Účinky topického imunomodulátoru (imiquimodu) v liečbe aktinickej keratózy

MUDr. Katarína Poláková, PhD.
Onkologický Ústav Svätej Alžbety, Preventívne centrum, dermatovenerologická ambulancia, Bratislava

Aktinická keratóza (AK) je dysplastická lézia, ktorá je indukovaná ultrafialovým žiarením, vyvíja sa prevažne u pacientov so svetlou pokožkou. V súčasnosti je považovaná mnohými autormi za skvamocelulárny karcinóm (SCC) in situ s potenciálom progredovať do invazívneho SCC. Incidencia vývoja aktinických keratóz stúpa u kaukazskej rasy s vekom, blízkosťou k rovníku a zamestnaním vonku. V liečbe existuje množstvo ablatívnych i neablatívnych terapeutických modalít. Významnou neablatívnou liečebnou možnosťou sa v posledných rokoch javí imikvimód – agonista „toll- like" receptorov, ktorý je účinným, bezpečným a pacientom akceptovaným vonkajším liečivom na aktinické keratózy.

Kľúčové slová: aktinická keratóza, liečba, lokálny imunomodulátor, imikvimód.

Effect of topical immune response modifier (imiquimod) in the treatment of actinic keratosis

Actinic keratosis (AK) is a dysplastic UV light-induced lesion, which develops mostly in fair-skinned patients. Currently considered by many authors as a squamous cell carcinoma (SCC) in situ, and has the potential to progress to invasive SCC. The incidence of actinic keratosis in caucasians increases with age, proximity to the equator and outdoor occupation. In the treatment, nummerous ablative and non ablative therapeutic approaches exist. Imiquimod –agonist of toll-like receptors is an effective, safe and acceptable for patient, is considered to be a significant non ablative external therapeutic approach for AK in the recent years.

Key words: actinic keratosis, treatment, local immune-response modiffier, imiquimod.

Dermatol. prax, 2009, 3(4): 148–150

Úvod

Nemelanómová rakovina kože (Non Melanoma Skin Cancer – NMSC) dlhodobo pribúda na celom svete, je najčastejšou rakovinou bielochov. Presun zo starších do stále mladších vekových kategórií nás núti venovať pozornosť tejto skupine ochorení. S rozvojom nových neinvazívnych techník v diagnostike NMSC sa očakáva aj vývoj neinvazívnych liečebných modalít u tejto skupiny ochorení.

Epidemiológia

Incidencia aktinických keratóz stúpa u bielej populácie v súvislosti s vekom, za rizikové faktory sú považované: kumulatívna dávka ultrafialového žiarenia (UV), opakované spálenie kože najmä v detstve, zemepisná šírka i dĺžka, životný štýl (rekreačné aktivity, opaľovanie), mužské pohlavie, svetlý fototyp (fototyp I. a II.), solárne lentigá, aktinická elastóza, imunologický stav (u orgánovo transplantovaných stúpa riziko vývoja AK 100-násobne), HPV infekcie (Human Papiloma Virus).

Austrália má najvyšší výskyt kožnej rakoviny na svete. V austrálskej populácii nad 40 rokov sa nájdu aktinické keratózy u 40–50 % (1).

Epidemiologické údaje hovoria až o osemnásobnom zvýšení počtu aktinických keratóz v populácii. Je to pravdepodobne dôsledok globálneho predlžovania veku, zmeny životného štýlu, predlžovania chronickej kumulatívnej expozície UV žiareniu. V USA prestavujú AK druhý najčastejší dôvod návštevy dermatológa (2).

Charakteristika ochorenia a jeho štádiá

Aktinická keratóza je ***proliferácia cytologicky atypických keratinocytov***. Histologicky ide o zhluk geneticky poškodených keratinocytov lokalizovaných v epiderme, ktorých morfológia je identická s morfologickými zmenami spinocelulárneho karcinómu.

