

Aleksandra Lesiak

Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Dermoklinika Centrum Medyczne s.c. M. Kierstan, J. Narbutt, A. Lesiak, Łódź

Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego 2017 – rogowacenie słoneczne

Wstęp

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny wzrost zachorowań na nowotwory skóry, u podłoża których leży ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (*ultraviolet radiation* – UVR). Rogowacenie słoneczne (*actinic keratosis* – AK) jest powszechną chorobą skóry charakteryzującą się występowaniem zmian hiperkeratocytycznych na podłożu skóry uszkodzonej działaniem promieni ultrafioletowych lub skóry starczej, najczęściej u ludzi rasy kaukaskiej. Zmiany rzadko występują pojedynczo, najczęściej obserwuje się kilka do kilkunastu ognisk AK u jednego pacjenta. De Berker i wsp. pod patronatem Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego opracowali nowe wytyczne dotyczące przede wszystkim postępowania terapeutycznego tej częściej w rasie kaukaskiej jednostki chorobowej. W leczeniu AK przed podjęciem decyzji o sposobie postępowania należy uwzględnić okolice zmiany, preferencje pacjenta, współistniejące choroby, wcześniejsze terapie AK, a także doświadczenie kliniczne leczącego oraz koszty leczenia.

Należy pamiętać, że ryzyko AK zależy nie tylko od podłoża genetycznego. Mają na nie wpływ styl życia, dieta, a przede wszystkim ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe. Ważnym elementem wydaje się prawidłowa pielęgnacja skóry poprzez

stosowanie emolientów zawierających mocznik i kwas salicylowy, aczkolwiek brakuje obiektywnych danych z piśmiennictwa (siła rekomendacji B, poziom istotności 2+).

Bez wątpienia najważniejszym elementem postępowania terapeutycznego jest **fotochrona, która ma siłę rekomendacji A, poziom istotności 1+++**. Badanie z randomizacją, kontrolowane placebo wykazało, że krem z filtrem SPF 17 stosowany na twarz 2 razy dziennie przez 7 miesięcy jest bardziej skuteczny niż emolient w zmniejszeniu liczby ognisk AK i zapobieganiu pojawianiu się nowych. Badanie australijskie prowadzone przez 2 lata wśród chorych po przeszczepie narządu wewnętrznego, u których stosowano filtr SPF > 50 raz dziennie, wykazało istotną redukcję liczby ognisk AK i raka kolczystokomórkowego.

W terapii aktywnej ważne jest, aby przed rozpoczęciem leczenia poinformować pacjenta, jak ma aplikować lek, jakie mogą być działania niepożądane, jakich reakcji skórnych może się spodziewać i jak ma sobie z nimi poradzić oraz na jaki obszar skóry go stosować (obszar zagrożony nowotworzeniem – OZN). Koncepcja terapii OZN opiera się na usuwaniu zmian widocznych i wyczuwalnych oraz ognisk subklinicznych w obrębie pola skóry uszkodzonej UVR, która charakteryzuje się dużym prawdopodobieństwem

Tabela 1. Klasyfikacja aktywności rogowacenia słonecznego (stopnie)

Stopień aktywności	
1 – łagodny	różowe lub szare zmiany z niewielkim złuszczeniem lub szorstkie w dotyku
2 – umiarkowany	nasilona hiperkeratoza, łatwa diagnoza
3 – ciężki	zmiany hipertroficzne

stwem rozwoju AK i SCC. W terapii OZN zastosowanie znajdują: 5-fluorouracyl (5-FU), miejscowe modyfikatory odpowiedzi immunologicznej, terapia fotodynamiczna, mebutynian ingenolu, diklofenak oraz retinoidy.

