

Příspěvek k léčbě aktinických keratóz

MUDr. Radek Litvik^{1,2}, MUDr. Martin Paciorek², MUDr. Yveta Vantuchová, Ph.D.¹

¹Kožní oddělení

²Centrum plastické chirurgie a chirurgie ruky

Fakultní nemocnice v Ostravě

Fakulta zdravotnických studií Ostravské univerzity

Aktinické keratózy (AK) vznikají účinkem slunečního záření a jsou dnes považovány za spinocelulární karcinom (SCC) *in situ*, který má schopnost růstu v invazivní SCC. K léčbě AK je dostupné množství ablativních a neablativních modalit, mezi kterými je imiquimod, agonista na toll like receptorech, považován za bezpečný a účinný přípravek v léčbě AK s dobrou snášenlivostí.

Klíčová slova: aktinická keratóza, imiquimod.

Treatment of actinic keratoses

Actinic keratoses are a sun induced cutaneous lesion, currently considered as a squamous cell carcinoma *in situ* that has the potential to progress to invasive SCC. To treat them, numerous, ablative and no ablative, therapeutic approaches exist. Among them, imiquimod, a toll like receptor agonist, is effective and safe with an acceptable tolerability in the treatment of AK.

Key words: actinic keratosis, imiquimod.

Popis případu

Pacient, ženatý 44letý muž, byl vyšetřen na kožní ambulanci pro asymetrický projev na čele.

V osobní anamnéze bylo možné vysledovat v dětství operaci tříselné kýly vlevo. Pacient byl zcela zdravý, neužíval žádné léky a s žádnou chorobou se nikde neléčil. Z hlediska farmakologické anamnézy neužíval žádné léky, profesí byl úředník. Pacient byl nekuřák a abstinent. Ve volném čase sportoval: jezdil na kole, lozil po skalách, plaval. Ve volnočasových aktivitách pobýval na slunci bez fotoprotekce.

Před třemi lety se ve frontální oblasti vpravo objevilo drobné, erytematoskvamózní ložisko o velikosti 5×5 mm, které se postupně zvětšovalo až do velikosti 25×10 mm.

Vzhledem k morfoloickému charakteru projevu a lokalizaci ve fotopredilekci bylo při vyšetření vysloveno podezření na aktinickou keratózu, v diferenciální diagnostice bylo pomýšleno na superficiální bazocelulární karcinom. Vzhledem k rozsahu projevu byly provedeny dvě probatorní excise z ložiska na čele, histologické vyšetření prokázalo fokální parakeratózu s chyběním stratum granulosum a se ztrátou stratifikace epidermis s atypickými keratinocyty. V korii byla přítomna aktinická elastóza s diskretním zánětlivým infiltrátem. Histologické vyšetření potvrdilo klinickou diagnózu aktinické keratózy.

Pacient byl informován o povaze a všech možnostech léčby onemocnění, byla dopo-

ručena léčba lokálním imiquimodem v režimu 3x týdně po dobu 4 týdnů. Léčbu pacient snášel velmi dobře, z nežádoucích účinků se vyskytlo přechodné pálení a zarudnutí kůže v prvním týdnu léčby. Po jednom cyklu léčby imiquimodem došlo ke kompletnímu vymizení projevu aktinické keratózy, které bylo potvrzeno histologickým vyšetřením po ukončené terapii. Pacient je dispenzarizován na našem pracovišti

s pravidelnými kontrolami, důsledně dodržuje zásady fotoprotekce.

Diskuze

Aktinická keratóza (AK) je dysplastická léze vznikající na aktinicky změněné kůži. Klinicky se jedná o ohraničenou, olupující se erytematózní lézi, většinou velikosti do 1 cm, na kůži vystavené slunci a u starších osob. Aktinické keratózy

Obrázek 1. Před terapií



Obrázek 3. Po terapii lokálním 5% imiquimodem 3x týdně po dobu 4 týdnů, stav 2. týden od ukončené léčby



Obrázek 2. Před terapií – detail



Obrázek 4. Po terapii lokálním 5% imiquimodem 3x týdně po dobu 4 týdnů, stav 2. týden od ukončené léčby – detail