Iradiácia priamo poškodzuje DNA keratinocytu a nepriamo suprimuje imunologický dohľad (numerická redukcia Langerhansových buniek, supresia tumor supresorových génov, napr. p53). Fotokarcinogenéza pokračuje expanziou mutovaných klonov buniek charakterizovaných hyperproliferáciou a stratou apoptózy. Mutované klony sa vytvárajú zväčša na viacerých miestach, čo vysvetľuje viacpočetnosť AK/SCC. Tento fenomén sa nazýva kancerizácia polí (2). V súčasnosti je AK mnohými autormi považovaná za včasný in situ skvamocelulárny karcinóm. ***Delí sa na 3 stupne*** v závislosti na množstve atypických keratinocytov v epiderme:

- I. stupeň (nízky) je charakterizovaný ložiskovitými atypiami v dolnej tretine epidermis;
- II. stupeň (intermediárny) je charakterizovaný ložiskovými atypiami v dolných dvoch tretinách epidermy;
- III. stupeň (vysoký) je charakterizovaný difúznou proliferáciou atypických keratinocytov v celej hrúbke epidermis.

Klinický obraz

Typické klinické prejavy nájdeme na miestach exponovaných UV žiareniu, veľmi často sú prítomné mnohopočetné lézie, neraz sa v rovnakom čase zistia subklinické, voľným okom ešte neviditeľné lézie, plne rozvinuté typické aktinické keratózy, či invazívne skvamocelulárne karcinómy. Riziko progresie aktinickej keratózy do invazívneho SCC narastá s počtom prítomných AK.

Aktinické keratózy sú ***olupujúce sa, často až hyperkeratotické makuly, resp. ploché papuly farby kože***, niekedy ružovkasté, ružovofialové,

Obrázok 1. Početné aktinické keratózy na čele.



hnedočervené, hnedožlté. Vzhľadom na drsný povrch sa niekedy diagnostikujú lepšie palpačne ako vizuálne (obrázok 1).

Hyperkeratotický variant AK sa nazýva ***cornu cutaneum***, často ho nájdeme na tvári, alebo na ušnici. Na pere má podobu ***aktinickej cheilitídy***, ktorá je charakterizovaná suchosťou a olupovaním pery, neraz je sprevádzaná tvorbou fisúr a leukoplakiou.

Pravdepodobnosť objavenia sa SCC v teréne aktinickej cheilitídy je na dolnej pere 89 %, na hornej pere 3 %, v ústnych kútikoch 8 %. Bukálne leukoplakie sú v 96 % benígne. Leukoplakie na spodine ústnej dutiny zostávajú približne v 1/3 benígne, 1/3 tvorí carcinoma in situ a 1/3 sú invazívne SCC (3).

Liečba

Vo svojom vývoji môžu AK spontánne regredovať, čo je pomerne zriedkavý jav, inokedy zostávajú stabilné bez výraznejšej premeny, alebo progredujú do invazívneho SCC. Keďže SCC má potenciál metastázovať či zapríčiniť úmrtie a nie sme schopní odhadnúť, kedy a ktorá AK bude progredovať do invazívneho karcinómu, je potrebné všetky AK liečiť. Zmyslom a cieľom liečby je nielen liečiť viditeľné lézie, ale aj kozmeticky zlepšiť vzhľad pacienta, liečiť subklinické lézie v slnkom poškodených partiách kože, redukovať pravdepodobnosť vzniku nových AK, ako aj preventívne zamedziť premene AK na SCC.

Faktory, ktoré ovplyvňujú naše rozhodovanie ako liečiť aktinické keratózy, závisia od typu, lokalizácie i rozsahu lézií. Nemenej dôležitá je aj zručnosť a skúsenosť terapeuta v jednotlivých liečebných modalitách. Treba zohľadniť bezpečnosť i vedľajšie účinky, či dostupnosť tej ktorej techniky. Nezanedbateľná je aj cena, efekt a úspešnosť predchádzajúcej terapie, preferencia a akceptácia jednotlivých možností pacientom, jeho vek, prípadná komorbidita, duševné zdravie, anamnéza prekonanej rakoviny kože, rizikové faktory (hlavne imunosupresia).

