklas, apatinės galūnės (3).

Boveno liga diagnozuojama pagal tam tikrus simptomus, išsamią ligos istoriją ir laboratorinius tyrimus. Ši būklė lengvai painiojama su kitomis odos ligomis, tokiomis kaip egzema ir psoriazė. Liga dažniausiai diagnozuojama atliekant odos biopsiją Boveno ligai gydyti gydyti yra įvairių metodų, kurie skiriasi priklausomai nuo individualių paciento poreikių ir ligos ypatumų. Gydymas individualizuojamas atsižvelgiant į paciento poreikius, pažeidimų vietą, dydį, storį ir klinikinius požymius (4,5). Galimi gydymo būdai: vietinis fluorouracilas bei imikvimodas, ekscizija, Mohs mikrografinė chirurgija, krioterapija, kiuretažas, lazerinis gydymas, fotodinaminė terapija ir radioterapija (6).

Sergant Boveno liga, visas epidermio storis yra displazinis su netipiniais keratinocitais, tačiau bazinė epidermio membrana nepažeista. Boveno ligos progresavimas į plokščialąstelinę karcinoma sudaro apie 3–5 % (4).

2. Epidemiologija

Dermatologinės ligos yra vienos iš labiausiai paplitusių ligų, sutinkamų visame pasaulyje. Per savo gyvenimą apie 30–70 % visų žmonių susirgs bent viena odos liga (7). Boveno liga dažniausiai serga vyresni nei 60 metų asmenys. Ligos paplitimas - 15 atvejų iš 100 000 gyventojų per metus Jungtinėje Karalystėje (5) ir Mineapolyje (9). Tyrimų duomenimis Kanadoje BD diagnozuojama 22 moterims ir 28 vyrams per metus iš 100 000 pacientų (8). Paplitimas Havajuose svyruoja nuo 115 iki 174 atvejų 100 000 pacientų per metus (9). BD paprastai yra anksti diagnozuojama dėl išvystytų diagnostinių galimybių bei lėto ligos progresavimo.

3. Rizikos veiksniai

Žinomi etiologiniai BD veiksniai yra UV spinduliuotė, žmogaus papilomos virusas, imunosupresija, arseno poveikis, spindulinė terapija (5,8).

3.1 UV spinduliuotė

Pats reikšmingiausias ir svarbiausias rizikos faktorius, skatinantis Boveno ligos atsiradimą yra UV šviesos spinduliai.

Pakartotinis per didelis saulės spindulių arba UV lempų šviesos poveikis sukelia odos pakitimus. Svarbesnis UV spinduliuotės intensyvumas, negu spinduliuotės dažnis. Saulės spinduliuotės spektras (nuo 290 iki 1 mm) apima ultravioletinę spinduliuotę, tiek UVB (280–320 nm), tiek UVA (320–400 nm), matomą šviesą (400–700 nm) ir infraraudonąją spinduliuotę (virš 700 nm). UVB sudaro 5 %, o UVA – 95 % saulės UV spinduliuotės žemėje. Spinduliuotės prasiskverbimas į odą priklauso nuo jos bangos ilgio. UVB spinduliuotė prasiskverbia tik į epidermį, UVA

– į dermą, o matoma ir infraraudojoji spinduliuotė gali pasiekti poodinį riebalinį audinį (10). UVB poveikis gali sukelti feropozę žmogaus odos keratinocituose, o tai lemia jų žūtį (11). UVA spinduliuotė yra absorbuojama odoje esančio melanino. Per laisvųjų radikalų poveikį pažeidžiama DNR struktūra, taip sukeldama mutacijas (12), slopinami tumoro supresijos genai, dėl ko formuojasi neoplazija (13).

3.2 Žmogaus papilomos virusas

Žmogaus papilomos viruso (ŽPV) sukelta odos infekcija yra vienas iš Bovenos ligos vystymosi rizikos veiksnių (14). ŽPV yra maži virusai be apvalkalo, turintys ikosaedrinę kapsidę, priklauso papillomaviridae šeimai. Iki šiol nustatyta daugiau nei 200 serotipų (15). ŽPV taikosi į nediferencijuotus keratinocitus epitelio baziniame sluoksnyje, odoje ir gleivinėse. Nors visi ŽPV replikuojasi epitelio viduje, serotipai yra suskirstyti pagal jų gebėjimą užkrėsti odos ar gleivinės keratinocitus. Su BD buvo siejami keli serotipai, įskaitant ŽPV-6 ir ŽPV-18 koinfekciją (16), ŽPV-58 porūšį A1 (17), ŽPV-31 (18), ŽPV-11, 16 ir 18 (19). ŽPV-18, 16, 48 ir 34 gali sukelti BD lytinių organų srityje. ŽPV-16 yra dažniausiai susijęs su ligos atsiradimu. ŽPV infekcijos paplitimas pacientams, sergantiems BD, skirtingų tyrimų duomenimis, labai skiriasi nuo 4,8 % (18) iki 68 % (20). Retrospektyvinis tyrimas parodė, kad ŽPV aptikimo dažnis sergant BD dubens odos srityje buvo žymiai didesnis, lyginant su BD kitose kūno vietose (21).

