

# **Respuesta inmunoinflamatoria del carcinoma basocelular inducida por ingenol mebutato**

Dra. M<sup>a</sup> Reyes García de la Fuente  
Institut de Recerca Biomèdica de Lleida  
(IRBLleida)

Barcelona, 29 de junio del 2017  
Jornada Catalana de Càncer Cutàneo (SCD)

# Ingenol mebutato

3/12/2012: En el tratamiento de las queratosis actínicas no hiperqueratósica ni hipertrófica en adultos

- ¿Al igual que otros quimioterápicos tópicos, como Imiquimod o 5-Fluorouracilo, IM podría ser útil para el tratamiento tópico de los CBCs?

Article types

Clinical Trial  
Review  
Customize ...

Text availability

Abstract  
Free full text  
Full text

PubMed Commons

Reader comments  
Trending articles

Publication dates

5 years  
10 years  
Custom range...

Species

Humans  
Other Animals

[Clear all](#)

[Show additional filters](#)

Format: Summary Sort by: Most Recent

Send to

Filters: [Manage Filters](#)

Search results

Items: 5

- [Superficial Basal Cell Carcinoma Treated with Two Cycles of Ingenol Mebutate Gel 0.015.](#)  
1. Jung YS, Lee JH, Bae JM, Kim GM.  
Ann Dermatol. 2016 Dec;28(6):796-797. Epub 2016 Nov 23. No abstract available.  
PMID: 27904293 [Free PMC Article](#)  
[Similar articles](#)
- [Treatment of superficial basal cell carcinoma with ingenol mebutate gel, 0.05%.](#)  
2. Bettencourt MS.  
Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016 Aug 16;9:205-9. doi: 10.2147/CCID.S109531. eCollection 2016.  
PMID: 27574458 [Free PMC Article](#)  
[Similar articles](#)
- [A scarring reaction to the treatment of basal cell carcinoma with ingenol mebutate.](#)  
3. Nguyen NM, Tremaine AM, Zachary CB.  
Skinmed. 2014 Sep-Oct;12(5):317-8. No abstract available.  
PMID: 25632654  
[Similar articles](#)
- [Superficial basal cell carcinoma successfully treated with ingenol mebutate gel 0.05%.](#)  
4. Cantisani C, Paolino G, Cantoresi F, Faina V, Richetta AG, Calvieri S.  
Dermatol Ther. 2014 Nov-Dec;27(6):352-4. doi: 10.1111/dth.12148. Epub 2014 Jul 22. No abstract available.  
PMID: 25052730  
[Similar articles](#)
- [PEP005 \(ingenol mebutate\) gel for the topical treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a randomized phase IIa trial.](#)  
5. Siller G, Rosen R, Freeman M, Welburn P, Katsamas J, Ogbourne SM.  
Australas J Dermatol. 2010 May;51(2):99-105. doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00626.x.  
PMID: 20546215  
[Similar articles](#)

Find related data

Database: Select

Find items

Search details

Ingenol[Title] AND Mebutate[Title] AND Basal[Title] AND cell[Title] AND carcinoma[Title]

Search

See more...

Recent Activity

Turn Off Clear

- Ingenol[Title] AND Mebutate[Title] AND Basal[Title] AND cell[Titl... (5) PubMed
- Ingenol Mebutate and Basal cell carcinoma (29) PubMed
- Basal cell carcinoma and mebutate ingenol (27) PubMed

See more...

# Imiquimod & CBC

**Vidal D, Matías-Guiu X, Alomar A. Fifty-five basal cell carcinomas treated with topical imiquimod: outcome at 5-year follow-up. Arch Dermatol 2007; 143: 266-8**

**Vidal D, Matías-Guiu X, Alomar A. Efficacy of imiquimod for the expression of Bcl-2, Ki67, p53 and basal cell carcinoma apoptosis. Br J Dermatol 2004;51:656-65**

**Vidal D, Matías-Guiu X, Alomar A. Open study of the efficacy and mechanism of action of topical imiquimod in basal cell carcinoma. Clin Exp Dermatol 2004; 29: 518-25**

# Objetivos

- Estudiar efectividad de IM en CBC
- Efectos adversos
- Caracterizar su mecanismo de acción

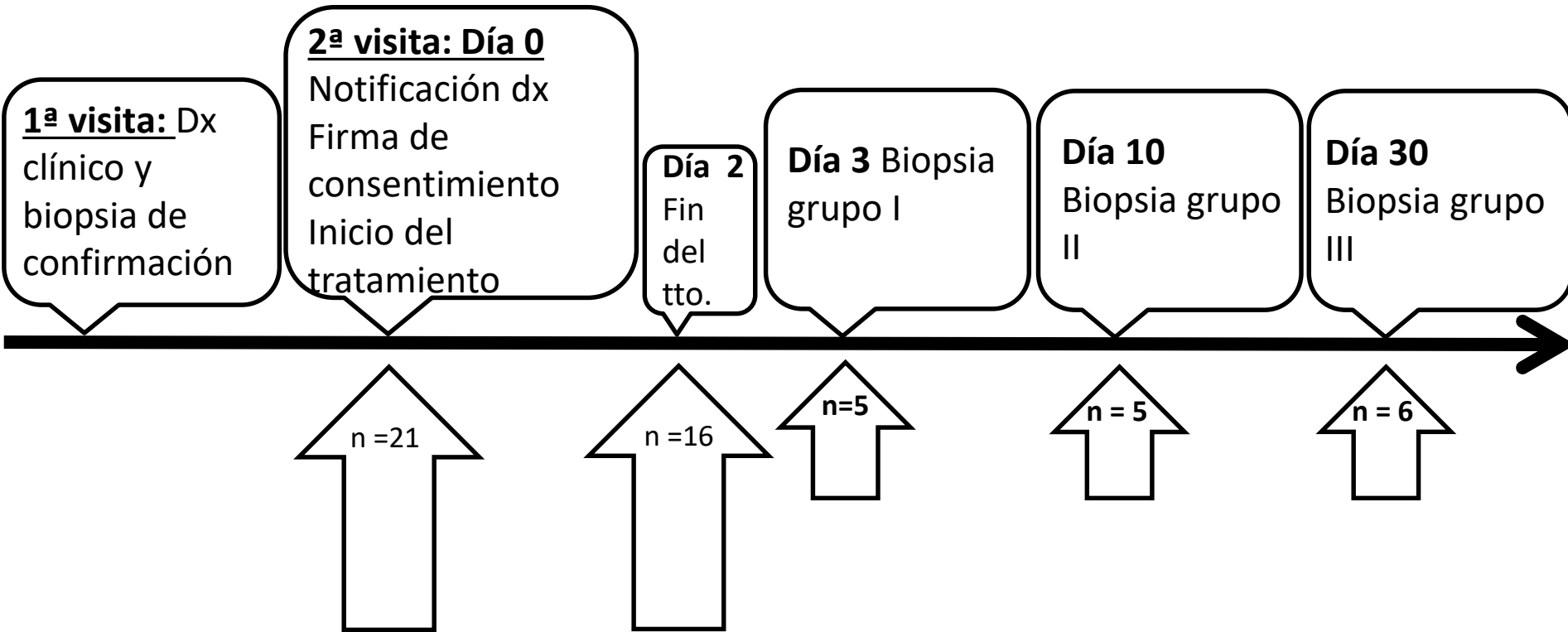
# Metodología: Criterios de inclusión

- Adulto caucásico > 18 años
- Confirmación histológica
- Localización en zonas de bajo riesgo ( tronco y extremidades)
- Área < 2cm<sup>2</sup>
- Firma del consentimiento informado

# Metodología

- Ingenol Mebutato gel 500 mcg/g (2 tubos)
- Aplicación 2 noches seguidas durante 8 horas
- Oclusión con discos de aluminio
- Aleatoriamente: 5 bx día 3, 5 bx día 10, 6 bx día 30
- Seguimiento 3, 6, 12 y 24 meses