Dermatol. praxi 2009; 3(4): 184–187

mohou vymizet nebo zůstat po mnoho let beze změn, v 8–20 % se však transformují ve spinocelulární karcinom (SCC). Podle klinického obrazu rozlišujeme tyto typy AK: hyperplastickou (hypertrofickou), pigmentovanou, lichenoidní a konfluentní AK. Histologicky se jedná o epidermální lézi z dysplastických keratinocytů a je klasifikována jako spinocelulární karcinom in situ (SCC in situ). Obvykle je AK charakterizovaná fokální parakeratózou, chyběním stratum granulosum a mírnou akantózou epidermis. Dochází ke ztrátě stratifikovaného uspořádání epidermis, což je provázeno cytologickou atypii keratinocytů a to především na bazální vrstvě. V korigu se většinou nachází výrazná aktinická elastóza spojená s mírnou chronickou zánětlivou buněčnou reakcí. Kritériem diagnózy invazivní transformace AK v SCC je pronikání atypických buněk z epidermis do korigu a oddělení samostatných hnízd keratinocytů od epidermis (1, 2, 3).

Epidemiologická data prokazují signifikantně zvýšenou prevalenci AK u kavkazské rasy. AK je častější u starších osob a u populace v geografických oblastech s vysokým UV zářením. Jedná se pravděpodobně o důsledek globálního prodloužení života a změny životního stylu, jehož důsledkem je prodloužena chronická kumulativní expozice UV záření. V Evropě se globální prevalence AK pohybuje okolo 15 % u mužů a 6 % u žen, ve věku nad 70 let prevalence stoupá na 34 % u mužů a 18 % u žen. Prevalence AK v USA je udávána v rozmezí 11–26 %, zatímco v Austrálii (Queensland) je uváděna extrémní prevalence AK: 55 % u mužů ve věku 30–70 let a 37 % u žen ve stejné věkové kategorii. Imunosuprimovaní jedinci po transplantacích solidních orgánů vykazují zvýšené riziko rozvoje AK. U imunokompetentních osob se maligní transformace AK v SCC udává v 10 %, u transplantovaných pacientů je tato maligní transformace popisována ve 40 %. Riziko maligní transformace AK v SCC stoupá s počtem AK: až 20x vyšší riziko maligní transformace, je-li na kůži přítomno více než 5 a méně než 20 projevů AK. 60–82 % SCC vzniká v terénu AK nebo v její těsné blízkosti, AK a SCC představují společné patofyziologické kontinuum začínající poškozením DNA keratinocytů chronickou UV expozicí, pokračující klonální expanzí poškozených buněk a progredující do invazivního SCC (1, 4, 5).

AK je onemocněním, u kterého v patogenezi hrají roli genetická predispozice, fototyp, věk, imunosuprese a pivotální roli hraje UV záření, zejména v pásmu UVB. UV záření přímo poškozuje DNA keratinocytů a nepřímo suprimuje imunologický dohled nad nimi (numerická redukce Langerhansových buněk, suprese tumor

supresorových genů). Fotokarcinogeneze pokračuje expanzí mutovaných klonů buněk charakterizovaných hyperproliferací a ztrátou apoptózy. Mutované klony se vytvářejí na více oblastech aktinicky poškozené kůže, což vysvětluje mnohočetné projevy AK/SCC. Proces dále pokračuje kontinuálním přechodem do invazivního SCC (3, 5).

Smyslem a cílem léčby AK/SCC je léčba viditelných projevů a rovněž léčba subklinických forem (okem neviditelných projevů) onemocnění, zlepšení estetického vzhledu pacienta, snížení pravděpodobnosti vzniku nových projevů a/nebo snížení recurence onemocnění s prevencí invazivního přechodu do SCC a metastáz. Vývoj AK nelze jednoznačně predikovat: AK může dlouhodobě přetrvávat, může spontánně regredovat nebo progredovat do invazivního SCC. Je tedy důležité imperativně léčit všechny AK. V současné době je k dispozici široká škála léčebných postupů. Z chirurgických metod můžeme využít chirurgickou excisi, kryodestrukci, dermabrazii laserem a fotodynamickou terapii (PDT). Z nechirurgických metod lze zvolit chemický peeling, 5% 5-fluorouracil v krému, kombinaci 3% diklofenaku ve 2,5% hyaluronátovém gelovém vehikulu a 5% imiquimod v krému. V rozhodování, kterou z výše uvedených modalit použít v léčbě AK, je nutno zohlednit typ, lokalizaci a velikost AK, zkušenosti ošetřujícího personálu, bezpečnost léčby, akceptaci zvoleného postupu pacientem (4, 6, 7).

