

Aktuální postavení 5-fluorouracilu v léčbě aktinické keratózy

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Aktinická keratóza je nejčastější kožní prekanceróza vznikající na kůži poškozené chronickým vystavením ultrafialovému záření, odsud synonymum „solární keratóza“. Spektrum možností léčby je poměrně strohé, avšak vedle chirurgického řešení a kryoterapie zahrnuje topickou farmakoterapii. Článek shrnuje základní postřehy stran možností léčby a zaměřuje se především na přínos 5-fluorouracilu v 5% i inovativní 4% formě krému.

Klíčová slova: aktinická keratóza, farmakoterapie, léčba, 5-fluorouracil, karcinom, snášenlivost.

Current Role of 5-fluorouracil in the Treatment of Actinic Keratosis

Actinic keratosis is the most common skin precancerosis that occurs on skin damaged by chronic exposure to ultraviolet radiation, hence the synonym „solar keratosis“. The range of treatment options is relatively strict, but in addition to surgery and cryotherapy, it includes topical pharmacotherapy. The article summarizes the basic observations of the treatment options and focuses mainly on the benefits of 5-fluorouracil in 5% and the innovative 4% form of the cream.

Key words: actinic keratosis, pharmacotherapy, treatment, 5-fluorouracil, cancer, tolerability.

Úvod

Aktinická keratóza (AK; také známá jako solární keratóza) je patologický proces postihující kůži vzniklý jako důsledek proliferace atypických epidermálních keratinocytů. AK představuje časnou lézi na kontinuu rozvoje spinocelulárního karcinomu (SCC), do kterého i příležitostně progreduje (1). Obvykle se projevuje erytematózními a šupinatými lézemi, makulami nebo papulami; léze jsou nejčastěji detekovány u dospělých se světlou kůží. Za hlavní rizikový faktor vzniku lézí je považováno chronické vystavení slunci, což koreluje s obvyklou lokalizací v místech hlavy, obličeje, laterálního krku a distálních horních nebo dolních končetin (1, 2).

Aktinická keratóza by v kontextu výše uvedeného měla být léčena odpovídajícím způsobem a sledována tak, aby se zabránilo rozvoji karcinomu. Přestože se kryoterapie běžně po-

užívá k léčbě jednotlivých lézí, obvykle neřeší aktinicky poškozené oblasti přilehlé klinicky zřejmým lézím. Většina topických přístupů vyžaduje dlouhodobé používání a způsobuje zánětlivou odpověď, která více či méně limituje snášenlivost a adherenci.

Vzhledem k mnoha účinným možnostem léčby aktinické keratózy (AK) je výběr terapie ovlivněn faktory, jako jsou počet a distribuce lézí, charakteristika lézí, preference pacienta pro způsob léčby (např. léčba v ordinaci versus domácí léčba, délka trvání terapie), tolerance pacienta k vedlejším účinkům (např. bolest, zánět, hypo- či hyperpigmentace, zjizvení), dostupnost a cena léčby.

Základní možnosti léčby

V souladu s mezinárodními doporučeními terapeutickými postupy jsou kryoterapie a chirurgické intervence (např. tangenciální

excize nebo kyretáž následovaná elektrodesekací nebo kryoterapií) přístupy primárně využívané pro izolované léze. Kryoterapie je rychlá, levná a nevyžaduje lokální anestezii. Chirurgické intervence jsou spíše vyhrazeny pro hypertrofické nebo hyperkeratotické léze a léze s nejistou diagnózou (3–6).

Naopak plošné terapie jsou indikovány především k léčbě mnohočetných lézí (6, 7). Zahrnují topické přípravky (např. topický 5-fluorouracil, imichimod, ingenol mebutát aj.), fotodynamickou terapii nebo ablaci s dermabrazí, chemickým peelingem a laserovým resurfacingem (7, 8). Topické terapie mají mnoho výhod (neinvasivní, účinné i proti subklinickým lézím, aplikovatelné přímo pacientem). Nicméně problematická zde nezdědka bývá nižší adherence při déletrvajících léčbách nebo u nemocných s vysokou frekvencí lokálních kožních reakcí (např. podráždění kůže, eroze, ulcerace).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Jiri.Sлива@lf3.cuni.cz
Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha
Ruská 87, 100 00 Praha 10

