



Terapia topica con Imiquimod crema del sarcoma di Kaposi stadio in chiazza: studio di un caso

Fusi I., Cattrini B., Derlino F., Vassallo C., Borroni G.

Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

INTRODUZIONE

Le lesioni cutanee del sarcoma di Kaposi (SK), variante classica o mediterranea, sono in genere rappresentate da macule/placche da rosse a purpuree e da noduli che possono ulcerarsi con sanguinamento e dolore [1]. Anche per la variante classica, così come in quella HIV-correlata, si ipotizza che il SK sia provocato da un virus a DNA appartenente alla sottofamiglia dei gamma-herpes-virus, l'HHV-8 [2]. La diagnosi precoce e il trattamento sono importanti per prevenire o minimizzare sintomi più gravi. Ad oggi non esiste una terapia in grado di guarire il sarcoma di Kaposi, tuttavia trattamenti palliativi possono eliminare o ridurre lesioni che limitano la funzionalità della parte coinvolta, o esteticamente sfiguranti, ridurre il dolore e l'edema o la linfadenopatia e diminuire i sintomi causati dal coinvolgimento viscerale. Per il trattamento di forme limitate di SK, è raccomandato l'impiego della terapia locale, mentre la terapia sistemica è appropriata per le forme disseminate [3]. Imiquimod 5% crema è un topico

in grado di modificare la risposta immunologica nelle sedi di applicazione, e risulta essere un trattamento efficace nelle cheratosi attiniche, nel carcinoma basocellulare e nelle lesioni correlate a papilloma-virus. L'utilizzo di Imiquimod 5% crema nel trattamento delle lesioni di SK, rappresenta un nuovo approccio terapeutico. Ad oggi sono ancora pochi gli studi che dimostrano l'efficacia di tale terapia, e tali lavori si riferiscono, generalmente, all'impiego di Imiquimod in pazienti con SK HIV-correlato o in varianti correlate all'immunosoppressione post-trapianto [4-5]. Solo lo studio di Scharz ha dimostrato l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con Imiquimod 5% crema nel trattamento di lesioni cutanee di SK in pazienti affetti da forme classiche o endemiche della malattia [6].

Nel nostro studio abbiamo valutato l'efficacia clinica del trattamento con Imiquimod 5% crema di lesioni in placca di SK (forma classica, cutanea) in un paziente con forma localizzata di malattia, senza coinvolgimento viscerale e con co-morbidità che limitavano le scelte terapeutiche.

CASO CLINICO

Un uomo di 82 anni giunge nel 2005 presso la Clinica Dermatologica, Fondazione IRCSS Policlinico San Matteo di Pavia, perché affetto da sarcoma di Kaposi, variante classica o mediterranea, estesa alla cute e alla mucosa del cavo orale. In precedenza era stato sottoposto ad asportazioni chirurgiche di lesioni nodulari, con la conferma istologica di della patologia. All'esame obiettivo si poteva apprezzare la presenza di lesioni sia in chiazza che in placca, ma anche di lesioni nodulari, disposte soprattutto in sede acrale. Le manifestazioni erano comunque estese, coinvolgendo soprattutto gli arti ed il volto e, in minor misura, il tronco. Valutazioni laboratoristiche

(sangue occulto nelle feci) e strumentali (colonscopia, eco addome completo, Rx torace) escludevano un coinvolgimento viscerale. Il paziente risultava HIV negativo. Era poi affetto da diabete mellito di tipo II, aritmia totale da fibrillazione atriale ed ipertensione (in trattamento con ACE inibitori ed antiaggreganti), epatite B con alterazione della funzionalità epatica, osteoporosi. Nel 2006 si decide di iniziare terapia intralesionale con vinblastina (0.5 mg/ml) delle lesioni nodulari degli arti inferiori e, in particolar modo, della superficie volare delle dita dei piedi. Dal 2006 al 2008 vengono effettuate 4 iniezioni/anno (10.5 mg di vinblastina in 3 anni) in risposta alle quali si ottiene una regressione della maggior parte delle lesioni trattate. Il paziente viene anche sottoposto all'asportazione di un carcinoma squamocellulare in sede pre-auricolare destra (2005) e di un secondo carcinoma squamocellulare localizzato al lobo dell'orecchio destro (2006). Nel settembre 2007, per la presenza di cheratosi attiniche al lobo auricolare destro ed al volto, inizia terapia locale con Imiquimod 5% crema, una applicazione al giorno per 5 giorni alla settimana per 3 mesi. Il trattamento coinvolge, quindi, anche le chiazze di sarcoma di Kaposi localizzate al volto, adiacenti o sottostanti alle lesioni attiniche. Il farmaco risulta essere ben tollerato ed ad 1 mese dal termine del trattamento si osserva un significativo miglioramento di tutte le lesioni.