3.3 Imunosupresija

Imuninė sistema yra labai svarbi odos vėžio prevencijai, vystymuisi ir progresavimui. Odos vėžinių susirgimų rizika padidėja tiek pirminės

(įgimtos), tiek antrinės imunosupresijos atveju, įskaitant organų transplantacijos recipientus, sergančius žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) infekcija, vartojančius imunosupresinius vaistus bei sergančius navikinėmis ligomis. Ryšys tarp odos susirgimų ir imunosupresijos didžiąja dalimi paaiškinamas imuniteto sutrikimu, padidėja tikimybė susirgti keliomis daug agresyvesnėmis odos vėžio formomis ir yra didesnė metastazių rizika (12,22,33). Asmenims, kurių imunitetas susilpnėjęs, gresia susirgti BD jaunesniame amžiuje (23).

3.4 Arseno poveikis

Bovenos liga taip pat susijusi su ilgalaikiu arseno poveikiu (24). Lėtinis didelis arseno kiekis geriamajame vandenyje sukelia daugybę neigiamų padarinių žmonių sveikatai, įskaitant odos pažeidimus (25). Odos ligos laikomos dažniausiai pasitaikančiu neigiamu ilgalaikiu arseno poveikiu. Pažeidimai paprastai išsivysto, kai latentinis laikotarpis apima daugiau nei 20 metų nuo vartojimo pradžios. Arseno sukeltai BD būdingi daugybiniai ir atsinaujinantys pažeidimai. Ilgalaikis arseno poveikis sukelia jautrių asmenų imuniteto susilpnėjimą. Arseno keratozės dažniausiai atsiranda ant delnų ir padų bei gali progresuoti iki SCC (26). Tikslus patofiziologinis veikimo mechanizmas neaiškus, tačiau kancerogeninis arseno poveikis susijęs su padidėjusiu oksidaciniu stresu, chromosomų anomalijomis, nekontroliuojamu ląstelių augimu bei nenormalia imuninės sistemos veikla (27,28).

3.5 Kiti rizikos veiksniai

Didžiausias sergamumas pastebimas vyresnio amžiaus, šviesios odos, europidų rasės

žmonėms, turintiems padidintą jautrumą UV spinduliuotei (29-31).

Vienas iš veiksnių, lemiančių gerą odos funkciją, yra tinkamai veikiantis odos mikrobiomas. Odos disbiozė susijusi su pakitusiu imuniniu atsaku, lemiančiu odos ligas, įskaitant ir vėžinius odos susirgimus (32). BD taip pat sukeliama jonizuojančios spinduliuotės, terminio odos pažeidimo, uždegiminių dermatozių (sisteminė raudonoji vilkligė, paprastoji vilkligė) (9,33).

4. Diagnostika

Ligų diagnozavimas priklauso nuo diagnostinių požymių, kurie gali labai skirtis dėl ligos biologijos. Diagnostikos kriterijai gali prieštarauti vienas kitam, todėl subjektyvus esamų požymių įvertinimas yra esminis dermatohistologinės diagnozės elementas.

Odos bioptato histopatologinis ištyrimas yra auksinis standartinis diagnostikos metodas diagnozei patvirtinti. Imunohistochemija, dermatoskopija ir konfokalinė mikroskopija yra pagalbiniai metodai, naudojami diagnozuojant BD (34).

4.1 Histopatologija

Oda yra sudėtingas organas, kurio funkcijos yra glaudžiai susijusios su jos histologine struktūra. Histopatologinis ištyrimas yra pagrindinis standartinis diagnostikos metodas diagnozei patvirtinti. Nustačius indikacijas odos biopsijai, sprendžiama dėl biopsijos tipo bei biopsijos vietos. Atliekant odos biopsiją turėtų būti žinoma atitinkama informacija - paciento amžius, odos pažeidimų vieta ir tipas, pasiskirstymas, egzistavimo trukmė ir ankstesnė terapija. BD mikroskopiškai apibūdinama keratinocitų atipija, apimančia visą epidermį, nepažeidžiant dermoepiderminės jungties. Sergant BD

keratinocitai demonstruoja intensyvų mitozinį aktyvumą, pleomorfizmą ir labai didelius branduolius (35). Keratinocitai taip pat gali būti vakuolizuoti bei turėti aiškį ir ryškų eozinofilinę citoplazmą, primenančią Pageto ląsteles. Dažni radiniai yra ląstelių dispoliškumas, subrendusių ląstelių nebuvimas. Kiti tipiški požymiai yra didesnė ar mažesnė hiperkeratozė ir parakeratozė, taip pat akantozė ir visiškas architektūros praradimas. Lėtinis uždegiminis infiltratas, susidedantis iš limfocitų, plazminių ląstelių ir histiocitų, dažniausiai randamas paviršinėje dermoje (19).

