

Deri Tümörleri ve İmikumod Tedavisi

Tuğba OSKAY*, Şeref KÖMÜRCÜ**

* Bayındır Hastanesi Dermatoloji Bölümü

** Bayındır Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü, ANKARA

ÖZET

İmikumod, antitümör ve antiviral aktivitelerini doğal ve akkiz immüniteyi uyarak gösteren bir topikal immun cevap düzenleyicisidir. Kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte, dentritik hücreler üzerinde yer alan toll-like reseptör 7 agonisti olduğu ve interferon alfa, interlökin 12 ve tümör nekrozis faktör alfa gibi proinflatuar sitokinleri indükleyerek etki ettiği düşünülmektedir. Ayrıca hayvan deneylerinde, tümör büyümesiyle ilişkili olan angiogenezi inhibe ettiği de gösterilmiştir. FDA onaylı olan imikumod, son yıllarda, aktinik keratoz ve yüzeysel bazal hücreli karsinoma tedavisinde kullanılmaktadır. Bowen hastalığı, lentigo maligna, meme dışı paget hastalığı, mikozis fungoides ve keratoakantoma gibi diğer epidermal kanserlerin imikumod ile tedavisiyle ilgili çalışma sonuçları da hem immunkompetan hem de immunsupresif hastalar için ümit vericidir. Topikal %5 İmikumod, bazı deri kanserlerinde cerrahi tedaviye alternatif topikal tedavi olarak kullanılabilir. Bu derlemede imikumodun etki mekanizması, prekanseröz lezyonların ve deri kanserlerinin tedavisindeki rolü vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İmikumod, Deri kanseri

ABSTRACT

Skin Cancers and Imiquimod Therapy

Imiquimod is a topical immune response modulator that shows antitumor and antiviral activity through the stimulation of both innate and acquired immunity. Although the exact mechanism of action is unknown, imiquimod is an agonist for toll-like receptor-7 on dendritic cells, and is thought to act by inducing proinflammatory cytokines, such as interferon alpha, interleukin-12, and tumor necrosis factor alpha. Imiquimod also inhibits angiogenesis related to tumor growth in mouse models. Imiquimod has recently been approved by the FDA for the treatment of actinic keratoses and superficial basal cell carcinoma. Studies of using imiquimod for the treatment of other epidermal cancers such as Bowen's disease, lentigo maligna, extramammary Paget's disease, mycosis fungoides and keratoacanthoma show promising results in immunocompetent and immunosuppressed patients. Topical application of imiquimod 5% cream may represent an alternative topical treatment to surgery in some cases of skin cancer.

In this review, mechanism of action and the role of imiquimod involved in the treatment of cancerous and precancerous skin lesions are highlighted.

Key Words: Imiquimod, Skin cancer

GİRİŞ

Deri tümörleri, özellikle beyaz popülasyonda, en sık görülen tümörlerdir. Her bireyin, yaşamı boyunca bu tümöral oluşumlardan bir ya da iki tanesi ile karşılaştığı belirlenmiştir. Bunların büyük bir çoğunluğu selim karakterdedir; genç popülasyonda, çok az bir kısmı malign ya da premalign karakter gösterirken yaşla birlikte görülme sıklığı ve malign potansiyeli artmaktadır (1).

Ancak deri kanserlerinin primer önemi, tüm malign tümörler içerisinde en sık karşılaşılan ve insidansı en çok artan maligniteler olmalarıdır. ABD’de, yaşam boyu deri kanserine yakalanma riski 5 kişide bir olarak verilmektedir. İmmun sistem üzerinde lokal ve sistemik olarak önemli etkileri bulunan ultraviyole ışınları, deri kanserlerinin meydana gelmesinde büyük bir yer teşkil eder. Ultraviyole ışınları, immunsupresif etkilerini Langerhans hücrelerinin T helper tip 1 (Th1) lenfositlere antijen presentasyonunu engelleyerek gösterir. Bununla birlikte supresör T hücrelerinin aktivasyonunu arttıran TNF ve IL-10 sitokinlerinin keratinositlerden salınımını uyarır (2).

Melanom dışı deri kanseri olgularında mortalite oranının düşük olmasına karşın morbidite önemli olabilir; fonksiyon bozuklukları, estetik bozukluklar ve tedavinin pahalı oluşu yaşanan olumsuzluklardan bazılarıdır. Deri kanserleri tedavisinde farklı tedavi yöntemleri bulunsun da yeni ve daha iyi tolere edilebilen tedavi yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır. Bazı yayınlarda da işaret edildiği gibi, geleneksel tedaviler her zaman etkili olmaya-bilmekte ve ciddi yan etkilere neden olabilmektedir.

İmikumod tedavisi, son yıllarda, prekanseröz lezyonlar (aktinik keratoz), nonmelanoma deri kanserleri [bazal hücreli karsinoma (BHK), skuamöz hücreli karsinoma (SHK) in situ (Bowen hastalığı)], lentigo maligna, meme dışı Paget hastalığı, mikozis fungoides ve keratoakantoma gibi epitelyal neoplazmların tedavisinde monoterapi veya adjuvan tedavi seçeneği olarak denenmiştir (3-7). Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar topikal imikumodun bazı erken evre deri kanserleri ve prekanseröz lezyonlarda güvenli ve etkili bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