DISCUSSIONE

È nota in letteratura l'efficacia di Imiquimod 5% crema (Aldara) nel trattamento di cheratosi attiniche, carcinomi basocellulari e lesioni correlate a papilloma-virus. Tuttavia studi recenti ne hanno dimostrato l'efficacia anche nel trattamento di lesioni di SK [6]. In uno studio di Schartz e collaboratori viene valutata l'efficacia e la tollerabilità di Imiquimod 5% crema nel trattamento topico di lesioni di SK in 17 pazienti affetti dalla variante classica o endemica secondo uno schema basato sull'applicazione del farmaco 3 volte la settimana per 24 settimane. Durante lo studio sono state valutate sia l'efficacia, in termini di riduzione delle dimensioni, dell'infiltrazione e del numero delle lesioni, sia la tollerabilità, considerando eventuali effetti collaterali locali e sistemici. Dallo studio emerge che circa il 47% ha ottenuto risposta al trattamento (2 completa, 6 parziale), essendo ben tollerato [6]. Alcuni studi evidenziano che circa il 70% dei pazienti affetti da forme endemiche o classiche di SK rispondono a basse dosi di interferone alfa sottocutaneo: poiché Imiquimod induce interferone alfa (insieme ad altre citochine) nel sito di applicazione ciò causa un effetto antitumorale e antiangiogenetico simile [6-8]. In particolare l'attività antiangiogenetica sarebbe da correlare ad una *up-regulation* di inibitori endogeni dell'angiogenesi (TIMP, TSP-1); ad una *down-regulation* dei fattori pro-angiogenetici locali (bFGF, MMP 9) e alla promozione dell'apoptosi delle cellule endoteliali per quanto riguarda IFN-alfa, IL-10, IL-12 e potenziamento dell'immunità locale grazie all'aumento della capacità di risposta immunologica nei confronti delle cellule di SK [9-10]. È stato inoltre evidenziato come Imiquimod inibisca la crescita tumorale vascolare in modelli animali e induca involuzione di lesioni vascolari benigne umane [11-12].

Recentemente ulteriori studi hanno dimostrato l'efficacia di Imiquimod 5% crema nel trattamento di lesioni di SK HIV-correlato e in forme legate all'immunosoppressione post-trapianto, dove l'elevato rischio di rigetto impedisca una riduzione della terapia immunosoppressiva che favorisce lo sviluppo del SK [5, 13]. Tuttavia, a differenza di quanto avviene nelle forme classiche o endemiche di SK, sembra che nella variante HIV-correlata vi sia una progressiva riduzione della risposta all'interferone-alfa a causa dello sviluppo di refrattarietà [14]. Sembra inoltre che non vi sia differenza di risposta fra pazienti di razza bianca o nera, né fra maschi e femmine, mentre l'efficacia del trattamento risulta maggiore in lesioni di piccole dimensioni, essendo quelle più ampie maggiormente refrattarie al topico [15].

In conclusione possiamo affermare che, pur non disponendo di una terapia in grado di guarire il sarcoma di Kaposi e dovendo ottimizzare la scelta dello schema terapeutico in base alle caratteristiche di ogni singolo paziente, l'applicazione di Imiquimod 5% crema può essere considerato un valido approccio nel trattamento di forme di SK caratterizzate da coinvolgimento cutaneo limitato (soprattutto in lesioni piane o in placca <1 cm) e decorso indolente.

RIASSUNTO

Il sarcoma di Kaposi è una patologia cronica angioproliferativa causata dalla infezione da parte di HSV-8, un virus appartenente alla famiglia degli herpesvirus, sottofamiglia delle *gamma-herpesvirinae*. Le lesioni cutanee di SK si presentano solitamente sotto forma di chiazze, placche e noduli di colore rosso-violaceo che possono anche andare incontro ad ulcerazione provocando

sanguinamento e dolore. Una diagnosi precoce ed un trattamento tempestivo sono pertanto importanti per prevenire o attenuare conseguenze più severe.

Presentiamo il caso clinico di un uomo di 82 anni affetto da SK variante classica e con altre comorbidità (diabete, ipertensione, epatite B).

