

## Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα σε έδαφος γιγαντιαίου κονδυλώματος (όγκου Buschke-Lowenstein)

Μπεθιμούτης Γ.  
Στεφανάκη Χ.  
Χατζηβασιλείου Μ.  
Ροζάκου ΑΑ.  
Νικολαΐδου Η.

Μονάδα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων και HIV Λοίμωξης, Α' Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"

### Περίληψη

Ο όρος "γιγαντιαίο κονδύλωμα" ή όγκος Buschke-Lowenstein χρησιμοποιείται για να περιγράψει τους ευμεγέθεις, εξωφυτικούς όγκους της γεννητικής και περιπρωκτικής περιοχής, που προκαλούνται από τους ιούς των ανθρωπίνων θηλωμάτων τύπου 6 και 11. Είναι σπάνιοι όγκοι, οι οποίοι παρά την καλοήγη ιστολογική τους εικόνα συμπεριφέρονται με δυσανάλογα επιθετικό τρόπο, διηθώντας και καταστρέφοντας παρακείμενους ιστούς. Οι όγκοι αυτοί είναι δυνατόν, επίσης, να εξαθλαγούν σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός άνδρα με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα το οποίο αναπτύχθηκε σε έδαφος όγκου Buschke-Lowenstein.

### *Squamous Cell Carcinoma Arising in a Giant Condyloma Acuminatum (Buschke-Lowenstein Tumor) - A Case Report*

*Bethimoutis G., Stefanaki Ch., Hadjivassiliou M., Rozakou A., Nicolaidou E.*

### Summary

Giant condylomata or Buschke-Lowenstein tumors are large, cauliflower-like tumors of the anogenital area which are caused by the low-risk human papillomaviruses 6 and 11. They are rare tumors which, despite their benign histological appearance, have an aggressive local behavior with infiltration and destruction of surrounding tissues. Malignant transformation to squamous cell carcinoma is also possible. We report a case of a squamous cell carcinoma arising in a Buschke-Lowenstein tumor.

**ΛΕΞΕΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • Όγκος Buschke-Lowenstein, γιγαντιαίο κονδύλωμα, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα

**KEY WORDS** • Buschke-Lowenstein tumors, giant condyloma, squamous cell carcinoma

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι όγκοι Buschke-Lowenstein είναι βραδέως εξελισσόμενοι, εξωφυτικοί, ανθοκραμβοειδείς όγκοι της γεννητικής και περιπρωκτικής περιοχής.<sup>1,2</sup> Είναι, επίσης, γνωστοί ως "γιγαντιαία κονδυλώματα", σύμφωνα με την αρχική τους περιγραφή από τον Buschke το 1896. Η περιγραφή τους αυτή

ως γιγαντιαία κονδυλώματα συνάδει τόσο με την ιστολογική τους εικόνα, η οποία ομοιάζει με αυτήν των οξυτενών κονδυλωμάτων, όσο και με την αιτία που τα προκαλεί, η οποία πιστεύεται ότι είναι η λοίμωξη από κάποιο μη ογκογόνο τύπο των ιών των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papillomavirus, HPV), συννηθέστερα από τους 6 και 11.

Παρά την καλοήγη ιστολογική τους εικόνα, οι ό-

γχοι αυτοί επιδεικνύουν μια περισσότερο επιθετική κλινική συμπεριφορά, με πιθανή διήθηση και καταστροφή παρακειμένων ιστών. Επιπλέον, η κακοήθης εξαλλαγή προς ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα είναι πιθανή. Παρά τις όποιες θεραπευτικές επιλογές, οι υποτροπές των όγκων αυτών είναι αρκετά συχνές και στις περιπτώσεις εξαλλαγής η θνητότητα είναι αρκετά μεγάλη.

Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός 53χρονου άνδρα με περιπρωκτικό όγκο Buschke-Lowenstein στο έδαφος του οποίου αναπτύχθηκε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα.

## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άνδρας 53 ετών, ετεροφυλόφιλος, προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου με μια μεγάλη, επώδυνη, πυορροούσα, περιπρωκτική μάζα από τριμήνου (Εικόνα 1). Η κλινική εξέταση ανέδειξε βουβωνική λεμφαδενοπάθεια άμφω, χωρίς άλλα κλινικά σημεία. Ο ασθενής ανέφερε ιστορικό κονδυλωμάτων από δεκαετίας. Δεν ανέφερε άλλα σοβαρά νοσήματα.