4.2 Imunohistochemija

Imunohistochemija yra neatsiejama audinių diagnostikos ir biomarkerių aptikimo technika, plačiai naudojama visame pasaulyje. Dažniausiai šis metodas taikomas kartu su morfologiniu vertinimu kaip diagnostikos priemonė, o vėžio diagnostikos kontekste ji yra patikima ir ekonomiškai priemonė integruotam biožymenų aptikimui (36). Imunohistocheminis dažymas gali būti naudingas norint patvirtinti skirtingus BD variantus, tokius kaip proliferuojančios ląstelės branduolio antigeno (PCNA) blyškus pasiskirstymas tarp keratinocitų, didžiulė citokeratino 10 (CK10) ekspresija daugeliu BD atvejų, mažėjantis CD1a+, CK 13, 15, 16 ekspresija skaidrių ląstelių variante ir CK 14 raiška progresuojančio tipo BD (37,38). Neseniai atliktame tyrime buvo įrodyta, kad p16 dažymas yra gerai išreikštas ir išskirtinai atitinka BD, todėl gali būti naudojamas nustatant histologinę diagnozę bei siekiant atskirti BD nuo aktinės ir seborėjinės keratozės (39). Kita vertus, Murao ir kiti pranešė, kad esant ŽPV indukuotai BD, p16 ekspresija nėra patognominis žymuo. Kai kuriais atvejais p53 nebuvimas gali būti su ŽPV

susijusios BD žymuo. Todėl norint nustatyti ŽPV tipą, reikalinga in situ hibridizacija ir polimerazės grandininė reakcija (PGR) (40).

4.3 Dermatoskopija

Tyrimai parodė, kad dermatoskopijos naudojimas gali padėti tiksliau įvertinti ir klasifikuoti odos pažeidimus, įskaitant įtariamą odos vėžį. Dermatoskopija yra vertinimo priemonė ir neinvazinė technika, skirta vizualiai įvertinti odos pažeidimus (41). Literatūroje nėra minimų standartinių dermatoskopinių kriterijų BD diagnozei nustatyti (42). Zalaudek ir kiti aprašytos BD dermatoskopinės savybės – glomerulus primenančios kraujagyslės ir pleiskanojančios plokštelės (43). Dažniausiai stebimi bruožai yra žvynuotas paviršius, rudi taškeliai su dėmėtu pasiskirstymu, vienalytė pilkai rusva ir tinklinė pigmentacija (42).

Payapvipapong ir Tanaka paskelbė trijų skirtingų tipų BD klasifikaciją: 1) Klasikinis BD – netipinis kraujagyslių raštas, balkšvi žvyneliai ir rausvas tinklas; 2) Pigmentuotas BD - pigmentacija be struktūros, pigmentuotos juostelės ir pluta; 3) Iš dalies pigmentuotas BD – dviejų aukščiau išvardytų derinys (44). Derma-toskopinės diferencinės diagnozės yra aktininė keratozė, seborėjinė keratozė, bazinių ląstelių karcinoma, plokščiosios kerpligės keratozė, pieno liaukos Pageto liga ir piktybinė lentigo melanoma (42).

4.4 Konfokalinė mikroskopija

Konfokalinė mikroskopija vertinga neinvazinei gerybinių ir piktybinių odos navikų diagnostikai, naudojama kaip pagalbinė priemonė odos pažeidimams nustatyti. Šis ištyrimo metodas suteikia galimybę tiesiogiai, neinvaziniu būdu, nuosekliai ištirti pažeistą odą, peržiūrint priartintus didelės raiškos vaizdus,

sumažina būtinybę atlikti gerybinių pažeidimų biopsijas (45,46).

5. Gydymas

Atsižvelgiant į Bovenio ligos lokalizaciją bei išplitimą, gydymo prieinamumą, gydytojo kompetenciją, paciento amžių, imuninę būklę, kartu vartojamus vaistus, gretutines ligas, taikomi įvairūs gydymo būdai. Vietinis gydymas - 5-fluorouracilo, imikvimodo kremi, chi-rurginės intervencijos, tokios kaip ekscizija, Mohs chirurgija, destruktuvios terapijos – krioterapija, kiuretažas, šviesos terapija - lazerio, fotodinaminė terapija (PDT), radioterapija (4). Kadangi BD dažniausiai pasireiškia pagy-venusiems asmenims ir pažeidimai dažniausiai būna srityse, kuriose žaizdos gyja silpnai, pirmenybė teikiama neinvaziniam gydymui (47). Pagrindinis gydymo tikslas - sumažinti invazyvios SCC riziką.

5.1 Vietinis gydymas

Vietinis BD gydymas reikalauja mažiau patirties ir yra pranašesnis už eksciziją pagyvenusiems pacientams, esant dideliems ir daugybiniais pažeidimams, anatomiškai sudėtingose vietose, tokiuose kaip pirštai, lytiniai organai, nosis ir ausis, kur po operacijos gali blogai gyti žaizdos (48).

5.1.1 Imikvimodas

Imikvimodas yra chemoterapinis, priešvirusinis preparatas, priklausantis heterociklinių imidazochinolino amidų grupei (49). Imikvimodas yra imuninio atsako modifikatorius, skatina alfa interferono bei kitų citokinų biosintezę ir pasižymi geru gydomuoju poveikiu (6,50). Imikvimodo 5% kremo naudojimas BD gydymui pagrįstas nedidelių imčių klinikiniais tyrimais (51) bei ekspertų nuomone, tačiau ne pagal tas indikacijas, kurios

nurodytos vaisto registracijos charakteristikose (52). Tai yra alternatyvus gydymas, kurio dėka galima išvengti chirurginių procedūrų. Tai paranku pacientams, kuriems chirurginės intervencijos kontraindikuotinos, pavyzdžiui, esant poliligtumui ir polifarmacijai vyresniame amžiuje (53). Po 6 savaičių pacientų gydymo klinikinis veiksmingumas svyruoja nuo 57 % iki 86% (5,8,38). Dažnas nepageidaujamas poveikis - uždegiminė reakcija, eritema ir pigmentacija. Sergant hiperkeratotine BD imikvimodo poveikis ribotas (5,8).

