

ROGOWACENIE SŁONECZNE - leczyć czy obserwować

Adam Włodarkiewicz

Katedra i Klinika Chirurgii Szcękowo-Twarzowej
Oddział Dermatologii Kliniki Dermatologii
AM w Gdańsku

KONTROWERSJE W DERMATOLOGII
Zakopane, 12-14 grudzień, 2013

Rogowacenie słoneczne

- AK – naskórkowe zmiany w skórze uszkodzonej UV z zagrożeniem progresji do SCC
- Nowotworowa proliferacja keratynocytów spowodowana głównie przewlekłą ekspozycją na UV
- Keratotyczne plamki, grudki lub blaszki ze złuszczeniem na zapalnym podłożu – w skórze uszkodzonej UV
- historycznie – stan przedrakowy
- współcześnie - SCCis



Rogowacenie słoneczne

- **AK jest biologicznie w ciągłości z SCC:**
 - 60% SCC poprzedza obraz AK
 - 97% SCC skóry odsłoniętej ma w ciągłości obraz AK
- **Bardzo często spotykane zmiany u osób starszych rasy kaukaskiej, częściej mężczyzn**
- **Czynniki ryzyka: dawka kumulacyjna UVA/UVB, typ skóry I i II, genetyczne warunki, HPV, immunosupresja / 250x większe ryzyko/**
/ E6 skórnych HPV hamuje apoptozę blokując proapoptotyczne białko BAK/

Wspólna patogeneza AK i SCC

- UVB → dimery tymidyny w DNA i RNA mutacje i transformacja złośliwa
- Najlepiej znane – telomeraza i gen p53, Ki67
- Ekspresja p16 ink4, CD95, TRAIL, LOH
- Przeszczepienie kom. AK do skóry daje inwazyjnego raka

Wnioski: AK nie jest „precancerous”, jest rakiem w najwcześniejszych stadiach

FORMY KLINICZNE AK: POJEDYNCZE LUB LICZNE NA FC







EPIDEMIOLOGIA

- Stały wzrost zachorowań - w populacji białej 3% - 8% rocznie
- Brak kompletnych danych z powodu nieraportowania przypadków
- W Europie - zachorowalność 15% u M i 6% u K,
ale powyżej 70 r.ż 34% u M i 18% u K,
w Australii 55% M i 37% K

Wniosek: AK jest najczęstszym SCCis u ludzi

HISTOPATOLOGIA

- Historycznie – stan przedrakowy
- Aktualnie – spełnia wszystkie kryteria SCC i jest „cienkim” rakiem środnaskórkowym
- Klasyfikacja kliniczna / rogowaciejące, atroficzne, bujające, brodawkujące,, barwnikowe, liszajowate, mieszane/
- Nie ma klinicznych granic pomiędzy AKs i SCC !
- Nie ma możliwości oceny, które AK stanowią zagrożenie!
- *Jeśli tak – to leczenie jest obligatoryjne*

ROZPOZNANIE

- W większości przypadków - tylko obraz kliniczny
- Biopsja – w przypadkach wątpliwości
- Dermoskopia – celowa w odróżnieniu barwnikowych AK od lentigo maligna
- Mikroskopia konfokalna – zyskuje czułość i specyficzność nawet do 98%
- Nowe techniki – OCT –optical coherence tomography i wysokiej częstotliwości USG

- Quaedvlieg PJF et al. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones. Eur J Dermatol 2006; 16: 335-339:

analiza 875 artykułów oryginalnych i poglądowych

- Quaedvlieg PJF et al. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones. Eur J Dermatol 2006; 16: 335-339:

analiza 875 artykułów oryginalnych i poglądowych

NATURALNY PRZEBIEG AK

- Regresja – 21-25,9%/rok
- 15% - nawroty lub nowe ogniska AK
- Progresja – 0.025% – 16%

AK

- Śródnaskórkowa faza trwa 11-12 lat
- Regresja / w ok.50%/ - znacznie nacieku zapalnego w podłożu
- Normal-looking skin / poprawa wizualizacji!
- 13-20% nieleczonych AK przekształca się w okresie 10 lat w SCC / CIN – 15%/
- 0,075-0,096 / 1 ognisko/1 rok, co daje, jeśli mamy 10 AK, na 10 lat ryzyko 10%



