



Alise Balcere

ORCID 0000-0003-4523-7629

Aktīnisko keratožu diagnostikas
un ārstēšanas aspekti

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – dermatoloģija un veneroloģija

Rīga, 2024

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātes Dermatoloģijas un veneroloģijas katedrā, Latvijā

Promocijas darba vadītāji:

Dr. med. profesore **Angelika Krūmiņa**, Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. docente **Māra Rone-Kupfere**, Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Zinātniskie konsultanti:

Dr. med. profesore **Ingrīda Čēma**, Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. docents **Māris Sperga**, Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. profesors **Ingmārs Mikažāns**, Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. asociētais profesors **Silvestrs Rubins**, Latvijas Universitāte

Dr. med. docents **Giovanni Damiani**, Milānas Universitāte, Itālija

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Klīniskās medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē 2024. gada 2. maijā plkst. 15.00 Hipokrāta auditorijā, Dzirciema ielā 16, Rīgas Stradiņa universitātē, un attālināti, tiešsaistes platformā *Zoom*.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA
Eiropas Sociālais
fonds

IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

Daļa no šī promocijas darba ir veikta ar ESF projekta nr. 8.2.2.0/20/I/004
“Atbalsts doktorantu iesaistei zinātniski pētnieciskajā un studiju darbā” atbalstu

Promocijas padomes sekretārs:

Dr. med. profesors **Ingmārs Mikažāns**

Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi.....	4
Ievads.....	5
Darba mērķi	7
Darba uzdevumi	7
Darba hipotēzes.....	8
Darba novitāte	8
Diskusija.....	11
Secinājumi.....	19
Priekšlikumi	21
Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu	22
Literatūras un avotu saraksts.....	23
Pateicības.....	32

Darbā izmantotie saīsinājumi

AK	aktīniskā keratoze
Bcl-2	B šūnu limfomas 2 (<i>B-cell lymphoma 2</i>) gēna proteīns
CD31	klasteru diferenciacijas marķieris (<i>cluster of differentiation</i>) 31
Ki67	kodola proteīns Ki67
p16	proteīns p16
p53	proteīns p53
p63	proteīns p63
UV	ultravioletā gaisma

Ievads

Aktīniskās keratozes (AK) ir vienas no visbiežāk sastopamiem ādas bojājumu veidiem kā vispārējā, tā dermatoloģiskajā praksē. Klīniski tās parasti ir redzamas kā multiplas sārtas makulas, papulas vai plātnītes ar virsmas zvīņu uz hroniski saulē bojātas ādas. Lielākoties aktīniskās keratozes skar gados vecākus cilvēkus ar gaišu ādu (Dziunycz et al., 2018; Reinehr and Bakos, 2019; Schmitz et al., 2018; Steuer et al., 2020; Tizek et al., 2019). Vislielākā AK klīniskā nozīme ir to iespējamā progresēšana par invazīvu plakanšūnu karcinomu, kas ir otrs izplatītākais ādas vēža veids (Stratigos et al., 2020b), lai gan lielai daļai pacientu tieši kosmētiskais izskats ir iemesls saņemt ārsta konsultāciju. Morfoloģiski AK ir intraepidermālas neoplāzijas, kas tiek uzskatītas par plakanšūnu karcinomas *in situ* stadiju un ir sākumposms invazīvu plakanšūnu karcinomu attīstībai (Reinehr and Bakos, 2019; Rowert-Huber et al., 2007). Plakanšūnu karcinomas var attīstīties tieši no AK vai kā jauns bojājums uz blakus esošās hroniski saulē bojātās ādas, jo AK klātbūtne palielina visu turpmāko ļaundabīgo ādas audzēju risku, īpaši plakanšūnu karcinomu (Guorgis et al., 2020). Lai gan ir sarežģīti aprēķināt precīzu katras AK progresēšanas risku, nesenais Madani et al. (Madani et al., 2021) pētījums parādīja, ka kumulatīvā ādas plakanšūnu karcinomu sastopamība AK pacientiem sasniedza 17,1 % 10 gadu laikā pēc diagnozes noteikšanas. Ir klīniski būtiski, ka AK un plakanšūnu karcinomu diferenciāldiagnostika sākotnējās stadijās ir sarežģīta, un pētījumos ir dati, ka 1,5 % no sertificēta dermatologa klīniski diagnosticētām AK bija plakanšūnu karcinomas ar virspusēju invāziju histoloģiskajā novērtējumā (Ehrig et al., 2006). Visu ādas bojājumu, tostarp AK un plakanšūnu karcinomu, diagnostiku atvieglo dermatoskopija. Dermatoskops ir bieži sastopams un viegli lietojams instruments dermatoloģijas praksē, un nesen veikts sistemātisks pārskats parādīja šīs metodes augsto precizitāti – jutīguma līmeni līdz 98,7 % un specifiskumu līdz 95 %, ja AK tiek diagnosticēta, pateicoties

dermatoskopiskajām pazīmēm (Huerta-Brogeras et al., 2012; Valdés-Morales et al., 2020). Turklāt iepriekš ir publicēts, kā mainās AK dermatoskopiskās pazīmes, progresējot par invazīvu plakanšūnu karcinomu (Zalaudek et al., 2012). Lai gan vairākos pētījumos ir novērtētas AK un plakanšūnu karcinomu klīnisko, dermatoskopisko un histoloģisko pazīmju korelācijas (Lee et al., 2019; Papageorgiou et al., 2022; Rstom et al., 2022), rezultāti nav vienoti un trūkst pētījumu, kas novērtētu arī imūnhistoķīmiskās īpašības.

Atbilstoši vadlīnijām AK ārstēšana ar retiem izņēmumiem ir indicēta visiem pacientiem, lai novērstu progresiju. Terapija var būt vērsta uz atsevišķiem veidojumiem vai visu AK lauku, kas nozīmē arī bojāto, klīniski neredzamo šūnu ārstēšanu starp redzamajiem AK veidojumiem. Visas ārstēšanas iespējas, izņemot ķirurģisku veidojumu ekscīziju, ir vērstas uz atipisko keratinocītu iznīcināšanu, tā izraisot īslaicīgas iekaisuma reakcijas ar dažādu smaguma pakāpi. Ar ārstēšanu saistīto aplikācijas vietu reakciju apspriešana pirms terapijas var izraisīt ārstēšanas sākšanas aizkavēšanos. Ārstēšanas laikā šādas reakcijas izraisa diskomfortu (Eisen et al., 2021; Neri et al., 2019) un ietekmē ar veselību saistīto dzīves kvalitāti (Hanke et al., 2016). *Strohal* et al. (Strohal et al., 2012) pētījums parādīja, ka 19,4 % pacientu, kuri tika ārstēti ar lokālu imihimoda 5 % krēmu, veica neplānotas vizītes, jo viņiem bija bažas par aplikācijas vietu reakcijām. Turklāt aplikācijas vietu reakcijas izraisa nelīdzestību, tādējādi, iespējams, samazinot ārstēšanas efektivitāti (Stockfleth et al., 2015). Lokālā terapija ir indicēta lielākajai daļai pacientu ar AK un lauka kancerizāciju, jo tā ir viegli lietojama, ļoti efektīva, ietaupa ārsta laiku un ir vienīgā ārstēšanas metode, kas vērsta uz visu zonu. Šajā darbā tika pētīti ar AK ārstēšanu saistīti faktori, kā smagu aplikācijas vietu reakciju izplatība, dermatoskopisko pazīmju izmaiņas terapijas laikā un pēc tās.

Darba mērķi

1. Noteikt klīniskās, dermatoskopiskās, histopatoloģiskās un imūnhistoķīmiskās pazīmes, kas raksturo aktīniskās keratozes un intraepidermālas plakanšūnu karcinomas.
2. Izvērtēt, kā mainās aktīnisko keratožu dermatoskopiskās pazīmes terapijas radītā iekaisuma laikā un pēc terapijas.
3. Noteikt aktīnisko keratožu terapijas radīto smago lokālo ādas reakciju sastopamību un ar to saistīto terapijas pārtraukšanas biežumu.

Darba uzdevumi

Promocijas darba mērķu sasniegšanai tika izvirzīti šādi uzdevumi:

1. Sistemātiska pārskata veidā apkopot literatūras datus par prospektīvos pētījumos novērotām klīniskajām pazīmēm, kas raksturo aktīniskās keratozes, kuras progresēja par plakanšūnu karcinomām.
2. Apkopot biežākās publicētās dermatoskopiskās pazīmes, kas raksturīgas sejas ādas aktīniskajām keratozēm, intraepidermālajām ādas karcinomām un plakanšūnu karcinomām, un sniegt šo pazīmju skaidrojumus.
3. Izpētīt un novērtēt, kuriem no minētajiem imūnhistoķīmiskajiem marķieriem – p53, p63, p16, Ki67, ciklīns D, Bcl-2 un CD31 – ir atšķirīga ekspresija klīniski veselā, saulē bojātā ādā, salīdzinot ar aktīniskās keratozes un intraepidermālās karcinomas ādas paraugiem.
4. Izpētīt un novērtēt, kuras no klīniskajām un dermatoskopiskajām aktīnisko keratožu un intraepidermālo karcinomu pazīmēm ir biežāk sastopamas, kad konstatē aktīnisko keratožu progresijai raksturīgās patohistoloģiskās pārmaiņas un izmantoto imūnhistoķīmisko marķieru – p53, p63, p16, Ki67, ciklīns D, Bcl-2 un CD31 – ekspresijas izmaiņas.

