

Retinoidler ve Karsinogenezisde Etkileri

Ayşegül ALP*, Rana ANADOLU**

* Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD,

** Doç.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, ANKARA

Retinoidler terimi bütün A vitamini ile benzer aktiviteye sahip sentetik ve doğal bileşikler kapsar (1).

A) Doğal Retinoidler:

- Retinol
- Retinal
- Retinoik asit

Bu doğal retinoidler vitamin A'nın hayvansal gıdalarda bulunan formlarıdır.

B) Sentetik Retinoidler

- I. Jenerasyon Sentetik Retinoidler (non-aromatik)
 - *Isotretinoin
 - *Tretinoin
- II. Jenerasyon Sentetik Retinoidler (mono-aromatik)
 - *Etretinat
 - *Acitretin
- III. Jenerasyon Sentetik Retinoidler (poli-aromatik)
 - Arotinoidler

Bunlardan başka vitamin A'nın bitkisel gıdalarda bulunan formu olan (3-Caroten de vardır. Ancak p-Caroten retinoidlerin içine dahil edilmemiştir.

Kimyasal olarak retinoidler 5 C-C çift bağı içeren ve asidik terminalde fonksiyonel bir grubu olan monosiklik bir kökten türeyen diterpenoidler olarak tanımlanır. Fakat bu tanımlama daha potent ve daha yeni sentetik retinoidler için geçerli değildir. Bunlar diterpenoid olmayabilir veya monosiklik kökten türemeyebilirler (2).

Doğal retinoidler insan organizmasında üreme, büyüme, görme ve epitelyal farklılaşma üzerinde önemli rol oynarlar.

Geliş Tarihi: 29.02.1996

Yazışma Adresi: Dr.Ayşegül ALP

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, ANKARA

Sentetik retinoidlerin de birçok farmakolojik etkileri vardır (1).

I. Ümmünolojik/Anti-inflamatuvar etki;

Retinoidler direk olarak ornitin dekarboksilazı inhibe eder, dolayısıyla bu enzim aktivitesi sonucu oluşan inflamatuvar proliferatif safhayı azaltır.

Retinoidlerin periferik lenfositlerin mitojen stimülasyonunu azaltıcı etkileri vardır.

II. Sebum üzerine etkisi::

Isotretinoinin sebace bezler üzerinde küçültme yapıcı etkisi vardır. Tedavi sırasında sebum üretiminde %70-90 azalma ve sebum kompozisyonunda değişme gözlenirken, tedavi kesildikten 1 ay sonra sebum kompozisyonu normale döner ancak sebum üretimindeki azalma %40 oranında devam eder.

İkinci ve üçüncü jenerasyon retinoidler sebace bez lipid kompozisyonunda değişiklik yapmamaktadır.

III. Kollagenaz aktivitesinin inhibisyonu.

IV. Anti-tümöral ve anti-proliferatif etki.

V. Epitelyal farklılaşmanın düzenlenmesi.

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada yüksek miktarda vitamin A içeren besinlerin fazla yenmesi ile kanser gelişme riski arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Epitelyal tümör oluşumu ile vitamin A veya analogları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların yaklaşık 70 yıl bir geçmişi vardır (3).

Retinoidlerin Moleküler Düzeyde Etki Mekanizması

Doğal retinoidler dolaşımda en fazla retinol formunda bulunurlar. Dolaşımdaki retinol hücreye, retinol bağlayıcı proteine bağlanarak taşınır. Hücre zar reseptörüne bağlandıktan sonra retinol hücre içine alınır ve burada sitoplazmik retinol bağlayıcı proteine bağlanır. Sitoplazmada bu şekilde hareket edebilen retinol, bir enzimatik sistem etkisiyle retinoik asite dönüşür, retinolü retinoik asite dönüştüren bu enzimatik sistem nükleer reseptörden önce düzenleyici basamağı oluşturur. Meydana gelen retinoik asit, sitoplazmik retinoik asit bağ-

layıct proteine bağlanarak hücre çekirdeğine taşınır ve çekirdekteki retinoik asit reseptörlerine bağlanır. Retinoik asit reseptör molekülünün spesifik bir bölümü DNA'nın belli kısımlarını tanımakta ve bağlanmaktadır. Reseptörün DNA'ya bağlanması hücrede sinyal oluşturmakta ve mRNA yapımı başlamaktadır. Bu yolla spesifik protein sentezi yapılmaktadır (2).

Etretinat, aratinoid, aratinoid etil ester gibi çeşitli sentetik retinoidlerin sitoplazmada reseptörleri yoktur. Bunlar direk olarak nükleustaki retinoik asit reseptörlerine bağlanmakta ve genomu etkilemektedirler.

