

Κλινική Μελέτη Φάσης IV: Η θεραπεία του επιπολής BCC με τοπική εφαρμογή της κρέμας IMIQUIMOD 5%

ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΠΟΥΛΟΣ Α, ΚΩΣΤΑΚΗΣ Π, ΧΑΣΑΠΗ Β, ΠΑΝΑΓΑΚΗΣ Π, ΤΑΣΟΥΛΑ Ε, ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΣ Π, ΠΕΤΡΙΔΗΣ Α
Γ' Δερματολογική Κλινική Νοσοκομείο «Α. Συγγρός»

1

Εισαγωγή

Βασικοκυτταρικό επιθηλιώμα

- Αποτελεί τη συχνότερη μορφή καρκίνου του δέρματος. Όγκος τοπικά διηθητικός, επιθετικός και καταστροφικός με περιορισμένη ικανότητα να μεθίσταται

Αντιμετώπιση Βασικοκυτταρικού επιθηλιώματος

- Χειρουργική αφαίρεση
 - Χειρουργική μέθοδος του Mohs (μικροσκοπικά ελεγχόμενη χειρουργική αφαίρεση)
 - Κρυοθεραπεία
 - Ηλεκτροκαυτηρίαση
 - Απόξεση
 - Τοπική χημειοθεραπεία (κρέμα 5-φθοριοουρακίλης, κρέμα ιμικουϊμόδης)
 - Ακτινοθεραπεία
 - Φωτοδυναμική θεραπεία
- Ιμικουϊμόδη
- Ενδείξεις: Οξυτενή κονδυλώματα. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε BCC, N. Bowen, Ακτινικές Υπερκερατώσεις, Ακτινική Χειρίτιδα, SCC, Morphea

2

Δράση Ιμικουϊμόδης

- α. Προάγει την παραγωγή, σύνθεση και απελευθέρωση ειδικών κυτοκινών, την παραγωγή της ιντερφερόνης (IFN-α), της ιντερλευκίνης (IL-6) και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF)
- β. Επάγει επίσης τη δράση των φυσικών φονικών κυττάρων, την ενεργοποίηση των μακροφάγων, την απελευθέρωση του νιτρικού οξέος και τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των Β-κυττάρων
- γ. Επηρεάζει έμμεσα την κυτταρική ανοσία μέσω της παραγωγής της IFN-γ από τα Τ-κύτταρα. Αναστέλλει μέρος της χυμικής ανοσίας μειώνοντας την παραγωγή των κυτταροκινών IL-4 και IL-5
- δ. Επίσης, επάγει την παραγωγή κυτταροκινών και αυξάνει τη μετακίνηση των κυττάρων του Langerhans στους επιχώριους λεμφαδένες

3

Κριτήρια Αποκλεισμού, Δοσολογία και Δείγμα Μελέτης

Κριτήρια Αποκλεισμού:

- Εγκυμοσύνη ή Γαλουχία
- Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια
- Ηπατική Ανεπάρκεια
- Μη φυσιολογικά επίπεδα στις παρακάτω εξετάσεις:
 - Γενική αίματος και ούρων
 - Σάκχαρο
 - Κρεατινίνη
 - SGOT & SGPT
 - Αλκαλική φωσφατάση

Δοσολογία: Για χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων: Οι ασθενείς τοποθετούσαν την κρέμα Imiquimod 5%, 5 φορές εβδομαδιαίως για 6 εβδομάδες

Δείγμα: ΣΥΝΟΛΟ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ: 51 ασθενείς με Βασικοκυτταρικό επιθηλιώμα

4

Αντικείμενο και Σχεδιασμός της Μελέτης

Αντικείμενο Μελέτης: Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του ιδιοσκευάσματος Imiquimod 5% στη θεραπεία του Βασικοκυτταρικού επιθηλιώματος

Σχεδιασμός Μελέτης: Ανοικτή Μελέτη ΦΑΣΗΣ IV, διάρκειας 9 εβδομάδων Διενέργεια 4 επισκέψεων:

- Επίσκεψη 1 (Αρχή Μελέτης)
 - α. Ιστορικό-Δημογραφικά στοιχεία
 - β. Κλινική εξέταση
 - γ. Βιοψία
 - δ. Αξιολόγηση των ασθενών-Κριτήρια αποκλεισμού
 - ε. Υπογραφή της δηλώσεως συγκατάθεσης
- Επίσκεψη 2 (3η εβδομάδα)
 - α. Κλινική εικόνα
 - β. Ανεπιθύμητες ενέργειες (τοπικές, συστηματικές)
 - γ. Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας από Ιατρό και ασθενή
- Επίσκεψη 3 (6η εβδομάδα)
 - α. Κλινική εικόνα
 - β. Ανεπιθύμητες ενέργειες (τοπικές συστηματικές)
 - γ. Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας από Ιατρό και ασθενή
- Επίσκεψη 4 (9η εβδομάδα)
 - α. Κλινική εικόνα
 - β. Ανεπιθύμητες ενέργειες (τοπικές συστηματικές)
 - γ. Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας από Ιατρό και ασθενή
 - δ. Βιοψία

5

Μεθοδολογία αξιολόγησης

Παράμετροι Αξιολόγησης Ασφάλειας:

Εμφάνιση ΑΕ σχετιζόμενων με τη θεραπεία:
Συστηματικές-Τοπικές

Παράμετροι Αξιολόγησης Αποτελεσματικότητας:

Κλινικές παράμετροι:

- Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας από τον Ιατρό: (1) Απόλυτη ανταπόκριση-θεραπεία, (2) 90% βελτίωση, (3) 75% βελτίωση, (4) 50% βελτίωση, (5) 25% βελτίωση, (6) 0% βελτίωση-καμία αλλαγή, (7) επιδείνωση

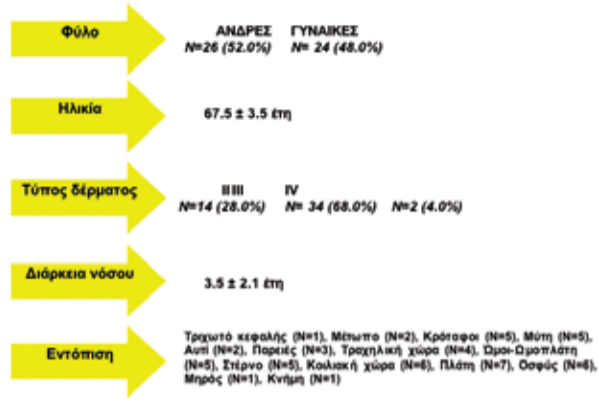
- Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας από τον ασθενή: (1) θεραπεία, (2) πολύ μεγάλη βελτίωση, (3) μεγάλη βελτίωση, (4) μέτρια βελτίωση, (5) μικρή βελτίωση, (6) καμία αλλαγή, (7) επιδείνωση

Εργαστηριακές παράμετροι:

- Βιοψία (θετική-αρνητική)

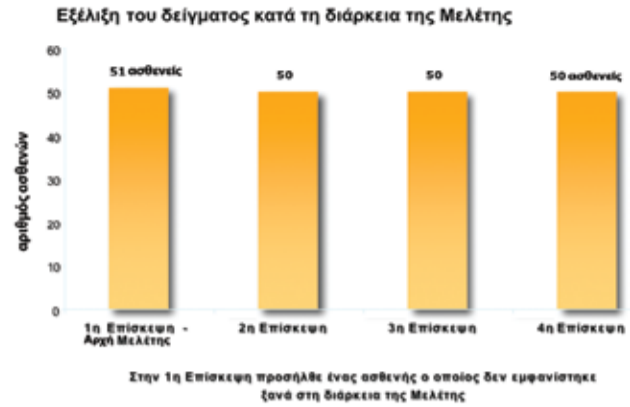
6

Περιγραφή Δείγματος-Αρχή Μελέτης



7

Αποτελέσματα



8

Αποτελέσματα-Εκτίμηση Ασφάλειας: Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ΑΕ)

Συστηματικές ΑΕ:

- α. Συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν μόνο κατά τις επισκέψεις 2 & 3. Στην επίσκεψη 4, όλες οι συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν υποχωρήσει
- β. 6 ασθενείς (12.0% του δείγματος των 50 ασθενών) εμφάνισαν συστηματική ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη 2η Επίσκεψη, ενώ μόνο 3 ασθενείς (6.0% του δείγματος) εμφάνισαν συστηματική ανεπιθύμητη ενέργεια κατά την 3η Επίσκεψη
- γ. Όλες οι συστηματικές ΑΕ ήταν ήπιες έως μέτριες έντασης, ενώ οι πιο συχνές συστηματικές ΑΕ ήταν τα συμπτώματα γρίπης και η κεφαλαλγία