5. Izpētīt un novērtēt, kā lokālās terapijas radītais iekaisums maina dermatoskopiskās aktīnisko keratožu pazīmes.
6. Izvērtēt aktīnisko keratožu dermatoskopiskās pazīmes pēc terapijas.
7. Apkopot literatūras datus par aktīnisko keratožu terapijas radīto smago lokālo ādas reakciju sastopamību un ar to saistīto terapijas pārtraukšanas biežumu.

Darba hipotēzes

1. Pēc aktīnisko keratožu klīniskajām un dermatoskopiskajām pazīmēm ir iespējams paredzēt histopatoloģiskās pazīmes un imūnhistoķīmisko marķieru – p53, p63, p16, Ki67, ciklīns D, Bcl-2 un CD31 – ekspresiju.
2. Aktīnisko keratožu dermatoskopiskās pazīmes kļūst mazāk izteiktas terapijas radītā iekaisuma fāzē, un tās pilnībā izzūd pēc sekmīgas terapijas.
3. Aktīnisko keratožu ārstēšana bieži izraisa smagas lokālas reakcijas medikamenta aplikācijas vietās, kā rezultātā pacienti pārtrauc ārsta nozīmēto terapiju.

Darba novitāte

Šis darbs sastāv no vairākiem pētījumiem, un katrs atbild uz savu pētniecības jautājumu. Pirmkārt, atjauninot iepriekš 2006. gadā publicēto *Quaedvlieg et al.* (Quaedvlieg et al., 2006) pētījumu, sistemātiskā pārskata veidā tika identificētas tās klīniskās pazīmes, kas raksturo AK ar augstāku risku progresēt par invazīvu plakanšūnu karcinomu. Proti, tika iegūts, ka publicētos prospektīvos pētījumos no ilgstošām un lielām (virs 1 cm diametrā) vai saplūstošām AK biežāk vēlāk attīstījās invazīva karcinoma. Otrkārt, šī darba ietvaros tika novērtēta septiņu imūnhistoķīmisko marķieru (p53, p63, p16, Ki67, ciklīns D, Bcl-2 un CD31) ekspresija gados vecāku cilvēku klīniski veselos

hroniski saulē bojātas ādas paraugos (kontroles grupa) un AK/intraepidermālo karcinomu grupā, tādējādi identificējot slimībai specifiskās izmaiņas. Īpaši izceļams ir lielais vienlaikus noteikto marķieru skaits. Darba rezultātā tika iegūts, ka amorfo masu izplatība, p53 krāsojuma intensitāte, Bcl-2 un CD31 ekspresija klīniski veselā saulē bojātā ādā atšķiras, salīdzinot ar ādas paraugiem, kuros attīstījušās AK un intraepidermālās karcinomas. Pētījumu turpinot, iegūtie rezultāti tika izmantoti, lai savstarpēji salīdzinātu katra parauga klīniskos, dermatoskopiskos, histopatoloģiskos un imūnhistoķīmiskos parametrus. Šis pētījums ir unikāls arī no tā aspekta, ka pacienti tika iekļauti prospektīvi un ka tika salīdzināta dermatoskopisko pazīmju klātbūtne ar imūnhistoķīmisko marķieru ekspresiju, kas literatūrā joprojām ir salīdzinoši reti, lielākoties gadījumu aprakstos. Rezultātā tika identificēts, ka dermatoskopiski tipiskas AK, tostarp veidojumi ar raksturīgajiem maziem, zarotiem asins kapilāriem, histopatoloģijā biežāk uzrāda amorfas masas. Dermatoskopiski tipiskām AK bija zemāka CD31 ekspresija un folikulu trūkums bija saistīts ar augstāku Bcl-2 subepidermālo ekspresiju. Šādi atklājumi sakrīt un papildina pašreizējās zināšanas par marķieriem, kas iesaistīti keratinocītu karcinomu progresijā.

Otrā darba daļā tika pētīti ar AK ārstēšanu saistītie aspekti. Pirmkārt, dermatoskopisko pazīmju pārmaiņas terapijas laikā, un pirmo reizi tika ziņots par balto, spīdīgo strēļu variabilitāti. Papildus – literatūrā ir reti ziņojumi par vienā lokalizācijā esošu AK un bazālo šūnu karcinomu, bet, fotodokumentējot AK terapijas laikā, tika iegūts, ka, izārstējot epidermā lokalizētos AK veidojumus, ir iespēja diagnosticēt dziļāk esošos veidojumus – šajā gadījumā bazālo šūnu karcinomu – un ziņot par to. Īstenojot šo darbu un, cik autorei zināms, pirmo reizi 2018. gadā Latvijā vairākiem pacientiem tika veikta dienas gaismas fotodinamiskā terapija un

apkopotī tās rezultāti. Savukārt noslēdzošajā daļā, papildus pētot ar aplikācijas vietu reakcijām saistītos aspektus, tika iegūts, ka pacienti biežāk pārtrauc terapijas, kam ir ilgstoša lietošanas shēma, nevis tās, kuras rada izteiktākās reakcijas. Minētais fakts pastiprina konsultācijas nozīmību reakciju skaidrošanā, tā uzlabojot līdzestību un iegūstamo terapijas efektivitāti.

Diskusija

Ultravioletās (UV) gaismas iedarbība ir būtiskākais ādas vēzi izraisošais apkārtējās vides faktors. UV gaismas rezultātā saulei pakļautās vietas, piemēram, sejas āda, ir visbiežākā ādas vēža lokalizācija (Reinehr and Bakos, 2019; Subramaniam et al., 2017; van der Pols et al., 2006a). Aktīniskās keratozes (AK) ir bieži sastopami UV gaismas izraisīti ādas veidojumi, kas lielākoties atrodami uz gaišādainu cilvēku hroniski saulē bojātās ādas. Klīniski būtiska ir šo veidojumu spēja attīstīties par invazīvu plakanšūnu karcinomu, kas ir otrs biežākais ādas audzēju veids. Kaut arī daļa autoru uzskata, ka nav iespējams noteikt, no kuras AK attīstīsies invazīva plakanšūnu karcinoma (Stockfleth et al., 2012), un ka šie veidojumi vairāk ir vispārējs ādas audzēju riska marķieris, nevis tieši priekšteči (Stratigos et al., 2020a), *Quaedvlieg* et al. pētījums, kas tika publicēts 2006. gadā, identificēja vairākus klīniskos kritērijus, kuri saistīti ar AK progresēšanu par plakanšūnu karcinomu, un tika ieviests saīsinājums "IDRBEU". Šajā akronīmā "I" apzīmē iekaisumu/indurāciju; "D" – diametru > 1 cm; "R" – strauju palielināšanos izmērā; "B" – asiņošanu; "E" – eritēmu un "U" – izčūlojumu. Papildu mazie klīniskie kritēriji, kas tika identificēti *Quaedvlieg* et al. pētījumā, bija sāpes, palpējamība, hiperkeratoze, nieze un pigmentācija (*Quaedvlieg* et al., 2006). Šī promocijas darba pirmajā daļā tika veikts sistemātisks literatūras pārskats, lai atjauninātu *Quaedvlieg* et al. pētījuma rezultātus, balstoties uz prospektīviem pētījumiem, kas publicēti pēc 2005. gada. Pārskats tika veidots atbilstoši sistemātisko pārskatu veidošanas vadlīnijām un pirms pētījuma sākšanas reģistrēts *Prospero* datubāzē, kā arī veikts atbilstoši *Prisma* vadlīnijām, kā to nosaka vispārpieņemtā prakse. Rezultātā tika iegūts, ka ilgstoši esošas un lielas (> 1 cm) vai saplūstošas AK ir tās, no kurām visbiežāk pēc tam attīstījās invazīvas plakanšūnu karcinomas augsta riska populācijās. Šāds rezultāts, identificējot divus klīniski viegli nosakāmus parametrus, ļauj novērtēt pacienta risku papildus kopējai smaguma pakāpei un izvēlēties

veidojumus, kuru terapija būtu nepieciešama primāri, ja visus veidojumus nav iespējams ārstēt jau sākotnēji.

