

Imikwimod w leczeniu rogowacenia słonecznego

Imiquimod for the treatment of actinic keratosis

Igor Michajłowski¹, Adam Włodarkiewicz^{1,2}, Michał Sobjanek¹, Waldemar Placek³

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Kierownik: prof. dr hab. med. Jadwiga Roszkiewicz

²Katedra i Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej i Stomatologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku

Kierownik: prof. dr hab. med. Adam Włodarkiewicz

³Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii *Collegium Medicum*

im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Kierownik: prof. dr hab. med. Waldemar Placek

Przegl Dermatol 2009; 96, 153–158

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

rogowacenie słoneczne, imikwimod, leczenie.

KEY WORDS:

actinic keratosis, imiquimod, treatment.

Imikwimod (IM) jest agonistą receptorów Toll-podobnych i stymuluje wrodzoną i nabytą odpowiedź immunologiczną poprzez indukcję syntezy i uwalniania wielu cytokin. Wykazuje pośrednie działanie przeciwwirusowe i przeciwnowotworowe. Niszczenie komórek następuje drogą apoptozy. Liczne badania potwierdzają skuteczność IM w leczeniu stanów przednowotworowych oraz nowotworów *in situ* skóry i błon śluzowych.

W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat leczenia najczęstszego stanu przedrakowego skóry – rogowacenia słonecznego – za pomocą IM. Szczególną zaletą IM w tym przypadku wydaje się bardzo dobry efekt kosmetyczny. Objęcie leczeniem całego obszaru fotouszkodzonej skóry (również ognisk subklinicznych) decyduje o lepszym, długoterminowym wyniku terapeutycznym.

ABSTRACT

Imiquimod (IM) is an agonist of Toll-like receptors and stimulates an innate and acquired immune response by induction of synthesis and release of many cytokines. It shows indirect antiviral and antineoplastic action and causes cell destruction by means of apoptosis. Numerous studies have proved the efficacy of IM in the treatment of precancerous lesions and *in situ* cancers of skin and mucosa.

The article presents the current knowledge on the treatment of the most frequent precancerous condition, actinic keratosis, with the use of IM. Very good cosmetic effect seems to be a particular advantage of IM therapy. Treatment of the whole area of photodamaged skin (also subclinical lesions) determines better long-term therapeutic effect.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

Rogowacenie słoneczne (*actinic keratosis* – AK) to hiperkeratotyczne, złuszczone, pojedyncze lub mnogie zmiany na skórze poddanej przewlekłemu działaniu promieniowania słonecznego (ryc. 1). W związku z tym typowymi lokalizacjami AK są: twarz, małżowiny uszne, skalp głowy, wargi dolna oraz grzbiety rąk. Wyróżnia się następujące odmiany kliniczne AK: hiperkeratotyczną, zanikową, brodawkową, barwnikową, lichenoidalną oraz róg skórny [1, 2]. Zmiany w przebiegu AK są ograniczone do naskórka i nieleczone wykazują



Ryc. 1. Liczne ogniska o charakterze AK na skórze poddanej przewlekłemu działaniu promieniowania słonecznego
Fig. 1. Sun-damaged skin and multiple actinic keratoses on the head

Tabela 1. Opcje terapeutyczne w leczeniu AK
Table 1. Methods of treatment of actinic keratoses

usunięcie chirurgiczne
wyłyżeczkowanie/elektrokoagulacja
dermabrazja
kriochirurgia
peelingi chemiczne
laseroterapia (laser CO ₂ i laser erbowy)
leki cytotatyczne (5FU)
terapia fotodynamiczna
pochodne witaminy A (retinoidy)
niesteroidowe leki przeciwzapalne (diklofenak)
agoniści receptorów Toll-podobnych (IM, resikwimod)

potencjalną możliwość transformacji nowotworowej oraz zajmowanie skóry właściwej i wówczas także zdolność do tworzenia przerzutów. Badanie histopatologiczne powinno być wykonane w przypadku zmian budzących podejrzenie przekształcenia AK w raka kolczystokomórkowego *in situ* bądź inwazyjnego [1, 2].

Międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia AK opracował w 2006 r. zespół ekspertów *European Dermatology Forum* [1]. Autorzy podkreślają, że wszystkie ogniska AK powinny być leczone ze względu na to, że nie jest możliwe określenie, które zmiany pozostaną w formie niezmięnionej, a które mogą prowadzić do rozwoju inwazyjnego raka kolczystokomórkowego. Wybór metody leczenia powinien uwzględniać czas trwania AK, a także lokalizację, liczbę i wielkość zmian. Choroby towarzyszące (głównie immunosupresja), cechy charakterologiczne pacjentów oraz dostosowywanie się do zaleceń lekarskich również odgrywają rolę w wyborze terapii.

Obecnie w leczeniu AK stosuje się metody inwazyjne i niezabiegowe (tab. 1). Podejście lecznicze może być dwojakie. Pierwsze zakłada destrukcję poszczególnych widocznych klinicznie ognisk AK. Można to wykonać za pomocą krioterapii, elektrodestrukcji, waporyzacji laserowej lub wyłyżeczkowania. Druga opcja uwzględnia wielogniskowość procesu kancerogenezy. Zakłada się, że keratynocyty w klinicznie niezmięzionych obszarach skóry są potencjalnym źródłem kolejnych nowych ognisk AK i dlatego leczeniem obejmuje się cały obszar słonecznego uszkodzenia skóry [2]. Najbardziej atrakcyjnymi obecnie metodami w tych przypadkach są: leki immunomodulacyjne (imikwimod), terapia fotodynamiczna, inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2) i kwas retynowy. Usunięcie chirurgiczne powinno być zarezerwowane dla chorych ze zmianami nawrotowymi i budzącymi podejrzenie przejścia AK w inwazyjnego raka kolczystokomórkowego albo jeśli odpowiedź na prawidłowo prowadzone leczenie jest inna niż oczekiwana. Ze zmian *podejrzanych* należy pobrać wycinki do badania histopatologicznego jeszcze przed rozpoczęciem leczenia. Często wykorzystuje się styczne ścięcie zmian bez założenia szwów, a uzyskany wówczas materiał może być poddany ocenie histopatologicznej [3]. Bardzo dobre wyniki kosmetyczne uzyskuje się przy łyżeczkowaniu zmian, stosując tę metodę jako monoterapię lub częściej w połączeniu z elektrokoagulacją, działającą ponadto hemostatycznie. Metoda ta zarezerwowana jest głównie dla pojedynczych, hiperkeratotycznych zmian [4]. W przypadkach zmian rozległych z powodzeniem stosuje się dermabrazję [5]. Jednak najczęstszą metodą przy zmianach rozległych pozostaje kriochirurgia. Jej ograniczeniami są brak ustalonego czasu mrożenia oraz częstotliwości powtarzania zabiegów, nierzadko także efekty uboczne w postaci blizn i hipopigmentacji/hiperpigmentacji [1]. Peelingi chemiczne [kwas trichloroocetowy (TCA), kwas fenolowy, α -hydroksykwas] znajdują zastosowanie w leczeniu licznych AK zlokalizowanych

na twarzy i często są łączone z dermabrazją [6]. Zaletą waporyzacji laserowej [laser CO₂ i laser erbowy (Er:YAG)] jest jej duża precyzja przy leczeniu pojedynczych ognisk AK, natomiast wadą kosztowność oraz konieczność posiadania wysoko wykwalifikowanego personelu medycznego [7, 8]. Minęło ponad 40 lat od pierwszych prób miejscowego leczenia AK za pomocą 5-fluorouracylu (5FU), który – oddziałując z DNA i RNA – blokuje przejście kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidylowy. Ze względu na znaczne odczyny zapalne 5FU stosuje się głównie w przypadku pojedynczych ognisk AK [9]. Coraz częściej, dzięki selektywnej destrukcji atypowych keratynocytów na drodze reakcji fototoksycznych, w leczeniu stanów przednowotworowych skóry i błon śluzowych wykorzystuje się terapię fotodynamiczną. Najczęstszym fotouczulaczem pozostaje kwas 5-aminolewulinowy (5-ALA) lub jego pochodna metylowa (ang. *methyl aminolevulinate* – MAL) [10]. Doustne stosowanie retinoidów jest szczególnie korzystne w przypadku pacjentów z licznymi ogniskami AK oraz z wieloma nowotworami skóry [11]. Terapia taka powinna być rozważana także u chorych z immunosupresją [12] oraz u pacjentów z genetycznie uwarunkowaną skłonnością do rozwoju nowotworów skóry [13]. Miejscowe selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2) działające poprzez inhibicję syntezy prostaglandyny E2 i czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF) oraz aktywację receptorów aktywowanych proliferatorami peroksyosomów typu γ (PPAR- γ) również mają zastosowanie w leczeniu stanów przednowotworowych skóry. Głównym przedstawicielem tej grupy jest diklofenak stosowany 1–2 razy dziennie przez 60–90 dni [14].

