

Prekancerózy a karcinomy in situ v dermatologii

doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D.

Dermatovenerologické oddělení FN Brno

Článek podává přehled prekanceróz a karcinomů in situ, se kterými se setkává dermatolog v běžné klinické praxi. K obligátním prekancerózám řadíme aktinické keratózy, cornu cutaneum, arzenové a dehtové keratózy, leukoplakii a některé HPV indukované léze. Ke karcinomům in situ řadíme Bowenovu chorobu a erythroplasia Queyrat. Popsány jsou i pigmentové projevy a zvláštní jednotky jako Pagetova choroba a keratoakantom. Fakultativními prekancerózami jsou některá chronická zánětlivá či geneticky podmíněná onemocnění, jako jsou chronické rány, slizniční lichen, lichen sclerosus et atrophicus, prokeratóza, organoidní névy aj.

Klíčová slova: prekanceróza, karcinom in situ, aktinická keratóza, morbus Bowen, Pagetova choroba, HPV.

Precancerous conditions and carcinomas in situ in dermatology

The article provides an overview of precancerous conditions and carcinomas in situ encountered by the dermatologist in common clinical practice. Obligate precancerous conditions include actinic keratoses, cornu cutaneum, arsenic and tar keratoses, leukoplakia, and some HPV-induced lesions. Carcinomas in situ include Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat. Also described are pigmentation manifestations and special entities, such as Paget's disease and keratoacanthoma. Facultative precancerous conditions include some chronic inflammatory diseases or genetically determined conditions, such as chronic wounds, mucosal lichen planus, lichen sclerosus et atrophicus, prokeratosis, organoid naevi, and others.

Keywords: precancerous condition, carcinoma in situ, actinic keratosis, Bowen's disease, Paget's disease, HPV.

Úvod

Prekanceróza je dle lékařského slovníku definována jako přednádorový stav, který předchází vzniku maligního nádoru. Včasnou diagnostikou a terapií lze vzniku nádoru předejít. V dermatologii označujeme jako obligátní prekancerózy dysplastické změny v epidermis a epitelu sliznic úst a genitálu způsobené UV zářením, viry, toxickými látkami, které s vysokou pravděpodobností mohou přejít do maligního nádoru. Karcinom in situ je intraepiteliální ohraničená léze, bez invazivního růstu, nepřekračující bazální membránu. Jako fakultativní prekancerózy jsou označovány některé zánětlivé stavy a infekce, případně hereditární poruchy, u kterých existuje při poškození kontrolních protinádorových mechanismů nezanedbatelná pravděpodobnost rozvoje malignity. Vzhledem k tomu, že proces rozvoje novotvaru od dysplazie epitelu k invazivnímu karcinomu je kontinuální,

v klasifikaci novotvarů na sliznicích, ale i kůži genitálu a perinea, se dle WHO používá popis intraepiteliálních neoplazií se třemi stupni pokročilosti, kde třetí stupeň dysplazie již označuje také karcinom in situ. Názvoslovní prekanceróz kůže používá stále historické pojmy, klinicky dobře známé. Je pravděpodobné, že se i terminologie kožních přednádorových stavů bude dále vyvíjet a sjednocovat se značením dysplazií na sliznicích.

Obligátní prekancerózy a karcinomy in situ

Epidermální

Aktinická keratóza

Aktinická keratóza (AK), syn. solární keratóza, je nejčastějším typem prekancerózy. Vzniká na kůži

dlouhodobě vystavené UV záření (především UVB), tj. v obličejí, na ušních boltcích, na pleši u mužů, ve výstřihu, v zátylku, dorzech rukou a předloktích, bérkách (Obr. 1). Na dolním rtu vzniká aktinická cheilitida. Predisponujícími faktory jsou nízký fototyp I, II, práce venku či rekreační aktivity na slunci. Expozice UV záření je různá v různých světových šířkách. Extrémní je v oblastech s tzv. ozonovou dírou, kde je i nejvyšší incidence rakoviny kůže (Austrálie, Nový Zéland). Riziko zvyšuje používání prostředků na opalování, fototoxických a imunosupresivních léků, užívání solárií. Výskyt stoupá s věkem, AK se objevují již po 30 letech věku, u populace nad 60 let se běžně vyskytne alespoň jedna AK. V Austrálii u populace starší 40 let je prevalence AK 40–60 % (1). U pacientů s kumulací rizikových faktorů bývají AK mnohočetné, zvláště na temeni, obličejí, stav se označuje jako burnt field – spálené