Papildus būtiskāko klinisko pazīmju identificēšanai tika apkopotas biežākās sejas nepigmentēto AK un intraepiteliālo karcinomu dermatoskopiskās pazīmes, kas kopā ar šo pazīmju skaidrojumiem un atbilstošo pazīmju attēliem 2022. gadā tika publicētas kā nodaļa grāmatā ar nosaukumu *Dermatoscopy* (skat. publikāciju sarakstu).

Tālāk promocijas darba ietvaros tika salīdzinātas histopatoloģiskās pazīmes un izmantoto imūnhistoķīmisko marķieru – p53, p63, p16, Ki67, ciklīns D, Bcl-2 un CD31 – ekspresija prospektīvi iegūtiem normālas hroniski saulē bojātas ādas paraugiem un AK/intraepiteliālo karcinomu paraugiem. Iekļautajiem kontroles grupas pacientiem vecums statistiski neatšķīrās no pētāmās grupas, lai mazinātu iespējamo vecuma un kumulatīvā UV starojuma ietekmi uz imūnhistoķīmisko marķieru ekspresiju, jo iepriekš ir pierādīts, ka šie faktori ietekmē imūnhistoķīmiskos marķierus (Bakshi et al., 2020; Khodaeiani et al., 2013; Nasiri et al., 2021). Šajā pētījumā tika atklātas atšķirības amorfo masu izplatībā, p53 krāsošanās intensitātē, Bcl-2 un CD31 ekspresijā starp pētījuma un kontroles grupām. Konkrētāk, pirmkārt, tika iegūts, ka amorfās masas bija vērojamas lielākajā daļā AK/intraepidermālo karcinomu gadījumu un nevienā no kontroles biopsijām. Ir zināms, ka ādas kolagēna aizstāšana ar amorfām elastīga materiāla masām raksturo smagu saules elastozi un ir pārmērīga kumulatīvā UV bojājuma sekas (Karagas et al., 2007). Šis rezultāts atbilst UV starojumam kā galvenajam AK cēlonim un iepriekšējiem pētījumiem, kuros ir konstatēta smagas pakāpes saules elastoze vairumā ādas plakanšūnu karcinomu gadījumu (Corbalán-Vélez et al., 2010; Karagas et al., 2007).

Otrkārt, tika konstatēta augstāka p53 krāsošanās intensitāte AK/intraepidermālo karcinomu grupā, kas atbilst iepriekš publicētiem pētījumiem un p53 proteīna lomai agrīnajos plakanšūnu karcinomas attīstības

posmos, ļaujot šūnām apiet apoptozes procesu (Bakshi et al., 2020; Berhane et al., 2002; Javor et al., 2021; Piipponen et al., 2021). Vienlaikus netika vērotas atšķirības starp p53 ekspresijas apjomu un sadalījumu epidermas slāņos starp abām grupām. Līdzīgi pētījumiem, ko veica *Neto* et al. (Neto Pimentel et al., 2013) un *Piipponen* et al. (Piipponen et al., 2020), ne visi iekļautie AK paraugi uzrādīja pozitīvu p53 krāsojumu. Vairāk nekā 5 % imūnreaktivitāte pret p53 tika novērota 75,8 % AK/intraepidermālo karcinomu paraugu, un krāsojums tika uzskatīts par spēcīgu 44,8 % gadījumu. No literatūras datiem ir zināms, ka ievērojami augstāka p53 krāsošanās ir novērota, pieaugot pacienta vecumam, un saulei pakļautās vietās, savukārt p53 ekspresija ādā samazinās, katru dienu lietojot saules aizsarglīdzekļus (van der Pols et al., 2006b). Šo faktoru ietekme tika mazināta, gan pētījuma, gan kontroles grupas paraugus ņemot no sejas ādas un iekļaujot pacientus, kuru vecums statistiski neatšķīrās.

Treškārt, pētījuma rezultātā tika iegūts, ka AK un intraepidermālo karcinomu paraugiem bija augstāka Bcl-2 ekspresija epidermas slāņos un dermā, salīdzinot ar kontroles grupu. Bcl-2 ir antiapoptotisks proteīns, kas atrodas mitohondriju membrānā. Tā funkcijas maiņa un pārmērīga ekspresija inhibē apoptozi, kas var veicināt vēža attīstību. Savukārt normālā ādā Bcl-2 pozitīvas bazālās šūnas ir rezervuārs plakanšūnu epitēlija atjaunošanai, un saulei pakļautā ādā Bcl-2 novērš UV izraisītu šūnu nāvi (Hussein and Ahmed, 2022; Onder et al., 2019). Paaugstināta Bcl-2 ekspresija ir iepriekš novērota AK, un Bcl-2 ekspresimējošu audzēja šūnu ir ievērojami vairāk plakanšūnu karcinomās, salīdzinot ar AK (Berhane et al., 2002; Woo et al., 2017). Turklāt Bcl-2 var krāsot arī dermas iekaisuma šūnu infiltrātu, un iekaisums ir saistīts ar AK progresēšanu par ļaundabīgu plakanšūnu karcinomu, veidojot skābekļa brīvos radikāļus, veicinot imūnās atbildes reakciju, šūnu transformāciju, proliferāciju, invāziju, angiogēnēzi un metastāzes (Farshchian et al., 2017; Singh et al., 2019; Woo et al., 2017). Iepriekš ir publicēti dati par pakāpenisku Bcl-2 ekspresijas pieaugumu

no asimptomātiskas AK caur iekaisušu AK līdz plakanšūnu karcinomai, kas pamatotu AK progresēšanu par invazīvu plakanšūnu karcinomu caur iekaisuma fāzi (Berhane et al., 2002). Mūsu rezultāti parādīja, ka gan Bcl-2 subepidermālais infiltrāts, gan CD31 (jutīgākais un specifiskākais endotēlija marķieris parafīna sekcijās (Stuart, 2013)) ir palielināts AK/intraepidermālu karcinomu paraugos, salīdzinot ar kontrolēm, kas kopumā atbilst iepriekš minētajai iekaisuma lomai AK patoģenēzē.

Kā viena no šīs promocijas darba sadaļas kvalitātēm ir jāatzīmē visu pētījumā iekļauto ādas biopsiju ieguve no sejas ādas.

Jāpiemin, ka pētījumā lielākoties tika iekļautas sievietes. Kaut arī lielākajā daļā AK aprakstu ir minēts, ka AK biežāk tiek diagnosticētas vīriešiem, un, ņemot vērā plikpaurības izplatību vīriešu vidū, no tās izriet lielāks saulei pakļautās ādas apjoms, arī citos pētījumos ir bijis vairāk sieviešu (Kohl et al., 2017; Lee et al., 2019; Madani et al., 2021). Turklāt mūsu izlasē iekļauto pacientu vidējais vecums bija 78,1 gads, tāpēc sieviešu pārsvars skaidrojams ar vidējo paredzamo mūža ilgumu Latvijā, kas 2021. gadā sasniedza 68,2 gadus vīriešiem un 77,9 gadus sievietēm (Centrālā statistikas pārvalde, 2021).

Turpinot analizēt iegūtās histopatoloģiskās un imūnhistoķīmisko marķieru pārmaiņas saistībā ar katram veidojumam atbilstošajām dermatoskopiskajām pazīmēm, tika iegūts, ka dermatoskopiski klasiskām AK biežāk ir redzamas amorfās masas un ir mazāka CD31 marķiera ekspresija, kas norāda uz mazāku asins kapilāru klātbūtni. Papildus tam Bcl-2 subepidermālā ekspresija bija saistīta ar folikulu zudumu. Šīs sākotnējās korelācijas izceļ asins kapilāru pārmaiņas un folikulu zudumu kā būtisku soli AK progresēšanai par plakanšūnu karcinomu, turklāt šīs pazīmes ir iespējams vizualizēt neinvazīvi ar dermatoskopa palīdzību.

Dermatoskops ir ērti lietojama, rokā turama ierīce, kas nodrošina desmitkārtīgu palielinājumu un novērš atstarojumu no ādas virsmas, tā

vizualizējot morfoloģiskās struktūras, kas nav redzamas ar neapbruņotu aci (Pan et al., 2008). Ir pierādīts, ka dermatoskopijas izmantošana uzlabo gan pigmentētu, gan nepigmentētu ādas veidojumu diagnostisko precizitāti un dažkārt sniedz būtisku informāciju par veidojuma prognozi, izmantojot zināšanas par dermatoskopiski histopatoloģiskajām korelācijām (Sinz et al., 2017). Biežākās dermatoskopiskās AK pazīmes ir baltas vai dzeltenas krāsas virsmas zvīņas, sarkans pseidoflokjums, ko veido perifolikulāra eritēma, bieži vien kopā ar lineāri viļņveidīgām un/vai zarotām starpfolikulārām teleangiektāzijām, izceltas folikulu atveres, kuras redzamas kā balts aplis ap folikulāro atveri ar dzeltenīgu keratīna korķi folikula centrā, un rozetes pazīme (Lee et al., 2014; Zalaudek et al., 2006).

