

Poklicni kožni rak

Avtor:
Dominik Škrinjar

Zizpostavljanjem kemičnim kancerogenom v industriji je, zgodovinsko gledano, poklicni rak kože pridobil na pomenu. Kljub temu danes povezava med delovnim mestom in rakom kože ni vedno jasna, saj je pogosto tudi sočasno izpostavljanje soncu v prostem času, kar predstavlja dodaten dejavnik tveganja za njegov razvoj. Pomembno je tudi razumeti, da izraz »rak kože« ni natančen ali specifičen. Pod to kategorijo namreč spadajo različne klinično-patološke entitete z različnimi etiološkimi dejavniki, predstavitevijo, kliničnim potekom in prognozo. Običajno razlikujemo med (kožnim) melanomom in nemelanomskimi raki kože. Med nemelanomske rake kože sodi več različnih karcinomov kože, posebej pa izpostavljamo bazalnocelični karcinom (BCC) in ploščatocelični karcinom (SCC). Pogosto se izraz »nemelanomski rak kože« namreč nanaša le na ti dve entiteti (tj. BCC in SCC), saj sta daleč najpogostejši in ju včasih imenujemo tudi »keratinocitni karcinomi« ali »epidermalni raki kože«. V nasprotju z večino vnetnih poklicnih kožnih bolezni (npr. alergijskimi in iritativnimi kontaktnimi dermatitisi) poklicni rak kože značilno nastopi po dolгих indukcijskih obdobjih (leta ali desetletja), prva manifestacija pa se pogosto pojavi mnogo let po poklicni izpostavljenosti ali celo, ko prizadeta oseba dejavnikom tveganja ni več izpostavljena. Dodaten izziv, povezan s poklicnim rakom kože, je dejstvo, da je danes rak kože zelo razširjena bolezen, še posebej med Kavkazijci, poleg tega ga nekoliko redkeje povzročijo poklicni karcinogeni. Pogosteje namreč nastane zaradi konstitucijskih (tip kože) in vedenjskih oziroma okoljskih dejavnikov (izpostavljenost soncu).

KLJUČNE BESEDE:

poklicni kožni rak, nemelanomski kožni rak, maligni melanom, zaščita pred soncem, ultravijolično sevanje, preprečevanje



EPIDEMIOLOGIJA KOŽNEGA MELANOMA IN NEMELANOMSKIH KOŽNIH RAKOV

Melanom in nemelanomski raki kože (bazalnocelični in ploščatocelični karcinomi) so najpogostejše vrste raka med svetlopoltnimi posamezniki, pojavnost raka kože je v zadnjih desetletjih dosegla epidemiološki vrh. Po podatkih populacijskih študij, opravljenih v Avstraliji, incidenčna stopnja za bazalnocelični karcinom pri moških znaša več kot 2 %, za ploščatocelični karcinom pa 1 %, letna incidenca malignega melanoma pa je več kot 50 novih primerov na 100.000 prebivalcev. Brez dvoma je tako rak kože daleč najpogostejša vrsta raka v mnogih državah zahodnega sveta. Verjetnost pojava malignega melanoma vsaj enkrat v življenju je v Severni Ameriki približno 1 proti 100. To je precej presenetljivo povečanje v primerjavi s številkami iz leta 1935, ko je bila ta verjetnost 1 proti 1500. Napovedi prihodnje pojavnosti raka kože na Nizozemskem nakazujejo, da bi ob nadaljnjem povečevanju stopnje pojavnosti te bolezni, ob obstoječih demografskih napovedih, upoštevajoč zlasti trend staranja prebivalstva, lahko nastopil tudi 5-odstotni letni porast potreb po oskrbi do leta 2025, kar pomeni veliko breme za zdravstveni sistem. V Sloveniji je kožni rak najpogostejša vrsta raka. Leta 2020 je zaradi nemelanomskega kožnega raka zbolelo 3010 ljudi. Maligni melanom predstavlja približno 15 % vseh kožnih rakov, vendar je odgovoren za več kot 90 % vseh smrti zaradi kožnega raka. Čeprav melanom ne spada med najpogostejše vrste raka, se njegova incidenca v Sloveniji med vsemi raki najhitreje povečuje. Vsako leto zbolijo približno 600 ljudi, leta 2020 je bilo 639 novih primerov.

Vrste poklicnega kožnega raka

Pod izraz nemelanomski rak kože (NMSC) uvrščamo tiste kožne rake, ki ne sodijo med maligne melanome. Dva najpogostejša NMSC-ja sta bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom kože. Obe vrsti malignih tumorjev izhajata iz epidermalnih tkiv: ploščatocelični karcinomi iz epidermalnih keratinocitov, bazalnocelični karcinomi pa iz bazalnih celic epidermisa. Bazalnocelični karcinom je najpogostejši maligni tumor pri svetlopoltnih ljudeh in je lokalno invaziven ter destruktiven, vendar redko metastazira. Klinično razlikujemo različne vrste bazalnoceličnega karcinoma, lahko je nodularni, cistični, pigmentiran, površinski (multicentričen), morfeaformni in ulcerozni. Nodularni in cistični BCC se običajno pojavita na obrazu, njun premer znaša do 10 mm ali več. Morfeaformni tip se kaže z brazgotinjenjem in razpršenim robom ter se pogosto pojavlja tudi na obrazu, medtem ko se multicentrični površinski tumorji, njihov premer je lahko tudi več centimetrov, običajno pojavljajo na trupu. Izpostavljenost soncu, ionizirajočemu sevanju in kemičnim karcinogenom, vključno s katranovimi izdelki, lahko botruje nastanku bazalnoceličnega karcinoma. Pogosteje se pojavlja pri moških kot pri ženskah, enako velja za ploščatocelični karcinom. Bazalnocelični karcinom se pojavi približno štirikrat pogosteje kot ploščatocelični karcinom, ki je sicer druga najpogostejša oblika kožnega raka. Ploščatocelični karcinom ima razdejalni vzorec rasti in pogosteje metastazira. Skoraj vedno izhaja iz značilnih predrakavih lezij, ki jih imenujemo aktinične keratoze – gre za predstopnje ploščatoceličnega karcinoma, zato jih obravnavamo kot karcinom in situ.

