

Mikozis Fungoides'in Tümöral Lezyonlarında %5 İmiquimod Krem'in Etkinliğinin Değerlendirilmesi

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF 5% IMIQUIMOD CREAM IN THE TUMORAL LESIONS OF MYCOSIS FUNGOIDES

Dr. Oya OĞUZ,^a Dr. Sadiye KESKİN,^a Dr. Levent TAŞLI^b

^aDermatoloji AD, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İSTANBUL

^bBurdur Özel Dünya Tıp Merkezi, BURDUR

Özet

Kutanöz T hücreli lenfomalar deride T lenfositlerinin birikimi ile karakterizedir. Hastalığın en sık görülen formu mikozis fungoidesdir. Mikozis fungoides tedavisinde deriyi hedef alan tedavi yaklaşımları, çoğunlukla evre Ia-IIa arası tablolarda birinci basamakta yer alırken, herhangi bir evrede de özellikle izole veya dirençli lezyonlarda gündeme gelebilmektedir. Özellikle ileri evre mikozis fungoideste deri lezyonlarının ülserasyon ve tümör oluşumu gibi farklı özellikler içermesi ve sistemik tedavilerin hastanın genel durumunu etkilemesi nedeniyle sürekli ve düzenli uygulanamaması, hastalığa bağlı olarak immün yanıtın değişmesi gibi faktörler nedeniyle güvenli ve etkin deriye yönelik tedavilere gereksinim duyulmaktadır.

İmiquimod anogenital verruka tedavisinde kullanımı itibarıyla FDA (Food and Drug Administration) onayı bulunan topikal immunomodülatör bir ajandır. Lokal interferon üretimini stimüle ederek etki etmektedir. Sistemik interferon kullanımının mikozis fungoides tedavisinde etkin olmasından dolayı, topikal imiquimod kullanımının, interferon tedavisinin sistemik yan etkileri göz önüne alındığında etkili olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İmiquimod, interferon, mikozis fungoides

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006, 16:134-138

Abstract

Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) is a lymphoma of skin homing T lymphocytes. The most common form of cutaneous T-cell lymphoma is mycosis fungoides (MF). While treatment modalities that target the skin are first line in treatment of stage Ia-IIa mycosis fungoides, they can also be considered at any stage, especially in isolated or recalcitrant lesions. Due to factors such as ulceration and tumor formation in skin lesions systemic treatments may interfere with the general condition of the patient, and changes in the immune response due to the disease, so that the need for safe and efficient treatment modalities targeting the skin may arise.

İmiquimod is a topical immunomodulator that has the approval of the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of genital warts. The drug is believed to function in part through the induction of local interferon (IFN) production. Because systemic IFN is effective in the treatment of mycosis fungoides, wondered if topical imiquimod might also be effective while sparing patients the systemic side effects of IFN treatment.

Key Words: Imiquimod, interferon, mycosis fungoides

Mikozis fungoides, kutanöz T hücreli lenfomalar arasında en sık karşılaşılan hastalık tablosu olup çoğunlukla uzun süreli ve yavaş bir klinik seyire sahiptir. Ancak hastalığın nodül ve tümörlerle karakterize olan progresif dönemdeki lezyonların konvansiyonel tedavilere geç cevap vermesi veya ülserleşmesi hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemek-

tedir. Bu nedenle sistemik tedavilerin öngörülebildiği evre II ve daha ileri dönem hastalarda ve fototerapi gibi konvansiyonel tedavi yöntemlerine dirençli olgularda, hastanın yaşam kalitesini artıracak ve sistemik yan etkileri olmayan deriye yönelik tedavilere gereksinim duyulmaktadır. Bu açıdan son zamanlarda biyolojik tedaviler üzerinde durulmakta ve mikozis fungoidesin tedaviye kısmi yanıt veren lezyonlarında immün modülatör veya biyolojik yanıtı uyaran ajanlar önem kazanmaktadır.¹⁻⁸

Yerel tedavi seçenekleri arasında değerlendirilen biyolojik ajanlardan biri de *İmiquimod*' tur.