# Metodología: Diseño del estudio





# Metodología

Marcador	Principal expresión celular	Función celular
<b>CD3+</b>	Linfocitos T	RCT de superficie. Transducción de señales
<b>CD4+</b>	LTh y algunos macrófagos	Receptor de activación de LT que se une a CMH I
<b>CD8+</b>	Linfocitos T citotóxicos	Receptor de activación de LT que se une a CMH II
<b>CD20+</b>	Limfocito B	Proteína transmembrana. Marcador de célula B
<b>Foxp3+</b>	Limfocito T reguladores	Gen crucial para el desarrollo de LT reguladores
<b>CD56+</b>	Natural Killers	Molécula de adhesión celular neuronal (NCAM)
<b>CD68+</b>	Macrófagos	Glicoproteína ubicada en la superficie de la membrana celular
<b>CD1A+</b>	Células dendríticas y timocitos	MHC I
<b>TIA-1+</b>	Linfocito T citotóxico y Natural Killers	Proteína granular citoplasmática inductora de la apoptosis
<b>Ki-67</b>	Células somáticas y tumorales	Proteína de fases celulares G1,S,G2 y M. Marcador de proliferación
<b>Granzima B+</b>	Células somáticas y tumorales	Enzima inductor de la apoptosis (activa las caspasas ejecutoras)
<b>Bcl-2</b>	Células somáticas y tumorales	Proto-oncogen regulador de la apoptosis. Función antiapoptótica
<b>Caspasa-3</b>	Células somáticas y tumorales	Mediador apoptótico. Función proteolítica

# Metodología



ACIS<sup>®</sup> III Instrumento, Dako

ACIS<sup>®</sup> III Software.



Accessioning Microscope **Analysis** Report

Session #15-22179 CD3, Patient Name Unknown, Slide 0302300000484 (Patient Slide), 10x reduced by 1 - Cytoplasmic\_Histo

Window Help

Accession #15-22179 CD3, Patient Name Unknown, Slide 0302300000484 (Patient Slide), 10x reduced by 1 - Cytoplasmic\_Histo

Comment Delete Undo SaveTiff 40x Duplicate Overlay 10% Score Mask

Region	Percentage	Intensity	Region Area	Brown A
1 ->	93.49	86.0	2,992,899.0	1,030.37

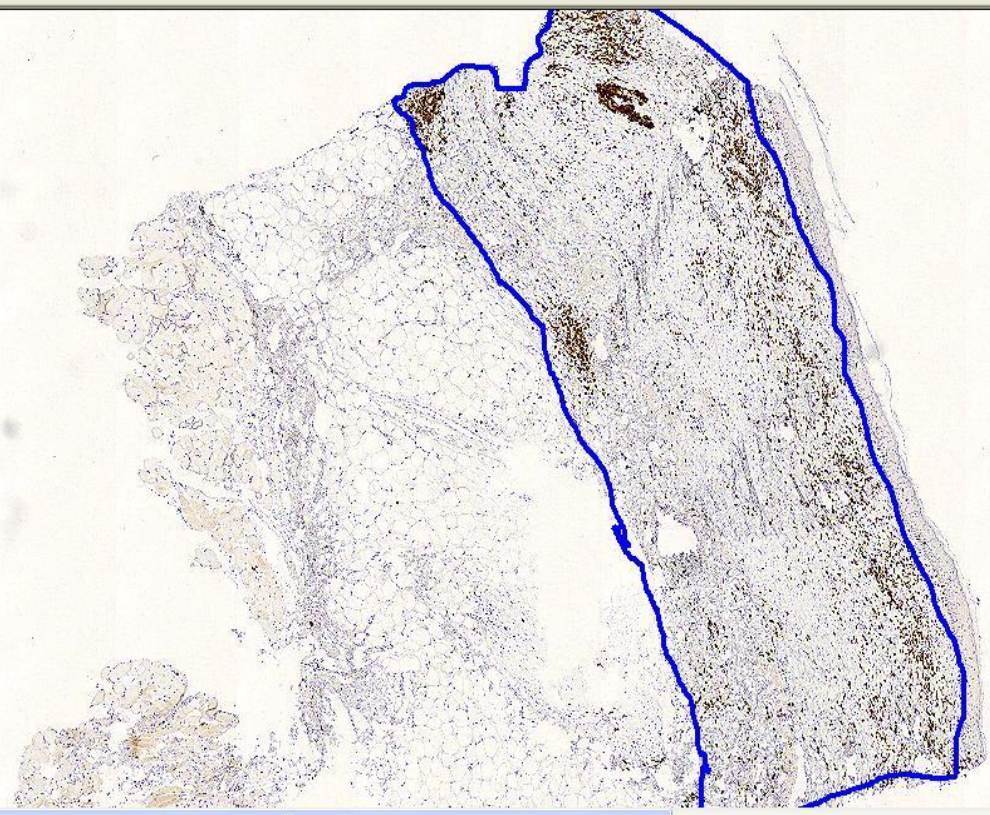
Mean	93.49	86.0	2,992,899.0	1,030.37
Max	93.49	86.0	2,992,899.0	1,030.37
Range	0.00	0.0	0.0	
Std Dev	--	--	--	
Median	--	--	--	

1 Region Major Minor

0 0

# CD3+



1

Report

Historical Reconstruction Montage Focus Montage

# Metodología

Características de la muestra (n)				
<b>CBC</b>	16 (10 CBCs, 5 CBCn, 1 CBCi)			
<b>Biopsias</b>	Histología			
<b>Subtipo</b>	Superficial	Nodular	Infiltrante	Total
<b>Bx día 3</b>	2	2	1	5
<b>Bx día 10</b>	4	1	-	5
<b>Bx día 30</b>	4	2	-	6

# Caso 1

- Mujer de 58 años
- Antecedentes: SI
- Motivo de consulta (23/11/2015): CBC nodular en cara externa de pierna de 11x6 mm de 1 año de evolución
- Bx día 3

