



## پیشگیری و درمان کراتوزهای خورشیدی

دکتر مرتضی شمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

برابر اشعه ماورای بنفش افزایش می‌یابد و در آقایان بیشتر از خانم‌ها و در پوست کم رنگ بیشتر از پوست تیره و در افرادی که توسط آفتاب به جای قهوه‌ای شدن، سوخته باشند، بیشتر است. در بریتانیا درصد وقوع آن در افراد ۴۰ ساله یا بالاتر ۲۱ درصد و در افراد ۷۰ ساله یا بالاتر ۵۲ درصد است. حدود ۲۰ تا ۷۰ درصد کراتوزهای خورشیدی در عرض ۱ تا ۲ سال خود به خود سیر قهقرایی پیدا می‌کنند ولی حدود ۱۵ درصد ضایعات عود می‌کنند. خطر تبدیل شدن کراتوز خورشیدی منقرض به سرطان سلول‌های اسکواموس از ۰/۲۵ درصد تا ۱۶ درصد متغیر است. این خطر در اشخاصی که تعداد ضایعات بیشتری دارند زیادتر است.

### راه کارهای پیشگیرانه

راه کارهای پیشگیرانه شامل آموزش، به‌کارگیری سان‌اسکرین‌ها، کاهش دادن چربی در رژیم غذایی و استفاده از رتینوئیدها هستند که ذیلاً به شرح آن‌ها می‌پردازیم.

### آموزش

موارد مختلف در جهت کاهش تماس با اشعه UV شامل استفاده از سان‌اسکرین‌ها (با SPF\*\* حداقل ۱۵) و استفاده از لباس حفاظتی (مثل کلاه

کراتوزهای خورشیدی (کراتوزهای آکتینیک\*) ضایعات پوستی معمول هستند که بیشتر در مردم میان سال و مسن با پوست روشن که در معرض آفتاب قرار می‌گیرند، دیده می‌شود و ممکن است به سرطان‌های پوست غیر ملانومایی به‌ویژه کارسینومای سلول‌های اسکواموس (سلول‌های پوششی پهن به شکل فلس) تبدیل شود. در این مقاله روش پیشگیری و درمان کراتوزهای خورشیدی مرور شده است.

کراتوزهای خورشیدی با تکثیر دیسپلاستیک کراتینوسیت‌های غیر عادی ایجاد می‌شوند. این ضایعات قطر کمتر از یک سانتی متر، جدا از هم، با حالت اریتمی و سطح خشک فلس مانند و نامنظم هستند. گاهی فقط با لمس قابل تشخیص است. تمیز کراتوزهای خورشیدی از کراتوزهای سبورهای، پسوریازیس، بیماری Bowen و کارسینومای basal cell (BCC) ممکن است از لحاظ بالینی مشکل باشد. اگر شک تشخیصی وجود داشته باشد باید یک بیوپسی پوست انجام شود و یا بیمار به متخصص پوست فرستاده شود. کراتوزهای خورشیدی به‌ویژه در افرادی ایجاد می‌شوند که در مناطق آفتابی زندگی می‌کنند و یا زندگی می‌کردند. درصد وقوع آن با افزایش سن و قرار گرفتن مداوم در



ملانومایی، در عرض ۲۴ ماه فالوآپ (پی‌گیری) نشان داده شده که افرادی که غذای کم چرب (حدود ۲۰ درصد کالری به صورت چربی) دریافت می‌کنند در مقایسه با افرادی که به دریافت غذای نرمال (یعنی حدود ۴۰ درصد کالری دریافتی به صورت چربی) ادامه می‌دهند کراتوزهای خورشیدی جدید کمتری را نشان می‌دهند.

#### رتینوئیدها

مطالعات بالینی و آزمایشگاهی نشان داده که ویتامین A و سایر رتینوئیدهای اثرات جلوگیری کنندگی از سرطان (Cancer - preventive effects) دارند. در یک مطالعه کنترل شده با دارونما روی ۲۲۹۷ فرد با سابقه حداقل ۱۰ کراتوز خورشیدی و گاهی سابقه سرطان پوست غیر ملانومایی که در بدو شرکت در بررسی، ۷۰ درصد آن‌ها سان‌اسکرین مصرف می‌کردند، افرادی که به طور اتفاقی روزانه ۲۵۰۰۰ واحد رتینول خوراکی دریافت می‌کردند در طول ۲/۸ سال فالوآپ، کمتر از بقیه سرطان سلول‌های اسکواموس نشان دادند ولی میزان BCC\*\*\* تغییر نکرد.

