Analyse, ontstaan en behandeling met Imiquimod (Zyclara)

Als we een patiënt in de stoel laten zitten en vervolgens achterover leggen om in de mond te kijken, krijgen we vaak een goed overzicht van de schedel, oren en het gezicht. Vooral bij wat oudere mannen met een hoog voorhoofd of kalende schedel zie je wat roodverkleurde, ruw aanvoelende korstige plekjes. De plekjes zitten nogal eens op plaatsen die veel aan zonlicht zijn blootgesteld: het aangezicht, voorhoofd, onbehaarde schedel, oren, hals en decolleté. Maar ook wel op onderarmen en onderbenen. Deze plekken zijn Actinische Keratosen (AK).

ANALYSE

De laesies hebben een grootte van een paar millimeter tot meer dan twee centimeter in doorsnee. Meestal zijn er meerdere laesies met daartussen ogenschijnlijk onaangetaste huid. Bij grotere gebieden met multiële laesies spreken we van Actinische veldverandering. Vaak zijn er tussen de laesies gebieden waar nog niets te zien is maar waar wel al verandering heeft plaatsgevonden. Vaak is behandeling van de AK's niet nodig, ze kunnen, als het een enkel plekje is, niet veel kwaad, behalve dat ze ontsieren, ze kunnen soms zelfs spontaan verdwijnen. Er is echter een risico dat de AK's uitgroeien tot een plaveiselcelcarcinoom (PCC) De kans hier op is afhankelijk van het aantal AK's en de grootte. Schattingen over de kans op een PCC lopen uiteen van één procent bij een enkele AK tot meer dan tien procent bij veel en grote AK's.

Vaststaat dat bijna honderd procent van de mensen met PCC's op plaatsen die veel in de zon zijn geweest, AK's in de voorgeschiedenis hebben. Huidkanker wordt in de hele wereld een steeds groter probleem. In 2020 werden in Nederland 22.100 nieuwe gevallen geregistreerd. Hiervan waren 6.800 melanomen en 15.300 PCC. Basaalcelcarcinomen (BCC) worden niet geregistreerd. Dit wordt in 2020 geschat op ongeveer 50.000 nieuwe gevallen volgens Volksgezondheidzorg.

info. Als je bedenkt dat door de Covidpandemie in 2020 veel minder mensen naar huisarts en specialist zijn gegaan dan normaal, dan is te verwachten dat er in 2020 eigenlijk veel meer nieuwe gevallen van huidkanker zijn. Er wordt geschat dat er jaarlijks tien procent meer nieuwe gevallen zijn dan het jaar ervoor.

ONTSTAAN

AK's worden hoofdzakelijk veroorzaakt door niet-ioniserende straling van ultraviolet licht van de zon. Ultraviolet licht veroorzaakt DNA-mutaties, waaronder formatie van cyclobutaan dimeren en C-T of CC-TT-transities in het DNA en RNA. De DNA-mutaties initiëren keratinocytmutaties die leiden tot de ontwikkeling van AK's. De getransformeerde Keratinocyten laten een hoge mutatiegraad van het tumorsuppressorgen p53 zien. De mutaties maken het onmogelijk om ernstig beschadigde cellen apoptose te laten ondergaan. De gemuteerde cellen zijn resistent tegen apoptotische dood en zorgen voor verdergaande genetische schade. Dezelfde chromosomale afwijkingen die bij AK's voorkomen ziet men ook bij Invasieve Plaveiselcelcarcinomen (PCC). Bij een studie in Rotterdam in 2013 bleek bij mensen boven de 45 jaar dat 49 procent van de mannen en 28 procent van de vrouwen AK's had. Extrapolatie van deze data geeft aan dat in Neder-

Auteur

Theo H. Breedveld

voert als algemeen practicus een praktijk in Tiel. Hij is lid van de richtlijncommissie Lichen Planus.