Etki Mekanizması

İmikumod, ABD ilaç onay-izin organizasyonu (Food Drug Administration (FDA)) tarafından, ilk kez 1997 yılında genital verrü tedavisi için onaylanmış olan immunmodulator etkili heterosiklik bir imidazokinolin amid türevidir. İmikumodun etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte doğal ve akkiz immun sistemi uyararak, vücudun göstermiş olduğu immun cevaba benzer bir şekilde etki gösterdiği düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, immun hücre yüzeyinde, patojenlere spesifik reseptörler tanımlanmış ve hücrel immun cevabın daha iyi değerlendirilmesi sağlanmıştır. Bu reseptörler meyve sineklerinde geliştirilen Toll reseptörlerine benzediği için “Toll like reseptors” (TLRs) olarak adlandırılmış ve insanlarda TLRs 1-11 arasında sınıflandırılmıştır. İmikumod, etkisini özellikle TLR-7 hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak gösterir. İmikumod TLR, özellikle TLR-7 üzerinde aktivasyon yaptığı gösterilen ilk küçük moleküldür. MyD88 yolunu aktive ederek monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerden sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını uyarır. Buna rağmen direkt olarak T hücre proliferasyonu yapmaz; interferon (IFN)-alfa, interlökin (IL)-2, IL-12, TNF-alfa gibi sitokinleri uyararak akkiz immun cevabı Th1 üretimini arttırarak oluşturur. Th1 sitokin cevabıyla, özellikle IFN-gama salınımının gerçekleşmesi sonucunda, sitotoksik T lenfositler uyarılmakta ve viral enfeksiyon veya tümör regresyonu ve kontrolünde immunmodulator etki sağlanmaktadır. Akkiz (hücre aracılı, tip1) immun cevap, patojenlere karşı spesifik yanıt oluşturarak virus ve kanser hücrelerine karşı savunmada önemli yer tutmaktadır (8,9).

Doğal immun cevap, natural killer (NK) hücreleri gibi fagositik hücreleri aktive ederek patojenleri elimine eder. İmikumod’un, doğal immun sistemi direkt olarak uyararak, insan monosit ve dendritik hücrelerden ve fare makrofajlarından IFN-alfa, tümör nekrosis faktör (TNF)-alfa, IL-6 ve IL-12 sentez ve salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Bu sitokinler antiviral ve antitümör etkilerden sorumludur. Hayvan deneylerinde, imikumodun NK hücre aktivitesini uyardığı, makrofajlardan sitokin ve nitrik oksid salınımını sağlarken B lenfositlerin diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca, IL-8, makrofaj inflamatuvar

protein (MIP)-1alfa ve 1beta ve makrofaj kemotaktik protein (MCP)-1 gibi kemokinlerin indüklenmesiyle lezyon bölgesinde immun cevabı başlatır (7-9).

İmikimod aynı zamanda hücrel immüniteyi, yabancı antigenleri tanıyan dentritik hücreler, epidermal Langerhans hücreleri, monosit/makrofaj ve B lenfositler üzerinden stimüle eder. İmikimod, Langerhans hücrelerinin lenf nodlarına göçünü artırarak immun yanıtı başlatır. Özellikle, IFN-alfa gibi Th1 yolunu stimüle eden sitokinlerin salınımını indükler. Bunun sonucunda IL-12B2, IFN-gama ve IL-2 üretimi artar. Bu sitokinler, CD8 hücrelerinin sitotoksik T hücreleri haline gelmesini, virus ve tümör hücrelerinin öldürülmesini sağlar ve immün bellek oluşturarak sonraki karşılaşmalarda atağa geçer. İmikimodun antiviral ve antitümör etkileri in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir. Bu etkiler ilk olarak herpes virus için yapılan ilaç araştırmalarında saptanmıştır. İn vitro hücre kültürleri incelendiğinde, direkt antiviral ve antiproliferatif etkileri gösterilemezken, immun cevabi düzenleyen ajanlar gibi immunmodulator etkileri saptanmıştır (9).

İmikimodun fare ve insanlarda IL-5 sitokinini ve Th2 üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. İmmun sistem üzerine bu etkilerinden dolayı infeksiyonlardan, neoplastik ve immun sistem hastalıklarına kadar çok geniş bir hastalık grubunda potansiyel etkileri vardır. İmikimod oral ve topikal olarak hayvan modellerinde kullanıldığında, serumda IFN-alfa, TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) üretiminde artış gözlenmiştir. Farelerde IFN-alfa ve diğer sitokinlerdeki artış, NK hücrelerde aktivite artışına ve nitrik oksid sekresyonunda artışa bağlı olarak makrofaj aktivasyonuna neden olur. Farelerde kılsız deride yapılan bu çalışmalarda imikimod'un deride Langerhans hücrelerinin aktivasyonuna, maturasyonuna ve lenf nodlarına doğru migrasyonuna neden olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, keratinositlerde IFN-alfa, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa mRNA üretiminde artışa da neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, dermal endotelial hücrelerde, endotelial hücre intersellüler adhezyon molekülerinin (ICAM)-1 arttığı saptanmıştır (9-10). Schön ve ark. İmikimod uygulaması sonucu bcl-2 ekspresyonunun azalmasıyla deri tümör

hücrelerinin apoptoza daha duyarlı hale geldiğini gözlemlemiştir (11). Sullivan ve ark. bcl-2 ekspresyonundan farklı olarak kaspase-3 miktarlarının (fas aracılı apoptoz) kontrollerden farklı olduğunu bulmuşlardır (12).