# Caso 1

1<sup>a</sup> visita

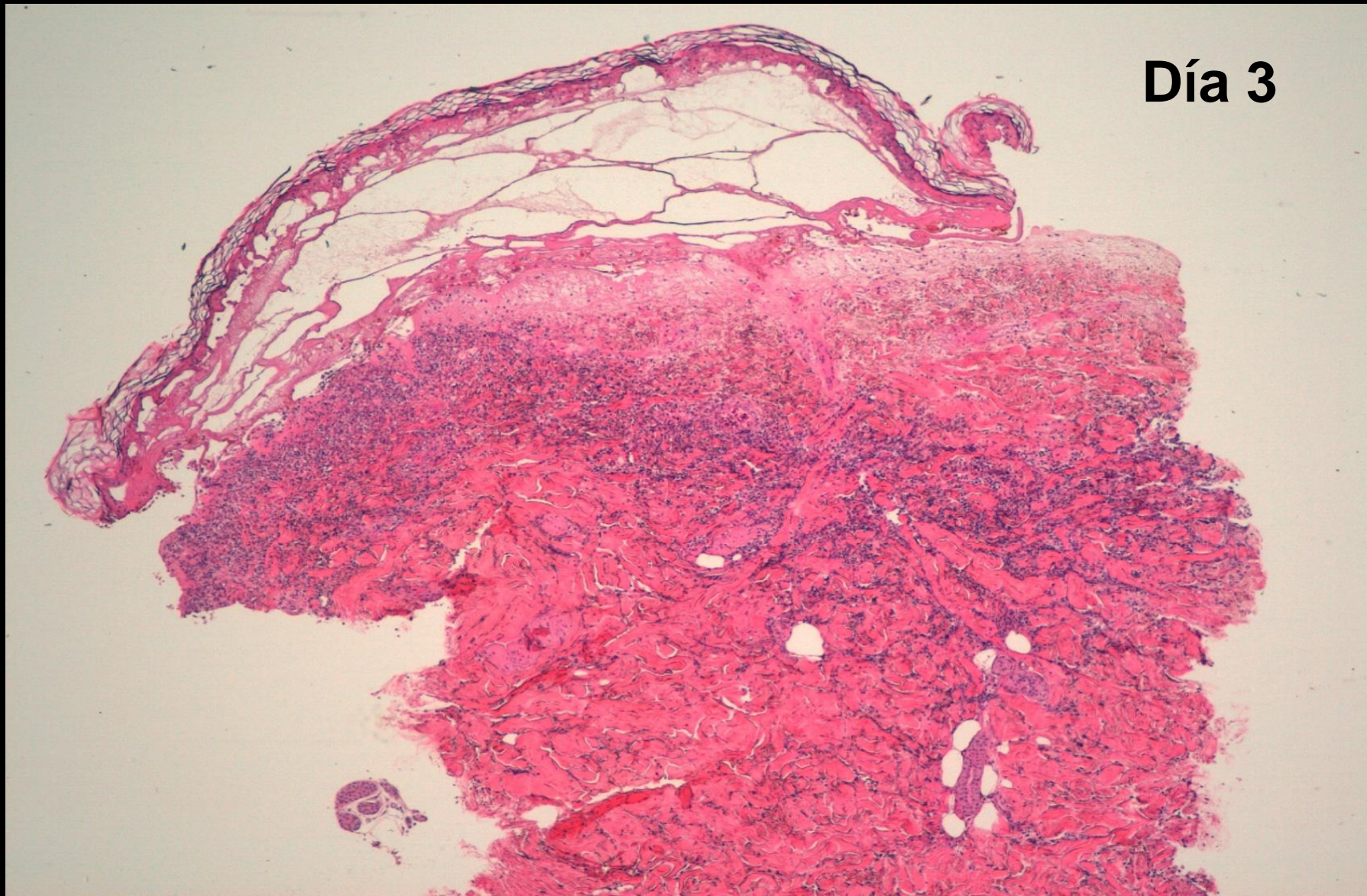


# Caso 1

**Día 3**



# Caso 1



Día 3



# Caso 1

Día 30



# Caso 1

3 meses



# Caso 2

- Mujer 53 años
- Antecedentes: Sin interés
- Motivo de consulta (14/10/2015): CBC superficial en abdomen de 13x7 mm y meses de evolución
- Bx día 10