5.1.2 5-Fluorouracilas

Fluorouracilas (5-FU) yra sudedamosios ribonukleino rūgšties dalies uracilo analogas. Manoma, kad šis vaistinis preparatas veikia kaip antimetabolitas. Ląstelėje fluorouracilas virsta aktyviu deoksinukleotidu ir trikdo DNR sintezę, nes blokuoja timidilo rūgšties susidarymą iš deoksiuridilo rūgšties, veikiant ląsteliniam fermentui timidilatosintetazei. Be to, fluoro-uracilas gali įsiterpti į RNR ir trikdyti RNR sintezę. Citotoksinis poveikis stipriausiai pasi-reiškia sparčiai augančiose ląstelėse ir gali sukelti ląstelių žūtį (54).

5-FU 5% kremas tepamas vieną ar du kartus per dieną 3-4 savaites, jei reikia, kartojama intervalais. Mažesnės koncentracijos yra mažiau veiksmingos (5,33). Gydymo efektyvumas skirtingų tyrimų duomenimis po 12 mėn. svyruoja nuo 48 iki 69 % (5,55). Dažniausias nepageidaujamas 5-fluorouracilo poveikis yra skausmas, eritema, deginimo pojūtis ir išopėjimas tepimo vietoje (33,38).

5.2 Chirurginės intervencijos

5.2.1 Ekscizija

Pagrindinis BD gydymo tikslas yra visiškai pašalinti naviką, maksimaliai išsaugant pažeistos vietos funkciją ir estetinę išvaizdą. Vienas iš dažniausių Bovenos ligos gydymo būdų yra chirurginė ekscizija. Šis metodas taikomas pacientams, kai abejojama dėl ligos invaziškumo, t.y. kai karcinoma in situ gali išsivystyti į invazinį SCC (56). Ekscizija yra veiksmingiausias BD gydymo metodas, kurio efektyvumas po 12 mėnesių didesnis nei 95 % (5,57,58).

Rekomenduojamos naviko šalinimo ribos turėtų būti nustatomos patologiškai atsižvelgiant į subklinikinio išsiplėtimo ir pasikartojimo riziką (57,59). Atliktuose tyrimuose buvo pastebėta, kad navikų, neturinčių invazyvumo rizikos požymių, ekscizinio krašto rekomenduojamos ribos yra nuo 4 mm iki 6 mm (60-63). Sudėtingesnėse vietose (galvos odoje, ausyse, akių vokuose, nosyje, lūpose) arba turinčiose didelės invazyvumo rizikos požymių ekscizinės ribos ne mažesnės kaip 6-9 mm (64-66). Ekscizijos trūkumai – randai, prastas kosmetinis rezultatas, didesni kaštai (67).

5.2.2 Mohs mikrografinė chirurgija

Mohs mikrografinė chirurgija (MMS) šiuo metu laikoma daugelio tipų odos vėžio veiksmingiausiu gydymo metodu. Operacijos metu šalinamas navikas sveikų audinių ribose labiau tausojant navikinių pakitimų neturinčius audinius. Atliekant MMS yra nuolat histologiškai vertinamos periferinės naviko ribos. Navikas šalinamas po vieną sluoksnį ir kiekvienas pašalintas mėginys tiriamas mikroskopu. Naviko ekscizija užbaigiama, kai visos ribos yra be neoplazijos (68). Visapusiškai įvertinus naviko ribas, MMS užtikrina mažesnę pasikartojimo dažnį. MMS metodas gali būti skiriamas pirminiams arba

pasikartojantiems, sergantiems retais odos navikais, kai gresia piktybinė transformacija, taip pat sudėtingų anatominių sričių navikams, kai reikia tausoti sveikus audinius. Dėl mažo prieinamumo ir didesnių sąnaudų dažniausiai skiriamas tik pasikartojantiems navikams gydyti (69,70).

5.3 Destruktyvūs gydymo metodai

5.3.1 Krioterapija

Krioterapija yra vienas iš dažniausiai naudojamų Bovenio ligos gydymo būdų, pagrįstas destruktiniu šalčio poveikiu. Paprastai taikoma pacientams, turintiems pavienius pažeidimus, esančius gerai gyjančiose vietose (8). Procedūros metu pažeidimas užšaldomas keliais užšaldymo - atšildymo ciklais. Šio metodo veiksmingumas priklauso nuo daugelio veiksnių, įskaitant gydymo trukmę, pažeidimo vietą ir dydį (8,9). Procedūros metu nepasiekus naviko centro - mažas gydymo efektyvumas bei didelis ligos atsinaujinimo dažnis (14).

Šalutinis poveikis yra skausmas, pūslės, blogas gijimas, hipopigmentiniai randai (71). Nustatyta, kad taikant krioterapiją gyjama greičiau nei po radioterapijos, bet ne taip gerai kaip po kiuretažo ar fotodinaminės terapijos (5).

