

lek. Aleksandra Bolewska

płk. dr hab. n. med. Witold Owczarek prof. WIM

Klinika Dermatologiczna WIM, CSK MON w Warszawie

Kierownik Kliniki: płk. dr hab. n. med. Witold Owczarek prof. WIM

## Kriochirurgia w leczeniu rogowacenia słonecznego

**Rogowacenie słoneczne (AK – ang. *actinic keratosis*) jest przewlekłą chorobą skóry związaną z ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe. W związku ze starzeniem się populacji coraz częściej spotykamy się z nim w praktyce klinicznej – dane piśmiennictwa wskazują, że może dotyczyć nawet 100% populacji po 70. roku życia. AK może ulec progresji do inwazyjnej postaci raka kolczystokomórkowego (SCC – ang. *squamos cell carcinoma*), dlatego powinno być rozpoznawane i leczone. Choroba ta zazwyczaj nie daje dolegliwości, a zmiany mogą nawracać i wymagać powtórnego leczenia.**

AK powstaje na skutek proliferacji atypowych keratynocytów pod wpływem czynników zewnętrznych, takich jak promieniowanie ultrafioletowe. Jeszcze niedawno traktowano je jako stan przednowotworowy, obecnie uważane jest za najwcześniejszą widoczną klinicznie manifestację SCC, która w przypadku nie podjęcia odpowiedniego leczenia jest w stanie ulec progresji do SCC *in situ* i dalej do inwazyjnej postaci SCC<sup>[1]</sup>. AK może również pozostać w niezmienionej formie przez wiele lat, może też dojść do samoistnej regresji zmian. Ryzyko transformacji uważane jest za niskie, ale wzrasta z liczbą ognisk – u pacjenta z 7–8 ogniskami AK szacuje się je na 6,1–10,2%<sup>[2]</sup>. Jest też istotnie, nawet 250-krotnie, wyższe w przypadku pacjentów przewlekle przyjmujących leki immunosupresyjne<sup>[3]</sup>.

Niestety, pomimo że tylko niewielka część zmian ulegnie progresji, nie jesteśmy

w stanie przewidzieć, w przypadku których zmian do niej dojdzie, dlatego zalecana jest profilaktyka i wczesne leczenie zmian<sup>[4]</sup>.

AK charakteryzuje się występowaniem szorstkich hiperkeratocytocnych ognisk o różnej grubości, ściśle przylegających do skóry, zlokalizowanych często na podłożu z cechami fotouszkodzenia. Zazwyczaj obserwujemy mnogie zmiany, rzadko pojedyncze ognisko. Najczęstszą lokalizacją zmian są obszary odsłonięte, najbardziej narażone na działanie promieniowania UV, czyli twarz, grzbiety rąk, a w przypadku mężczyzn pozbawionych owłosienia skóry głowy – również w obrębie tej okolicy. Zmiany skórne najczęściej są bezobjawowe, jednak w nielicznych przypadkach może towarzyszyć im świąd<sup>[5]</sup>. Rozpoznanie stawiane jest zazwyczaj na podstawie obrazu klinicznego. W przypadku wczesnych, niezbyt widocznych zmian pomocne może być badanie palpacyjne. Jeśli zmiany są nie-





o jak najwyższej skuteczności. Coraz częściej podnoszona jest też kwestia leczenia skojarzonego z wykorzystaniem preparatów miejscowych oraz kriochirurgii, które poprzez działanie synergistyczne może zwiększać efekt obu terapii.

W randomizowanym wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym na grupie pacjentów z 10 lub więcej ogniskami AK obserwowano zdecydowanie wyższą skuteczność leczenia po zastosowaniu kriochirurgii w połączeniu z leczeniem imikwimodem, niż w przypadku samej kriochirurgii. Mediana redukcji AK (86,5% vs 50%) oraz odsetek osób, u których doszło do całkowitego ustąpienia zmian (30,2 vs 3,3%) były wyższe w grupie kriochirurgia + imikwimod w porównaniu do grupy kriochirurgia + placebo. Oceniając skuteczność poprzez pryzmat pojedynczych ognisk, mediana redukcji AK (100% vs 80%) i odsetek całkowitego ustąpienia zmian (69,5% vs 29,8%) były wciąż wyższe w grupie kriochirurgia + imikwimod<sup>[7]</sup>.

W innym badaniu porównującym kriochirurgię w monoterapii do kriochirurgii w połączeniu z mebutynianem ingenolu również obserwowano większą skuteczność terapii łączonej. Odsetek pacjentów, u których doszło do całkowitego ustąpienia zmian był wyższy w grupie stosującej terapię skojarzoną i wyniósł 60,5% (vs 49,4%) po 11 tyg. oraz 30,5% (vs 18,5%) po 12 miesiącach. Wykazano też redukcję rozwoju nowych ognisk AK w obszarze leczonym kriochirurgią z następczą aplikacją mebutynianu ingenolu<sup>[9]</sup>.

