Imiquimod v terapii aktinických keratóz

doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.

Klinika nemocí kožních a pohlavních Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové

Kazuistika 74letého pacienta s projevy aktinických keratóz na kůži hlavy a v temporálních krajinách, opakovaně léčeného kryoterapií s mírným efektem a přetrvávajícími recidivami. Nasazení imiquimodu v lokální terapii vedlo k výraznému efektu a remisi.

Klíčová slova: aktinické keratózy, lokální terapie, imiquimod.

Imiquimod in management of actinic keratoses

Case report of 74 years old patient with actinic keratoses on head and temporal region skin. Patient has repeatedly been treated with the use of cryotherapy resulting in mild efficacy and persistent recurrences. Topical imiquimod treatment approach resulted in significant efficacy and remission.

Key words: actinic keratoses, topical treatment, imiquimod.

Úvod

Aktinické keratózy jsou charakterizovány jako ohraničená načervenalá šupící se ložiska s výskytem obvykle ve středním a vyšším věku. Na jejich vzniku se podílí kumulativní účinek opakované expozice UV záření. Vlastní kožní změny vznikají po oslabení reparačních mechanismů buněčných změn navozených fotoexpozicí UV. Tato nozologická jednotka je považována za prekancerózu. U 10–15 % pacientů je popisován možný vývoj spinocelulárního karcinomu kůže. Keratotická proliferace je dána cytologicky atypickými keratinocyty v epidermo-dermální junkční zóně. Morfologické změny těchto geneticky poškozených keratinocytů jsou identické s morfologickými změnami u spinocelulárního karcinomu. Dle rozsahu invaze atypických buněk do epidermis je rozdělujeme do 3 tříd (keratinocytická, intraepidermální neoplazie, KIN 1–3) (2):

- 1. stupeň – s přítomností atypických buněk v dolní třetině epidermis
- 2. stupeň – atypické buňky v dolních dvou třetinách
- 3. stupeň – atypické keratinocyty prostupují celou tloušťkou epidermis

Výskyt aktinických keratóz se zvyšuje s věkem (kumulativní účinek UV a imunosuprese v závislosti na věku). Věk postižených je udáván většinou mezi 40–70 lety života. Postižení mužů je udáváno u 15–34 %, zatímco u žen 6–18 %. Keratózy vznikají na degenerativně změněné, světlu chronicky exponované kůži. Právě UV záření je příčinou somatických mutací epidermálních buněk s přeměnou v atypické buňky (carcinoma in situ). Prevencí těchto změn je účinná ochrana před expozicí UV již v dětském věku. Jako rizikové faktory jsou uváděny následující důvody:

- Sluneční záření
- Geneticky definované faktory (pozitivní rodinná anamnéza)
- Stav imunitního systému (zejména oslabení imunitního systému, např. u transplantovaných jedinců)
- Strava, kouření
- Věk a pohlaví

V terapii aktinických keratóz se uplatňuje celá řada možností. K invazivním metodám se řadí ošetření ložisek chirurgickými postupy, aplikací kryoterapie či laseru. Možné je i využití fotodyna-

mické terapie (PDT). K nejrozšířenějším způsobům terapie ovšem patří farmakologické metody, aplikované ložiskově i plošně (tzv. „field cancerization“: přítomnost mnohočetných nemelanomových kožních nádorů nebo jejich prekursorů na kůži exponované UV, v počtu 6 a více). K farmakologickým metodám patří i užití imiquimodu. Tato látka je řazena mezi modifikátory imunitní odpovědi (IRM – Immune Response Modifier). Byla vyvinuta v r. 1982 a schválena pro terapeutické využití od konce 90. let 20. století (struktura imiquimodu, obr. 1 (4)).

Obr. 1. Struktura imiquimodu

Lokální aplikace krému s obsahem účinné látky je indikována v léčbě zevních genitálních a perianálních kondylomat, aktinických keratóz v oblasti obličeje a temene hlavy a u malých povrchových bazocelulárních karcinomů. Dostupný preparát je v galenické formě 5% krému (v některých zemích i nižší koncentrace 3,75%). Díky stimulaci sekrece cytokinů dochází k aktivaci mechanismu vrozené i získané imunity a látka tak vykazuje výrazné antivirové, protinádorové a imunoregulační účinky.