Retinoidlerin anti-tümör etkisini açıklamaya yönelik çeşitli görüşler vardır (3);

Hücrelerin malign değişimi temelde hücre farklılaşma bozukluğu ile birlikte. Retinoidler epitel dokudaki farklılaşma olayını kontrol ettiklerinden, bunların antikanser veya kanser önleyici ilaçlar olarak kullanılabileceği fikri ilgi görmüştür.

Kimyasal, fiziksel ve biyolojik ajanlarla deri kanseri gelişmesi çok basamakla bir olaydır (3);

I. Basamak; Başlangıç Fazı:

Geri döndürülemeyen (irreversible) bir basamaktır. Karsinogene tek bir kere maruz kalma sonucu oluşabilir. Burada karsinogenin DNA üzerine etkisi söz konusudur. Bu karsinogenler mutajeniktirler veya kseroderma pigmentozum, ataksi telanjiektazi gibi önceden genetik defektli organizmalarda etkili olurlar.

Deri kanserine neden olan bazı topik veya sistemik tümör başlatıcı maddeler şunlardır;

- UV ışığı: C,B,A,PUVA
- Viruslar: HPV, HTLV-1, HIV
- Kimyasal ajanlar: Benzipirin, nitrojen mustard, arsenik, quinoline
- İyonize radyasyon ve diğer fiziksel ajanlar
- İmmünespresörler

II. Basamak; Gelişme Fazı:

Başlangıç fazından bir süre sonra karsinogene tek veya kronik maruz kalma sonucu oluşur. I. basamaktan farklı olarak kişinin savunma mekanizması bu basamakta önemli rol oynar.

Deri karsinogenezinde topikal tümör geliştirici maddeler şunlardır;

- Fiziksel uyarı, yaralanma, UV ışığı
- Croton oil
- Fenol
- Benzoil peroksit

III. Basamak; İlerleme:

Dokudaki kontrolsüz büyüme nedeni ile olay hızla ilerler.

Deri karsinogenezinde inhibisyon çeşitli basamaklarda olabilir. Karsinogenik olmayan öncül bir maddenin prekarsinogen hale geçmesini inhibe eden maddeler arasında özellikle retinoidler ve fenolün üzerinde durulmaktadır. Bundan sonraki safha prekarsinogenin karsinogen hale gelmesi ve bu karsinogenin hedef hücre ile reaksiyona girmesidir. Bu basamakları bloke eden ajanlardan adı geçen maddeler arasında fenol, barbitüratlar, fenotiazin ve retinoidler bulunmaktadır. Bundan sonra tümör oluşumunun esas fazları başlar. Başlangıç fazından gelişme fazına, gelişme fazından ilerleme fazına geçişi baskılayan ajanlar saptanmıştır, retinoidler ve fenolün bu basamaklarda da etkili oldukları gösterilmiştir. Bundan başka, yalnızca gelişme fazına etkili ajanlar da vardır. Burada adı geçen en önemli madde retinoidlerdir. Bundan sonraki ilerleme fazında kullanılacak ajan ve yöntemler direk olarak kanser tedavisini içerir. En başta kemoterapi, radyoterapi, cerrahi tedavi gelmektedir (3).

Retinoidlerin deri karsinogenezinde her basamakta önleyici olarak adının geçtiği görülmektedir. Ancak hayvan modellerindeki araştırmalar retinoik asit ve retinoidlerin deri karsinogenezinde esas etkisinin gelişme fazı üzerinde olduğunu göstermiştir (1,3,4). Retinoidler karsinogenik ajandan bağımsız olarak antipromotör etki gösterirler ve bu etkide esas rol oynayan faktör retinoidlerin verilmiş süresidir.

Retinoidlerin antitümör etkilerini iki farklı mekanizma ile gerçekleştirdikleri düşünülmektedir. Bunlardan birincisi hücre çoğalması ve farklılaşması üzerindeki düzenleyici etkisi, diğeri ise immün sistem üzerindeki etkisidir (3).

Retinoidlerin İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Vitamin A'nın immün sistemi destekleyici etkileri olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. 1974'te Cohen ve Elin vitamin A eksikliğinin yüksek enfeksiyon insidansı ve şiddeti ile ilişkili olduğunu ve diyetle vitamin A verilmesinin enfeksiyona non-spesifik direnci artırdığını rapor etmişlerdir (3).

Retinoidlerin esas antikanser etkisinin gelişme fazında olduğunu ve bu fazda kişinin immün mekanizmasının önemli rol oynadığını saptayan çalışmacılar son yıllarda retinoidlerin immün sistem üzerindeki etkilerine yönelik birçok araştırma yapmışlardır. Bu çalışmaların sonuçlarını şu şekilde toparlayabiliriz:

—Langerhans Hücreleri ve Diğer Antijen Sunan Hücreler Üzerine Etkiler

Yapılan çalışmalarda UVB ile tümör başlatıcı ve geliştirici maddelerin insan epidermisindeki Langerhans hücre sayısını ve aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Tümör gelişimi sırasında Langerhans hücrelerinin azalması supresör hücrelerin aktivasyonuna ve tolerans gelişimine yol açabilir. 1989'da Holliday ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kobaylara tümör oluşturucu

madde uygulamaya başladıkları andan itibaren retinoik asit vermişler ve Langerhans hücre sayısında beklenen azalmanın olmadığını gözlemişlerdir (3).