# Caso 2

1ª visita



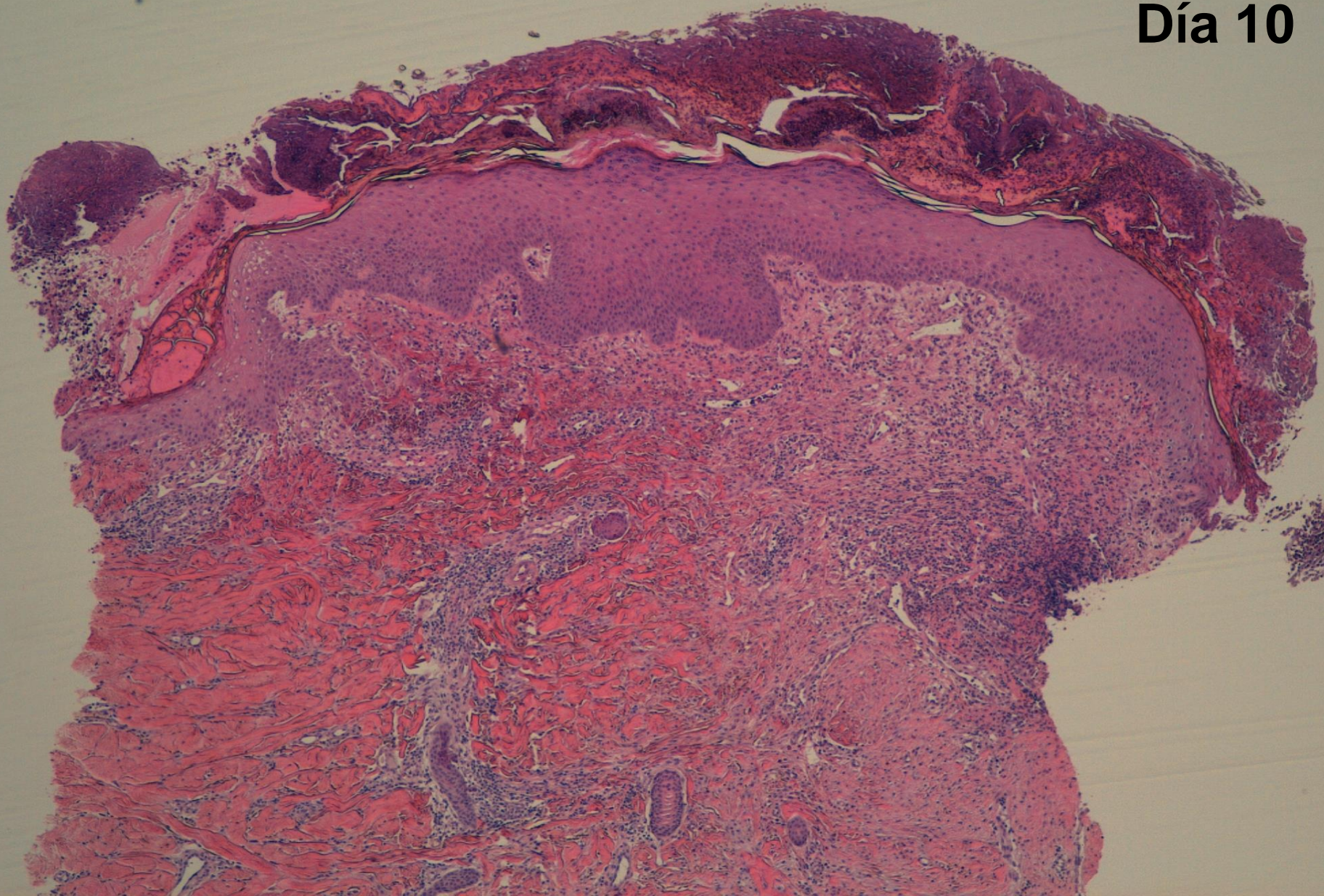
# Caso 2

Día 10



# Caso 2

Día 10

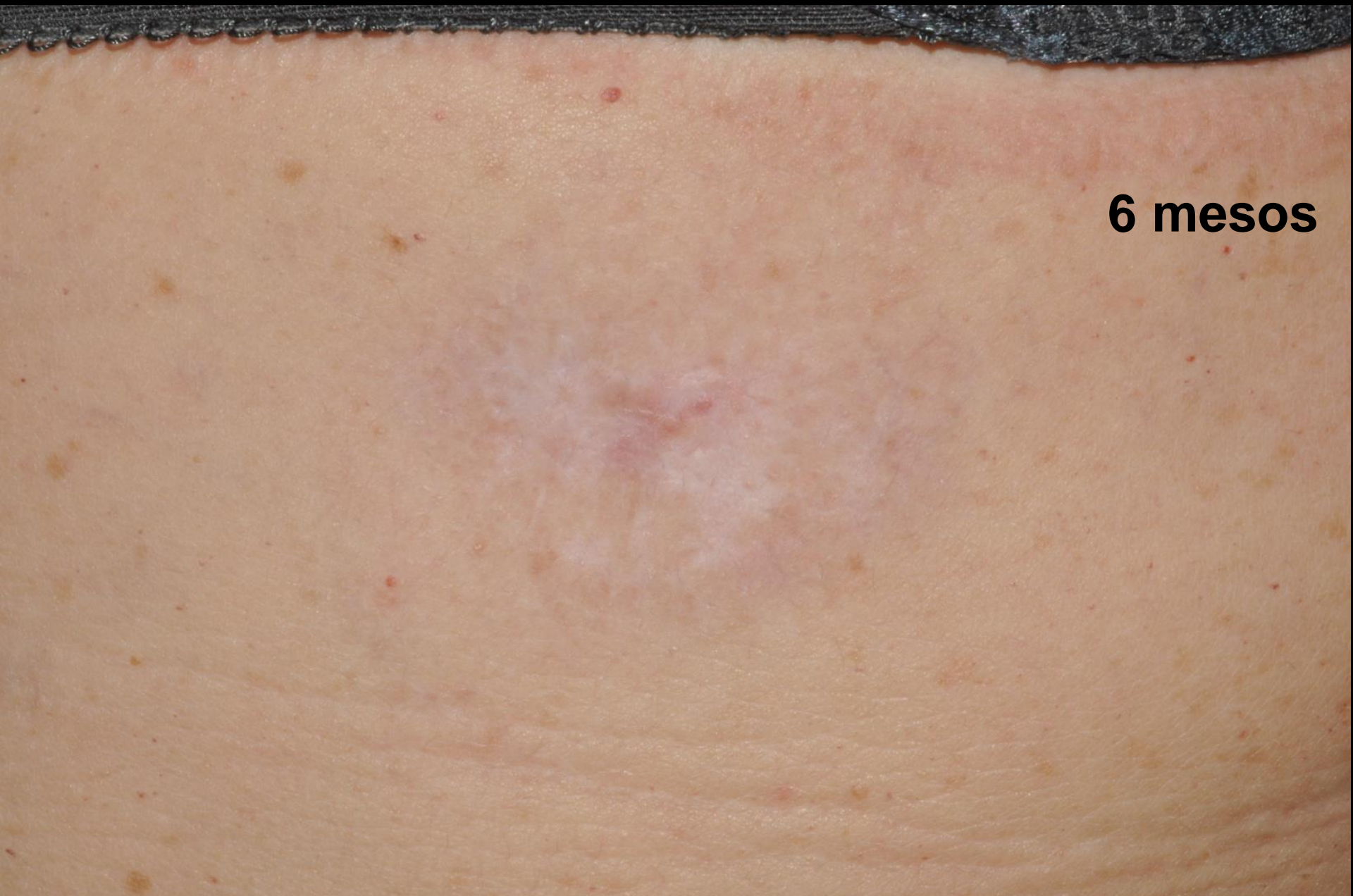


# Caso 2

**2 meses**



# Caso 1



**6 meses**



# Caso 3

- Mujer 39 años
- Antecedentes: Sin interés
- Motivo de consulta 14/9/2015: CBC nodular en espalda desde hacia 4 meses que ha ido creciendo hasta alcanzar 15 mm x 7 mm
- Bx día 30

1ª visita



**Día 3**



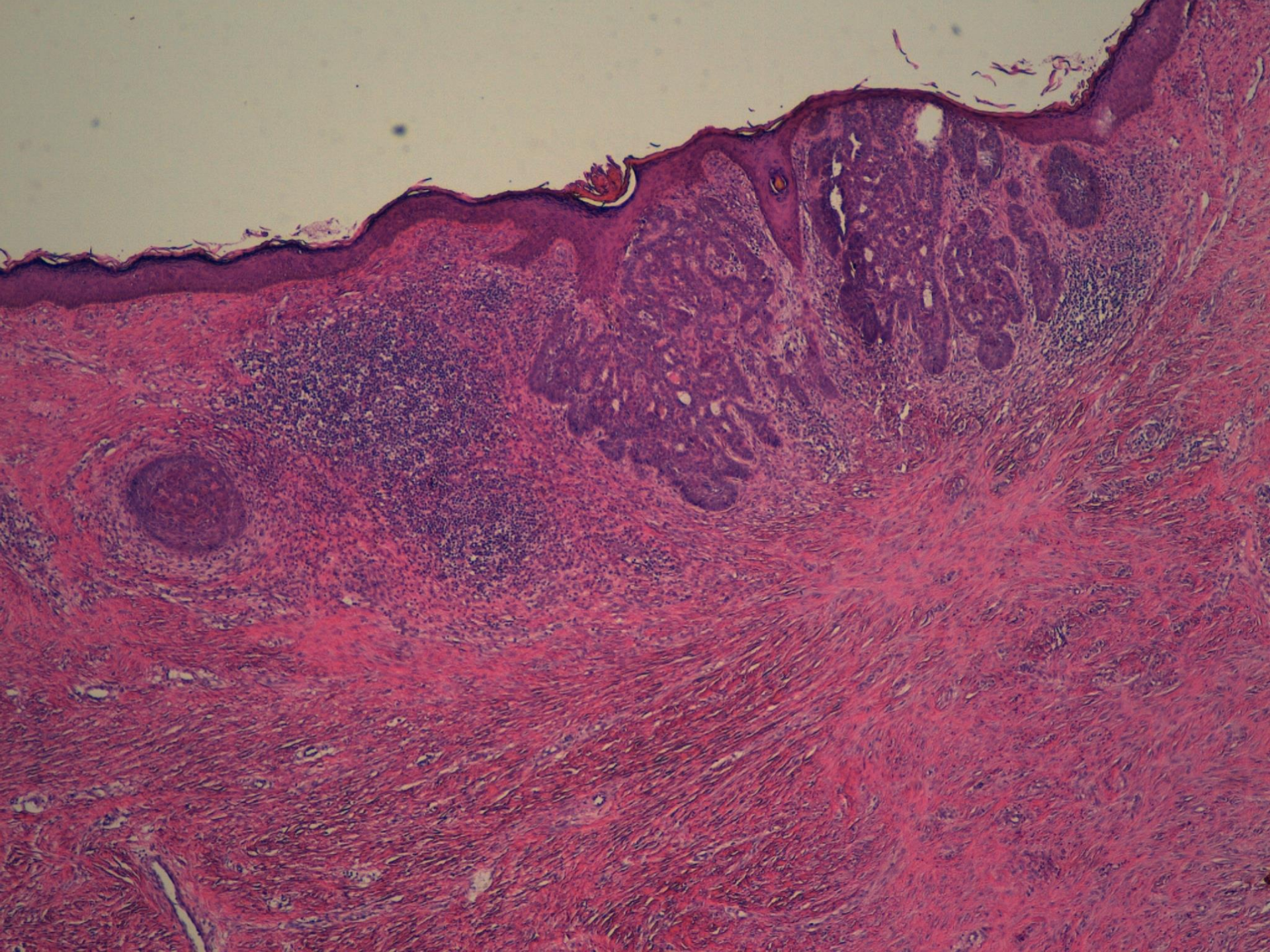
Día +10

Día 10



