

Bazal Hücreli Karsinoma Tedavisinde %5 "Imiquimod" Kremin Etkinliği

Effectiveness of the 5% Imiquimod Cream in the Treatment of Basal Cell Carcinoma

Funda Güneri, Kadriye Koç*, Deniz Balaban*, Gül Barut**, Reyhan Çelik*

Kadıköy Acıbadem Hastanesi, Dermatoloji Polikliniği, İstanbul

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, *Dermatoloji ve **Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bazal hücreli karsinoma en yaygın deri kanserlerinden biridir. Tedavisinde birçok yöntem olmakla birlikte (cerrahi, Mohs cerrahisi, elektrodessikasyon, kriyocerrahi, radyoterapi, fotodinamik tedavi gibi), hepsinin bazı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Son zamanlarda bu konuda bir immün cevap düzenleyici olan "imiquimod" %5 krem (Aldara) popüler hale gelmiştir. Bu, TLR-7 (toll-like reseptör 7) üzerinden etki yaparak birçok sitokini uyarmak suretiyle antiviral ve antitümöral etki gösteren bir maddedir. Bu çalışmada, bazal hücreli karsinoma tedavisinde "imiquimod" etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hastalar (n=20) 24 hafta boyunca haftada 3 kez, günde bir defa olmak üzere imiquimod kremle tedavi edildiler.

Sonuç: Bazal hücreli karsinoma tedavisinde imiquimod % 5 krem ile % 70 oranında başarı elde ettik. Bu yöntem etkili bir tedavi seçeneğidir. (*Turkderm 2007; 41: 129-32*)

Anahtar Kelimeler: Bazal hücreli karsinoma, imiquimod

Summary

Background and Design: Basal cell carcinoma is one of the most common skin carcinomas. There are many treatment methods which are associated with several advantages and disadvantages. Imiquimod is an agonist of TLR-7 (toll-like receptor-7) and is believed to act by inducing cytokines, although the exact mechanism of action is still uncertain. Our aim was to evaluate the effect of 5% imiquimod cream in the treatment of basal cell carcinoma.

Materials and Methods: Patients (n=20) were treated with imiquimod 3 times a week, once daily for 24 weeks and evaluated for weekly response to imiquimod.

Conclusion: We conclude that, complete response rates were 70% with imiquimod cream in the treatment of basal cell carcinoma and this medication is an effective treatment option. (*Turkderm 2007; 41: 129-32*)

Key Words: Basal cell carcinoma, imiquimod

Topikal "imiquimod" krem (S-26308, R-837) (1-(2-metil propil)-1 H-imidazol [4,5-c] quinolin-4 amin) yapısında olup, bir immün cevap düzenleyicisidir¹. Antiviral ve antitümör etkileri vardır. Bu etkilerini dendritik hücreler üzerindeki TLR-7 'ye, kısmen de TLR-8'e bağlanmak suretiyle proinflatuar sitokinlerin salınımını arttırarak yapar. Bu sitokinler daha ziyade IL 12, IFN α , IFN γ ve TNF α 'dır². Neticede hem bazal, hem de kazanılmış hücrel immün sistem, özellikle de T-helper 1 yolu uyarılır³. İmiquimod kremin antitümöral etkisinde sitokin sekresyonunu arttırması dışında apoptozisi indüklemesinin de rolü vardır⁴.

Bu ilaçla tedavi edilen hastaların biyopsi örneklerinde natural killer hücre aktivitesinin arttığı gösterilmiştir⁵. İmiquimod kremin apoptozisi indüklemesinde en azından kısmen bcl-2 aracılığıyla caspase 9'un aktive edilmesinin de rolü olduğu tahmin edilmektedir^{4,6}.

İmiquimod krem ilk kez 1997'de ABD'de genital ve perianal siğillerin tedavisinde FDA onayı alınarak kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde bu endikasyon dışında bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, aktinik keratoz, lentigo malina, malin melanoma insitu, kutanöz meme dışı Paget hastalığı

ğı, Bowen hastalığı, kutanöz T hücreli lenfoma, molloskum kontagiozum, verrü plan, herpes simpleks tip 2, ayrıca son zamanlarda keloidler, infantil hemanjiom, leishmania, porokeratozis Mibelli ve tatuajların ortadan kaldırılmasında da kullanımına ilişkin yayınlar bulunmaktadır⁷.