Retinoik asidin Langerhans hücreleri üzerindeki etki mekanizması henüz bilinmemektedir. Ancak epidermiste Langerhans hücre mitotik aktivitesinin artması gibi çeşitli etkilerin olabileceği düşünülmektedir.

—Lenfositler Üzerine Etkiler:

Retinoidlerin lenfosit fonksiyonlarını hem artırıcı hem de azaltıcı etkileri olduğu düşünülmektedir, retinoidler periferik lenfositlerin mitojen stimülasyonunu azaltırlar (3).

—Doğal Öldürücü Hücreler Üzerine Etkiler:

Bu hücreler daha çok viruslarla oluşan tümörlere karşı savunmada rol oynarlar, retinoidlerin bu hücreler üzerine olan etkilerini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir, isotretinoin ile tedavi sonrasında bu hücrelerin sayı ve aktivitesinde azalma bulunurken, etretinat ile tedavi sonrasında hem sayı hem de aktivitede artma tespit edilmiştir. Bu nedenle retinoidlerin doğal öldürücü hücreler üzerindeki etkilerinin tam anlaşılabilmesi için ileri çalışmaların gerekli olduğu görülmektedir (3).

—S Hücre Üzerine Etkiler:

Retinoidlerin bu hücreler üzerine etkileri T hücrelerindeki kadar geniş çalışılmamıştır. 1984'te Holland'ın yaptığı bir çalışmada vitamin A, retinoik asit, isotretinoin, etretinat tedavisi ile düşük veya yüksek immünojeniteye sahip maddelere karşı serum antikor cevabında artma tespit edilmiştir (3).

Birçok çalışmada retinoidlerin IgA, IgG, IgE düzeyinde artışa neden olduğu, IgM düzeyinde ise değişiklik olmadığı gösterilmiştir (3).

—Endotel Hücre Üzerine Etkiler:

Bu hücrelerin de antijen sunma kapasiteleri vardır. Fakat retinoidlerin bunlar üzerindeki etkilerine ait çok az bilgi mevcuttur.

isotretinoin ve etretinat düşük dozlarda anjiogenez artırmakta, fakat yüksek dozda inhibe etmektedir (3).

—Sitokinler ve Interferon Üzerine Etkiler:

Retinoidlerin interlökin 2 salınımını artırdıkları saptanmıştır, interferon a ve y üzerindeki etkisi günümüzde halen araştırılmakla beraber, retinoidlerin her iki tip interferon üzerinde de azaltıcı etki gösterdiği gözlenmiştir. 1990'da Bunn ve Noris interferon a ile retinoidlerin kombine kullanımının sinerjistik etki göstererek, tümör dokusunda daha çabuk bir gerileme sağladığını göstermişlerdir (3).

—Sikloksijenaz ve lipooksijenaz ürünleri üzerine etkiler.

Tromboksan sentetaz tümör hücrelerinin metastazını sağlayan önemli bir enzimdir. 1987'de Fiedler ve arkadaşları retinoidlerin bu enzimi inhibe ettiğini göstermişlerdir (3).

Retinoidlerin Hücre Proliferasyon ve Farklılaşması Üzerindeki Düzenleyici Etkileri

Retinoidler bu etkilerini hücre proliferasyon ve farklılaşmasını sağlayan birçok mekanizmayı etkileyerek gösterirler:

—Protein Kinaz C, Ornitin Dekarboksilaz, Transglutaminaz Büyüme Faktörü Üzerine Etki:

Protein kinaz C hücrede sinyal iletim mekanizmasında anahtar role sahiptir. Ayrıca protein kinaz C'nin ornitin dekarboksilaz metabolizmasının aktivasyonunda rolü olduğu gösterilmiştir. Psoriasis ve epitelyal neoplazilerde poliamin metabolizmasının bir parametresi olarak spermidin/spermin oranının arttığı bilinmektedir. Etretinat tedavisi sırasında bu oranda belirgin bir düşme olduğu gösterilmiştir. Bu da psoriasis veya epidermal neoplazi oluşmuş deride ornitin dekarboksilaz aktivitesinin azaldığını gösterir. Yapılan çalışmalar retinoidlerin ornitin dekarboksilaz enzimini direk olarak inhibe ettiğini göstermiştir. Boutwell'in 1985'te yaptığı bir çalışmada retinoidlerle ornitin dekarboksilaz enziminin inhibe edilmesinin, farelerde papilloma gelişmesinin azalması ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca transglutaminaz aktivitesi ile ornitin dekarboksilaz aktivitesi arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar retinoidlerin transglutaminaz enzimi üzerinde kontrol edici aktivitelerinin olduğunu göstermiştir (3).