#### راه کارهای درمانی

درمان معمولاً برای نواحی از پوست که ضایعات زیادی دارد در نظر گرفته می‌شود. ضایعاتی که حساس و ضخیم‌تر هستند باید مورد بررسی و درمان قرار گیرند و تمام بیماران باید با احتیاط مورد معاینه قرار گیرند تا وجود همزمان سرطان‌های پوست در جاهای دیگر خارج از این درمان قرار گیرند. در بریتانیا، کراتوزهای خورشیدی معمولاً با Cryosurgery

لبه بلند و پیراهن آستین بلند)، اجتناب از آفتاب به مدت ۲ ساعت قبل و بعد از وسط روز در تابستان و فراهم کردن مکان‌های با سایبان در محل‌های عمومی می‌باشند. ضمن این که موارد فوق به نظر روش‌های معقول و معمول در کشورهای آفتابی هستند هیچ نوع ارزیابی رسمی از کارایی آن‌ها در جلوگیری از کراتوزهای خورشیدی یا کم کردن وقوع سرطان پوست یا مرگ و میر وجود ندارد.

#### به کارگیری سان‌اسکرین (ضد آفتاب‌ها)

در یک بررسی روی ۵۸۸ استرالیایی ۴۰ ساله یا بالاتر که ۷ ماه طول کشیده و همه آن‌ها به اجتناب از تماس با آفتاب در وسط روز و پوشیدن لباس محافظ توصیه می‌شدند، افرادی که در ضمن از سان‌اسکرین با SPF ۱۷ استفاده کرده‌اند کراتوزهای کمتری را نشان داده‌اند. همین طور، در یک مطالعه دیگر که دو سال طول کشیده در ۵۳ آمریکایی داوطلب مبتلا به کراتوزهای خورشیدی یا سرطان پوست غیر ملانومایی که به تماس با آفتاب ادامه می‌دادند، نشان داده شده که استفاده مرتب (یعنی همه روزه) سان‌اسکرین با قدرت حفاظت ۲۹ تا حد زیادی سودمند بوده است.

#### کاهش چربی در غذا

نشان داده شده که در حیواناتی که غذای پرچرب دریافت کرده و در معرض اشعه ماوراء بنفش قرار می‌گیرند احتمال سرطان پوست زیادتر است و این خطر با مصرف غذای کم چرب پس از تماس با اشعه UV کاهش می‌یابد. به دنبال این مشاهده، در یک مطالعه randomised controlled روی ۷۶ بیمار مبتلا به سرطان پوست غیر

(تخریب بافت با استفاده از سرمای شدید)، Curettage (تراشیدن بافت ناسالم) یا فلورواوراسیل موضعی درمان می‌شود.

#### الف - درمان با سرما و کورتیج

این تکنیک‌ها معمولاً در سطوح محدود و کوچک پوست که حاوی چند ضایعه هستند به‌کار گرفته می‌شوند. سرما درمانی شامل پایین آوردن دمای پوست تا ۵۰- درجه سانتی‌گراد است که برای این منظور از Cryogen (معمولاً نیتروژن مایع) استفاده می‌شود که در نواحی مورد نظر برای تخریب سلول‌های غیر نرمال به‌کار می‌رود. کورتیج شامل استفاده از کورت برای جدا کردن مکانیکی سلول‌های غیر طبیعی است که می‌تواند همراه با سرما درمانی یا الکتروسرجری (برای متوقف کردن خونریزی یا کمک به تخریب سلول‌های غیر نرمال) به‌کار رود. در یک مطالعه کنترل نشده ۷۰ بیمار با مجموعاً ۱۰۱۸ ضایعه در پوست با سرما درمانی درمان شده و به مدت ۱ تا ۸/۵ سال تحت مراقبت بوده‌اند نشان داده شده که ۹۹ درصد ضایعات بهبودی یافته‌اند. هر دو روش سرما درمانی و کورتیج می‌توانند باعث ایجاد اسکار، عفونت یا کاهش رنگدانه (hypopigmentation) شوند.

#### ب - فلورواوراسیل موضعی

فلورواوراسیل به‌صورت کرم ۱ و ۵ درصد، لوسیون ۱، ۲ و ۵ درصد در درمان کراتوز خورشیدی مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای این منظور با مقدار کافی کرم یا لوسیون روزی ۲ بار روی ضایعات را پوشش می‌دهند و این درمان را به مدت ۳ تا ۴ هفته ادامه می‌دهند.