Mnohé liečebné postupy sa hodia len pre solitárne, či málo početné lézie, nie všetky liečia rakovinové pole.

Solitárne, alebo málopočetné AK možno liečiť kryoterapiou, chirurgickou excíziou, laserom, dermabráziou, kyretážou + elektrodesikáciou.

Kritériá pre liečbu poľa spĺňajú len niektoré liečivá: 5-fluorouracil (5-FU), 3 % diclofenac v gélovej forme s kyselinou hyalurónovou, fotodynamická liečba (PDT), chemický píling, 5 % imikvimód v kréme.

Terapia 5 % imikvimódom

5 % imikvimód je lokálny imunomodulátor, liečivo sa u nás už dlhšie úspešne používa ***na liečbu povrchového bazocelulárneho karcinómu, genitálnych bradavíc*** – (v tejto indikácii bez úhrady zdravotnými poisťovňami) a v druhej polovici roka 2008 sa použitie rozšírilo aj na ***aktinické keratózy***.

Princípom liečby je lokálna stimulácia vrodenej aj bunkami sprostredkovanej imunity.

5 % imikvimód v kréme vykazuje agonistickú aktivitu cez „toll-like receptory" (TLR) 7 a 8 dendritických buniek epidermy a dermy. Postupne sa aktivuje „nuclear factor" (NF-kappa B). Výsledkom je indukcia prozápalových cytokínov, chemokínov a iných mediátorov, čo vedie k aktivácii antigén prezentujúcich buniek (APC) a iných komponentov vrodenej imunity. Narastá T-heplerová (Th1) antitumorózna bunková odpoveď. Zdá sa, že imikvimód nezávisle od TLR interferuje s adenozín-receptorovou signálnou cestou a spôsobuje na receptore nezávislú redukciu aktivity adenylcyklázy. Tento nový mechanizmus môže posilňovať prozápalovú aktivitu liečiva cestou supresie negatívnych spätno-väzbových mechanizmov. Imikvimód indukuje apoptózu tumoróznych buniek. Proapoptotický účinok imikvimódu zapája kaspázovú aktiváciu a zdá sa byť závislý od proteínov B-bunkového lymfómu (Bcl-2). Účinkuje na viacerých úrovniach, čo synergicky podčiarkuje masívnu antitumorovú účinnosť liečiva (4).

Výhodou je ***vynikajúci kozmetický efekt, jednoduché domáce ošetrovanie*** v režime: aplikácia účinného krému 3× týždenne na noc počas 4 týždňov. Po ukončení liečby nasleduje 4-týždňová pauza, pri nedostatočnom efekte, druhý cyklus liečby rovnako podľa iniciálnej schémy.

Nevýhodou sú ***zápalové zmeny, svrbenie, edém, chrasty, mokvanie***, tieto zmeny sú len ***prechodné*** a znamenajú dobrú odpoveď na liečbu. V snahe minimalizovať tieto vedľajšie prejavy liečby sa v poslednom čase objavili práce, v ktorých sa imikvimód podával na aktinické keratózy v režime 2× týždenne počas 16 týždňov, alebo 1× týždenne počas 24 týždňov. V režime 1× týždenne/24 týždňov sa vedľajšie kožné reakcie minimalizovali, resp. boli neprítomné (5) (obrázky 2, 3).

Imikvimód bol prvý agonista TLR, schválený pre liečbu anogenitálnych bradavíc, aktinickej keratózy a povrchového bazaliómu u ľudí. Mnohí ďalší agonisty TLR (4, 7, 8, 9) sa prejavili tiež ako účinní v liečbe infekcií i rakoviny a použili sa aj ako adjuvancia pri vakcinácii. V budúcnosti sa ich používanie pravdepodobne zvýši pre ich bezpečnosť a účinnosť (6).

