Aktinické keratózy a význam fotoprotekce

MUDr. Patrícia Bakšiová

Kožní oddělení nemocnice Teplice

Aktinická keratóza je velmi častý epiteliální tumor, ze kterého se může vyvinout spinocelulární karcinom, proto je považován někdy za spinocelulární karcinom *in situ*. Velká většina aktinických keratóz vzniká u lidí se světlou pletí. K potvrzení diagnózy lze použít dermatoskopii. K terapii se využívají chirurgické a nechirurgické metody. Fotoprotekce představuje důležitou prevenci při vzniku kožních nádorů.

Klíčová slova: aktinická keratóza, kožní prekanceróza, UV záření, fotoprotekce.

Actinic keratosis and the importance of photoprotection

Actinic keratosis is very common epithelial tumor, from which to be developed squamous cell carcinoma, therefore deemed sometimes for squamous cell carcinoma *in situ*. The vast majority of actinic keratoses occurs in people with fair skin. The diagnosis usually the certificate may be used dermatoscopy. Treatments are surgical and non-surgical methods. Photoprotection is an important prevention in the development of skin tumors.

Key words: actinic keratosis, skin precancerosis, UV radiation, photoprotection.

Definice

Aktinická keratóza, syn. solární keratóza, keratosis senilis (popsal Neumann 1869), je velmi častý epiteliální tumor, ze kterého se může vyvinout spinocelulární karcinom, proto je považován některými autory za spinocelulární karcinom *in situ*. Je charakterizován solitárními nebo mnohočetnými keratózami se šupinami barvy kůže, červené nebo hnědé barvy, na místech exponovaných slunečnímu záření u dospělých osob.

Epidemiologie

Velká většina aktinických keratóz vzniká u lidí se světlou kůží (fototyp I. a II.) exponovaných slunečnímu záření. Začíná od středního věku, více jsou pozorovány u mužů (1). Geografická prevalence závisí na množství okolního UV záření, podílí citlivých jedinců v populaci a čase stráveném venku činností a relaxací. Predisponováni jsou lidé, kteří byli po dlouhý čas vystaveni přímému působení slunečního záření, jako jsou

zemědělci, námořníci, horští vůdci a ti, kdo se hodně a rádi slunili. Maximum prevalence bylo zaznamenáno v Queenslandu (Austrálie), kde většina starších lidí má několik aktinických keratóz. V USA se prevalence uvádí v rozpětí 11–26 %, zatímco v Austrálii je výskyt AK u lidí do 70 let 55 % u mužů a 37 % u žen (2). Prevalence aktinické keratózy se v Evropě pohybuje okolo 15 % u mužů a 5 % u žen, ve věku nad 70 let stoupá na 34 % u mužů a 18 % u žen.

Etiopatogeneze

Dlouhodobá expozice slunečnímu záření (zejména UVB) vede ke kumulativnímu poškození keratinocytů. Aktinické keratózy nikdy nevzniknou na normální, nýbrž vždy na degenerativně změněné, světlu chronicky vystavené stařecké kůži. Má se za to, že působením UV záření dochází ke změně genetického materiálu (somatické mutace) epidermálních buněk s následnou přeměnou v atypické (anaplastické) buňky (*carcinoma in situ*) (3).

Klinický obraz

Klinicky se jedná o ohraničenou erytematózní lézi se zhrubělým povrchem a olupováním velikosti většinou do 1 cm, v některých případech větší. Aktinické keratózy bývají spíše mnohočetné než solitární. Nejčastěji lze aktinické keratózy vidět na místech nekrytých oděvem, jako jsou hlava, krk a hřbety rukou, mohou se ale vyskytovat kdekoli na kůži. Klinicky lze rozlišit následující typy aktinických keratóz: erytematózní, hypertrofickou/bowenoidní, atrofickou, pigmentovanou, lichenoidní a cornu cutaneum (4).

Tab. 1. Klinická a patologická klasifikace aktinické keratózy (4, 5)

Klinická klasifikace	Patologická klasifikace
hyperkeratotický typ	hypertrofický typ
atrofický typ	atrofický typ
verukózní typ	akantolytický typ
konfluentní typ	bowenoidní typ
pigmentovaný typ	pigmentovaný typ
lichenoidní typ	lichenoidní typ
AK typu cornu cutaneum	

Diagnóza

Diagnóza obvykle nečiní potíže pro svůj typický klinický obraz, k potvrzení lze použít dermatoskopii. Kožní biopsie a histopatologické vyšetření indikujeme zejména v případech, kdy nelze vyloučit změny v rámci SCC nebo pokud AK neregreduje po terapii. Mezi rizikové znaky léze patří zvýraznění erytému, přítomnost indurace, papul, erozí a krvácení (6).