Frekvence aplikace a doba trvání terapie se liší a jsou dány indikovanou diagnózou (3). Lék aplikovaný na kůži je ponechán po dobu 8 hodin, poté se odstraní umytím vodou s použitím jemného mýdla. U aktinických keratóz je aplikován 3x týdně po dobu maximálně 8 týdnů. Úplné odhojení aktinických keratóz je dle výsledku randomizovaných kontrolovaných studií možno očekávat přibližně u 50 % pacientů.

Jasnou indikací jsou tedy aktinické keratózy v počtu 4–8 v oblasti kůže či obličeje s přilehlou léčenou plochou o velikosti do 25 cm². Asi u čtvrtiny pacientů byla pozorována recidiva do 1 roku po terapii. Imiquimod je kontraindikován při přecitlivělosti na účinnou složku či na pomocné látky obsažené v krému (methyl- a propylparaben, cetylalkohol, stearylalkohol). Neměl by být podáván těhotným a kojícím ženám a dětem a dospívajícím (absence údajů těchto cílových skupin). Interakce se systémovými přípravky nebyly zkoumány, vzhledem k minimálnímu kožnímu vstřebávání by měly být omezené (4). Zvláštní opatrnosti je třeba dbát u pacientů léčených imunosupresivy.

Popis případu

Imunokompetentní pacient, narozený 1946, evidován na ambulanci Kliniky nemocí kožních a pohlavních od r. 2013 (od 67 let věku). Při prvotním vyšetření anamnesticky 2–3 roky trvající ložisko v oblasti pravé frontální krajiny. Udává aplikaci kryoterapie (tekutý dusík) u spádového kožního lékaře spolu s aplikací Retin A krému. V oblasti levého ramene erytematózní ložisko se šupením, klinicky suspektní bazocelulární karcinom. V této lokalizaci provedena excize s histologickým vyšetřením potvrzujícím klinickou diagnózu. Klinicky dále i dysplastická ložiska na pravé tváři a suspektní bazocelulární karcinom na zádech. Následně léze opakovaně kryalizovány. Excize z ložiska na tváři prokázala dysplastické změny. Pacientovi doporuče-

na důsledná fotoprotekce. V letech 2014–2016 prováděny opakované kryoterapie klinických změn odpovídajících aktinickým keratózám na kůži temene hlavy a tváří. Ve stejném období ale proběhly i chirurgické výkony s odstraněním některých lézí a s histologickým vyšetřením (viz níže). Následně byla pouze přítomnost drobných keratóz a šupin v oblasti fronto-parietální. Počátkem r. 2018 zjištěno infiltrované ložisko na kůži v oblasti parieto-okcipitální vpravo. Pacient byl opět opakovaně ošetřen kryospreji. Lokálně keratolytická agens. V posledních 2 letech vznikaly opakovaně recidivy drobných keratotických ložisek ve frontální krajinně kůže.

Již v roce 2000 byl zjištěn histologicky Bowenův karcinom v ložisku odstraněném z boltce. Dále v roce 2013 exulcerovaný bazaliom v oblasti čela levého ramene. V r. 2016 provedena excize ložiska cca 10 × 5 mm. Histologicky šlo o ložisko solární keratózy s výrazným chronickým zánětlivým infiltrátem ve spodině a s parakeratózou na povrchu. Atypie v epidermis od nejbližšího okraje vzdálena asi 2 mm, v okolní dermis výrazné solární poškození dosahující k okrajům. Diagnostikováno jako solární keratóza bez známek typických pro bazocelulární karcinom. V roce 2019 proveden plasticko-chirurgický výkon v oblasti parieto-okcipitální krajiny hlavy. Histologicky zjištěny struktury invazivního dladicobunečného karcinomu s akantolytickými rysy s hyper- a parakeratózou na povrchu.