PHOTODAMAGE



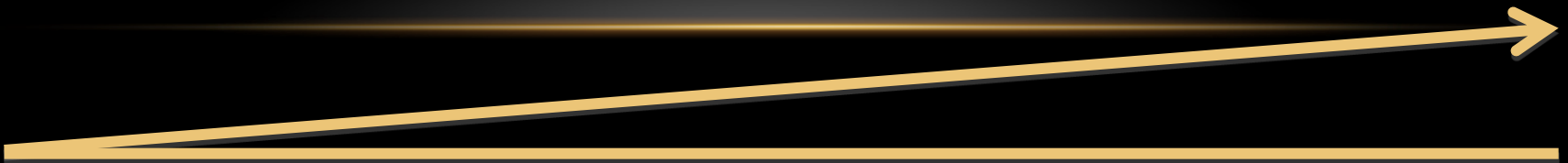
early AK



AK



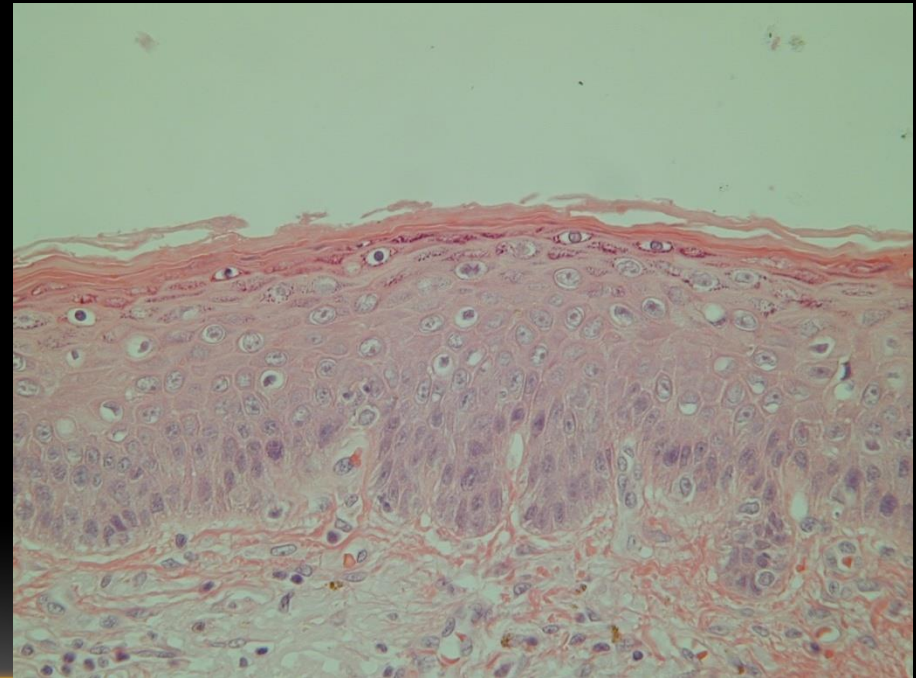
SCC



KERATINOCYTE INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA (KIN, AK1)

- **KIN 1:**

- Częściej subkliniczne
- Rzadziej brunatne lub czerwone plamki, brak szorstkości i złuszczenia zmian
- Dyskretne zaburzenia w obrazie hist. pat.:
 - hiperchromatyczne jądra z małymi jąderkami zachowują owalny kształt, ale widoczne są nieregularności ich obrysu
 - komórki mogą wykazywać utratę polaryzacji jąder
 - cytoplazma wykazuje wzmożoną zasado- i kwasochłonność
 - nie obserwujemy hiper i parakeratozy.



KERATINOCYTE INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA (KIN, AK2)

- **KIN 2:**

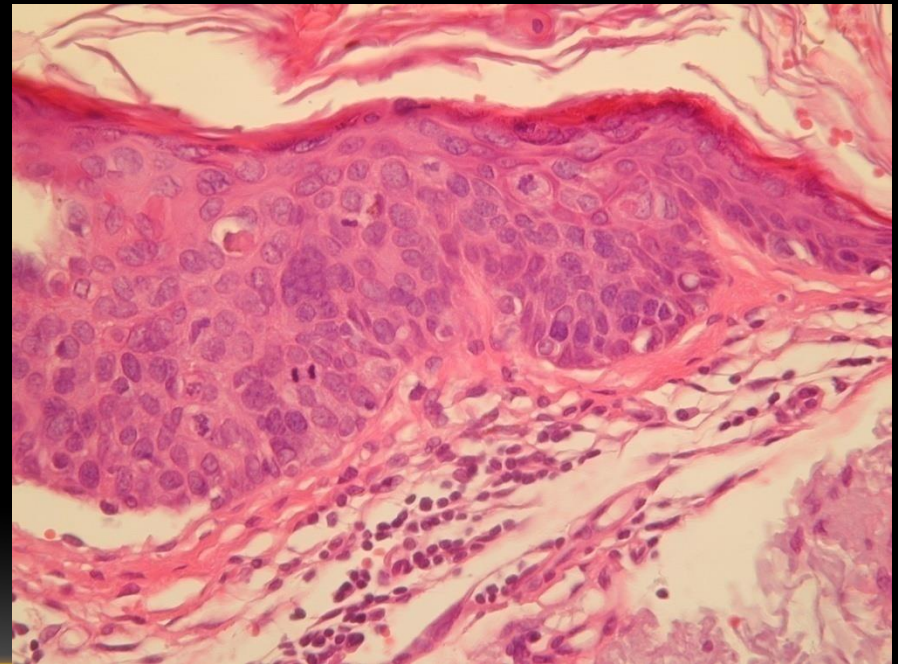
- Szorstkie, hiperkeratotyczne grudki i blaszki
- Obraz hist. pat.:
 - ogniskowa proliferacja atypowych keratynocytów obejmująca 2/3 naskórka
 - Zmiany morfologiczne komórek warstwy podstawnej i ponad-podstawnej są bardziej wyrażone niż w KIN1



