

COMMENT JE TRAITE....

Un carcinome basocellulaire par l'imiquimod topique (Aldara®)

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1), A.F. NIKKELS (2), P. PAQUET (3), P. QUATRESOOZ (4), G.E. PIÉRARD (5)

RÉSUMÉ : Le carcinome basocellulaire est le plus fréquent de tous les cancers humains. Il en existe plusieurs types cliniques dont le pronostic évolutif est différent. L'excision chirurgicale est le traitement de choix qui est rarement suivi de récurrence. Cependant, lorsque la lésion est superficielle et non agressive et que la localisation corporelle le permet, l'application topique d'imiquimod peut entraîner la régression de la tumeur. Il s'agit d'une forme d'immunothérapie qui apporte 70 à 90% de rémission complète à moyen terme. Un suivi médical du site traité doit être respecté pendant quelques années.

MOTS CLÉS : Carcinome basocellulaire - Imiquimod - Immunothérapie

HOW I TREAT...BASAL CELL CARCINOMA BY IMIQUIMOD

SUMMARY : Basal cell carcinoma is the most frequent cancer in humans. Several clinical types are distinguished. They are bound to distinct evolutive prognosis. The surgical excision is the treatment of choice which is rarely followed by recurrence. However, when the lesion is superficial and non aggressive and when the body site is adequate, topical applications of imiquimod can provoke the neoplastic regression. This type of immunotherapy brings 70 to 90% complete remission. A medical follow-up of the treated site is mandatory for a couple of years.

KEYWORDS : Basal cell carcinoma - Imiquimod - Immunotherapy

De tous les cancers humains, le carcinome basocellulaire est le plus fréquent (1-3). Il siège souvent au niveau du visage où son aspect clinique est protéiforme (Fig. 1). La malignité de ce cancer ne s'exprime habituellement qu'à son site d'origine (4). Il peut rester presque indolent pendant une période prolongée. Cependant, il peut aussi infiltrer le derme latéralement et en profondeur, allant jusqu'à envahir les structures sous-jacentes, y compris le cerveau (1). En règle générale, la population n'est pas au fait de ce cancer cutané et de ses conséquences (5).

Un œil exercé permet très souvent d'évoquer le diagnostic à l'examen clinique combiné ou non à la dermoscopie. Parfois, un examen dermatopathologique est requis afin d'éclairer un diagnostic différentiel difficile. La sanction thérapeutique habituelle est l'excision chirurgicale avec vérification histologique des marges d'exérèse. Le curetage, l'électrocoagulation et la cryochirurgie sont d'autres modalités à l'issue moins certaine, car le taux de récurrence est plus élevé (6).

IMMUNOTHÉRAPIE PAR L'IMIQUIMOD

L'immunothérapie topique par l'imiquimod (Aldara®, 3M Pharmaceuticals) a été proposée ces dernières années pour traiter certains carcinomes basocellulaires bien particuliers (7-20). Dans cette indication, le médicament n'est pas remboursé par l'INAMI. Le coût pour le patient est de 78,51 euros pour une boîte de 12 sachets de 250 mg de crème, ce qui couvre environ un mois de traitement.

Ce médicament établit vraisemblablement un lien entre les formes d'immunité innée et acquise au site du cancer. L'imiquimod stimule en fait des macrophages, des cellules dendritiques et d'autres cellules immunitaires par l'activation des *toll-like* récepteurs 7 et 8, induisant à son tour la production de diverses cytokines (11,21,22). On assiste également à la migration des cellules de Langerhans (23). Les dendrocytes dermiques doivent être présents pour que l'effet de l'imiquimod puisse pleinement s'exprimer (24-27). L'infiltrat inflammatoire comporte ainsi des lymphocytes T helper, des cellules *Natural Killer*, des cellules de Langerhans et des dendrocytes dermiques.

Par un tout autre mécanisme, l'imiquimod induit la destruction du cancer par un mécanisme d'apoptose. Celui-ci a été rapporté comme étant minime à intense (28-30). Il fait appel au système des caspases et du Bcl-2.

Le traitement topique des carcinomes basocellulaires par l'imiquimod ne s'adresse qu'aux formes tumorales réputées non agressives, à savoir les types histologiques superficiels, même étendus, et nodulaires exophytiques de petite taille. Tous les autres types de carcinomes basocellulaires ne sont pas concernés.



Fig.1: Aspects cliniques différents de deux carcinomes basocellulaires du visage : plan cicatriciel sur le nez, nodulaire et pigmenté sur la paupière inférieure.