Leczenie farmakologiczne

5-fluorouracyl (siła rekomendacji A, poziom istotności 1++)

5-fluorouracyl jest środkiem chemoterapeutycznym do stosowania miejscowego, który hamuje syntezę DNA oraz zmienia funkcję RNA. Zazwyczaj aplikowany jest w stężeniu 5%, ale jest również dostępny w mniejszych stężeniach, np. 0,5% z 10-procentowym kwasem salicylowym. Leczenie jest efektywne i tanie, jednak jego wadę stanowi długi czas stosowania oraz objawy towarzyszące terapii, takie jak świąd, rumień, ból, owrzodzenia, nadżerki, wtórne infekcje i depigmentacja. Ekspozycja na UVR również nasila te reakcje, dlatego konieczne jest równoczesne stosowanie fotoprotekcji. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zrobić przerwę w aplikacji leku na kilka dni i potem znów wrócić do leczenia. Najczęściej stosuje się lek 2 razy dziennie przez 6 tygodni. Stosowanie przez 6–12 tygodni 0,5% 5-FU z 10-procentowym kwasem salicylowym wykazywało wysoką efektywność i zmniejszenie objawów ubocznych, aczkolwiek konieczne jest prowadzenie dalszych badań kontrolowanych placebo.

Imikwimod: krem o stężeniu 5% i 3,75%

(siła rekomendacji A, poziom istotności 1++)

Imikwimod jest organicznym związkiem chemicznym modulującym odpowiedź immunologiczną przez pobudzenie monocytów i makrofagów. Dostępny jest w postaci kremu w dwóch stężeniach: 5% i 3,75%. W większości prowadzonych do chwili obecnej badań stosowano krem 5%. Najwięcej badaczy stosowało krem 2–3 razy w tygodniu przez 12–16 tygodni. Obecnie wprowadzony jest produkt o stężeniu 3,75%. Mniejsze stężenie zastosowano w celu umożliwienia leczenia większych obszarów skóry

w krótszym czasie. Imikwimod może być stosowany w terapii skojarzonej po kriochirurgii.

Diklofenak żel (siła rekomendacji A, poziom istotności 1+)

Diklofenak jest stosowany jako żel 3% zawieszony w kwasie hialuronowym. Aplikowany jest 2 razy dziennie przez 60–90 dni. Może być stosowany punktowo na zmianę, jak też na OZN. W badaniach klinicznych wykazywał ok. 30-procentową przewagę nad placebo, przedłużenie czasu leczenia do 180 dni poprawiało ten wynik o 5%. Diklofenak w żelu jest leczeniem dobrze tolerowanym, ale powinien być stosowany w niezbyt nasilonych, łagodnych odmianach AK.

Mebutynian ingenolu (siła rekomendacji A, poziom istotności 1+)

Mebutynian ingenolu jest lekiem pochodzenia roślinnego, od niedawna stosowanym z powodzeniem w leczeniu AK. Mechanizm jego działania jest złożony. Powoduje on bezpośrednią martwicę komórek przez zniszczenie integralności błon mitochondrialnych oraz indukuje powstanie nacieku zapalnego złożonego z neutrofilów i limfocytów i zwiększoną produkcję cytokin prozapalnych. Lek stosowany jest w stężeniach 0,015% (twarz i owłosiona skóra głowy) oraz 0,05% (tułów i kończyny). Leczenie trwa 2 lub 3 dni. Ingenol indukuje miejscowe odczyny zapalne maksymalne w 4. dobie, które zmniejszają się, ustępując definitywnie po 14 dniach. W 2015 r. ukazał się raport FDA ostrzegający przed potencjalnymi reakcjami alergicznymi oraz możliwością indukcji półpaśca pod wpływem leku, dlatego też w praktyce klinicznej nie rekomenduje się jego stosowania na okolice ust i oczu. Ostatnie badania wykazały również, że zwiększenie obszaru aplikacji do 100 cm² nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych w stosunku do rekomendowanego wcześniej obszaru leczenia wynoszącego 25 cm².

