

TRATAMENTUL CU IMIQUIMOD ÎN KERATOZELE ACTINICE – CAZURI CLINICE

IMIQUIMOD TREATMENT IN ACTINIC KERATOSIS – CLINICAL CASES

ALEXANDRU TĂTARU*, LILIANA POP-MÎNDRU*, ALEXANDRA SECHEL*, ANDRA BĂLUȘ**

Rezumat

Prezentăm rezultatele clinice după aplicare locală de Imiquimod cremă 5% în KA la 9 pacienți, doi bărbați și șapte femei, cu vârsta medie de 61,8 ani. Numărul leziunilor a variat între una și șase per pacient (cu o medie de 2,8 per caz). Diagnosticul a fost pus pe baza examenului clinic și în trei cazuri completat prin biopsie. La sfârșitul perioadei de tratament am făcut o evaluare clinică medicală. Am găsit rezultate excelente în două cazuri, bune în 5 cazuri și moderate în 2 cazuri. Minore efecte adverse locale au apărut la toți pacienții, cele mai importante fiind microhemoragiile cu eroziuni, care au determinat trei pacienți să se retragă din studiu. Crema Imiquimod 5% este o bună alternativă terapeutică la crioterapie, diatermocoagulare sau aplicarea de 5-fluoro-uracil în keratozele actinice.

Cuvinte cheie: imiquimod, keratoze actinice.

Intrat în redacție: 15.05.2013

Acceptat: 17.05.2013

Summary

We present the clinical results after local applications of Imiquimod cream 5% in AK treatment in 9 patients, two men and seven women, with average age of 61.8 years. The number of lesions ranged from 1 to 6 affected areas (mean of 2.8 AK per case). The diagnosis was based on clinical examination and on three cases by biopsy. We evaluated the results by clinical aspects at the end point of the treatment. We found an excellent result in 2 cases, a good result in 5 cases and a moderate result in 2 cases. Minor local side effects occurred in all patients, the most important being erosions with microhemorrhages, that caused three patients to withdraw from treatment. Imiquimod 5% cream is a good therapeutic alternative to cryotherapy, diathermo-coagulation or to topic 5-fluoro-uracil in actinic keratoses.

Key words: imiquimod, actinic keratoses.

Received: 15.05.2013

Accepted: 17.05.2013

Imiquimodul (1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine) face parte din categoria preparatelor care modifica răspunsul imun, acționând ca agonist de receptor Toll-like 7, exprimarea acestui receptor de către celulele canceroase fiind o condiție pentru instituirea efectului terapeutic. El induce inflamația locală

Imiquimod (1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine) is one of the substances that alters the immune response, acting as a Toll-like 7 receptor agonist, expressing this receptor on cancer cell surface being a condition to install the therapeutic effect. It induces an important local inflammation, that leads to cell destruction and

* U.M.F. Cluj-Napoca, Departamentul Dermatologie / U.M.F. Cluj-Napoca, Dept. Of Dermatology.

** Rezident, Clinica Dermatologică / Resident, Dermatology Clinic, Cluj-Napoca.

importantă care duce la distrugerea celulelor și la producția locală de interferon. Imiquimod stimulează producerea de citokine inflamatorii și imunomodulatoare prin activarea RTL (receptori Toll-like) ai celulelor dendritice din derm și epiderm. Inducerea locală a citokinelor (IFN- α) declanșează răspunsul imun împotriva celulelor canceroase: inhibarea creșterii celulelor maligne, inducerea apoptozei, creșterea activității celulelor "natural killer" și îmbunătățirea activității celulelor T (1,2).

Rezistența la apoptoză (moartea programată a celulelor) reprezintă o caracteristică a cancerului și este factorul cheie în formarea și dezvoltarea oricărei tumori. Imiquimod este primul topic cu potențialul de a ocoli mecanismele moleculare implicând un deficit al apoptozei. Imiquimod declanșează apoptoza *in vitro* asupra celulelor epiteliale și a keratinocitelor. Răspunsul clinic al KA la Imiquimod este relevat de creșterea fenomenului de apoptoză, indicat de testul TUNEL. Tratamentul KA cu Imiquimod este corelat cu reglarea genelor anti-apoptotice, HURPIN și HAX-1 (3,4).