**Día 30**





Resultados				
CBCs	16 (10 CBCs, 5 CBCn, 1 CBCi)			
Biopsias	Histología			
Localización	Superf	Nodular	Infiltrante	Curación
Biopsia día 3	2	2	1	3/5 RC (2 CBCs i 1 CBCn) (NR 1 CBCn i 1 CBCi) 60% Curación completa
Biopsia día 10	4	1	-	3/5 RC (2 CBCs i 1 CBCn) (NR 2 CBCs): 60% Curación completa
Biopsia día 30	4	2	-	4/6 RC (4 CBCs) (NR 2 CBCn): 66% Curación completa

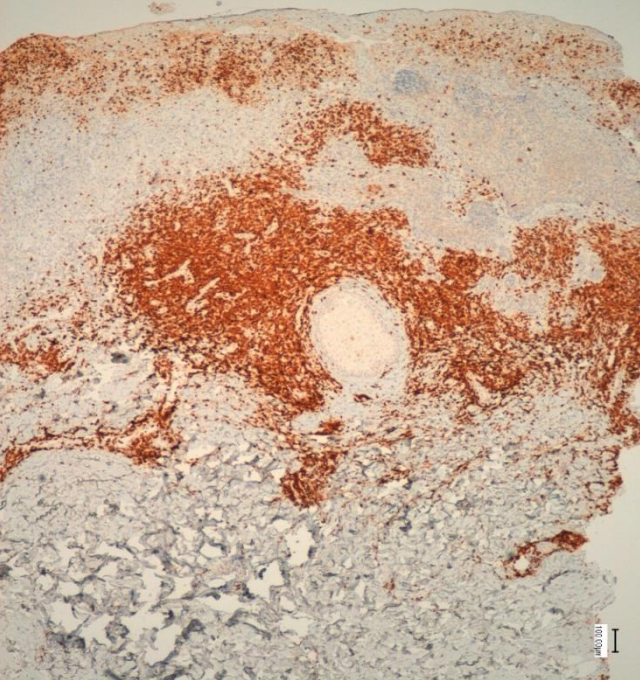
10/16 CBC presentaron RC: 62,5 % de curación