Retinoidy (siła rekomendacji B, poziom istotności 1+)

Wiele starszych badań wykazało umiarkowaną skuteczność miejscowo stosowanych retinoidów w leczeniu AK. Ich przydatność obserwowano głównie w redukcji plam soczewicowatych oraz objawów fotostarzenia się skóry (redukcja zmarszczek). Analizowano skuteczność adapalenu, izotretynoiny i tretynoiny. Zastosowanie jej w OZN jest kontrowersyjne. Nieliczne próby wykazały skuteczność rzędu 35–55% po wielomiesięcznym leczeniu, jednak

Tabela 2. Leczenie na podstawie charakterystyki rogowacenia słonecznego lub lokalizacji zmian

Charakterystyka AK	5-FU w kremie 5%	5-FU w kremie 0,5% z 10-procentowym kwasem salicylowym	Diklofenak w żelu 5%	Imikwimod 5%	Imikwimod 3–5%	Mebutynian ingenolu	Kriochirurgia	Kuretaż	MAL-PDT	Komentarz
pojedyncze zmiany (mała liczba)	••••	••••	••	••	••	••	••••	•	•	
stopień 1. lub 2.	••••	••••	••••	••••	••	••••	••	•	••	nienawistwione zmiany nie zawsze wymagają leczenia
stopień 3. (zmiany hipertroficzne)	•	••	•	•	•	•	••	••••	•	może być potrzebne badanie histopatologiczne; preferowanymi metodami są wycięcie lub kuretaż
izolowane zmiany nieodpowiadające na inne sposoby leczenia	•	••	•	•	•	•	••	••••	•	może być potrzebne badanie histopatologiczne; preferowanymi metodami są wycięcie lub kuretaż
zlewające się, nawracające zmiany, nieodpowiadające na inne sposoby leczenia	••••	••	•	••••	••••	••••	••••	•	••••	niektóre zmiany w miejscu opornym na leczenie mogą wymagać badania histopatologicznego
skóra głowy (<i>scalp</i>), uszy, nos, policzki, czoło, okolica wokół ust	••••	••••	••••	••••	••••	••••	••••	••••	••••	terapię miejscową mogą być trudne do stosowania
okolica wokół oczu	•	••	•	•	•	-	••	••••	••••	
podudzia	•	••••	••	•	•	•	••	••	••••	słabe efekty leczenia są szczególnie problematyczne w tej lokalizacji; wszystkie sposoby leczenia mogą prowadzić do powstawania owrzodzeń
grzbiety rąk	••••	••••	••	••	••	••	••••	••••	••••	terapia 5-procentowym kwasem salicylowym przed rozpoczęciem klasycznego leczenia może poprawić efekty
komentarz	dobre do samodzielnego leczenia	preparaty oparte na kolodjum mogą ułatwić precyzyjne nałożenie	dobre leczenie w przypadku rozległej powierzchwnych zmian	zróżnicowana odpowiedź na terapię	mniej działań niepożądanych przy niższym stężeniu	wygodna terapia, ale nie umożliwia odniesienia się do działań niepożądanych	bliznowacenie, konieczny nadzór lekarski	blizny, wymaga znieczulenia, niepraktyczne do standardego stosowania	bardzo dobry sposób leczenia w przypadku zlewających się zmian	

Tabela 3. Skuteczność różnych metod w redukcji rogowacenia słonecznego

Metoda leczenia	Skuteczność redukcji AK [%]	Formy terapii wymiennej	Możliwość stosowania w POZ
brak leczenia	do 21	•	...
emolient	0–44	•	...
fotoprotekcja (UVA 3/SPF 17–50)	17–36	•	...
fluorouracyl 5%	70–78
imikwimod 5%	50–84
imikwimod 3%	34–36
diklofenak w żelu 3%	19–70
mebutynian ingenolu	34–42	•	..
MAL-PDT	69–93	..	–
wymrażanie	39–88	..	•
fluorouracyl z 10-procentowym kwasem salicylowym	55–77
diklofenak w żelu z wymrażaniem	46–100	..	•
imikwimod z wymrażaniem	59	..	•
imikwimod z MAL-PDT	89	..	–

według ekspertów tretynoina jest substancją wskazaną bardziej w leczeniu uszkodzeń posłonecznych niż w terapii AK. Obecnie problemem jest wycofanie z obrotu farmaceutycznego 0,1-procentowej tretynoiny i izotretynoiny.