Retinoik asit epidermal büyüme faktör sayısını çoğaltarak epidermal büyüme faktörünün hücreye bağlanmasını artırmaktadır(3).

—Keratinositik Farklılaşma ve Keratinler Üzerine Etki

Hücre DNA'sında her keratin bir gen ile kodlanmıştır. Vitamin A ve retinoidler direkt olarak spesifik keratinlerin mRNA üretimine etki eder. retinoidler normal epidermis hücresinin farklılaşması için gerekli olan K5 ve Ki4'ün sentezini artırırken, hiperproliferatif durumlarda dominant hale geçen K6 ve Ki6'nın sentezini azaltırlar (3).

—Gap Junction'lar Üzerine Etki:

Retinoidlerin gap junction'lar arasındaki iletişimi artırarak hücre büyüme ve farklılaşma düzenlediği gözlenmiştir (5).

—DNA Onarım Aktivitesi Üzerine Etki:

Yapılan deneysel çalışmalarda vitamin A ve derivelilerinin karsinojen madde ile etkilenen DNA'da onarım aktivitesini artırıcı etki yaptığı gözlenmiştir (6).

—Tümör İlerlemesi ve Metastazı Üzerine Etki:

1984'te Coikawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada retinoik asit, retinol ve retinil asetatın embriyonik anjiogenez güçlü şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir.

Tip 4 kollagenaz enzimi, tümörü sınırlayan hücre zarlarındaki tip 4 kollajeni yıkarak tümörün çevre doku-

lara invaze olmasını sağlar. Retinoik asidin iki majör tip 4 kollajenolitik metalloproteinazı inhibe ederek kollajen tip 4 yıkımını %50-60 oranında azalttığı bulunmuştur (3).

Yapılan deneysel çalışmalarda retinoik asidin hücre yüzeyindeki tümör proteazları immobilize ederek hücre migrasyon ve metastazını önlediği gösterilmiştir (7).

Retinoidlerin Antitümör Etkisini Açıklamaya Yönelik Teorik Görüşler (3)

I. Prekarsinojenden karsinojen gelişiminin önlenmesi

II. Gelişim fazı üzerindeki etkiler;

- Protein kinaz C üzerine etki
- Ornitin dekarboksilaz aktivitesi üzerine etki
- Moleküler seviyede tümör geliştirici maddelerle rekabete girme
- Epidermal büyüme faktörü üzerine etki

III. Hücre farklılaşmasının düzenlenmesi;

- Nükleer reseptörleri etkileyerek protein sentezinin düzenlenmesi
- Membrana bağlı glukokonjugatlar ve gap junction'lar arasındaki iletişimin düzenlenmesi

IV. Kişinin İmmün cevap mekanizmasının düzenlenmesi;

- Hücreyel
- Humoral

V. Antianjiogenezis ve antikollagenolizis yolu ile tümör ilerlemesinin inhibisyonu.

Dermatolojide Retinoidlerin Antitümoral Etkilerinin Klinik Sonuçları

Dermatolojide, retinoidlerin kanser önleyici ve tedavi edici etkilerinden dolayı kullanıldığı hastalıkları şöyle inceleyebiliriz;

—*Aktinik Keratoz;*

Deride en sık görülen premalign lezyon aktinik keratozdur. 1970 yılında Bollga ve Ott 51 aktinik keratozlu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, tretinoin tedavisi ile 24 olguda tam düzelme ve 20 olguda belirgin düzelme olduğunu gözlemişlerdir. İlacın ön kol ve el yerleşimli aktinik keratozda daha az etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca tretinoinin %0.3'lük formunun %0.1'lik formuna nazaran daha etkili olduğu saptanmıştır. Tam düzelme saptanan 24 olgunun 8'inde 1 yıl içinde rekürrens gözlenmiştir. Bunu takip eden yıllarda çeşitli araştırmacılar tarafından benzer sonuçlar elde edilmiştir (3).

1986'da Kligman ve arkadaşları %0.05'lik topik tretinoinin aktinik keratoz üzerindeki etkinliğini araştırmışlar ve sonuçta bu tedavi sonunda deride epidermal hiperplazi geliştiğini, displazi ve atipinin ortadan kalktığını, mikroskopik düzeyde aktinik keratozda düzelme olduğunu, melanin granüllerinde uniform dağılım olduğunu, papiller dermiste yeni kollajen oluştuğunu, artmış kan akımını, transepidermal su kaybında artış olduğunu saptamışlardır (3).

Genel olarak araştırma sonuçlarında aktinik keratozda topik retinoidlerin etkili olduğu bilinmekle beraber, etkilerinin günümüzde uygulanan radyoterapi, cerrahi, topik 5-fluorourasil tedavisi kadar etkili olmadığı saptanmıştır (8).

Multiple aktinik keratoz tedavisinde sistemik retinoidlerin de etkili olduğu görülmüştür.