pole – nebo field cancerization – plošná kancerizace. Až 20 % keratóz se odhojí spontánně, zvláště pokud pacient omezí expozici slunečnímu záření. Část zůstává stacionární, 5–10 % přechází ve spinocelulární karcinom (SCC). Riziko je vysoké u mnohočetných AK a u imunosuprimovaných pacientů – až 40 %. U pacientů s transplantací orgánů je riziko výskytu SCC 65–250x vyšší než v ostatní populaci (2). U těchto pacientů se mohou vyskytnout i další kožní nádory – bazocelulární karcinom a melanom.

Klinicky na kůži vzniká drobná hyperkeratóza, která je ohraničená, tvrdá, drsná, zpočátku patrná spíše pohmatem, jako smirkový papír. Pevně lpí, po odstranění spodina často krvácí a hyperkeratóza se tvoří znovu. AK bývá v barvě kůže, žlutá, může být i pigmentovaná. Dalším typem je erytematózní AK, kdy bývá epidermis ztenčená a klinicky se jedná o červenou, atrofickou plošku, mírně drsnou. Často na kůži pozorujeme i další známky aktinického stárnutí kůže – posuny pigmentu, elastózu. Aktinická cheilitida se vyskytuje na dolním rtu jako bělavá ploška se lpící šupinou, po odloučení s erozí a krvácením.

Histologicky rozeznáváme několik typů AK – hypertrofickou, atrofickou, bowenoidní, pigmentovanou a lichenoidní. Popisována je i proliferativní AK (atypické keratinocyty zasahují až k sebaceo-zním žlázám) a pigmentovaná, šířící se AK (ložiska větší než 1 cm v průměru) (3). Keratinocyty v AK jsou atypické, ve spodních vrstvách i v celé tloušťce epidermis, může být přítomna akantolýza. Stratum corneum je hypertrofické s ortokeratózou a parakeratózou. Vývoj od solárně poškozené kůže přes aktinickou keratózu k SCC je postupný, proto nelze histologicky spolehlivě pokročilejší AK rozlišit od spinocelulárního karcinomu in situ.

Cornu cutaneum

Cornu cutaneum je výrůstek z pevné rohoviny, v délce i šířce několik milimetrů až centimetrů. Je variantou AK. Lpí ke spodině, po odstranění spodina krvácí, histologicky keratinocyty ve spodině vykazují mírný až pokročilý stupeň dysplazie. Bývá na obličeji, boltcích, na dorzech rukou, u starších nebo imunokompromitovaných osob. Projev je možné bioprovat celý nebo po odstranění růžku je nutno spodinu krytalizovat.

Arzenová keratóza

Arzenová keratóza byla popisována u pacientů, kteří užívali arzen (léčivo Fowlerův

Obr. 1. Aktinické keratózy na čele



Obr. 2. Spinocelulární karcinomy in situ, plošná kancerizace, v anamnéze Psoriasis, foto dr. Fialová



roztok na povzbuzení chuti, používalo se do II. světové války), nebo byli vystaveni arzenu v průmyslu, hornictví, zemědělství. Při chronické expozici arzenu kůže pigmentuje a tvoří se keratózy. Keratózy se objevují 3–30 let po expozici, typicky na dlaních a ploskách, splývají do větších ložisek, mohou progredovat do spinocelulárního karcinomu, tvoří se i bazaliomy (4). Nyní se vyskytují vzácně, i když arzen se stále používá ve fungicidech, insekticidech a herbicidech, může být přítomen ve vodě, ovzduší apod. Arzen obsahují i některé léčivé přípravky, např. homeopatika.