Celem pracy jest prezentacja dostępnych w piśmiennictwie najnowszych danych dotyczących leczenia AK za pomocą IM.

Skuteczność IM w leczeniu stanów przednowotworowych, nowotworów *in situ* oraz zakażeń wirusowych jest uwarunkowana stymulacją wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej, hamowaniem angiogenezy oraz pobudzaniem apoptozy [15, 16]. Przeciwnowotworowa aktywność IM jest oparta głównie na aktywacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej poprzez oddziaływanie z receptorami Toll-podobnymi 7 i 8 (ang. *Toll-like receptor* – TLR) [15–17]. Regulacja ekspresji genów dla poszczególnych cytokin, chemokin oraz czynników wzrostowych wymaga obecności różnorodnych czynników transkrypcyjnych, m.in. czynnika transkrypcji jądrowej NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa B* – NF- κ B), który tworzy 5 heterodimerycznych białek: NF- κ B1 (p105/p50), NF- κ B2 (p100/p52), RelA (p65), c-Rel oraz RelB [18]. Czynnikiem transkrypcji jądrowej NF- κ B jest obecny w cytoplazmie jako nieaktywny kompleks, złożony z białek prekursorowych oraz cząstek hamujących κ B (I κ B). Stymulacja szlaku sygnalizacji związanego z TLR prowadzi do aktywacji czynnika transkrypcyjnego κ B

oraz jego przemieszczenia do jądra komórki, indukując transkrypcję genów dla cytokin prozapalnych, m.in. interferonu α (INF- α), czynnika martwicy nowotworów α (ang. *tumour necrosis factor α* – TNF- α), interleukin 2, 6, 8, 12 (IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF), czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. *granulocytes and macrophages colony-stimulating factor* – GM-CSF) oraz chemokin: CCL3 (ang. *macrophage inflammatory protein 1 α* – MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), i CCL2 (ang. *monocyte chemoattractant protein-1* – MCP-1) [15, 16].

Stymulacja odpowiedzi komórkowej polega na aktywacji komórek plazmatycznych produkujących cytokiny, limfocytów B oraz komórek Langerhansa (komórki prezentujące antygen, ang. *antigen presenting cell* – APC) [15, 16, 19]. Komórki Langerhansa są podstawowymi komórkami biorącymi udział w tej odpowiedzi ze względu na to, że reagują na znacznie mniejsze stężenie IM w porównaniu z innymi komórkami układu immunologicznego [20]. Pod wpływem IM następuje dojrzewanie oraz zwiększona migracja tych komórek w miejscu aplikacji [21, 22]. Imikwimod wpływa hamująco na angiogenezę poprzez indukcję syntezy cytokin (interferony, IL-10, IL-12) i endogennych inhibitorów angiogenezy (ang. *tissue inhibitor of metalloproteinases* – TIMP, *thrombospondin-1* – TSP-1), jak również poprzez zmniejszenie syntezy czynników proangiogennych (ang. *basic fibroblast growth factor* – bFGF, ang. *matrix metalloproteinase 9* – MMP-9) oraz wspomaganie apoptozy komórek endotelium [23]. Prowadzi do aktywacji kaspaz wskutek pobudzenia receptora śmierci znajdującego się na błonie komórkowej (antygen powierzchniowy Fas CD95), co uruchamia zewnętrzny szlak apoptozy. Zmniejsza także ekspresję antyapoptycznych białek z rodziny bcl-2 [15, 16, 20].

Osiem lat temu pojawiły się pierwsze doniesienia na temat zastosowania IM w leczeniu AK [24], a już w 2004 r. przedstawiono pierwsze wyniki wielośrodkowych badań z randomizacją przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby [25]. Najważniejsze z nich przedstawiono w tabeli II [25–31]. W trzech badaniach IM aplikowano 3 razy w tygodniu przez 4–8 tygodni [28, 29, 31], w trzech badaniach przez 16 tygodni [25, 27, 30], a w jednym aplikowano 2 razy w tygodniu przez 16 tygodni [26]. Według Stockfleth i wsp. [31] wydłużenie terapii do 16 tygodni nie jest konieczne ze względu na to, że wyniki terapeutyczne w tej metodzie są porównywalne ze stosowaniem IM przez 4–8 tygodni z 4-tygodniową obserwacją między dwoma cyklami. Jeśli mowa o częstotliwości aplikacji, to optymalne wydaje się stosowanie IM 3 razy w tygodniu [25–31].

