

Κλινική μελέτη φάσης IV: Η θεραπεία της νόσου Bowen με τοπική εφαρμογή της κρέμας IMIQUIMOD 5%

ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΠΟΥΛΟΣ Α, ΦΑΡΜΑΚΗΣ Ε, ΚΩΣΤΑΚΗΣ Π, ΝΙΚΑΚΗ Μ, ΧΑΣΑΠΗ Β, ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΣ Π, ΑΤΖΑΡΑ Μ, ΠΕΤΡΙΔΗΣ Α
Γ' Δερματολογική Κλινική Νοσοκομείο «Α. Συγγρός»

1

Εισαγωγή

Ορισμός Νόσου Bowen: Ενδοεπιδερμικό καρκίνωμα του δέρματος που περιστασιακά μπορεί να μεταπίπτει σε ακανθοκυτταρικό επιθηλιώμα

Αντιμετώπιση Νόσου Bowen:

- Χειρουργική αφαίρεση
- Κρυοθεραπεία
- Τοπική χημειοθεραπεία (κρέμα 5-φθοριοουρακίλης, κρέμα ιμικουϊμόδης)
- Ακτινοθεραπεία
- Φωτοδυναμική θεραπεία

2

Ιμικουϊμόδη

- Η Ιμικουϊμόδη είναι μέλος μίας νέας ομάδας φαρμάκων, των ανοσοτροποποιητών, προσφάτως δε χρησιμοποιείται ως φάρμακο για την καταπολέμηση των οξυτενών κονδυλωμάτων. Πρόσφατα έχει επίσης χρησιμοποιηθεί με αρκετή επιτυχία στην αντιμετώπιση μερικών καρκινωμάτων του δέρματος
- Η Ιμικουϊμόδη διεγείρει την ανοσολογική απάντηση μέσω της παραγωγής, σύνθεσης και απελευθέρωσης ειδικών κυτοκινών. Η παραγωγή της ιντερφερόνης (IFN-α), της ιντερλευκίνης (IL-6) και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF) έχει μελετηθεί σε ανθρώπους και ζώα in vitro. Η Ιμικουϊμόδη επίσης επηρεάζει άλλες παραμέ-

τρους της ανοσολογικής απάντησης, όπως τη δράση των φυσικών φονικών κυττάρων, την ενεργοποίηση των μακροφάγων, την απελευθέρωση του νιτρικού οξέος και τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των Β-κυττάρων

- Η επίκτητη ανοσολογική απάντηση περιέχει τη χυμική και την κυτταρική ανοσία. Η Ιμικουϊμόδη επηρεάζει έμμεσα την κυτταρική ανοσία, μέσω της παραγωγής από τα Τ-κύτταρα της IFN-γ. Η Ιμικουϊμόδη επίσης αναστέλλει μέρος της χυμικής ανοσίας επειδή η παραγόμενη από την Ιμικουϊμόδη ιντερφερόνη αναστέλλει την παραγωγή των κυτταροκινών IL-4 και IL-5

3

Ιμικουϊμόδη

- Άλλη σημαντική δράση είναι η ενεργοποίηση των κυττάρων του Langerhans. Η Ιμικουϊμόδη επάγει την παραγωγή κυτταροκινών και αυξάνει τη μετακίνηση των κυττάρων του Langerhans στους επιχώριους λεμφαδένες
- Αποτέλεσμα των ανωτέρω ιδιοτήτων της Ιμικουϊμόδης είναι η αποτελεσματική δράση του φαρμάκου σε διάφορες ιώσεις, καθώς και σε καρκινώματα και προκαρκινικές παθήσεις
- Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της Ιμικουϊμόδης στη θεραπεία των οξυτενών κονδυλωμάτων έχει αποδειχτεί από πολλούς ερευνητές. Το σχήμα θεραπείας είναι 3 φορές εβδομαδιαίως για χρονικό διάστημα 16 εβδομάδων. Το αποτέλεσμα της θεραπείας είναι 72% για τις γυναίκες και 33% στους άνδρες
- Επίσης, έχουν θεραπευτεί κοινές μυρμηγκιές και μολυσματική τέρμινθος
- Στα καρκινώματα του δέρματος, πολύ καλά αποτελέσματα έχει η Ιμικουϊμόδη στη θεραπεία του επιπολής βασικοκυτταρικού επιθηλιώματος, της νόσου του Bowen και των ακτινικών υπερκερατώσεων
- Συμπερασματικά, από τις δημοσιευθείσες ανακοινώσεις και τη δική μας κλινική εμπειρία, η Ιμικουϊμόδη είναι ένα αποτελεσματικό και ασφαλές φάρμακο