Ploščatocelični karcinom in bazalnocelični karcinom sta tudi najpogostejša kožna raka pri svetlopoltnih ljudeh

po vsem svetu. V ZDA celo ocenjujejo, da je incidenčna stopnja NMSC-jev (kombinacija bazalnoceličnega in ploščatoceličnega karcinoma) približno enaka kot pri vseh drugih vrstah raka skupaj. Leta 2002 je bilo nekaj milijonov Američanov diagnosticiranih z NMSC-jem. Zaradi visoke pojavnosti in povezanih stroškov zdravljenja NMSC predstavlja veliko breme za zdravstveni sistem, čeprav običajno ni povezan z zelo visoko smrtnostjo. Zato so NMSC-je v ZDA vključili med deset najpomembnejših zdravstvenih prioritet za to desetletje, trenutno zasedajo osmo mesto. Od 60. let prejšnjega stoletja se je letna pojavnost NMSC-jev povečala za 3–8 %. Razlike med spoloma v izpostavljenosti soncu v delovnem in prostem času, pri uporabi zaščite pred soncem ter v dolžini pričeske so verjetno razlogi za višjo prevalenco nemelanomskega kožnega raka pri moških.

Bazalnocelični in ploščatocelični karcinom se običajno obravnavata pod skupnim imenom nemelanomski rak kože, vendar se kljub temu razlikujeta, predvsem glede na distribucijo in etiološke dejavnike. Pri obeh vrstah tumorja se soočamo s težavnim pridobivanjem zanesljivih podatkov o njuni pojavnosti in z omejenim prispevkom k smrtnosti. Ocene pojavnosti »raka kože, ki ni melanom« na podlagi registra segajo od približno 0,5/100.000 pri Latinoameričanih, Afroameričanih in Azijcih do več kot 100/100.000 pri belcih v Švici in na Irskem. Vendar pa le malo registrov raka po svetu zagotavlja zanesljive podatke o nemelanomskem kožnem raku, zato bi bilo treba boljše izvajati nadzorne ukrepe in vodenje evidence. V populacijah evropskega porekla je pojavnost ploščatoceličnega karcinoma nižja pri tistih s temnejšo poltjo (sredozemski tip kože). V Avstraliji in ZDA se pojavnost ploščatoceličnega karcinoma povečuje s približevanjem ekvatorju. Ploščatocelični karcinom kože kaže jasne povezave z geografsko širino prebivališča in izmerjenim UVB-sevanjem. Za povišano tveganje je tako odločilna predvsem kumulativna izpostavljenost soncu tekom življenja. Tudi benigne kožne spremembe (solarni lentigo, teleangiektazije in elastoza), ki nastanejo kot fotopoškodbe, kažejo močno povezavo z incidenco ploščatoceličnega karcinoma.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ NEMELANOMSKIH KOŽNIH RAKOV (NMSC)

Tabela 1 prikazuje podobnosti in razlike med dejavniki tveganja za nastanek bazalnoceličnega in ploščatoceličnega karcinoma. Medtem ko so ploščatocelični karcinomi jasno povezani s kronično izpostavljenostjo UV-svetlobi in se pojavijo na svetlobi izpostavljenih predelih kože, pri belcih pa kažejo celo jasne povezave z geografsko širino prebivališča in izmerjenim UVB-sevanjem, med pomembne dejavnike tveganja za nastanek bazalnoceličnega karcinoma sodita tudi občasna izpostavljenost soncu ter genetska predispozicija. Odločilni faktor za razvoj ploščatoceličnega karcinoma je kumulativna, vseživljenjska izpostavljenost UV-svetlobi. Poleg UV-sevanja lahko tudi drugi vplivi, kot so ionizirajoče sevanje, izpostavljenost katranu in drugim karcinogenom ter kajenje, napake v popravilu DNK (npr. kseroderma pigmentozum) in imunosupresija, povzročijo nemelanomski kožni rak. Kajenje in druge oblike uporabe tobaka so jasno povezane s ploščatoceličnim karcinomom ustnic. Maligni tumorji kože se lahko tvorijo celo v brazgotinah. Opeklina

in drugo trdo vezivno tkivo brazgotin so namreč nagnjeni k razvoju kožnega raka. Največ izmed njih je ploščatoceličnih ali bazalnoceličnih karcinomov, pri čemer so prvi pogostejši. Sočasna izpostavljenost UV-svetlobi in benzo(a)pirenu prav tako bistveno poveča razvoj raka.

Pri svetlopoltih prejemnikih organskih presadkov je v primerjavi z zdravo populacijo tveganje za nastanek ploščatoceličnega karcinoma povečano za od 65- do 250-krat, tveganje za bazalnocelični karcinom pa za od 10- do 16-krat. Tveganje za razvoj aktiničnih keratoz (AK) je približno 250-krat večje pri prejemnikih organskih presadkov. Ploščatocelični karcinomi in aktinične keratoze se tudi pogosteje pojavljajo pri prejemnikih presadkov kot bazalnocelični karcinomi. Čeprav se bazalnocelični karcinomi običajno pojavljajo na območjih, ki so izpostavljeni svetlobi,

se za razliko od ploščatoceličnih karcinomov lahko pojavijo tudi brez opazne aktinične poškodbe kože in na predelih kože, ki niso izpostavljeni soncu, na primer na trupu.

UV-svetloba je tudi najmočnejši vzročni dejavnik za nastanek bazalnoceličnega karcinoma, vendar so njeni učinki manj očitni kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Karcinogen, ki je običajno povezan z bazalnoceličnimi karcinomi, je arzen. Povečana pojavnost bazalnoceličnih karcinomov je bila poročana pri dednem sindromu prirojenih napak (bazalnocelični nevusni sindrom). Poleg genetske predispozicije je ključni dejavnik tveganja občasna intenzivna izpostavljenost UV-svetlobi s sončnimi opeklinami. Za ljudi, ki že imajo en ploščatocelični kožni karcinom, velja približno 50-odstotno tveganje za razvoj drugega malignega kožnega obolenja (tj. nemelanomskega kožnega raka) v naslednjih 3–5 letih.