Prezentăm rezultatele clinice după tratamentul local cu Imiquimod cremă 5% pentru keratoze actinice la 9 pacienți, doi bărbați și șapte femei. Vârsta medie pe grup a fost de 61,8 ani, cu extreme cuprinse între 48 și 74 ani. Dintre pacienții recrutați inițial trei au renunțat pe parcursul tratamentului, din cauza reacțiilor adverse locale de tip microhemoragii.

Pacienții au avut o unică leziune (un caz) și ceilalți multiple keratoze actinice, între 2 și 6 arii afectate, în medie 2,8 KA per caz. Diagnosticul a fost pus pe baza examenului clinic, iar în trei cazuri am primit acceptul pentru biopsie, care a confirmat diagnosticul.

Tratamentul topic a fost aplicat conform indicațiilor standard, de trei ori pe săptămână, seara, menținând crema timp de circa 8 ore, timp de 4 săptămâni. La prima vizită de control în săptămâna a patra am constatat o ameliorare bună până la excelentă pentru șase pacienți (cei doi bărbați și patru femei), celelalte trei femei au necesitat o a doua cură de patru săptămâni.

local generation of interferon. Imiquimod stimulates the production of inflammatory and immunoregulatory cytokines, by acting as TLRs (Toll-Like Receptors) of local dermis and epidermis dendritic cells. The local induction of cytokines (IFN- α) leads to an immune response against cancer cells: inhibition of malignant cells growth, induced apoptosis, increased "natural killer" cells activity and improved T cell activity (1,2).

Resistance to apoptosis (programmed cell death) is one of the cancer's characteristics and is the key-factor in the development and growth of any tumor. Imiquimod is the first topic medicine with the power to skip the molecular mechanisms, involving an apoptosis deficiency. Imiquimod produces *in vitro* apoptosis on epithelial cells and on keratinocytes. Actinic Keratosis (AK)'s clinical response to Imiquimod is revealed by increasing apoptosis, as indicated by TUNEL test. AK treatment with Imiquimod is correlated with HURPIN and HAX-1 anti-apoptotic genes regulation (3,4).

We present the clinical results after local applications of Imiquimod cream 5% in AK treatment. We observed 9 patients, two men and seven women. Group average age of this group was 61.8, with the age ranging from 48 to 74 years old. Apart from these 9 patients observed, other three subjects left the study because of the side effects of Imiquimod (microhemorrhages).

The number of lesions varied from 1 lesion (one case) to 6 affected areas, ranging from 2 to 6 affected areas (mean of 2.8 AK per case). The diagnosis was based on clinical examination and on three cases, we got the accept for biopsy, which confirmed the clinical diagnosis.

Topical treatment was applied according to standard indications, three times a week, in the evening, maintaining the cream for about 8 hours, for four weeks. An improvement from good to excellent in 6 patients (the 2 men and 4 women) was ascertained at the first control visit, in the fourth week. The other 3 women needed a second cure of four weeks.

Din punct de vedere clinic am constatat dispariția scuamelor din săptămâna a doua, reducerea eritemului între 4–8 săptămâni și persistența unei relative xeroze cutanate pe locul fostelor KA. Am evaluat rezultatele din punct de vedere al aspectului clinic la finalul tratamentului. Am considerat rezultate excelente în 2 cazuri, bune în 5 cazuri și moderate în 2 cazuri.

Ca efecte adverse locale am observat: la toți pacienții un eritem pasager (circa 8 – 12 ore post aplicare) cu descrierea subiectivă a senzației de arsură moderată; la 6 din 9 cazuri au apărut începând cu săptămâna a treia microhemoragii pe locul de aplicare, cu formare de cruste hemactice, care s-au îndepărtat cu unguent Fucidin.

Studiul a început recent și din această cauză perioada de urmărire este încă scurtă, între 3 – 6 luni. În această perioadă nu am observat recidive sau efecte adverse tardive. Post-tratament toți pacienții au primit produse ecran solar pentru față.