İmiquimod topikal olarak sıklıkla perianal ve genital siğillerde kullanılan, immün cevabı düzen-

Geliş Tarihi/Received: 12.12.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 10.04.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Oya OĞUZ
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, İSTANBUL
oayaoguz02@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

leyici heterosiklik bir amin türevidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmeyen ajanın, periferik mononükleer hücreleri stimüle ederek interferon alfa, IL-12 ve TNF alfa salınımına neden olduğu düşünülmektedir.^{9,10}

Hüresel immunitiyi güçlendiren *İmiquimod*'un antiviral etkinliği dışında antitümöral etkinliği de bulunmaktadır. Şu ana kadar süperfisyal bazal hücreli karsinom, Bowen hastalığı, lentigo malign melanom, aktinik keratoz, Kaposi sarkomu ve erken evre mikozis fungoides gibi pek çok malign ve premalign hastalıkta kullanılan *İmiquimod*, bazı hastalıklarda kullanım onayı almasına rağmen, bazılarında henüz deneme aşamasındadır.

Antitümöral etkinliğinden yola çıkarak, uygulanan diğer lokal ve sistemik tedavilere yanıt vermeyen, ancak %5 *İmiquimod* krem ile lezyonda klinik ve histolojik olarak düzelmeye saptanan tümöral evre mikozis fungoides olgusu sunuyoruz.

Olgu

53 yaşında erkek hasta, sol el bileğinde ve sol ayak tabanında ortası ülserle kitle, gövdede ve yüzde çok sayıda kızamık şişlik şikayeti ile Dermatoloji Anabilim Dalımıza başvurdu. 4 yıl önce de benzer şikayetlerle servisimize başvuran hastaya, yapılan klinik ve histopatolojik değerlendirme ile mikozis fungoides tanısı konmuş ve hasta servisimizde yatırılarak tedavi edilmişti. O dönemde toplam 91 seans 420 j PUVA ve lezyonlara lokal olarak *nitrogen mustard* uygulaması yapılan ve tam remisyona sağlanan hasta, klinik şikayetlerinin tekrarlaması üzerine tekrar servisimize yatırıldı.

Hastanın yapılan dermatolojik muayenesinde; saçlı derinin frontal, parietal ve temporal bölgelerinde, üzerinde ince skuamlar bulunan infiltratif plaklar, sağ zigoma, ve sol göz çevresi ile sol göz kapağı üzerinde eritemli nodüller, burun üst kısmında ise 1x2 cm boyutlarında eritemli tümöral bir lezyon saptandı. Gövde ön ve arka yüzünde, bazılarının üzeri ülserle çok sayıda infiltratif nodül ve plaklar mevcuttu. Sağ kol dış yüzde ve sol kol iç yüzde eritemli infiltratif plaklar, sol el bileğinde ise yüzeyi ülserasyon gösteren 3x4 cm boyutunda tümöral lezyon saptanan hastanın sol ayak tabanında



Şekil 1. İmiquimod tedavisi öncesinde hastanın ayak tabanındaki tümöral lezyon.

da da ayak bileğine kadar uzanan 6 cm çapında ortası ülserle bir tümöral lezyon bulunmakta idi. (Şekil 1) Özgeçmişinde ve soygeçmişinde önemli özellik bulunmayan hastanın yapılan sistemik muayenesinde, her iki inguinal bölgede birer adet 1 cm çaplarında lenfadenopati dışında herhangi bir patolojiye rastlanmadı.

Laboratuvar incelemelerinden, tam kan sayımı, sedimentasyon, tam kan biyokimyası ve tam idrar tetkiki normal olarak değerlendirildi. Ayak tabanından alınan biyopsinin histopatolojik incelenmesi, tümöral evre mikozis fungoides ile uyumlu olarak geldi. Hastanın yapılan periferik yayma incelemesinde %80 polimorf nüveli lökosit, %2 eozinofil, %2 bazofil, %14 lenfosit ve %2 monosit saptanırken Sezary hücresi görülmedi. Yapılan kontrastlı kranial BT normal olarak değerlendirildi. Toraks ve abdominal BT'de ise sistemik tutulumla dair herhangi bir patolojiye rastlanmadı.