8/10 CBCs presentaron RC: 80% de curación

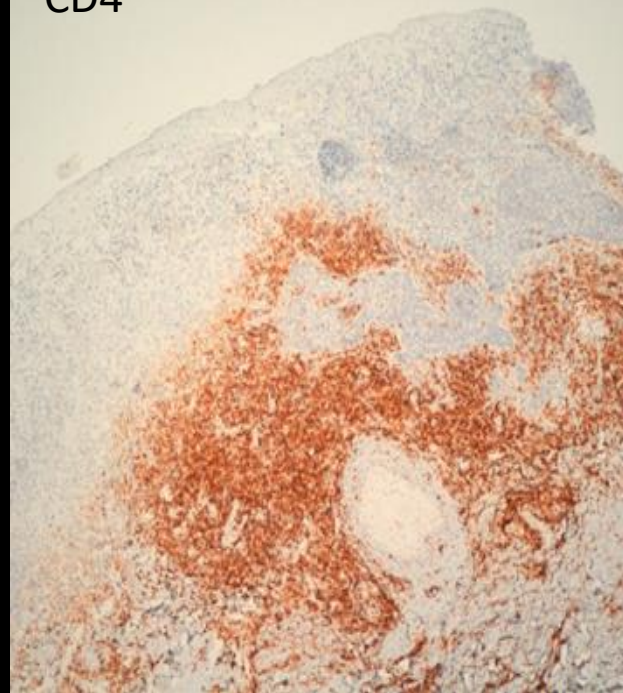
- Inmunohistoquímica



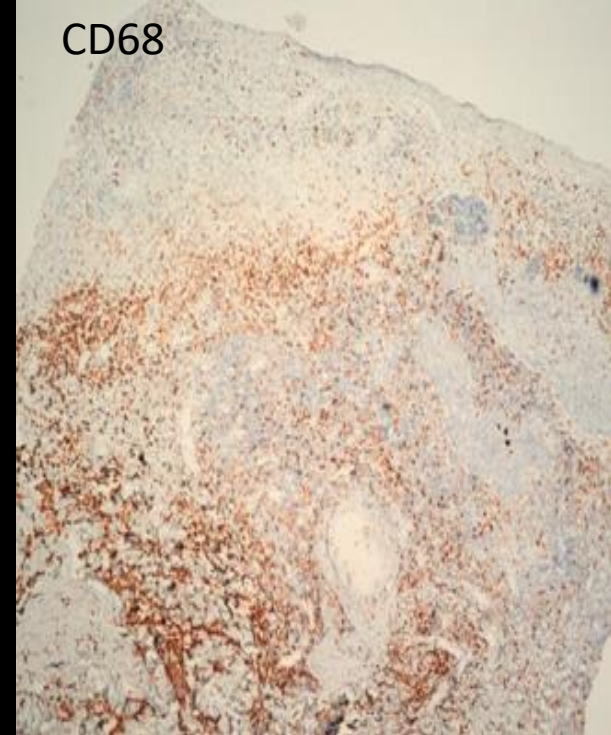
CD3



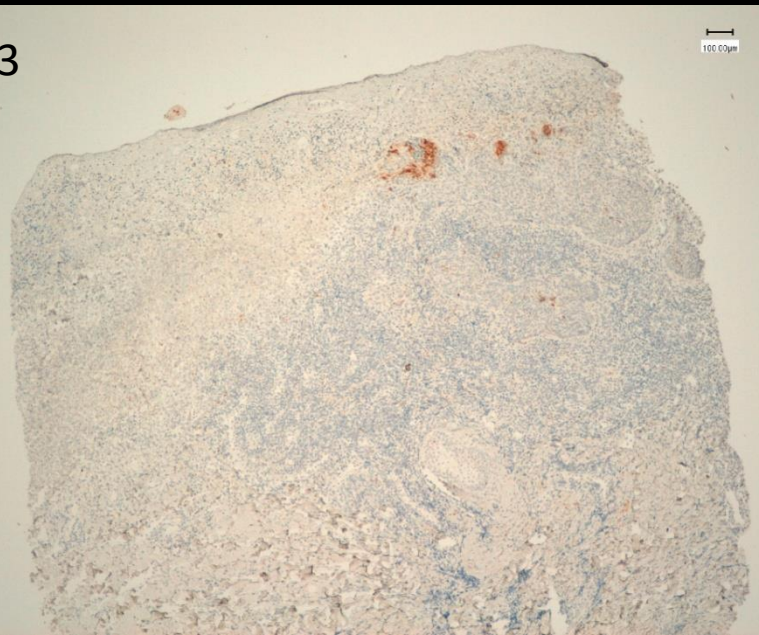
CD4



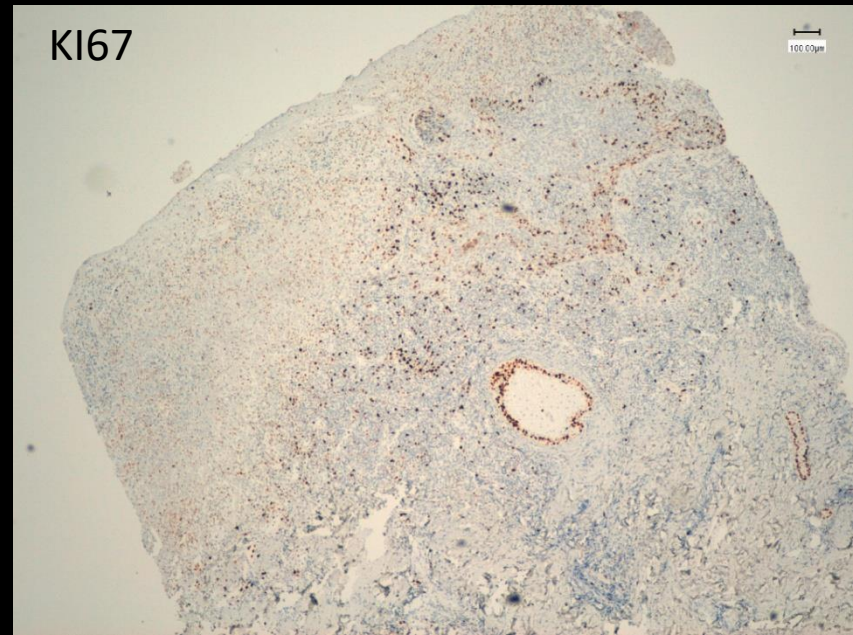
CD68

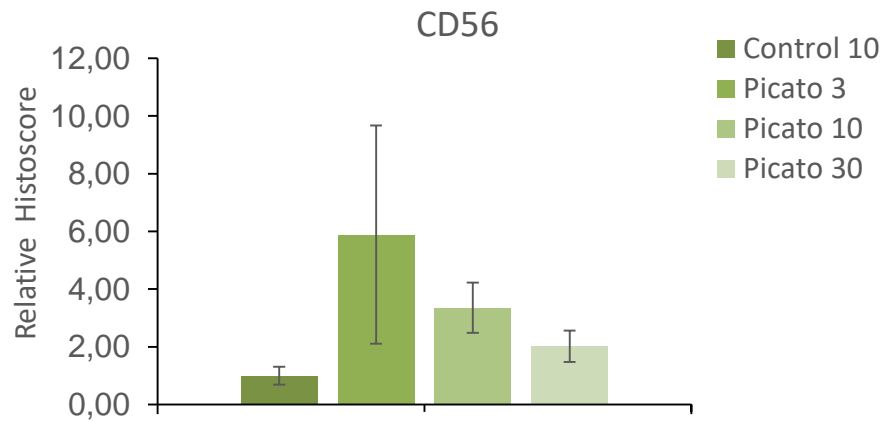
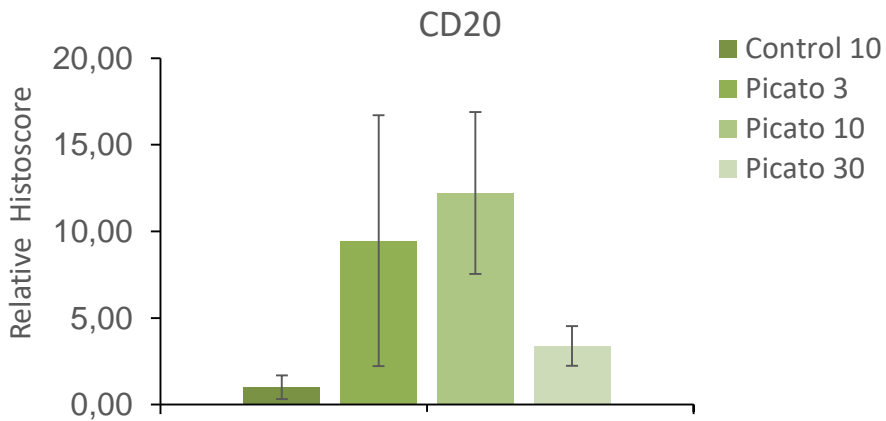
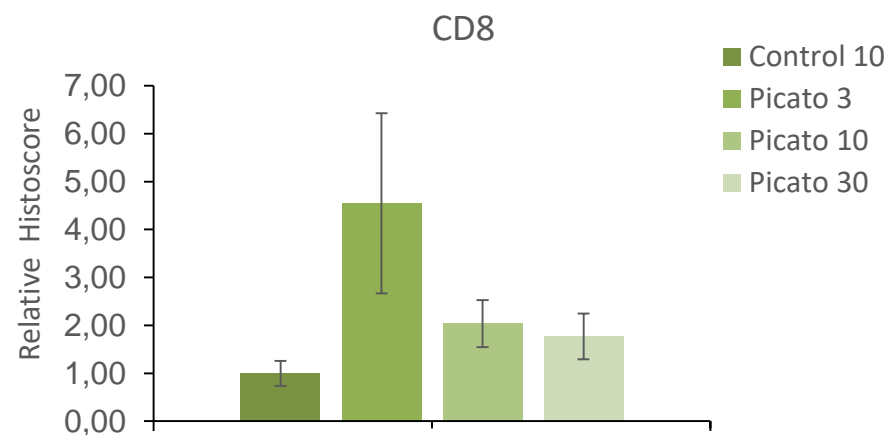
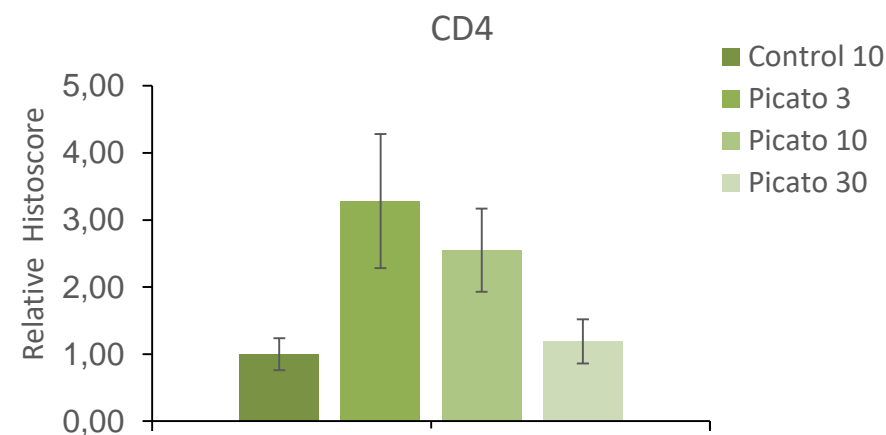
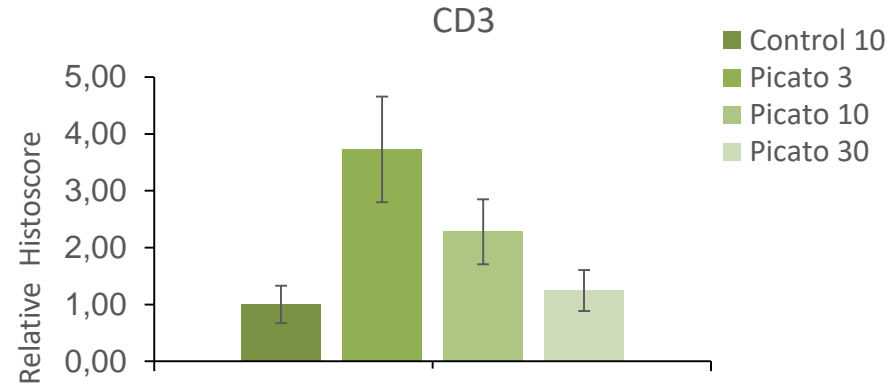
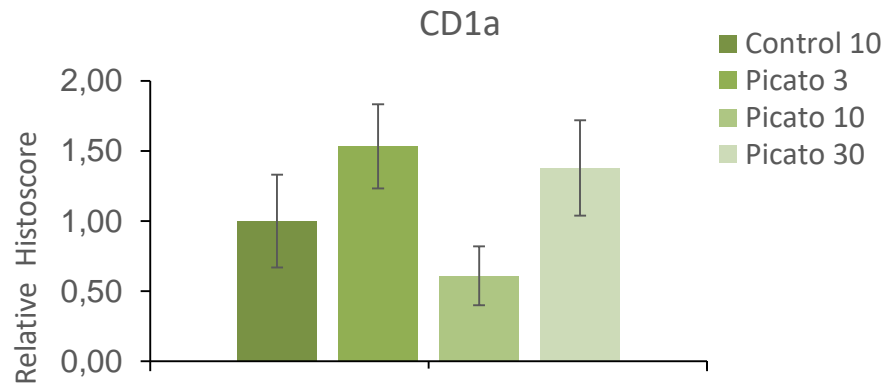