Bazal hücreli karsinoma tedavisinde "imiquimod" kremin kullanımı için FDA onayı 2004 yılında alınmıştır. Ancak bu konuda literatürde farklı tedavi süreleri, uygulama sıklıkları ve başarı oranları bildirilmektedir. Biz burada lokal yan etkileri gözönünde bulundurarak, daha tolere edilebilir olması nedeniyle haftada 3 gün, günde bir kez olan uygulama şeklini tercih ettik. Süreyi de literatüre nazaran daha uzun tutarak, başarı oranımızın artıp artmayacağını gözlemlemek istedik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza 2004-2005 yıllarında dermatoloji polikliğimize başvuran 20 hastayı aldık. Hastaların 9'u erkek, 11'i kadındı. Hastalık süreleri 7 ay ile 10 yıl arasında değişmekte olup, bunların ikisi yüzeysel, 18'i nodüler tip bazal hücreli karsinomaydı. Lokalizasyonları; 11 hastada burun üzerinde, üçünde şakakta, ikisinde yanakta, birer hastada da boyun, üst dudak komşuluğu, mastoid kemik üzeri ve lomber bölgede

idi. Tümör çapları 0.5-2.5 cm arasında değişmekteydi ve tüm lezyonlar primerdi.

Çalışma randomize, prospektif, tek kör olarak, maksimum 24 hafta sürecek şekilde planlandı. Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı ve tedavi öncesi hastaların klinik olarak bazal hücreli karsinom olduğu düşünülen lezyonlarından 3mm lik punch biyopsi alındı. Böylece tanı histolojik olarak da doğrulandı. Bunun yanısıra hemogram ve rutin kan biyokimyasalarına da bakıldı.

"İmiquimod" %5 krem, haftada 3 gün (pazartesi-çarşamba-cuma), günde bir kez olmak kaydıyla uygulandı. Kremin uygulama alanında sekiz saat bekletilmesi sağlandı. Bu sürenin sonunda lezyon sahası sabun ve suyla yıkatıldı. İlk iki hafta haftada bir, sonrasında ise tedavi tamamlanincaya kadar iki haftada bir kontrol muayeneleri yapıldı. Bu esnada uygulama yerinde ciddi eritem, ağrı, ülserasyon veya krut geliştiğinde tedaviye bir hafta ara verildi.

Dinlendirme süresini takiben ilacın bekletilme zamanı altı saate, uygulama sıklığı haftada iki güne indirildi. Takiplerinde hasta tolere ettikçe süreler tedrici olarak arttırıldı. Her ne kadar maksimum tedavi süremiz 24 hafta olarak planlandysa da, tedavi daha erken cevap veren hastalarda klinik cevabın elde edildiği sürede sonlandırıldı. Tam klinik cevap sağlanmasından dört hafta sonra kontrol biyopsisi



Resim 1. Şakağında nodüler bazalyoması olan erkek hastanın tedavi öncesi görünümü



Resim 2. İmiquimod %5 kremle 12 haftalık tedaviden sonraki görünümü



Resim 3. Lomber bölgede nodüler bazalyoması olan bayan hastanın tedavi öncesi görünümü



Resim 4. Hastanın 18 hafta imiquimod %5 kremle tedavi sonrası görünümü

alınarak histolojik iyileşmenin de sağlanıp sağlanmadığına bakıldı. Hem klinik, hem histolojik olarak iyileşen olgular " tam cevaplı " , klinik olarak tam veya kısmen iyileşen, buna mukabil histolojik olarak tam iyileşme göstermeyenler "kısmi cevaplı" olarak kabul edildi. Hem klinik hem histolojik olarak iyileşme göstermeyenler ise "cevapsız " olgulardı. Kısmi cevaplı ve cevapsız olgular plastik cerrahi polikliniğine yönlendirildi. Tam cevaplı olgular bir yıl boyunca 3 ayda bir izlendiler.

Bulgular

Çalışmamızın sonunda tedavi kapsamındaki 20 hastanın 14'ünde (%70) hem klinik, hem histolojik olarak tam cevap elde ettik. Bunların sekizi erkek, altısı kadındı. Diğer hastaların beşinde (%25) kısmi cevap, birinde ise (%5); cevapsızlık söz konusuydu. Kısmi cevaplı olguların dördü kadın, biri erkek olup, cevapsız hasta kadındı. Tam cevaplı grupta iyileşme en erken 10. haftada bir erkek hastada, en geç olarak da 24. haftada iki kadın hastada sağlandı. İyileşen olguların ikisi yüzeysel, 12'si nodüler tip bazal hücreli karsinomu. Lezyon çapları 0.5-2.5 cm arasında değişiyordu. Lokalizasyonlar; burun sırtı, şakak, yanak, lomber bölge ve dudak üst komşuluğu idi. Kısmi cevaplı ve cevapsız olgularda ise tümör burun sırtına yerleşmişti.