W sześciu badaniach IM stosowano u pacjentów immunokompetentnych [25–31], a w jednym – u chorych z immunosupresją po przeszczepach nerek, serca lub

wątroby (500 mg IM aplikowano jednokrotnie). Nie stwierdzono zaburzeń w funkcjonowaniu przeszczepionych narządów czy nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych [30].

Całkowite ustąpienie zmian mieściło się w granicach od 45% [26] do 68,9% [31] *vs placebo* od 2% [25, 29] do 15% [28], częściowe ustąpienie zmian (> 75%) od 59% [26] do 80,2% [31] *vs placebo* od 4% [25, 29] do 25% [28].

W kilku badaniach oceniono nawroty AK po leczeniu IM 3 razy w tygodniu przez 4–16 tygodni [19, 28, 32]. Częstość nawrotów po 12 miesiącach od zakończenia leczenia kształtowała się na poziomie od 8% [19] do 39% [28]; po 16, 18 oraz 24 tygodniach wyniosła 25% [32], 13% [28] oraz 18% [19]. Odsetek nawrotów był większy (43%), jeżeli stosowano IM 2 razy w tygodniu [32].

Krawtchenko i wsp. [33] porównali skuteczność IM, 5FU oraz kriochirurgii w leczeniu AK. Histopatologicznie potwierdzona skuteczność terapii była większa w grupie chorych leczonych IM (73%) w porównaniu z kriochirurgią (32%) oraz 5FU (67%). W 12-miesięcznej obserwacji brak nawrotów stwierdzono u 4% chorych leczonych kriochirurgicznie, u 33% chorych leczonych za pomocą

5FU oraz u 73% chorych leczonych przy użyciu IM. Autorzy podkreślają ponadto, że efekty kosmetyczne były znacznie lepsze przy stosowaniu IM (ryc. 2–4).

Tan i wsp. [34] stosowali IM jako terapię adjuwantową (2 razy w tygodniu przez 8 tygodni) po leczeniu AK metodą kriochirurgii (3–5 cykli). Podkreślają oni, że ujawnianie się subklinicznych ognisk AK było znacznie mniejsze w przypadku stosowania IM *vs placebo*. Shaffelburg i wsp. [35] po terapii fotodynamicznej AK na twarzy stosowali IM 2 razy w tygodniu przez 16 tygodni (połowa twarzy – IM, połowa – *placebo*). Po 12 miesiącach obserwacji liczba ognisk AK była mniejsza w przypadku IM niż w nielezionej grupie kontrolnej. Kose i wsp. [36] porównali skuteczność IM *vs* 3-procentowy diklofenak w żelu u 49 pacjentów z AK. Imikwimod aplikowano 3 razy w tygodniu, natomiast diklofenak raz dziennie przez 12 tygodni. Skuteczność obu metod była porównywalna, efekty kosmetyczne były również bardzo dobre.

W największym badaniu dotyczącym leczenia AK za pomocą IM u 829 pacjentów najczęstsze działania niepożądane dotyczyły reakcji skórnych w miejscu aplikacji leku [31]. Zaczerwienienie, tworzenie się nadżerek, po-

Tabela II. Imikwimod (IM) w leczeniu AK (zestawienie badań)

Table II. Imiquimod (IM) in the treatment of AK

Autorzy	Liczba pacjentów	Rodzaj terapii	Całkowite ustąpienie zmian [%]	Częściowe ustąpienie zmian (> 75%)
Szeimies i wsp., 2004, [25] ¹ (°)	147	IM aplikowano 3 razy w tygodniu przez 16 tygodni	57	72
	139	<i>placebo</i>	2	4
Lewbohl i wsp., 2004, [26] ¹ (°)	215	IM aplikowano 2 razy w tygodniu przez 16 tygodni	45	59
	221	<i>placebo</i>	3	12
Korman i wsp., 2005, [27] ^{1a}	242	IM aplikowano 3 razy w tygodniu przez 16 tygodni	48	64
	250	<i>placebo</i>	7	14
Jorizzo i wsp., 2007, [28] ¹ (°)	123	IM aplikowano 3 razy w tygodniu przez 4–8 tygodni*	54	61
	123	<i>placebo</i>	15	25
Allomar i wsp., 2007, [29] ¹ (°)	129	IM aplikowano 3 razy w tygodniu przez 4–8 tygodni*	55	66
	130	<i>placebo</i>	2	4
Ulrich i wsp., 2007, [30] ¹ (°)	29	IM aplikowano 3 razy w tygodniu przez 16 tygodni**	62,1	79,3
	14	<i>placebo</i>	0	0
Stockfleth i wsp., 2007, [31] ² (°°°)	829	IM aplikowano 3 razy w tygodniu przez 4–8 tygodni*	68,9	80,2
IM	1714		59,7	72,1
<i>placebo</i>	877		5,5	11,75