Dejavnik tveganja	NMSC (ploščatocelični karcinom in bazalnocelični karcinom)
Starost	Narašča s starostjo.
Spol	Pogostejša pri moških.
Genetska predispozicija	Povečano tveganje ob pozitivni družinski anamnezi bazalnoceličnega karcinoma, ne pa tudi ploščatoceličnega karcinoma.
Fototip kože	Večja pojavnost pri svetlopoltih osebah, tj. tistih, ki na soncu težje porjavijo oziroma so bolj nagnjeni k sončnim opeklinam, imajo večje število peg (efelid) in praviloma rdeče ali svetle lase in oči.
Zgodovina kožnega raka	36–52% verjetnost za ponoven pojav kožnega raka v naslednjih 5 letih.
Etnična skupina	Pogostejše pri ljudeh kavkaškega porekla.
Geografska lokacija	Pojavnost se povečuje pri ljudeh kavkaškega porekla, s približevanjem ekvatorju.
Medicinski vzroki	S povečanim tveganjem povezujemo kronične razjede, ožigalne brazgotine, kseroderma pigmentozum, imunosupresijo (presaditev organov) in okužbe s HPV.
Poklicna skupina	Večja pojavnost ploščatoceličnega in tudi bazalnoceličnega karcinoma je med delavci, ki delo opravljajo na prostem.
Izpostavljenost kemikalijam in drugim substancam	Ionizirajoče sevanje, terapija PUVA in izpostavljenost katranu povečajo tveganje. Kajenje je dejavnik tveganja za ploščatocelični karcinom; izpostavljenost arzenu pa je pomembnejši dejavnik tveganja za bazalnocelični karcinom.
Izpostavljenost soncu	- Kumulativna: najpomembnejši posamični dejavnik tveganja za nastanek ploščatoceličnega karcinoma, manj pomemben (skupaj z drugimi dejavniki tveganja) za nastanek bazalnoceličnega karcinoma. - Intermitentna: intenzivna, občasna izpostavljenost s sončnimi opeklinami in mehurjastimi izpuščaji (zlasti v otroštvu/mladosti) povečuje tveganje za nastanek bazalnoceličnega, ne pa nujno ploščatoceličnega karcinoma.

Tabela 1: Predstavitev dejavnikov tveganja za razvoj NMSC-ja



MALIGNI MELANOM

Maligni melanom (MM) se pojavlja v različnih rasnih in etničnih skupinah, vendar je njegova pojavnost v primerjavi z nemelanomskimi kožnimi raki precej nižja. Kljub temu se je incidenca melanoma v svetlopoltih populacijah po vsem svetu v zadnjih desetletjih povečala. Po podatkih o incidenci raka na petih celinah so bile najnižje stopnje zabeležene okoli obdobja 1993–1997 in so v delih Azije in med azijskimi ter afriškimi prebivalci ZDA znašale 0,3–0,5 primerov na 100.000 oseb. Nasprotno pa so najvišje incidenčne letne stopnje znašale do 50 primerov na 100.000 oseb in to v avstralskem Queenslandu. V zadnjih 30–40 letih se je incidenca melanoma znatno povečala in še naprej narašča v ZDA, Kanadi, Avstraliji in Evropi, kar predstavlja pomembno javnozdravstveno težavo. Geografske variacije v pojavnosti melanoma kažejo tudi na kombiniran vpliv različnih značilnosti, med drugim tudi geografske širine. Epidemiološki podatki iz ZDA in Avstralije namreč kažejo, da se incidenca melanoma pri belcih povečuje z bližino ekvatorju.

Za razliko od nemelanomskega raka kože največ melanomov najdemo na soncu izpostavljenih predelih hrbta in nog. Povečanje pojavnosti v populacijah evropskega porekla je bilo najizrazitejše na trupu in drugih občasno izpostavljenih predelih, zlasti pri moških, medtem ko se je incidenca

melanoma na obrazu skozi čas razmeroma stabilno ohranjala. Anatomska razporeditev pri temnopoltih ljudeh in ljudeh azijskega porekla je precej drugačna, saj se večina melanomov pojavi na podplatih nog. Obstajajo pomembne klinične in epidemiološke razlike v dejavnikih tveganja za nastanek različnih podvrst malignega melanoma (površinsko rastoči melanom, nodularni melanom, lentigo maligni melanom in akrolentiginozni melanom). Najpomembnejši dejavniki tveganja za nastanek malignega melanoma so naslednji:

- Fototip kože/etnična pripadnost: povečano tveganje za melanom se pojavlja pri posameznikih s svetlo poltjo, ki se hitro opečejo, težko porjavijo ter imajo pege (efelide). Prav tako so ogroženi posamezniki z rdečimi ali svetlimi lasmi ter tisti, ki so keltskega porekla.
- Družinska anamneza: prisotnost melanoma v prvem ali drugem kolenu sorodnikov poveča posameznikovo tveganje za razvoj melanoma. Še večje tveganje se pojavi pri družinskem sindromu atipičnih znamenj (FAMMS).
- Melanocitna znamenja: veliko število melanocitnih znamenj in obstoj velikih pigmentiranih znamenj povečujeta tveganje za melanom.
- Geografska lokacija: med belci, ki živijo bližje ekvatorju, je pojavnost melanoma večja.
- Izpostavljenost soncu: kumulativna izpostavljenost soncu najverjetneje manj pomembno vpliva na pojavnost

melanoma kot intenzivna in občasna izpostavljenost ter sončne opekline v otroštvu in mladostništvu, ki dokazano povečujejo tveganje za pojav melanoma.

- Poklicna izpostavljenost: povečano tveganje za melanom je opaziti pri delavcih v zaprtih prostorih, pa tudi pri posameznikih z višjo izobrazbo in dohodkom. Lentigo maligni melanomi se običajno pojavljajo na območjih, ki so izpostavljena soncu, in so povezani s podaljšano izpostavljenostjo soncu, ta je običajno večletna, kar je značilno zlasti za ljudi, ki delajo na prostem.
- Pridružene bolezni: tveganje za melanom se poveča pri posameznikih s kserodermo pigmentozum, tistih z imunosupresivno terapijo ter drugimi malignomi ali z že prebolelim nemelanomskim rakom kože. Prav tako je pojav melanoma v preteklosti povezan z višjim tveganjem, da se ponovi.

Najpomembnejši napovedovalec tveganja za razvoj melanoma je skupno število pigmentnih znamenj. Raziskave v zadnjih desetletjih so razkrile veliko o načinu razvoja pigmentnih znamenj in o odnosu med njimi in melanomom. Zanimivo je, da imajo rdečelasi otroci manj pigmentnih znamenj v primerjavi z drugimi tipi kože, vendar višje tveganje za melanom, kar kaže tudi na različne etiološke poti razvoja melanoma. Občasna izpostavljenost soncu in zgodovina sončnih opeklin sta se prav tako pokazali kot pomembna dejavnika tveganja za nastanek melanoma. Na splošno je visoka poklicna izpostavljenost obratno sorazmerno povezana z nastankom melanoma in neposredno povezana s tveganjem za razvoj ploščatoceličnega karcinoma.

DRUGE VRSTE POKLICNIH KOŽNIH RAKOV

Aktinične (solarne) keratoze so klinično rjave ali rdeče luskaste površine, včasih s popularno komponento ali vnetjem, z nekaj milimetrom premera in s hrapavo površino. Nahajajo se na mestih, izpostavljenih soncu, tipično na hrbtnih delih rok, podlahti, obrazu in lasišču. Lahko so povezane z drugimi fotopoškodbami kože, kot so telangiektazije, hipopigmentacije, hiperpigmentacije in sončne elastoze, ali z atrofijo kože. Aktinične keratoze se danes štejejo za predstopnjo ploščatoceličnega karcinoma, zato jih uvrščamo med NMSC-je.