Šajā promocijas darbā tika skatīta gan atsevišķo veidojumu dermatoskopisko pazīmju saistība ar histoloģiskajām un imūnhistoķīmiskajām pārmaiņām, kā iztirzāts iepriekš, gan atsevišķu veidojumu dermatoskopisko pazīmju mainība terapijas laikā. Šajā otrajā promocijas darba daļā pacientiem ar digitālo dermatoskopiju tika uzņemti klīniskie un dermatoskopiskie attēli pirms terapijas, terapijas radītā iekaisuma fāzē un pēc terapijas. Pacienti tika sadalīti divās grupās atkarībā no rekomendētā terapijas veida – terapijas ar lokālu 5 % 5-fluoruracila krēmu vai dienas gaismas fotodinamisko terapiju ar metilaminolevulinātu (Metvix®, Galderma). Pētījuma rezultātā tika novērots, ka baltās, spīdīgās strēles ir biežāk sastopamas AK nekā iepriekš publicētajos rakstos (Balagula et al., 2012; Liebman et al., 2012) un ka tās ir mainīgas dermatoskopiskas struktūras, kas var izzust terapijas radītā iekaisuma laikā un pirmo reizi parādīties pēc terapijas. Baltās, spīdīgās strēles ir zināmas arī kā kristāliskās struktūras un ir baltas, perpendikulāras, dažus milimetrus garas līnijas, kas redzamas tikai polarizētās gaismas dermatoskopijā (Kittler et al., 2016). Šīs struktūras, ko uzskata par dermatoskopisku dermas fibrozes pazīmi, izraisa sabiezējušu hialīna šķiedru kūlīšu polarizācija (Haspelslagh et al., 2016;

Pizzichetta et al., 2014), un ir ziņots par to sastopamību dažādos ādas veidojumos, tostarp AK (Balagula et al., 2012; Liebman et al., 2012). Mūsu pētījumā baltās, spīdīgās strēles tika novērotas 47 % AK pirms terapijas sākšanas. Iepriekš publicētos pētījumos šo struktūru sastopamība tika vērota 1,7 %–29,4 % AK (Balagula et al., 2012; Liebman et al., 2012).

Pie iemesliem, kāpēc baltās, spīdīgās strēles bija biežāk sastopamas mūsu pacientu grupā, salīdzinot ar citiem autoriem, var minēt pētījumā noteiktos iekļaušanas kritērijus. Konkrētāk, vērtējot AK dermatoskopiskās pazīmes, tika izslēgti veidojumi ar biezu zvīņu un hiperkeratozi, kas traucētu redzēt zem tām esošās struktūras, tostarp baltās, spīdīgās strēles. Būtiski ir ņemt vērā, ka zvīņas ir izplatīta AK pazīme un sastopama 79,4–85 % veidojumu (Lee et al., 2014; Zalaudek et al., 2006). Papildus tika izslēgti veidojumi, kuriem terapijas laikā attīstījās biezas kreveles vai erozijas. Vēl viens iemesls augstajai balto, spīdīgo strēļu izplatībai mūsu pētījumā varēja būt tas, ka pat atsevišķas strēles tika uzskatītas par pozitīvu pazīmi un izmantotā *FotoFinder Systems medicam 1000* ierīce sniedz 20 reižu lielu palielinājumu, tādējādi arī augstāku izšķirtspēju salīdzinājumā ar rokā turamām ierīcēm.

Mūsu pētījumā, lai gan izlase bija neliela, bija iespējams noteikt vairākus iespējamus scenārijus, kā baltās, spīdīgās strēles mainās terapijas ietekmē. Pirmkārt, lai gan veiksmīga terapija parasti ir saistīta ar dermatoskopisko pazīmju izzušanu, baltās, spīdīgās strēles var būt redzamas visos ārstēšanas posmos vai pat pirmo reizi parādīties mēnesi pēc terapijas bez citām dermatoskopiskām AK pazīmēm. Tā kā baltās, spīdīgās strēles nav obligāta AK pazīme, tad to saglabāšanās vai parādīšanās nav pretnostatījums veiksmīgam terapijas iznākumam. Otrkārt, tāpat kā citas dermatoskopiskās struktūras, baltās, spīdīgās strēles var izzust terapijas radītā iekaisuma laikā un atjaunoties pēc tā. Šis pēdējais novērojums bija 13 % analizēto gadījumu, un, lai gan precīzs šādas

parādības iemesls vēl nav skaidrs, tas liek domāt, ka baltās, spīdīgās strēles varētu būt neredzamas arī citos klīniski eritematozos bojājumos, ne tikai AK.

Turpinot izvērtēt AK dermatoskopisko struktūru mainību pirms un pēc terapijas, tika ziņots par interesantu klīnisko gadījumu, kurā, izārstējot rajonu ar klīniski un dermatoskopiski diagnosticētām AK, atsedzas dermatoskopiskas bazālo šūnu karcinomas struktūras. Šis klīniskais gadījums parāda, ka AK ārstēšana ļauj labāk klīniski un dermatoskopiski vizualizēt citus nepigmentētus ādas audzējus, tāpēc ir iespējama to agrāka diagnostika un ārstēšana. Tas savukārt uzskatāms par papildu ārstēšanas ieguvumu bez jau zināmā kosmētiskā ieguvuma un, iespējams, aizsardzības pret invazīvas plakanšūnu karcinomas attīstību.

Nošlēdzošajā darba daļā tika pētīta smagu aplikācijas vietu reakciju izplatība, izmantojot lokālas AK terapijas metodes – dienas gaismas fotodinamisko terapiju, 5 % imihimoda krēmu, 3,75 % imihimoda krēmu, 0,015 % ingenola mebutāta gelu, 3 % diklofenaka gelu ar 2,5 % hialuronskābi, 0,5 % fluoruracila gelu un 0,5 % fluoruracila un 10 % salicilskābes kombinētu gelu. Lai to paveiktu, tika sistemātiski meklēti raksti *PubMed* meklētājā un apkopoti dati par smagu aplikācijas vietu reakciju sastopamību atkarībā no izmantotā medikamenta un par terapijas pārtraukšanu aplikācijas vietu reakciju dēļ. Netika iekļauti pētījumi un metodes, kurās nepieciešams īpašs aprīkojums, piemēram, konvencionālā fotodinamiskā terapija. Rezultātā tika apkopoti dati no 19 pētījumiem, un smagu aplikācijas vietu reakciju izplatība variēja no 0 % līdz 58,5 %. Visretāk smagas aplikācijas vietu reakcijas tiek novērotas, terapijā izmantojot dienas gaismas fotodinamisko terapiju, savukārt visbiežāk – terapijā ar imihimodu. Turklāt tikai shēmās ar imihimodu tika novērota arī sistēmisku simptomu attīstība. Papildus 14 rakstos tika minēta terapijas pārtraukšana aplikācijas vietas reakcijas dēļ. Visbiežāk – 4,9–13,6 % gadījumu – terapija tika pārtraukta, ārstējot ar 3 % diklofenaku, kas tiek nozīmēts lietošanai divas reizes

dienā 3–6 mēnešus ilgi. Trijos pētījumos ar 5 % imihimodu terapijas pārtraukšana tika novērota līdz 3,2 % gadījumu, un tas tika skaidrots ar rūpīgu pacientu iepazīstināšanu ar aplikācijas vietu reakciju attīstību. Papildus tika noteikti ar terapiju nesaistīti riska faktori smagāku aplikācijas vietu reakciju attīstībai, un tie bija gaiša ādas krāsa (I–II fototips), sievietes dzimums, vecums līdz 70 gadiem, kā arī augstāka gaisa temperatūra, izmantojot dienas gaismas fotodinamisko terapiju (Fagnoli et al., 2015; Galvão et al., 2017; Ortega del Olmo and Salido-Vallejo, 2018; Ricci et al., 2016).