4 Αντικείμενο της Μελέτης

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

5 Σχεδιασμός της Μελέτης

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

- Επίσκεψη 1 (Αρχή Μελέτης)
 - α. Ιστορικό-Δημογραφικά στοιχεία
 - β. Κλινική εξέταση
 - γ. Εργαστηριακός έλεγχος και βιοψία
 - δ. Αξιολόγηση των ασθενών-Κριτήρια αποκλεισμού
 - ε. Υπογραφή της δηλώσεως συγκατάθεσης
- Επίσκεψη 2 (3η εβδομάδα)
 - α. Κλινική εικόνα
 - β. Ανεπιθύμητες ενέργειες (τοπικές, συστηματικές)
- 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

6 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% μία φορά την ημέρα, για 5 ημέρες την εβδομάδα

Δείγμα: ΣΥΝΟΛΟ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ: 16 ασθενείς με Νόσο Bowen

7 Μεθοδολογία αξιολόγησης

Παράμετροι Αξιολόγησης Ασφάλειας:
Εμφάνιση ΑΕ σχετιζόμενων με τη θεραπεία: Συστηματικές-Τοπικές

Παράμετροι Αξιολόγησης Αποτελεσματικότητας:
Ποσοστό ασθενών που είχαν αποτελεσματική θεραπεία σύμφωνα με τη χρήση των εξής κλιμάκων:

- 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

8 Περιγραφή Δείγματος-Αρχή Μελέτης

Φύλο	ΑΝΔΡΕΣ N=8 (50.0%)	ΓΥΝΑΙΚΕΣ N= 8 (50.0%)
Ηλικία	67.9 ± 12.0 έτη	
Τύπος δέρματος	II III N=3 (18.8%)	N= 13 (81.3%)
Διάρκεια νόσου	2.0 ± 1.5 έτη	
Εντόπιση	Τριχωτό κεφαλής (N=1), Αυτί (N=1), Οπισθοωτιαία χώρα (N=1), Τραχηλική χώρα (N=2), Οσφύς (N=1), Στήθνα (N=1), Γεννητικά όργανα (N=2), Μηρός (N=2), Κνήμη (N=5)	

9 Αποτελέσματα-Εξέλιξη του μεγέθους δείγματος κατά τη διάρκεια της Μελέτης

Στην 4η Επίσκεψη, τέσσερις ασθενείς δεν προσήλθαν λόγω απόλυτης ανταπόκρισης στη θεραπεία κατά την επίσκεψη 3

10 Αποτελέσματα-Εκτίμηση Ασφάλειας: Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ΑΕ) I

- Ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν μόνο κατά τις επισκέψεις 2 & 3. Στην επίσκεψη 4, όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν υποχωρήσει
- Όλες οι ΑΕ ήταν τοπικές-Δεν εμφανίστηκε καμία συστηματική ΑΕ
- 14 ασθενείς (87.5% του δείγματος) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη 2η Επίσκεψη, ενώ μόνο 6 ασθενείς (37.5% του δείγματος) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την 3η Επίσκεψη. Συνολικά, στη 2η Επίσκεψη καταγράφηκαν 38 ΑΕ, ενώ στην 3η Επίσκεψη καταγράφηκαν 13 ΑΕ
- Όλες οι ΑΕ ήταν ήπιες έως μέτριες έντασης, ενώ η πιο συχνή ΑΕ ήταν το ερύθημα