İmikimodun proapoptotik etkileri in vivo ve in vitro olarak insan epitelial hücre ve keratinosit doku kültürlerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir. İmikimod, Langerhans hücre aktivasyonu ile aktinik olarak hasarlanmış hücrelerde bulunan antigenlerin fark edilmesini artırır. İmmun sistemi düzenleyici olarak rol alan çeşitli hücrelerce (örn. makrofajlar, monositler, Langerhans hücreleri) üretilen sitokinlerin, lenfositleri epidermise çektiği, tümör hücre yüzeyi markırlarını yeniden düzenleyerek bu hücrelerin lenfositler tarafından daha kolay fark edilmesini sağladığı ve apoptotik sinyal yolağını tümör hücrelerinin tek tek ölmesini sağlayacak şekilde düzenlediği gösterilmiştir. Bu immun yanıtlar tedavinin oluşturduğu lokal deri reaksiyonlarında da görülmüştür(13).

İmikimod antitümöral etkinliğini, hücrel immün sistemi uyarak interferon salınımını arttırmasının yanında, tümör gelişimini arttıran tümör ilişkili yeni damar oluşumunu önleyerek göstermektedir. Antianjiogenetik özellik dört aşamada gerçekleşmektedir: 1) Anjiogenezis oluşumunu önleyen sitokinlerin uyarılması (IL-10, IL-12); 2) Endojen anjiogenezisi önleyen maddelerin uyarılması (TIMP, TSP-1); 3) Pro-anjiogenetik faktörlerin azalması (bFGF, MMP-9); ve 4) Anjiogenezin önlenmesi sonucu endotelial hücre nekrozu ve apoptozun uyarılması. Bu etki mekanizması ile imikimod tedavisinin anjiogenezisin rol aldığı deri kanserlerinin tedavisinde etkili olduğu daha iyi anlaşılmaktadır (14). Bazı yazarlar, tümöral hücrelere karşı immun cevabı arttırdığı hipotezine dayanarak, topikal imikimod'u, son yıllarda deri tümörlerinin tedavisinde etkili bir şekilde kullanmışlardır.

KULLANIM ALANLARI

Aktinik Keratoz

Aktinik keratozlar (AK), genellikle kronik olarak ultraviyole ışınlarına maruz kalan açık tenli kişilerde ortaya çıkan displastik keratinositlerden oluşmuş epidermal lezyonlardır. Non-melanom deri kanser-

lerinin sıklığı artarken, tüm dünyada aktinik keratoz sıklığının artması da beklenmektedir. 40 yaşın üzerindeki beyaz tenli bireylerde AK sıklığının %11 ila %25 olduğu tahmin edilirken, Avustralya'daki açık tenli popülasyonda bu oranın %40 ila %60 olduğu düşünülmektedir. İmikimod, 2004 yılında FDA onayı alarak, immunkompetan olgularda yüz veya saçlı deri yerleşimli klinik açıdan tipik, keratotik ve hipertrofik olmayan AK'ların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. İmikimod tedavisinin 16 hafta süresince, haftada 2-3 uygulama şeklinde tatbik edilmesi önerilmektedir (6,15-16).

AK ve SHK arasında klinik ve histolojik olarak bir ardışıklık ve progresyon söz konusu olduğundan bu iki hastalık arasında kesin bir klinik ayırımın yapılması zorlaşmaktadır. AK lezyonları, fark edilebilir herhangi bir klinik belirti göstermeden invaziv SHK'ya ilerleme ihtimali taşımaktadır. AK'ın invaziv SHK'ya dönüşme riski yılda %0.25-%20 arasında değişmektedir. Belirli bir AK lezyonunun ne zaman invaziv bir SHK lezyonuna dönüşeceğini tahmin etmek zor olduğundan, bazı klinisyenler tüm AK lezyonlarının tedavi edilmesi gerektiğini savunmaktadır. Kutanöz immün yanıtın AK lezyonlarının invaziv SHK'ya dönüşmesinde önemli rol oynadığı saptanmıştır. Bu nedenle immün yanıtın İmikimod ile stimüle edilmesiyle, AK'ın SHK'ya dönüşümü potansiyel olarak azaltılabilir. Benzer şekilde hücre aracılı bir yanıtın başlatılması da yineleme oranını ya da tedavi edilen bölgelerde yeni AK lezyonlarının gelişim oranını teorik olarak azaltabilecektir. AK tedavisinde imikimod tedavisinin diğer tedavilere göre avantajları, tedaviyi hastanın kendisinin kolaylıkla uygulayabilmesi, diğer tedavilerde gözlenen nonspesifik doku hasarının meydana gelmemesi ve elde edilen iyi kozmetik sonuçlardır (15-17).

Yayınlanmış anekdotlar ve küçük ölçekli pilot çalışmalar, imikimod'un AK hastalarında etkili ve iyi tolere edilebilen bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir. Aktinik keratozlu 6 hastanın %5 imikimod kremle tedavisinde, 8 haftada tamamen iyileşme gözlenmiştir. Bazı dirençli vakalarda tedavi süresi 17 haftaya kadar uzatılmıştır (18-19).

Salasche ve ark. imikimod tedavisini haftada 3 kez ve 4 hafta süresince uyguladıktan sonra tedaviye 4 hafta ara vermişlerdir. Bu uygulamayı lezyonlar

iyileşinceye kadar maksimum üç siklus olarak önermektedirler. Bu yöntemle yan etkiler azaldığı gibi dinlenme periyodunda subklinik lezyonların daha belirgin hale geldiği de gözlemlenmiştir. İmikimod tedavisine bağlı lokal yan etkilerin yoğunluğunu da, cilt tipinin Fitzpatrick tip I veya tip II olmasına, tedavi edilen alandaki ciddi güneş hasarına, çok sayıda lezyon olmasına ve kadın cinsiyetine bağlamışlardır (20).