Clinically, we noticed scales disappearance from the second week of treatment, reduced erythema from the fourth- eighth week and the persistence of a relative xerosis on the area of former AK. We evaluated the results by clinical aspects at the end point of the treatment. We found an excellent result in 2 cases, a good result in 5 cases and a moderate result in 2 cases.

As local side effects, we noticed: transient erythema in all subjects (8-12 hours after application of the cream), with the subjective description of a moderate burning sensation; on 6 out of 9 cases we saw microhemorrhages of the treated area, starting with the third week of treatment, with hematic crusting, which were resolved with Fucidin ointment.

The study has recently begun, therefore the follow up period is still short, between 3 and 6 months. In this period of time, we have not noticed any relapse or long term side effects. After ending the treatment, all patients got face SPF moisturizers.



Fig. 1. Pacientă cu KA unică pe piramida nazală (48 ani, istoric de supraexpunere solară) înainte de tratament
Fig. 1. Patient with single AK of the nasal pyramid (48-year history of solar overexposure) before treatment



Fig. 2. Aceeași pacientă după prima cură de 4 săptămâni – ameliorarea netă a descuamației și eritemului
Fig. 2. The same patient 4 weeks after the first cure – improvement of scaling and erythema

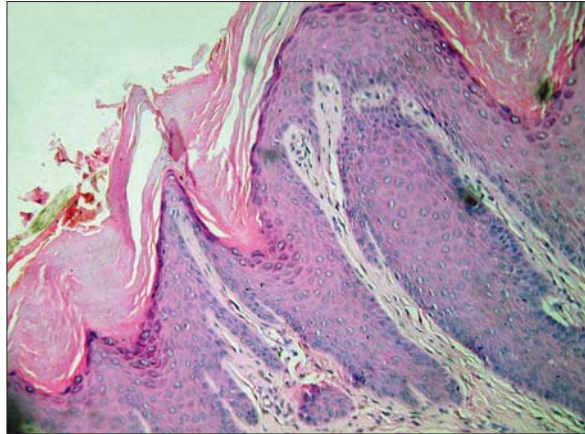


Fig. 3. Aspectul histologic inițial la pacienta de mai sus, relevând o KA tipul hipertrofic

Fig. 3. Initial histological appearance in patients above, revealing a hypertrophic type of AK



Fig. 4. Pacient cu multiple KA (istoric de supraexpunere la UV artificiale, pe un fototip cutanat II) din față și profil

Fig. 4. Patient with multiple AK (history of overexposure to artificial UV of a phototyped II skin) front and profile

Concluzii

1. Pe un lot restrâns de pacienți, tratamentul topic cu Imiquimod a dovedit o bună eficacitate.
2. Efecte adverse locale minore au apărut la toți pacienții, cele mai importante fiind eroziuni cu microhemoragii care au determinat trei pacienți să se retragă din studiu.

Conclusions

1. In a small group of patients, topical Imiquimod has shown good efficacy.
2. Minor local side effects occurred in all patients, the most important being erosions with microhemorrhages, that caused three patients to withdraw from the study.

3. Aceste efecte adverse pot fi remise prin aplicare alternativă în zilele fără tratament a unui topic neutru sub formă de unguent.

4. Imiquimod cremă 5% este o bună alternativă terapeutică la crioterapie, diatermocoagulare sau aplicare de 5-fluoro-uracil în cazul keratozelor actinice.

3. These side effects can be removed using a neutral topical ointment, applied alternatively in the days without treatment.

4. Imiquimod 5% cream is a good therapeutic alternative to cryotherapy, diathermocoagulation or to topic 5-fluoro-uracil in actinic keratoses.

Bibliografie / Bibliography

1. Miller RL et al. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 1-14.
2. Stanley MA. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 571-577.
3. Schon M et al. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1138-1149.
4. Schon MP, Schon M. *Apoptosis* 2004; 9 (3): 291-8.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: U.M.F. Cluj-Napoca
Departamentul Dermatologie
Str. Victor Babeș nr. 8, Cluj-Napoca
dr.tataru@yahoo.com

Correspondance address: U.M.F. Cluj-Napoca
Dermatology Department
8 Victor Babeș street, Cluj-Napoca
dr.tataru@yahoo.com