Začátkem března 2020 byl do terapie zaveden imiquimod v lokální aplikaci. Pacient seznámen s působením léku a vývojem změn po aplikaci. Krém aplikován na ložiska ve frontální a parietální krajinně dle doporučené indikace na 8 hodin 3x týdně (viz obr. 2 – před terapií; obr. 3 – po 14 dnech terapie; obr. 4 – 14 dnů od ukončení terapie) po dobu 4 týdnů. I přes určité známky mírné iritace po aplikaci, nebyly tyto průvodní jevy důvodem přerušení léčby. Klinicky nejsou v současné době známky infiltrace a keratotických změn.

Diskuze

Hlavním mechanismem účinku imiquimodu je vazba na toll-like receptor 7 a 8 dendritických buněk v kůži (plasmocytoidní dendritické buňky a Langerhansovy buňky). Aktivace nukleárního faktoru NF-κB stimuluje produkci interferonu-α, faktoru nekrotizujícího tumory TNFα a interleukinů IL6, IL12. Díky výše jmenovaným cytokinům

Obr. 2. Pokožka temene hlavy před terapií

Obr. 3. Detail ložiska na temeni hlavy po 2 týdnech terapie

Obr. 4. Detail temene hlavy po 2 týdnech od ukončení aplikace imiquimodu

dochází k aktivaci NK buněk a nepřímo i k aktivaci systému získané imunity s produkcí interferonu γ-Th1 lymfocyty (1, 3). Spouští se tak imunologická kaskáda ústící ve stimulaci specifické i nespecifické imunity (tzv. pleiotropní efekt).

Perkutánní absorpce imiquimodu je minimální a nedochází tak k systémovému ovlivnění imunitního systému. Nežádoucí účinky jsou častěji vázané na místo aplikace léku. Patří k nim svědění, pálení, zarudnutí až otok různého stupně intenzity, někdy dokonce až ulcerace (1, 3). Takovéto reakce lze očekávat zejména v terapii aktinických keratóz a ba-

INZERCE

zocelulárních karcinomů. Při aplikaci většího množství krému, prodloužení doby působení, při zvýšení aplikační frekvence či prodloužení celkové doby léčby lze očekávat místní nežádoucí reakce závažnějšího rozsahu (doporučena pauza v terapii po několik dnů), ale i systémové účinky. Preparát se neaplikuje do blízkosti očí, rtů a nosního vchodu. V případě aplikace na narušenou kůži se zvyšuje riziko systémové absorpce a systémových nežádoucích účinků. Lokální zánětlivé reakce mohou být provázeny či předcházeny celkovými pří-

znaky, které se podobají chřipce. U některých pacientů lze pozorovat trvalé pigmentační změny ve smyslu hypo- i hyperpigmentace.

Závěr

Nasazení imiquimodu v terapii aktinických keratóz vedlo u našeho pacienta k výraznému efektu a navození remise. Pacient sám hodnotí terapii jako velmi úspěšnou. Vedle „klasické“ kryoterapie, která u pacienta nevykázala srovnatelný efekt v odhojení aktinických změn a byla provázena časnými recidivami, je možnost užití

fotodynamické terapie (PDT). Některé změny u našeho pacienta bylo již před nasazením lokální terapie IRM nutné řešit chirurgickými metodami pro rozsah a klinický obraz s podezřením na nádorové změny. Pacient je v současnosti cca 9 týdnů po ukončení terapie, klinicky stále beze změn (při užití kryotechnik již do 10 týdnů po aplikaci se změnami) při současném užití důsledné fotoprotekce. Použití imiquimodu v lokální terapii aktinických keratóz tak oprávněně zaujímá významné místo v rozhodovací strategii léčby těchto změn.

LITERATURA

1. Hanna E, Abadi R, Abbas O. Imiquimod in dermatology: An overview. *Int J Dermatol* 2016; 55(8): 831–844.
2. Kopera D, Kerl H. Visualization and Treatment of Subclinical Actinic Keratoses with Topical Imiquimod 5% Cream: An

- Observational Study. ArticleD 135916. [online] [2014-05-11]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2014/135916>
3. Rozehnalová Z, Hercogová J. Možnosti využití imiquimodu v dermatologii. *Remedia* 2008; 8: 229–232.

4. Rudecká K. Formulace a (trans)dermální podání imiquimodu. Rigorózní práce. Katedra farmaceutické technologie, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové 2017: s. 9–61.