Secinājumi

1. Atbilstoši publicētajiem prospektīvajiem pētījumiem no ilgstošām un lielām vai saplūstošām aktīniskajām keratozēm visbiežāk attīstījās plakanšūnu karcinomas augsta riska populācijās. Tāpēc šīs pazīmes uzskatāmas par klīniskajiem riska faktoriem augstākai aktīnisko keratožu progresijai par plakanšūnu karcinomu.
2. Nepigmentētām aktīniskajām keratozēm sejas ādā raksturīgākās dermatoskopiskās pazīmes ir fona eritēma, baltas folikulu atveres, virsmas zvīņas, rozetes, smalki, lineāri, viļņaini asins kapilāri, mikroerozijas un saulē bojāta apkārtējā āda. Salīdzinājumam – sejas intraepidermālajām karcinomām ir papildu pazīmes, piemēram, sarkanas radiāli novietotas līnijas (zvaigžņu raksts), centrāli novietotas zvīņas vai keratīns, punktoti, glomerulāri vai cilpveida asins kapilāri un virspusēji izčūlojumi.
3. Histopatoloģiski redzamā amorfo masu klātbūtne, p53 krāsojuma intensitāte, Bcl-2 un CD31 ekspresija atšķiras klīniski veselā saules bojātā ādā, salīdzinot ar aktīnisko keratožu un intraepidermālo karcinomu ādas paraugiem.
4. Dermatoskopiski tipiskām aktīniskajām keratozēm histopatoloģijā biežāk ir redzamas amorfas masas un ir zemāka CD31 marķiera ekspresija. Savukārt balto folikulu zudums ir saistīts ar palielinātu Bcl-2 subepidermālo ekspresiju.
5. Baltās, spīdīgās strēles ir mainīgas dermatoskopiskās struktūras, kuras var izzust terapijas radītā iekaisuma fāzē un pēc terapijas, kā arī var parādīties pirmo reizi pēc terapijas. Novērtējot balto, spīdīgo strēļu klātbūtni, ir būtiski ņemt vērā to dinamisko dabu.
6. Aktīnisko keratožu ārstēšana sniedz iespēju noteikt pret terapiju rezistentus veidojumus, kas pēc terapijas saglabā savas

dermatoskopiskās īpašības un ļauj labāk klīniski un dermatoskopiski vizualizēt citus veidojumus, tādējādi vēl vairāk veicinot agrīnu ādas vēža diagnostiku.

7. Smagas aplikācijas vietu reakcijas ir ļoti biežas aktīnisko keratožu lokālas terapijas laikā, īpaši lokāli lietojot imihimodu. Vienīgā terapeitiskā metode, kam smagu lokālu aplikācijas vietas reakciju izplatība ir zema, ir dienas gaismas fotodinamiskā terapija. Ārstēšanas pārtraukšana lokālu reakciju dēļ ir izplatīta, lai gan visbiežāk ārstēšana tiek pārtraukta, ārstējot ar ilgākajām ārstēšanas shēmām, piemēram, ar diklofenaku, nevis ārstējot ar medikamentiem, kas rada izteiktākās aplikācijas vietu reakcijas.

Priekšlikumi

1. Ja nav iespējama visu aktīnisko keratožu vienlaicīga terapija, tad ilgstošas un lielas vai saplūstošas aktīniskās keratozes būtu jāārstē primāri, jo tām ir augstāks risks progresēt par plakanšūnu karcinomām.
2. Dermatoskopija ir ieteicama diagnostikas metode visām aktīniskajām keratozēm pirms un pēc terapijas.
3. Veikt diagnostisku biopsiju jebkurai aktīniskajai keratozei, kurai dermatoskopijā ir redzama kāda atipiska pazīme, lai izslēgtu intraepidermālu karcinomu vai agrīnu invazīvu plakanšūnu karcinomu.
4. Visiem pacientiem ir rūpīgi jāizskaidro aktīnisko keratožu lokālās terapijas ieguvums un paredzamās reakcijas aplikācijas vietās, jo tas samazina ārstēšanas pārtraukšanas biežumu.
5. Veikt papildu pētījumus par dienas gaismas fotodinamiskās terapijas iespējām aktīnisko keratožu ārstēšanā Latvijā, jo šīs terapijas gadījumā medikaments ir jāuzklāj vienreiz un tā ir saistīta ar visretāko smagu aplikācijas vietu reakciju attīstību.

Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu

Publikācijas:

1. Balcere, A., Sperga, M., Čēma, I., Lauskis, G., Zolovs, M., Rone-Kupfere, M., Krūmiņa, A. 2023. Expression of p53, p63, p16, Ki67, Cyclin D, Bcl-2, and CD31 Markers in Actinic Keratosis, In Situ Squamous Cell Carcinoma and Normal Sun-Exposed Skin of Elderly Patients. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 7291. doi: 10.3390/jcm12237291.
2. Balcere, A., Konrāde-Jilmaza, L., Pauliņa, L. A., Čēma, I., Krūmiņa, A. 2022. Clinical Characteristics of Actinic Keratosis Associated with the Risk of Progression to Invasive Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022 Oct 6;11(19):5899. doi: 10.3390/jcm11195899.
3. Balcere, A. 2021. Dermatoscopy of Facial Non-Pigmented Actinic Keratosis and Intraepidermal Carcinoma. In: Pietkiewicz, P., editor. *Dermatoscopy* [Internet]. London: IntechOpen; Available: <https://www.intechopen.com/chapters/77640>. doi: 10.5772/intechopen.98875.
4. Balcere, A., Ozola, E., Karls, R., Čēma, I., Rone-Kupfere, M., Krūmiņa, A. 2020. Dermoscopic monitoring of shiny white streaks during topical treatment of actinic keratosis. Proceedings of the 62nd International Scientific Conference of Daugavpils University, 139–143. Available: https://dukonference.lv/files/978-9984-14-925-7_62_konf_kraj_A_Dabaszin.pdf.
5. Balcere, A., Rone-Kupfere, M., Čēma, I., Krūmiņa, A. 2019. Prevalence, Discontinuation Rate, and Risk Factors for Severe Local Site Reactions with Topical Field Treatment Options for Actinic Keratosis of the Face and Scalp. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Apr 4;55(4):92. doi: 10.3390/medicina55040092.
6. Balcere, A., Karls, R., Čēma, I., Rone-Kupfere, M., Vīksna, L., Krūmiņa, A. 2019. Treatment of Actinic Keratoses Facilitates Dermatoscopic Diagnosis of Early Basal Cell Carcinoma: A Case Report and Review. *Case Reports in Dermatology*. 2019. 11 (1), 16–22; doi: 10.1159/000496329.
7. Balcere, A., Karls, R. 2016. The prevalence of actinic keratosis and basal cell carcinoma and their association with UV radiation in the elderly Latvian population. Abstracts from the 16th World Congress on Cancers of the Skin 2016. *Melanoma Research* 2016, 26 e-Supplement 1:e61–e62.
8. Balcere A., Karls, R., Zabłudovska, K. 2015. The Prevalence of Actinic Keratoses and Its Associated Risk Factors in Elderly Latvian People. *Collection of Scientific Papers: Research articles in medicine & pharmacy, 2015: Internal Medicine. Surgery. Medical Basic Sciences. Stomatology. Pharmacy.* Riga Stradiņš University, 2015; 29–34.

Ziņojumi un tēzes:

1. Balcere, A., Sperga, M., Čēma, I., Rone-Kupfere, M., Krūmiņa, A. Presence of amorphous masses is more common in dermatoscopically classical actinic keratosis than more advanced lesions. 2023. 32nd European Academy of Dermatology and Venereology Congress. Berlīne, Vācija, 11.–14. oktobris, 2023. (Stenda referāts).
2. Balcere, A., Sperga, M., Čēma, I., Lauskis, G., Zolovs, M., Rone-Kupfere, M., Krūmiņa, A. 2023. Dermatoscopic and histopathologic correlations of facial keratinocyte neoplasia. 19th Congress of Baltic Association of Dermatovenerologists. Rīga, Latvija, 14.–16. septembris, 2023. (Mutisks ziņojums).
3. Balcere, A., Sperga, M., Čēma, I., Rone-Kupfere, M., Krūmiņa, A. 2022. Šūnas cikla regulējošo marķieru un CD31 marķiera ekspresija klīniski veselā pusmūža un gados vecāku pacientu sejas ādā. 9. Latvijas Ārstu kongress, Latvijas Ārstu biedrība, Rīga, Latvija, 22.–24. septembris, 2022. (Stenda referāts).
4. Balcere, A., Čēma, I., Ščerbuks, M., Rone-Kupfere, M., Krūmiņa, A. 2022. Multiple forms of squamous cell carcinoma in a patient with a field cancerisation. A case report. 18th Congress of Baltic Association of Dermatovenerologists. Rīga, Latvija, 22.–24. septembris, 2022. (Mutisks ziņojums).
5. Balcere, A., Konrāde-Jilmaza, L., Pauliņa, L. A., Čēma, I., Rone-Kupfere, M., Krūmiņa, A. 2022. Kuras aktīvākās keratozes progresē par plakanšūnu kacinomām? Starptautiskā vasaras skola “Dermatoloģija bez robežām”. Liepāja, Latvija, 29.–30. jūlijs, 2022. (Mutisks ziņojums).
6. Erta, A., Balcere, A. 2022. Knowledge about ultraviolet radiation and tanning behaviour among university students: comparison of healthcare and non-healthcare related study programs. International Student Conference 2022, Rīgas Stradiņa universitāte, Rīga, Latvija, 24.–25. marts, 2022. (Mutisks ziņojums).
7. Balcere, A., Sperga M., Ščerbuks M., Čēma I., Rone Kupfere M., Krūmiņa A. 2021. Clinical, dermoscopic, and morphological correlations of actinic keatosis. European Academy of Dermatology and Venereology Spring Symposium 2021. Tiešsaistē, 6.–7. maijs, 2021. (Stenda referāts).
8. Konrade-Jilmaza, L., Balcere, A. 2021. Which are the most effective educational skin cancer prevention programs to induce behavioural change in children? European Academy of Dermatology and Venereology Spring Symposium 2021. Tiešsaistē, 6.–7. maijs, 2021. (Stenda referāts).
9. Balcere, A., Sperga, M., Čēma, I., Rone-Kupfere, M., Krūmiņa, A. 2021. Imunohistochemical marker correlation with dermoscopic findings in actinic keratosis and squamous cell carcinoma in situ. Virtual 10th World Congress of Melanoma in conjunction with the 17th European Association of Dermato Oncology (EADO) Congress. Tiešsaistē, 15.–17. aprīlis, 2021. (Stenda referāts).
10. Balcere, A., Konrade-Jilmaza, L., Sperga, M., Čēma, I., Rone-Kupfere, M., Kūmiņa, A. 2020. Clinicians approach to actinic keratosis. 16th Congress of Bltic Association of Dermatovenerologists. Rīga, Latvija. 4.–5. septembris, 200. (Mutisks ziņojums).