¹ Badanie z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane *placebo*

² Badanie otwarte, faza IIIb

* Pacjenci stosowali IM przez 4 tygodnie, w razie potrzeby po 4-tygodniowej obserwacji leczenie kontynuowano przez następne 4 tygodnie

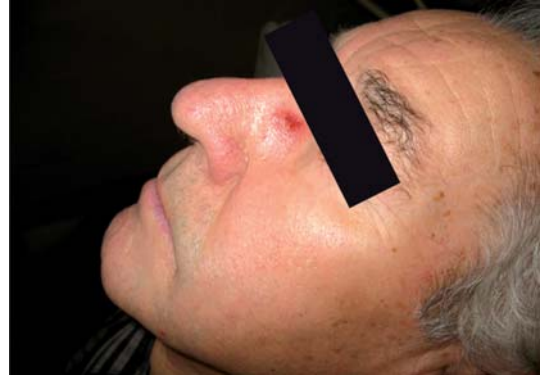
** Pacjenci z immunosupresją

(°) powierzchnia aplikacji 25 cm², (°°) powierzchnia aplikacji 100 cm², (°°°) powierzchnia aplikacji nie była ściśle określona



Ryc. 2. Pojedyncze ognisko AK na bocznej części nosa (przed leczeniem)

Fig. 2. Solitary AK on the lateral side of the nose



Ryc. 3. Miernie nasilony odczyn zapalny w miejscu aplikacji IM (po 4 tygodniach leczenia)

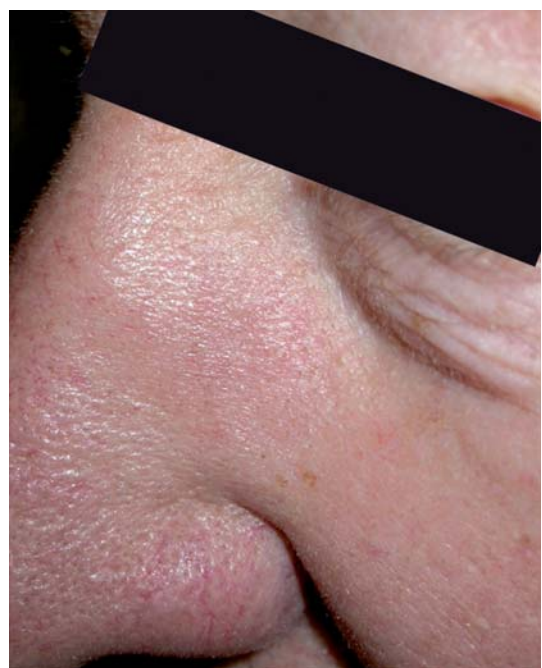
Fig. 3. Mild inflammatory reaction after IM application (after 4 weeks of treatment)

wierzchownych owrzodzeń i strupów obserwowano u 1/3 leczonych. Najczęstszymi dolegliwościami subiektywnymi były: świąd (11,8%), pieczenie (6,5%) oraz bolesność (3,3%). Powyższe działania niepożądane zwykle ustępują po odstawieniu leku na 5–7 dni i wiążą się z mechanizmem działania leku (ryc. 4). Do najczęściej występujących objawów ogólnych zalicza się: bóle głowy (6%), mięśni (2,4%) oraz zmęczenie (2,3%). Inne działania niepożądane obserwowano bardzo rzadko. Ciekawe jest również to, że w kilku badaniach odnotowano związek między nasileniem miejscowych reakcji skórnych a większym wskaźnikiem całkowitego ustąpienia zmian [26, 27]. Częstotliwość występowania miejscowych reakcji skórnych u chorych z immunosupresją była porównywalna z osobami immunokompetentnymi, natomiast czas ustąpienia tych reakcji był nieco wydłużony [30]. Obecność reakcji skórnych po zastosowaniu samego podłoża przemawia za tym, że nie tylko IM przyczynia się do wywoływania powyższych reakcji [37].

