

Aktinik Keratoz Tedavisinde Topikal Kolşisin ve 5-Fluorourasil Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Mukaddes Kavala, Gül Yıldırım, Emek Kocatürk

SSK Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği

Özet

Aktinik keratoz (AK) tedavisinde en sık kullanılan ilaç olan 5-fluorourasil (5-FU) krem ile topikal kolşisin etkinlikleri karşılaştırıldı. Çalışmaya klinik ve histopatolojik tetkikler sonucu AK tanısı konulan 44 hasta alındı. Bir hasta yan etki nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Toplam 43 hastaya %5'lik 5-FU (21 hasta) ve %1'lik kolşisin (22 hasta) 30 gün süre ile günde 2 kez topikal olarak uygulandı. Lezyonlar tedavinin 30. gününde klinik ve histopatolojik olarak değerlendirildi. 5-FU kullanan hastaların 17'sinde (%81), kolşisin kullananların 16'sında (%73) lezyonların tamamen iyileştiği görüldü ($p>0.5$). Tedavi sonrası alınan biopsi örneklerinde her iki grupta da 14'er hastada (5-FU grubunda %66.7, kolşisin grubunda %63.6) histopatolojik iyileşme saptandı ($p>0.5$). Her iki grupta da klinik ve histopatolojik iyileşme oranları arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedaviye bağlı yan etkilere ve komplikasyonlara rastlanmadı. Bu sonuçlar, %1'lik kolşisin jelin AK tedavisinde kullanılan 5-FU'ya iyi bir alternatif olabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Aktinik keratoz, 5-fluorourasil, kolşisin

Kavala M, Yıldırım G, Kocatürk E. Aktinik keratoz tedavisinde topikal kolşisin ve 5-fluorourasil etkinliklerinin karşılaştırılması. TÜRKDERM 2004; 38: 44-47

Summary

Background and design: Actinic keratoses (AKs) are precancerous epidermal lesions found most frequently on areas of the skin exposed to the sun. Because of the risk of transformation to squamous cell carcinoma, it is essential to treat all lesions. The aim of this study was to assess the efficacy of 1% topical colchicine gel versus 5% 5-fluorouracil (5-FU) as treatment for AKs.

Material and method: A total of 44 patients applied 5% 5-FU cream or 1% topical colchicine to AK lesions twice a day for 30 days. Clinical symptoms and histopathologic features were assessed after 30 days. 1 of the 5-FU treated patients discontinued treatment owing to adverse event. 43 patients who completed the study were analysed.

Results: After 30 day therapy, clinical improvement was 81% for 5-FU versus 73% for colchicine ($p>0.5$). The histopathological improvement was 66.7% for 5-FU versus 63.6% for colchicine ($p>0.5$). No significant statistical difference was found among the groups. No side effects or other complications were observed.

Conclusion: Application of 1% colchicine gel appears to be a safe and effective alternative to 5-FU used in AKs.

Key Words: Actinic keratoses, 5-fluorouracil, colchicine

Kavala M, Yıldırım G, Kocatürk E. Comparison of topical colchicine and 5-fluorouracil in treatment of actinic keratoses. TÜRKDERM 2004; 38: 44-47

Aktinik keratoz (AK), ultraviyole ışınlarına maruz kalınması sonucu keratinositlerin neoplastik transformasyonu ve proliferasyonu ile ortaya çıkan prekanseröz bir lezyondur. Genellikle multipl, sarı-kahverengi, hiperkeratotik ve asemptomatik olan lezyonlar, erkeklerde ve tip 1 cilde sahip kişilerde daha sık görülmektedir^{1,2}. Ayrıca organ transplantasyonu ya da diğer nedenlerle bağışıklık sistemi bozulmuş hastalarda, albinizmde, epidermodisplazya verrüsiformis ve

kseroderma pigmentozumlu hastalarda da AK gelişme riski fazladır³. Ortalama 7.7 tane AK lezyonu olan bir hastada 10 yıllık bir periyotta skuamöz hücreli karsinoma gelişme riski %10.2 olarak hesaplanmaktadır⁴.