11. Balcere, A., Ozola, E., Karls, R., Čēma, I., Rone-Kupfere, M., Krūmiņa, A. 220. Dermoscopic monitoring of shiny white streaks during topical treatment of actinic keratosis. 62nd International Scientific Conference of Daugavpils University. Daugavpils, Latvija, 28.–29. maijs, 2020. (Mutisks ziņojums).
12. Svolaka, A. I., Bondare-Ansberga, V., Moisejenko-Goluboviča, J., Rone-upfere, M., Provais, G., Balcere, A. 2020. Patients' perceptions of actinic kratosis. Rīga Stradiņš University International Student Conference 2020. Rīga, Latvija, 27.–28. marts, 2020. Abstract Book – Health Sciences. – Rīga: RSU, 2020, 332. ISBN 978-9934-8927-1-4. (Stenda referāts).
13. Balcere, A., Ozola, E., Čēma, I., Rone-Kupfere, M., Krūmiņa, A. 2019. Effectiveness and Attitude Towards Daylight-Photodynamic Therapy for the Treatment of Actinic Keratosis. 28th European Academy of Dermatology and Venereology Congress. Madride, Spānija, 9.–13. oktobris, 2019. (Stenda referāts).
14. Balcere, A., Rone-Kupfere, M., Čēma, I., Vīksna, L., Krūmiņa, A. 2018. Sun protection habits among actinic keratosis patients. 15. BADV/7. EAAD/18. LDVA kongress. Rīga, Latvija, 4.–6. oktobris, 2018. (Mutisks ziņojums).
15. Balcere, A., Rone-Kupfere, M., Čēma, I., Vīksna, L., Krūmiņa, A. 2018. Association between sun exposure history and actinic keratosis severity. 15. BADV/7. EAAD/18. LDVA congress. Rīga, Latvija, 4.–6. oktobris, 2018. (Mutisks ziņojums).
16. Balcere, A., Rone-Kupfere, M., Karls, R., Krūmiņa, A. 2018. Daylight-Photodynamic Therapy for the Treatment of Actinic Keratosis in Latvia. Dermatology without borders. Liepāja, Latvija, 16.–18. augusts, 2018. (Mutisks ziņojums).
17. Balcere, A., Karls, R., Jakusonoka, E. 2018. Value of skin lesion check-up promotion in social network. 5th World Congress of Dermoscopy. Saloniki, Grieķija, 14.–16. jūnijs, 2018. (Stenda referāts).
18. Balcere, A., Rone-Kupfere, M., Krūmiņa, A. 2018. Comparison of local site reactions among various actinic keratosis treatment options. Viļņa, Lietuva, 2. jūnijs, 2018. (Mutisks ziņojums).
19. Balcere, A., Karls, R., Rone-Kupfere, M., Krūmiņa, A. 2017. Actinic keratosis: Treatment efficacy and application site reactions. 14th Congress of the Baltic Association for Dermatovenerologists. Viļņa, Lietuva, 5.–6. oktobris, 2017. (Stenda referāts).
20. Balcere, A. 2017. Different patterns of squamous cell carcinoma. Baltic Dermoscopy Forum. Rīga, Latvija, 29. aprīlis, 2017. (Mutisks ziņojums).
21. Balcere, A., Karls, R. 2016. Field-directed therapy for actinic keratosis with imiquimod 3.75 %. Are side effects predictable? International conference “Dermatovenerology update 2016”. Klaipēda, Lietuva, 11. jūnijs, 2016. (Mutisks ziņojums).
22. Balcere, A., Karls, R. 2015. Polarized vs. Nonpolarized light dermoscopy in daily practice. 4th World Congress of Dermoscopy. Vīne, Austrija, 16.–18. aprīlis, 2015. (Stenda referāts).

Literatūras un avotu saraksts

1. Bakshi, A., Shafi, R., Nelson, J., Cantrell, W. C., Subhadarshani, S., Andea, A., Athar, M. and Elmets, C. A. 2020. The clinical course of actinic keratosis correlates with underlying molecular mechanisms. *Br J Dermatol.* 182, 995–1002. <https://doi.org/10.1111/bjd.18338>.
2. Balagula, Y., Braun, R. P., Rabinovitz, H. S., Dusza, S. W., Scope, A., Liebman, T. N., Mordente, I., Siamas, K. and Marghoob, A. A. 2012. The significance of crystalline/chrysalis structures in the diagnosis of melanocytic and nonmelanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol.* 67, 194.e1–194.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.04.039>.
3. Berhane, T., Halliday, G. M., Cooke, B. and Barnetson, R. S. C. 2002. Inflammation is associated with progression of actinic keratoses to squamous cell carcinomas in humans. *Br J Dermatol.* 146, 810–815. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04720.x>.
4. Paredzmais mūža ilgums Latvijā 2021 gadā. Centrālā Statistikas pārvalde. Iegūts no: <https://stat.gov.lv/en/statistics-themes/population/population/5661-life-expectancy> [sk. 05.07.2023].
5. Corbalán-Vélez, R., Ruiz-Macia, J. A., Brufau, C., Oviedo-Ramírez, I., Martínez-Barba, E., López-Lozano, J. M. and Carapeto, F. J. 2010. Solar Elastosis in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Actas Dermosifiliogr.* 101, 517–523. [https://doi.org/10.1016/s1578-2190\(10\)70836-2](https://doi.org/10.1016/s1578-2190(10)70836-2).
6. Dziunycz, P. J., Schuller, E. and Hofbauer, G. F. L. 2018. Prevalence of actinic keratosis in patients attending general practitioners in Switzerland. *Dermatology.* 234, 186–191. <https://doi.org/10.1159/000491820>.
7. Ehrig, T., Cockerell, C., Piacquadio, D. and Dromgoole, S. 2006. Actinic keratoses and the incidence of occult squamous cell carcinoma: A clinical-histopathologic correlation. *Dermatol Surg.* 32, 1261–1265. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32287.x>.
8. Eisen, D. B., Asgari, M. M., Bennett, D. D., Connolly, S. M., Dellavalle, R. P., Freeman, E. E., Goldenberg, G., Leffell, D. J., Peschin, S., Sligh, J. E., Wu, P. A., Frazer-Green, L., Malik, S. and Schlesinger, T. E. 2021. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 85(4), e209–e233. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.02.082>.
9. Fargnoli, M. C., Piccioni, A., Neri, L., Tambone, S., Pellegrini, C., Peris, K. 2015. Conventional vs. daylight methyl aminolevulinate photodynamic therapy for actinic keratosis of the face and scalp: An intra-patient, prospective, comparison study in Italy. *JEADV.* 29, 1926–1932. <https://doi.org/10.1111/jdv.13076>.
10. Farshchian, M., Nissinen, L., Siljamäki, E., Riihilä, P., Piipponen, M., Kivisaari, A., Kallajoki, M., Grénman, R., Peltonen, J., Peltonen, S., Quint, K. D., Nico, J., Bavinck, B. and Kähäri, V. M. 2017. Tumor cell-specific AIM2 regulates growth