Keratózy způsobené kontaktem nebo požitím dalších kancerogenních látek

Příkladem je dlouhodobá expozice kame-nouhelnému dehtu, ropným produktům apod., u kominíků (oblast skrota), asfaltérů, horníků, pracovníků rafinerií. Jsou označovány jako dehtové keratózy. Dehet používaný v dermatologii zevně a v kombinaci s fototerapií má podle dosavadních studií kancerogenní riziko nízké (5). Keratózy, přecházející do carcinoma spinocelulare, nyní občas diagnostikujeme u pacientů s psoriázou, kteří užívali v sedmdesátých a osmdesátých letech nekontrolované přípravky

Psoriasis (obsahoval dichlordiethylsulfid neboli yperit v koncentraci 0,05 %) (6) (Obr. 2).

PUVA keratóza

Plochá papula se šupinou, verukózním povrchem u pacientů, kteří dlouhodobě podstupovali PUVA terapii. Riziko vzniku tumorů stoupá s dávkou UV (Obr. 3).

Morbus Bowen

Jde o carcinoma spinocellulare in situ. Progrese do invazivního spinocelulárního karcinomu není častá, odhaduje se asi na 8 % (7). Klinicky se jedná o nebolestivá červená, šupící ložiska, která se pomalu rozšiřují (Obr. 4). Vzácněji mohou erodovat, být pigmentovaná nebo verukózní (Obr. 5). Vyskytují se u starších osob s nízkým fototypem především na slunci vystavených místech. Kromě UV záření jsou dalšími vyvolávajícími faktory HPV viry a toxické vlivy (arzen). Může se vyskytnout i na těle penisu, v tříslech a suprapubicky. Mnohočetné pigmentované projevy v urogenitální oblasti se hodnotí jako bowenoidní papulóza. Oproti AK se u morbus Bowen vyskytují buněčné atypie v celé tloušťce epidermis. Aplikace histopatologické klasifikace intraepiteliálních neoplazií (IN) jako v urogenitální oblasti se zatím u kožních lézí neujala.

Slizniční

Bowenoidní papulóza

Je charakterizována solitárními i mnohočetnými verukózními lézemi na genitálu (glans penis, předkožka, vulva) a konečníku, které jsou často pigmentované. Histologicky je analogická morbus Bowen a nelze je běžným barvením spolehlivě odlišit. Odpovídá klasifikaci uVIN/PeIN III (usual type vulvar/penile intraepithelial neoplasia, v celé tloušťce epitelu). Nejčastějším původcem je HPV 16, dále HPV 18 i další HPV. Vyskytuje se především u mladších sexuálně aktivních osob. U jejich partnerů bývá často urogenitální HPV infekce také. Léze jsou úporné, špatně odpovídající na léčbu. Maligní zvrst ve spinocelulární karcinom není častý, méně než 1 % (8).

Erythroplasia Queyrat

Je carcinoma spinocellulare in situ na penisu u mužů bez obřízky (glans penis, sulcus coronarius, preputium), kolem konečníku, či na vulvě u žen. Klinicky se jedná o červené, ohraničené terčičky, lesklé nebo se sametovým povrchem. K vyvolá-

Obr. 3. Povrchové bazaliomy po nekontrolované světloléčbě, jizvy po kryzalizacích



Obr. 4. Morbus Bowen na bradě



vajícím faktorům patří kromě HPV infekce i Herpes simplex, chronická iritace při malhygieně. Popsána je i v terénu balanitis plasmacellularis Zoon. Oproti morbus Bowen může být podíl buněčných atypií nižší, častý je plazmocelulární infiltrát. Invazivní karcinom se objevuje cca u 10 % lézí.

Leukoplakie

Jde o bělavé ohraničené ložisko hyperkeratotického dysplastického epitelu na sliznicích – nejčastěji v dutině ústní, ale i ve faryngu, laryngu, ezofágu, v urogenitální oblasti (vulva,

penis, močový měchýř). Může být homogenní, s rozbrázděným povrchem, či nehomogenní s ostrůvkem verukózního epitelu, papul nebo erytémových plošek (erythroleukoplakia) (9). Asi v 10–15 % může progredovat do spinocelulárního karcinomu, především u nehomogenního typu. Je spojována s kouřením, žvýkáním tabáku a betelu, expozicí toxickým látkám, alkoholu. Je stacionární, v diferenciální diagnóze přichází do úvahy morsicatio buccarum, lichen mucosae, kandidóza. Často je nutné biotické ověření diagnózy, nemocné je nutno dispenzarizovat.