AK tedavisinde birçok yöntem mevcut olup, sıklıkla tek ya da az sayıda lezyonu olanlarda kryoterapi, çok sayıda lezyonu olanlarda 5-FU tercih edilmektedir^{5,6}. Dermatolojide çeşitli hastalıklarda kullanılan kolşisin, AK teda-

Alındığı Tarih: 28.04.2003 **Kabul Tarihi:** 19.01.2004

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Mukaddes Kavala, Erenköy Ömerpaşa Sok. No: 90/11, Kadıköy/ İstanbul - Tel: 0216 5664255

visinde de topikal olarak kullanılmıştır. Ancak topikal kolşisinin AK'da kullanımı konusunda fazla deneyim olmayıp, literatürde sadece 2 çalışma bulunmaktadır^{7,8}. Bu çalışmalar, kolşisinin etkili olduğunu bildirmekle birlikte, karşılaştırmalı çalışmalar değildir. Bu nedenle %1'lik topikal kolşisinin AK tedavisindeki etkinliğini, güvenilirliğini ve kullanılabilirliğini belirlemek amacıyla 5-FU ile karşılaştırmalı olarak değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Kasım 2000-Eylül 2001 tarihleri arasında, SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, klinik muayene ve biyopsi sonucu AK tanısı konulan 44 hasta alındı. Bir hasta yan etki nedeniyle çalışma dışı bırakıldı ve değerlendirme 43 hasta üzerinden yapıldı.

Klinik muayenede lezyonların sayısı, boyut ve karakteristik bulguları not edildi. Lezyonların tedavi öncesi ve sonrası fotoğrafları çekildi, biyopsileri alındı. Ayrıca tüm hastalardan çalışma öncesi ve sonrası rutin kan sayımları ve biokimya tetkikleri istendi.

Hastalar rastgele seçilerek iki gruba dağıtıldı. Bir gruba (n=22) %5 5-FU, diğer gruba (n=22) %1 kolşisin (karboksimetil selüloz hidrojel baz içerisinde eser miktarda gliserin ve sorbitol eklenerek hazırlanan %1 jel formunda) günde iki kez 30 gün süreyle topikal olarak uygulandı.

Tedavinin 15. gününde klinik, 30. gününde klinik ve histopatolojik muayeneler tekrarlandı. Tedavinin etkinliği klinik, histopatolojik ve oluşan inflamatuvar reaksiyonun şiddetine göre 3 parametre üzerinden değerlendirildi. Klinik iyileşme 0'dan 4'e kadar skorlandırılarak değerlendirildi. (0= değişiklik yok, 1= hafif düzelme, 2= orta derecede düzelme, 3= infiltrasyon ve skuamda belirgin düzelme, 4= tam düzelme). Klinik iyileşme skoru 0,1,2 olanlarda tedavi başarısız, 3,4 olanlarda tedavi başarılı olarak kabul edildi. Biopsi örneğinde AK bulgularının görülmemesi histopatolojik iyileşme; görülmesi ise iyileşmeme olarak değerlendirildi. Tedaviye yanıtın göstergesi olarak kabul edilen inflamatuvar reaksiyon şiddeti (-) ve (++++) arasında değerlendirildi. ((-)= reaksiyon yok, (+)= hafif eritem, (++) vezikülasyon, (+++) erozyon ve krut, (++++)= ülserasyon). Bu parametresi (-) ve (+) olanlarda tedavi başarısız, (++) , (+++) ve (++++) olanlarda tedavi

başarılı olarak kabul edildi. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bu amaçla Fisher kesin kare (Fisher's Exact Test) testi kullanıldı.