معمولاً از فرآورده‌های ۱ درصد در سر و گردن و سینه استفاده می‌شود و فرآورده‌های ۲ و ۵ درصد روی دست‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. فلورواوراسیل موضعی با تخریب کراتوزهای خورشیدی از طریق مداخله در سنتز DNA و تا حدودی RNA عمل می‌کند و معمولاً به‌صورت منوترایی در درمان ضایعات وسیع و تحت بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد. به‌طوری که اشاره شد برای ریشه‌کن کردن ضایعات، دارو روزی ۲ بار به مدت ۳ تا ۴ هفته روی ضایعات مالیده می‌شوند که ممکن است پاسخ التهابی و سوزش همراه با دردناک ایجاد کند که برای تخفیف این عارضه می‌توان از استروئیدهای موضعی استفاده نمود. برای کم کردن عارضه، همچنین می‌توان از رژیم‌های ضریانی استفاده کرد به‌طوری که درمان یک هفته یا بیشتر قطع می‌شود و سپس دوباره آغاز می‌گردد. در موقع مصرف فرآورده‌های دارو در اطراف بینی، دهان و چشم‌ها باید خیلی احتیاط کرد. در صورت تماس با آفتاب مستقیم به دنبال مصرف دارو، درد و ناراحتی حاصله از درمان بیشتر می‌شود و باید از آن اجتناب نمود. بایستی بیمار را از این واقعیت آگاه نمود که قبل از ایجاد بهبودی و ترمیم، پوست تحت درمان از مراحل اریتم، ایجاد وژیکول، تحلیل، زخم شدن و نکروز می‌گذرد. در بیمارانی که درمان را تحمل می‌کنند بالای ۹۳ درصد بهبودی گزارش شده است. ضایعات روی صورت معمولاً سریع‌تر از ضایعات روی تنه، اندام‌های پایین، دست‌ها و یا بازوها به درمان پاسخ می‌دهند. در یک مطالعه روی ۱۸ بیمار، استفاده از فلورواوراسیل



اتریتینیت نباید با مکمل‌های ویتامین A مصرف شود زیرا سمیت آن را افزایش می‌دهند. این دارو در طبقه‌بندی خطر داروها در دوران حاملگی، در گروه X قرار دارد و لذا یک ماه قبل از آغاز درمان، در طول درمان و مدتی پس از خاتمه درمان با آن باید با روش مطمئن از حاملگی جلوگیری به عمل آید.

#### د- دیکلوفناک موضعی در ژل اسید

##### هیالورونیک

دیکلوفناک یک NSAID با فعالیت ضد دردی و ضد خارش بوده و یکی از موارد مصرف آن در کراتوز خورشیدی است. مکانیسم اثر دیکلوفناک در ژل اسید هیالورونیک (Solaraze) معلوم نیست. در مطالعاتی کارایی یک فرآورده موضعی حاوی ۳ درصد دیکلوفناک در ۲/۵ اسید هیالورونیک (که روزی ۲ بار مصرف می‌شده است) با و هیکول غیر فعال (یعنی اسید هیالورونیک ۲/۵ درصد) در بیماران مبتلا به کراتوزهای خورشیدی مورد مقایسه مورد مقایسه قرار گرفته و نشان داده شده که مصرف ژل دیکلوفناک به مدت ۳۰ تا ۹۰ روز، موثرتر از حامل (و هیکول) تنها بوده است.

##### ه- درمان فوتودینامیک

این نوع درمان شامل مصرف موضعی حساس‌کننده به نور مثل ۵-آمینولولولینیک اسید که یک داروی پیش‌ساز پورفیرین است. ۴ تا ۶ ساعت پس از مصرف آن، فعال کردن آن به وسیله تابش نور و ایجاد اکسیژن به شدت فعال باعث ایجاد مرگ سلولی در ضایعات کراتوتیک می‌شود. در مطالعات مختلف استفاده از غلظت‌های ۱۰، ۲۰ و ۳۰ درصد

به علاوه اسید گلی‌کولیک ۷۰ درصد (یک عامل شیمیایی پوست اندازه‌نده) به طور هفتگی و به مدت ۸ هفته، ضایعات روی صورت را بهتر از اسید گلی‌کولیک تنها از بین برده است. در یک مطالعه دیگر روی ۱۹ بیمار، استفاده سه ماهه از فلورواوراسیل همراه کرم تره‌تینوئین بهتر از فلورواوراسیل همراه کرم پلاسبو اثر داشته است.

