



İmikumodun Endikasyon Dışı Kullanımı

Uzm. Dr. Funda Erduran¹, Prof. Dr. Esra Adışen²

¹T.C. Sağlık Bakanlığı, Yozgat Şehir Hastanesi

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi: : Dr. Esra Adışen, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, 06500-Beşevler, Ankara
E-posta: eozsoy@gazi.edu.tr

Özet

İmikumodun Endikasyon Dışı Kullanımı

İmikumod, sitokin üretimini indükleyerek doğal ve edinilmiş immün sistemi uyaran immün yanıt düzenleyici bir ilaçtır. Potansiyel antiviral, antitümöral ve immünregülatuar etkilerinden dolayı çok çeşitli benign ve malign deri hastalığının tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [U. S. Food and Drug Administration (FDA)] tarafından onaylanmış endikasyonları anogenital siğil, aktinik keratoz ve yüzeysel bazal hücreli karsinomadır. Ancak birçok farklı deri hastalığında da imikumodun faydalı olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede imikumodun etki mekanizması, endikasyon dışı kullanımı, uygulanan dozları ve tedavi başarı oranlarının tanımlaması amaçlanmıştır. Genel olarak imikumod birçok hastalıkta standart tedavilere kıyasla umut verici bir tedavi olarak görünmektedir ancak klinik çalışmalara dayalı güçlü kanıtlar ve standardize tedavi protokolleri henüz bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: İmikumod, etki mekanizması, endikasyon, endikasyon dışı kullanım

Abstract

Off-Label Uses of Imiquimod

Imiquimod is an immune response modifying drug which stimulates the innate and adaptive immune systems via inducing cytokine production. It has been used in a wide variety of benign and malignant skin conditions because of its potential antiviral, antitumor and immunoregulatory effects. Currently, the FDA (US Food and Drug Administration) approved conditions for topical imiquimod are anogenital warts, actinic keratosis and superficial basal cell carcinomas. However it has also shown a beneficial effect in the treatment of many other skin disorders. In this review we aimed to describe the mechanism of action of topical imiquimod, its off-label uses, the dosages used and the success rates of treatments. Generally, imiquimod emerges as a promising treatment compared to standart treatments in many conditions but strong evidence based on clinical trials and standardized treatment protocols are lacking.

Keywords: Imiquimod, mechanism of action, off-label uses, indications

Erduran F, Adışen E. İmikumodun Endikasyon Dışı Kullanımı. Dermatoz 2019; 10 (2): dermatoz19102d2

Giriş

İmikumod heterosiklik imidazokinolin amid yapıda, hem in vitro hem de in vivo antiviral ve antitümöral aktivite gösteren bir immünmodülatör ilaçtır (1). İlk kez 1997 yılında anogenital siğil tedavisinde, ardından 2004 yılında yüzeysel bazal hücreli karsinoma ve immün yeterli bireylerde hipertrofik olmayan aktinik keratoz tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food Drug Administration (FDA)] tarafından onaylanmıştır (2).

İmikumodun doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemini uyarak etki gösterdiği düşünülmektedir. 1990'lı yılların sonlarında immün hücrelerin patojenleri hücre yüzeyindeki özel tanıma reseptörleriyle tanıdığı gösterilmiş, doğal bağışıklık ile ilgili olan bu reseptörler meyve sineklerdeki Toll reseptörlerine benzediği

için 'Toll like receptor'(TLR) olarak adlandırılmıştır. TLR'ler insanlarda 1-10 arasında sınıflandırılmıştır (1,4-6). İmikumodun biyolojik etkisi primer olarak TLR 7 ve TLR 8 agonistik aktivitesiyle ortaya konmaktadır (1-6). TLR aracılı sinyal yollarının uyarılması santral transkripsiyon faktör olan nükleer faktör-kappa B (NF-KB)'nin aktivasyonuna yol açmaktadır. NF-KB artışı çok sayıda genin transkripsiyonunun indüklenmesine neden olmaktadır. Bu mekanizmayla yapıyı indüklenen proinflamatuvar sitokinler interferon- α , tümör nekroz faktör- α , interlekin (IL)-2, IL-6, IL-8, IL-12, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör ve kemokinlerden CCL (chemokine ligand)(3).(macrophage inflammatory protein 1 α), CCL4 (MIP-1 β) (macrophage inflammatory protein 1 β) ve CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1)'dir (4). Bu şekilde de immün

hücrelerin bazı alt gruplarının fonksiyon artışı sağlanmaktadır. Dendritik hücrelerin uyarılması ve imikumod uygulanma alanına göçü ile güçlü bir hücrel immün yanıt oluşmaktadır. Topikal imikumod in vivo epidermal Langerhans hücrelerinin fonksiyonel maturasyonunu da indüklemekte, antijen sunan hücrelerin bölgesel lenf nodlarına göçü ile spesifik bir T hücre yanıtı elde edilmektedir. Tüm bu hücrel olaylarla da imikumodun doğrudan değil, immünmodülasyon yaparak antiviral ve antitümöral etki gösterdiği belirlenmiştir (4-6). İmikumod ile TH-1 (T helper-1) tipi immün yanıt artışı sağlayan sitokin yapım ve salınımında artış sağlanırken, TH-2 sitokini olan IL-5'in üretimi de inhibe edilerek immün yanıtın TH-1 lehine kayması sağlanmaktadır (4). İmikumod 2'5'- oligoadenilat sentazı aktive ederek, doğal öldürücü (Natural killer-NK) hücreler ve sitotoksik T hücrelerde perforin salınımını uyararak antitümöral aktiviteye katkıda bulunmaktadır (4). Ayrıca imikumodun kültür edilmiş tümör hücrelerine karşı pro-apoptotik aktivitesinin de bulunduğu in vivo ve in vitro gösterilmiştir. İmikumodun topikal uygulanması; ölüm reseptörü olan CD95 (Fas)'in artmış ekspresyonuna neden olurken, anti-apoptotik protein olan B cell lymphoma/leukemia protein-2 (Bcl-2)'nin azalmış ekspresyonuyla tümör hücrelerinin apoptotik uyarıya cevap verme eğilimini de arttırmaktadır (4,6).

Topikal imikumod immünite üzerinde farklı sitokinler üzerinden sağladığı etkiler sayesinde onaylı endikasyonları (Tablo 1) dışında memnun edici tedavi seçenekleri bulunmayan veya mevcut tedavilere dirençli pek çok hastalıkta da endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır (Tablo 2). Bu yayında imikumodun endikasyon dışı kullanım alanları literatür bilgileri ışığında sunulacaktır.