Lebwohl ve ark. yaptıkları çalışmada, 16 hafta süreyle haftada iki kez uyguladıkları imikimod tedavisiyle başlangıçtaki AK lezyonlarının sayısında en az %83 azalma saptamış ve etkili ve iyi tolere edilen bir ek tedavi yöntemi olduğunu vurgulamışlardır. Gerçekte, bu tedaviyle AK lezyonlarında tam iyileşme görülen hastaların yarısından çoğunda, çalışma sırasında lezyon sayısında artış görülmüştür. Lezyon sayısındaki bu artış, yeni AK lezyonlarının ortaya çıkmasından değil, büyük ihtimalle sub-klinik lezyonların görünür olmasından kaynaklanmıştır (21).

Aktinik keilitis yoğun ultraviyole hasarı sonucunda gelişen ve hemen her zaman alt dudakta izlenen dudağın aktinik keratozudur. Malign değişiklik riski kutanöz lezyonlara kıyasla daha fazladır. Biyopsi ile aktinik keilitis tanısı almış 15 olguda, haftada 3 defa, 4-6 hafta süresince imikimod tedavisi uygulanmış ve hastaların tümünde klinik olarak belirgin iyileşme görülmüştür (22).

Bazal Hücreli Karsinoma

BHK insanlarda en fazla görülen kanser türüdür. Özellikle saçlı deride, güneş hasarı olan bölgelerde ve 50 yaşın üzerindeki açık tenli kişilerde izlenir. 2004 yılında, FDA onayı alan imikimod tedavisinin boyun, gövde veya ekstremitelerdeki lokalizasyonlarındaki, maksimum 2 cm büyüklüğünde olan yüzeysel BHK lezyonlarına haftada 5 kez ve 6 hafta süresince uygulanması önerilmiştir. Ayrıca lezyonun çevresindeki 1 cm'lik alanı da kapsayacak şekilde bir topikal uygulama uygun görülmüştür (6,7). Bir çalışmada imikimod, 99 BHK'lı hastada, günde bir kez haftada 3 gün ve günde 2 kez haftada 3 gün şeklindeki seçeneklerle altı hafta süreyle uygulanmış ve hastalarda %90 histolojik iyileşme saptanmıştır. Günde iki kez uygulama ile alınan histolojik sonuçlar (%100), günde bir kez uygula-

madan (%88) daha iyidir. Lokal deri reaksiyonları görülmesine rağmen iyi tolere edilmiştir(23).

BHK'da spontan regresyon Th1 lenfositlerden IFN-gama, IL-2 ve TNF-beta sitokinlerinin aktivasyonu ile gerçekleşmekte ve imikimod da yine bu mekanizmayla BHK tedavisinde başarılı olmaktadır. BHK'da imikimod uygulamasını cesaretlendiren bir diğer konu da BHK'nın intralezyonel IFN-alfa tedavisine iyi yanıt vermesidir. Bu tedaviye alternatif olarak uygulanan imikimod tedavisinin avantajları, hastanın evde kolaylıkla kendisinin kullandığı, ağrısız, yan etkileri az olan bir tedavi seçeneği olmasıdır(24). Yapılan çalışmalarda hergün uygulanan imikimod tedavisiyle, yüzeysel BHK'lı olgularda %87-88, nodüler BHK'da ise %71-76 başarı saptanmıştır. İmikimod tedavisi, yüzeysel BHK'lı olgularda, derin yerleşimli nodüler BHK'ya göre daha ince yüzey alanı nedeniyle daha başarılı olmaktadır(25). Literatürde kseroderma pigmentosum ve BHK birlikteliğinde ve bazal hücreli nevus sendromu (Gorlin sendromu) tedavisinde imikimod kullanımına dair başarılı olgu bildirimleri vardır (6,26).

Yüzeysel BHK'da apoptozu önleyen bcl-2 gen ekspresyonu çok fazla miktarda izlenir. İmikimod tedavisiyle, bcl-2 ekspresyonunun azalması sonucu proapoptotik sinyallere daha duyarlı duruma gelen tümör hücrelerinin hasarı sağlanmaktadır (27). Ayrıca immunsupresif hastalarda gelişen BHK lezyonlarında imikimod tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir (28,29). İmikimod tedavisinin cerrahi veya ablatif tedaviler öncesinde BHK boyutlarının azaltılması için kullanılmasının yararlı olacağına dair görüşler bulunmaktadır (3,5-7).

Skumöz Hücreli Karsinoma In Situ

(Bowen Hastalığı)

SHK in situ, sık görülen nonmelanoma deri kanserleri içinde ikinci sırada yer almakta ve tedavi edilmediğinde %3-8 oranında invaziv SHK'ya dönüşmektedir. Potansiyel metastaz riski nedeniyle deri kanserlerinden ölümlerin %20'sini oluşturmaktadır (2). Schön ve ark. imikimod'un çok sayıda SHK hücresinde inflamatuvar hücrelerden bağımsız, bcl-2 yolu üzerinden direkt olarak apoptozu indüklediğini tespit etmişlerdir (11). Bowen hastalığı tanısı alan, çoğunluğu tedaviye dirençli, alt bacak

yerleşimli geniş lezyonları olan 15 hastada, 16 hafta süreyle imikimod tedavisi uygulanmış; sonuçlar biyopsi ile değerlendirilmiş ve %93 iyileşme oranı bildirilmiştir (30). Peris ve ark. cerrahi tedavinin uygun olmadığı Bowen hastalığı veya invaziv SHK olan 10 hastaya haftada 5 kez, maksimum 16 hafta süren imikimod tedavisi uygulamışlar, tedavinin sonunda belirgin iyileşme ve ortalama 31 ay sonraki takiplerde nüks gözlememişlerdir (31). Patel ve ark.'nın randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalarında topikal imikimod tedavisi SHK'lı olgularda monoterapi olarak plasebo ile karşılaştırılmış ve yüksek oranda klinik iyileşme saptanmıştır (32).