Katranove keratoze so povezane z izpostavljenostjo katranu, smoli in produktom destilacije premoga. Lahko se pojavijo nekaj let po obdobju izpostavljenosti tem snovem. Klinično so rjave, ploske, okrogle ali ovalne majhne plošče, z nekaj milimetrom premera, pogosto so grupirane. Površina je lahko gladka ali bradavičasta. Običajno se pojavijo na hrbtnih delih rok, podlahti in okoli obraza.

Arzenove keratoze se običajno pojavijo kot pikčaste keratoze na dlaneh rok in podplatih nog pri ljudeh, izpostavljenih arzenu, in se praviloma ne pojavljajo pri nobenem drugem stanju. Običajno so multiple, lahko se razvijejo v ploščatocelični karcinom. Povezane so lahko tudi z intraepidermalnim karcinomom ali multiplimi bazalnoceličnimi karcinomi.

Keratoakantom je hitro rastoča, kupolasta vozličasta tvorba, ki v premer meri do 2 cm, s središčnim keratiniziranim čepom, ki se običajno nahaja na mestih, izpostavljenih soncu, kot so obraz, hrbtni deli rok in podlakti. Histološko spominja na

ploščatocelični karcinom, vendar se za razliko od njega lahko spontano razreši. Povezan je tudi s kronično izpostavljenostjo sončni svetlobi in katranu.

Intraepidermalni karcinom (Bowenova bolezen) je in situ ploščatocelični karcinom. Pojavlja se kot luskaste rdeče plošče velikosti nekaj centimetrov, lokalizirane na mestih, izpostavljenih soncu, na spodnjih delih nog, obrazu ali rokah. Lahko napreduje tudi v invazivni karcinom. Običajno je povezan z zaužitjem arzena.

POKLICNA IZPOSTAVLJENOST DEJAVNIKOM TVEGANJA

Arzen

Arzen se naravno pojavlja v rudah skupaj s cinkom, svincem, bakrom in železom. V preteklosti se je uporabljal v barvah, pesticidih in kot zdravilo. Danes se arzen uporablja le še v polprevodniški in mikročipni industriji. Arzen in anorganske spojine arzena se večinoma absorbirajo z vdihavanjem in zaužitjem. Več študij kaže, da se notranja izpostavljenost arzenu dobro ujema z njegovim zunanjim izpostavljanjem. Zato se zdi, da je dermalna absorpcija v delovnih pogojih nepomembna. Arzen in anorganske spojine arzena se namreč hitro porazdelijo po vseh organih. Opaženo je bilo kopičenje, zlasti v jetrih, ledvicah in pljuči. Dolgotrajna izpostavljenost arzenu pri ljudeh povzroča vročino, motnje spanja, izgubo telesne mase, otekanje jeter, temno obarvanje kože, senzorično in motorično nevropatijo ter encefalopatijo s simptomi, kot so glavoboli, slaba koncentracija, težave pri učenju novih informacij, težave s spominom, mentalna zmedenost, anksioznost in depresija. Dolgotrajna izpostavljenost arzenu ima lahko tudi periferne vaskularne učinke, ki so značilni za akrocianozo in Raynaudov sindrom, in povzroča nekrozo tkiva na udih. Dolgotrajna izpostavljenost prahu, ki vsebuje arzen, povzroča tudi draženje očne veznice ter sluznic nosu in grla. Pustularne ali folikularne kožne reakcije, opažene po stiku z anorganskimi spojinami arzena, so običajno pripisane dražečim učinkom arzenovih spojin. Arzen in anorganske spojine arzena so pri ljudeh sicer kancerogene. Tarčni organi kancerogenih učinkov so po vdihavanju pljuča, po zaužitju pa mehur, ledvice, pljuča in koža. Premaligni kožni tumorji so pikčaste keratoze na dlaneh rok in podplatih nog pri ljudeh, ki so bili izpostavljeni arzenu. Ne opazimo jih pod drugimi pogoji, tako da so značilne predvsem za kronično izpostavljenost arzenu. Običajno so večkratne in se lahko razvijejo v ploščatocelični karcinom. Poleg ploščatoceličnih karcinomov, ki se lahko pojavijo na kateremkoli mestu na koži poleg dlani in podplatov, so s kronično izpostavljenostjo arzenu pogosto povezani tudi površinski bazaliomi.

Policiklični aromatski ogljikovodiki

Leta 1773 je Sir Percivall Pott prvi opisal poklicne vzroke za nastanek raka. Pogosto je opazil pojav ploščatoceličnih karcinomov mod pri mladih dimnikarjih in ugotovil, da so za to odgovorne saje. Saje so pirolizni produkt organskih materialov, ki med številnimi drugimi snovmi vsebujejo tudi policiklične aromatske ogljikovodike (POO). Izjemno kompleksne mešanice, ki so bile doslej preučevane, sočasno in v zelo različnih razmerjih vsebujejo kancerogene sestavine in snovi, ki spodbujajo razvoj raka. Številni POO-ji, ki se redno pojavljajo v piroliznih produktih, so označeni kot karcinogeni tudi v živalskih študijah. Posebej visoke ravni teh snovi so prisotne v katranu iz rjavega premoga, katranu iz črnega premoga, katranovih smolah, katranovih oljih in emisijah peči. Karcinogeni učinek po poklicni izpostavljenosti

tem mešanici aromatskih spojin je bil dokazan v mnogih epidemioloških študijah. Zato so ti uvrščeni v kategorijo človeških karcinogenov.

V organizmu se POO-ji encimsko pretvorijo v karcinogene presnovke. Encimi, potrebni za to aktivacijo, so monooksigenaze (CYP1A1, 1A2, 1B1), ki se nahajajo v lasnih kožnih mešičkih. Zato se začetni tumorji razvijajo – za razliko od aktinične keratoze – v globljih plasteh epidermisa. POO-ji lahko povzročijo bazalnocelični in ploščatocelični karcinom. Zdi se, da je neposreden stik s kožo pogoj za to. Latentnost začetne izpostavljenosti POO-jem do nastopa kožnih tumorjev je lahko relevantna od nekaj let do desetletij. Kožni rak se lahko pojavi celo po prenehanju te izpostavljenosti. Pogosto se pojavijo tudi drugi znaki tako imenovane kožne bolezni iz katrana ali smole (npr. folikulitis, akne, razpršena rjava hiperpigmentacija kože in hiperkeratoza). Tumorji pa se lahko pojavijo tudi brez teh znakov. Kožni tumorji so sicer lokalizirani predvsem na izpostavljenih predelih, vključno z nosom, predorbitalno regijo, ušesi ter hrbtno stranjo rok in podlakti.