"İmiquimod" %5 kremin uygulama yerinde meydana gelen lokal yan etkiler; hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirildi. Eritem ve hassasiyet hafif; eritem, vezikülasyon ve yanma orta; ağrı, ülser ve krut ise şiddetli reaksiyon olarak kabul edildi. Şiddetli lokal reaksiyon saptanan altı hastada tedaviye bir veya iki kez, birer haftalık ara verilmesi gerekti. Sonuçta tüm hastalar tedaviyi tolere ettiler ve çalışma sürecini tamamladılar. Nodüler tip bazal hücreli karsinoması olup, tam iyileşen olguların lezyon yerlerinde hafif deprese skar dokusu oluştu. Tedavi bitiminden bir yıl sonra tam cevaplı hastalardan yalnızca birinde nüks görüldü. Diğerlerinde (%65) iyilik hali devam etmekteydi.

Tartışma

Bazal hücreli karsinoma tedavisinde en başarılı sonuçlar cerrahi yöntem ile gerçekleşmekle beraber, her yöntemin avantaj ve dezavantajları vardır. En etkin yöntem olan cerrahi eksizyonda bile 5 yıllık takipte rekürrens oranı oldukça yüksektir⁸. Kaldı ki, istenmeyen skar ve mutilasyon riski nedeniyle başka tedavi metodları ile ilgili arayışlar halen sürmektedir. Bu bakımdan günümüzde immün cevap düzenleyiciler gündeme oturmuştur. Bunlardan "imiquimod" %5 krem antiviral ve antitümöral etkisi dolayısıyla umut verici görünmektedir. Bir yandan dendritik hücreler üzerindeki TLR-7 'ye bağlanarak T-helper 1 yolu ile ilgili sitokinleri uyarması, diğer yandan natural killer hücrelerini arttırması ve caspase 9'u aktive ederek apoptozise yol açması antitümöral etkinliğini açıklıyor görünmektedir. Nitekim literatürde "imiquimod" %5 kremin bazal hücreli karsinom

tedavisinde kullanımına ilişkin birçok çalışma vardır. Günde 1-2 kez olmak kaydıyla haftada 7.5 ve 3 gün şeklinde uygulamalar bildirilmiştir⁹⁻¹³.

Biz, kendi grubumuzda haftada 3 gün, günde bir kez olan uygulama şeklini tercih ettik. Bunun nedeni; daha önce sınırlı sayıdaki hasta üzerinde yaptığımız çalışmada, haftada 5 ve 7 gün, günde 1-2 kez yapılan uygulamaların, ilacın lokal iritan etkisinden dolayı tolere edilemeyişi idi. Kaldı ki, bizim uygulama şeklimizde bile bazı hastalarda tedaviye zaman zaman ara vermemiz gerekti.

Yine çeşitli çalışmalarda, "imiquimod" %5 kremin tedavi süresi ve başarı oranları da değişiklik göstermekteydi. Geisse ve arkadaşları 12 hafta boyunca, haftada 5 gün, günde 2 kez ile %100, haftada 5 gün, günde 1 kez ile %87.1, haftada 3 gün, günde 2 kez ile %80.8, haftada 3 gün, günde 1 kez ile %51.7 gibi bir başarı oranı bildirmişlerdir. Aynı grubun 6 haftalık tedavi süresini benimsedikleri diğer bir çalışmada ise haftada 7 gün, günde 1 kez ile %75, haftada 5 gün, günde 1 kez ile %73 yanıt aldıkları ifade edilmektedir. Shumack ve arkadaşları da 6 haftanın sonunda, haftada 7 gün, günde 1 kez ile %71 cevap alarak nispeten Geisse ve arkadaşlarına yakın bir sonuç bildirmişlerdir. Tedavi sıklığı aynı kalmak şartıyla süreyi 12 haftaya uzattıklarında ise başarı oranının ancak %76'ya ulaştığını kaydetmişlerdir. Diğer bir çalışmada Gebauer ve arkadaşları 6 hafta boyunca haftada 7 gün, günde 1 kez uygulama ile %94 gibi yüksek bir başarı oranı elde ettiklerini iddia etmektedirler.

Harold ve arkadaşları 6 hafta boyunca haftada 5 gün, günde 1 kez ile %90 başarı oranı elde ettiklerini bildirmişlerdir. Aynı oran, benzer tedavi protokolü uygulayan Gollnick ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir. Huber ve arkadaşları ise; 12 hafta boyunca haftada 3 gün, günde 1 kez ile %100 başarı sağladıklarını söylemişlerdir.