Podsumowując, należy podkreślić, że IM jest lekiem bezpiecznym w leczeniu AK. Może być stosowany w przypadku pojedynczych ognisk, jednak coraz częściej znajduje zastosowanie w leczeniu licznych zmian, jednocześnie zapobiegając ujawnianiu się ognisk subklinicznych (lepsze wyniki odległe). Minimalne działania niepożądane, nieinwazyjność oraz bardzo dobre efekty kosmetyczne czynią go atrakcyjnym w leczeniu AK, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z metodami inwazyjnymi, m.in. kriochirurgią lub terapią fotodynamiczną.

Piśmiennictwo

1. **Stockfleth E., Kerl H.; Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum.**: Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006, 16, 599-606.
2. **Włodarkiewicz A., Michajłowski I., Sokołowska-Wojdyło M., Sobjanek M., Pawłowska A.**: Rogowacenie słoneczne: stan przednowotworowy czy wczesny rak kółczystokomórkowy? *Przegl Dermatol* 2008, 95, 216-220.
3. **Sellheyer K., Bergfeld W.F.**: Differences in biopsy techniques of actinic keratoses by plastic surgeons and der-



Ryc. 4. Bardzo dobry efekt kosmetyczny (po 4 tygodniach leczenia i 4-tygodniowej obserwacji)

Fig. 4. Excellent cosmetic result (after 4 weeks of treatment and 4 weeks of follow-up)

- matologists: a histologically controlled pilot study. *Arch Dermatol* 2006, 142, 455-459.
4. **Gold M.H., Nestor M.S.**: Current treatments of actinic keratosis. *J Drugs Dermatol* 2006, 5 (Suppl 2), 17-25.
 5. **Coleman W.P. 3rd, Yarborough J.M., Mandy S.H.**: Dermabrasion for prophylaxis and treatment of actinic keratoses. *Dermatol Surg* 1996, 22, 17-21.
 6. **Fulton J.E., Porumb S.**: Chemical peels: their place within the range of resurfacing techniques. *Am J Clin Dermatol* 2004, 5, 179-187.
 7. **Sherry S.D., Miles B.A., Finn R.A.**: Long-term efficacy of carbon dioxide laser resurfacing for facial actinic keratosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, 65, 1135-1139.
 8. **Iyer S., Friedli A., Bowes L., Kricorian G., Fitzpatrick R.E.**: Full face laser resurfacing: therapy and prophylaxis for actinic keratoses and non-melanoma skin cancer. *Lasers Surg Med* 2004, 34, 114-119.