land in 2013 bijna 1,4 van de 16 miljoen Nederlanders AK's had. Schattingen nu geven aan dat er ruim anderhalf miljoen mensen in Nederland een of meer AK's hebben. Doordat de zomers de laatste tijd meer zon hebben (hoewel je dat afgelopen zomer niet zou zeggen), is te verwachten dat er steeds meer AK's komen. Ook bij jongere mensen. Patiënten die immuun gecompromiteerd zijn, hebben een verhoogd risico op het vormen van AK's en PCC's. Een verminderde immuunstatus kan ontstaan door bijvoorbeeld een virusziekte,

leukemie en/of lymfomen. Maar ook door iatrogene immuunsuppressie bij transplantatiepatiënten en patiënten met auto-immuunziekten. Bij een onderzoek met niertransplantatiepatiënten in 2015 bleek dat de kans op PCC bij een enkele AK was vertwintigvoudigd en bij een Actinische Veldverandering zelfs vernegentigvoudigd. Omdat het niet zeker is dat elke AK uitgroeit tot een PCC spreekt men liever over een 'potentieel premaligne aandoening'. Het hebben van deze afwijking geeft aan dat de huid at risk is om een

Afb. 1 Actinische Keratose op de hoofdhuid.

Afb. 2 Auteur Theo Breedveld, twee weken na behandeling met Imiquimod.

PCC te ontwikkelen. Soms is het moeilijk om onderscheid te maken tussen een geprolifereerde AK en een PCC. Een biopsie kan dan nodig zijn om uitsluitsel te geven.

BEHANDELING

Er zijn verschillende behandelingen mogelijk voor AK's. Bij solitaire AK's kan men gebruik maken van bevriezing met vloeibare stikstof. Dit werkt goed, maar is niet goed bruikbaar bij multipale laesies of bij gebieden die wel veranderd zijn, maar nog niet zichtbaar. Er is ook kans op pigmentatieverandering. Curettage wordt ook veel gebruikt bij solitaire laesies. Excisie is ook mogelijk bij solitaire laesies en heeft het voordeel dat

er indien nodig histologisch onderzoek gedaan kan worden. Het nadeel is dat het niet voor grote gebieden gebruikt kan worden en dat er kans is op littekenvorming, bovendien kan het alleen intramuraal en kost het tijd van een behandelaar: MKA-chirurg, dermatoloog of plastisch chirurg. Liever maakt men bij meerdere AK's of grotere gebieden gebruik van medicamenteuze technieken, zoals smeren met 5-Fluorouracil of met Imiquimod. Hierbij worden ook afwijkingen aangepakt die nog niet zichtbaar zijn. Bovendien genezen de laesies mooier zonder littekens en pigmentverandering. 5-Fluorouracil is een stof die de aanmaak van thymidine, een essentieel bestanddeel van DNA en RNA, remt. Cellen met DNA-schade (zo-

als bij AK's het geval is) worden hierdoor kapot gemaakt en necrotiseren. De huid wordt rood en wat pijnlijk met wonden. Dit geneest na behandeling meestal in twee weken. De behandeling is voor patiënten vrij zwaar en moeilijk om vol te houden. 5-Fu is goedkoop en effectief en daarom vaak de eerste keus bij behandeling van AK's.

De behandeling met Imiquimod is vooral interessant omdat er immunologische dingen gebeuren die we binnen de tandheelkunde ook tegenkomen. Imiquimod is een Toll Like Receptor (TLR)-7 agonist. Toll Like Receptoren zijn een groep van moleculen, meestal aanwezig op macrofagen en dendritische cellen. Zij spelen een rol in het aangeboren immuunsysteem. Bij binding met een specifieke stof gaat de cel cytokines produceren waardoor andere immuuncellen aangetrokken en geactiveerd kunnen worden.

Zo kan TLR-4 geprikkeld worden door nikkel, kobalt en palladium maar ook door Lipopolisaccharide van gramnegatieve bacteriën. En TLR-3 door goud. Door de immuunreacties die ontstaan na binding van de TLR4 en 3 met de verschillende stoffen kunnen in de mond allerlei immunologische processen plaatsvinden die uiteindelijk resulteren in lichenoid reacties die vooralsnog niet

Tandartsen kunnen een rol kunnen spelen in het **herkennen** en **voorkomen** van Actinische Keratosen

te onderscheiden zijn van Lichen Planus. TLR-4 geeft als reactie vooral ook veel IL1 en IL6, dit zijn interleukines die vooral ontstekingsreacties geven, IL-1 is tevens gelijk aan Osteoclast Activerende Factor (OAF), dit zou een reden kunnen zijn waarom er bij een ontsteking met veel lipopolisaccharide (zoals dat gebeurt bij Porphyromonas Gingivalis) meer bot afgebroken wordt.