Zvláštní jednotky

Keratoakantom

Je reaktivní léze, klinicky se projevuje jako růžová papula s centrálním hyperkeratotickým čepem velikosti 3–20 mm, na obličeji, končetinách, často v solární lokalizaci u starších osob. Rychle roste během několika týdnů, pak zůstává stacionární. Zhruba po roce se spontánně odhojí reziduální mělkou jizvou. Variantou jsou eruptivní keratoakatomy, které se vysévají v počtu desítek až stovek na trupu i končetinách. Mnohočetné keratoakatomy se objevují v několika variantách. Mohou se objevit v místech traumatu nebo dermatózy (prurigo), v souvislosti s vnitřní malignitou (Muir-Torre syndrom, karcinomy genitourinárního traktu); mohou se objevovat postupně v průběhu života, pravděpodobně na dědičném podkladě, nebo se vysévat v počtu desítek a stovek, pravděpodobně v souvislosti s HPV infekcí. Keratoakantom může být lokálně destruktivní, zvláště v obličeji, pod nehty, může být zaměněn za spinocelulární karcinom, proto je ve většině případů odstraňován (Obr. 6). Histologický obraz je zaměnitelný s dobře diferencovaným spinocelulárním karcinomem, typický je hyperkeratotický čep v centru, eozinofilní uniformní keratinocyty, malá mitotická aktivita, neinvazivní růst, eozinofily a neutrofilny v zánětlivém infiltrátu (10). Popisovaných vyvolávajících faktorů u keratoakantomu je celá řada, nejdůležitějším je expozice slunečnímu záření a u imunokompromitovaných osob HPV infekce. Řada autorů se stále domnívá, že biologické chování keratoakantomu odlišuje od spinocelulárního karcinomu, i když vznik spinocelulárního karcinomu v keratoakantomu je popisován. V klinické praxi lze než doporučit keratoakantom biopsovat a léčit, přednostně chirurgickými metodami.

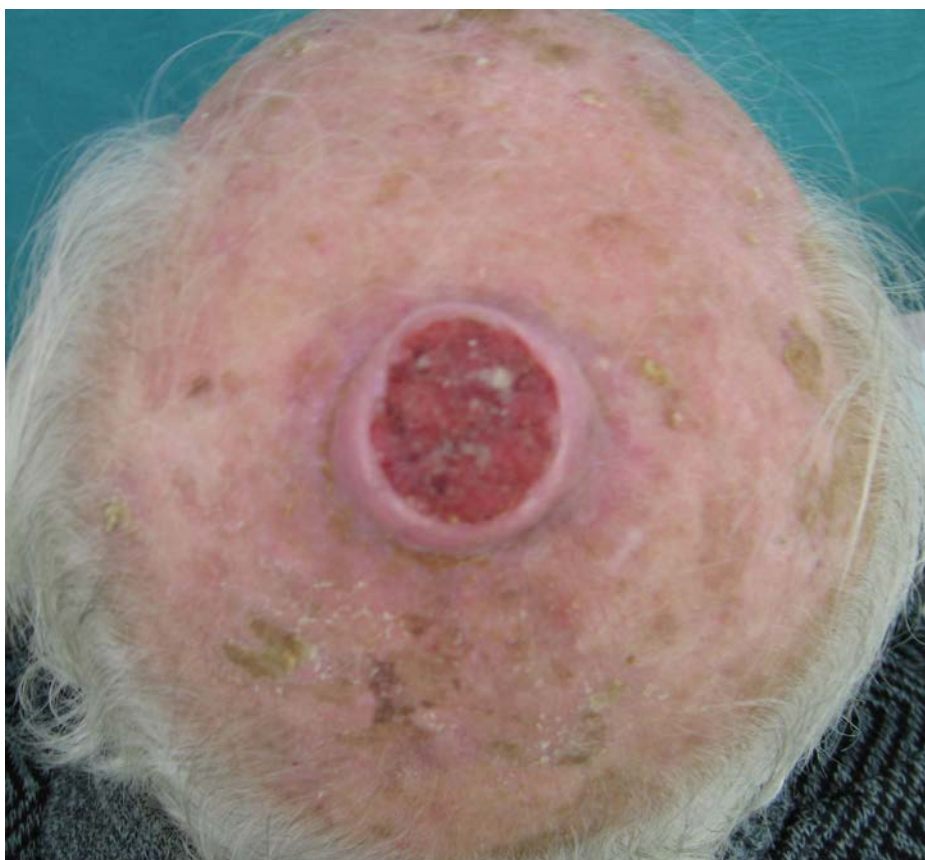
Morbus Paget (MP)