Warto wiedzieć

- Stosowanie kremów z filtrem i emolientów stanowi wystarczające postępowanie prewencyjne u osób zagrożonych rozwojem AK.
- Pacjent musi być poinformowany o metodzie leczenia, sposobie aplikacji i spodziewanych działaniach niepożądanych terapii.
- Leczenie miejscowe może być stosowane przez lekarzy POZ i lekarzy specjalistów.
- Leczenie miejscowe można stosować na obszar zagrożony nowotworzeniem.
- Brak poprawy po leczeniu miejscowym wymaga konsultacji specjalisty, zmiany sposobu leczenia lub weryfikacji histologicznej.

Leczenie ogólne (siła rekomendacji C, poziom istotności 2+)

Wyniki badań wskazują, że stosowanie ogólnych retinoidów (acytretyna) może być przydatne w leczeniu rozsianych ognisk AK. Badania prowadzone przez 20 lat wykazały jednak, że działania niepożądane takiej terapii oraz szybki efekt z odbicia po zaprzestaniu leczenia mogą stanowić o bezcelowości takiego postępowania. Analiza danych z piśmiennictwa

wykazała, że takie działanie może być uzasadnione w przypadkach pacjentów wysokiego ryzyka po przeszczepach narządów wewnętrznych, u których istotnie wzrasta ryzyko progresji AK i raka kolczystokomórkowego. Rekomendowana dawka acytretyny w tych przypadkach wynosi 0,4 mg/kg m.c./dobę. Leczenie to powoduje normalizację ekspresji keratyny, ale obecność dysplazji komórkowej stanowi o szybkich nawrotach po zaprzestaniu leczenia. Na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród dermatologów leczących swoich pacjentów acytretyną wiadomo, że 42% z nich leczyło dawką 10 mg/dobę, a 58% dawką 25 mg/dobę.

Leczenie inwazyjne

W leczeniu AK nie rekomenduje się stosowania klasycznej metody wycięcia chirurgicznego.

Kriochirurgia (siła rekomendacji A, poziom istotności 1++)

Kriochirurgia jest często metodą z wyboru mimo braku jej standaryzacji. Jest to metoda prosta, tania, szybka i efektywna, której skuteczność w leczeniu poszczególnych ognisk wynosi 65–75%. Kriodestrukcję stosuje się w celu usunięcia pojedynczych ognisk AK. Objawy uboczne, takie jak ból, ryzyko pigmentacji, złuszczenie, mogą zniechęcać lekarza i pacjenta do jej stosowania. Kriodestrukcję można stosować zarówno metodą kontaktową, jak i natryskową, ale w terapii AK metoda natryskowa wydaje się lepsza.

Terapia fotodynamiczna (siła rekomendacji A, poziom istotności 1+)

Terapia fotodynamiczna (*photodynamic therapy* – PDT) jest metodą, której działanie opiera się na reakcji fototoksycznej, do której dochodzi w wyniku oddziaływania substancji fotouczulającej (kwas 5-aminolewulinowy – 5-ALA lub jego ester metylowy – MAL) i światła o odpowiedniej dla danej substancji długości fali. Wydaje się efektywną i skuteczną metodą leczenia AK.

Pięć badań klinicznych prowadzonych na terenie Europy i Australii wykazało większą skuteczność *daylight* PDT (czyli po aplikacji MAL bez okluzji stosuje się światło dzienne) w porównaniu z konwencjonalną terapią fotodynamiczną, z całkowitą odpowiedzią na poziomie 70–89% w badanej grupie pacjentów z łagodną bądź umiarkowaną postacią AK. Zabiegi tego typu na terenie Europy mogą być wykonywane przez cały rok, ale dla komfortu pacjentów zaleca się ich przeprowadzanie, gdy temperatura otoczenia wynosi $> 10^{\circ}\text{C}$.

Laseroterapia (siła rekomendacji B, poziom istotności 1+)

Lasery ablacyjne, zwłaszcza laser CO_2 i erbowo-jagowy, mogą być stosowane do leczenia izolowanych zmian AK, jednak ostateczny efekt zależy w dużej mierze od znajomości techniki wykonywania zabiegu. Należy także pamiętać o relatywnie wysokich kosztach tej terapii. Do innych metod destrukcyjnych wykorzystywanych w leczeniu AK należy łyżeczkowanie oraz elektrokoagulacja. Obie metody są efektywne i tanie, ale wymagają znieczulenia miejscowego i charakteryzują się dużym odsetkiem powstania blizn, a także nawrotowości, nie nadają się też do stosowania w przypadkach najbardziej zaawansowanych klinicznie (stopień 3.). Obecnie uważa się, że stosowanie laserów ablacyjnych (CO_2 i erbowo-jagowy), łyżeczkowania i elektrokoagulacji nie ma przewagi terapeutycznej nad krioterapią, natomiast metody te są droższe, wymagają większego doświadczenia oraz znieczulenia miejscowego.