Dermatoskopický obraz AK

Pro aktinické keratózy jsou typické 4 následující dermatoskopické znaky: erytematózní pseudosíť přerušovaná vystouplými folikulárními ústími, deskvamace na povrchu léze žlutobílé nebo hnědé barvy, přítomnost lineárně probíhajících zvlněných cév a folikulárních ústí (dots) žluté barvy s bílým halo tvaru terče (6). Celkově má aktinická keratóza v dermatoskopu vzhled jahody (fenomén jahody – strawberry pattern).

Histopatologické vyšetření

Podkladem je proliferace atypických (anaplastických) buněk v dolních vrstvách epidermis. Potud se jedná o *carcinoma in situ*. Dle WHO klasifikace nádorových onemocnění kůže (4) rozlišujeme 6 histologických typů AK: hypertrofický, atrofický, bowenoidní, akantolytický, pigmentovaný a lichenoidní typ (tab 1). Poruchou struktury epidermis nastává vždy ukládání hyperkeratotické nebo parakeratotické rohoviny na povrchu akantoticky rozšířené nebo na několik málo buněčných vrstev redukované pokožky. Uspořádání buněk ve *stratum basale a spinosum* je narušené a nepravidelné, vykazují atypie a často dyskeratotické změny. Anaplastické bazální buňky jeví ve svých jádrech zvýšený obsah DNA a jak jadernou, tak i buněčnou polymorfii a četnými mitózami. V horním korii se kromě aktinické elastózy většinou nachází chronický zánětlivý infiltrát, často se spoustou plazmocytů (3).

Léčba

Smyslem a cílem léčby AK 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 rekurence onemocnění s prevencí invazivního přechodu do SCC a metastáz.

Léčebné možnosti AK zahrnují kryoterapii, dermabrazi laserem, chirurgickou excizi, fotody-

namickou terapii (PDT) nebo aplikaci lokálních přípravků s obsahem imiquimodu, chemický peeling, 5-fluorouracil nebo diklofenak.

Kryoterapie

Kryoterapii jako metodu zařazujeme do skupiny fyzikální léčby. Název metody vychází z řečtiny a je složen ze dvou slov *cryo* – chlad a *therapia* – léčba, vystihuje princip metody léčba ochlazením. Asi nejčastěji je používána metoda cílené destrukce tkáně přímou aplikací látky s kryogenním účinkem, jako jsou kapalný dusík nebo sníh oxidu uhličitého (CO₂) ve formě spreje, nebo kontaktní terapie (vatová štětička, kryochirurgický přístroj). Po kryalizaci AK dochází většinou k tvorbě puchýřků a olupování, léze se po odhojení vyhladí. V řadě případů je nutné zákrok zopakovat. Výhodou této metody jsou nízké náklady a dobrá snášenlivost pacientem. Kompletní remise AK se udává v rozmezí 70 až 90 %, recidivy se odhadují mezi 2 až 12 % do jednoho roku od ukončené terapie.

Laserový zákrok

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

Chirurgická excize

Tato metoda je vhodná u AK podezřelých z progresu ve spinocelulární karcinom nebo u projevů s recidivujícím průběhem nereagující na jiné neinvazivní léčebné metody. Výhodou je histologické ověření diagnózy, nevýhodami excize jsou invazivnost a hojení jizvou.

Fotodynamická terapie (PDT)

Principem fotodynamické reakce je systémová nebo lokální absorpce fotosenzibilizátoru, jeho cílená akumulace v neoplastické tkáni a následná aktivace viditelným světlem. Aktivovaný fotosenzibilizátor je za přítomnosti kyslíku schopen generovat volné kyslíkové radikály, které jsou toxické pro nádorové buňky.

Fotosenzibilizátor lokalizovaný v mitochondriích je velmi rychlým iniciátorem apoptózy, kdežto fotosenzibilizátor akumulovaný v lysozomech a plazmatické membráně vede k nekróze tumorózních buněk, pravděpodobně uvolněním lysozomálních enzymů a dalších toxických látek.

Hlavní předností PDT je selektivní likvidace tumoru při zachování okolní zdravé tkáně.