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (2) Chargé de Recherche, (3) Chercheur qualifié, (4) Chef de Laboratoire adjoint, (5) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie

cellulaires sont exclus de cette procédure thérapeutique. Le site anatomique est aussi important à considérer. Les faces latérales du visage, à l'exclusion de la zone centro-faciale, sont des sites traitables par l'imiquimod, ainsi que le tronc et les extrémités. En fait, seuls les carcinomes basocellulaires au pronostic évolutif favorable et localisés sur des sites à faible risque, peuvent être traités avec confiance par l'imiquimod.

Une fois l'indication bien contrôlée, il faut définir la modalité optimale d'application du traitement. A la concentration de 5% dans Aldara®, la fréquence d'applications va directement influencer la sévérité de la réaction d'irritation locale (7, 28). Celle-ci est variable d'un individu à l'autre, pouvant s'exprimer de manière discrète à très sévère. En principe, trois ou cinq applications hebdomadaires peuvent être initiées (13,19). Le site traité doit impérativement être lavé une huitaine d'heures après application. En cas de résistance thérapeutique sans irritation trop marquée, une application quotidienne peut être tentée. En cas de réaction trop violente, le traitement doit être suspendu pendant une à deux semaines (31). Le traitement nécessite au minimum 30 sachets. Par conséquent, selon le rythme d'application, il doit habituellement être poursuivi de 6 semaines à 3 mois pour effacer la tumeur. Par un suivi clinique attentif en cours de traitement, le rapport efficacité-réaction inflammatoire peut être gardé à un niveau favorable.

Le taux de guérison pour la forme superficielle de carcinome basocellulaire est de l'ordre de 70 à 80% (18,19). Cette estimation est basée sur un recul à moyen terme après traitement. Il faut aussi savoir que la guérison apparente au plan clinique ne se vérifie pas toujours lorsqu'un examen dermatopathologique de contrôle est effectué à l'issue du traitement. Une opinion fondée de l'efficacité comparée de l'imiquimod par rapport à d'autres modalités thérapeutiques ne sera obtenue que lorsque les taux de guérison seront connus après un recul de 5 ans (32).

CONCLUSION

L'accumulation de publications rapportant l'effet thérapeutique de l'imiquimod dans des cas sélectionnés de carcinomes basocellulaires est un fait très encourageant pour le praticien. Il ne faut cependant pas céder à un engouement aveugle et laxiste. Une certitude de diagnostic doit exister avant l'initiation du traitement, au besoin par un examen dermoscopique et/ou histologique. L'indication thérapeutique selon le type de carcinome basocellulaire et le site anatomique doit être strictement respectée. L'observance du traitement et

l'acceptation par le patient d'une réaction locale parfois sévère sont de rigueur. L'efficacité du traitement n'est pas parfaite, car une guérison ne peut être prédite avec confiance. Il convient donc de mettre en balance le coût, la durée, l'efficacité et les effets secondaires du traitement. Une biopsie de contrôle post-thérapeutique est utile et un suivi clinique régulier s'impose.

RÉFÉRENCES

1. Piérard-Franchimont C. et Piérard GE.— Tumeurs cutanées fréquentes en gériatrie. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 289-295.
2. Stern RS.— The mysteries of geographic variability in nonmelanoma skin cancer incidence. *Arch Dermatol*, 1999, **135**, 843-844.
3. Uhoda I, Quatresooz P, Fumal I, et al.— Updating trends in cutaneous cancers in south-east Belgium. *Oncol Reports*, 2004, **12**, 111-114.
4. Holikova Z, Massi D, Lotti T, Hercogova J.— Insight into the pathogenesis of sporadic basal cell carcinoma. *Int J Dermatol*, 2004, **43**, 865-869.
5. MacKie RM.— Awareness, knowledge and attitudes to basal cell carcinoma and actinic keratoses among the general public within Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2004, **18**, 552-555.
6. Kuijpers DIM, Thissen RTM, Neumann HA.— Basal cell carcinoma. Treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. *Am J Clin Dermatol*, 2002, **3**, 247-259.
7. Beutner KR, Geisse JK, Helman D, et al.— Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **41**, 1002-1007.
8. Hannuksela-Svahn A, Nordal E, Christensen OB.— Treatment of multiple basal cell carcinomas in the scalp with imiquimod 5% cream. *Acta Derm Venereol*, 2000, **80**, 381-382.
9. Kagy MK, Amonette R.— The use of imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinomas in a basal cell nevus syndrome patient. *Dermatol Surg*, 2000, **26**, 577-578.
10. Marks R, Gebauer K, Shumack S, et al.— Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma : results of a multicenter 6-week dose-response trial. *J Am Acad Dermatol*, 2001, **44**, 807-813.
11. Hermanns-Lê T, Nikkels AF, Uhoda I, et al.— L'imiquimod (Aldara®) : un immunomodulateur pour la peau. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 116-118.
12. Micali G, De Pasquale R, Caltabiano R, et al.— Topical imiquimod treatment of superficial and nodular basal cell carcinomas in patients affected by basal cell nevus syndrome : a preliminary report. *J Dermatol Treat*, 2002, **13**, 123-127.
13. Shumack S, Robinson J, Kossard S, et al.— Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma : comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol*, 2002, **138**, 1165-1171.
14. Sterry W, Herera E, Takwale A, et al.— Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma : randomized studies comparing low-fre-