5.3.2 Kiuretažas (su kauteriu)

Tai vienas saugiausių ir veiksmingiausių BD gydymo metodų - paprastas, pigus, tinkantis pavieniams, mažiems dariniams (6, 72). Indikuotinas pacientams, turintiems didelių hiperkeratozinių pakitimų, netoleruojantiems krioterapijos ir vietinio gydymo (33). Šio metodo veiksmingumas priklauso nuo naudojamos įrangos ir operatoriaus įgūdžių. Gydymo efektyvumas svyruoja nuo 81 % kiuretažo ir iki 93 – 98 % kiuretažo su kauteriu atveju (5,6). Nustatyta, jog naudojant kiuretažo su kauteriu

būdą, jaučiamas mažesnis skausmas, greitesnis gijimas ir mažesnis recidyvo dažnis bei mažiau komplikacijų, nei taikant krioterapiją (5).

5.4 Šviesos terapija

5.4.1 Anglies dioksido (CO₂) lazerio terapija

Lazerinis gydymas pažengė į priekį gydant įvairius odos pažeidimus ir būkles, naudingas tiek pacientams, tiek gydytojams. Tarp visų tipų fotochirurginių lazerių su skirtingu bangos ilgiu, anglies dioksido (CO₂) lazeris yra vienas plačiausiai naudojamų dermatologijoje (73).

CO₂ lazerio veikimo principas pagrįstas impulsiniu infraraudonųjų spindulių poveikiu, atliekama koaguliacija ir audinių destruktija (74). Šis metodas svarstytinas sudėtingesnių sričių BD gydymui. Vieno retrospektyvinio tyrimo duomenimis, 44 BD pacientams nustatytas 86 % veiksmingumas po vienos CO₂ lazerio gydymo procedūros, recidyvo dažnis 7 % (per 8-52 mėnesius) (75). Nedidelei daliai paci-entų stebimas nepageidaujamas vietinis poveikis - nežymi hipopigmentacija, atrofiniai pokyčiai, persistuojanti eritema (76,77).

5.4.2 Metilaminolevulinato fotodinaminė terapija (MAL FDT)

Fotodinaminė terapija apima vietinį metilaminolevulinato naudojimą trims valandoms. MAL kremas naudojamas kaip fotosensibilizuojanti medžiaga. Po to plotas apšviečiamas siaurajuosčio šviesos diodo raudona šviesa. Procedūra kartojama po savaitės ir, jei reikia, po 3 mėnesių. Fluorescencijos naudojimas padeda nustatyti pažeidimo ribas, aptikti recidyvą su 100 % jautrumu ir 85 % specifiškumu (5,9,78,79). FDT yra neinvazinis, tausojantis audinius bei veiksmingas gydymo būdas (5,6). Šis metodas naudojamas esant dideliems pažeidimams (< 3

cm²) bei apatinių galūnių ar kitų sudėtingų sričių BD gydymui (5). Tačiau FDT siejama su gerokai didesne nesėkmingo gydymo rizika nei taikant chirurginę eksciziją (55).

5.4.3 Radioterapija

Radioterapija (RT) – navikų gydymo metodas, naudojant rentgeno spindulius, elektronų, protonų ir kitus radiacijos sukuriamus dalelių pluoštus, tokius kaip radioizotopiniai α , β ir γ spinduliai (80). Taikant RT gydymo būdą, maždaug apie 95% pacientų pasireiškia odos reakcijos (81). Ūminės reakcijos: eritema, niežtinti sausa oda, pūslės ir audinių nekrozė (82). Lėtinės reakcijos: kraujotakos ir jungiamojo audinio pokyčiai, sukelti teleangiektazijas, odos atrofiją bei hiperpigmentaciją (83). Šis gydymo metodas nerekomenduojamas kojų BD gydymui dėl prasto gyjimo (5). RT gali būti taikoma kaip alternatyvus pirminis naviko gydymas pacientams, kuriems negalima atlikti operacijos dėl lokaliai išplitusio pažeidimo, estetiniu arba funkcinio požiūriu jautrioje naviko vietoje (galvos oda, genitalijos) taip pat senyvo amžiaus pacientams, kuriems kiti gydymo metodai yra kontraindikuotini. Šis gydymo metodas pakankamai ilgas ir daugeliu atvejų pasireiškia recidyvas, todėl pirmenybė, esant galimybei, turėtų būti teikiama chirurginiam gydymui (56).

6. Išvados

Dėl besimptomio pobūdžio, nespecifinių ir įvairių Bovenos ligos pasireiškimų klinikinė diagnostika yra sudėtinga. Atsižvelgiant į piktybinės transformacijos riziką, ankstyva diagnostika ir tinkamas gydymas yra labai svarbūs siekiant pagerinti BD rezultatus, tačiau prevencija atlieka lemiamą vaidmenį mažinant

BD dažnį ir gerinant prognozę. Svarbiausia prevencijos priemonė yra UV poveikio mažinimas.