Před aplikací fotosenzibilizátoru je třeba ložisko zbavit všech krust, několik dní před zákrokem. Je možné použít 5% kyselinu salicylovou ve vazelině. Pokud je léze menšího rozsahu, je možné snést krusty kyretou, nemělo by však dojít ke krvácení.

Na připravené ložisko s přesahem 1 cm do okolní nepostižené tkáně nanese fotosenzibilizátor: aminolevulovou kyselinu ve formě gelu či krému připravenou jako magistraliter nebo metylaminolevulovou kyselinu v krému. Vrstva fotosenzibilizátoru by měla být přibližně 0,1 cm. K urychlení penetrace překryjeme okluzivní fólií a následně kryjeme látkou nepropustnou světlu.

Během 3 hodin dojde k přeměně prekurzoru na aktivní fotosenzibilizátor a lézi je možné ozářit. Kontrola pacienta následuje za 14 dnů po zákroku. Pokud se jedná o rozsáhlé postižení, je třeba proceduru opakovat dvakrát až třikrát (7).

Vyhojení projevů AK se udává v 70–78 %.

Imiquimod

Imiquimod je imunomodulační látka, která aktivuje cytokiny spojené s buňkami indukovanou imunitou odpovídní (např. interferon-α, interferon-γ a některé interleukiny) (8).

Vyazuje významné antivirotické a antitumorózní účinky. Tyto účinky imiquimodu nejsou přímé, ale jsou dány stimulací imunitního systému kůže. Krém s obsahem imiquimodu se aplikuje 3× 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. 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 (9, 10, 11). Klinické/histologické vymizení projevů AK bylo u imiquimodu 85/73 %. Riziko recidivy po 12 měsících od ukončení terapie bylo 27 %.

Chemický peeling

V léčbě AK se využívá středně hluboký chemický peeling. Hloubka průniku účinné látky je

do 0,45 mm, zasahuje do horních partií stratum reticulare. Využíváme 35% kyselinu trichloroctovou. Je vhodnou metodou pro konfluentní typ AK na obličeji. Metoda je bolestivá, spojená často s perzistujícím erytémem a podnětlivými posuny pigmentu. Klinické/histologické vymizení projevů AK u kryoterapie je 68/32%, riziko recidivy po 12 měsících od ukončení terapie 72%.

5-fluorouracil

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 (12). Klinické/histologické vymizení projevů AK u 5-fluorouracilu je 96/67%, riziko recidivy po 12 měsících od ukončení terapie 46%.

Diklofenak

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.

Fotoprotekce

Fotoprotekce představuje důležitou prevenci při vzniku kožních nádorů. K nejjednodušším preventivním opatřením patří uplatnění všech zásad fotoprotekce: vyhýbat se přirozenému i umělému UV záření, využívat stínu a krytí oděvem, na nekryté části používat silný fotoprotektivní přípravek.

Zčervenání kůže po vystavení UV záření je způsobeno především UVB spektrem, které zároveň z velké části přispívá ke karcinogennímu

účinku. Škodlivé účinky UVA záření (UVA) však nelze podceňovat a je na ně kladen stále větší důraz. UVB záření (UVB) je přímý karcinogen, je pohlcované DNA a způsobuje její poškození. UVB také zvyšuje vznik volných kyslíkových radikálů, které jsou vysoce reaktivní a mohou poškozovat DNA nepřímo. UVA zasahuje do hlubších vrstev kůže, způsobuje okamžitou pigmentaci a předčasné stárnutí kůže. Nové výzkumy poukázaly na jeho imunosupresivní účinky (13). UVA zvyšuje vznik reaktivních radikálů, které následně poškozují DNA. Obecně se dá konstatovat, že UVB způsobuje okamžité mutace, mutagenní vliv UVA se projevuje v delším časovém horizontu. Kůže má přirozené mechanismy, kterými se chrání před UV zářením. UV záření je absorbováno aminokyselinami ve stratum corneum, melaninem, který zároveň pohlcuje vzniklé volné radikály, dále beta-karotenem a kyselinou urokánovou, která se v kůži hromadí po UV ozáření. Je třeba ovšem upozornit, že beta-karoten nemá fotoprotektivní efekt vůči UVB a jeho protektivní účinek by se neměl přeceňovat.

Fotoprotektivní prostředky k zevnímu použití

Tyto sloučeniny dělíme na dvě skupiny – chemicky a fyzikálně působící fotoprotektiva (sunskríny).