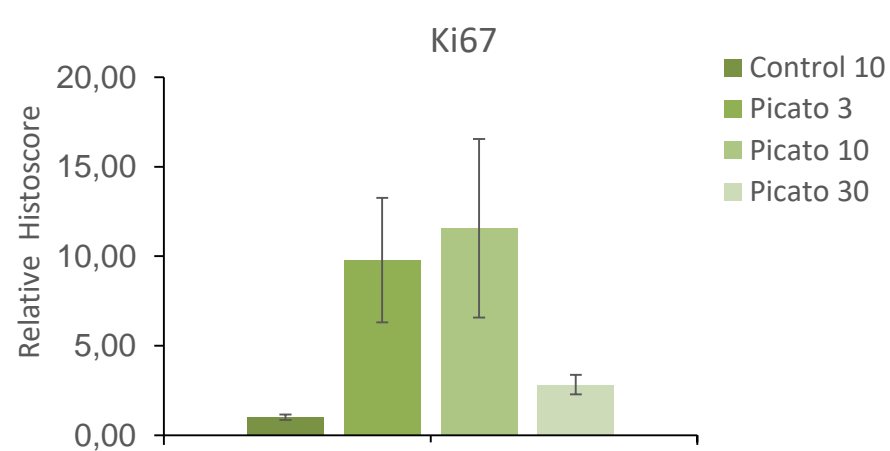
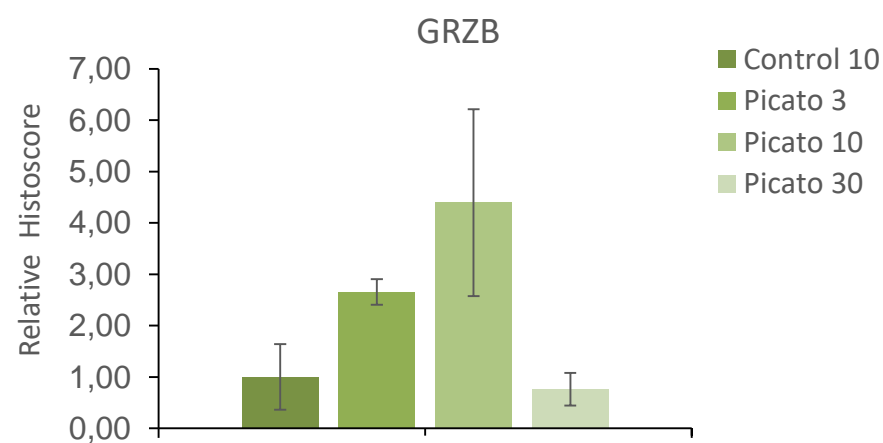
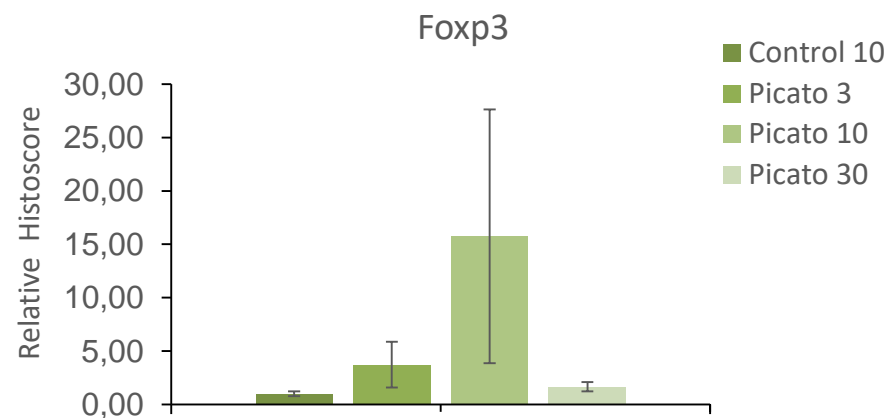
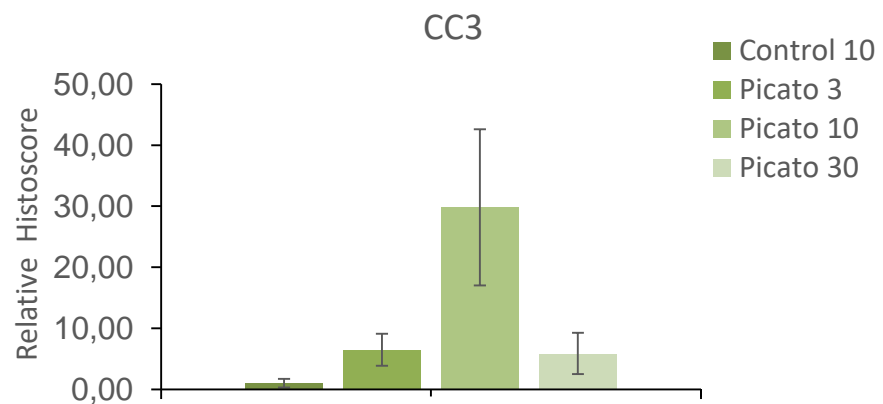
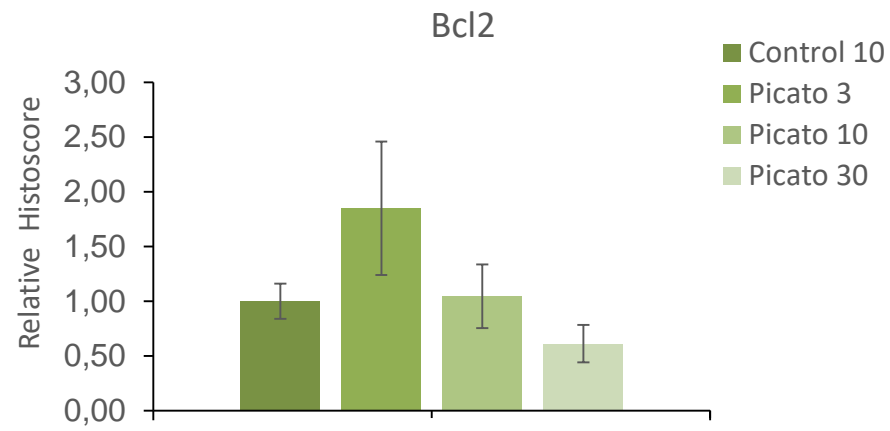
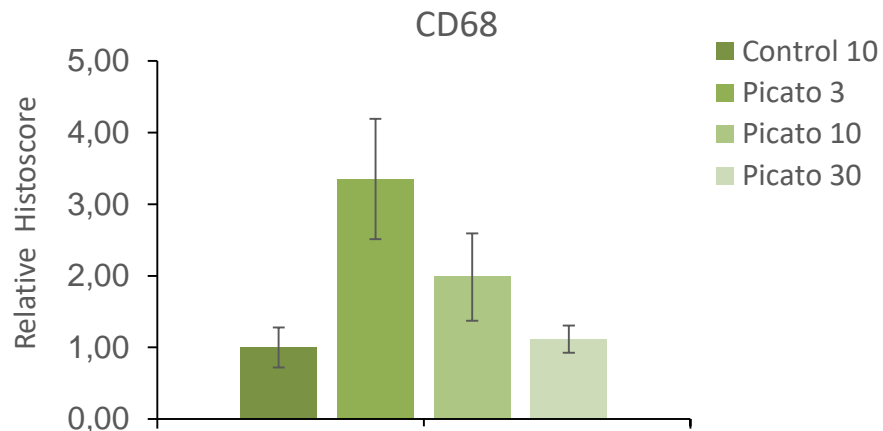
CC3

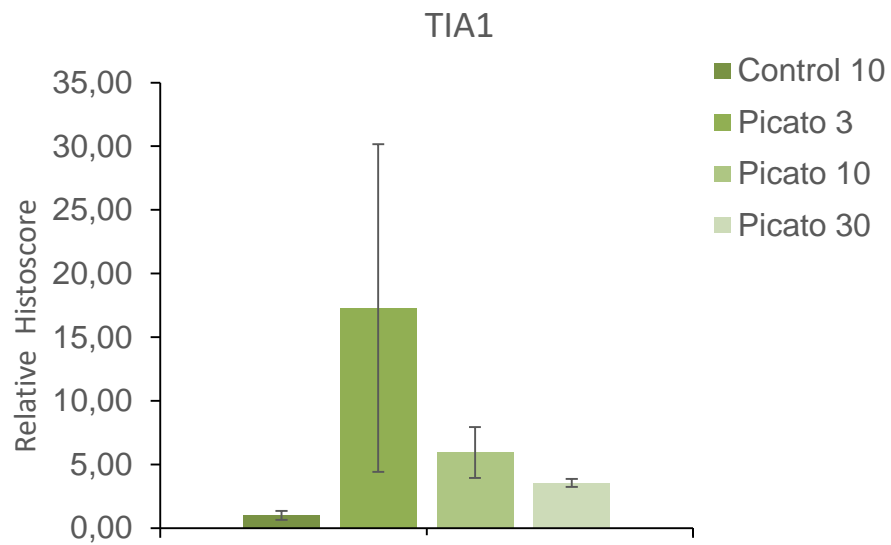


KI67









- Se obtuvo significación estadística en los siguientes marcadores
  - CD3
  - CD4
  - CD68

# Caso 4

- Mujer 84 años
- Antecedentes: HTA, DMII, DLP, Dermatomiositis, múltiples CBC
- Motivo de consulta 13/7/2015: CBC en pierna derecha de 6x6mm