MP je vzácným typem intraepidermálního karcinomu. K prekancerózám jej řadíme spíše z důvodu diferenciální diagnostiky. Rozlišujeme mamární a extramamární variantu. Mamární MP je považován za projev invazivního šíření buněk intraduktálního adenokarcinomu prsu do epitelu bradavky. Klinicky se jedná o unilaterální šupící růžové ložisko, ekzémového vzhledu, pomalu se rozšiřující, může přesahovat mamilu na kůži prsu. Extramamární MP (EMP) tvoří asi 6 % všech případů, objevuje se v genitourinární oblasti,

Obr. 5. Morbus Bowen s pigmentem



Obr. 6. Spinocelulární karcinom, klinicky obrovský keratoakantom



okolo konečníku, v axile, vzácněji i v dalších oblastech s apokrinními žlázami. Klinicky má vzhled ekzémového, růžového terčíku, může silně svědit. Původ EMP je zřejmě pestřejší. Asi u 25 % je diagnostikován kožní adnexální

karcinom z apokrinních žláz, ale i ekkrinních, periuretrálních, Bartholiniho žláz apod. Dalších asi 10 % pacientů má karcinom rekta, cervixu, močového měchýře. Vysokou pravděpodobnost asociovaného karcinomu má perianální

MP. U případů, kdy není nalezena asociovaná malignita, se může jednat o primární MP, uvažuje se např. o kmenových buňkách z foliklu u EMP (11). U mamárního MP se uvažuje o světlých Tokarových buňkách z vývodů prsní žlázy. Tyto buňky byly identifikovány i ve vulvě (12).

Pigmentové

U maligního melanomu (MM) termín prekanceróza není používán, preferuje se označení melanoma in situ (stadium 0). Tři typy MM začínají jako in situ léze – lentigo maligna, superficiálně se šířící MM a akrolentiginózní melanom, s pomalým šířením měsíce až roky (Obr. 7). Lentigo maligna se v současnosti považuje za lézi identickou lentigo maligna melanoma. Spontánní regrese se zhojením popisována není, regrese je známkou imunologické reakce organismu a zpravidla šíření tumoru. Klinicky někdy nelze MM in situ odlišit od junkčního névu, solárního lentiga, PUVA lentiga, aktinické a lichenoidní keratózy s pigmentem, morbus Bowen s pigmentem či superficiálního bazaliomu s pigmentem. Solární lentigo má variantu s černým pigmentem a roztrpeným okrajem, tzv. ink spot lentigo. PUVA lentigo je tmavohnědá makula, histologicky s atypickými melanocyty, výše rizika vzniku melanomu není zmapována (13).

Rizikovými klinickými faktory MM jsou nízký fototyp, jiné známky aktinického poškození kůže, dysplastické névy, zvláště ve větším počtu. U vrozených névů je vyšší riziko vzniku melanomu u velkých névů, nad 5 cm v průměru. Podstatným rizikovým faktorem je výskyt maligního melanomu u příbuzného příslušníka. Podezřelá léze vyšetřujeme dermatoskopem, u suspektního nálezu je indikována biopsie. I histologicky nelze v některých případech rozhodnout, zda se jedná o benigní či maligní lézi. Tyto nálezy jsou označovány jako SAMPUS (Superficial Atypical Melanocytic Proliferations of Unknown Significance) a MELTUMP (MELanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential), tj. jako léze s nejasným biologickým chováním (14). Pacienti s dysplastickými névy a s velkými vrozenými névy dispenzarizujeme.