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2022;16(3):167-170

Článek přijat redakcí: 23. 8. 2022

Článek přijat k publikaci: 11. 10. 2022

5-fluorouracil v první linii léčby

5-fluorouracil (5-FU) patří do skupiny antimetabolitů a pyrimidinových analogů. Patentován byl již v roce 1956 a v lékařství se začal používat o šest let později (9). Působí jako účinný inhibitor thymidylátsyntetázy, tedy klíčového enzymu při syntéze DNA. Důsledkem je zástava buněčné proliferace a buněčná smrt. Při topické aplikaci na léze aktinické keratózy ve formě krému navozuje zánět a nekrózu lézí. Zánětlivá reakce typicky ustoupí přibližně dva týdny po vysazení léčby. Obvykle tak trvá čtyři až šest týdnů (z toho dva až čtyři týdny aktivní léčba), než kůže lokálně reaguje erytémem, tvorbou puchýřů, nekrózou s erozí a reepitelizací. Vždy je proto nezbytná odpovídající edukace nemocného stran očekávaného průběhu léčby, respektive stran evoluce podoby léčených ložisek.

5-FU jako 5% krém se aplikuje 1× nebo 2× denně po dobu dvou až čtyř týdnů, dokud nedojde k povrchové erozi. Ke zlepšení adherence nemocného někteří autoři doporučují jeho kombinaci s topickým kortikosteroidem. K léčbě obličejových lézí lze také použít 0,5% 5-FU aplikovaný 1× denně po dobu až čtyř týdnů (10). Léčebné cykly trvající jeden, dva a čtyři týdny, prokázaly lepší vymizení AK než placebo, přičemž největší přínos prokázal čtyřtýdenní cyklus (11).

Metaanalýza zahrnující celkem 32 randomizovaných studií hodnotila relativní účinnost kyseliny aminolevulové (ALA)-PDT, methylaminolevulinátu (MAL)-PDT, imichimodu, kryoterapie, 0,5% a 5% topického 5-FU, topického diklofenaku a ingenol mebutátu u nemocných s aktinickou keratózou (10). Topický 5-FU v 5% koncentraci zde byl shledán jako nejúčinnější léčba, následovaná jeho topickým podáním v desetinné koncentraci, tj. 0,5%, ALA-PDT, imichimodem, ingenol mebutátem, MAL-PDT, kryoterapií, diklofenakem a placebem (12).

Autoři poměrně nedávno publikované 12měsíční multicentrické randomizované klinické studie pak porovnávali účinnost 5% fluorouracilového krému (2× denně po dobu čtyř týdnů), 5% imichimodového krému (1× denně, 3× týdně po dobu čtyř týdnů), MAL-PDT a 0,015% ingenol mebutátu gelu (1× denně po tři po sobě jdoucí dny) u 624 pacientů s AK lézí jakéhokoli stupně (13). V modifikované analýze

„intent-to-treat“ zahrnující 602 pacienty byla kumulativní pravděpodobnost úspěchu léčby (tj. $\geq 75\%$ snížení počtu AK počítaných při zahájení studie) pro 5-FU 74,7% (95% CI 66,8–81,0). U imichimodu, MAL-PDT a ingenol mebutátu měla pravděpodobnost hodnotu 53,9% (95% CI 45,4–61,6), 37,7% (95% CI 30,0–45,3) a 28,9% (95% CI 21,8–36,3) (Obr. 1). Četnost nežádoucích účinků, včetně erytému, edému, erozí, puchýřů, strupů, krust a bolesti, byla podobná ve všech léčebných skupinách (13).