Literatūros šaltiniai

1. Molina-García M, Malveyh J, Granger C, Garre A, Trullàs C, Puig S. Exposome and Skin. Part 2. The Influential Role of the Exposome, Beyond UVR, in Actinic Keratosis, Bowen's Disease and Squamous Cell Carcinoma: A Proposal Dermatol Ther . (2022) 12 :361–80.
2. Sharma A, Birnie AJ, Bordea C, Cheung ST, Mann J, Morton CA et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen disease) 2022. Br J Dermatol . (2023) 188 : 186–94.
3. Kim YS, Park GS, Bang CH, Chung YJ. Genomic landscape of multiple Bowen's disease using whole-exome sequencing. J Dermatol . (2023) 50 :397–00.
4. Mohandas P, Lowden M, Varma S. Bowen's disease. BMJ . (2020) 368 :m813.
5. Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ. British association of dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. Br J Dermatol. 2014;170:245–60.
6. Neubert T., Lehmann P. Bowen's disease - A review of newer treatment options. Ther. Clin. Risk Manag. 2008;4:1085–1095.
7. Hay RJ, Johns NE, Williams HC et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. J Invest 2-Dermatol 2014; 134: 1527–34.
8. Arlette JP, Trotter MJ. Squamous cell carcinoma in situ of the skin: history,

- presentation, biology and treatment. *Australas J Dermatol*. 2004; 45(1):1–11.
9. Bath-Hextall FJ, Matin RN, Wilkinson D, Leonardi-Bee J. Interventions for cutaneous Bowen's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, (6):CD007281.
 10. Holick MF. Biological effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared radiation and vitamin D for health. *Anticancer Res*. 2016;36:1345–1356.
 11. Vats K, Kruglov O, Mizes A, Samovich SN, Amoscato AA, Tyurin VA, Tyurina YY, Kagan VE, Bunimovich YL. Keratinocyte death by ferroptosis initiates skin inflammation after UVB exposure. *Redox Biol*. 2021;47:102143.
 12. Gordon R. Skin Cancer: An Overview of Epidemiology and Risk Factors. *Seminars in Oncology Nursing* 2013; 29(3): 160- 169.
 13. Lim J. L, Stern R. S. High Levels of Ultraviolet B Exposure Increase the Risk of Non-Melanoma Skin Cancer in Psoralen and Ultraviolet A-Treated Patients. *J Invest Dermatol*. 2005; 124(3): 505-513.
 14. Park HE, Park JW, Kim YH, Han JH, Bang CH, Park YM, et al. Analysis on the effectiveness and characteristics of treatment modalities for Bowen's disease: An observational study. *J Clin Med*. 2022;11:2741.
 15. Bravo I.G., Felez-Sanchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol. Med. Public Health*. 2015;2015:32–51.
 16. Eftekhari H, Nejad KG, Azimi SZ, Rafiei R, Mesbah A. Bowen's disease associated with two human papillomavirus types. *Acta Med Iran*. 2017;55(9):594–596.
 17. Kobayashi K, Tanese K, Kubo A, et al. Identification of a human papillomavirus type 58 lineage in multiple Bowen's disease on the fingers: case report and published work review. *J Dermatol*. 2018;45(10):1195–1198.
 18. Hama N, Ohtsuka T, Yamazaki S. Detection of mucosal human papillomavirus DNA in Bowenoid papulosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma of the skin. *J Dermatol*. 2006;33(5):331–337.
 19. Idriss MH, Misri R, Boer-Auer A. Orthokeratotic Bowen disease: a histopathologic immunohistochemical and molecular study. *J Cutan Pathol*. 2016;43(1):24–31.
 20. Mii S, Amoh Y, Tanabe K, Kitasato H, Sato Y, Katsuoka K. Nestin. Expression in Bowen's disease and Bowen's carcinoma associated with human papillomavirus. *Eur J Dermatol*. 2011;21(4):515–519.
 21. Baek YS, Jeon J, Kim A, Song HJ, Kim C. Human papillomavirus is more frequently detected in the pelvic than non-pelvic area in patients with squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) *Eur J Dermatol*. 2020;30(2):111–118.
 22. Angus J. Diagnosis and management of nonmelanoma skin cancer. *Prescriber* 2017; 28(5): 33-40.
 23. Heppt MV, Schlager G, Berking C. Epithelial precancerous lesions. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2019. pp. 1857–83.
 24. Tseng WP, Chu HM, How SW, Fong JM, Lin CS, Yeh S. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40(3): 453–463.
 25. Gebel T. Confounding variables in the environmental toxicology of arsenic. *Toxicology* 2000; 144(1–3): 155–162.