Fakultativní prekancerózy

U řady kožních onemocnění může vlivem chronického dráždění, traumatu či chromozomální aberace dojít sekundárně k rozvoji maligního

Obr. 7. *Lentigo maligna na solárně poškozené kůži*



nádoru, nejčastěji spinocelulárního karcinomu, vzácněji bazaliomu. Označujeme je jako fakultativní prekancerózy. U chronických ran se uvažuje o řadě mechanismů, které vedou ke ztrátě kontroly nad neoplastickými buňkami. Jedná se zřejmě o multifaktoriální proces s řadou patologických dějů, např. zvýšenou mitotickou aktivitou buněk s větším počtem vznikajících mutací, ztrátou soudržnosti epitelu, fibrotizací se sníženou aktivitou metaloproteináz, zánikem lymfatických cév, kumulací toxinů v ráně apod. (15).

Geneticky podmíněná onemocnění

Hereditární epidermolýzy – v terénu chronických ran vznikají časně spinocelulární karcinomy. Nejvyšší incidence je u recesivní dystrofické formy (RDEB). Nově byla popsána mutace cytidin deaminázy APOBEC u karcinomů u RDEB (16).

Epidermodysplasia verruciformis (EV) – vzácná autozomálně recesivní genodermatóza s mutací v genech EVER. Tato mutace způsobuje poruchu imunity s větší vnímavostí k beta HPV infekci. U pacientů dochází k výsevům mnohočetných plochých veruk a pityriaziformních lézí. Některé HPV u EV, především HPV5 a HPV8, mají onkogenní potenciál, a zvláště na slunci vystavených plochách může v ložiscích docházet ke vzniku spinocelulárního karcinomu a Bowenovy choroby (17).

Porokeratóza je chronické onemocnění s poruchou rohovatění na genetickém podkladě. Má několik klinických variant, nejčastější je porokeratosis actinica disseminata, která se objevuje u starších osob na horních a dolních končetinách na plochách vystavených slunci jako drobné povrchové okrouhlé terčíky. U porokeratózy, především aktinické a lineární varianty, existuje riziko vzniku spinocelulárních a bazocelulárních karcinomů. Pacienty je vhodné dispenzarizovat.

Chybějící mechanismy opravy DNA poškozené UV zářením či dalšími toxickými vlivy jsou důvodem časného vzniku SCC, bazaliomů a melanomu u xeroderma pigmentosum (vzácná autozomálně recesivní dědičná porucha reparace nukleotidů DNA).

V organoidních névech mohou v průběhu života vznikat benigní i maligní tumory, např. bazaliom v epidermálním a sebaceozním névu. Organoidní névy vznikají jako mozaiky postzygotickou mutací. Mutace HRAS a KRAS genu popsané u sebaceozního névu jsou onkogenní a pravděpodobně hrají roli ve výskytu sekundárních tumorů (18).

Chronické rány

V terénu chronických ran, jako jsou ulcerace na dolních končetinách, pištěle při hidradenitidě, zánětlivých střežních onemocněních apod., se vzácně objevuje agresivní spinocelulární karci-

nom, tzv. Marjolinův vřed. Zpočátku je růst pomalý, v pokročilém stadiu ale začne růst rychle a metastazuje (19).

Chronická zánětlivá onemocnění

Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) je chronické zánětlivé onemocnění, často asociované s autoimunitním zánětem štítnice, vitiligem, diabetem I. typu. Výraznou morbiditu působí především LSA/balanitis xerotica obliterans v genitourinární a anální oblasti, kde působí jizvení, stenózy, fimózu, bolestivé trhlinky i buly. Ložiska jsou atrofická, suchá a depigmentovaná. U starší populace, vzácněji i u mladších osob, v terénu LSA může vzniknout SCC. Na vulvě odpovídá diferencované VIN, bez asociace s HPV, která rychle může progredovat do invazivní léze (20). Probatorní excize je indikována z infiltrovaných, proliferujících či erodovaných projevů. Pacienty s LSA dispenzarizuje gynekolog či dermatolog.