KERATINOCYTE INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA (KIN, AK3)

- **KIN 3:**

- czerwono-brunatne złuszczone blaszki z dużego stopnia innymi uszkodzeniami posłonecznymi w skórze
- Obraz hist. pat.:
 - atypowe keratynocyty są obecne we wszystkich warstwach naskórka oraz przydatkach skóry.



AK jest biomarkerem ryzyka rozwoju SCC

WYSOKIE ryzyko SCC > 20 AKs

NISKIE ryzyko SCC ≤ 5 AKs

ALGORYTM IDRBEU

- I- induration
- D- diameter
- R- rapid enlargement
- B- bleeding
- E- erythema
- U- ulceration
- !!! Histologia, jeżeli > niż 1

Hp nie jest dobra do diagnostyki i monitorowania AK

CZYNNIKI RYZYKA

DUŻE

- Naciek/stan zapalny
- Średnica >1 cm
- Szybki wzrost
- Krwawienie
- Rumień
- Owrzodzenie

Małe

- Pigmentacja
- Wyczuwalna zmiana
- Ból
- Świąd
- rogowacenie

DODATKOWE

- Immunosupresja
 - Wiek
 - HPV
 - Fototyp skóry
 - Uszkodzenie słoneczne skóry
 - Wywiad osobniczy i rodzinny
-

- AK- czy to problem estetyczny czy onkologiczny?
 - Czy istnieją jednoznaczne programy leczenia?
 - Czy możliwa jest lepsza prewencja?
-

Epidemiologia

- Usuwanie zmian typu AK –
najczęstsza procedura dermatologiczna
- Dane z 2004 roku 39, 5 mln przypadków AK na świecie z
czego 26 mln to osoby powyżej 65 r.ż.
- 5,2 mln wizyt rocznie to pacjenci z AK
- 920 mln \$ koszty terapii na rok

- 2% inwazyjnych SCC powstających w obrębie AK daje przerzuty, 7-12% - nawroty
- Czynniki ryzyka: płeć męska, starszy wiek, (+) wywiad w kierunku nowotworów skóry, ciągła ekspozycja na UVR, duża liczba AK
- Kilka cech – 21-36% ryzyka rozwoju SCC w czasie 5 lat

ROZPOZNANIE AK

AK WYSOKIEGO RYZYKA
(LICZNE, IMMUNOSUPRESJA)

AK NISKIEGO RYZYKA
(POJEDYNCZE)

OPCJE TERAPEUTYCZNE

LECZENIE WIDOCZNYCH OGNISK AK
ORAZ OBSZARÓW ZAGROŻENIA
NOWOTWOROWEGO:

- ✓ IMIQUIMOD
- ✓ DIKLOFENAK
- ✓ INGENOL
- ✓ PDT
- ✓ 5-FU

+FOTOPROTEKCJA

LECZENIE WIDOCZNYCH OGNISK AK

- ✓ KRIOTERAPIA
- ✓ LASER
- ✓ ELEKTROKOAGULACJA
- ✓ CHIRURGIA

+FOTOPROTEKCJA

AKTUALNE OPCJE LECZNICZE

- 1. Procedury ablacyjne / wycięcie chirurgiczne, ablacja laserowa, curettage + elektrochirurgia, kriodestrukcja

Adresowane do leczenia poszczególnych ognisk

2. PDT, imiquimod, resiquimod, inhibitory COX , 5FU, dermabrazja, pilingi chemiczne

Adresowane do leczenia ognisk + obszarów zagrożenia

3. Nowe metody: ingenol, terapie skojarzone







LECZENIE CHIRURGICZNE AK



LECZENIE CHIRURGICZNE



LECZENIE POWIERZCHNIOWE AK

- Ogniska subkliniczne, niewykrywalnych klin. rozrostów klonalnych a. keratynocytów
- Jest alternatywą do leczenia poszczególnych, widocznych makroskopowo ognisk AK
- Zalety: leczenie całej uszkodzonej UV skóry