Τοπικές ΑΕ:

- δ. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη 2η Επίσκεψη, 48 ασθενείς (96.0% του δείγματος) εμφάνισαν τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την 3η Επίσκεψη, ενώ μόνο 12 ασθενείς (24.0% του δείγματος) εμφάνισαν τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την 4η Επίσκεψη
- ε. Όλες οι ΑΕ ήταν ήπιες έως μέτριες έντασης, ενώ η πιο συχνή ΑΕ ήταν το ερύθημα

Πίνακας Α. Εμφάνιση συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών ΒΑΣΗ: 50 ασθενείς

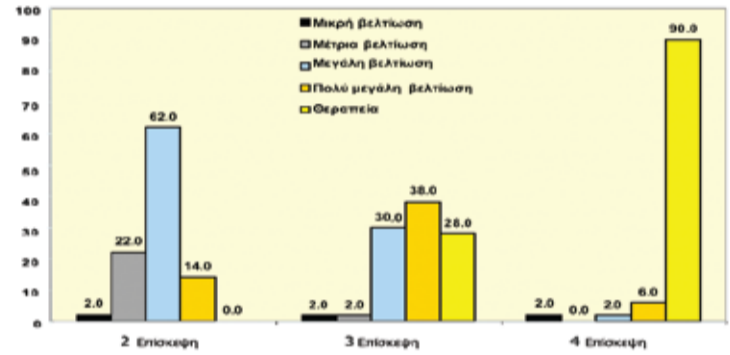
Επίσκεψη	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	N	%
2η Επίσκεψη	Κεφαλαλγία	3	6.0
	Συμπτώματα γρίπης	3	6.0
	Μυαλγία	1	2.0
	Σύστοιχος λεμφαδενίτις	2	4.0
	Πυρετός	2	4.0
Σύνολο		6	12.0
3η Επίσκεψη	Συμπτώματα γρίπης	1	2.0
	Μυαλγία	1	2.0
	Σύστοιχος λεμφαδενίτις	1	2.0
Σύνολο		3	6.0

Πίνακας Β. Εμφάνιση τοπικών ανεπιθύμητων ενεργειών ΒΑΣΗ: 50 ασθενείς

Επίσκεψη	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	N	%
2η Επίσκεψη	Ερύθημα	37	74.0
	Οίδημα	36	72.0
	Διήθηση	21	42.0
	Φυσαλίδα	15	30.0
	Διάβρωση	21	42.0
	Εφελκίδα	31	62.0
	Εκδορά	3	6.0
	Ελκωση	4	8.0
Σύνολο		50	100.0
3η Επίσκεψη	Ερύθημα	40	80.0
	Οίδημα	18	36.0
	Διήθηση	11	22.0
	Φυσαλίδα	5	10.0
	Διάβρωση	5	10.0
	Εφελκίδα	24	48.0
Εκδορά	1	2.0	
Ελκωση	1	2.0	
Σύνολο		48	96.0
4η Επίσκεψη	Ερύθημα	11	22.0
	Διήθηση	1	2.0
	Διάβρωση	1	2.0
	Εφελκίδα	2	4.0
Σύνολο		12	24.0