SCC se může objevit i u erozivního slizničního lichenu. Podle recentní epidemiologické studie je vyšší riziko vzniku karcinomu rtu, jazyka, ústní dutiny, laryngu, ezofágu a vulvy. Vyšší riziko je spojeno s ženským pohlavím a lokalizací na jazyku (Obr. 8). U hypertrofického lichenu na kůži zatím riziko naznačují jen kazuistiky, především v lokalizaci na bérčích, roli může hrát i terapie (UV, radioterapie) (21, 22).

Vitiligo je autoimunitní choroba s destrukcí melanocytů. Teoreticky jsou depigmentované plochy náchylnější k tvorbě nemelanomových nádorů. Několik studií v poslední době ukazuje nižší výskyt melanomu i nemelanomové rakoviny kůže u pacientů s vitiligem a naznačuje tak možnost genetické či imunologické ochrany u těchto pacientů (23, 24).

Infekce

SCC vzniká v terénu zánětu a jizvení u chronických infekcí, např. carcinoma in lupo u kožní tuberkulózy, u lepry apod.

LITERATURA

1. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol.* 1994; 131(4): 455–464.
2. Jenni D, Hofbauer GFL. Keratinocyte cancer and its precursors in organ transplant patients. *Curr Probl Dermatol.* 2015; 46: 49–57.
3. Weedon D, et al. Epidermal dysplasias. In: *Weedons Skin Pathology*, 3. vydání, Churchill Livingstone Elsevier 2010: 676–679.

Obr. 8. Erozivní lichen na jazyku



HPV infekce jsou v současnosti nejstudovanější infekcí u karcinomu kůže a sliznic (viz morbus Bowen, bowenoidní papulóza). Onkogenní potenciál je prokázán u HPV kolonizujících sliznice 16, 18, 31 a 45. Dalšími onkogenními HPV jsou 33, 35, 34, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 69, 68, 70 (25). Běžné veruky na kůži mají riziko vzniku karcinomu malé. Vyšší je na obličeji, kolem nehtů a především u imunokompromitovaných osob (pacienti po orgánových transplantacích, HIV pozitivní). HPV jsou také spojovány s plošnou kancerizací (26). Geneticky podmíněná náchylnost k infekci viz bod 1, EV.

Fyzikálně podmíněné dermatózy

Kromě kůže poškozené UV zářením může spinocelulární karcinom vzniknout i v terénu chronické radiodermatitidy či kůži dlouhodobě

exponované sálavému teplu (erythema ab igne), po spáleninách i omrzlinách.

Závěr

Diferenciální diagnostika premaligních projevů na kůži patří k základním dovednostem dermatologa. Znalosti o etiologii jednotlivých projevů se dále rozšiřují, přibývá poznatků o onkogenních vlastnostech virů a molekulárních mechanismech vzniku tumorů. Vzhledem k výraznému podílu UV indukovaných prekanceróz je důležitá dostatečná informovanost populace o zdravém pobytu na slunci, nezbytná je preventivní lékařská činnost k včasnému zachytu karcinomu. Časná diagnostika a adekvátní terapie je zásadní pro prognózu onemocnění a kvalitu života pacientů.

4. Weedon D, et al. Intraepidermal carcinomas. In: *Weedons Skin Pathology*, 3. vydání, Churchill Livingstone Elsevier 2010: 679.
5. Roelofzen JH, Aben KK, Oldenhof UT, Coenraads PJ, Alkemade HA, van de Kerkhof PC, van der Valk PG, Kiemenev LA. No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(4): 953–961.

6. Šternberský J. Karcinogenita yperitu. *Dermatolog. Praxi.* 2007; 2: 90–92.
7. Weedon D, et al. Intraepidermal carcinomas. In: *Weedons Skin Pathology*, 3. vydání, Churchill Livingstone Elsevier 2010: 679–682.
8. von Krogh G, Horenblas S. Diagnosis and clinical presentation of premalignant lesions of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2000; (205): 201–214.