Lentigo Maligna

Lentigo maligna kronik güneş maruziyetinin bulunduğu deride oluşan, atipik, pigmente maküller şek-

linde görülen bir in situ melanomadır. Cerrahi ekzisyon standart tedavi yöntemidir; histolojik inceleme, evreleme ve sınır kontrolüne olanak tanımaktadır (7,8).

Lentigo malignanın topikal imikumod ile tedavisini ilk kez Ahmed ve Berth Jones bildirmişlerdir (9). İmikumod tedavisindeki prognostik faktörlerin araştırıldığı bir retrospektif çalışmada haftada üç kez, 4-6 hafta süreyle topikal imikumodla tedavi edilen 48 hastanın 37'sinde (%79) klinik ve histolojik olarak tam yanıt gözlenmiştir. Bu çalışmada tedavi süresince inflamatuvar yanıt oluşumunun tedaviye yanıt verme açısından önemli bir gösterge olabileceği bildirilmiştir. Tedaviye yanıt veren grupta ortalama 49 aylık takipte nüks gözlenmemiştir (7).

Lentigo malignanın imikumod ile tedavisinin dezavantajı lezyon sınırlarının belirlenmesi için ihtiyaç duyulan histolojik incelemeye olanak tanımamasıdır (7). Nitekim, Fisher ve ark.'nın bildirdiği olguda imikumod tedavisine belirgin klinik yanıt alınmasına rağmen ilerleyen süreçte hastada amelanotik nodüller melanoma izlenmiştir (10). İmikumodun en belirgin avantajı girişimsel olmayan bir tedavi olmasıdır. Lezyonun etrafında mevcut olan, henüz klinik olarak etkilenmemiş hastalığın tedavi edilebilmesi de bir diğer avantajıdır (7).

2000-2014 yılları arasında lentigo malignanın imikumodla tedavisi ile ilgili yayınlanan 45 araştırmanın derlendiği bir çalışmada ortalama histolojik ve klinik düzelme oranları sırasıyla %76.2 ve %78.3 şeklinde bulunmuştur. Ortalama 34.2 ± 11.8 aylık takipte ortalama klinik nüks oranı %2.3 bulunmuştur. Toplamda >60 uygulamanın ve haftada >5 uygulama sıklığının histolojik düzelme olasılığını arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır (8).

Yakın zamanda yayınlanan randomize olmayan prospektif bir çalışmada lentigo maligna tanısı koyulan 89 hastaya imikumod %5 krem tedavisi infla-

Tablo 1. Topikal imikumodun FDA onaylı endikasyonları ve tedavi rejimleri (3)

Endikasyon	Yaş	Uygulama
Anogenital verruka	≥12 yaş	3/hafta-Günde 1 kez toler edilebildiği sürece
Anogenital verruka	Erişkinler	2/hafta->16 hafta süreyle
Yüzeyel tip Bazal hücreli karsinoma	Erişkinler	5/hafta->6 hafta süreyle

Tablo 2. Topikal imikumodun endikasyon dışı kullanımları)

İmikumodun, 4-10 olguda uygulandığı veya kontrollü çalışması bulunan hastalıklar
Lentigo Maligna Kaposi Sarkomu Meme Dışı Paget Hastalığı Bowen Hastalığı Mikozis Fungoides Primer Kütanöz CD30 Pozitif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma Keratoakantoma Psödolenfoma Keloid İnfanıl Hemanjiyom Piyojenik Granülom Molluskum Kontagiosum Anogenital bölge dışı siğiller Kütanöz Leishmaniasis Herpes Simplex Virüs İnfeksiyon Kromblastomikoz Rekürren Vulvovajinal Kandidiazis Porokeratoz Eozinofilili Anjiyolenfoid Hiperplazi Diskoid Lupus Eritematozus Liken planus Morfea
İmikumodun 1-3 vakada uygulandığı hastalıklar
Rekürren vulvovajinal kandidiazis Eozinofilili anjiyolenfoid hiperplazi Alopesi areata Kronik radyodermatit Verrusiform ksantoma Lenfanjiyoma sirkumskriptum Elastosis perforans serpinginosa Meme kanserinin deri metastazı Merkel hücreli karsinoma Orf Tinea pedis Aktinik keilit

masyon oluşuncaya kadar ortalama 0.91 ay süre ile günde 1-2 kez uygulanmış; ortalama 4.8 yıllık takipte 16 hastada (%18) nüks gözlenmiştir. Çalışmada nüks görülme riskinin total melanosit sayısı, bazal ve suprabazal melanosit sayısı ve pagetoid yayılan melanosit sayısı artışı gibi histolojik faktörlerden etkilendiği bildirilmiştir (11).

Lentigo malignada imikumod tedavisi ile ilgili bir randomize kontrollü çalışmada Hyde ve ark.'ları 91 hastada imikumod monoterapisi ile imikumod+tazaroten jel %0.1 kombinasyonunu karşılaştırmışlardır. Histolojik temizlenme oranı kombinasyon grubunda %78, monoterapi grubunda %64 bulunan çalışmada bir retinoid olan tazarotenin imikumodun

absorbsiyonunu ve etkinliğini arttırabileceği hipotezi öne sürülse de gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (12).

Kaposi Sarkomu

Kaposi sarkomu human herpes virus 8 ile ilişkili, vasküler endotelin bir neoplazisidir. Klasik, endemik (Afrika), AIDS (edinilmiş immün yetmezlik sendromu) ilişkili (epidemik), AIDS dışı immünsüprese hastalarda görülen tip olmak üzere dört klinik grupta sınıflandırılır. Bu neoplazi genellikle deriyi etkilemekle birlikte immünsüpresyonla ilişkili Kaposi sarkomunda iç organ tutulumu da görülebilmektedir (13-15). Hızlı progresyon gösteren ve sistemik tutulum görüldüğü Kaposi sarkomunda bleomisin, vinblastin, lipozomal daunorubisin, paklitaksel veya interferon- α te-

davileri gerekli olmaktadır. Lokalize, yavaş progresyon gösteren hastalıkta ise şiddetli yan etkilerinden dolayı sistemik tedavilerden kaçınılmaktadır. Radyoterapi, kriyoterapi, intralezyonel vinblastin, lazer ablasyon gibi lokal tedavilerin ağrı, sikatris, ülserasyon, pigmentasyon değişiklikleri gibi yan etkileri görülebilmektedir. Son yıllarda imikumodun antiangiyojenik sitokinler olan interferonlar, IL-10, IL-12'yi inhibe etmesi ve proangiyojenik faktörlerin [bFGF (fibroblast growth faktör), MMP-9 (matriks metalloproteinaz 9)] aşağı-regülasyonu (down-regulation) ile endotel hücre apoptozunu indükleyerek Kaposi sarkomunda etkili olduğu bildirilmiştir (13-15).