Leczenie skojarzone

Leczenie skojarzone AK jest rozsądną alternatywą i może być stosowane w dwojaki sposób. Przed terapią np. metylbutynianem ingenolu, imikwimodem lub diklofenakiem stosuje się kriochirurgię albo metodę PDT, albo też dwa leki stosuje się jednocześnie, np. FU w stężeniu 0,5% z 10-procentowym kwasem salicylowym.

Warto wiedzieć

- Przed wdrożeniem terapii inwazyjnych należy zawsze poinformować pacjenta o możliwości bliznowacenia oraz wzmożonej pigmentacji.
- Kriochirurgia jest podstawnym leczeniem zabiegowym AK.
- łyżeczkowanie nie jest metodą rekomendowaną w przypadku zaawansowanych postaci AK.
- Terapia fotodynamiczna jest przydatną metodą leczenia zmian zlokalizowanych na głowie po nieudanym leczeniu miejscowym.
- W przypadkach zaawansowanych i wątpliwych należy zawsze wykonać badanie histopatologiczne.
- Metoda fotodynamiczna wiąże się z najmniejszym ryzykiem bliznowacenia w porównaniu z innymi metodami zabiegowymi i powinna być stosowana w leczeniu zmian zlokalizowanych na kończynach dolnych.
- Leczenie preparatami do stosowania miejscowego przed terapiami zabiegowymi zwiększa ich skuteczność terapeutyczną.
- Brak odpowiedzi jednej zmiany chorobowej na leczenie inwazyjne jest wskazaniem do jej chirurgicznego usunięcia.
- Leczenie ogólne powinno być rozważane w wieloogniskowej postaci choroby o wysokim stopniu zaawansowania (stopień 3.) u pacjentów z występującym w przeszłości rakiem kolczysto-komórkowym i poddawanych immunosupresji.
- U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne powinno się rozważyć zmianę schematu terapeutycznego.

Lokalizacja zmian a wybór leczenia

- Zmiany zlokalizowane w miejscach o utrudnionym gojeniu, takich jak okolice kolan u osób starszych, powinny być leczone metodami mniej destrukcyjnymi, takimi jak metoda fotodynamiczna.
- Ze względu na dużą częstość pojawiania się zmian AK w obrębie małżowin usznych opcja terapeutyczna powinna być wysoce przemyślana, a ponadto każdemu pacjentowi należy zalecać noszenie kapelusza z szerokim rondem i stosowanie kremów z filtrem przeciwsłonecznym.
- Zmiany zlokalizowane na grzbietach rąk są bardziej odporne na leczenie niż te na głowie i szyi, dlatego też w przypadku tej lokalizacji leczenie miejscowe powinno trwać dłużej.
- Większość leków miejscowych nie powinna mieć kontaktu z gałką oczną, dlatego też

wszystkie zmiany AK zlokalizowane w okolicy oczu w trakcie leczenia wymagają szczególnego nadzoru lekarskiego.

Podsumowanie

Rogowacenie słoneczne stanowi istotny problem w codziennej praktyce lekarskiej. Zmiana podejścia do ognisk AK jako stanu przednowotworowego, a nie defektu kosmetycznego powinna skłonić

lekarzy POZ, a przede wszystkim dermatologów do leczenia AK z uwzględnieniem OZN oraz do szerzenia metod profilaktyki pierwotnej i wtórnej.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak, prof. nadzw.
Dermoklinika Centrum Medyczne s.c. M. Kierstan,
J. Narbutt, A. Lesiak
ul. Kościuszki 93
90-436 Łódź
e-mail: lesiak_ola@interia.pl