1ª visita



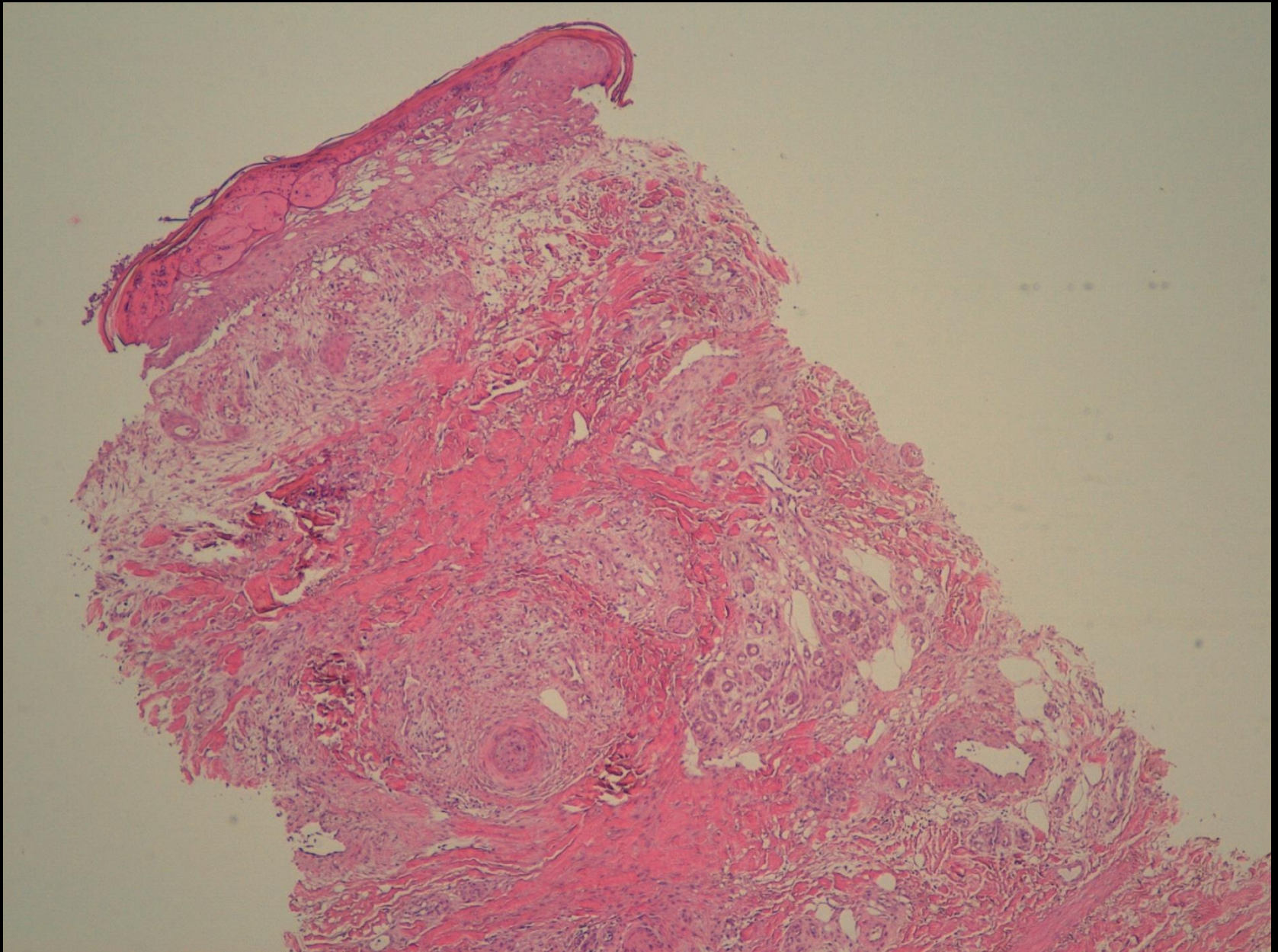
**1ª aplicación IM**  
**Día 3**



1 mes

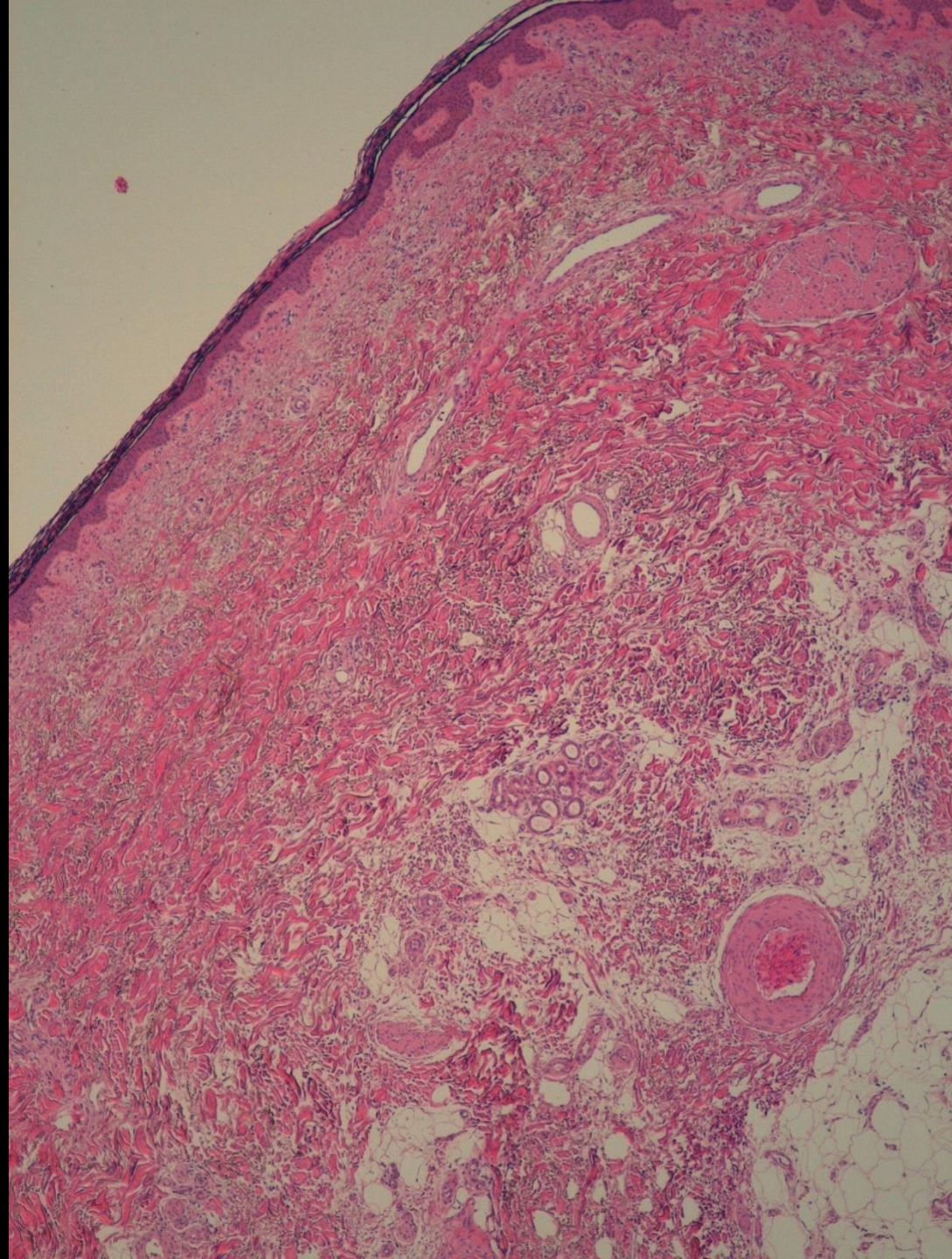






2 meses





# Discusión

- Ingenol mebutato
  - Fase aguda día 3 (reacción inmunoinflamatoria inespecífica): necrosis celular
    - x efecto de IM : Liberación de Ag citosólicos
      - ( RII NTF + Macrófagos, céls NKs )
    - Infiltrado mixto, intenso (+++): CD3,CD4 y CD68
  - Fase subaguda día 10 : respuesta inmune adaptativa
    - Linfocitos B
    - Céls Th (días 10 y 30)
    - Macrófagos
    - Linfocitos T reguladores ( frenadores)
- Fase crónica día 30:
  - Infiltrado inflamatorio mononuclear (+/++)
  - Sustitución por fibrosis cicatricial

# Conclusiones

- IM 0.05% gel, 2 días consecutivos, eficaz en el tratamiento de CBC pequeños, especialmente en el subtipo superficial (80% curación) (> a IMQ) (n pequeña)
- Necrosis epidérmica y de dermis superficial.  
Aumento de CD4, CD68, NK

# Conclusiones

- Inflamación intensa: eritema, edema, ampollas, quemazón, escozor
- Estudio de nuevas pautas (cura abierta, concentraciones inferiores, intervalos diferentes...)

# Agradecimientos

- Servicio de inmunohistoquímica (IRB Lleida)
  - Dra. María Santacana
- Servicio de Anatomía patológica HUAV
  - Felip Vilardell
- Profesorado de medicina UdL ( Inmunología y ciencias básicas)
  - Dr. Verdaguer ( profesor de inmunología UdL)
  - Dr. Eloi Garí ( Profesor de medicina UdL)
- Servicio Dermatología HUAV
  - Dr. Casanova

**Muchas Gracias!!**



*Euphorbia peplus*