Bir prospektif açık-etiketli çalışmada imikumod %5 krem tedavisinin klasik ve endemik Kaposi sarkomunda etkinlik ve güvenliliği araştırılmış, 17 hastaya 24 hafta süreyle haftada üç uygulama yapılmış, hastaların 8'inde (%47) tedaviye objektif klinik yanıt alındığı bildirilmiştir. Toplam 90 lezyonun 50'sinde (%56) tedaviye cevap alınmıştır. Küçük lezyonların tedaviye daha iyi cevap verdiği bildirilmiştir. Çalışmada görülen yan etkilerin genel olarak hafif-orta dereceli olup tedavinin iyi tolere edildiği bildirilmiştir. En sık gözlenen yan etkiler lokal eritem, kaşıntı, kabuk oluşumudur (13).

Böbrek transplantasyonu yapılmış iki hastada immünsüpresyonla ilişkili Kaposi sarkomu saptanmış, deri dışında organ tutulumu saptanmayan hastalara imikumod %5 krem tedavisi uygulanmıştır. 72 yaşında erkek hastanın bacak lokalizasyonundaki lezyonlarına dokuz ay süreyle imikumod günde bir kez uygulanmış, ilk dört hafta sonunda tedaviye cevap vermeyen infiltrate lezyonlara tedavi oklüzyon şeklinde uygulanmış, tam klinik yanıt elde edilmesine rağmen histolojik düzelme elde edilememiştir. 51 yaşında kadın hastanın da bacak lokalizasyonundaki lezyonlarına günde bir kez imikumod uygulanmış, dört ayda tam klinik ve histolojik yanıt elde edilmiştir. Her iki hastada tedaviye ek olarak, immünsüpresif ilaç dozları da azaltılmıştır (14). HIV ile ilişkili Kaposi sarkomunda günde bir kez imikumod %5 krem uygulamasıyla dört ayda tam remisyona sağlandığı, altı aylık takipte nüks olmadığı gözlenmiştir (15).

İmmün yeterli bireylerde imikumodun diğer lokal tedavilere oranla daha az ağrı, ülserasyon, sikatris riski ve hastanın kendi uygulayabileceği bir tedavi olması nedeniyle daha avantajlı olduğu bildirilmektedir. İmmünsüprese bireylerde ise imikumodun adjuvan tedavi olarak veya deriye sınırlı lezyonlarda monoterapi olarak tercih edilebileceği bildirilmektedir (13-15).

Meme Dışı Paget Hastalığı

Meme dışı Paget hastalığı nadir görülen bir intraepitelyal adenokarsinomadır. En sık tutulum yerleri; sırasıyla vulva, skrotum, perianal bölge ve aksilladır. Standart tedavisi cer-

rahi eksizyon olmakla birlikte %43'e varan oranlarda nüks izlenmektedir. Fotodinamik tedavi, radyoterapi, 5-florourasil, intralezyonel interferon α -2b, lazer ablasyon, topikal bleomisin ve topikal imikumod %5 diğer tedavi seçenekleridir (16-20).

59 yaşında kadın olgunun sağ labia major yerleşimli 1-2 cm çapındaki Paget hastalığı imikumod %5 kremle haftada üç kez 18 hafta süreyle tedavi edilmiş, tedavi süresince uygulama bölgesinde orta düzeyde inflamasyon dışında yan etki gözlenmemiştir. Tam düzelme sağlanan hastanın bir yıl süreyle takibinde nüks izlenmemiştir (16). 72 yaşında kadın olgunun vulva yerleşimli 8x5cm'lik plağına haftada 6 gün imikumod %5 krem uygulanmış, altı hafta sonra klinik düzelme elde edilmiş, ancak tedaviye 16 haftaya kadar devam edilmiştir. Sonrasında haftada bir idame tedavisi önerilen olguda 14 aylık takipte nüks izlenmemiştir (17).

Çok merkezli retrospektif bir çalışmada, vulva yerleşimli Paget hastalığı tanısıyla imikumod uygulanan, 20'si primer, biri ürotelyal karsinomaya sekonder 21 Paget olgusuna haftada iki-üç kez tedavi uygulanmış, ilk tedavi olarak imikumod kullanan altı hastanın beşinde (%83.3) tedavi yanıtı elde edilmiş, bu olguların üçünde tam klinik yanıt elde edilmiştir. Rekürren hastalık nedeniyle imikumod kullanan 15 olgunun ise 12'sinde (%80) klinik yanıt elde edilmiş, bu olguların 8'inde tam klinik yanıt elde edilmiştir. Tam yanıt elde edilen olgularda, ortalama tedavi süresi 18.7 hafta bulunmuştur (18). Elde edilen olumlu sonuçların yanı sıra skrotal yerleşimli Paget hastalığında haftada üç kez, dört ve altı ay süreyle imikumod %5 krem uygulanmış ve yanıt alınmamış iki olgu da bildirilmiştir (20).

İmikumod tedavisinin özellikle alta yatan bir malignitenin eşlik etmediği primer kütanöz formdaki meme dışı Paget hastalığında etkili ve güvenli olduğu bildirilmektedir. Ayrıca yaşlılarda ve cerrahinin riskli olduğu popülasyonda imikumod kullanımı avantajlıdır. Literatürde günde bir kez uygulamadan haftada üçe kadar değişen sıklıkta ve 6-36 hafta sürelerle tedavinin uygulandığı bildirilmiştir(16-20).

Bowen Hastalığı

Bowen hastalığı histolojik olarak epidermise sınırlı neoplastik dejenerasyonun görüldüğü, yavaş büyüyen, keskin sınırlı eritemli plaklarla karakterize bir hastalıktır. Tedavi edilmediğinde %3-8 oranında invaziv skuamöz hücreli karsinomaya dönüşmektedir. Klinik ve histolojik olarak Bowen hastalığına benzeyen, penis lokalizasyonunda parlak kırmızı renk plaklarla karakterize olan Queyrat eritroplazisinde ise skuamöz hücreli karsinomaya dönüşme riski daha yüksektir. Tedavi seçenekleri kriyoterapi, elektrokoagülasyon, lazer, eksizyon, fotodinamik tedavi, topikal 5-florourasil, topikal imikumoddur. İmikumodun Bowen hastalığındaki etki mekanizmasında antiproliferatif etkisi ve bazı Bowen

lezyonlarının ilişkili olduğu HPV (Human Papilloma Virus)'ye karşı antiviral etkinliğinin yer aldığı düşünülmektedir (21-25).