Bulgular

Toplam 43 hastanın 23'ü (%53.5) kadın, 20'si (%46.5) erkekti. Yaşları 34 ile 90 arasında olup, yaş ortalaması 64.8 idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 62.6, erkeklerin 67.3 olarak saptandı. Lezyon sayıları 8 hastada multipl, diğerlerinde 1 ile 7 arasında olup lezyon süreleri 1 ay ile 10 yıl arasında değişmekteydi. Çalışma başlangıcında alınan biopsilerin histopatolojik incelenmesinde 26 lezyonun hipertrofik, 13 lezyonun atrofik, 4 lezyonun pigmenter tip AK olduğu saptandı. Tedavinin 15. gününde yapılan klinik değerlendirmede iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.1$). Tedavi bitimindeki 30. günde kolşisin grubundaki hastaların 16'sında (%73) 5-FU grubundaki hastaların 17'sinde (%81) klinik iyileşme tespit edildi. Kolşisin grubunda 6 (%27) 5-FU grubunda ise 4 (%19) hastada klinik iyileşme yoktu. İki gruptaki sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.5$). Histopatolojik incelemede kolşisin grubundaki hastaların 14'ünde (%63.6) 5-FU grubundaki hastaların da 14'ünde (%66.7) histopatolojik iyileşme görüldü. Kolşisin grubunda 8 (%36.4) 5-FU grubunda 7 (%33.3) hastada histopatolojik iyileşme saptanmadı. İstatistiksel açıdan her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (two tailed $p>0.5$). İnflamatuvar reaksiyonun şiddeti de her iki tedavi grubunda araştırıldı; kolşisin grubundaki hastaların 18'inde (%82) 5-FU grubundaki hastaların 17'sinde (%81) gözlemlendi. Bu reaksiyon kolşisin ve 5-FU gruplarında 4'er (%18, %19) hastada gözlemlenmedi. İnflamatuvar reaksiyon şiddeti ile klinik iyileşme arasındaki ilişki her iki tedavi grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (kolşisin $p<0.05$, 5-FU $p<0.01$). İnflamatuvar reaksiyon şiddeti ile histopatolojik iyileşme arasında 5-FU grubunda anlamlı bir ilişki izlenirken ($p<0.01$), kolşisin grubunda anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi ($p>0.1$) (Tablo I, II).

Tartışma

AK'nın malinite riski taşıması ve AK'dan gelişen bazı skuamöz hücreli karsinomaların daha agresif seyretmesi, tedavinin önemini artırmaktadır⁹. Günümüzde AK tedavisinde kriyokoter, elektrodeseikasyon, küretaj, CO₂ lazer, fotodinamik tedavi, dermabrazyon,

eksizyon, salisilik asit, retinoik asit, imikimod, diklofenak kullanılmakla birlikte topikal 5-FU ilk tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır¹⁰. Literatürde topikal 5-FU ile %90'lara varan başarı oranları bildirilmiştir⁵. Ancak ilacın neden olduğu eritemden ülserasyona kadar gidebilen inflamatuvar reaksiyon hasta uyumunu ve tedaviyi olumsuz etkilemektedir¹¹. Bizim çalışmamızda da AK'da topikal 5-FU kullanımı ile klinik olarak %81, histopatolojik olarak %66.7 oranında iyileşme gözlemlendi.

Kolşisin dermatolojide amiloidoz, Behçet hastalığı, kalsinosis kutis, çeşitli büllöz dermatozlar, keloid ve bir dizi başka hastalıkta oral ya da parenteral olarak kullanılmaktadır¹². Kolşisin polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik ve fagositik aktivitelerini sınırlar ve lökosit fonksiyonlarını baskılar. Güçlü antimitotik etkisi ile tümör hücreleri üzerinde selektif yıkıcı bir etki oluşturur¹³.

Kolşisin topikal olarak ilk kez 1968'de AK tedavisinde kullanılmış ve %5 N-desasetil tiokolşisin ile tedavi edilen 104 hastanın 75'inde (%72) klinik olarak başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir⁷. Aynı çalışmada oluşan inflamatuvar reaksiyonun tedavinin başarısını arttırdığı, tedavi süresini ise kısalttığı bildirilmiştir. Grimaitre ve arkadaşlarının yaptığı çift kör plasebo kontrollü çalışmada % 1'lik topikal kolşisin uygulanan 10 hastanın 7'sinde (%70) lezyonların iyileştiği görülmüş, tedavi sırasında gelişen inflamatuvar reaksiyon şiddeti ile klinik iyileşme arasında paralellik bulunduğu bildirilmiştir⁸. Ancak bu başarılı tedavi oran-