W kolejnym badaniu 175 pacjentów z AK podzielono na 3 grupy. W grupie A zastosowano żel z diklofenakiem, w grupie B połączenie kriochirurgii i diklofenaku, a w grupie C wyłącznie leczenie kriochirurgiczne. Pacjentów poddawano ocenie co 6 tygodni przez okres 6 miesięcy. Największą skuteczność uzyskali pacjenci z grupy B –

stwierdzono 95,3% poprawy, dla porównania w grupie A było to 70%, a w grupie C 87,1%<sup>[9]</sup>.

Oceniano również skuteczność kriochirurgii skojarzonej z 5-fluorouracyłem, jednak badania te nie są miarodajne ze względu na małe grupy chorych<sup>[10]</sup>.

Podstawowym sposobem zapobiegania powstawaniu rogowacenia słonecznego jest unikanie promieniowania ultrafioletowego. Odpowiednia aplikacja preparatów ochronnych z filtrami UVA oraz UVB zmniejsza ryzyko powstawania AK<sup>[11]</sup>. Do fotoprotekcji zaliczamy również odzież – powinniśmy zalecać pacjentom noszenie nakrycia głowy z szerokim rondem lub daszkiem, koszul z długim rękawem i spodni z długimi nogawkami.

Rogowacenie słoneczne jest często traktowane przez pacjentów głównie jako problem natury estetycznej, dlatego ważne jest wyjaśnienie na początku leczenia istoty tej choroby i ryzyka, jakie wiąże się z ewentualnym brakiem leczenia. Dostępnych jest wiele metod leczenia i przy ich wyborze powinniśmy brać pod uwagę liczbę ognisk AK, lokalizację zmian, doświadczenie lekarza, koszty terapii i możliwości finansowe pacjenta, a także wygodę stosowania danej terapii. Kriochirurgia jest korzystną metodą leczenia, zwłaszcza pojedynczych ognisk. W przypadku nasilonych zmian podstawą leczenia powinny być jednak metody obejmujące cały obszar zagrożenia nowotworowego – w tych przypadkach kriochirurgia może być jednym z elementów leczenia skojarzonego. Terapia skojarzona wydaje się być zatem obiecującym kierunkiem rozwoju metod leczenia AK, jednak w ocenie nadal niezbędne są badania obejmujące dłuższy czas obserwacji. Nie należy zapominać również o edukacji pacjentów na temat szkodliwego działania promieniowania ultrafioletowego i o konieczności stosowania przez nich fotoprotekcji. W związku

z tym, że żadna forma leczenia nie daje 100% skuteczności i zmiany te mogą nawracać, pacjenci powinni podlegać także okresowym kontrolom dermatologicznym.

#### Piśmiennictwo:

1. Goldenberg G., Perl M. Actinic Keratosis. Update on Field Therapy. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(10):28-31.
2. Włodarkiewicz A., Narbutt J., Adamski Z., et al. Actinic keratosis – state of art. Statement of experts of Polish Dermatological Society. *Przegląd Dermatologiczny/Dermatology Review.* 2014;101(2):156-167.
3. Costa C., Scalvenzi M., Ayala F., Fabbrocini G., Monfrecola G. How to treat actinic keratosis? An update. *J Dermatol Case Rep.* 2015 Jun 30;9(2):29-35.
4. Arenberger P., Arenbergerova M. New and current preventive options in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Sep;31 Suppl 5:13-17.
5. Sterry W., Stockfleth E. Rak kolczystokomórkowy. W: Burgdorf WHC, Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M. Braun-Falco. *Dermatologia.* Czelej, Lublin 2017 s. 1381-1384.
6. Goldenberg G. Treatment considerations in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Mar;31 Suppl 2:12-16.
7. Jorizzo J.L., Markowitz O., Lebwohl M.G., et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter, efficacy and safety study of 3,75% imikwimod cream following cryosurgery for treatment of actinic keratoses. *J Drug Dermatol.* 2010;9(9):1101-1108.
8. Berman B., Goldenberg G., Hanke C.W. et al. Efficacy and safety of ingenol mebutate 0.015% gel after cryosurgery of actinic keratosis: 12-month results. *J Drugs Dermatol.* 2014 Jun;13(6):741-7.
9. Lembo S., Cantelli M., Francia M.G., Lembo C., Balato A., Scalvenzi M. Actinic keratosis: sequential treatment with cryotherapy and 3% sodium diclofenac gel. *Clinical Dermatol* 2014;2:11-16.
10. Hoover W.D., Jorizzo J.L., Clark A.R., Feldman S.R., Holbrook J., Huang K.E. Efficacy of Cryosurgery and 5-Fluorouracil Cream 0.5% Combination Therapy for the Treatment of Actinic Keratosis. *Cutis.* 2014 Nov;94(5):255-9.
11. Gordon L.G., Scuffham P.A., van der Pols J.C., McBride P., Williams G.M., Green A.C. Regular sunscreen use is a cost-effective approach to skin cancer prevention in subtropical settings. *J Invest Dermatol* 2009 Dec;129(12): 2766-71.