Chirurgická excise je vhodná u ložisek AK, které jsou svým charakterem podezřelé z transformace v SCC, protože dovoluje další histologické vyšetření a v případě potřeby následující léčbu. Jednou z nevýhod chirurgické excise je invazivita procedury s potřebou lokální anestézie a následnou tvorbou jizvy.

Kryodestrukce je nejčastěji používanou léčebnou modalitou (60 %), využívá tekutý dusík ve formě spreje či kontaktní terapie. Jedná se o nespecifickou léčbu, která destruuje dysplastické, ale i normální buňky, disrupci. Metoda není standardizovaná z hlediska frekvence, doby trvání, intenzity a teplot. Kompletní remise AK se udává v rozmezí 70–90 %, recidivy AK se odhadují mezi 2–12 % do jednoho roku od ukončené terapie. Kryoterapii chybí kontrolní studie s histologickou verifikací a dlouhodobým sledováním pacientů (3, 4, 7).

Laserové ablativní techniky využívají CO₂ a Er:YAG lasery v ablativním módu, kdy je projev AK je vaporizován v lokální anestezii. Nevýhodou metody je pozákrkový erytém, pigmentové změny ošetřené kůže či jizvení.

Fotodynamická terapie navodí selektivní destrukci atypických keratinocytů cestou světelné

aktivace fotosenzibilizátoru za přítomnosti kyslíku. Vyhojení projevů AK se udává v 70–78 %. Před aplikací léčiva je nezbytná příprava projevu AK (odstranění hyperkeratóz), léčivo se okluzivně aplikuje na 3 hodiny na projev AK (časová náročnost) s důslednou fotoprotekcí ošetřené krajiny (3, 4, 7).

Chemický peeling využívá v destrukci projevů 35% trichloroctovou kyselinou (TCA). Je vhodnou metodou pro konfluentní typ AK na obličeji. Metoda je bolestivá, spojená často s perzistujícím erytémem a pozánětlivými posuny pigmentu. Recurence AK do jednoho roku od ukončené terapie se popisují ve 25–35 % (3, 4, 7).

5% 5-fluorouracil v krému je lokálním chemoterapeutickým antimetabolitem, který inhibuje převážně syntézu DNA. Aplikuje se 2x denně během 2–4 týdnů. Často se vyskytují závažné vedlejší lokální reakce (dermatitida, eroze a ulcerace), léčba je tedy bolestivá a compliance pacientů snižena (3, 4, 7).

3% diklofenak ve 2,5% hyaluronátovém gelu účinkuje jako inhibitor cyklooxygenázy (COX I a COX II), dochází k inhibici syntézy PGE₂ a tak je negativně ovlivněn růst nádorových buněk a neovaskulizace. Léčba trvá 12 týdnů a je pacienty velmi dobře tolerována, kompletní vymizení AK je popisováno u 40% pacientů (3, 7).

5% imiquimod v krému je lokálním imunomodulátorem imidazolchinolonového typu, který je spolu s resiquimodem řazen do nové skupiny modifikátorů imunitní reakce. Vykazuje významné antivirotické a antitumorózní účinky. Tyto účinky imiquimodu nejsou přímé, ale jsou dány stimulací imunitního systému kůže. Mechanismus účinku imiquimodu: imiquimod se váže na toll like receptory (TLR), a to na sedmý podtyp tohoto receptoru (TLR-7) na imunitních buňkách kůže. Po vazbě imiquimodu na TLR-7 dochází k aktivaci tohoto receptoru s následnou indukci transkripčního faktoru NF-κB a následnou produkcí prozánětlivých cytokinů (IFN-α, IFN-γ, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12), které jsou zodpovědné za komplexní antivirový a antitumorózní účinek. Krém s obsahem imiquimodu se aplikuje 3x týdně po dobu 4 týdnů. Po ukončení léčby následuje měsíční pauza, po které se vyhodnotí výsledný efekt terapie. V případě, že nedošlo k úplnému vymizení projevu AK, se léčba ještě jednou opakuje. Maximálně jsou povoleny dva cykly terapie, každý po dobu čtyř týdnů s měsíční pauzou mezi cykly. Účinek imiquimodu v léčbě AK byl opakovaně potvrzen experimentálními i klinickými studiemi. Stockflethova studie uvádí úplné nebo částečné vymizení projevů AK u 64,5% pacientů po první cyklu terapie a u 85,4% pacientů po druhém cyklu terapie. 2/3 pacientů