Ionizirajoče sevanje

Ionizirajoče sevanje sestoji iz delcev (alfa delcev, beta delcev, nevtronov) ali elektromagnetnih valov (gama žarki z valovnimi dolžinami, manjšimi od 0,01 nm, kar je manj kot premer atoma, in rentgenski žarki z valovnimi dolžinami od 0,01 do 10 nm). Alfa delci se popolnoma absorbirajo v roženi plasti kože in ne povzročajo poškodb kože. Pri visoki akutni izpostavljenosti sevanju (1 Sv in več) se pričakuje razvoj akutnega radiacijskega dermatitisa z rdečico, srbenjem in infiltracijo kože. Večji odmerki lahko povzročijo krvavitve v koži, mehurjaste izpuščaje in nekrozo kože. Končna stopnja je lahko kronični dermatitis z atrofijo kože, naraščajočo sklerozo, motnjami keratinizacije, pigmentnimi spremembami in suhostjo zaradi izgube lojnic, značilno je tudi izpadanje las, žilne strukture so razširjene. Ionizirajoče sevanje pa lahko povzroči tudi maligne bolezni kože, zlasti ploščatocelične in bazalnocelične karcinome ter manj pogosto sarkome. Aktinične keratoze, povzročene z rentgenskimi žarki, so karcinomi in situ in so bile v preteklosti pogosto opažene na rokah kirurgov in radiologov. Danes, v skladu z omejitvami sevanja, vendarle ne opazimo višje pojavnosti med sevanjem povzročenih bolezni pri poklicni izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju. Sevanje, ki ga povzročijo jedrske nesreče, kot sta bili tisti v Černobilu in Fukušimi, pa je veliko višje in vodi do naključnih poškodb (raka) kot tudi določenih poškodb (od lokalnega vnetja do obsežne nekroze) na koži.

Ultravijolično sevanje

Spekter ultravijolične (UV) svetlobe zajema valovne dolžine od 100 do 400 nm in je zato pod obsegom vidne svetlobe (400–780 nm). Glede na valovno dolžino je UV-sevanje razdeljeno na UVA (315–400 nm), UVB (280–315 nm) in UVC (100–280 nm), čeprav smo ljudje na Zemlji izpostavljeni le UVA- in UVB-sevanju. Naravno, tj. sončno UV-sevanje, na tem planetu sicer sestavlja približno 95 % UVA in 5 % UVB. UV-sevanje je najpomembnejši vzrok staranja kože in kožnega raka. Povzroča kronično fotostarjanje kože. Karcinogeni učinki UV-sevanja na kožo in oči so dobro dokumentirani tako eksperimentalno kot epidemiološko. UV-sevanje kot

karcinogen deluje tako neposredno, s povzročanjem celičnih poškodb (mutacije DNA), kot tudi posredno, s povzročanjem imunosupresije (zatiranje limfocitov T). Obstajajo prepričljivi dokazi, da UVB-sevanje neposredno vpliva na specifične spremembe v onkogenih in tumorje zavirajočem genu p53, ki je odgovoren za začetek in napredovanje kožnega raka. UV-sevanje, še posebej UVB, vodi v nastanek dimernih vezi v deoksiribonukleinski kislini (DNA) in ribonukleinski kislini (RNA), kar povzroča mutacije v keratinocitih in s tem njihovo neoplastično preobrazbo. Zlasti pomembne mutacije vplivajo na genske telomerase in tumorje zavirajoči gen p53. Te mutacije so pomembni koraki v njihovi neoplastični preobrazbi. UVB-sevanje neposredno poškoduje DNA in RNA, saj povzroča kovalentno vez med sosednjimi pirimidini, kar vodi v nastanek mutagenih fotoproduktov, kot so ciklopirimidinski dimeri (TT).

UVA-svetloba je manj mutagena kot UVB- in povzroča posredno poškodbo DNA prek fotooksidativnega stresnega mehanizma, kar vodi v nastanek reaktivnih kisikovih vrst, ki interagirajo z lipidi, proteini in DNA ter tvorijo vmesne produkte, ki se kombinirajo z DNA in tvorijo adukte. Za preprečevanje škodljivih učinkov teh premutagenih aduktov so potrebni različni kompleksni popravljalni mehanizmi na DNA. UVA-sevanje, ki prodre globoko v kožo, okrepi karcinogene učinke UVB-žarkov in povzroča fotostarjanje in imunosupresijo. Na ta način sta tako UVB kot UVA vključena v razvoj kožnega raka. Svetla barva kože (še posebej svetla koža in rdeči ali svetli lasje), pegavost in nagnjenost k opeklinam, ne pa k porjavitvi po izpostavljenosti soncu, so spremenljivke, ki vplivajo na povišano tveganje za pojavitev kožnega raka. Ljudje južnoevropskega etničnega porekla imajo znatno nižje tveganje kot tisti z angleškega, keltskega in skandinavskega porekla. Tisti, ki se v zgodnjih letih svojega življenja preselijo iz teh regij v nižje geografske širine, povečajo svojo izpostavljenost soncu in kažejo večje tveganje za razvoj kožnega raka. Prav tako lahko čas in vedenje ob izpostavljenosti soncu različno vplivata na tveganje za nastanek različnih vrst kožnega raka. Kožni melanom in bazalnocelični karcinom sta najpomembnejše povezana z zgodnjo izpostavljenostjo ultravijolični svetlobi. Občasna izpostavljenost soncu in zgodovina sončnih opeklin sta pomembnejši od kumulativnega odmerka pri napovedovanju odraslega tveganja za te dve vrsti malignih kožnih tumorjev. Bazalnocelični karcinom in melanom sta domnevno povezana že s sorazmerno nizkimi stopnjami izpostavljenosti, ki hitro vodijo v širok spekter tveganj. Študije so še pokazale, da je tako občasna kot tudi kronična izpostavljenost soncu dejavnik tveganja za razvoj bazalnoceličnega karcinoma.