Peniste skuamöz hücreli karsinoma in situ bulunan beş olguluk seride olgulara 12-16 hafta süreyle iki günde bir topikal imikumod tedavisi uygulanmış, tüm hastalarda histolojik olarak da kanıtlanan tam remisyona sağlanmış (21). Anal bölge yerleşimli HPV-16 pozitif Bowen hastalığı olan bir olguda imikumod haftada üç kez 20 hafta süreyle uygulanmış, tedavi sonunda histopatolojik olarak da saptanan tam düzelme elde edilmiştir (22). 36 yaşında bir kadın olguda HPV tip 16 ile ilişkili olan genital bölge yerleşimli geniş Bowenoid papülozun üç ay süre ile günde bir kez imikumod %5 kremle tedavisi %90 oranında düzelme sağlanmıştır (23). Bir açık etiketli çalışmada bacak ve omuz yerleşimli Bowen hastalığı tanısı koyulan 15 hastaya 4-16 hafta süreyle günde bir kez imikumod tedavisi uygulanmış; 14 hastada (%93) histolojik olarak da gösterilen tam iyileşme elde edilmiştir (24).

İmikumod ile tedavi edilen penil intraepitelyal neoplazi (Bowen hastalığı, Queyrat eritroplazisi, bowenoid papüloz) olgularının derlendiği bir makalede haftada 1-7 kez, 11 gün-24 ay süreyle uygulanan imikumod, Queyrat eritroplazisi bulunan 32 olgudan 17'sinde (%53) tam yanıt, üçünde (%8) kısmi yanıt; Bowen hastalığı olan sekiz olgudan yedisinde (%88) tam yanıt; Bowenoid papüloz bulunan sekiz olgudan altısında (%75) tam yanıt, birinde (%13) kısmi yanıt sağlanmıştır. Sonuçta imikumod Bowen hastalığı ve Bowenoid papülozda etkili, Queyrat eritroplazisinde ise daha az etkili bulunmuştur (25).

Mikozis Fungoides

Derinin en sık görülen T hücreli lenfoması olan mikozis fungoidesin (MF) erken evrelerinde deriyi hedef alan tedaviler olan kortikosteroidler, nitrojen mustard, fototerapi ve radyoterapi kullanılmaktadır (26-27). İmikumodun MF'te kullanımı ile ilgili az sayıda olgu bildirisi ve olgu serisi dışında yeterli veri bulunmamaktadır (26-28). İmikumodun TH-2 klonal hücrelerini inhibe ettiği ve lokal interferon üretimini uyurarak erken evre MF'te etkili olduğu düşünülmektedir (26-27).

Bir olgu serisinde topikal kortikosteroid, PUVA, retinoid-PUVA tedavilerine direnç gösteren olgulardan evre 2B olan bir olguya sistemik interferon- α -2a ile kombine olarak, evre 1A olan üç olguya tek başına topikal imikumod %5 krem haftada üç kez 3-14 ay süreyle uygulanmış, olguların tamamında tam klinik yanıt, üç olguda aynı zamanda tam histolojik düzelme, bir olguda ise kısmi histolojik düzelme izlenmiştir. Evre 2B olan olguda iki yıl süreyle interferon- α -2a'nın tek başına kullanılıp tedaviye yanıt alınmaması to-

pikal imikumodun sistemik interferonla sinerjik bir etki oluşturduğunu düşündürmektedir (26).

Deeths ve ark.'nın yaptıkları pilot çalışmada evre 1A-2B MF tanısı olan altı olguya imikumod %5 krem haftada üç kez, dört ay süreyle uygulanmış, olguların yarısında klinik ve histolojik düzelme izlenmiştir (28). Gordon ve ark. ise folikülotrofik MF ve tümöral MF'li iki olguya imikumod uygulamış, folikülotrofik MF olgusunda daha yavaş olmak üzere iki olguda da klinik düzelme sağlanmıştır (27).

Primer Kutanöz CD30 Pozitif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma, derinin CD30 pozitif atipik T lenfositlerle karakterize T hücreli lenfomasıdır. Radyoterapi, cerrahi ve metotreksat gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır (29-30). Sistemik tutulumu olmayan iki olguda spontan remisyona olasılığı nedeniyle altı ay beklendikten sonra imikumod %5 krem haftada üç kez, altı hafta süreyle uygulandığında, 4x2 cm'lik ve 1cm'lik nodüler lezyonlar postinflamatuvar hiperpigmentasyon ile tam olarak iyileşmiş, 8 aylık takipte de nüks izlenmemiştir (29). Kozmetik açıdan cerrahinin tercih edilmediği, burun kenarında 1.5 cm'lik ülsere nodül izlenen bir olguda ilk 10 gün, günde bir kez, sonra iki günde bir uygulanan imikumod %5 krem tedavisiyle bir ay içerisinde lezyon tamamen kaybolmuş, 5 yıllık takipte nüks izlenmemiştir (30).

Keratoakantom

Hızlı büyüyen, iyi sınırlı, orta kısmı oyuk ve keratinöz materyalle dolu bir epitelyal tümördür. Proliferatif faz, olgunlaşma ve regresyon fazı şeklinde üç fazlı bir klinik döngü göstermektedir. Klasik keratoakantom haftalar veya aylar sonra spontan iyileşmesine rağmen histolojisi skuamöz hücreli karsinomaya benzer özellikler taşır (31). Soliter veya çok sayıda olabilir. Soliter keratoakantomda tedavide çeşitli yaklaşımları bulunmaktadır. Bekle-gör bu yaklaşımlardan biri olmakla birlikte çok nadir de olsa invaziv skuamöz hücreli karsinomaya dönüşme riski nedeniyle uygun olmayabilir. Cerrahi eksizyon altın standart tedavi olmakla birlikte intralezyonel metotreksat, 5-florourasil, bleomisin, interferon diğer tedavi seçenekleridir. Multipl keratoakantomda ise sistemik asitretin ve kemoterapötik ajanlar kullanılabilir (31).