Procento pacientů adherujících k léčbě bylo nejvyšší ve skupině ingenol mebutátu, a sice 98,7%, následované MAL-PDT (96,8%), 5-FU (88,7%) a imichimodem (88,2%). Dvanáct měsíců po léčebné kúře však významně více pacientů s 5-FU odpovědělo, že jsou ochotni podstoupit v případě potřeby přeléčení (86,2%) a doporučili by stejnou léčbu (93,1%) ve srovnání s pacienty léčenými imichimodem (75,0% a 81,0%), MAL-PDT (60,4% a 70,3%) a ingenol mebutátem (75,7% a 84,7%). Tomuto pozorování odpovídal i největší podíl zlepšení v ukazateli sledované kvality života vyjádřeném nejvýraznějším poklesem skóre Skindex-29 oproti výchozí hodnotě. Střední pokles byl -4,31 pro 5-FU, -3,88 pro imichimod, -2,59 pro MAL-PDT a -3,45 ingenol mebutát. Stran kosmetického nálezu 12 měsíců po aplikované kúře byl vynikající výsledek konstatován v tomtéž pořadí u 90,3%, 89,7%, 96,6% a 95,1% nemocných. Podíl pacientů s erytémem podle hodnocení zkoušejícího byl ve srovnání s jinými druhy léčby nejnižší u pacientů léčených 5-FU. Změna pigmentace

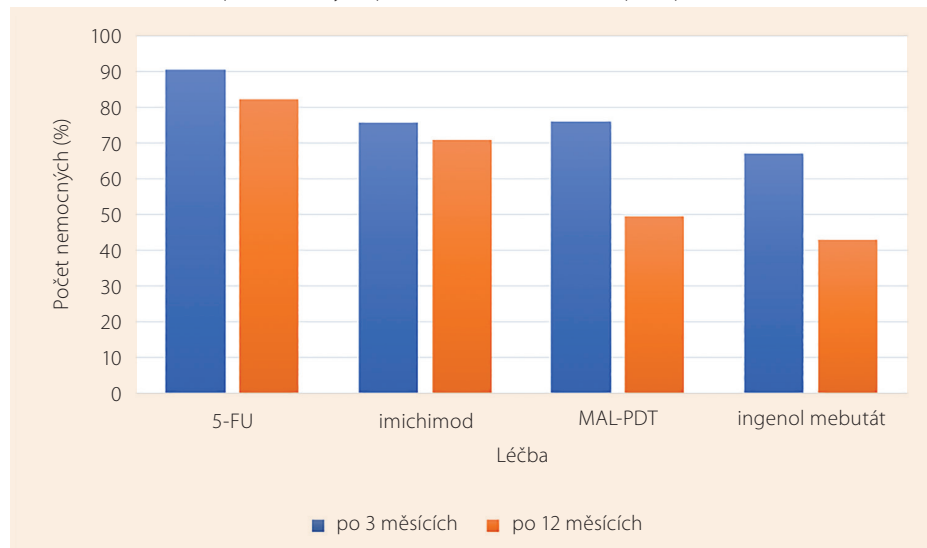
pak byla nejčastěji pozorována po léčbě imichimodem (13). Farmakoeconomická analýza vycházející z dat této studie následně ukázala, že lokální léčba 5% 5-FU byla oproti ostatní léčbě výrazně nákladově neefektivnější (14).

Nejnoveji je účinnost různých farmakoterapeutických přístupů v léčbě AK zhodnocena v loňské metaanalýze francouzských autorů Ezzedine a kol. Analýzou celkem 75 klinických studií dospěli k závěru, že formulace s obsahem 5-FU byly nejúčinnějšími zkoumanými intervencemi, a to při komparaci s diklofenakem, imichimodem, ingenol mebutátem, kyselinou 5-aminolevulovou či metylaminolevulinátem v kombinaci s fotodynamickou léčbou. Kromě toho autoři metaanalýzy uvádějí, že recentně schválený 5-FU v nižší koncentraci, tedy 4%, vykazoval srovnatelný profil účinnosti jako 5-FU 5%, avšak za příznivějšího bezpečnostního profilu (15).

Terapeutický přínos topicky aplikovaného 5-FU ve formě 4% krému aplikovaného 1× denně byl přitom primárně potvrzen ve 4týdenní multicentrické dvojité zaslepené klinické studii čítající 841 nemocných s AK, jejímž cílem bylo prokázat non-inferioritu oproti 5% formě s aplikací 2× denně. Primárně hodnoceno bylo dosažení 100% a 75% vymizení klinicky zřejmých lézí (16).