Penis lokalizasyonunda gelişen, eritemli parlak plaklarla karakterize, oluşumunda human papilloma virüsün (HPV) rol aldığı Bowen hastalığı, Queyrat eritoplazisi olarak bilinir ve invaziv SHK'ya dönüşme riski yüksek bulunur. Orengo ve ark. peniste SHK in situ tanısı alan 41 yaşındaki bir hastaya 12 hafta süresince, haftada üç gün, günde iki kez topikal imikimod uygulamış ve lezyonun tamamen iyileştiğini gözlemişlerdir. Penis lokalizasyonunda gelişen Bowen hastalığında diğer tedavi yöntemlerinin kozmetik ve fonksiyonel morbiditeye yol açması nedeniyle imikimod tedavisinin başarılı sonuçları ümit vermektedir (33). Brown ve ark. immunsupresif tedavi alan böbrek transplantasyonu uygulanan hastalarda epitelyal displazi ve SHK sıklığının imikimod tedavisiyle büyük ölçüde azaldığını gözlemişlerdir (34). İmikimodun immunsupresif hastalarda gelişen Bowen hastalığında monoterapi olarak veya 5-fluorouracil ya da COX-2 inhibitörü olan sulindac ile kombine tedavi şeklinde kullanılmasıyla başarılı sonuçlar elde edilmiştir (29).

Kutanöz Melanoma

Kutanöz malign melanoma, ABD'de, en sık görülen kanserler içinde altıncı sırada yer almakta ve son yıllarda insidansı çok hızlı artış göstermektedir. Yaşamı tehdit etmesi nedeniyle de erken tanı ve tedavi son derece önem kazanmaktadır. Lentigo maligna, lentigo malign melanomanın in situ fazı olup, özellikle yaşlı hastalarda, baş veya boyunda güneş gören bölgelerde gelişir. Lentigo maligna tedavisinde standart tedavi yöntemi, cerrahi olmak-

la birlikte, cerrahi tedavinin uygun olmadığı hastalarda çeşitli tedavi modelleri düşünülmektedir (1,2).

Son yıllarda imikimod uygulamasıyla elde edilen melanoma hücrelerinin başarılı tedavisiyle ilgili yayınlar artmaktadır. Naylor ve ark., 30 lentigo malignalı hastada 3 ay süresince hergün imikimod tedavisi uygulamışlardır. Bu hastaların %93'ünde belirgin iyileşme gözlenmiş; 1 yıl sonraki takiplerinde ise %80'den fazlasında herhangi bir nüks gözlenmemiştir (35). Powel ve ark., 2004 yılında yaptıkları 12 hastalık çalışmalarında, imikimod tedavisine haftada 3 uygulama olarak başlamışlar, irritasyon gözlenmemesi üzerine de günlük uygulamaya geçmişlerdir. Altı haftalık tedavi sonunda hastaların %83'ünde tam iyileşme saptanırken altı ay sonraki takipte nüks gözlenmemiştir (36).

Ahmed ve ark. cerrahi tedavi yöntemlerini kabul etmeyen, saçlı deride lentigo malignası olan yaşlı bir erkek hastada hergün uygulanan imikimod tedavisinin başarılı olduğunu gözlemiş ve 7 aylık tedavi süresinin gerektiğini vurgulamışlardır. Tedavi sonunda yapılan histopatolojik incelemede melanositik proliferasyonun izlenmediğini ve HMB45 antikoruyla negatif immunboyama saptandığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu olguda 9 ay sonraki takipte nüks izlenmemiştir (37). Diğer bir olgu bildirisinde ise baş bölgesinde, cerrahi tedavi sonrası tekrarlayan lentigo malignası olan 70 yaşındaki erkek hastaya 9 ay boyunca haftada 5 kez imikimod krem uygulanmış ve lezyonlar klinik ve histolojik olarak tamamen gerilemiştir (38).

Yapılan çalışmalarda lokal irritasyon dışında toleransın iyi olduğu vurgulanmıştır. Histopatolojik incelemelerde CD8+ T lenfositlerle çevrili apoptotik melanoma hücreleri gözlenmiş ve bu görünüm nedeniyle topikal imikimod uygulamasının melanoma hücrelerine karşı hücrel immun cevap geliştirdiği ve bu sayede lokal tümör oluşumunun lokal kontrolünü sağladığı ileri sürülmüştür. Lentigo malignalı, cerrahi ve diğer klasik tedavi yöntemlerinin uygun olmadığı yaşlı hastalarda imikimod tedavisinin alternatif tedavi yöntemi olarak düşünülmesinin gerektiği vurgulanmıştır. İleri yaşta, irregüler yerleşimli, çok geniş ve kozmetik olarak uygun olmayan anatomik bölgelerde lezyonları olan ve sistemik sorunları bulunan hastalar, cerrahi risk grubu olarak yorum-