1982'de Moriarty, 1988'de Huges multiple aktinik keratozlu hastalarda oral etretinat kullanarak total alan ve lezyon sayısında anlamlı bir gerileme saptamışlardır. Ancak retinoidlerin sistemik kullanımdaki yan etkileri göz önüne alınacak olursa, bu hastalarda oral retinoid tedavisinin günümüzde pratik bir yöntem olmadığı sonucuna varılmaktadır (8).

—*Keratoakantoma:*

1984'te Brettj ve Gruppa 6 hasta üzerinde oral etretinat tedavisi uygulamış ve tüm hastalarda düzelme saptamışlardır. Bir yıllık izlemde altı hastanın beşi remisyonunda kalmıştır (3).

Hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalarda genodermatozların nonmelanom deri kanseri gelişmesinde duyarlılığı artırdığı saptanmıştır. Bu gruptaki en önemli hastalıklar kseroderma pigmentosum ve nevoid bazal hücreli karsinoma sendromudur.

—*Kseroderma Pigmentozum:*

1988'de Kramerin yaptığı bir çalışmada 5-39 yaş arası 7 kseroderma pigmentozum tanısı almış hastaya 2 mg/kg/gün oral Isotretinoin tedavisi uygulamış; takipten 2 yıl önceki ve 2 yıllık tedavi sırasındaki tümör gelişme hızlarını kontrol etmiştir. Takip edilen 5 hastada almadan 2 yıl önceki dönemde 121 yeni tümör; tedavi sırasındaki 2 yılda da 25 yeni tümör geliştiği saptanmıştır. Tedavi kesildikten sonra yeni lezyon oluşma hızı 3 ay içinde tedavi öncesi hıza erişmiştir. Şiddetli yan etkiler oldukça sık görülmüş ve 2 hasta bu yüzden tedaviyi bırakmıştır (9).

1989'da DiGiovanna benzer bir çalışmayı 7 hasta üzerinde, tedavide etretinat kullanarak yapmış ve benzer sonuçlar elde etmiştir (3).

—*Nevoid Bazal Hücreli Karsinoma Sendromu:*

1988'de Peck 12 multiple bazal hücreli karsinomlu hastadan, nevoid bazal hücreli karsinoma sendromu tanısı almış 5 hastaya yüksek doz Isotretinoin tedavisi vermiş ve lezyonların yarıdan fazlasında tamamen düzleşme veya gerileme gözlemiştir. Fakat bu yüksek doz (3.1 mg/kg/gün) birçok yan etki gözlenmiştir (3).

1989'da Galdberg nevoidbazal hücreli karsinoma sendromu tanısı almış ikizlere isotretinoin tedavisi uygulamıştır. 0.4 mg/kg/gün dozunda verilen bu tedavi sonucunda lezyon sayılarında azalma gözlenmiş ve yeni lezyon oluşmasının önlendiği saptanmıştır, ikizlerden birinde tedaviye 0.2 mg/kg/gün dozunda verilen bu tedavi sonucunda lezyon sayılarında azalma gözlenmiş ve yeni lezyon oluşmasının önlendiği saptanmıştır. İkizlerden birinde tedaviye 0.2 mg/kg/gün dozu ile devam edilirken diğerinde doz aynı kalmıştır. Düşük dozla devam edilen hastada yeni lezyon görülme hızı diğerine göre 4 kat daha fazla bulunmuştur (3).

—*Epidermodiplasia Verrusiformis:*

Multiple nonmelanom deri kanserlerinin görüldüğü nadir bir deri hastalığıdır.

1980'de Guilhon ve 1985'te Kazerva yaptıkları çalışmalarda etretinat tedavisinin bu hastalarda lezyonları gerilettiğini ve karsinoma gelişimini azalttığını gözlemişlerdir (3).

Buraya kadar söz ettiğimiz çalışmalar retinoidlerin premalign deri lezyonlarında ve nonmelanom deri karsinomu riski artmış deri hastalıklarında, mevcut lezyonları gerilettiğini ve yeni lezyon oluşumunu azalttığını göstermektedir. Ancak bu etki retinoidlerin verilmiş süresi ve dozu ile yakından ilişkilidir. Ne yazık ki günümüzde mevcut retinoidlerin ciddi yan etkileri nedeni ile yüksek doz ve uzun süre ile kullanımları mümkün olmamaktadır.

—*Displastik Nevüs Sendromu:*

Bu hastalık direk olarak melanoma öncülük eden anormal melanositik lezyonlardan oluşur. Spesifik bir tedavisi yoktur. Bu hastalarda yapılmakta olan, dikkatli gözlem, hasta eğitimi ve şüpheli lezyondan erken biyopsi alınmasıdır. Az lezyonu olan hastalarda cerrahi eksizyon yapılır.