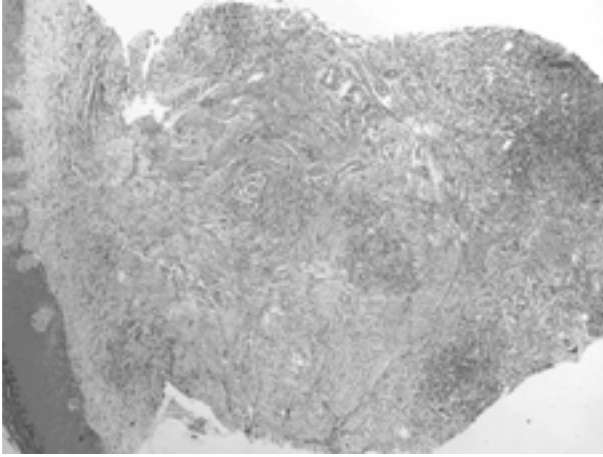
Tümöral evre mikozis fungoides tanısı konan hastaya Re-PUVA (Acitretin 20 mg/gün) ve interferon alfa (4.5 milyon ünite x 3/ hafta) tedavisi başlandı. Hastanın gövde ve ekstremitelerinde yer alan tümöral lezyonlarına lokal olarak *nitrogen mustard* uygulaması yapıldı. Tedavinin 6. haftasından itibaren gövde, ekstremiteler ve saçlı derideki infiltratif plaklarda %50'den fazla iyileşme gözlemlendi. Tedavinin 10. haftasında burun üst kısmı, gövdenin ön ve arka yüzündeki tümör ve nodüller-

le sol el bileğindeki tümörler hacimce küçülürken sol tabandaki tümörde daha az bir iyileşme kaydedildi (Şekil 2a, 2b). Kısmen iyileşme sağlanan gövde, yüz ve el bileğindeki lezyonlara %1 8-MOP jel ile yerel PUVA uygulamasına geçilirken, tabandaki tümöral oluşuma haftada 5 kez %5 *İmiquimod* krem uygulandı.

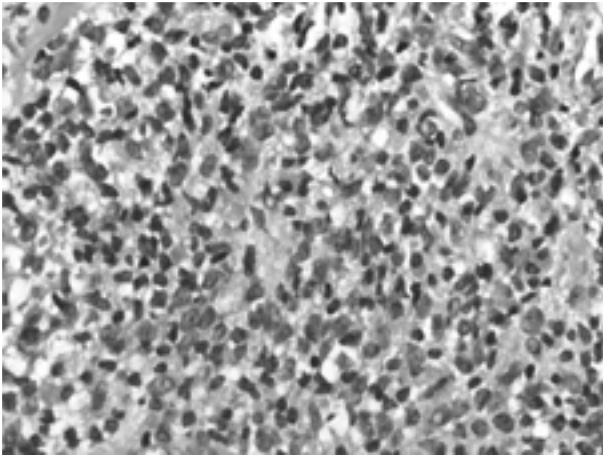
Tedavinin ikinci haftasında hastanın ayak tabanında yanma şikayeti olması ve lezyonda erozyon gelişmesi üzerine uygulama sıklığı azaltılarak haftada 3 gün olacak şekilde uygulamaya devam edildi. Hastada yanma şikayetinin kaybolması üzerine uygulama sıklığı ve süresi artırıldı. Haftada beş gün boyunca lezyon üzerinde 24 saat kalacak şekilde tedaviye devam edilen hastanın lezyon



Şekil 3. İmiquimod tedavisi sonrası lezyon görünümü.



Şekil 2a. Tümöral lezyona ait histopatolojik görünüm H.E.x40.