9. **Menter A., Vamvakias G., Jorizzo J.:** One-week treatment with once-daily fluorouracil cream 0.5% in participants with actinic keratoses. *Cutis* 2008, 81, 509-516.
10. **Nakano A., Tamada Y., Watanabe D., Ishida N., Yamashita N., Kuhara T. i inni:** A pilot study to assess the efficacy of photodynamic therapy for Japanese patients with actinic keratosis in relation to lesion size and histological severity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009, 25, 37-40.
11. **Einspahr J.G., Bowden G.T., Alberts D.S.:** Skin cancer chemoprevention: strategies to save our skin. *Recent Results Cancer Res* 2003, 163, 151-164.
12. **Carneiro R.V., Sotto M.N., Azevedo L.S., Ianhez L.E., Rivitti E.A.:** Acitretin and skin cancer in kidney transplanted patients. Clinical and histological evaluation and immunohistochemical analysis of lymphocytes, natural killer cells and Langerhans' cells in sun exposed and sun protected skin. *Clin Transplant* 2005, 19, 115-21.
13. **Sarasin A.:** Progress and prospects of xeroderma pigmentosum therapy. *Adv Exp Med Biol* 2008, 637, 144-151.
14. **Iraji F., Siadat A.H., Asilian A., Enshaieh S., Shahmoradi Z.:** The safety of diclofenac for the management and treatment of actinic keratoses. *Expert Opin Drug Saf* 2008, 7, 167-172.
15. **Schön M.P., Schön M.:** Imiquimod: mode of action. *Br J Dermatol* 2007, 157 (Suppl 2), 8-13.
16. **Schön M., Schön M.P.:** The antitumoral mode of action of imiquimod and other imidazoquinolones. *Curr Med Chem* 2007, 14, 681-687.
17. **Gorden K.B., Gorski K.S., Gibson S.J., Kedl R.M., Kieper W.C., Qiu X i inni:** Synthetic TLR agonists reveal functional differences between human TLR7 and TLR8. *J Immunol* 2005, 174, 1259-1268.
18. **Rutkowski R., Pancewicz S.A., Skrzydlewska E., Hermanowska-Szpakowicz T.:** Właściwości biologiczne czynnika transkrypcji jądrowej NF-kappa B. *Alergy Astma Immunol* 2005, 10, 125-131.
19. **Wagstaff A.J., Perry C.M.:** Topical imiquimod: a review of its use in the management of anogenital warts, actinic keratoses, basal cell carcinoma and other skin lesions. *Drugs* 2007, 67, 2187-2210.
20. **Novak N., Yu C.F., Bieber T., Allam J.P.:** Toll-like receptor 7 agonists and skin. *Drug News Perspect* 2008, 21, 158-165.
21. **Stanley M.A.:** Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol* 2002, 27, 571-577.
22. **Urosevic M., Dummer R., Conrad C., Beyeler M., Laine E., Burg G. i inni:** Disease-independent skin recruitment and activation of plasmacytoid dendritic cells following imiquimod treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97, 1143-1153.
23. **Li V.W., Li W.W., Talcott K.E., Zhai A.W.:** Imiquimod as an antiangiogenic agent. *J Drugs Dermatol* 2005, 4, 708-717.
24. **Stockfleth E., Meyer T., Benninghoff B., Christophers E.:** Successful treatment of actinic keratosis with imiquimod cream 5%: a report of six cases. *Br J Dermatol* 2001, 144, 1050-1053.
25. **Szeimies R.M., Gerritsen M.J., Gupta G., Ortonne J.P., Serresi S., Bichel J. i inni:** Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol* 2004, 51, 547-555.
26. **Lebwohl M., Dinehart S., Whiting D., Lee P.K., Tawfik N., Jorizzo J. i inni:** Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004, 50, 714-721.
27. **Korman N., Moy R., Ling M., Matheson R., Smith S., McKane S. i inni:** Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol* 2005, 141, 467-473.
28. **Jorizzo J., Dinehart S., Matheson R., Moore J.K., Ling M., Fox T.L. i inni:** Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol* 2007, 57, 265-268.
29. **Alomar A., Bichel J., McRae S.:** Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007, 157, 133-141.
30. **Ulrich C., Bichel J., Euvrard S., Guidi B., Proby C.M., van de Kerkhof P.C. i inni:** Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients. *Br J Dermatol* 2007, 157 (Suppl 2), 25-31.
31. **Stockfleth E., Sterry W., Carey-Yard M., Bichel J.:** Multicentre, open-label study using imiquimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007, 157 (Suppl 2), 41-46.
32. **Lee P.K., Harwell W.B., Loven K.H., Phillips T.J., Whiting D.A., Andres K.L. i inni:** Long-term clinical outcomes following treatment of actinic keratosis with imiquimod 5% cream. *Dermatol Surg* 2005, 31, 659-664.
33. **Krawtchenko N., Roewert-Huber J., Ulrich M., Mann I., Sterry W., Stockfleth E.A.:** Randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007, 157 (Suppl 2), 34-40.
34. **Tan J.K., Thomas D.R., Poulin Y., Maddin F., Tang J.:** Efficacy of imiquimod as an adjunct to cryotherapy for actinic keratoses. *J Cutan Med Surg* 2007, 11, 195-201.
35. **Shaffelburg M.:** Treatment of actinic keratoses with sequential use of photodynamic therapy and imiquimod 5% cream. *J Drugs Dermatol* 2009, 8, 35-39.
36. **Kose O., Koc E., Erbil A.H., Caliskan E., Kurumlulu Z.:** Comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream in the treatment of actinic keratosis. *J Dermatol Treat* 2008, 19, 159-163.
37. **Ferrándiz C.:** Update on actinic keratosis in clinical trial experience with imiquimod. *Br J Dermatol* 2007, 157 (Suppl 2), 32-33.

Otrzymano: 9 III 2009 r.

Zaakceptowano: 31 III 2009 r.