- quency dosing with and without occlusion. *Br J Dermatol*, 2002, **147**, 1227-1236.
15. Stockfleth E, Ulrich C, Hauschild A, et al.— Successful treatment of basal cell carcinomas in a nevoid basal cell carcinoma syndrome with topical 5% imiquimod. *Eur J Dermatol*, 2002, **12**, 569-572.
 16. Weisberg NK, Varghese M.— Therapeutic response of a brother and sister with xeroderma pigmentosum to imiquimod 5% cream. *Dermatol Surg*, 2002, **28**, 518-523.
 17. Eklind J, Tartler U, Machke J, et al.— Imiquimod to treat different cancers of the epidermis. *Dermatol Surg*, 2003, **29**, 890-896.
 18. Gaspar AA, Spuder DN.— Immunotherapy of basal cell carcinoma : evolving approaches. *Dermatol Surg*, 2003, **29**, 1027-1034.
 19. Geisse J, Caro I, Lindholm J et al.— Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma : results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol*, 2004, **50**, 722-733.
 20. Urošević M, Dummer R.— Role of imiquimod in skin cancer treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2004, **5**, 453-458.
 21. Stanley MA.— Imiquimod and the imidazoquinolones : mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol*, 2002, **27**, 571-577.
 22. Urošević M, Maier T, Benninghoff B et al.— Mechanisms underlying Imiquimod-induced regression of basal cell carcinoma in vivo. *Arch Dermatol*, 2003, **139**, 1325-1332.
 23. Suzuki H, Wang B, Shiviji GM, et al.— Imiquimod, a topical immune response modifier, induces migration of Langerhans cells. *J Invest Dermatol*, 2000, **114**, 135-141.
 24. Arrese JE, Paquet P, Claessens N, et al.— Dermal dendritic cells in anogenital warty lesions unresponsive to an immune-response modifier. *J Cutan Pathol*, 2001, **28**, 131-134.
 25. Hermans-Lê T, Paquet P, Nikkels AF, et al.— Prolonged imiquimod treatment and graft-versus-host reaction : histological mimicry in the pattern of monocyte macrophage-dendrocyte lineage skin infiltration. *Dermatology*, 2003, **206**, 361-365.
 26. Quatresooz P, Piérard GE.— Imiquimod-responsive basal cell carcinomas and factor XIIIa-enriched dendrocytes. *Clin Exp Dermatol*, 2003, **28**, S27-S29.
 27. Uhoda I, Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Nudging epidermal field cancerogenesis by imiquimod. *Dermatology*, 2003, **206**, 357-360.
 28. Schön M, Bong AB, Drewniok C et al.— Tumor-selective induction of apoptosis and the small-molecule immune response modifier imiquimod. *J Natl Cancer Inst*, 2003, **95**, 1138-1149.
 29. Sullivan TP, Dearaujo T, Vincek V et al.— Evaluation of superficial basal cell carcinomas after treatment with imiquimod 5% cream of vehicle for apoptosis and lymphocyte phenotyping. *Dermatol Surg*, 2003, **29**, 1181-1185.
 30. Schön MP, Schön M.— Immune modulation and apoptosis induction : two sides of the antitumoral activity of imiquimod. *Apoptosis*, 2004, **9**, 291-298.
 31. Bourguignon R, Paquet P, Quatresooz P, Piérard GE.— Comment je traite... un lentigo malin par l'imiquimod topique (Aldara®). *Rev Med Liège*, sous presse.
 32. Zitelli JA.— Use of imiquimod for treating skin cancer. *J Am Acad Dermatol*, 2005, **52**, 177.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be