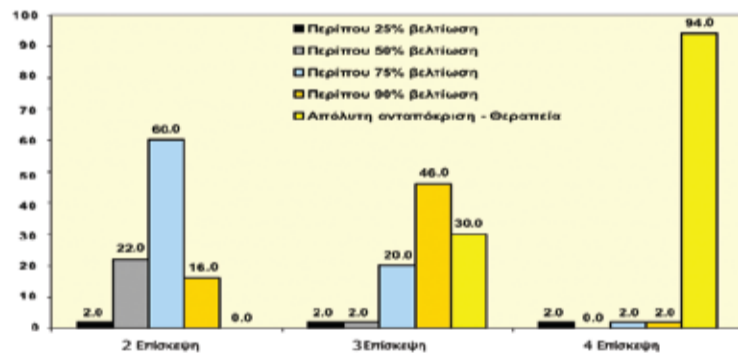
9

Αποτελέσματα-Κλινικές Παράμετροι αξιολόγησης αποτελεσματικότητας: Από τον Ιατρό



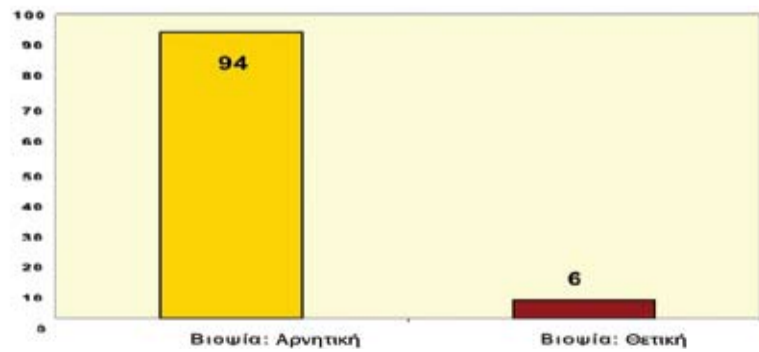
10

Αποτελέσματα-Κλινικές Παράμετροι αξιολόγησης αποτελεσματικότητας: Από τον ασθενή



11

Αποτελέσματα-Εργαστηριακή παράμετρος αξιολόγησης αποτελεσματικότητας: Βιοψία



Βιοψία διενεργήθηκε σε όλους τους ασθενείς στην αρχή (Επίσκεψη 1) και στο τέλος της Μελέτης (Επίσκεψη 4). Όλες οι βιοψίες ήταν θετικές στην πρώτη Επίσκεψη, ενώ μόνο τρεις βιοψίες ήταν θετικές στην Επίσκεψη 4

12 **Αποτελέσματα I**

1η επίσκεψη 2η επίσκεψη

1 μήνας μετά τη θεραπεία 1 έτος μετά την 1η επίσκεψη

14 **Αποτελέσματα III**

Προ θεραπείας 2 μήνες μετά τη θεραπεία

15 **BCC I**

Προ θεραπείας 3 εβδομάδες μετά τη θεραπεία

3 μήνες μετά τη θεραπεία 3 χρόνια μετά τη θεραπεία

13 **Επιπολής BCC**

Προ θεραπείας 2 μήνες μετά τη θεραπεία

16 **BCC II**

Προ θεραπείας

Τέλος θεραπείας 6 εβδομάδων

3 μήνες μετά τη θεραπεία

17 **BCC III**

Προ θεραπείας

3 εβδομάδες μετά τη θεραπεία

6 μήνες μετά τη θεραπεία

18 **BCC Ρινός**

Προ θεραπείας

2 εβδομάδες μετά τη θεραπεία

2 μήνες μετά τη θεραπεία

16

Καυτηρίαση + Aldara



Εήλωτικό BCC δεξιάς παρειάς

17

Καυτηρίαση + Aldara

Έναρξη θεραπείας



2 εβδομάδες μετά τη θεραπεία



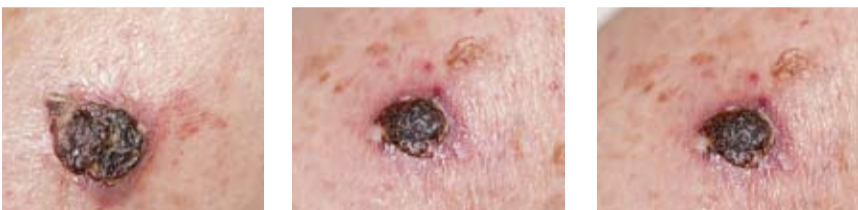
Τέλος θεραπείας



18

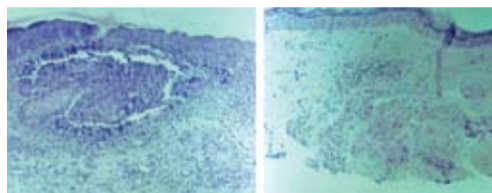
Οζώδες BCC Κνήμης

Καυτηρίαση + Aldara



19

Βιοψία BCC



1η επίσκεψη

4η επίσκεψη

20

Νόσος του Bowen

Τοπική εφαρμογή όπως στο BCC