9. Scully C. Leukoplakia. In: *Oral and Maxillofacial Medicine The Basis of Diagnosis and Treatment*. (3. vydání) Churchill Livingstone 2013: 186–191.
10. Weedon D, et al. Keratoakanthoma. In: *Weedons Skin Pathology*, 3. vydání, Churchill Livingstone Elsevier 2010: 702–708.
11. Weedon D, et al. Extramammary Paget disease. In: *Weedons Skin Pathology*, 3. vydání, Churchill Livingstone Elsevier 2010: 788–790.
12. van der Putte SC. Clear cells of Tokel in the developing anogenital region of male and female fetuses. *Am J Dermatopathol*. 2011; 33: 811–818.
13. Basarab T, Millard TP, McGregor JM, Barker JN. Atypical pigmented lesions following extensive PUVA therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2000; 25: 135–137.
14. Roncati L, Pisciolli F, Pusioli T. SAMPUS, MELTUMP a THIMUMP – diagnostické kategorie charakterizované nejistým biologickým chováním. *Klin Onkol*. 2017; 30: 221–223.
15. Bazaliński D, Przybek-Mita J, Barańska B, Więch P. Marjolin's ulcer in chronic wounds – review of available literature. *Contemporary Oncology*. 2017; 21: 197–202.
16. Cho RJ, Alexandrov LB, den Breems NY, Atanasova VS, Farshchian M, Purdom E, Nguyen TN, Coarfa C, Rajapakshe K, Prisco M, Sahu J, Tassone P, Greenawalt EJ, Collisson EA, Wu W, Yao H, Su X, Guttman-Gruber C, Hofbauer JP, Hashmi R, Fuentes I, Benz SC, Golovato J, Ehli EA, Davis CM, Davies GE, Covington KR, Murrell DF, Salas-Alanis JC, Palisson F, Bruckner AL, Robinson W, Has C, Bruckner-Tuderman L, Titeux M, Jonkman MF, Rashidghamat E, Lwin SM, Mellerio JE, McGrath JA, Bauer JW, Hovnanian A, Tsai KY, South AP. APOBEC mutation drives early-onset squamous cell carcinomas in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Sci Transl Med*. 2018; 22: 10(455) eaas9668.
17. de Jong SJ, Imahorn E, Itin P, Uitto J, Orth G, Jouanguy E, Casanova JL, Burger B. Epidermodysplasia Verruciformis: Inborn Errors of Immunity to Human Beta-Papillomaviruses. *Front Microbiol*. 2018; 9: 1222.
18. Groesser L, Herschberger E, Ruetten A, Ruivenkamp C, Lopriore E, Zutt M, Langmann T, Singer S, Klingseisen L, Schneider-Brachert W, Toll A, Real FX, Landthaler M, Hafner C. Postzygotické HRAS and KRAS mutations cause nevus sebaceous and Schimmelpenning syndrome. *Nature Genetics*. 2012; 44(7): 783–787.
19. Pekarek B, Buck S, Osher L. A Comprehensive Review on Marjolin's Ulcers: Diagnosis and Treatment. *J Am Col Cert Wound Spec*. 2011; 3: 60–64.
20. Škapa P, Pichlík T, Pluta M, Halaška M, Robová H, Rob L, Tachezy R, Zámečník J. Klasifikace vulvárních prekanceróz pohledem patologa. *Actual Gyn*. 2014; 6: 26–32.
21. Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, Corsalini M, Gioco G, Lo Muzio L, Pignatelli P, Lajolo C. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral, Dis*. 2018 May 8. doi: 10.1111/odi.12885. [Epub ahead of print].
22. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Cancer risk of Lichen planus: A cohort study of 13,100 women in Finland. *Int J Cancer*. 2018; 142(1): 18–22.
23. Paradisi A, Tabolli S, Didona B, Sobrino L, Russo N, Abeni D. Markedly reduced incidence of melanoma and non-melanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,040 patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71: 1110–1116.
24. Wu W, Wei Q, Sarin KY, Han J. Inverse Relationship between Vitiligo-Related Genes and Skin Cancer Risk. *J Invest Dermatol*. 2018; 23. pii: S0022-202X(18)31749-4. doi: 10.1016/j.jid.2018.03.1511. [Epub ahead of print].
25. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16: 1–17.
26. Olivero C, Lanfredini S, Borgogna C, Gariglio M, Girish K, Patel GK. HPV-Induced Field Cancerisation: Transformation of Adult Tissue Stem Cell Into Cancer Stem Cell *Front Microbiol*. 2018; 9: 546.