Από την κλινική εικόνα του ασθενή ετέθη η πιθανή διάγνωση όγκου Buschke-Lowenstein. Ιστοτεμάχιο εστάλη για ιστολογική εξέταση και για τυποποίηση HPV με μοριακές μεθόδους (PCR και *in situ* υ-



**Εικόνα 1** – Ευμεγέθης, ανθοκραμβοειδής μάζα περιπρωκτική.

βριδισμού). Συνεστήθη εργαστηριακός έλεγχος (γενική αίματος και ούρων, βιοχημικός έλεγχος, καρκινικοί δείκτες, ανοσολογικός έλεγχος και εξέταση για HIV) καθώς και απεικονιστικός έλεγχος (CT άνω και κάτω κοιλίας).

Η ιστολογική εξέταση έδειξε υψηλής διαφοροποίησης ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Η εξέταση υβριδισμού και η PCR που έγινε σε ιστοτεμάχιο από την μάζα ανέδειξε HPV τύπου 6, συμβατό με τον αιτιολογικό λοιμογόνο παράγοντα που εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεια των όγκων Buschke-Lowenstein. Η γενική αίματος, ούρων καθώς και ο βιοχημικός και ανοσολογικός έλεγχος ήταν φυσιολογικά. Ο ορολογικός έλεγχος για HIV ήταν αρνητικός. Ο απεικονιστικός έλεγχος έδειξε διογκωμένους βουβωνικούς λεμφαδένες άμφω και μία μάζα διογκωμένων λεμφαδένων στο περιφερικό τμήμα των έξω λαγονίων αλυσίδων.

Στον ασθενή συνεστήθη χειρουργική εκτομή, η οποία έλαβε χώρα σε 2 χρόνους. Παρά τις συστάσεις, ο ασθενής δεν επανεμφανίστηκε για παρακολούθηση.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι όγκοι Buschke-Lowenstein περιγράφηκαν αρχικά το 1896 από τον Buschke ως "γιγαντιαία κονδυλώματα της γεννητικής περιοχής" και κατόπιν από τους Buschke και Lowenstein το 1925.<sup>1,2</sup> Αρχικά θεωρήθηκαν καλοήθη κονδυλώματα. Το 1948, ο Ackerman εισήγαγε τον όρο "μυρμηγκιώδες καρκίνωμα" για να περιγράψει εξωφυτικούς όγκους του στοματοφάρυγγα και συμπεριέλαβε και τους όγκους Buschke-Lowenstein στον όρο αυτό.<sup>3</sup> Σήμερα, παρά τις μορφολογικές ομοιότητες των μυρμηγκιωδών καρκινωμάτων και των γιγαντιαίων κονδυλωμάτων, οι ιστολογικές τους διαφορές είναι τέτοιες που τα κατατάσσουν σε ξεχωριστές οντότητες. Η επιδερμидική υπερπλασία χωρίς ιδιαίτερη υπερκεράτωση και με σαφή κοιλοκυττάρωση διαφοροποιεί ιστολογικά τους όγκους Buschke-Lowenstein από τα μυρμηγκιώδη καρκινώματα, τα οποία παρουσιάζουν έντονη υπερκεράτωση και ακανθοκυττάρωση, χωρίς ιδιαίτερη κοιλοκυττάρωση.<sup>4,5</sup>

Οι όγκοι Buschke-Lowenstein θεωρούνται σήμερα σπάνιοι τοπικά διηθητικοί ανθοκραμβοειδείς όγκοι, οι οποίοι αναπτύσσονται στο έδαφος μιας HPV λοίμωξης (συνηθέστερα από τους τύπους 6 και 11).<sup>6,7,8</sup> Οι όγκοι αυτοί μπορούν να πάρουν πολύ μεγάλες διαστάσεις και να παρουσιάσουν μια δυσανά-

λογη με την καλοήγη ιστολογική τους εικόνα κλινική συμπεριφορά, διηθώντας παρακείμενους ιστούς και όργανα.<sup>9</sup> Οι υποτροπές, παρά τις όποιες θεραπευτικές προσπάθειες, είναι αρκετά συχνές (60-66%) και η θνητότητα μπορεί να φτάσει το 20-30%.<sup>10</sup> Επίσης, παρά την αρχικά καλοήγη πρωτογενή βλάβη (λοίμωξη από μη ογκογόνο τύπο HPV), υπάρχει ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής του όγκου προς ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (30-56%), το οποίο μπορεί, σπανιότερα, να δώσει μεταστάσεις,<sup>10,11</sup> γεγονός που συνέβη στον ασθενή που παρουσιάζουμε.