Obrázok 2. Prechodný erytém a výrazné chrasty po 4týždňovej aplikácii imiquimodu na AK, na čele.



Obrázok 3. Vymiznutie erytému, chrást aj samotných AK, hojenie bez jazvy, výborný kozmetický efekt, na čele u toho istého pacienta 4 týždne po vysadení imiquimodu.



Výsledky klinických štúdií

Účinnosť a bezpečnosť imikvimódu dokumentuje randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia u imunokompromitovaných pacientov (pacientov po transplantácii obličiek, srdca a pečene). V imikvimódovom ramene sa dosiahlo 62,1 % kompletné vyliečenie voči ramenu s vehikulom, 0 %. Klinické vyliečenie sa potvrdilo vo všetkých prípadoch aj histologicky. Autori (7) považujú imikvimód za bezpečnú alternatívu v liečbe mnohopočetných AK u pacientov po orgánovej transplantácii.

Randomizovaná štúdia porovnávajúca účinnosť 5 % imikvimódu voči 5-FU a kryoterapii u imunokompetentných pacientov s AK potvrdila histologické vyliečenie u 32 % pacientov ošetrovaných kryoterapiou, 67 % vyliečenie pre 5-FU a 73 % pre imikvimód. V skupine pacientov liečených imikvimódom sa dosiahlo najdlhšie pretrvávajúce vyliečenie i najlepší kozmetický efekt (8).

Záver

Imikvimód sa javí ako ***moderné liečivo na liečbu AK***, selektívne napáda len mutované bunky, aktiváciou vrodenej i získanej imunity. Lieči i subklinické lézie, ktoré sa neraz paralelne

vyskytujú s už viditeľnými prejavmi. Len liečba rakovinového poľa dokáže výrazne znížiť riziko vývoja nových lézií a oddialiť progresiu ochorenia.

Literatúra

1. Huber JR, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis – an update. B J Dermatol 2007; 157: 18–20.

2. Urbanček S. Imikvimod rozširuje liečebné spektrum aktinických keratóz. Derma 2008; VIII.(4): 40–41.

3. Zide MF. Actinic Keratosis: From the Skin to the Lip. J Oral Maxillofac Surg 2008; 66: 1162–1176.

4. Schon MP, Schon M. Imiquimod: mode of action. B J Dermatol 2007; 157: 8–13.

5. Zeichner JA, et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized pilot study of imiquimod 5% cream applied once per week for 6 months for the treatment of actinic keratoses. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 59–62.

6. Meyer T, Stockfleth E. Clinical investigations of Toll-like receptor agonists. Expert Opin Investig Drugs 2008; 17: 1051–1065.

7. Ulrich C, a kol. Topical immunomodulation under systemic immunosupression: results of a multicetre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients. B J Dermatol 2007; 157: 25–31.

8. Krawtchenko N, a kol. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. B J Dermatol 2007; 157: 34–40.

MUDr. Katarína Poláková, PhD.
Onkologický Ustav Svätej Alžbety,
Preventívne centrum,
dermatovenerologická ambulancia
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
kpolakov@ousa.sk



PF 2010

Miesto pre nalep. čísla

Lekársky predpis

Zdravotná poisťovňa poistenca 2009

Kód lekára 20030908

AB

Priezvisko a meno: Slovenskí lekári

Tel. číslo: 02/5465 0649

Bydlisko: Slovenská republika

Dg: Vianoce

Nový rok 2010

Rp.

Nevyliečiteľne
šťastné Vianoce
a chronicky
úspešný PF 2010

Hradí

poisťovňa		pacient	
€	c	€	c

Por. číslo predpisu

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

odtlačok pečiatky a podpis lekára

Pripravil: Vydavateľstvo SOLEN, s.r.o.

Dátum: December 2009