Zaposleni na prostem, kot so kmetje, varilci, policisti, učitelji športa, piloti in kabinsko osebje, so izpostavljeni povečanemu tveganju za nastanek kožnega raka. Raziskave in epidemiološki dokazi jasno prepoznavajo razvoj ploščatoceličnega karcinoma kot poklicno bolezen, ki se lahko pojavi z dvojnimi tveganjem pri delovni izpostavljenosti UV-sevanju. Nedavne študije so potrdile povečano tveganje za nastanek nemelanomskega kožnega raka pri delavcih na prostem, kar še posebej velja za ploščatocelični karcinom. Sistematična ocena 18 relevantnih študij je pokazala statistično pomembno povečano tveganje za tovrstne kožne

lezijske pri ljudeh z izpostavljenostjo poklicni UV-svetlobi. Druga raziskava, ki je analizirala 24 epidemioloških študij, je potrdila, da imajo delavci na prostem bistveno višje tveganje za razvoj bazalnoceličnega karcinoma kot tisti, ki delajo v zaprtih prostorih. Mednarodna agencija za raziskave raka (IARC) je potrdila, da so delavci na prostem izpostavljeni od dvakrat do trikrat višjim odmerkom UV-sevanja kot delavci v notranjih prostorih, kar dodatno poudarja povečano tveganje za nastanek poklicnega nemelanomskega kožnega raka.

PODNASLOV Primarna, sekundarna in terciarna preventiva
Primarna preventiva je s strani Mednarodne agencije za raziskave raka (IARC) opredeljena kot vsako preventivno dejanje, ki zmanjšuje tveganje za razvoj raka pri ljudeh in to tako na družbeni kot na individualni ravni. Prva stopnja primarne preventive na delovnem mestu je vzpostavitev učinkovitega postopka ocenjevanja tveganja, ki ga je treba redno pregledovati in posodabljeni. Ugotovitve ocene tveganja se lahko uporabijo za izbiro najboljšega načrta ukrepanja, ki lahko v začetni fazi vključuje tudi tehnične ukrepe. Ključne taktike kolektivnega preprečevanja vključujejo razvoj in distribucijo specializiranih zdravstveno-pedagoških programov. Preprečevanje kožnega raka pri delavcih na prostem naj bi temeljilo predvsem na spodbudah k izvajanju zdravstvene vzgoje, ki lahko zaposlenim pomaga bolje razumeti in dojemati poklicno tveganje zaradi izpostavljenosti UV-sevanju.

Sekundarna preventiva vključuje presejanje in zgodnjo diagnozo kot dve glavni komponenti, navaja IARC, ki naj bi na koncu privedli do zgodnje identifikacije predrakavih stanj ali malignomov v začetnih fazah. Eden najpomembnejših

pristopov sekundarne preventive na delovnem mestu je zdravstveno spremljanje zaposlenih, ki so izpostavljeni UV-sevanju in so zato bolj izpostavljeni tveganju za pojav pripadajočih neželenih učinkov. Delavcem z že prisotnimi dejavniki tveganja (svetlejši fototipi I in II; tisti, ki uporabljajo hidroklorotiazid ali so imunokomprimirani) je treba nameniti dodatno previdnost. Pogosto so sestavni del zdravstvenega spremljanja redni zdravstveni pregledi osebja s strani licenciranih strokovnjakov za področje poklicnih bolezni, ključno vlogo igrajo tudi izbrani osebni zdravniki, torej specialisti družinske medicine, predvsem pa specialisti dermatovenerologije. Terciarna preventiva se nanaša na intervencijske strategije, uporabljene potem, ko so se že pojavili neželeni učinki po izpostavljenosti UV-sevanju. S terciarnimi preventivnimi ukrepi se teži k zagotovitvi varne vrnitve na delo, okrevanja od stanja in dobre kakovosti življenja skupaj s kompenzacijo; sem sodita tudi medicinska in poklicna rehabilitacija zaposlenih z rakom kože (povezanim z izpostavljenostjo UV-sevanju) po zdravljenju.

PREVENTIVNE STRATEGIJE ZA DELAVCE NA PROSTEM

Po trenutni doktrini se do 90 % nemelanomskega raka kože in dve tretjini kožnih melanomov pripisuje pretiranemu izpostavljanju soncu oziroma UV-sevanju. Cilj primarne preventive, povezane z rakom kože, je torej omejiti izpostavljenost delavcev UV-sevanju. Javnozdravstvene kampanje za preprečevanje raka kože vključujejo številna sporočila, vključno z nujnostjo izogibanja sončnim opeklinam in splošnim zmanjševanjem izpostavljenosti UV-sevanju z izogibanjem soncu opoldne (med 11. in 15. uro), nošenjem zaščitnih oblačil, iskanjem sence in nanašanjem sončne kreme.



Te kampanje so potrebne tudi za delavce na prostem in osebe z večjo poklicno izpostavljenostjo sončnim žarkom.

Obstajajo trije ukrepi, ki so uspešni in še posebej pomembni pri preprečevanju nemelanomskih kožnih rakov pri delavcih na prostem:

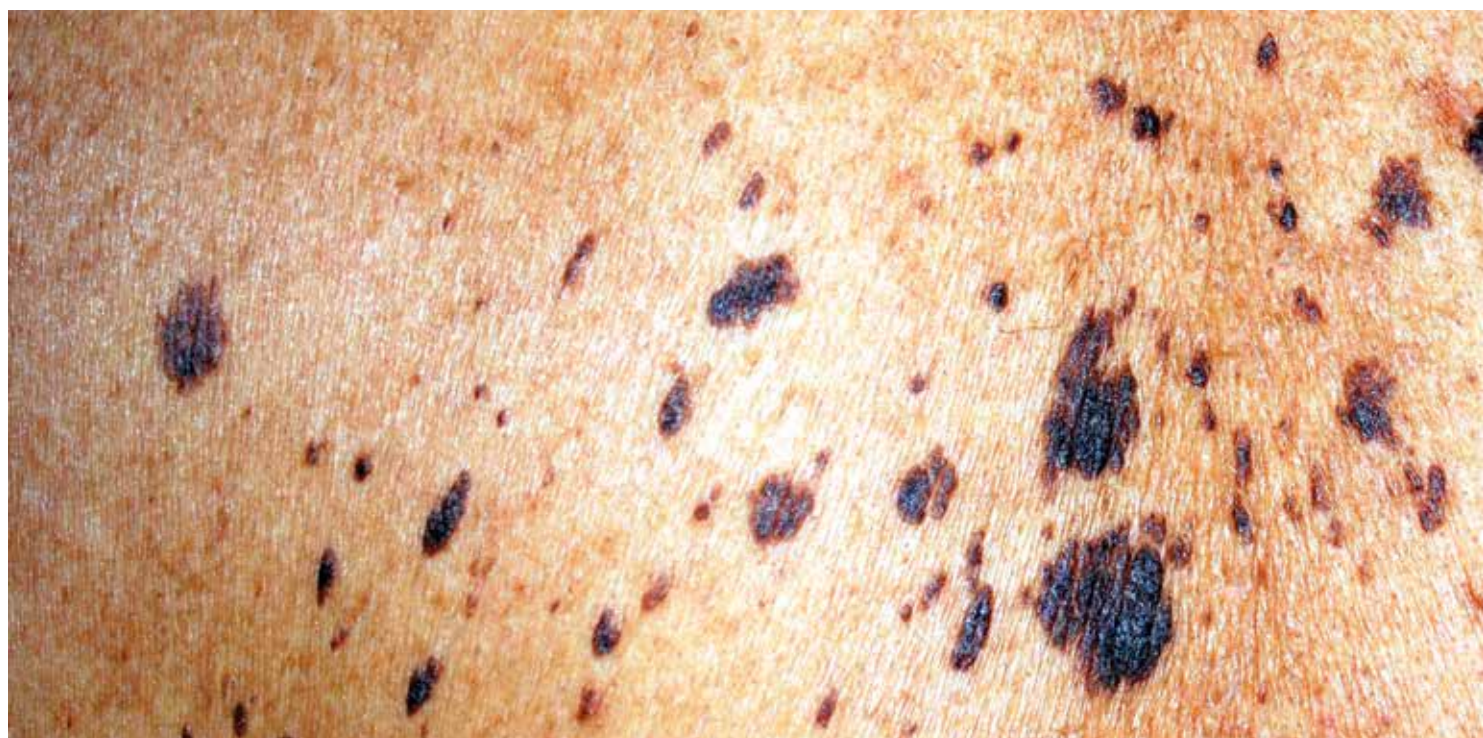
1. Spremembe v vedênju za zmanjšanje izpostavljenosti naravnemu UV-sevanju.
2. Zaščita pred neposrednim UV-sevanjem z nošenjem primernih zaščitnih oblačil.
3. Redna in pravilna uporaba ustreznih sončnih krem.

V sklop primarnih preventivnih ukrepov je nujno vključiti vedênje, ki je usmerjeno v izogibanje neposredni izpostavljenosti naravni UV-svetlobi med 11. in 15. uro, nošenje primernih oblačil na prostem ter redno nanašanje sončne kreme in zadrževanje v senci. To ne velja le za izpostavljenost v prostem času, ob koncih tedna ali na počitnicah, temveč tudi za poklicno izpostavljenost naravnemu UV-sevanju. Primerna oblačila pokrivajo roke in noge in ne smejo imeti globokih izrezov ali izrezov na vratu. Klobuki ne smejo pokrivati le glave in obraza, ampak tudi ščititi ušesa in zadnji del vratu. Uporabljeni materiali morajo biti dovolj gosto tkani in temnih barv, oblačila ne smejo biti preveč oprijeta. Materiali, ki se bodo nosili na soncu v daljšem časovnem obdobju, morajo imeti faktor za zaščito pred UV-sevanjem (SPF) večji od 40. Evropski odbor za standardizacijo (CEN) je razvil nov standard zahtev glede preizkusnih metod in označevanja oblačil za zaščito pred soncem. Ta dokument je zdaj zaključen in objavljen. Prvi del standarda (EN 13758-1) je posvečen vsem podrobnostim preizkusnih metod (sem sodijo npr. spektrofotometrična merjenja) za tekstilne materiale, drugi del (EN 13758-2) pa zajema klasifikacijo in označevanje tekstilnih izdelkov. Sončna zaščitna oblačila, za katera se trdi, da izpolnjujejo ta standard, morajo izpolnjevati vse stroge smernice preizkušanja, klasifikacije in označevanja, vključno s

faktorjem zaščite pred UV-sevanjem (SPF), ki mora biti večji od 40 (SPF 40+), s povprečno prepustnostjo UVA, nižjo od 5 %, in oblikovnimi zahtevami, kot so določene v drugem delu standarda. Če izdelek ustreza standardu, mu je treba priložiti piktogram z navedbo številke standarda EN 13758-2 in SPF 40+.

Proizvajalci in trgovci s tekstilom zdaj lahko sledijo tem uradnim smernicam za preizkušanje in označevanje poletnih oblačil za zaščito pred UV-sevanjem, ozavešeni potrošniki pa lahko enostavno prepoznajo oblačila, ki zagotavljajo zadostno UV-zaščito. Nedavne študije so sicer pokazale, da je tretjina evropskih tekstilov neprimerna in ima faktor zaščite pred UV-sevanjem manjši od 15. Mokra ali vlažna oblačila prav tako zmanjšajo zaščitne učinke za približno tretjino. Redna uporaba ustreznih fotoprotektivnih sredstev pa je bila dokazana kot ustrezna zaščita pred razvojem z UV-sevanjem povzročenih kožnih rakov in to tako v eksperimentalnih, kliničnih kot tudi v epidemioloških študijah. Prav tako pravilna uporaba sončne kreme z visokim faktorjem zaščite pred soncem (SPF 40+) jasno ščiti pred karcinomi kože. Več randomiziranih kliničnih preizkušanj, izvedenih v Avstraliji, je pokazalo, da redna uporaba sončnih krem ne zmanjšuje le pojavnosti novih aktiničnih keratoz (AK), temveč povzroča tudi regresijo že obstoječih lezij. Redna uporaba sončne kreme je zato del zdravljenja kronično poškodovane kože. Zlasti pri bolnikih z visokim tveganjem se močno priporoča redna uporaba ustreznih sončnih krem s SPF 50+. V nedavno objavljeni študiji je bilo še ugotovljeno, da je dnevna uporaba liposomalne sončne kreme s fotostabilnimi filtri širokega spektra bistveno zmanjšala pojav novih aktiničnih keratoz in ploščatoceličnega karcinoma pri bolnikih po presaditvi organov v obdobju 24 mesecev.

Pomembno je uporabljati fotoprotektivno sredstvo z dovolj visokim SPF, saj se sončne kreme pogosto nanašajo preveč tanko. To pomeni, da je dejanski zaščitni učinek veliko nižji,



kot je predviden na embalaži. SPF temelji na nanašanju 2 mg sončne kreme na cm² kože. Študije pa so pokazale, da se v povprečju dejansko nanese le 0,5 mg/cm². SPF namreč ne kaže linearnega razmerja s premajhno količino nanešene sončne kreme, temveč eksponentno, tako da se učinek, če se nanese le 0,5 mg/cm², zmanjša toliko, kot če bi namesto kreme s SPF 16 uporabili kremo s SPF 2. Sprememba v zavedanju o izpostavljenosti UV-sevanju, poznavanje prej omenjenih preventivnih ukrepov in opazovanje ter njihovo redno uporabljanje so še posebej pomembni, zlasti pri skupini z visokim tveganjem. Potrebno je razvijati ustrezne koncepte preventivne zdravstvene oskrbe. V Avstraliji, kjer je incidenca kožnega raka zelo visoka, je v nacionalni raziskavi več kot 80 % anketirancev izrazilo zaskrbljenost glede nevarnosti v primeru izpostavljenosti soncu in tveganju za razvoj kožnega raka, medtem ko je bilo v Nemčiji teh le 30 %, v Franciji pa 34 %.