lanmıştır. İmikimod tedavisi sonrasında ise mutlaka histopatolojik inceleme yapılması gerektiği belirtilmiştir (39). Lentigo malignanın yüksek nüks oranı nedeniyle relapsları önlemede kullanımıyla ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Melanomanın deri metastazı tedavisinde imikimod kullanımı ile ilgili az sayıda olgu bildirisi bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar, imikimod'un melanoma metastazlarında yeni noninvaziv bir tedavi yöntemi olarak başarıyla uygulanabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Ugurel ve ark. 81 yaşındaki erkek hastada melanoma eksizyonu sonrasında, lezyon çevresindeki çok sayıda satellit metastaz lezyonlara, 12 hafta süresince günlük olarak oklüziv imikimod tedavisi uygulamış ve bu tedaviyle deri metastazlarının tamamen kaybolduğunu ancak lenf nodu melanoma metastazının geliştiğini saptamışlardır (40). Wolf ve ark. 86 ve 49 yaşlarındaki iki hastada, haftada 3 defa uygulanan imikimod tedavisiyle kutanöz malign melanoma lezyonlarında klinik ve histopatolojik olarak tam remisyon bildirmişlerdir (41).

Paget Hastalığı

Meme dışı Paget hastalığı, kaşıntılı eritemli plaklarla karakterize, sıklıkla apokrin bezleri içeren genital, perianal ve aksiller bölgeye lokalize, nadir görülen bir deri kanseridir. Sıklıkla bir primer maligniteye eşlik eder. Wang ve ark. 75 yaşında, cerrahi tedavi yöntemlerini kabul etmeyen, vulvada tekrarlayan meme dışı Paget hastalığı olan hastaya, 5 hafta süreyle, haftada 3 kez imikimod tedavisi uygulamış ve lezyonu başarıyla tedavi etmişlerdir. Altı aylık tedavi sonrasında klinik ve histolojik olarak belirgin iyileşme gözlenmiştir (42). Zampagna ve ark. ise skrotal ve inguinal yerleşimli meme dışı Paget hastalığı saptanan iki vakada topikal imikimod tedavisini, 7.5-12 hafta süreyle ve haftada 4 defa, geceleri olmak üzere uygulamış ve lezyonların klinik ve histolojik olarak tamamen iyileştiğini gözlemişlerdir (43). Yapılan çalışmalarda primer deri yerleşimli meme dışı Paget hastalığında, imikimod tedavisinin birinci seçenek tedavi olarak tercih edilmesi gerektiği vurgulanmış, ancak imikimod tedavisiyle değişiklik gözlenmeyen veya nüks gelişen lezyonlarda cerrahi tedavi

veya diğer alternatif tedavi yöntemlerinin düşünülmesinin daha uygun olacağı bildirilmiştir. Ayrıca özellikle yaşlı, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen ve cerrahi sonrası nüksün sık görüldüğü hastalarda topikal imikimod tedavisinin alternatif tedavi olarak yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (44).

Kutanöz T Hücreli Lenfoma

Kutanöz T hücreli lenfoma, T lenfositlerle ilişkili bir deri lenfomasıdır ve en sık görülen şekli mikozis fungoides (MF). Erken evre MF tedavisinde deriye yönelik daha güvenilir, uygun ve etkili tedavi yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır. Deeths ve ark. MF tedavisinde sistemik interferon tedavisinin etkili olmasından yola çıkarak ve interferon tedavisinin sistemik yan etkilerinden sakınmak amacıyla topikal İmikimod uygulamasının etkinliğini araştırmışlardır. Evre IA-IIB MF tanısı alan 6 hastaya, %5 imikimod krem tedavisini, haftada 3 kez olarak uygulamış ve tedavi sonrasında histolojik ve klinik yanıt oranını %50 olarak saptamışlardır (45). PUVA ve retinoid kombinasyon tedavisine yanıt vermeyen, yüzde lokalize MF lezyonuna 2 hafta süreyle, günde bir kez imikimod tedavisi uygulanması sonucunda da tam iyileşme saptanmış ve bir yıl süren takip süresinde nüks izlenmemiştir (46).

Keratoakantoma

Keratoakantoma, malign potansiyeli olan epidermal bir tümördür. Büyük çoğunluğu spontan remisyon göstermesine karşın, nadir olarak invaziv SHK'ya dönüşme riski bulunmaktadır. Dendorfer ve ark. 1-6 haftalık öyküleri olan dört keratoakantomalı hastaya 4-12 hafta süreyle güneşli imikimod tedavisi uygulamış ve klinik olarak lezyonlarının tamamen gerilediğini saptamakla birlikte hastaların yalnızca ikisinde histolojik gerileme gözlemişlerdir (47).

İmikimodun Bowenoid papulöz, ve vulvar intraepitelyal neoplaziler gibi HPV'nin etkili olduğu genital bölge yerleşimli prekanseröz lezyonlarda da etkinliğini destekleyen vaka sunumları ve preliminar çalışmalar mevcuttur (4-6,10).