Il paziente è in trattamento per SK dal 2005: sono state effettuate ripetute asportazioni chirurgiche di lesioni multiple (placche, noduli) localizzate alle gambe ed alle braccia. Dal 2008, inoltre, le lesioni in sede acrale sono state trattate con vinblastina intralasionale (0.5 mg/ml), ottenendo una regressione parziale e talora anche completa. Nel 2005 il paziente ha anche subito un intervento di asportazione chirurgica di un carcinoma squamocellulare in regione preauricolare destra e nel 2006 un secondo intervento per l'asportazione di un altro carcinoma squamocellulare localizzato all'orecchio destro. Nel 2007 cheratosi attiniche, situate all'orecchio destro e sul lato destro del viso, sono state trattate con Imiquimod 5% crema con 1 applicazione al giorno per 5 giorni alla settimana. Vista la presenza di chiazze di SK adiacenti alle lesioni attiniche, è stato deciso di utilizzare il medesimo trattamento per tutte le lesioni (sarcomatose ed attiniche), ottenendo una progressiva regressione di ciascuna lesione nell'arco di tre mesi. Studi recenti dimostrano che SK è responsivo nel 70% dei casi ad una terapia settimanale con interferone alfa intralasionale ed a basse dosi; poiché Imiquimod è in grado di indurre rilascio epidermico di interferone alfa è stata provata una sua attività antivirale ed antiangiogenetica.

In conclusione Imiquimod potrebbe essere una nuova possibilità terapeutica per lesioni di SK allo stadio in chiazza e con diametro non superiore ad 1 cm.

SUMMARY

Kaposi's sarcoma (KS) is an angioproliferative, chronic disease induced by HSV-8, a member of Gammaherpes viridae family. Cutaneous lesions of SK are usually red to purple macules/plaque and nodules that can ulcerate with blood flow and pain. Precocious diagnosis and treatment are important to prevent or minimizing more serious symptoms. We present a case-report of a 82 years old man affected by classic SK and other co-morbidity (diabetes, hypertension, B hepatitis). From 2005 he is in treatment for KS disease: he had surgical removal of multiple lesions (plaques and nodules) of his legs and arms. From 2008 nodular, acral lesions were treated with intralesional vinblastine (0.5 mg/ml), with complete or partial regression. In 2005 he also had a surgical removal of a squamous cell carcinoma of pre-auricular right region and in 2006 he had another surgical removal of a squamous cell carcinoma of his right ear. In 2007, actinic keratosis localized on right ear and face were treated with Imiquimod 5% cream 1 time per day for 5 days/week; because patches of KS lesion were present adjacent to them, we decided to treat all these lesions (KS and keratosis) with a progressive regression of every lesions within three months. Recent studies demonstrate that SK is responsive to intralesional, low-doses, INF-alpha weekly therapy in 70% of cases; because Imiquimod can induce epidermal release of INF-alpha, an anti-viral and anti-angiogenetic activity has been proven. In conclusion, Imiquimod could be a new therapeutical chance for KS lesions, patch stage, smaller than 1 cm.

BIBLIOGRAFIA

1. Cathomas G. Human herpes virus 8: a new virus discloses its face. *Virchows Arch* 2000;436:195–206
2. Chang E, Cesarman MS, Pessin F et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865–1869
3. Tur E, Brenner S. Treatment of Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 1996;132:327–331
4. Mbulaiteye SM et al: Kaposi's sarcoma risk among transplant recipients in the united states (1993-2003). *Int J Cancer* 2006;119:2685-2691
5. Babel N et al: Development of Kaposi's sarcoma under sirolimus-based immunosuppression and successful treatment with imiquimod. *Transpl Infect Dis* 2008;10:59-62
6. Schartz NEC et al: Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:585-591
7. Rybojad M et al. Non AIDS-associated kaposi's sarcoma (classical and endemic African types): treatment with low doses of recombinant interferon-alpha. *J Invest Dermatol* 1990;95(suppl.1):176S-179S
8. Costa da Cunha CS et al. Long-term follow –up of non-HIV Kaposi's sarcoma treated with low-dose recombinant interferon alpha-2b. *Arch Dermatol* 1996;132:285-290
9. Ooi T et al. Imiquimod- induced regression of actinic keratosis is associated with infiltration by T lymphocytes and dendritic cells: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:72-78
10. Sauder DN et al. Imiquimod: modes of action: *Br J Dermatol* 2003;149(suppl.66):5-8
11. Sidbury R et al. Topically applied imiquimod inhibits vascular tumor growth in vivo. *J Invest Dermatol* 2003;121:1205-1209
12. Martinez MI et al. Infantile Hemangioma: Clinical redolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol* 2002;138:881-884
13. Rosen T et al. Limited extent AIDS-related Kaposi's sarcoma responsive to imiquimod 5% cream. *Int J Dermatol* 2006;45:854-856
14. Tur E et al. Classic Kaposi's sarcoma: low-dose interferon alpha treatment. *Dermatology* 1998;197:37-42
15. Duvic M et al. Topical treatment of cutaneous lesions of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma using alitretinoin gel: results of phase 1 and 2 trials. *Arch Dermatol* 2000;136:1461-1469