1986'da Meyskens displastik nevüs sendromlu 3 hastada topik %0.05'lik tretinoin kullanmış, tedavi sonrası biyopsilerde 2 hastada displazinin tam gerilediğini ve belirgin bir histopatolojik düzelme olduğunu gözlemiştir (3).

1990'da Edward ve Jeffer 21 displastik nevüs sendromlu hasta üzerinde bir çalışma yapmış ve tedavide 8 hastaya topik %0.05'lik tretinoin kullanırken, 13'üne plasebo tedavisi kullanmışlardır. Plasebo tedavisi alan hastaların hiçbirinde düzelme olmamış, tedavi gören 8 hastanın 5'i tedaviyi tamamlamış, bunların 3'ünde belirgin klinik ve histopatolojik düzelme saptanmıştır. Bu 3 hastanın 2'sinde lezyonlar retinoid kesildikten sonra tekrar görülmüştür. Daha uzun süre veya daha yüksek doz ile tedavi daha uzun süreli etki sağlayabilir. Bununla birlikte bu hastalarda normal görünümülü deride de malign değişim riski yüksektir. Bu düşünce ile bu hastalıkta sistemik retinoid tedavisinin daha uygun olduğu düşünülmüş ancak topik tedavi sonuçları yanında sistemik retinoid tedavisinin oldukça etkisiz ol-

duğu görülmüştür. Bunu destekleyen bir çalışma 1989'da Edwards tarafından yapılmıştır. Displastik nevüs sendromlu 11 hastaya 16 hafta 80 mg/gün tretinoin tedavisi verilmiş ve tedavi süresinde yeni lezyon veya maligniteye dönüşüm olmamış, ancak klinik düzelme de gözlenmemiştir (3).

Sistemik ve topik retinoid tedavisi sonuçları arasındaki belirgin farkın açıklaması henüz tam olarak yapılamamaktadır. Topik tedavi sonuçlarının iyi olması yüksek retinoid konsantrasyonu, nonspesifik inflamatuvar cevap veya topik tedavi retinoid asidinin trans izomerinin kullanılması nedeniyle olmuş olabilir.

—*Bazal Hücreli Karsinoma:*

Bu hastalık üzerinde de retinoidlerin topik ve sistemik kullanımlarına yönelik birçok çalışma yapılmıştır.

1970'da Bollag ve Ort 16 bazal hücreli karsinoma olgusunda topik tretinoini oklüzyon yolu ile kullanmışlar ve 2-3 haftada belirgin inflamatuvar reaksiyon gözlemişlerdir. 4-5 hafta sonra ise olguların 10'unda kısmi gerileme, 5'inde tam düzelme saptamışlardır (3).

1975'te Pec büyük ve rekürren bir olguda topik tretinoid tedavisinin günde iki kez 3 hafta uygulamış, sonrasında tam düzelme bildirmiştir. Tedavi sonrası alınan biyopside tümör hücresine rastlanmamış ve 2 yıllık izlemde de rekürrens saptanmamıştır (3).

1984'te Sankow ve arkadaşları soliter bazal hücreli karsinomalı 15 olgunun tedavisinde 21 gün süre ile %0.6'lık isotretinoin kullanmışlar ve tedavi sonrası tümör çapında belirgin azalma saptamışlardır. Tedavi süresini uzatmakla etkide bir fark gözlenmemiştir (3).

1993'de Brenner'in yaptığı bir çalışmada arseniğin neden olduğu bazal hücreli karsinoma tanısı konan hastada uygulanan topik tretinoin tedavisinin etkili olmadığı saptanmıştır (10).

Tüm bu çalışmalardan alınan sonuçlar topik retinoid tedavisinin bazal hücreli karsinoma tedavisinde tercih edilecek tedavi yöntemi olmadığını göstermektedir.

1982'de Peckveal bazal hücreli karsinoma tedavisi almış 3 hastaya 1.5 mg/kg/gün dozunda isotretinoini 4-6 ay süre ile vermiş, 1-2 ay ara verdikten sonra bir kür daha uygulamıştır. Lezyonlarda gerileme az bir oranda gözlenmiş, ancak 4 yıllık gözlemede hiçbir olguda yeni lezyon oluşmamıştır. Ancak tedavi sırasında oluşan yan etkiler büyük sorun oluşturmuştur (3).

1988'de Hughes bazal hücreli karsinomalı 5 hastada etretinat tedavisi uygulamış, hasta başına düşen lezyon sayısı ve lezyonların alanında azalma saptamıştır (3).

—*Skuamöz Hücreli Karsinoma:*

1982 yılında Meyskens 103 skuamöz hücreli karsinoma tanısı almış hastada 3 mg/kg/gün isotretinoin uygulamıştır. Ancak 24 hastada cevap alabildiği rapor edilmiştir (3).