İmikumodun keratoakantom tedavisinde etkinliğini destekleyen yayınlar vardır (32-34). Bir olgu serisinde yüz yerleşimli keratoakantom görülen iki olgu klinik düzelme gözlemlendikten bir hafta sonrasına kadar (her iki olguda da toplam 8 hafta) haftada 3 ve 5 kez imikumod %5 krem ile tedavi edilmiş, tedavi süresince eritem, erozyon ve kabuklanma dışında yan etki görülmeyen lezyonlar küçük atrofik

depigmente sikatrisle tamamen iyileşmiştir (32). Bir olguda vemurafenibe bağlı oluşan multipl keratoakantomlar imikimod %5 krem ile haftada üç uygulama ile dört haftada başarıyla tedavi edilmiş, klinik iyileşme dermatoskopi ile doğrulanmıştır (33). Dört olgu içeren bir seride ise imikimod %5 krem haftada 3-4 kez uygulanmış, ortalama 7.4 haftada tam remisyona izlenmiştir. İmikimodun indüklediği inflamasyon nedeniyle remisyona göz ardı edilebileceği, bu nedenle tedavi başlangıcından 5-8 hafta sonra yapılacak bir histopatolojik değerlendirmeyle tedavi süresinin gereksiz olarak uzamasının engellenebileceği de bildirilmiştir (34).

Keloid

Keloidler normal yara iyileşme sürecinde bir sapmadan kaynaklanan fibröz dokunun kontrolsüz proliferasyonu sonucu oluşur. İntralezyonel kortikosteroidler, kompresyon, oklüzyon örtüler, lazer, kriyoterapi gibi tedavi seçenekleri bulunmakla birlikte tedaviye yanıt oranı düşüktür. Cerrahi eksizyon %45-100 oranında nüksle sonuçlanmaktadır. Cerrahi tedaviye adjuvan olarak kullanılan imikimod %5 krem tedavisinin nüks oranını azaltabileceği bildirilmiştir (35). Kaufman ve Berman'ın 12 hasta ile yapılan çalışmalarında cerrahi eksizyonun hemen ardından imikimod %5 krem uygulanmış, tedaviye sekiz hafta devam edilmiştir. 24. haftada 11 keloid lezyonundan hiçbirinde nüks gözlenmemiştir (35). Berman ve ark.'nın yaptıkları bir prospektif plasebo kontrollü çalışmada 20 keloid lezyonuna tıraşlama yapıldıktan sonra ilk iki hafta imikimod %5 krem günde bir kez, daha sonra haftada üç kez oklüzyon yapılarak uygulanmış, altı ay sonunda yapılan değerlendirmede keloid nüks oranı plasebo grubunda %75 bulunurken, imikimod uygulanan grupta %37.5 bulunmuştur (36).

İnfanıl Hemanjiyom

İnfanıl hemanjiyom vasküler endotelin benign bir tümörü olup bebeklik döneminde en yaygın olarak görülen tümördür. Hemanjiyomlar karakteristik olarak doğum sonrası 8-12 aylık sürelik proliferasyon fazında büyüme gösterirken, sonraki 1-5 yılda regresyon fazına girerler (37-39). Topikal ve sistemik kortikosteroidler, vinkristin, siklofosfamid, subkutan interferon- α -2a, kriyoterapi, neodymium: yttrium-aluminum-garnet lazer, embolizasyon, ameliyat ve radyoterapi tedavi seçenekleri arasındadır. İmikimodun anti-anjiyogenik etkisiyle hemanjiyom tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir. İmikimodun indüklediği matriks metalloproteinazın anti-anjiyogenik faktör doku inhibitörü, vasküler büyümeyi inhibe etmekte ve hemanjiyomlardaki apoptozu tetiklemektedir. Artmış apoptoz hemanjiyomdaki regresyonu sağlamaktadır (37-39).

Retrospektif bir çalışmada infanıl hemanjiyomu olan ortalama 18 haftalık 18 çocuk hastanın toplam 22 hemanjiyomu imikimod %5 krem ile tedavi edilmiş, çalışmada imikimod 10 hastaya haftada üç kez, 8 hastaya haftada beş kez ortalama 17 hafta süreyle uygulanmıştır. Hastaların çoğunda uygulanan tedavi hemanjiyomun 4-48. haftasına yani proliferatif fazına denk gelmiştir. Çalışmanın sonucuna göre tedaviye en iyi cevap veren hemanjiyomlar yüzeysel yerleşimli olanlardır, hem yüzeysel hem derin komponenti bulunan hemanjiyomların yüzeysel komponentleri tedaviye cevap verirken derin yerleşimli hemanjiyomlarda değişiklik gözlenmemiştir (37). Ülsere infanıl hemanjiyomu olan beş aylık bir bebekte topikal kortikosteroid tedavisine yanıt alınmamış, sistemik steroid (2.5 mg prednizon) verilen hastanın tedavisine ek olarak topikal imikimod da eklenmiş, 12 haftalık imikimod tedavisiyle ülserasyon tamamen gerilemiş ve tedavi sonlandırılmıştır. İki yıllık takipte yalnızca küçük bir rezidüel plak kalmıştır (38). Bir çalışmada yüzeysel infanıl hemanjiyomu olan 10 hastaya imikimod %5 krem oklüzyon şeklinde haftada 5 gün uygulanmış, 5-16 hafta sonunda tedaviyi tamamlayan 9 hastanın dördünde tam iyileşme, üçünde tama yakın iyileşme izlenmiştir (39).

İmikimod ile artmış immün yanıtın klinik göstergesi olarak eritem, ödem, krutlanma gibi inflamasyon artışına işaret eden yan etkiler görülebilmektedir. Hemanjiyomların spontan involüsyona uğrayabildikleri de göz önünde bulundurulurken imikimodun hemanjiyomdaki etkinliğinden bahsedebilmek için kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (37).

Piyojenik Granülom

Lobüler kapiller hemanjiyom olarak da bilinen piyojenik granülom, deri ve müköz membranların benign bir vasküler neoplazisidir. Cerrahi eksizyon, tıraşlama ve elektrokoter, kriyoterapi, karbondioksit ve pulse boya lazer tedavi seçenekleri arasındadır (40-42).