Imiquimod dringt na het smeren in de huid en wordt gebonden aan TLR-7 op de celmembranen van macrofagen en dendritische cellen die zich in de huid bevinden. De cellen gaan cytokinen, waar-

Locatie naar tumorsoort per geslacht

5

Verdeling incidentie (a), prevalentie (b) huidtumoren

6

Verdeling meest voorkomende tumoren

7

Afb. 5,6 en 7 Bron Huidkanker in Nederland, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), 2019.

Dr. M.T. Bousema, dermatoloog Meander Medisch Centrum Amersfoort:

‘Huidkanker is de meest voorkomend vorm van kanker. We zien huidkanker vaker dan alle andere kankervormen bij elkaar.’

‘De tandarts kan zeker een rol spelen bij het vroegtijdig herkennen van huidafwijking in het hoofdhalssgebied en de patiënt adviseren om contact op te nemen met de huisarts.’

‘Voorzichtigheid is begrijpelijk, maar een patiënt zal je dankbaar zijn als je het advies geeft om naar de huisarts te gaan.’

‘Vermijd daarbij termen als plaveiselcelcarcinoom of basaalcelcarcinoom, dat zou een patiënt onnodig ongerust kunnen maken. Praat liever over “een merkwaardig plekje”.’

Beluister het volledige interview met dr. Bousema via

► <https://sn.pub/86PxLP>

onder interferon, produceren.

Interferon zorgt er voor dat NK-cellen geactiveerd worden en dat de DNA-beschadiging die door de beschadiging van onder andere p53 onzichtbaar was voor NK-cellen via MHC-1 nu wel zichtbaar wordt. Hoe deze actie precies gaat, is nog niet helemaal duidelijk en zou verder onderzocht moeten worden. De NK-cellen vallen de beschadigde cellen aan, maar produceren zelf ook cytokinen waardoor CD8-cellen aangetrokken worden.

De NK-cellen en later CD8-cellen zorgen ervoor dat de beschadigde cellen tot apoptose komen, waarna ze opgeruimd worden. En het weefsel kan genezen.

Oppervlakkig ziet men tijdens de behandeling op de aangedane gebieden roodheid en zwelling. Na enige tijd gaan de plekken open en vormen wonden. De wonden die ontstaan, zijn matig pijnlijk en branderig. Door het interferon dat geproduceerd wordt, hebben patiënten dezelfde symptomen als bij een virusinfectie. Rillingen, hoofdpijn, algehele malaise, soms koorts, maar ook verlies en verandering van smaak en reukvermogen, dat tot wel een jaar na behandeling kan aanhouden. De behandeling met Imiquimod duurt zes weken. Dat wil zeggen twee weken smeren, twee weken rust gevolgd door weer twee weken smeren. Door symptomen als malaise en pijn is het voor patiënten zwaar om vol te houden. Voorlichting en begeleiding is daarom belangrijk bij deze behandeling. TLR7 wordt naast Imiquimod ook geprikkeld door Enkelstrengs RNA-virussen. Het bekendste voorbeeld hiervan is Covid-19. Bij een besmetting

hiermee zien we dezelfde symptomen ontstaan als bij de behandeling met Imiquimod zoals verlies van reuk en smaak. Ook hier worden CD8-cellen aangetrokken die de geïnfecteerde cellen tot apoptose brengen. Als de geïnfecteerde cellen in de longen zitten, is het voor te stellen dat er door beschadiging van de cellen minder cellen zijn die gasuitwisseling kunnen geven zodat er te weinig zuurstof opgenomen kan worden.

Naast activiteiten van TLR7 zien we bij Covid-19 patiënten dat er tevens veel TLR-4 geprikkeld wordt. Hierdoor komen er veel ontstekingscytokinen vrij, met name Il1 en Il6. Hierdoor ontstaat de cytokinestorm waardoor mensen heel erg ziek worden en uiteindelijk kunnen komen te overlijden.

Conclusies

Huidkanker is een veel voorkomende kanker. Veel PCC's hebben AK's in de voorgeschiedenis. Als tandartsen een rol kunnen spelen in het herkennen en voorkomen hiervan, kan dat zeer waardevol zijn. Tandartsen kunnen verwijzen naar de MKA-chirurg of via de huisarts naar de dermatoloog.

Verder moet iedereen het belang inzien van preventie. Met andere woorden: als de zon schijnt, is het verstandig om de huid te beschermen tegen de UV-straling door smeren met zonnebrandcrème en het dragen van UV-werende hoofdbedekking.

Meer informatie:
<https://huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/ktx/KeratoActinica.htm>