larına karşın literatürde bildirilen çalışma sayısı kısıtlı olup karşılaştırmalı bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmada 30. gün sonunda kolşisin grubunda %73 klinik, % 63.6 histopatolojik ve 5-FU grubunda %81 klinik, %66.7 histopatolojik iyileşme olarak elde edilen sonuçlar AK tedavisinde bu iki ilacın birbirine yakın oranda etkili olduğunu göstermiştir. Her iki grupta da elde edilen klinik iyileşme oranları literatürle uyumlu bulunmuştur^{5,7,8}. Önceki çalışmalarda da bildirilen inflamatuvar reaksiyon şiddeti her iki grupta da gözlenerek birbirine yakın bulunmuş ve klinik iyileşme ile paralellik gösterdiği görülmüştür. Kolşisin grubunda bir hastamızda inflamatuvar reaksiyon görülmesizin histopatolojik iyileşmenin olması kolşisin tedavisinde inflamatuvar reaksiyon şiddetiyle histopatolojik iyileşme arasında anlamlı ilişki saptanmamasından kaynaklanmaktadır.

Kolşisin deri yoluyla emilimi tam olarak bilinemediğinden geniş yüzeylere uygulanmaması önerilmektedir⁸. Bizim çalışmamızda da uygulama alanı vücut yüzeyinin %2-3'ünü geçmemiştir. Hastalarımızda kolşisin kronik kullanımda görülebilen sistemik ya da lokal yan etkilerine rastlanmamıştır.

Çalışma sonunda %1'lik kolşisin AK tedavisinde yüksek derecede etkinliğe sahip olduğu ve klinik ve histopatolojik etkilerinin 5-FU'dan farklı olmadığı görülmüştür. 5-FU'ya göre daha iyi tolere edilebilen bu ilaç AK tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılabilir.

	Klinik iyileşme		Toplam	Histopatolojik iyileşme		Toplam
	Var	Yok		Var	Yok	
Kolşisin	16(%73)	6(%27)	22	14(%63.6)	8(%36.4)	22
5-FU	17(%81)	4(%19)	21	14(%66.7)	7(%33.3)	21
Toplam	33	10	43	28	15	43

	İnflamatuvar reaksiyon şiddeti					Toplam
	(-)	(+)	(++)	(+++)	(++++)	
Kolşisin	3 (%14)	1(%4)	13(%59)	5(%23)	(-)	22
5-FU	(-)	4(%19)	11(%52)	6(%29)	*	21
Toplam	3	5	24	11		43

* 1 hasta 5-FU kullanımı sırasında oluşan (++++) inflamatuvar reaksiyon nedeniyle tedaviden çıkarılmıştır.

Kaynaklar

1. Kirkham N: Tumors and cysts of the epidermis. Lever' histopathology of the skin. Ed. Elder D, Elenitsas R, Javorsky C, Johnson Jr. B. 8. Baskı. Philadelphia, Lippincott-Raven Publ 1997; 701-705.
2. Marks R, Rennie G: Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. Lancet 1988;1:296-297.
3. Schwartz RA, Stoll HL: Epithelial Precancerous Lesions. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al. 5'inci Baskı. New York, Mc Graw Hill 1999; 824-826.
4. Salasche SJ: Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2000;42:4-7.
5. Dinehart SM: The treatment of actinic keratoses. J Am Acad Dermatol 2000;42:25-28.
6. Schwarts RA: Therapeutic perspectives in actinic and other keratoses. Int J Dermatol 1996;35(8):533-538.
7. Marshall J: Treatment of solar keratoses with topically applied cytostatic agents. Br J Dermatol 1968;80:540-542.
8. Grimaitre M, Etienne A, Fathi M, et al: Topical colchicine therapy for actinic keratoses. Dermatology 2000;200:346-348.
9. Callen JP, Bickers DR, Roy ML, et al: Actinic Keratoses. J Am Acad Dermatol 1997;36:650-653.
10. Scarff C, Sinclair R: Actinic keratoses. Treatment of Skin Disease. Ed. Lebwohl M, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. 2'inci Baskı. New York, Mosby International Limited 2002; 16-18.
11. Coleman WP, Yarborough JM, Mandy SH: Dermabrasion for prophylaxis and treatment of actinic keratoses. Dermatol Surg 1996;22:17-21.
12. Sullivan TP: Colchicine in dermatology. J Am Acad Dermatol 1998; 39:993-999.
13. Ben-Cherit E, Levy M: Colchicine: Update. Semin Arthritis Rheum 1998;28:48-59.