İki kez koterize edilen ancak nüks gelişen periungual piyojenik granülomu bulunan bir olguda imikimod krem %5 haftada iki kez uygulamayla 14 haftada sikatris kalmaksızın tam düzelme gözlenmiştir (40). Gencoğlan ve arkadaşları piyojenik granülom bulunan iki çocuk hastanın lezyonlarının günde iki kez, haftada beş kez imikimod %5 krem uygulamasıyla 1-2 hafta içinde tamamen gerilediğini 5-7 aylık takipte nüks izlenmediğini bildirmişlerdir (41). Piyojenik granülomu bulunan ortalama yaşı 2.5 olan 10 çocuk hastanın dahil olduğu bir olgu serisinde imikimod %5 krem tedavisi günde iki kez, haftada üç kez uygulanmış; dokuzunda tedavi etkili olurken birinde tedavi başarısız olmuştur. Tedavinin etkili olduğu olgularda ortalama 9.6 aylık takip süresince nüks görülmemiştir. Tedavinin çocuk hastalarda sistemik yan etki olmaksızın iyi tolere edildiği ve güvenli olduğu bildirilmiştir (42).

Molluskum Kontagiyosum

Molluskum kontagiyosum, Poxvirusun neden olduğu umblike papül ve nodüllerle karakterize bir hastalıktır. Küretaj, kriyoterapi, topikal trikloroasetik asit, podofilotoksin, kan-taridin, potasyum hidroksit, imikumod gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır (43-45). Topikal imikumod tedavisinin molluskum kontagiyosumda viral sigillerde olduğu gibi ilacın hücrel immüniteyi indüklemesi ve antiviral sitokinlerin salınımını sağlamasıyla etki gösterdiği bilinmektedir (43-45).

Bir açık etiketli çalışmada molluskum kontagiyozum tanısı olan 15 çocuğa haftada üç kez, 16 hafta süreyle imikumod %5 krem tedavisi uygulanmış, tedaviyi tamamlayan iki (%15) çocukta tam remisyona, yedi (%54) çocukta kısmi yanıt gözlenmiştir (43). Bir çalışmada molluskum kontagiyozum tedavisinde %10 potasyum hidroksit tedavisi imikumod %5 krem ile karşılaştırılmış; 12 hafta sonunda imikumod tedavisi alan 18 hastanın 8'inde (%44); potasyum hidroksit tedavisi alan 19 hastanın 8'inde (%42.1) lezyonların tam düzeldiği gözlenmiştir. Çalışmada potasyum hidroksit %10 solüsyon ve imikumod %5 kremin etkinliğinin aynı olduğu, potasyum hidroksitin daha hızlı etki sağladığı ancak daha fazla lokal irritasyon yaptığı, imikumodun daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir (44). Randomize kontrollü bir çalışmada 74 çocuk hastada haftada bir kez uygulanan kriyoterapi ve haftada beş kez uygulanan imikumod %5 krem tedavilerinin etkinliği karşılaştırılmış, imikumodun kriyoterapiye göre daha yavaş etki ettiği, ancak 12 haftalık süre sonunda etkinliklerinin benzer olduğu, daha iyi kozmetik sonuçlar elde edilmesi ve ağrısız olması nedeniyle çocuklarda molluskum kontagiyozumda kriyoterapiye göre avantajlı olabileceği bildirilmiştir (45). Uygulama bölgesinde inflamatuvar eritem en sık görülen yan etkidir. Ancak inflamasyonun şiddetli olduğu durumda, lezyonların da daha hızlı düzeldiği bildirilmiştir (43,44).

Anogenital Bölge Dışı Sigiller

Sigiller HPV'nin neden olduğu kütanöz tümörlerdir. İmikumodun anogenital sigillere kıyasla vulgar, periungual ve plantar sigillerde etkili olduğuna dair kanıtlar daha az sayıdadır (46-49). Bir çalışmada günde iki kez imikumod %5 krem uygulamasıyla ortalama 5.8 ayda tedaviye dirençli genital bölge yerleşimli olmayan sigillerde 18 hastadan 16'sında tam düzelme görülmüştür (46). Prospektif bir çalışmada ise immünsüprese bireylerdeki tedaviye dirençli el ve/veya ayak sigillerine imikumod %5 krem tedavisi ilk 8 hafta haftada üç kez, sonraki 8 hafta günde bir kez ve son 8 hafta günde bir kez (oklüzyon yapılarak) uygulanmış; 14 hastadan beşinde (%36) tedaviye yanıt gözlenmiştir (47). Bir çalışmada plan verrukası bulunan 15 hastaya günde bir kez imikumod %5 krem uygulanmış, hastaların %40'ında

12 hafta sonunda tam iyileşme izlenmiştir (48). Ahn ve ark.'nın bir derlemesinde imikumodun genital bölge dışı sigillerde tam yanıt oranının %27-89 arasında değişiklik gösterdiği, immünsüprese hastalarda ise klinik yanıt oranının %33-50 arasında değiştiği ancak bu hastalarda tam düzelme gözlenmediği belirlenmiştir. Genital sigillerden farklı olarak diğer sigillerde bulunan keratinize yüzey nedeniyle imikumodun daha az etkili olduğu, bu nedenle bu bariyeri aşmasına yardımcı olabilecek fiziksel destruksiyon, kriyoterapi, keratolitikler ile kombinasyon ya da oklüzyon şeklinde uygulamanın etkinliği artırabileceği iddia edilmiştir (49). Çalışmaların az sayıda hasta ile yapılması ve kontrollü olmaması nedeniyle imikumodun genital bölge dışı sigillerde kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır.

Kütanöz Layşmanyazis

Kütanöz leishmaniasis Leishmania türü protozoon türü parazitlerin oluşturduğu atrofik sikatrile iyileşen bir hastalık tablosudur. Tedavide en fazla tercih edilen ilaçlar pentavalent antimon bileşikleridir. Dirençli olgularda amfoterisin B de kullanılabilir (50-52). Hastalığın kütanöz formunda imikumod tedavisinin hem antimon bileşikleriyle kombine olarak, hem de tek başına kullanıldığı bildirilmiştir (50-52). Literatürde kütanöz leishmaniasiste imikumodun tek başına ya da meglumin antimonat ile kombinasyonun etkili olduğuna dair küçük çalışmalar bulunmasına rağmen (50,51), etkili olmadığını gösteren olgular ve çalışmalar da bulunmaktadır (52).