Biz kendi grubumuzda haftada 3 gün, günde 1 kez uygulama ile 6. haftanın sonunda hiçbir olgumuzda tam iyileşme kaydetmedik. En erken klinik cevap 10. haftada nodüler tip bazal hücreli karsinoması olan 62 yaşındaki bir erkek hastada saptandı. On ikinci haftada 5 hasta daha klinik iyileşme kaydedilenler arasına katıldı. Neticede 12 haftanın sonunda toplam 6 hasta (%30) tam iyileşme gösterdi. Yirmi dördüncü haftaya kadar uzatılan takip sürecinde birer hasta 15., 16., 18. haftalarda, iki hasta 20. haftada, bir hasta 22. ve iki hasta da 24. haftada tam klinik düzelme kaydettiler. Neticede 20 kişilik hasta grubumuzda 12 haftanın sonundaki başarı oranımız 6 tam cevaplı hasta ile %30 düzeyinde idi. Bu, aynı uygulama protokolüne uyan Geisse ve arkadaşlarının bildirdiği %51.7 ve Hubert ve arkadaşlarının bildirdiği %100'lük başarı oranlarının bir hayli altında kalmaktadır. Bu durum irksal farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Başarı oranındaki bu düşüklüğü, uygulama süresini daha uzun tutarak arttırıp arttıramayacağımızı anlamak için süreyi 24 haftaya kadar uzatmaya karar verdik. Nitekim 24 haftanın sonunda olgularımızın %70'inde tam bir klinik iyileşme sağladık ve bunu histopatolojik olarak da teyit ettik. Bu uygulama şekliyle hiçbir hastayı lokal veya sistemik

herhangi bir yan etkisinden dolayı çalışmamızdan çıkarmak zorunda kalmadık.

Neticede %5 "imiquimod" krem ile bazal hücreli karsinoma olgularında 24 haftada %70 lik bir başarı oranı elde ettik. Bu başarı; çapı 2.5 cm den küçük ve burun sırtı dışındaki bölgelere yerleşmiş nodüller ve yüzeysel tip bazal hücreli karsinomalarda daha belirgindir. Üstelik tedavi esnasında önemli bir yan etki kaydedilmemiştir. Bu sebeple özellikle burun dışı lokalizasyonda olup, cerrahi müdahalenin kontrendike olduğu veya hasta tarafından kabul edilmediği bazal hücreli karsinoma olgularının tedavisinde topikal "imiquimod" uygulamasının "birinci seçenek olarak" tercih edilebilir olduğu kanısındayız.

Kaynaklar

1. Drehs MM, Bolden FC: Successful treatment of multiple superficial basal cell carcinomas with topical imiquimod: case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2002;28:427-9.
2. Vidal D, Matias Guiu X, Alomar A. Open study of the efficacy and mechanism of action of topical imiquimod in basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:518-25.
3. Burns C.A :Imiquimod fort he treatment of skin cancer.*Dermatol Clin* 2005;23:151-64.
4. Huber A, Huber J, Skinner RB: Topical imiquimod treatment for nodular basal cell carcinomas: An open-label series. *Dermatol Surg* 2004;30:429-30.
5. Cowen E, Mercurio MG, Gaspari AA: An open case series of patients with basal cell carcinoma treated with topical 5% imiquimod cream. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4 suppl.):240-8.
6. Dahl MV: Imiquimod: an immun response modifier .*J Am Acad Dermatol* 2000;43 (1 pt 2):6-11.
7. Navi D,Huntley A :Imiquimod 5% cream and the treatment of cutaneous malignancy. *Dermatol Online J* 2004;15;10:4.
8. Dummer R,Urosevic M, Kempf W:Imiquimod in basal cell carcinoma: how does it work? *Br J Dermatol* 2003;149 (suppl.66):57-8.
9. Beutner KR, Geisse JK, Helman D: Therapeutic response modifier imiquimod 5% cream.*J Am Acad Dermatol* 1999; 41:1002-7.
10. Marks R, Gebauer K, Shumack S: Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6 week dose -response trial. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:807-13.
11. Geisse JK, Rich P, Pandya A: Imiquimod 5% cream fort he treatment of superficial basal cell carcinoma :a double blind, randomised, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:390-8.
12. Lang PG, Maize JC: Basal cell carcinoma. *Cancer of the skin*. Ed. Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS. Birinci Baskı. Philadelphia, Elsevier inc, 2005;101-25.
13. Shumack S, Robinson J, Kossard S: Efficacy of topical 5% imiquimod cream fort the treatment of nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2002; 138:1165-71.