Chemické sunskríny se vlastně chovají jako fotosenzibilizátory, neboť absorbují specifické fotony UV-záření. Jelikož se tato absorpce děje v rohové vrstvě, kde již nejsou přítomny živé buňky, působí tyto prostředky fotoprotektivně. Mají selektivní aktivitu k různým oblastem absorpčního spektra. Tak se dělí na ty, které blokují UVB a/nebo UVA pásmo UV-radiace. Zatímco UVB-sunskríny jsou účinné v celém rozsahu této spektrální oblasti, UVA-fotoprotektiva působí v omezeném

rozsahu jen svých kratších vlnových délek (320 až 360 nm). Ze schopnosti UVA-radiace penetrovat hlouběji do kůže vyplývá skutečnost, že je toto záření zachycováno a absorbováno více chromofory, majícími následně onkogenní a imunogenní vlastnosti. Jejich účinek nastupuje po 15–30 minutách po aplikaci na kůži. Mezi UVB sunskríny patří paraaminobenzoová (4-aminobenzoová) kyselina (PABA) a její estery; cinamáty a salicyláty. Účinně blokují až 90% UV radiace v rozmezí 290–320 nm. Preparáty pro UVA-pásmo představují zejména benzofenony, deriváty kyseliny antranilové a dibenzoylmethany. První dvě jmenované skupiny sloučenin jsou schopny blokovat záření mezi 300–350 nm, kdežto spektrální maximum absorpce dibenzoylmethanů se nachází v užším pásmu 340–350 nm. Jako fyzikální filtry se používají oxid titaničitý, zinečnatý, železitý, uhličitán vápenatý, kaolín a talek (14). Odrážejí UVA i UVB, tudíž mají široké spektrum účinku, jsou vhodné pro každodenní použití i pro citlivou, alergickou nebo atopickou kůži.

Závěr

Závěrem je třeba upozornit, že jedinou možnou prevencí vzniku AK je důsledná fotoprotekce kůže oděvem a používání sunscreenů s vysokým SPF (sun protective faktor), přičemž je nutná i jejich správná aplikace. Je potřeba zdůraznit ochranu všech exponovaných míst včetně obličeje, hlavy, ušních boltců, krku apod. Důležitá je pokrývka hlavy zejména u jedinců s prořídlostí kůže, většinou na podkladě androgenetické alopecie (pleš, „kouty“). Použití sunscreenů s vysokým SPF má význam nejen z preventivního hlediska, ale dokonce i pokud jsou již keratózy na kůži přítomny. Při pravidelné denní aplikaci těchto přípravků na léze může docházet k jejich regresi a snižuje se i riziko vývoje AK ve spinocelulární karcinom.

LITERATURA

- Freeman RG. Carcinogenic effect of solar radiation and prevention measures. *Cancer* 1968; 21: 1114–1120.
- Litvik R, Paciorek M, Vantuchová Y. Příspěvek k léčbě aktinických keratóz. *Dermatol. praxi* 2009; 3(4): 184–187.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologie a venerologie*, Martin: Osveta 2001: 1196.
- James C, Crawford RI, Martinka M, Marks R. Actinic keratosis. In LeBoit P, Burg G, Weedon D, Sarasin A. *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Skin tumours*. Lyon: IARC Press, 2006; p. 30–33.
- Berman B, Bienstock L, Kuritzky L, et al. Actinic keratoses: sequelae and treatments. Recommendations from a consen-

- sus panel. *J. Fam. Pract.* 2006; 55(5): S1–S8.
- Bienová M, Kučerová R, Brychtová S. Aktinická keratóza. *RVD* 2014; 5: 6–7.
- Lekarske listy <http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/fotodynamicka-terapie-v-lecbe-aktinicke-keratozy>.
- Slade HB, Owens ML, Tomai MA, Miller RL. Imiquimod 5% cream. *Exp Opin Invest Drugs* 1998; 7: 437–439.
- Urbanček S. Imiquimod rozšiřuje léčebné spektrum aktinických keratóz. *Derma* 2008; 4: 40–41.
- Schon MP, Schon M. Imiquimod: mode of action. *Br J Dermatol* 2007; 157(Suppl 2): 8–13.
- Stockfleth E, Sterry W, Carey-Yard m, Bichel J. Multicen-

- tre, 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.
- 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.
- World Health Organisation (<http://www.who.int/>).
- Pathak MA, Fitzpatrick TB. Preventive treatment of sunburn dermatoheliosis, and skin cancer with sun protective agents. In: *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. Fitzpatrick TB, et al., Eds., McGraw-Hill (New-York), 1993: 1689–1717.