Το ενδιαφέρον στους όγκους Buschke -Lowenstein είναι ότι η πρωταρχική αλλοίωση προκαλείται από μη ογκογόνους τύπους των HPV. Οι πρωτεΐνες E6 και E7 των τύπων αυτών έχουν υποδεκαπλάσια συγγένεια με τις ογκοκατασταλτικές πρωτεΐνες του κυτάρου p53 και pRb και άρα υποδεκαπλάσια ικανότητα δέσμευσης και απενεργοποίησης αυτών (συνθήκη απαραίτητη στη διαδικασία της ογκογένεσης), σε σχέση με τις αντίστοιχες πρωτεΐνες των ογκογόνων τύπων των HPV. Συνεπώς, το ογκογενετικό τους δυναμικό είναι ιδιαίτερα χαμηλό, σε σχέση με αυτό των ογκογόνων τύπων. Το "παράδοξο" αυτό έχει οδηγήσει σε αρκετές εργασίες που προσπάθησαν να αποσαφηνίσουν την διαδικασία της ογκογένεσης στους όγκους Buschke -Lowenstein, όμως η σπανιότητα της οντότητας αυτής δεν έχει επιτρέψει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Έτσι, η ανεύρεση διαφόρων πολυμορφισμών στην URR (upstream regulatory region) περιοχή του DNA του ιού που απομονώθηκε από όγκους Buschke -Lowenstein έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι οι πολυμορφισμοί-μεταλλάξεις στις περιοχές αυτές μπορεί να εμπλέκονται στην πιο επιθετική συμπεριφορά των μη ογκογόνων τύπων του HPV.<sup>12</sup> Επίσης, στις περισσότερες εργασίες οι συγγραφείς συμφωνούν ότι στην αιτιοπαθογένεια των όγκων Buschke -Lowenstein η παρουσία του HPV 6 ή 11 δεν είναι ικανή συνθήκη για την καρκινογένεση, αλλά εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες, όπως η ανοσοανεπάρκεια του ασθενούς.<sup>13</sup> Η ανοσοανεπάρκεια αυτή μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής, σε έδαφος π.χ. HIV λοίμωξης, Hodgkin's λεμφώματος, ή θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά.<sup>14,15</sup>

Οι όγκοι αυτοί μπορούν να παρουσιαστούν σε οποιαδήποτε ηλικία, μετά την εφηβεία, αν και συνήθως εμφανίζονται κατά την 4<sup>η</sup> με 6<sup>η</sup> δεκαετία (μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 44 έτη). Αν και λόγω της σπανιότητας της νόσου τα επιδημιολογικά στοιχεία δεν είναι πολλά, φαίνεται να υπάρχει μια σαφής επικράτηση στους άνδρες (άνδρες/γυναίκες: 2.7/1).

Κλινικά, η νόσος παρουσιάζεται αρχικά με μια ανθοκραμβοειδή μάζα με συνηθέστερη εντόπιση στη γεννητική (81-94%) και την περιπρωκτική περιοχή (10-17%) στους άνδρες και στον κόλπο και σπανιότερα περιπρωκτικά στις γυναίκες. Πόνος και αιμορραγία μπορεί να παρουσιαστούν, καθώς και επιμολύνσεις. Δημιουργία συριγγίων και νέκρωση μπορεί επίσης να εμφανιστούν ως απώτερες επιπλοκές και όχι σπάνια ανευρίσκονται διογκωμένοι επιχώριοι λεμφαδένες.