26. Gawkrödger DJ. Occupational skin cancers. *Occup Med (Lond)* 2004;54(7):458–463.
27. Lee C.H., Yu H.S. Role of mitochondria, ROS, and DNA damage in arsenic induced carcinogenesis. *Front. Biosci.* 2016;8:312–320.
28. Huang HW, Lee CH, Yu HS. Arsenic-Induced Carcinogenesis and Immune Dysregulation. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Aug 1;16(15):2746. doi: 10.3390/ijerph16152746. PMID: 31374811; PMCID: PMC6696092.
29. De Oliveira ECV, da Motta VRV, Pantoja PC, et al. Actinic keratosis - review for clinical practice. *Int J Dermatol.* 2019;58(4):400–407.
30. Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol.* 2007;47:895–904.
31. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166:1069–1080.
32. Skowron K, Bauza-Kaszewska J, Kraszewska Z, et al. Human skin microbiome: impact of intrinsic and extrinsic factors on skin microbiota. *Microorganisms.* 2021;9(3):543.
33. Gupta G, Madan V, Lear JT. Squamous cell carcinoma and its precursors. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmer R, Creamer D, editors. *Rook's Textbook of Dermatology.* 9th ed. United Kingdom: Wiley Blackwell; 2016. pp. 3931–53.
34. Nagakeerthana S, Rajesh G, Madhavi S, Karthikeyan K. Bowen's disease: Two case reports of a giant and dwarf lesions. *J Can Res Ther.* 2017;13:371–3.
35. Pai K, Shetty S, Padmapriya J, Pai S, Rao L. Acantholytic variant of bowen's disease with micro-invasive squamous cell carcinoma: A case report of a unique variant. *Indian J Dermatol.* 2014;59:635.
36. Khoury JD, Wang WL, Prieto VG, et al. Validation of immunohistochemical assays for integral biomarkers in the NCI-MATCH EAY131 clinical trial. *Clin Cancer Res.* 2018;24:521–31.
37. Patterson JW. *Weedon's Skin Pathology.* 4th ed. China: Elsevier; 2016.
38. Neagu TP, Țiglicș M, Botezatu D, Enache V, Cobilinschi CO, Vâlcea-Precup MS, et al. Clinical, histological and therapeutic features of Bowen's disease. *Rom J Morphol Embryol.* 2017;58:33–40.
39. Ianosi SL, Batani A, Ilie MA, Tampa M, Georgescu SR, Zurac S, et al. Non-invasive imaging techniques for the in vivo diagnosis of Bowen's disease: Three case reports. *Oncol Lett.* 2019;17:4094–101.
40. Murao K, Yoshioka R, Kubo Y. Human papillomavirus infection in Bowen disease: negative p53 expression, not p16(INK4a) overexpression, is correlated with human papillomavirus associated Bowen disease. *J Dermatol.* 2014, 41(10):878–884.
41. Butler TD, Matin RN, Affleck AG, Fleming CJ, Bowling JC. Trends in dermoscopy use in the UK: results from surveys in 2003 and 2012. *Dermatol Pract Concept [Internet].* 2015;5(2):2938.
42. Yang Y, Lin J, Fang S, Han S, Song Z. What's new in dermoscopy of Bowen's disease: Two new dermoscopic signs and its differential diagnosis. *Int J Dermatol.* 2017;56:1022–5.
43. Zalaudek I, Argenziano G, Leinweber B, Citarella L, Hofmann-Wellenhof R, Malvehy J, et al. Dermoscopy of Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 2004;150:1112–6.
44. Payapvipapong K, Tanaka M. Dermoscopic classification of Bowen's disease. *Australas J Dermatol.* 2015 Feb;56(1):32-5. doi: 10.1111/ajd.12200. Epub 2014 Oct 21.

45. Fraga - Braghiroli N.A., Stephens A., Grossman D., Habinovitz H., Castro R.P.R., Scope A. Use of handheld reflectance confocal microscopy for in vivo diagnosis of solitary facial papules: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:933–942.
46. Cinotti E., Perrot J.C., Campolmi N., Labeille B., Espinasse M., Grivet D., et al. The role of in vivo confocal microscopy in the diagnosis of eyelid margin tumors: 47 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:912–918.
47. Chang YC, Anolik RB, Cabral H, Bhawan J. Frequency of squamous cell carcinoma in situ (SCCIS) and SCC in re-excisions of biopsy-proven cutaneous SCCIS. *Br J Dermatol*. 2017;177:1747–8.
48. Bargman H, Hochman J. Topical treatment of Bowen's disease with 5 fluorouracil. *J Cutan Med Surg*. 2003; 7: 101-105.
49. Cox N.H., Eedy D.J., Morton C.A. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *Br J Dermatol*. 2007;156:11–21.
50. Ko H.C., Oh C.K., Kim S.J., Kim B.S., Jang B.S., Kim M.B., Kwon K.S. The effects of 5% imiquimod cream on Bowen's disease. *Korean J Dermatol*. 2006;44:1410–1416.
51. Patel GK, Goodwin R, Chawla M, Laidler P, Price PE, Finlay AY, Motley RJ. Imiquimod 5% cream monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jun;54(6):1025-32.
52. Aldara preparato karakteristikų santrauka 2022-11-22.
53. Alessi S. S, Sanches J. A, de Oliveira W. R, Messina M. C, de Almeida Pimentel E. R, Neto C. F. Treatment of cutaneous Tumors with Topical 5% Imiquimod Cream. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(10): 961-966.
54. D.B. Longey, D.P. Harkin, P.G. Jonson 5-fluorouracil—mechanisms of action and clinical strategies *Nat. Rev. Cancer*, 3 (2003), pp. 330-338.
55. Salim A, Leman JA, McColl JH, Chapman R, Morton CA. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol*. 2003 Mar;148(3):539-43.
56. European Dermatology Forum. Guideline on the diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin. 2018. [Accessed October 26, 2020].
57. M. Overmark, S. Koskenmies, S. Pitkanen. A retrospective study of treatment of squamous cell carcinoma in situ *Acta Derm Venereol*, 96 (1) (2016), pp. 64-67.
58. M. Jansen, D. Appelen, P.J. Nelemans, V. Winnepeninckx, N.W.J. Kelleners-Smeets, K. Mosterd Bowen's disease: long-term results of treatment with 5-fluorouracil cream, photodynamic therapy or surgical excision. *Acta Derm Venereol*, 98 (1) (2018), pp. 114-115.
59. Jambusaria-Pahlajani A., Miller C.J., Quon H., Smith N., Klein R.Q., Schmults C.D. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review of outcomes. *Dermatol. Surg*. 2009;35:574–585.
60. Stratigos A.J., Garbe C., Dessinoti C., Lebbe C., Bataille V., Bastholt L., Dreno B., Concetta Fagnoli M., Forsea A.M., Frenard C., et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur. J. Cancer*. 2020;128:83–102.