Herpes Simplex Virüs İnfeksiyonu

Herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonu sık görülen, eritemli zeminde grube veziküllerle karakterizedir, immün yetersiz bireylerde ise hipertrofik veya verrüköz plaklar şeklinde atipik prezentasyonlar görülebilir. HSV enfeksiyonunun bu atipik formları standart tedavilere genellikle dirençlidir. Topikal imikumod özellikle atipik formlarda ek yarar sağlamaktadır (53,54). HIV'li bir olguda valasiklovir tedavisine dirençli genital herpes enfeksiyonuna bağlı oluşan ülserovejetatif plak haftada üç kez iki ay süreyle imikumod %5 krem ile başarıyla tedavi edilmiştir (53). Bir retrospektif çalışmada genital herpesli hastalar araştırılmış, toplam 294 hastanın 14'ünde (%4.8) tümünün HIV'le birliktelik gösterdiği saptanan hipertrofik lezyonlar gözlenmiştir. Asiklovir tedavisine dirençli altı olguda topikal imikumod ile tam remisyona sağlanmıştır (54).

Kromblastomikoz

Kromblastomikoz, etkeni Fonsecaea pedrosoi olan, bazı tropikal bölgelerde endemik olarak görülebilen bir subkutan mikozdur. Tedavide sistemik antifungaller, cerrahi ek-

sizyon ve fiziksel tedaviler uygulanmakta ancak düşük tedavi yanıt oranlarına ek olarak sık nüks görülmektedir. Kromblastomikozlu dört olgulu bir seride, imikumod tedavisinin sistemik antifungallerle kombinasyonunun tedavi yanıtını arttırabileceği, sistemik antifungale dirençli olgularda da tek başına belirgin klinik düzelme elde edildiği bildirilmiştir (55).

Porokeratoz

Porokeratozlar keratinositlerin farklılaşma veya çoğalma süreçlerindeki bozukluklar ile karakterize hastalıklardır. Tedavide topikal 5-florourasil, kalsipotriol, kriyoterapi, dermabrazyon, lazer, sistemik isotretinoin ve asitretin kullanılmaktadır. İmikumod tedavisinin porokeratozda etkili olduğuna dair sınırlı sayıda olgu bildirimleri bulunmaktadır (56-58). Kemik iliği transplantasyonu sonrası porokeratoz gelişen iki hastaya haftada 3-5 kez imikumod %5 krem oklüzyon yapılmaksızın tedavisi uygulanmış, hastalardan birinde altı hafta sonra iyileşme izlenirken diğerinde tedaviye yanıt alınamamıştır (56). Montes-De-Oca-Sanchez ve ark. imikumod %5 kremin aksiller bölge yerleşimli porokeratozis Mibelli olgusunda haftada üç kez, altı hafta süreyle başarıyla uygulandığını bildirmiştir (57). Ahn ve ark. ise altı yaşında lineer porokeratoz görülen olguda dört hafta süreyle, haftada beş gün oklüzyon şeklinde imikumod uygulamasının postinflamatuar hipopigmentasyon ile iyileşme sağladığını bildirmiştir (58). Dissemine süperfisiyel aktinik porokeratozlu bir olguda ise haftada beş kez imikumod %5 krem uygulanmış, dört hafta sonra yoğun inflamasyon görülen hastanın tedavisi kesilmiş, dört hafta tedavisiz bırakıldıktan sonra lezyonların hafif yüzeysel sikatris ile tamamen iyileştiği gözlenmiştir (59).

Diskoid Lupus Eritematozus

Diskoid lupus eritematozus kronik kütanöz lupus eritematozusun en sık görülen formudur. Tedavide güneş koruyucular, topikal ve/veya sistemik kortikosteroidler, hidroksiklorokin, klorokin, kinakrin gibi antimalaryaller, retinoidler, dapson kullanılabilir (60). Sistemik tutulum saptanmayan ve topikal steroid tedavisine yanıt vermeyen bir generalize diskoid lupus eritematozus olgusunda imikumod %5 kremin haftada üç kez uygulanması ile lezyonlar tamamen gerilemiş, bir yıllık takipte nüks saptanmamıştır (60). İmikumod %5 kremin diskoid lupus eritematozusta etkisini destekleyen az sayıda olgu bildirimleri de bulunmaktadır (60-62).

Liken Planus

Liken planus nedeni bilinmeyen mukokütanöz inflamatuvar bir hastalıktır. Topikal ve sistemik kortikosteroidler, retino-

idler, siklosporin ve fototerapi gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Dudakta izole liken planus görülen dört olgu günde iki kez, haftada beş kez iki hafta sürede imikumod %5 krem ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş, tedavi sonunda tam klinik ve histolojik düzelme elde edilmiştir. Olguların üçünde takipte 5, 10, 18. aylarda nüks izlenmemiştir (63).

Morfea

Morfea, deri ve deri altı dokuda fibrozis ile karakterli, patogenezi bilinmeyen lokalize skleroderma formudur. Plak tipi morfeada topikal kortikosteroidler, kalsipotriol, takrolimus gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır (64-66). Morfeada topikal imikumodun ise pro-fibrotik sitokinler olan TGF- β (transforming growth factor beta) ve PDGF (platelet derived growth factor) düzeylerini azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir (64-66). Topikal imikumod ile tedavi edilen iki olguda 16 haftalık tedavi sonunda (haftada 5 kez) klinik olarak deri sertliğinde azalmanın yanı sıra dermatoskopik olarak fibrozis ve damarlanmada düzelme görülmüştür (64). Dytoc ve ark. 12 plak tipi morfealı erişkin hastada imikumod %5 kremin haftada 3-5 kez altı ay süreyle uygulanmasıyla olguların dördünde klinik ve patolojik düzelme, ikisinde klinik ve dermatoskopik düzelme gözlemlenmiştir (65). Prospektif bir çalışmada plak tipi morfea görülen dokuz çocuk hastaya haftada 3 (ilk dört hafta) -5 (4-36. haftalar) kez imikumod %5 krem tedavisi uygulanmış, olguların tümünde dermis kalınlığında azalma tespit edilmiştir (66). Dytoc ve ark.'nın yaptıkları çok merkezli prospektif, plasebo kontrollü çalışmada topikal imikumodun plak tipi morfeada etkinliği 25 olguda araştırılmış, imikumod plaseboya kıyasla hem klinik hem histolojik olarak daha belirgin iyileşme sağlamıştır (67).

Literatürde psödolenfoma (68), rekürren vulvovajinal kandidiazis (69), eozinofilili anjiyolenfoid hiperplazi (70), alopesi areata (71), kronik radyodermatit (72), verrusiform ksantoma (73), lenfanjiyoma sirkumskriptum (74), elastosis perforans serpinginosa (75), meme kanserinin deri metastazı (76), Merkel hücreli karsinoma (77), orf (78), tinea pedis (79), aktinik keilit (80) gibi hastalıklarda topikal imikumodun etkili olduğuna 1-3 vakalık olgu bildirimleri de bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Eedy DJ. Imiquimod: a potential role in dermatology?. Br J Dermatol 2002; 147: 1-6.
2. Ganjian S, Ourian AJ, Shamtoob G, Wu JJ, Murase JE. Off label indications for imiquimod. Dermatol Online J 2009; 15: 4.