Παρά το μικρό σχετικά αριθμό ανάλογων περιπτώσεων στη διεθνή βιβλιογραφία, είναι γενικά αποδεκτό ότι η πλέον αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση είναι η ριζική χειρουργική εκτομή.<sup>16,17</sup> Συχνά, λόγω του υψηλού ποσοστού υποτροπών (50-60%) και της μεγάλης θνητότητας (~ 20%), συνιστάται και κάποιο χημειοθεραπευτικό (5' φθωροουρακίλη, μεθοτρεξάτη, σισπλατίνη, μπλεομυκίνη, μόνα τους ή σε συνδυασμό) και/ή ακτινοθεραπευτικό σχήμα.<sup>16,18</sup> Τα σχήματα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο προεγχειρητικά, για μείωση του μεγέθους του όγκου, όσο και μετεγχειρητικά, για μείωση της εμφάνισης υποτροπών.

Αξίζει να αναφερθεί, επίσης, η αγωγή με ιντερφερόνη-α (INF-a) σε ασθενή με γιγαντιαία περιπρωκτικά κονδυλώματα, η οποία ακολούθησε τη μερική εκτομή του όγκου.<sup>19</sup> Η τοπική χρήση INFa-2b για 12 μήνες οδήγησε σε σχεδόν ολοκληρωτική υποστροφή του όγκου χωρίς υποτροπή. Άλλα 2 περιστατικά αναφέρονται, στα οποία η συστηματική αγωγή με INFa-2a για 6 μήνες<sup>20</sup> οδήγησε σε σημαντική υποστροφή του όγκου.

Αν και τα εναλλακτικά αυτά σχήματα φαίνονται ελπιδοφόρα, κυρίως λόγω του ότι υποκαθιστούν σε ένα βαθμό την ανοσολογική έκπτωση του ασθενούς που πιστεύεται ότι παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της κακοήθους εξαλλαγής της αρχικής ιογενούς βλάβης, πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες για τον καθορισμό της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς τους.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Buschke A, Lowenstein L: Uber carcinomanhliche condyloma acuminata des penis. Klim Wochenschr 1925; 4:1726-8.
2. Lowenstein LW: Carcinoma-like condylomata acuminata of the penis. Med Clin North Am 1939; 23:789-95.
3. Ackerman LV: Verrucous carcinoma of the oral cavity. Surgery 1948; 23:670-8.
4. Rock B.Shah KV. Farmer ER: A morphologic, pathologic

- and virologic study of anogenital warts in men. *Arch Dermatol* 1992; 127:495-500.
5. Sherman RN, Fung HK, Flynn KJ: Verrucous carcinoma (Buschke-Lowenstein tumor) *Int J Dermatol* 1991; 30:730-3.
  6. Naoko K, Hiroo U, Hideo T, Takeshi N: Human Papillomavirus Type 6 associated Buschke-Lowenstein tumor (Giant Condyloma Acuminatum) *J Dermatol* 1993; 20:773-8.
  7. Arends MJ, Wyllie AH, Bird CC: Papillomaviruses and human cancer. *Human Pathol* 1990; 21:686-98.
  8. Boshart M, Zur Hausen H: Human papillomaviruses in Buschke-Lowenstein tumors: Physical state of the DNA and identification of a tandem duplication in the non-coding region of an HPV 6 subtype. *J Virol* 1986; 58:963-6
  9. Prasad ML, Abcarian H: Malignant potential of perianal condyloma acuminatum. *Dis Colon Rectum* 1980; 23:319-23.
  10. Trombetta LJ, Place RJ: Giant condyloma acuminatum of the anorectum: trends in epidemiology and management: report of a case and review of the literature. *Dis Colon rectum* 2001; 44:1878-86.
  11. Wells M, Robertson S, Lewis F: Squamous carcinoma arising in giant perianal condyloma associated with HPV 6 and 11. *Histopathology* 1988; 12:319-23.
  12. Rubben AL, Beaudenon S, Favre M, et al. Rearrangements of the upstream regulatory region of the HPV type 6 can be found in both Buschke-Lowenstein tumors and in condylomata acuminata. *J Gen Virol* 1992; 73:3147-53.
  13. Morison WL: Cell mediated immune responses in patients with warts. *Br J Dermatol* 1975; 93:553-6.
  14. Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD and the CDC: Idiopathic CD4 T-lymphocytopenia Task Force. Unexplained opportunistic infections and CD4 T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of the cases in the US. *N Engl J Med* 1993; 328:372-9.
  15. Aranyi, Tyring SK: Systemic immunosuppression by HIV infection influences HPV transcription and thus local immune responses in condylomata acuminata. *Int J STDs AIDS* 1998; 9:268-71.
  16. Ilkay Ak, Chodak GW, Gerber GS: Buschke-Lowenstein tumor: therapeutic options including systemic chemotherapy. *Urology* 1993; 42:599-601.
  17. Butler TW, Gefer J, Kleto D, et al: Squamous -cell carcinoma of the anus in condyloma acuminatum. Successful treatment with preoperative chemotherapy and radiation. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:293-5.
  18. Armstrong N, Foley G, Wilson J, et al. Successful treatment of a large Buschke-Lowenstein tumor with chemoradiotherapy. *Int J STD AIDS* 2009; 20:732-4.
  19. Tsambaos D, Monastirli A, Kapranos N, et al. Intralesional IFN $\alpha$ -2b therapy for Buschke-Lowenstein tumor. *Acta Derm Venereol* 1994; 74:457-9.
  20. Zachariae H, Larsen PM, Sorgaard H: Recombinant IFN $\alpha$ -2a (Roferon-A) in a case of Buschke-Lowenstein tumor. *Dermatologica* 1998; 177:175-9.