11

**Αποτελέσματα-Εκτίμηση Ασφάλειας:
Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ΑΕ) II**

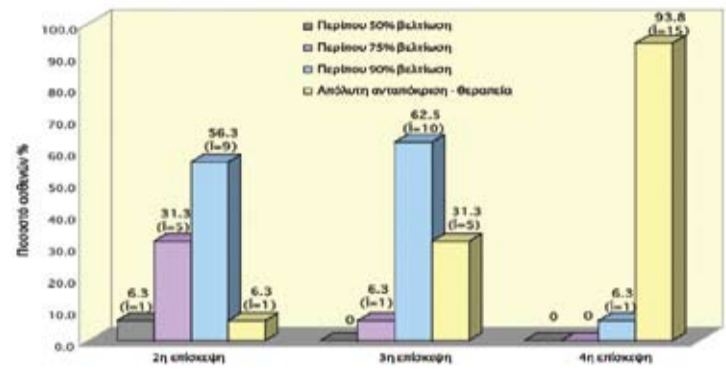
Πίνακα Α.

Εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ΒΑΣΗ: Όσοι εμφάνισαν ΑΕ

		N	%
2η Επίσκεψη	Ερύθημα	11	78.6
	Οίδημα	5	35.7
	Διήθηση	4	28.6
	Φυσαλίδα	4	28.6
	Διάβρωση	2	14.3
	Εφελκίδα	10	71.4
	Εκδορά	2	14.3
Σύνολο		14	271.4
3η Επίσκεψη	Ερύθημα	6	100.0
	Οίδημα	1	16.7
	Διήθηση	2	33.3
	Διάβρωση	2	33.3
	Εφελκίδα	2	33.3
	Σύνολο		6

13

**Αποτελέσματα - Συνολική αξιολόγηση
αποτελεσματικότητας από τον Ιατρό**



12

**Αποτελέσματα-Εκτίμηση Ασφάλειας:
Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ΑΕ) III**

Πίνακα Α.

Εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ΒΑΣΗ: Όσοι εμφάνισαν ΑΕ

		N	%
2η Επίσκεψη	Ερύθημα	11	78.6
	Οίδημα	5	35.7
	Διήθηση	4	28.6
	Φυσαλίδα	4	28.6
	Διάβρωση	2	14.3
	Εφελκίδα	10	71.4
	Εκδορά	2	14.3
Σύνολο		14	271.4
3η Επίσκεψη	Ερύθημα	6	100.0
	Οίδημα	1	16.7
	Διήθηση	2	33.3
	Διάβρωση	2	33.3
	Εφελκίδα	2	33.3
	Σύνολο		6

		N	%
2η Επίσκεψη	Ερύθημα	11	28.9
	Οίδημα	5	13.2
	Διήθηση	4	10.5
	Φυσαλίδα	4	10.5
	Διάβρωση	2	5.3
	Εφελκίδα	10	26.3
	Εκδορά	2	5.3
Σύνολο		38	100.0
3η Επίσκεψη	Ερύθημα	6	46.2
	Οίδημα	1	7.7
	Διήθηση	2	15.4
	Διάβρωση	2	15.4
	Εφελκίδα	2	15.4
	Σύνολο		13

14

Νόσος Bowen I



1η επίσκεψη

3η επίσκεψη



1 έτος μετά

6 έτη μετά

15

Νόσος Bowen II



1η επίσκεψη

2η επίσκεψη

3η επίσκεψη



Προ θεραπείας

1 μήνα μετά τη θεραπεία

3 μήνες μετά τη θεραπεία

16

Νόσος Bowen III



Προ θεραπείας



3 εβδομάδες



2 μήνες μετά



2 έτη μετά

⇒ **17** **Κρυοθεραπεία και Νόσος Bowen I**

Προ θεραπείας 6 μήνες μετά τη θεραπεία 1 χρόνος μετά τη θεραπεία 1 1/2 χρόνος μετά τη θεραπεία