61. Motley R., Kersey P., Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br. J. Plast. Surg.* 2003;56:85–91.
62. Bonerandi J.J., Beauvillain C., Caquant L., Chassagne J.F., Chaussade V., Clavère P., Desouches C., Garnier F., Grolleau J.L., Grossin M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011;25(Suppl. 5):1–51.
63. Sapijaszko M., Zloty D., Bourcier M., Poulin Y., Janiszewski P., Ashkenas J. Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 5: Management of Squamous Cell Carcinoma. *J. Cutan. Med. Surg.* 2015;19:249–259.
64. Skulsky S.L., O’Sullivan B., McArdle O., Leader M., Roche M., Conlon P.J., O’Neill J.P. Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the American Joint Committee on Cancer and NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *Head Neck.* 2017;39:578–594.
65. Stratigos A.J., Garbe C., Dessinoti C., Lebbe C., Bataille V., Bastholt L., Dreno B., Fargnoli M.C., Forsea A.M., Frenard C., et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur. J. Cancer.* 2020;128:60–82.
66. Stratigos A., Garbe C., Lebbe C., Malveyh J., Del Marmol V., Pehamberger H., Peris K., Becker J.C., Zalaudek I., Saiag P., et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur. J. Cancer.* 2015;51:1989–2007.
67. Shima Ahmady, Patty J. Nelemans, Nicole W.J. Kelleners-Smeets, Aimee H.M.M. Arits, Michette J.M. de Rooij, Janneke P.H.M. Kessels, Brigitte A.B. Essers, Klara Mosterd. Surgical excision versus topical 5% 5-fluorouracil and photodynamic therapy in treatment of Bowen's disease: A multicenter randomized controlled trial, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 90, Issue 1, 2024, Pages 58–65, ISSN 0190-9622.
68. Arnon O., Rapini R.P., Mamelak A.J., Goldberg L.H. Mohs micrographic surgery: current techniques. *IMAJ.* 2010;12:431–435.
69. Flohil S.C., van Lee C.B., Beisenherz J., Mureau M.A.M., Overbeek L.I.H., Nijsten T., et al. Mohs micrographic surgery of rare cutaneous tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1285–1288.
70. Thomas C.J., Wood G.C., Marks V.J. Mohs micrographic surgery in the treatment of rare aggressive cutaneous tumors: the Geisinger experience. *Dermatologic Surgery.* 2007;33:333–339.
71. Morton C, Horn M, Leman J et al. Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol* 2006;142:729-35.
72. Ramrakha-Jones VS, Herd RM. Treating Bowen’s disease: A cost minimization study. *Br J Dermatol.* 2003;148:1167–72.
73. Omi T, Numano K. The role of the CO2 laser and fractional CO2 laser in dermatology. *Laser Ther.* 2014; 23(1): 49-60.
74. Hibler B. P, Sierra H, Cordova M, Philips W, Rajadhyaksha M, Nehal K. S, Rossi A. M. Carbon Dioxide Laser Ablation of Basal Cell Carcinoma with Visual Guidance by Reflectance Confocal Microscopy: A Proof of

Principle pilot Study. *Br J Dermatol*. 2016; 174(6): 1359- 1364.

75. Covadonga Martínez-González M, del Pozo J, Paradela S, Fernández-Jorge B, Fernández-Torres R, Fonseca E. Bowen's disease treated by carbon dioxide laser. A series of 44 patients. *J Dermatolog Treat*. 2008;19:293–9.

76. Shimizu I, Cruz A, Chang KH, Dufresne RG. Treatment of squamous cell carcinoma in situ: a review. *Dermatol Surg*. 2011;37:1394–411.

77. Hong SP, Lee HM, Won CH, Lee MW, et al. A patient with Bowen's disease successfully treated using a 1,927-nm thulium fiber fractional laser. *Dermatol Surg*. 2011;37:1373–5.

78. Zhong S, Zhang R, Mei X, Wang L. Efficacy of photodynamic therapy for the treatment of Bowen's disease: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;32:102037.

79. Morton CA, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Calzavara-Pinton P, Gilaberte Y, Haedersdal M, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: Treatment delivery and established indications-Actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:2225–38.

80. Gao L, Zheng H, Cai Q, Wei L. Autophagy and Tumour Radiotherapy. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1207:375-387.

81. Rosenthal, R. Israilevich, R. Moy. Management of acute radiation dermatitis: a review of the literature and proposal for treatment algorithm. *J Am Acad Dermatol*, 81 (2019), pp. 558-567

82. A.K. Rzepecki, H. Cheng, B.N. McLellan. Cutaneous toxicity as a predictive biomarker

for clinical outcome in patients receiving anticancer therapy. *J Am Acad Dermatol*, 79 (2018), pp. 545-555

83. R.K. Wong, R.J. Bensadoun, C.B. Boers-Doets, J. Bryce, A. Chan, J.B. Epstein, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Canc*, 21 (2013), pp. 2933-2948.