##### ج- رتینوئیدها

مشقات ویتامین A (رتینوئیدها) در درمان کراتوزهای خورشیدی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در یک مطالعه روی ۵۰ بیمار، درمان دو ماهه با روزانه ۷۵ میلی‌گرم اتریتینیت (etretinate) باعث بهبودی کامل همه ضایعات در ۱۰ بیمار شده است. در یک مطالعه دیگر روی ۱۰۰ بیمار که اکثر آن‌ها با ایزوتره‌تینوئین ۰/۱ درصد دو بار در روز و به مدت ۲۴ هفته از طریق موضعی درمان شده بودند پاسخ کامل یا نسبی کراتوزهای خورشیدی صورت، نشان داده شده است ولی این نوع درمان در کراتوزهای پوست سر یا ضایعات انتهای بدن زیاد موفق نبوده است.

اتریتینیت یک داروی ضد پسونریازیس است که در موارد دیگر از جمله کراتوزهای خورشیدی، مایکوز فونگوئید و BCC و لوپوس اریتماتوز پوستی مصرف می‌شود و احتمالاً از طریق مهار اورنی‌تین دکربوکسیلاز (یک آنزیم تنظیم‌کننده رشد سلول) باعث کاهش تکثیر و تمایز سلولی می‌شود. این دارو به صورت کپسول‌های ۱۰ و ۲۵ میلی‌گرمی عرضه شده است.



۵- آمینولولینیک اسید باعث بهبودی در ضایعات کراتوزهای خورشیدی شده است. از عوارض جانبی ناشی از این نوع درمان، اریتم، سوزش و درد به ویژه در صورت است که ممکن است چند ساعت پس از درمان باقی بماند. مناطق درمان شده ممکن است دچار پینه شده ولی معمولاً چند روز بعد از بین می‌روند.

#### و- درمان‌های دیگر

استفاده از dermabrasion، درمان با لیزر کربن دی اکساید یا استفاده از ایمی کوئیمود ۵٪ نیز به عنوان درمان کراتوزهای خورشیدی مورد ارزیابی قرار گرفته ولی درباره کارایی آن‌ها نظر چندان مثبتی وجود ندارد. ایمی کوئیمود (Imiquimod) یک ضد ویروس مورد مصرف در زگیل‌های تناسلی و Perianal است ولی مصرف آن در مورد کراتوزهای خورشیدی یک مصرف Unlicensed (تأیید نشده) می‌باشد.

مصرف موضعی دو دارو یعنی پماد ده درصد  $\alpha$ -دی فلورومتیل اورنی تین و کرم ده درصد masoprocol باعث کاهش تعداد کراتوزهای خورشیدی شده‌اند ولی اثرات جانبی ناخواسته مصرف آن‌ها را برای این نوع درمان محدود کرده است. ژل کولشی سین یک درصد و ژل  $\beta$ -۱ و ۲-D-گلوکان دو درمان موضعی دیگر برای کراتوزهای خورشیدی هستند که کمتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.

#### نتیجه‌گیری

کراتوزهای خورشیدی ضایعات پوستی عادی هستند که گاهی خود بخود فروکش می‌کنند ولی گاهی به سرطان پوست پیشرفت

می‌کنند. احتیاط‌های صحیح مثل محافظت در مقابل اشعه UV مثل استفاده از لباس Sun - protective و استفاده از سان اسکرین‌ها از ایجاد کراتوز جلوگیری می‌کنند. در افرادی که برای پیدایش سرطان‌های پوستی غیر ملانومایی مستعد و آسیب‌پذیر هستند باید به این موارد حفاظتی تاکید شود. در بریتانیا، یک ضایعه تک، جز در موارد نادر معمولاً درمان نمی‌شود ولی اگر بیمار ضایعات زیاد داشته باشد مورد درمان قرار می‌گیرد. درمان‌های مورد استفاده برای کراتوزهای خورشیدی شامل سرما درمانی، کورتیج و فلورواوراسیل موضعی هستند ولی درمان‌های دیگری نیز وجود دارند که در متن مقاله به آن‌ها اشاره شده است.



#### زیرنویس

\* actinic: مربوط به اشعه‌های نورانی بالای قسمت بنفش طیف که اثرات شیمیایی ایجاد می‌کنند.

\*\*SPF = sun protection factor

\*\*\*BCC = Basal cell carcinoma

#### منابع

1. Cowl, C.T. Fluorouracil, in: physician's Drug handbook. 2001; 446 - 448.
2. Drug and Therapeutics Bulletin (DTB), Managing Solar Keratoses. 2002; 4(5): 33 - 35.
3. Ellsworth, A.J. etretinate, in: medical drug reference. 2001; 392 - 393.
4. Thompson, S.C: et al, Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. N Engl J Med, 1993; 329: 1147 - 1151.