- and invasion of cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 8, 45825–45836. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17573>.
11. Galvão, L. E. G., Botelho, K. P., Gonçalves, H. S. and Caldas, J. C. 2017. Daylight photodynamic therapy - Experience and safety in treatment of actinic keratoses of the face and scalp in low latitude and high brightness region. *An Bras Dermatol*. 92, 142–144. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175175>.
 12. Guorgis, G., Anderson, C. D., Lyth, J. and Falk, M. 2020. Actinic keratosis diagnosis and increased risk of developing skin cancer: A 10-year cohort study of 17,651 patients in Sweden. *Acta Derm Venereol*. 100, 1–6. <https://doi.org/10.2340/00015555-3486>.
 13. Hanke, W. C., Norlin, J. M., Mark, K., Larsson, T. and Stone, S. 2016. Quality of life in treatment of AK : Treatment burden of ingenol mebutate gel is small and short lasting. *J Dermatolog Treat*. 27(5), 450–455. <https://doi.org/10.3109/09546634.2016.1160024>.
 14. Haspelslagh, M., Noë, M., De Wispelaere, I., Degryse, N., Vossaert, K., Lanssens, S., Facchetti, F., Van Den Bossche, K. and Brochez, L. 2016. Rosettes and other white shiny structures in polarized dermoscopy: Histological correlate and optical explanation. *JEADV*. 30, 311–313. <https://doi.org/10.1111/jdv.13080>.
 15. Huerta-Brogeras, M., Olmos, O., Borbujo, J., Hernández-Núñez, A., Castaño, E., Romero-Maté, A., Martínez-Sánchez, D. and Martínez-Morán, C. 2012. Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. *Arch Dermatol*. 148, 1159–1164. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2012.1060>.
 16. Hussein, M. R. and Ahmed, A. M. 2022. Expression Profile of CD10, BCL-2, p63, and EMA in the Normal Skin and Basal Cell Carcinomas: An Immunohistochemical Reappraisal. *Actas Dermosifiliogr*. 113, 848–855. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.05.012>.
 17. Javor, S., Gasparini, G., Biatta, C. M., Cozzani, E., Cabiddu, F., Ravetti, J. L., Vellone, V. G. and Parodi, A. 2021. P53 staining index and zonal staining patterns in actinic keratoses. *Arch Dermatol Res*. 313, 275–279. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02104-y>.
 18. Karagas, M. R., Zens, M. S., Nelson, H. H., Mabuchi, K., Perry, A. E., Stukel, T. A., Mott, L. A., Andrew, A. S., Applebaum, K. M. and Linet, M. 2007. Measures of cumulative exposure from a standardized sun exposure history questionnaire: A comparison with histologic assessment of solar skin damage. *Am J Epidemiol*. 165, 719–726. <https://doi.org/10.1093/aje/kwk055>.
 19. Khodaeiani, E., Fakhrjou, A., Amirnia, M., Babaei-Nezhad, S., Taghvamanesh, F., Razzagh-Karimi, E. and Alikhah, H. 2013. Immunohistochemical evaluation of p53 and Ki67 expression in skin epithelial tumors. *Indian J Dermatol*. 58, 181–187. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.110824>.

20. Kittler, H., Marghoob, A. A., Argenziano, G., Carrera, C., Curiel-Lewandrowski, C., Hofmann-Wellenhof, R., Malvehy, J., Menzies, S., Puig, S., Rabinovitz, H., Stolz, W., Saida, T., Soyer, H. P., Siegel, E., Stoecker, W. V., Scope, A., Tanaka, M., Thomas, L., Tschandl, P., Zalaudek, I. and Halpern, A. 2016. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 74, 1093–1106. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038>.
21. Kohl, E., Popp, C., Zeman, F., Unger, P., Koller, M., Landthaler, M., Karrer, S. and Szeimies, R. M. 2017. Photodynamic therapy using intense pulsed light for treating actinic keratoses and photoaged skin of the dorsal hands: a randomized placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 176, 352–362. <https://doi.org/10.1111/bjd.14970>.
22. Lee, D. W., Kim, D. Y., Hong, J. H., Seo, S. H., Kye, Y. C. and Ahn, H. H. 2019. Correlations between histopathologic and dermoscopic findings in Korean actinic keratosis. *Microsc Res Tech.* 82, 12–17. <https://doi.org/10.1002/jemt.23043>.
23. Lee, J. H., Won, C. Y., Kim, G. M., Kim, S. Y. 2014. Dermoscopic features of actinic keratosis and follow up with dermoscopy: A pilot study. *J Dermatol.* 41, 487–493. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12282>.
24. Liebman, T. N., Rabinovitz, H. S., Dusza, S. W. and Marghoob, A. A. 2012. White shiny structures: Dermoscopic features revealed under polarized light. *JEADV.* 26, 1493–1497. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04317.x>.
25. Madani, S., Marwaha, S., Dusendang, J. R., Alexeeff, S., Pham, N., Chen, E. H., Han, S. and Herrinton, L. J. 2021. Ten-Year Follow-up of Persons with Sun-Damaged Skin Associated with Subsequent Development of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* 157, 559–565. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.0372>.
26. Nasiri, S., Azhari, V., Bidari-Zerehpooosh, F., Asadi-Kani, Z. and Talebi, A. 2021. The diagnostic value of p63, p16, and p53 immunohistochemistry in distinguishing seborrheic keratosis, actinic keratosis, and Bowen’s disease. *Dermatol Ther.* 34(2):e14817. <https://doi.org/10.1111/dth.14817>.
27. Neri, L., Peris, K., Longo, C., Calvieri, S., Frascione, P., Parodi, A., Eibenschuz, L. and Bottoni, U. 2019. Physician – patient communication and patient-reported outcomes in the actinic keratosis treatment adherence initiative (AK-TRAIN): a multicenter, prospective, real-life study of treatment satisfaction, quality of life and adherence to topical field-directed therapy for the treatment of actinic keratosis in Italy. *JEADV.* 33(1), 93–107. <https://doi.org/10.1111/jdv.15142>.
28. Neto Pimentel, D. R., Alchorne, M. M. A., Michalany, N. S., Abreu, M. A. M. M. and Borra, R. C. 2013. Reduced P53 staining in actinic keratosis is associated with squamous cell carcinoma: A preliminary study. *Indian J Dermatol.* 58, 325. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.113935>.
29. Onder, S., Erdem, H., Haktanir, N., Balta, H. and Celik, M. 2019. Assessment of BCL-2 expression in actinic keratosis, keratoacanthoma and seborrheic keratosis

- cases. *Ann Med Res.* 26(3), 343–346. <https://doi.org/10.5455/annalsmedres.2018.10.231>.
30. Ortega del Olmo, R. and Salido-Vallejo, R. 2018. Ingenol mebutate for the treatment of actinic keratosis: effectiveness and safety in 246 patients treated in real-life clinical practice. *J Dermatol Treat.* 29, 393–399. <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1386272>.
 31. Pan, Y., Gareau, D. S., Scope, A., Rajadhyaksha, M., Mullani, N. A. and Marghoob, A. A. 2008. Polarized and nonpolarized dermoscopy: The explanation for the observed differences. *Arch Dermatol.* 144, 828–829. <https://doi.org/10.1001/archderm.144.6.828>.
 32. Papageorgiou, C., Lallas, A., Manoli, S. M., Longo, C., Lai, M., Liopyris, K., Lallas, K., Lazaridou, E. and Apalla, Z. 2022. Evaluation of dermatoscopic criteria for early detection of squamous cell carcinoma arising on an actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 86, 791–796. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.111>.
 33. Piiipponen, M., Nissinen, L., Riihilä, P., Farshchian, M., Kallajoki, M., Peltonen, J., Peltonen, S. and Kähäri, V. M. 2020. p53-Regulated Long Noncoding RNA PRECSIT Promotes Progression of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma via STAT3 Signaling. *Am J Pathol.* 190(2):503–517. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.10.019>.
 34. Piiipponen, M., Riihilä, P., Nissinen, L. and Kähäri, V. M. 2021. The role of p53 in progression of cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel).* 13(18), 4507. <https://doi.org/10.3390/cancers13184507>.
 35. Pizzichetta, M. A., Canzonieri, V., Soyer, P. H., Rubegni, P., Talamini, R. and Massone, C. 2014. Negative Pigment Network and Shiny White Streaks. *Am J Dermatopathol.* 36, 433–438. <https://doi.org/10.1097/dad.0000000000000019>.
 36. Quaedvlieg, P. J. F., Tirsi, E., Thissen, M. R. T. M. and Krekels, G. A. 2006. Actinic keratosis: How to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol.* 16, 335–339.
 37. Reinehr, C. P. H. and Bakos, R. M. 2019. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 94, 637–657. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.10.004>.
 38. Ricci, F., Tambone, S., Neri, L., Fania, L., Piccioni, A., Guerriero, C., Fargnoli, M. C. and Peris, K. 2016. Real-life efficacy and safety of ingenol mebutate for the treatment of actinic keratosis of the face and scalp: A single arm retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 27, 525–530. <https://doi.org/10.3109/09546634.2016.1161162>.
 39. Rőwert-Huber, J., Patel, M. J., Forschner, T., Ulrich, C., Eberle, J., Kerl, H., Sterry, W. and Stockfleth, E. 2007. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol.* 156, 8–12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07860.x>.