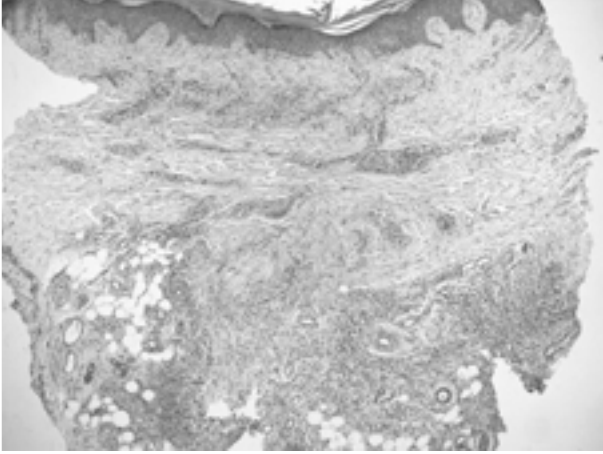


Şekil 2b. Tümöral lezyona ait hücre infiltrasyonu H.E.x200.

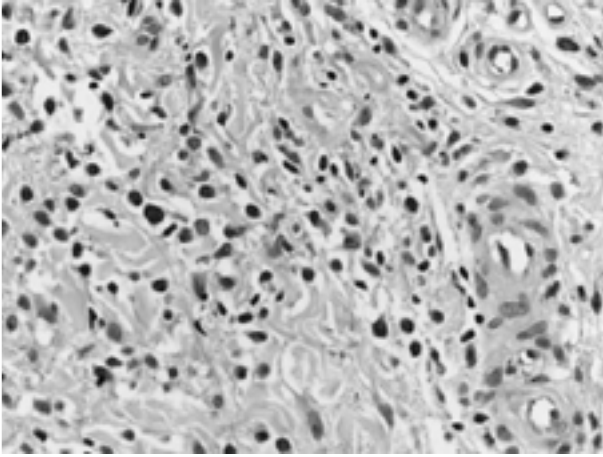
çapında 6 haftalık tedavi sonucunda küçülme saptandı. Hafif şiddette eritem ve deskuamasyonun artması gibi irritasyon dermatiti bulguları gözlenen lezyonun çapının diğer lezyonlardaki gerilemeye paralel şekilde sürdüğü gözlemlendi. Fototoksik etki nedeniyle yerel PUVA uygulamalarına zaman zaman ara verilerek yerel kortikoterapi ile semptomlar kontrol edilirken, hafif şiddetteki irritasyon nedeniyle *İmiquimod* tedavisine 2 ila 5. haftalarda uygulama sıklığının azaltılması dışında ara vermek gerekmedi. Üç ay süren *İmiquimod* uygulaması sonucunda lezyonun infiltrate plak karakterini aldığı klinik ve histopatolojik olarak belirlendi (Şekil 3, 4a, 4b). Aynı süre boyunca yerel PUVA uygulanan el bileğindeki tümörün toplam hacmi azalmakla birlikte tümöral lezyonların sürmekte olduğu gözlemlendi. Bir ay süreyle imiquimod tedavisi kesilerek yerel PUVA tedavisine geçilen tabandaki infiltrate plağın infiltrasyonunda gerileme olurken, el bileğindeki lezyonun aynı karakterini koruduğu dikkati çekti.

Tartışma

İmiquimod, özellikle *anogenital verruka* tedavisinde FDA (Food and Drug Administration) onayı bulunan topikal immunomodülatör bir ajandır.^{9,11} Bir imidazokinolin türevi olan *İmiquimod*, immün yanıtı modifiye edici etkisini diğer imidazokinolin türevleri gibi interferon alfa üretimini indükleyerek gerçekleştirir.^{12,13}



Şekil 4a. Tedavi sonrası lezyonun histopatolojik görünümü H.E.x40.



Şekil 4b. Tedavi sonrası hücre infiltrasyonu H.E.x200.