Při volbě nižší koncentrace bylo 100% clearance dosaženo u 80% a 75% clearance u 100% nemocných, zatímco při léčbě 5% 5-FU šlo o 75% a 95%, tj. byla zde prokázána non-inferiorita méně intenzivní léčby. Při léčbě 5-FU v nižší koncentraci bylo zazna-

Obr. 1. Pozorovaná úspěšnost léčby AK při volbě různé farmakoterapie (upraveno dle Jansen et al. (13))



INZERCE

menáno 65 nežádoucích příhod (vs. 71 při 5% 5-FU) a výrazně méně časté podráždění kůže v místě aplikace (30 % vs. 60 %). Vedle lepší snášenlivosti autoři této studie dokonce prokazují překonání non-inferiority nižší koncentrace 5-FU u nemocných s těžší formou AK (16).

Závěr

Aktinická keratóza je v populaci poměrně vysoce prevalentní onemocnění kůže s možnou progresí do zhoubného nádoru. Vedle kryoterapie či chirurgického řešení jsou k dispozici topicky aplikované přípravky. V kontextu výše uvedeného je patrná robustnost důka-

zů stran možného využití krémů s obsahem 5-fluorouracilu, který je ostatně mnohými autoři a doporučenými postupy doporučován jako léčba první linie. V současnosti se jako vysoce efektivní, a zároveň s příznivým bezpečnostním profilem, ukazuje být jeho formulace ve 4% krému při aplikaci 1× denně po dobu čtyř týdnů.

LITERATURA

1. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF et al. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer*. 2009;115(11):2523-2530.
2. Madani S, Marwaha S, Dusendang JR, et al. Ten-Year Follow-up of Persons With Sun-Damaged Skin Associated With Subsequent Development of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2021;157(5):559-565.
3. Heppt MV, Leiter U, Steeb T, et al. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma – short version, part 1: diagnosis, interventions for actinic keratoses, care structures and quality-of-care indicators. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(3):275-294.
4. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Gilaberte Y, et al. Management Pearls on the Treatment of Actinic Keratoses and Field Cancerization. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(5):903-915.
5. Dirschka T, Gupta G, Micali G, et al. Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(5):431-442.
6. Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):e209-e233.
7. Figueras Nart I, Cerio R, Dirschka T, et al. Defining the actinic keratosis field: a literature review and discussion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(4):544-563.
8. Ceilley RJ, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1 Suppl 1):S28-38.
9. Dushinsky R, Plevin E, Heidelberger C. The synthesis of 5-fluoropyrimidines. *J Am Chem Soc*. 1957;79:4559-4560.
10. Levy S, Furst K, Chern W. A pharmacokinetic evaluation of 0.5% and 5% fluorouracil topical cream in patients with actinic keratosis. *Clin Ther*. 2001;23(6):908-920.
11. Weiss J, Menter A, Hevia O, et al. Effective treatment of actinic keratosis with 0.5% fluorouracil cream for 1, 2, or 4 weeks. *Cutis*. 2002;70(2 Suppl):22-29.
12. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):250-259.
13. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, et al. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*. 2019;380(10):935-946.
14. Jansen MHE, Kessels JPHM, Merks I, et al. A trial-based cost-effectiveness analysis of topical 5-fluorouracil vs. imiquimod vs. ingenol mebutate vs. methyl aminolaevulinate conventional photodynamic therapy for the treatment of actinic keratosis in the head and neck area performed in the Netherlands. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):738-744.
15. Ezzedine K, Painchault C, Brignone M. Systematic Literature Review and Network Meta-analysis of the Efficacy and Acceptability of Interventions in Actinic Keratoses. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(1):adv00358.
16. Dohil MA. Efficacy, Safety, and Tolerability of 4% 5-Fluorouracil Cream in a Novel Patented Aqueous Cream Containing Peanut Oil Once Daily Compared With 5% 5-Fluorouracil Cream Twice Daily: Meeting the Challenge in the Treatment of Actinic Keratosis. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(10):1218-1224.