40. Rstom, S., Abdalla, B., Tatiana, B., Matos, L., Pinhal, M. and Paschoal, F. 2022. Dermoscopy and Reflectance Confocal Microscopy in Actinic Keratosis, Intraepithelial Carcinoma, and Invasive Squamous Cell Carcinoma. *J Drugs Dermatol.* 21, 259–268. <https://doi.org/10.36849/JDD.5086>.
41. Schmitz, L., Oster-Schmidt, C. and Stockfleth, E. 2018. Nonmelanoma skin cancer - from actinic keratosis to cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 16, 1002–1013. <https://doi.org/10.1111/ddg.13614>.
42. Singh, N., Baby, D., Rajguru, J., Patil, P., Thakkannavar, S. and Pujari, V. 2019. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* 18, 121–126. https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18.
43. Sinz, C., Tschandl, P., Rosendahl, C., Akay, B. N., Argenziano, G., Blum, A., Braun, R. P., Cabo, H., Gourhant, J. Y., Kreusch, J., Lallas, A., Lapins, J., Marghoob, A. A., Menzies, S. W., Paoli, J., Rabinovitz, H. S., Rinner, C., Scope, A., Soyer, H. P., Thomas, L., Zalaudek, I. and Kittler, H. 2017. Accuracy of dermoscopy for the diagnosis of nonpigmented cancers of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 77, 1100–1109. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.07.022>.
44. Steuer, A. B., Cohen, J. M. and Zampella, J. G. 2020. Top dermatologic diagnoses by gender in the United States. *Int J Dermatol.* 59, e206–e208. <https://doi.org/10.1111/ijd.14736>.
45. Stockfleth, E., Peris, K., Guillen, C., Cerio, R., Basset-Seguín, N., Foley, P., Sanches, J., Culshaw, A., Erntoft, S. and Lebwohl, M. 2015. Physician perceptions and experience of current treatment in actinic keratosis. *JEADV.* 29, 298–306. <https://doi.org/10.1111/jdv.12530>.
46. Stockfleth, E., Zwingers, T. and Willers, C. 2012. Recurrence rates and patient assessed outcomes of 0.5 % 5-fluorouracil in combination with salicylic acid treating actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 22, 370–374. <https://doi.org/10.1684/ejd.2012.1707>.
47. Stratigos, A. J., Garbe, C., Dessinioti, C., Lebbe, C., Bataille, V., Bastholt, L., Dreno, B., Concetta Fargnoli, M., Forsea, A. M., Frenard, C., Harwood, C. A., Hauschild, A., Hoeller, C., Kandolf-Sekulovic, L., Kaufmann, R., Kelleners-Smeets, N. W. J., Malvey, J., del Marmol, V., Middleton, M. R., Moreno-Ramirez, D., Pellicani, G., Peris, K., Saiag, P., van den Beuken-van Everdingen, M. H. J., Vieira, R., Zalaudek, I., Eggermont, A. M. M., Grob, J. J., European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2020a. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer.* 128, 83–102. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.008>.
48. Stratigos, A. J., Garbe, C., Dessinioti, C., Lebbe, C., Bataille, V., Bastholt, L., Dreno, B., Fargnoli, M. C., Forsea, A. M., Frenard, C., Harwood, C., Hauschild, A., Hoeller, C., Kandolf-Sekulovic, L., Kaufmann, R., Kelleners-Smeets, N. W., Malvey, J., del Marmol, V., Middleton, M. R., Moreno-Ramirez, D., Pellicani, G., Peris, K., Saiag, P., van den Beuken-van Everdingen, M. H. J., Vieira, R., Zalaudek, I., Eggermont,

- A. M. M., Grob, J. J., European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2020b. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*. 128, 60–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.007>.
49. Strohhal, R., Kerl, H. and Schuster, L. 2012. Treatment of actinic keratoses with 5 % topical imiquimod: a multicenter prospective observational study from 93 Austrian office-based dermatologists. *J Drugs Dermatol*. 11, 574–578.
 50. Stuart, L. N. 2013. Stains & CD markers CD31. PathologyOutlines.com website. Iegūts no: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cdmarkerscd31.html> [sk. 01.08.2023.].
 51. Subramaniam, P., Olsen, C. M., Thompson, B. S., Whiteman, D. C. and Neale, R. E. 2017. Anatomical distributions of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in a population-based study in Queensland, Australia. *JAMA Dermatol*. 153, 175–182. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.4070>.
 52. Tizek, L., Schielein, M. C., Seifert, F., Biedermann, T., Böhner, A. and Zink, A. 2019. Skin diseases are more common than we think: screening results of an unreferral population at the Munich Oktoberfest. *JEADV*. 33, 1421–1428. <https://doi.org/10.1111/jdv.15494>.
 53. Valdés-Morales, K. L., Peralta-Pedrero, M. L., Jurado-Santa Cruz, F. and Morales-Sanchez, M. A. 2020. Diagnostic Accuracy of Dermoscopy of Actinic Keratosis: A Systematic Review. *Dermatol Pract Concept*. 10, e20200121. <https://doi.org/10.5826/dpc.1004a121>.
 54. Van der Pols, J. C., Williams, G. M., Pandeya, N., Logan, V. and Green, A. C. 2006a. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 15, 2546–2548. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0352>.
 55. Van der Pols, J. C., Xu, C., Boyle, G. M., Parsons, P. G., Whiteman, D. C. and Green, A. C. 2006b. Expression of p53 tumor suppressor protein in sun-exposed skin and associations with sunscreen use and time spent outdoors: A community-based study. *Am J Epidemiol*. 163, 982–988. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj137>.
 56. Woo, Y. R., Lim, J. H., Jeong, S. W., Cho, D. H. and Park, H. J. 2017. Analysis of apoptosis-associated molecules Erythroid differentiation regulator 1, bcl-2 and p53 in actinic keratosis after treatment with ingenol mebutate. *Exp Dermatol*. 26, 1012–1017. <https://doi.org/10.1111/exd.13349>.
 57. Zalaudek, I., Giacomel, J., Argenziano, G., Hofmann-Wellenhof, R., Micantonio, T., Di Stefani, A., Oliviero, M., Rabinovitz, H., Soyer, H. P. and Peris, K. 2006. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 155, 951–956. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07426.x>.

58. Zalaudek, I., Giacomel, J., Schmid, K., Bondino, S., Rosendahl, C., Cavicchini, S., Tournalaki, A., Gasparini, S., Bourne, P., Keir, J., Kittler, H., Eibenschutz, L., Catricalà, C. and Argenziano, G. 2012. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: A progression model. *J Am Acad Dermatol.* 66, 589–597. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.02.011>.

Pateicības

Vēlos izteikt sirsnīgu pateicību savām darba vadītājām – **profesorei Angelikai Krūmiņai** par ierosinājumu sākt doktorantūras studijas un visa darba tapšanas laikā par ticību, motivāciju un iedrošinājumu un **docentei Mārai Ronei-Kupferei** par atbalstu, padomiem un veltīto laiku.

Lielu pateicību vēlētos izteikt šī darba konsultantiem, īpaši **profesorei Ingrīdai Čēmai** par atbalstu visā darba tapšanas laikā, visātrākajiem un trāpīgākajiem ieteikumiem katras publikācijas caurskatīšanas procesā un **docentam Mārim Spergam** par veltīto laiku un sniegtajām zināšanām ādas patohistoloģiskajā un imūnhistoķīmiskajā izvērtēšanā.

Liels paldies visam Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Patoloģijas centra kolektīvam un Latvijas Onkoloģijas centra Galvas un kakla ķirurģijas nodaļai, sevišķi **asist. Gunāram Lauskim** par ievadu sejas ķirurģijā un būtisko kontroles biopsiju materiālu raito ieguvi.

Paldies manam pirmajam skolotājam dermatoloģijā **dr. Raimondam Karlam**, kurš iemācīja mīlestību pret dermatoskopiju un mazo solīšu principu darbu paveikšanā, kā arī ievirzi tieši aktīnisko keratožu pētījumu jomā.

Sirsnīgs paldies visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem par veltīto laiku un patīkamo komunikāciju.

Neizsakāms paldies arī manam vīram **Kārlim** un dēlam **Ivaram** par to laiku, ko varēju veltīt šī darba tapšanai, un, protams, emocionālo atbalstu, lai darbs ritētu vieglāk.