1987'de Lippman ve Meyskens standart cerrahi ve radyoterapiye cevap vermeyen skuamöz hücreli karsinomali 4 hastaya en az 4 hafta 1 mg/kg/gün isotretinoin tedavisi vermişler ve belirgin düzelme gözlemlenmiştir. Ancak hastaların remisyonları yönünden yeterli takip yapılamamıştır (3).

1990'da Areenberg ve arkadaşları skuamöz hücreli karsinomali hastalarda isotretinoin tedavisi kullanışlar başarısız sonuçlar elde etmişlerdir (11).

Sonuçta nonmelanom deri tümörlerinden bazal hücreli karsinoma ve skuamöz hücreli karsinomada da retinoid tedavisi lezyonların gerilemesi ve yeni lezyon oluşumunu azaltma etkisini göstermekte, ancak lezyonlar tedavi sonrasında tekrar oluşmaktadır.

—Malign Melanom:

1980'de Levine ve Meyskens sitotoksik tedaviye cevap vermemiş ve deri metastazı olan 2 hastaya %0.05'lik tretinoin krem uygulamışlar; bir hastada 2 yıl boyunca 21 lezyonda tam remisyon sağlamışlardır. Diğer hastanın 22 lezyonundan ancak 3'ünde parsiyel cevap görülmüştür. Bu sonuçlardan sonra Meyskens 1982'de 20 hastayı kapsayan ve tedavide oral isotretinoin kullandığı bir çalışma yapmıştır. Hastaların ancak 3'ünde bir cevap gözlenebilmiştir. Bu hastalarda da 4 ay sonra lezyonlar tekrarlamıştır (3).

1984'te Legha yaptığı çalışmada cerrahi eksizyon tedavisi ile cerrahi eksizyon + isotretinoin tedavisini karşılaştırmış, 2 yıllık izlemde 2 grup arasında anlamlı fark saptamamıştır (3).

1990'da Modiona tedavide retinamidlerden fenretidini kullanmış, hastaların çoğunda belirgin cevap almıştır (3).

Sonuç olarak yapılan in vitro deneylerde melanom hücre dizileri retinoidlerin büyümeyi önleyici etkisine duyarlıdır, ancak in vitro etki sınırlıdır (12). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda retinoidlerin sistemik olarak malign melanomda kullanım sonuçları hayal kırıcıdır.

—Kutanöz T-Hücreli Lenfoma:

Sentetik retinoidler kutanöz T-hücreli lenfoma tedavisinde yüksek verimliliği olan yeni sınıf ilaçlardır. Diğer tedavilerle birleştirildiklerinde (örneğin PUVA), tedaviye cevap oranını %100'e kadar çıkarabilirler.

Kutanöz T-hücreli lenfoma tedavisinde en aktif retinoidin hangisi olduğuna dair çalışmalar halen devam etmektedir. Retinoid tedavisine cevap veren kutanöz T-hücreli lenfoma hastalarının çoğunda relapsı önlemek için idame dozuna gerek vardır.

1987'de Kessler ve arkadaşları kutanöz T-hücreli lenfomalı 25 hastada isotretinoin tedavisi uygulamışlar ve %44'lük bir tedaviye cevap oranı elde etmişlerdir. Ancak remisyonun devamı için idame dozuna gerek olduğu vurgulanmıştır (3).

1987'de Tousignant kutanöz T-hücreli lenfoma tedavisinde aratinoid kullanmış ve tedavide etkili olduğu

nu göstermiştir. Ek olarak aratinoidin kan lipidleri üzerinde etkisinin olmamasını bir avantaj olarak vurgulamıştır (3).

1989'da Thomson kutanöz T-hücreli lenfomada Re-PUVA tedavisini uygulamış ve bu tedavinin etretinat dozunu ve PUVA tedavi sayısını azalttığını saptamıştır. Ek olarak, elde edilen remisyon zamanının uzadığını gözlemiştir (3).

1989'da Brachter ve McFadden etretinat ve rekombinant IFa-2a'nın kombine tedavisi ile kutanöz T-hücreli lenfomada yüksek tedavi cevabı elde etmişlerdir (3).

Yeni Retinoidler

Retinoidlerin kanser önleyici ve tedavi edici etkilerinin oluşması için yüksek dozda ve uzun süre kullanılmaları gerekmektedir. Ancak bu kullanım şekli ilaçların ciddi yan etkileri nedeni ile çok sınırlanmıştır. Burada en önemli durum karaciğer toksisitesidir. Ayrıca bütün retinoidlerin hipervitamin A etkileri arasında sayılan mukokutanöz, kas-iskelet sistemi, sinir sistemi üzerine yan etkileri ve ek olarak teratojenik etkileri vardır (3).

Yeni sentetik retinoidlerin araştırılmasında en önemli amaç da mümkün olduğunca terapötik indeksi yüksek, yan etkileri az ve anti-tümör etkisi artırılmış yeni bileşikler oluşturmaktır.