**Αθήνηλογραφία:** *Η. Νικοηαΐδου*

*Μονάδα ΣΜΝ και HIV λοίμωξης*

*Α΄ Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων*

*Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"*

*E-mail: narkado@otenet.gr*

# Topiderm<sup>®</sup>

flutrimazole 1%

ΝΕΑ  
ΜΟΡΦΗ

CREAM

SOLUTION

Ολοκληρωμένη Επιλογή  
στις Μυκητιάσεις  
του Δέρματος

Από την Κορυφή

Μέχρι τα Άκρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΣΤΙΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ - ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** TOPIDERM® κρέμα 1% w/w. TOPIDERM® δερματικό διάλυμα 1% w/v. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κρέμα: Κάθε g κρέμας TOPIDERM® περιέχει 0,01 g (1% w/w) Flutrimazole. Δερματικό διάλυμα: Κάθε ml διαλύματος TOPIDERM® περιέχει 10 mg Flutrimazole (1% w/v). **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** 1. Κρέμα. 2. Δερματικό διάλυμα.

**ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ: Θεραπευτικές ενδείξεις:** Σε δερματικές μυκητιάσεις όπως: -Tinea pedis -Tinea cruris -Tinea corporis -Tinea faciei και barbae -Tinea inguinalis οφειλόμενες στα στελέχη: -Trichophyton species (eg. T. rubrum, T. mentagrophyton, T. tonsurans) -Microsporum species (eg. M. canis, M. gypseum) -Epidermophyton floccosum. Επιπλέον ενδείκνυται: -σε επιφανειακές καντινιάσεις, που οφείλονται σε μύκητες του γένους Candida (eg. C. albicans, C. parapsilosis, C. guillemontii, C. tropicalis) -σε θεραπεία για Pityriasis versicolor (οφείλεται στο Malassezia furfur γνωστό σαν Pityrosporum ovale). **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Ενήλικες και παιδιά άνω των 10 ετών: Μία φορά την ημέρα. Η κρέμα ή το διάλυμα εφαρμόζεται τοπικά με επάλειψη, αφού προηγουμένως έχει καθαρισθεί η πάσχουσα και η γύρω από αυτή περιοχή. Η εφαρμογή της ελαφρούς πάχους περιοχή επιτυγχάνεται με μικρές ποσότητες κρέμας ή διαλύματος προς αποφυγή λέπτυνσης του δέρματος. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το είδος της μόλυνσης, τον μικροοργανισμό και από την περιοχή που έχει μολυνθεί. Βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων και ανακούφιση από τον κνησμό εμφανίζεται από τις πρώτες ημέρες της θεραπείας, εν τούτοις η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας για την πρόληψη υποτροπής είναι: • 4 εβδομάδες για Tinea pedis ή μεσοδακτύλια μυκητίαση, • 2-3 εβδομάδες για Tinea corporis, • 1-2 εβδομάδες για Pityriasis versicolor, • 2-4 εβδομάδες για δερματολογικές καντινιάσεις. Η διάγνωση επανεκτιμάται εάν δεν έχει επέλθει κλινική βελτίωση μέσα σε 4 εβδομάδες θεραπείας. **Αντενδείξεις:** Αντενδείκνυται σε καταστάσεις γνωστής υπερευαισθησίας σε ανιμικτυικά του τύπου της Imidazole ή σε κάποιο από τα συστατικά του προϊόντος. **Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το συγκεκριμένο προϊόν προορίζεται μόνο για εξωτερική χρήση. Εάν παρατηρηθεί ερεθισμός ή ευαισθησία κατά τη διάρκεια της χρήσης του προϊόντος, διακόψτε τη θεραπεία και συμβουλευθείτε το γιατρό σας. Δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία σε παιδιά κάτω των 10 ετών. Πρέπει να δίδεται μεγάλη σημασία στην προσωπική υγιεινή για την αποφυγή επιμόλυνσης. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Καμία γνωστή μέχρι σήμερα. **Χορήγηση κατά την κύηση και τη γαλουχία:** Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν κίνδυνο για το έμβryo, αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς κλινικές μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Η χρήση του φαρμάκου κατά την εγκυμοσύνη να γίνεται μόνο αν κρίνεται απολύτως απαραίτητο. Δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως αν η flutrimazole αν η flutrimazole αποκρίνεται στο μητρικό γάλα και γι αυτό να αποφεύγεται η χρήση της στη διάρκεια του θηλασμού. **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Η χρήση TOPIDERM® δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Κρέμα: Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση του TOPIDERM® έχουν παρατηρηθεί στο 8% των ασθενών σε κλινικές μελέτες με το φάρμακο. Οι συνθετικές των ενεργειών αυτών ήταν ελαφρό αίσθημα καύσου, ερεθισμός, κνησμός και ερυθρότητα στην περιοχή επάλειψης. Δερματικό διάλυμα: Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ανάλογη με την ποσότητα του προϊόντος που χρησιμοποιήθηκε για επάλειψη. Σε ποσοστό 35% των ασθενών με διάγνωση ποικιλόχρου πιτυρίαση και οι οποίοι ακολούθησαν το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα εμφανίστηκαν ερυθρήματα της περιοχής επάλειψης και κνησμός τις πρώτες ημέρες της θεραπείας. Αντιθέτως μόνο το 5% των ασθενών με διάγνωση δερματοφυτίαση και δερματική καντινιάση εμφάνισαν ερυθρήματα και κνησμό στην περιοχή εφαρμογής. **Υπερδοσολογία:** Καμία γνωστή περίπτωση υπερδοσολογίας μέχρι σήμερα. Εάν από απροσεξία το προϊόν ληφθεί από το στόμα πρέπει να αντιμετωπισθεί συμπτωματικά. **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Μηχανισμός δράσης: Η flutrimazole είναι ένα τοπικό ανιμικτυικό ιμιδαζολικό τύπου. Όπως και άλλα ιμιδαζολικά παράγωγα, η flutrimazole δρα τροποποιώντας την κυτταρική μεμβράνη του μύκητα παρεμβαίνοντας στη σύνθεση της εργοστερόλης με παρεμπόδιση της δράσης του ενζύμου lanosterol-14a-demethylase. Μικροβιολογία: In vitro η flutrimazole εμφανίζει ανιμικτυική δράση έναντι των ζυμομυκήτων, δερματοφυτών και των ευρωμυκήτων. Το φάρμακο των ζυμομυκήτων που μελετήθηκαν περιλαμβάνει τους μύκητες *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guillemontii*, *C. krusei*, και *Torulopsis glabrata*. Προσδιορίστηκε η ελάχιστη δραστική συγκέντρωση (ΕΔΣ) του φαρμάκου και για τα περισσότερα από τα μελετηθέντα στελέχη ήταν στην περιοχή από 0.5 έως 5.0 µg/ml. Μελετήθηκε η δραστικότητα διαφορετικών στελεχών διαφόρων δερματοφυτών συμπεριλαμβανομένων των *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. schoenleinii*, *Microsporum canis*, *M. gypseum* και *Epidermophyton floccosum*. Οι τιμές της ΕΔΣ βρέθηκαν στη περιοχή μεταξύ 0.15 και 2.50 µg/ml. Μελετήθηκε η δραστικότητα στελεχών των ακολούθων ευρωμυκήτων: *Aspergillus niger*, *A. fumigatus*, *A. nidulans*, *Scopulariopsis brevicaulis*. Οι περισσότερες από τις τιμές ΕΔΣ των ειδών *Aspergillus* ήταν