Še eno pomembno javnozdravstveno sporočilo je, da bi morali pacienti takoj poiskati zdravniško (predvsem dermatološko) pomoč, ko opazijo sumljivo ali spreminjajočo se kožno lezijo. Odkrivanje kožnega raka v zgodnji fazi, ko je najverjetneje ozdravljiv z enostavno ambulantno odstranitvijo, je klasificirano kot sekundarna preventiva. Obravnava bolnika s sumom na kožni rak je večstopenjski proces, ki omogoča odlično priložnost za učinkovite strategije preprečevanja zmanjšanja pojavnosti, obolevnosti in umrljivosti zaradi kožnega raka in njegovih predhodnih (prekanceroznih) lezij. Zato bi morali delavce na prostem redno presejati glede kožnega raka. V Avstraliji v ta namen potekajo agresivne kampanje javnega zdravstva že od 80. let prejšnjega stoletja. Poleg zgodnjega odkrivanja tumorjev je Avstralija izvedla izobraževalni program o preprečevanju kožnega raka in določila standarde za različne izdelke za zaščito pred soncem, tako za sončne kreme, fotoprotektivna oblačila in sončna očala, in poklicne standarde za izpostavljenost soncu. Tam so se stališča že premaknila v pozitivno smer za izogibanje izpostavljenosti

soncu in stran od želje po zagoreli polti. Med osnovno zaščito pred soncem namreč še vedno sodijo izogibanje namernemu sončenju, uporaba zadostnih varnostnih ukrepov, kot so nošenje širokih klobukov, sončnih očal in zaščitnih oblačil, ter izogibanje vrhuncu ur v dnevu z najvišjim UV-indeksom. Sončne kreme pa žal ne morejo v celoti nadomestiti drugih zaščitnih sredstev. Vendar je uporaba sončne kreme najbolj priljubljena oblika zaščite pred soncem in lahko kljub temu znatno zmanjša tveganje za razvoj kožnega raka. Rezultati študije, opravljene v Veliki Britaniji, Franciji, Italiji, Nemčiji in Španiji, pa so pokazali, da tako splošna javnost kot tudi večina delavcev na prostem neredno uporablja sončne kreme. Debelina nanosa sončne kreme pri teh delavcih je pokazala, da je ta manjša od polovice, ki je priporočena, in da so ključna mesta nanosa pogosto v celoti izpuščena. Pri načrtovanju prihodnje javnozdravstvene politike je zato pomembno razmišljati v smeri okrepitve ozaveščenosti delavcev na prostem o kožnem raku. To vključuje predstavitev preventivnega vedenja ob izpostavljenosti soncu, k čemur sodi nanašanje sončne kreme, nošenje zaščitnih oblačil in izogibanje soncu v času njegove intenzivnosti.

VIRI IN LITERATURA

1. Butacu, A. I., Wittlich, M., John, S. M., Zurac, S., Dascalu, M., Moldovan, H., in Tiplica, G. S. Is Occupational Skin Cancer More Aggressive than Sporadic Skin Cancer? *Maedica (Bucur)*. 2020 Jun; 15(2): 155–161. doi: 10.26574/maedica.2020.15.2.155. PMID: 32952678; PMCID: PMC7482692.
2. Kezic, S., in van der Molen, H. F. Occupational Skin Cancer: Measurements of Ultraviolet Radiation Exposure Bring Knowledge for Prevention. *Br J Dermatol*. 2023 Feb 22; 188(3): 315–316. doi: 10.1093/bjd/ljac127. PMID: 36653327.
3. Rocholl, M., Ludewig, M., Skudlik, C., in Wilke, A. Beruflicher Hautkrebs: Prävention und
4. UV-Schutzempfehlungen im berufsgenossenschaftlichen Heilverfahren [Occupational Skin Cancer: Prevention and Recommendations for UV Protection as Part of the Treatment Approved by the Public Statutory Employers' Liability Insurance]. *Hautarzt*. 2018 Jun; 69(6): 462–470. German. doi: 10.1007/s00105-018-4171-0. PMID: 29704211.
5. Bauer, A., Haufe, E., Heinrich, L., Seidler, A., in Schmitt, J. Neues zum berufsbedingten Hautkrebs – Basalzellkarzinom und solare UV-Exposition [Update on Occupational Skin Cancer-Basal Cell Carcinoma and Solar UV Exposure]. *Hautarzt*. 2021 Jun; 72(6): 484–492. German. doi: 10.1007/s00105-021-04818-0. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33884436.
6. Symanzik, C., in John, S. M. Sun Protection and Occupation: Current Developments and Perspectives for Prevention of Occupational Skin Cancer. *Front Public Health*. 2022 Dec 23; 10:1110158. doi: 10.3389/fpubh.2022.1110158. PMID: 36620257; PMCID: PMC9816330.
7. Gobba, F., Modenese, A., in John, S. M. Skin Cancer in Outdoor Workers Exposed to Solar Radiation: A Largely Underreported Occupational Disease in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Nov; 33(11): 2068–2074. doi: 10.1111/jdv.15768. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31265157; PMCID: PMC6899887.
8. Symanzik, C., in John, S. M. Sun Protection and Occupation: Current Developments and Perspectives for Prevention of Occupational Skin Cancer. *Front Public Health*. 2022 Dec 23; 10:1110158. doi: 10.3389/fpubh.2022.1110158. PMID: 36620257; PMCID: PMC9816330.
9. Alfonso J. H., Sandvik, A., in John, S. M. Occupational Skin Cancer: Sweeping the Path to Prevention. *Occup Med (Lond)*. 2017 Jul 1; 67(5): 328–330. doi: 10.1093/occmed/kqw180. PMID: 28838221.
10. Diepgen, T. L., in Drexler, H. (2012). Occupational Skin Cancer. In: Rustemeyer, T., Elsner, P., John, S. M., Maibach, H. I. (eds) *Kanerva's Occupational Dermatology*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-02035-3_10.