20 **Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

- Ερύθημα
- Διάβρωση
- Απολέπιση
- Οίδημα
- Σκλήρυνση
- Εξέλικωση
- Εφελκίδες
- Φλύκταινες
- Κνησμός
- Καύσος
- Πόνος
- Άηγος
- Κεφαλαλγία
- Συμπτώματα Γρίπης
- Μυαλγία

18 **Βιοψία Νόσου Bowen**

1η επίσκεψη 4η επίσκεψη

19 **Ερυθροπλασία του Queyrat**

Θεραπευτικό σχήμα:

- 3 συνεχόμενες ημέρες
- 4 ημέρες διακοπή θεραπείας
- Διάρκεια θεραπείας 5 εβδομάδες (Danielsen A.G. Et al, 2003)

21 **Σπάνιες Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

- Αχρωμία τύπου ηλεύκνης
- Επιδείνωση της νόσου myasthenia gravis
- Λεύκη προκαλούμενη από Imiquimod
- Γενικευμένη ψωρίαση

22 **Συμπεράσματα**

Η Ιμικουϊμόδη αποτελεί μία αποτελεσματική και ασφαλή εναλλακτική αντιμετώπιση του επιπολής BCC

23 **Vulval Intra Epithelial Neoplasia (VIN)**

- HPV 16 detected in up to 80% cases
- VIN 3 genetically unstable
- PIN, AIN, VAIN may show similar natural history
- Anecdotal evidence of imiquimod efficacy (Todd R. et al. Gynecol Oncol 2002, Travis L. et al. Acta Derm Venereol 2002)

24 **Imiquimod Apoptotic Effects on Skin Tumour Cells**

- Μελέτες In vivo and in vitro αποδεικνύουν ότι η imiquimod προκαλεί μία ειδικού τύπου απόπτωση
- Imiquimod activates mitochondrial release of cytochrome c in a Bcl-2-dependent fashion and induces caspase-3
- Apoptotic effect is independent of CD95 receptor activation (FAS/APO-1 receptor system) or the TRAIL receptor system
- Άμεση και επιλεκτική απόπτωση των καρκινικών κυττάρων από την Ιμικουϊμόδη μπορεί να προκαλέσει συνεργιστική (synergistic enhancement) των ανοσοτροποποιητικών αποτελεσμάτων με αποτέλεσμα να επιταχύνεται η απομάκρυνση των καρκινικών όγκων

24 **VIN**

24 **Βιβλιογραφία**

1. Imiquimod: a review of basal cell carcinoma treatments. Karve SJ, Feldman SR, Yentzer BA, Pearce DJ, Balkrishnan R. J Drugs Dermatol. 2008 Nov; 7 (11): 1044-51.
2. Imiquimod: mode of action. Schön MP, Schön M. Br J Dermatol. 2007 Dec; 157 Suppl 2: 8-13.
3. Topical imiquimod: a review of its use in the management of anogenital warts, actinic keratoses, basal cell carcinoma and other skin lesions. Wagstaff AJ, Perry CM. Drugs. 2007; 67 (15): 2187-210.
4. Imiquimod: an immune response modifier in the treatment of precancerous skin lesions and skin cancer. Papadavid E, Stratigos AJ, Falagas ME. Expert Opin Pharmacother. 2007 Aug; 8 (11): 1743-55.
5. Imiquimod. Jobanputra KS, Rajpal AV, Nagpur NG. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2006 Nov-Dec; 72 (6): 466-9.
6. Imiquimod in the treatment of lentigo maligna. Rajpar SF, Marsden JR. Br J Dermatol. 2006 Oct; 155 (4): 653-6.
7. Topical imiquimod: mechanism of action and clinical applications. Vidal D. Mini Rev Med Chem. 2006 May; 6 (5): 499-503.
8. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. Hadley G, Derry S, Moore RA. J Invest Dermatol. 2006 Jun; 126 (6): 1251-5.
9. The use of topical imiquimod for the treatment of actinic keratosis: a status report. Del Rosso JQ. Cutis. 2005 Oct; 76 (4): 241-8.