dosáhne kompletního vyhojení již po prvním cyklu léčby imiquimodem. Nejčastějším nežádoucím účinkem terapie imiquimodem jsou lokální iritační reakce, jejichž závažnost přímo koreluje s vymizením projevu AK, resp. čím výraznější je lokální iritační reakce, tím lepší je výsledný efekt léčby. Klinické vymizení projevů AK koreluje s jeho histologickým vymizením (5, 8, 9).

Zajímavá zjištění přineslo srovnání třech nejčastěji používaných postupů v léčbě AK: kryoterapie, 5-fluorouracilu a imiquimodu (9, 10, 11). Pacienti s histologicky verifikovanými AK byli léčeni uvedenými modalitami a sledováni 12 měsíců od ukončení terapie. Klinické/histologické vymizení projevů AK bylo u imiquimodu 85/73 %, u 5-fluorouracilu 96/67 % a u kryoterapie 68/32 %. Riziko recidivy po 12 měsících od ukončení terapie bylo u imiquimodu 27 %, u 5-fluorouracilu 46 % a u kryoterapie 72 %.

Fotoprotekce je nedílnou součástí terapie a prevence vzniku AK. Aplikujeme lokálně širokospektrá externa s filtry v UVB a UVA oblasti UV záření (sunscreeny). Sunscreeny redukují množství UV zářením indukovaných mutací p53 a snižují imunosupresivní účinky UV záření. Denní používání sunscreenů snižuje tvorbu nových AK

a zvyšuje množství remisí již existujících projevů AK v porovnání s vehikulem (2).

Závěr

Imiquimod je moderním přípravkem v léčbě AK působícím selektivně na mutované buňky aktivací normální imunitní reakce. Vykazuje vyšší dlouhodobou účinnost než kryoterapie nebo 5-fluorouracil. Je vhodný k léčbě mnohočetných AK, zejména v obličeji a na vertexu pleši. Velmi důležitou vlastností imiquimodu je skutečnost, že eliminuje rovněž subklinické, okem nedetekovatelné, léze a má vynikající kosmetický efekt. Proto je imiquimod doporučován jako lék první volby v léčbě AK, kterou si pacient aplikuje sám doma, tzv. domácí léčba AK.

Literatura

1. Borecká D. Súčasně možnosti léčby aktinických keratóz. *Derma* 2008; 2: 32–33.
2. Pizinger K. Kožní maligní epitelové nádory. Referátorový výběr z dermatovenerologie 2007; 1(speciál): 18–23.
3. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis – an update. *Br J Dermatol* 2007; 157(Suppl 2): 18–20.
4. Poláková K. Imiquimod verusus ostatné terapeutické modalities v liečbe aktinických keratóz – výhoda liečby rakovinového poľa. *Derma* 2008; 3: 42–43.

5. Urbanček S. Imiquimod rozšiřuje liečebné spektrum aktinických keratóz. *Derma* 2008; 4: 40–41.

6. Hegyi J. Solárne keratózy. Referátorový výběr z dermatovenerologie 2007; 2: 28–32.

7. Vatve M, Ortonne JP, Birch-Machin MA, Gupta G. Management of field change in actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2007; 157(Suppl 2): 21–24.

8. Schön MP, Schön M. Imiquimod: mode of action. *Br J Dermatol* 2007; 157(Suppl 2): 8–13.

9. Stockfleth E, Sterry W, Carey-Yard M, Bichel J. Multicentre, open-label study using imiquimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007; 157(Suppl 2): 41–46.

10. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, et al. A randomised study of topical 5% imiquimod cream vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007; 157(Suppl 2): 34–40.

11. Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, et al. Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplantant patients. *Br J Dermatol* 2007; 157(Suppl 2): 25–31.

MUDr. Radek Litvik

Kožní oddělení FN Ostrava

Tř. 17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava-Poruba
radek.litvik@fnspo.cz