Proretinoid Hipotezi:

Etretinat ve acitretin üzerinde yapılan çalışmalar bu ilaçların proretinoid olup, aktif hale dönüşebilmek için metabolize olması gerektiğini düşündürmektedir. Bu durum bu ilaçların neden daha az yan etki ve daha yüksek terapötik indekslerinin olduğunu açıklamaktadır. Bundan sonra yeni retinoid sentezine yönelik çalışmalar dolaşımda inaktif olup sadece hedef hücrede aktif hale geçen öncü ilaçların araştırılmasına yönelmiş durumdadır.

Üzerinde en çok çalışma yapılan yeni retinoidleri şöyle sıralayabiliriz (3).

- Ro 13-7410
- Ro 41-9155
- Ro 41-9282
- Ro 15-7078 (Tamaroten)
- Ro 40-8757

Bu maddelerin hepsi asidik retinoidler olup, Ro 13-7410'un analoglarıdır.

Bu maddenin in vivo etkisi all-trans retinoik aside göre 1000 kat fazladır. Bu maddenin retinoik asit reseptörlerine bağlanması retinoik aside oranla daha azdır. Hücrel aktivasyon etkisi ise 10 kat fazladır. Hücrel ve deney hayvanları üzerindeki çalışmalarda görülen yüksek aktivitesinin, retinoik aside oranla daha fazla olan stabilitesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (3).

Temaroten ve Ro 40-8757'nin etkileri tamamen farklı olup, etki mekanizmalarının çok daha farklı olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda temaroten etkisinin retinoik asit reseptörleri üzerinden olmadığı sonucuna varılmıştır.(3).

Bir çalışmada, tedaviye dirençli 13 liken planuslu hastaya temaroten verilmiş, 10 olguda tama yakın düzelme saptanmıştır. Olguların sadece 6'sında yan etki saptanmış, bunların da geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir. Bu da bize temarotenin klinik olarak aktif olduğunu ve hastalar tarafından iyi tolere edildiğini göstermektedir (3).

Ro 40-8757'de etki profili yönünden temarotene benzemektedir. Bu madde ile yapılan deneysel bir çalışmada Ro 40-8757'nin oral kavitedeki karsinomlar üzerine önleyici etkisinin olduğu gözlenmiştir (13).

Günümüzde yeni sentetik retinoidler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Retinoidlerin moleküler düzeydeki etkilerinin tam olarak anlaşılması ile çok daha etkili ve güvenilir retinoidlerin sentezlenerek klinik olarak kullanım alanı bulacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wolverton SE, Wilkin JK. Systemic drugs for skin disease. Philadelphia. WB Saunders Company, 1991: 187-218.
2. Harms M. Systemic Isotretinoin. 2nd ed. Switzerland. F. Hoffmann-LaRoche Ltd, 1990: 25-30, 67-82.
3. Marks R. retinoids in cutaneous malignancy. Great Britain: Blackwell Scientific Publications, 1991.
4. Chen LC, Tarone R, Huynh M, De Luca LM. High dietary retinóte acid inhibitıs tumor promotion and malignant conversion in a two-stage skin carcinocenesıs protocol using 7,12-dimethybenz [a] anthracene as the initiator and mezerein as teh tumor promoter in female SENCAR mice. Cancer lett 1995,16: 113-8.
5. Godberg GS, Bertman JS. Retinoids, gap junctional communication and suppression of epithelial tomors. In Vivo 1994, 8: 745-54.
6. Wolterbeek AP, Roggeband R, van Moorsel CJ, Baan RA, Koeman JH, Feron VJ, Rutten AA. Vitamin A and beta carotene influence the level of benzo[a]pyreneinduced DNA adducts and DNA-repair activities in hamster tracheal epithelium in organ culture. Cancer lett 1995, 8: 205-14.
7. Anees M, Steven FS. Retinoic acid inhibition of a tumor protease immobilised on cell surfaces and in free solution. J Enzym Inhib1994, 8:51-9.
8. Oikarinen A, Peltonen J, Kallloinen M. Ultraviolet radiation in skin ageing and carcinogenesis. The role of retinoids for treatment and prevention. Ann Med 1991, 23: 497-505.
9. Kraemer KH, Di Giovanni JJ, Moshell AN. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. N Eng J Med 1988, 318:1633-37.
10. Brenner S, Wolf R, Dascalu DI. Topical tretinoin treatment in basal cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 1993,19:264-6.
11. Areenberg ER, Baron JA, Stukel TA. A clinical trial of beta carotene to prevent basal cell and squamous cell cancers in teh skin. N Eng J Med 1990,323: 789-95.
12. Ho WC, Sober AJ. therapy for cutaneous melanoma. An update. J Am Acad Dermatol 1990, 22:159-76.
13. tanaka T, Makita H, Ohnishi M, Mori H, Satoh K, Hara A. Inhibition of oral carcinogenesis by the arotinoid mofarotene (Ro 40-8757) in male F344 rats. Carcinogenesis 1995, 16: 1903-7.