İmiquimod interferon alfa dışında diğer bazı sitokinleri de indükleyerek antiviral ve antitümöral etkinlik göstermektedir. *İmiquimod*'un indüklediği sitokinler ve etkileri aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Tablo 1).¹²

İn vivo ve in vitro yapılan çalışmalar, *İmiquimod*'un etki mekanizmasının dendritik hücreler, makrofajlar ve monositler yüzeyinde bulunan Toll-like reseptörü 7 (TLR-7) ile bağlanarak bu hücrelerden çeşitli sitokinlerin salınımı yoluya gerçekleşmekte olduğunu göstermiştir.¹⁴

Anogenital verrukalar dışında herpes genitalis, molluskum contagiosum gibi diğer viral hastalıklar

larda, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, Bowen hastalığı ve aktinik keratoz gibi malign ve premalign hastalıkların tedavisinde de kullanılabilen *İmiquimod*'un %5'lik krem formu mevcuttur.^{12,15}

İmiquimod genel olarak iyi tolere edilen bir ilaçtır. Kaşıntı, kızarıklık, inflamasyon, erozyon, yanma ve ağrıya neden olabilir; ancak bu reaksiyonlar genellikle hafiftir. Baş ağrısı, miyalji ve diare gibi sistemik yan etkiler çok nadiren görülebilmektedir.¹²

Hayvan deneylerinde teratojenik olmadığı saptanmış olmasına rağmen, insanlar üzerinde yapılmış kontrollü çalışmalar bulunmadığından gebelerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır.¹²

Mikozis fungoides tedavisinde sistemik olarak kullanılan interferonun tedavide etkin olması nedeniyle, interferon üretimini stimüle ederek etki eden *İmiquimod*'un topikal kullanımının etkin olabileceği düşünülmüş ve bu konuda bazı çalışmalar yapılmıştır. Matthew ve arkadaşlarının yaptıkları plak ve yama tarzı lezyonları bulunan ve mikozis fungoides tanısı konan 6 hasta üzerinde, *İmiquimod* %5 krem ile tedavi etkinliğini araştıran bir çalışmada, hastaların her birinden seçilen lezyon üzerine haftada 3 defa, 12 hafta boyunca *imiquimod* krem uygulaması yapılmış ve lezyonlar tedavi öncesi ve sonrası histopatolojik olarak değerlendirilerek hastalar 16 hafta boyunca gözlem altında tutulmuşlardır. Çalışma sonucunda

Tablo 1. *İmiquimod*'un indüklediği sitokinler.¹²

Sitokin	Etkisi
İnterferon alfa	Antiviral
İnterferon gama	Antiviral
İnterlökin 1	Lenfosit stimülasyonu
İnterlökin 5	B hücre büyüme ve aktivasyonu
İnterlökin 6	NK hücre aktivasyonu
İnterlökin 8	T lenfosit, nötrofil göçü
İnterlökin 10	B hücre aktivasyonu
İnterlökin 12	NK hücre aktivasyonu, IFN gama üretimi
İnterlökin 1 reseptör antagonisti	IL inhibisyonu
GM-CSF	IFN-gama ile benzer etkiler
Makrofaj inflamatuvar protein	Makrofaj aktivasyonu
Makrofaj kemotaktik protein	Makrofaj aktivasyonu
Tümör nekrozis faktör alfa	Makrofajlarla tümör öldürme

6 hastanın 3 tanesinde *İmiquimod* uygulanan lezyonda klinik ve histolojik olarak düzelme saptanmıştır.¹¹