στην περιοχή μεταξύ 0.25 και 2.50 µg/ml. Οι αντιστοιχες τιμές για τα είδη *Scopulariopsis* ήταν στην περιοχή μεταξύ 0.15 και 0.60 µg/ml. Τα αποτελέσματα in vivo μελετών σε ζώα (κολπική καντινιάση που περιείχε 1% [<sup>14</sup>C]-flutrimazole, δεν ανιχνεύτηκε ραδιενέργεια στο πλάσμα και τα κόπρανα, ενώ η ανάκτηση του φαρμάκου από τα ούρα δεν ήταν μεγαλύτερη του 0.65% της χορηγηθείσης δόσης. Από τις in vitro μελέτες του μεταβολισμού της flutrimazole φαίνεται ότι το φάρμακο δεν μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P<sub>450</sub> των μικροσωμάτων των κυττάρων του ανθρώπινου δέρματος, αλλά από τα ηπατικά μικροσώματα τόσο στον άνθρωπο όσο και στο σκύλο. **Προκλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια:** Η περιορισμένη διαδερμική απορρόφηση της flutrimazole είναι ενδεικτική της ύπαρξης ενός ελάχιστου κινδύνου εμφάνισης συστηματικής τοξικής δράσης από το φάρμακο. Παρά ταύτα, μελέτες τοξικότητας μετά από συστηματική χορήγηση flutrimazole έδειξαν πολύ μικρή οξεία τοξικότητα, και η μόνη δράση που παρατηρήθηκε σε μελέτες χορήγησης πολλαπλών δόσεων του φαρμάκου και σε μελέτες επίδρασης στην αναπαραγωγή, σχετίζεται με τη βιοσύνοθεση των στεροειδών, δράση που είναι γνωστή για όλα τα ιμιδαζολικά ανιμικτυικά. Δεν υπάρχουν ενδείξεις γενοτοξικότητας ή τερατογένεσης, και η φύση της ένωσης καθώς και η οδός και η διάρκεια χορήγησης στους ανθρώπους δείχνει ότι το φάρμακο δεν έχει καρκινογενετική δράση. Η τοπική εφαρμογή της flutrimazole δεν προκαλεί ευαισθητοποίηση ή αντιδράσεις φωτοτοξικότητας. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ: Κατάλογος με τα έκδοχα:** Κρέμα: Benzyl alcohol, macrogol cetostearyl ether 20-22, cetostearyl alcohol, glycerol monostearate 40-50, diisopropyl adipate, disodium phosphate (anhydrous), sodium dihydrogen phosphate (dihydrate), macrogol 400, purified water. Δερματικό διάλυμα: Octylalcohol, Macrogol 400, Ethanol, Trolamine. **Ασυμβατότητες:** Καμία γνωστή μέχρι σήμερα. **Διάρκεια ζωής:** Κρέμα: 5 (πέντε) χρόνια, υπό την προϋπόθεση ότι το προϊόν φυλάσσεται κλειστό, στην αρχική του συσκευασία σύμφωνα με τις οδηγίες διατήρησης. Δερματικό διάλυμα: 2 (δύο) χρόνια, υπό την προϋπόθεση ότι το προϊόν φυλάσσεται κλειστό, στην αρχική του συσκευασία σύμφωνα με τις οδηγίες διατήρησης. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος:** Διατηρείται σε δροσερό και ξηρό μέρος, θερμοκρασία μικρότερη από 25°C. **Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Κρέμα: Σωληνάριο από αλουμίνιο με βιδωτό πάμα από πολυαιθυλένιο, το οποίο περιέχει 30 g προϊόντος. Δερματικό διάλυμα: Χάρτινο κουτί συσκευασίας, το οποίο περιέχει γαλακτοχρωμο φιαλίδιο από πολυαιθυλένιο με αντλία για τη δημιουργία spray. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 30 ml προϊόντος. **Οδηγίες για τη χρήση:** Το προϊόν προορίζεται μόνο για εξωτερική χρήση. **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:** OLIVOS SCIENCE A.E. Αχιλλέως 2, 104 37 Αθήνα Τηλ. 210 5281850 **Αριθμός άδειας κυκλοφορίας:** 3856/21-1-2005. Τιμή: Κρέμα: 8,96 ευρώ. Δερματικό διάλυμα: 7,87 ευρώ