Odwrócenie podejścia od leczenia do prewencji

LECZENIE POWIERZCHNIOWE AK



NOWOCZESNE LEKI MIEJSCOWE

- Równocześnie leczymy duży obszar skóry, uzasadnienie naukowe stosowania na skórze, która jest przewlekłe ekspozowana na UVR
- Dobry efekt kosmetyczny

REKOMENDACJA I EWIDENCJA / EDF/

Zabiegi ablacyjne

- Wycięcie chirurgiczne ,curettage, dermabrazja - rekomendacja D, stopień ewidencji IV
- Kriodestrukcja – rekomendacja A, stopień ewidencji II / skuteczność >65%/

Leczenie *field of cancerisation*

- 5FU - rekomendacja B, stopień ewidencji II / skuteczność 50%/ , nawroty 55%
- Imiquimod – rekomendacja A, siła ewidencji I / skuteczność > 50%, ale nawroty <20%
- Diclifenak – rekomendacja A, stopień ewidencji I / skuteczność 33-50%/
- ALA/MAL PDT – rekomendacja A, stopień ewidencji I / skuteczność do 90%/

- Zyclara / możliwość leczenia większych powierzchni, prostszy schemat leczenia/
- Resiquimod / może mieć większą skuteczność niż imiquimod
- 5FU+ kwas salicylowy / 0,5% FU+ 10% SA – skuteczność >70%
- ingenol

2 różne mechanizmy antyproliferacyjne ingenolu

1. Gwałtowna martwica zmian (*rapid lesion necrosis*) - chemoablacja
2. Specyficzna aktywacja układu odpornościowego:
 - selektywna cytotoksyczność mediowana przeciwciałami zależnymi od neutrofilów (*specific neutrophil-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity*) – erradukacja potencjalnie przetrwałych zmutowanych keratynocytów

BADANIA III FAZY

- 8 badań;
- Początek w 2009 roku; 5 badań zakończonych
- Swanson et al.: 255 pacjentów; ocena skuteczności żelu 0,05% mebutynianu ingenolu stosowanego raz dziennie przez kolejne 2 dni w AK o lokalizacji pozagłowej w porównaniu z placebo
- Częściowa i całkowita regresja zmian istotnie większa ($P < .0001$) w przypadku aktywnego leku / po 2 miesiącach i po 1 roku/

Brak jeszcze rekomendacji i stopnia ewidencji w aktualnych wytycznych

TERAPIE SKOJARZONE

- W celu optymalizacji efektów terapeutycznych FDA zezwoliło na łączenie dwóch sposobów terapii
- 5-FU i PTD
- PTD z następowym imikwiomodem
- Krioterapia z diklofenakiem i inne
- Leczenie całego obszaru objętego chorobą –*field of cancerisation*

RETINOIDY - CHEMOPREWENCJA

- Acitretin zmniejsza liczbę AK i SCC (mnogie zmiany, pacjenci immunoniekompetentni, agresywny przebieg, XP) (Levine et al. 1997; Mc Kenna i wsp 1999 Harwood i wsp 2005 Otley i wsp 2006, Lens, Medenica 2008)
- Ryzyko nawrotów przy odstawieniu leczenia i „*rebound effect*”
- Rekomedacja B wg EDF, stopień ewidencji II

PREWENCJA – REKOMENDACJA A, EWIDENCJA I

- Filtry , samobadanie, wykrywanie wczesnych zmian, konsultacje dermatologiczne w grupach ryzyka

Filtry ochronne:

- 15-30 minut przed ekspozycją nakładamy filtr, minimalny czas do stworzenia odpowiedniego filmu ochronnego, ponowne nakładanie po spoceniu się i po kąpieli
- Filtr powinien być nakładany grubo, solidnie, $2\text{mg}/\text{cm}^2$
- Filtr wodoodporny powinien być nakładany ponownie po kąpieli 40-80 minutowej
- Nie należy zapominać o aplikacji kremów szczególnie na uszy, głowę z utratą owłosienia, kark

PREWENCJA

- Stosowanie fotoprotekcji i unikanie ekspozycji na UVR zmniejsza częstość występowania SCC (dawka kumulacyjna)

Badanie australijskie (Thompson et al., N Engl J Med. 1993):

588 chorych z AK (1-30, śr.8-9/pacjenta)

- W grupie z fotoprotekcją spadek liczby AK o 0,6/chorego, placebo – wzrost o 1 AK
- Regresja – 25% vs 18% (placebo)

WNIOSKI

- Nowe koncepcje stanów przedrakowych i wczesnego raka skóry zmieniają postrzeganie ich przez dermatologów
- *Field of cancerisation* wchodzi szeroko do świadomości dermatologów
- Zmiana strategii postępowania AK/SCC od terapii do profilaktyki, od obserwacji do wczesnego wdrożenia leczenia
- Potrzebne jest opracowanie polskich rekomendacji leczenia AK