Bu çalışmaya benzer şekilde; %5 *İmiquimod* krem hastamızın ayak tabanında bulunan tümöral lezyona, haftada 5 gün boyunca lezyon üzerinde 8 saat kalacak şekilde uygulanmaya başlanmış ve iritasyon bulguları takip edilerek uygulama süresi 24 saate çıkarılmıştır. Lezyondaki iyileşmenin konvansiyonel bir yöntem olan PUVA uygulamasıyla kıyaslanması histolojik ve klinik olarak aynı etkinliğin görülmekte olduğunu ortaya koymuştur. Doz artışına bağlı olarak fototoksik reaksiyonun görülmesi hastada şiddetli eritem ve yanma gibi semptomlara yol açarak PUVA uygulamasına yerel kortikoterapi eşliğinde devam edilebilmesini zorunlu kılarken, ilk haftalarda *İmiquimod* ile oluşan orta şiddetteki iritasyonun tedavi sıklığının azaltılmasıyla spontan olarak gerilemesi dikkat çekicidir. Bir başka dikkat çekici özellik *İmiquimod*'un kesilmesini izleyen yerel PUVA uygulaması sırasında baştan itibaren yalnızca PUVA uygulanmış olan lezyonun refrakter kaldığı aşamada diğer oluşumun gerilemeyi sürdürmesidir.

Sonuç olarak *İmiquimod*'un izole infiltratif mikozis fungoides plaklarının veya yaygın deri tutulumu olup sistemik tedaviye direnen az sayıda nodül veya tümörün varlığında, sistemik uygulamaların veya fototerapi gibi deriye odaklı genel uygulamaların istenmeyen etkilerinden kaçınılmasını sağlayabilecek bir tedavi alternatifi olabileceği izlenimi edinilmiştir. Literatür verileri de göz önüne alındığında T-hücreli deri lenfomalarının agresif olmayan tiplerinde ve sınırlı sayıdaki lezyonlarda yerel *İmiquimod*'un etkilerinin başka tedavilerle da kıyaslanarak ve uzun süreli takiple değerlendirilmesinde yarar vardır.

KAYNAKLAR

1. McFarlane V, Friedmann, Illidge TM. What's new in the management of cutaneous T-cell lymphoma?. Clin Oncol 2005;17:174-84.
2. Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, Rademaker A, Fung BB, Posten W, Kuzel TM. Comparison of selective retinoic acid receptor- and retinoic X receptor-mediated efficacy, tolerance, and survival in cutaneous t-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2004;51:25-32.
3. Rook AH, Kuzel TM, Olsen EA. Cytokine therapy of cutaneous T-cell lymphoma: Interferons, interleukin-12, and interleukin-2. Hematol Oncol Clin North Am 2003;17:1435-48.
4. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Dermatol Ther 2003;16:311-21.
5. Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, Januszewicz H, Davison J, McCormack C, Ryan G, Prince HM. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome with alemtuzumab. Eur J Haematol 2003;71:250-6.
6. Apisarnthanarax N, Talpur R, Duvic M. Treatment of cutaneous T cell lymphoma: Current status and future directions. Am J Clin Dermatol 2002;3:193-215.
7. Duvic M, Cather JC. Emerging new therapies for cutaneous T-cell lymphoma. Dermatol Clin 2000;18:147-56.
8. Dreno B. Roferon-A (interferon alpha 2a) combined with Tigason (etretinate) for treatment of cutaneous T cell lymphomas. Stem Cells 1993;11:269-75.
9. Aditya KG. A review of the uses of imiquimod. J Am Acad Dermatol 2004;50:110.
10. Owens M, Halliday G, Satchell A. Imiquimod 5% cream induces cell-mediated immune response. J Am Acad Dermatol 2004;50:126.
11. Matthew JD, James TC, Robert PD, Chan Z, John LA. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. J Am Acad Dermatol 2005;52:275-80.
12. Ermertcan AT, Öztürkcan S. Dermatolojide topikal imiquimod tedavisi. Dermatoz 2003;1:39-44.
13. Daniel NS. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. J Am Acad Dermatol 2000;43:6-11.
14. Daniel N, Huntley A. Imiquimod 5 percent cream and the treatment of cutaneous malignancy. Dermatology Online Journal 2004;10:4.
15. Didona B, Benucci R, Amerio P, Canzano F, Rienzo O, Cavalieri R. Primary cutaneous CD30+ T cell lymphoma responsive to topical imiquimod (Aldara). Br J Dermatol 2004;150:1198-201.