Yan Etkiler

İmikimod tedavisine bağlı yan etkiler, immün yanıtların lokal olarak uyarılmasına bağlı olaylardır. Genelde primer kutanöz malignitelerde gözlenen irritasyon gibi yan etkiler iyi tolere edilir ve büyük oranda, klinik olarak yanıt veren lezyonlarla sınırlıdır. Bazı araştırmacılar gözlenen aşırı irritasyonu, subklinik lezyonların yanıtı veya ülserasyona sekonder enfeksiyon olarak yorumlamışlardır. İmikimod uygulamasına bağlı olarak, tedavi edilen bölgede gelişen lokal reaksiyon en sık olarak eritem ve irritasyon şeklindedir. Lokal reaksiyonlar, genellikle hafif ve orta düzeyde olmakla birlikte, erode lezyon, kanama ve ağrıya yol açan ciddi reaksiyonlar da görülebilmektedir. Ciddi reaksiyonlarda tedavi hemen kesilmeli, tedavinin uygulandığı bölge hemen yıkanmalıdır. Dinlenme periyodu sonrasında ise daha az sıklıkta uygulanmalı, lokal etkilere göre de uygulama sıklığı arttırılmalıdır (17,19,20,22,32). Sistemik semptomlar çok nadir olup, interferon ve diğer sitokinlerin artmış sistemik düzeylerine bağlı olarak gelişmektedir. Ateş, miyalji, santral ve periferik sinir sistemi bozuklukları, gastrointestinal bulgular veya influenza benzeri semptomlar doza bağlı olmadan, imikimod tedavisinin oluşturduğu inflamasyonun şiddetiyle ve uygulanan yüzey alanıyla orantılı olarak gelişmektedir (48). Compagne ve ark. imikimod krem ile başarıyla tedavi ettikleri bir vulvar intraepitelyal neoplazi olgusunda, tedavi yan etkisi olarak vulvar pemfigus gözlemişlerdir (49). İmikimod tedavisine bağlı generalize psoriasis gelişimine ve egzema alevlenmesine dair olgu bildirimleri de rapor edilmiştir (50).

Bazı çalışmalarda uygulanan bölgede hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon veya çok nadir olarak skatris bildirilmiştir. Ayrıca imikimod tedavisinin skatrisi iyileştirdiğine ve keloid oluşumunu geriletmesine dair yayınlar da bulunmaktadır (3-6).

Topikal imikimod tedavisi, gebelikte tedavide B kategorisinde yer almakta; anne sütüne geçip geçmediğine dair net bilgi ise bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda mutagenik etki, embriyofetal gelişim bozuklukları, infertilite gibi yan etkiler gözlenmemesine karşın gebelerde yeterli kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. FDA onayı 12 yaş ve üstü için geçerli olmakla birlikte, klinik uygulamalarda 12 yaşından küçük pediatrik

populasyonda da etkili ve güvenli olduğu görülmüştür (3-6).

SONUÇ

Deri kanseri olgularının çoğunda etkinlik, kozmetik sonuç, morbidite ve maliyet birlikte değerlendirildiğinden diğer seçeneklere üstünlüğünden bahsedilecek tek bir yöntem yoktur. İmiquimod tedavisinin, diğer standart tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedaviler sonrasında nüks gelişen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu hastalarda yararlı olabileceği düşünülmektedir. İmiquimodun, genel durumu kötü hastalarda, HIV enfeksiyonu veya organ transplantasyonu olan immunsupresiflerde, büyük boyutlu ya da uygun olmayan anatomik bölgelerdeki lezyonlarda ve diğer tedavilerden sonra nüks gelişmesi halinde cerrahi tedaviye tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. İmiquimod, deri tümörleri tedavisinde, özellikle de erken evre deri kanserleri ve prekanseröz lezyonların tedavisinde umut verici görünmektedir. Öte yandan, standart uygulama sıklığı ve uygulama süresi ile ilgili etkinliğin gösterilmesi için plasebo kontrollü, çift-kör, randomize başka çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca bu çalışmalarda daha uzun süreli klinik ve histolojik takip de gereklidir; çünkü deri kanserlerinin, günümüzde uygulanan tedavi yöntemleriyle, birçok tedavide gerilediği, ancak geç nüksler geliştiği bilinmektedir.

KAYNAKLAR

1. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 146:1-6, 2002.
2. Syrigos KN, Tzannou I, Katirtzoglou N, Georgiou E. Skin cancer in the elderly. *In Vivo* 19:643-52, 2005.
3. Chang YC, Madkan V, Cook-Norris R, et al. Current and potential uses of imiquimod. *South Med J* 98:913-919, 2005.
4. Gupta AK, Cherman AM, Tying SK. Viral and nonviral uses of imiquimod. *J Cutan Med Surg* 8:338-352, 2004.
5. Burns CA, Brown MD. Imiquimod for the treatment of skin cancer. *Dermatol Clin* 23:151-164, 2005.
6. Navi D, Huntley A. Imiquimod 5 percent cream and the treatment of cutaneous malignancy. *Dermatol Online J* 10:4, 2004.
7. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 3:196-200, 2002.
8. Schiller M, Metza D, Luger TA, et al. Immune response modifiers-mode of action. *Exper Dermatol* 15:331-341, 2006.
9. Sauder DN. Imiquimod:modes of action. *Br J Dermatol* 149:5-8, 2003.
10. Garland SM. Imiquimod. *Curr Opin Infect Dis* 16:85-89, 2003.
11. Schön M, Bong AB, Drewniok Herz J, et al. Tumor-selective induction of apoptosis and the small-molecule immune response modifier imiquimod. *J Natl Cancer Inst* 95:1138-1149, 2003.
12. Vidal D, Matias-Guiu X, Alomar A. Efficacy of imiquimod for the expression of Bcl-2, Ki67, p53 and basal cell carcinoma apoptosis. *Br J Dermatol* 151:656-662, 2004.
13. Majewski S, Marczak M, Mlynarczyk B, et al. Imiquimod is a strong inhibitor of tumor cell-induced angiogenesis. *Int J Dermatol* 44:14-19, 2005.
14. Jorizzo JL. Current and novel treatment options for actinic keratosis. *J Cutan Med Surg* 8:13-21, 2005.
15. Lebwohl M. Actinic keratosis:epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 149:31-33, 2003.
16. Del Rosso JQ. The use of topical imiquimod for the treatment of actinic keratosis: a status report. *Cutis* 76:241-248, 2005.
17. Lee PK, Harwell WB, Loven KH, et al. Long-term clinical outcomes following treatment of actinic keratosis with imiquimod 5% cream. *Dermatol Surg* 31:659-663, 2005.
18. Persaud AN, Shamelova E, Sherer D, et al. Clinical effect of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 47:553-556, 2002.
19. Salasche SJ, Levine N, Morrison L. Cycle therapy of actinic keratosis of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream:an open label trial. *J Am Acad Dermatol* 47:571-577, 2002.
20. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, et al. 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* 50:714-721, 2004.
21. Smith KJ, Germain M, Yeager J, Skelton H. Topical 5% imiquimod for the therapy of actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol* 47:497-501, 2002.

22. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 50:722-733, 2004.
23. 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* 44:807-13, 2001.
24. Dummer R, Urošević M, Kempf W, et al. Imiquimod in basal cell carcinoma: how it does work? *Br J Dermatol* 149:57-58, 2003.
25. Shumack S, Robinson J, Kossard S, et al. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 138:1165-1171, 2002.
26. 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* 12:569-572, 2002.
27. Urošević M, Maier T, Benninghoff B, et al. Mechanisms underlying imiquimod-induced regression of basal cell carcinoma in vivo. *Arch Dermatol* 139:1325-1332, 2003.
28. Kovach BT, Stasko T. Use of topical immunomodulators in organ transplant recipients. *Dermatol Ther* 18:19-27, 2005.
29. Vidal D, Alomar A. Efficacy of imiquimod 5% cream for basal cell carcinoma in transplant patients. *Clin Exp Dermatol* 29:237-239, 2004.
30. Mackenzie-Wood A, Kossard S, De Launey J, et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 44:462-70, 2001.
31. Peris K, Micantonio T, Fargnoli MC, et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 55:324-7, 2006.
32. Patel GK, Goodwin R, Chawla M, et al. Imiquimod 5% cream monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease): A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 54:1025-1032, 2006.
33. Orenge I, Rosen T, Guill CK. Treatment of squamous cell carcinoma in situ of the penis with 5% imiquimod cream: a case report. *J Am Acad Dermatol* 47:225-8, 2002.
34. Brown VL, Atkins CL, Ghali L, et al. Safety and efficacy of 5% imiquimod cream for the treatment of skin dysplasia in high-risk renal transplant recipients. *Arch Dermatol* 141:985-993, 2005.
35. Naylor MF, Crowson N, Kuwahara R, et al. Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod. *Br J Dermatol* 149:66-69, 2003.
36. Powell AM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Topical imiquimod immunotherapy in the management of lentigo maligna. *Clin Exp Dermatol* 29:15-21, 2004.
37. Ahmed I, Berth-Jones J. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. *Br J Dermatol* 143:843-5, 2000.
38. Kamin A, Eigentler TK, Radny P, et al. Imiquimod in the treatment of extensive recurrent lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol* 52:51-2, 2005.
39. Wolf IH, Cerroni L, Kodama K, Kerl H. Treatment of lentigo maligna (melanoma in situ) with the immune response modifier imiquimod. *Arch Dermatol* 141:51-514, 2005.
40. Uğurel S, Wagner A, Pfohler C, et al. Topical imiquimod eradicates skin metastases of malignant melanoma but fails to prevent rapid lymphogenous metastatic spread. *Br J Dermatol* 147:621-624, 2002.
41. Wolf IH, Smolle J, Binder B, et al. Topical imiquimod in the treatment of metastatic melanoma to skin. *Arch Dermatol* 139:273-276, 2003.
42. Wang LC, Blanchard A, Judge DE, et al. Successful treatment of recurrent extramammary Paget's disease of the vulva with topical imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 49:769-72, 2003.
43. Zampona JC, Flowers FP, et al. Treatment of primary limited cutaneous extramammary Paget's disease with topical imiquimod monotherapy: two case reports. *J Am Acad Dermatol* 47:229-235, 2002.
44. Cohen PR, Schulze KE, Tschen JA, et al. Treatment of extramammary Paget disease with topical imiquimod cream: case report and literature review. *South Med J* 99:396-402, 2006.
45. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, et al. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 52:275-80, 2005.
46. Drummer R, Urošević M, Kempf W, Kzakov D, G Burg. Imiquimod induces complete clearance of a PUVA-resistant plaque in mycosis fungoides. *Dermatology* 207:116-118, 2003.
47. Dendorfer M, Oppel T, Wollenberg A, Prinz JC. Topical treatment with imiquimod may induce regression of facial keratoacanthoma. *Eur J Dermatol* 13:80-82, 2003.

48. Hanger C, Dalrymple J, Hepburn D. Systemic side effects from topical imiquimod. N Z Med J 118:U1682, 2005.
49. Campagne G, Roca M, Martinez A. Successful treatment of a high-grade intraepithelial neoplasia with imiquimod, with vulvar pemphigus as a side effect. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 109:224-7, 2003.
50. Rajan N, Langtry JA. Generalized exacerbation of psoriasis associated with imiquimod cream treatment of superficial basal cell carcinomas. Clin Exp Dermatol 31:140-1, 2006.

Yazışma Adresi:

Dr. Tuğba Oskay

Yıldızevler Mah. 11 . sok.

Işıl sitesi D Blok, No: 3/32

Çankaya

ANKARA

e-mail: tuba.oskay@gmail.com