3. Hanna E, Abadi R, Abbas O. Imiquimod in dermatology: an overview. *Int J Dermatol* 2016; 55: 831-844.
4. Schön MP, Schön M. Imiquimod: mode of action. *Br J Dermatol* 2007; 157: 8-13.
5. Görpeliöglü C, Erdal E. Dermatoloji'de İmiquimod'un yeri. *T Klin Dermatoloji* 2004; 14: 172-176.
6. Oskay T, Kömürçü Ş. Deri tümörleri ve imikimod tedavisi. *UHOD* 2006; 3: 155-164
7. Powell AM, Robson AM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Imiquimod and lentigo maligna: a search for prognostic features in a clinicopathological study with long-term follow-up. *Br J Dermatol* 2009; 160: 994-998.
8. Mora AN, Karia PS, Nguyen BM. A quantitative systematic review of the efficacy of imiquimod monotherapy for lentigo maligna and an analysis of factors that affect tumor clearance. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 205-212.
9. Ahmed I, Berth-Jones J. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. *Br J Dermatol* 2000; 143: 843-845.
10. Fisher GH, Lang PG. Treatment of melanoma in situ on sun-damaged skin with topical 5% imiquimod cream complicated by the development of invasive disease. *Arch Dermatol* 2003; 139: 945-947.
11. Gautschi M, Oberholzer PA, Baumgartner M, ve ark. Prognostic markers in lentigo maligna patients treated with imiquimod cream: A long-term follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 81-87.
12. Hyde MA, Hadley ML, Tristani-Firouzi P, Goldgar D, Bowen GM. A randomized trial of the off-label use of imiquimod, 5%, cream with vs without tazarotene, 0. 1%, gel for the treatment of lentigo maligna, followed by conservative staged excisions. *Arch Dermatol* 2012; 148: 592-596.
13. Célestin Schartz NE, Chevret S, Paz C, ve ark. Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 585-591.
14. Prinz Vavricka BM, Hofbauer GF, Dummer R, French LE, Kempf W. Topical treatment of cutaneous Kaposi sarcoma with imiquimod 5% in renal-transplant recipients: a clinicopathological observation. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 620-625.
15. Rosen T. Limited extent AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma responsive to imiquimod 5% cream. *Int J Dermatol* 2006; 45: 854-856.
16. Feldmeyer L, Kerl K, Kamarashev J, de Viragh P, French LE. Treatment of vulvar Paget disease with topical imiquimod: a case report and review of the literature. *J Dermatol Case Rep* 2011; 5: 42-46.
17. Hiraldo-Gamero A, Gómez-Moyano E, Segura-Palacios JM, Sánchez-Fajardo F, Sanz-Trelles A. Extramammary Paget disease treated with 5% imiquimod cream. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102: 554-556.
18. Luyten A, Sörgel P, Clad A, ve ark. Treatment of extramammary Paget disease of the vulva with imiquimod: a retrospective, multicenter study by the German Colposcopy Network. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 644-650.
19. Frances L, Pascual JC, Leiva-Salinas M, Betlloch I. Extramammary Paget disease successfully treated with topical imiquimod 5% and tazarotene. *Dermatol Ther* 2014; 27: 19-20.
20. Jim On SC, Izumi AK. Extramammary Paget disease: failure to respond to topical imiquimod 5%. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 656-657.
21. Arlette JP. Treatment of Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat. *Br J Dermatol* 2003; 149: 43-47.
22. Gutzmer R, Kaspari M, Vogelbruch M, ve ark. Successful treatment of anogenital Bowen's disease with the immunomodulator imiquimod, and monitoring of therapy by DNA image cytometry. *Br J Dermatol* 2002; 147: 160-165.
23. Ricart JM, Cordoba J, Hernandez M, Esplugues I. Extensive genital bowenoid papulosis responding to imiquimod. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 113-115.
24. McKenzie-Wood A, Kossard S, De Launey J, Wilkinson B, Owens ML. İmiquimod %5 cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 462-470.
25. Deen K, Burdon-Jones D. Imiquimod in the treatment of penile intraepithelial neoplasia: An update. *Australas J Dermatol* 2017; 58: 86-92.
26. Martínez-González MC, Vereá-Hernando MM, Yebra-Pimentel MT, ve ark. Imiquimod in mycosis fungoides. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 148-152.
27. Gordon MC, Sluzevich JC, Jambusaria-Pahlajani A. Clearance of folliculotropic and tumor mycosis fungoides with topical 5% imiquimod. *JAAD Case Rep* 2015; 1: 348-350.
28. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 275-280.
29. Didona B, Benucci R, Amerio P, Canzona F, Rienzo O, Cavalieri R. Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoma responsive to topical imiquimod (Aldara). *Br J Dermatol* 2004; 150: 1198-1201.
30. Calista D, Riccioni L, Bagli L, Valenzano F. Long-term remission of primary cutaneous neutrophil-rich CD30+ anaplastic large cell lymphoma treated with topical imiquimod. A case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 ; 30: 899-901.
31. Kwiek B, Schwartz RA. Keratoacanthoma (KA): An update and review. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 1220-1233.
32. Di Lernia V, Ricci C, Albertini G. Spontaneous regression of keratoacanthoma can be promoted by topical treatment with imiquimod cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 626-629.

33. Rhee do Y, Won KH, Lee YJ, Won CH, Chang SE, Lee MW. Successful treatment of multiple vemurafenib-induced keratoacanthomas by topical application of imiquimod cream: Confirmation of clinical clearance by dermoscopy. *J Dermatolog Treat* 2016; 27: 448-449.
34. Jeon HC, Choi M, Paik SH, Ahn CH, Park HS, Cho KH. Treatment of keratoacanthoma with 5% imiquimod cream and review of the previous report. *Ann Dermatol* 2011; 23: 357-359.
35. Berman B, Villa A. Imiquimod 5% cream for keloid management. *Dermatol Surg* 2003; 29: 1050-1051.
36. Berman B, Harrison-Balestra C, Perez OA, ve ark. Treatment of keloid scars post-shave excision with imiquimod 5% cream: A prospective, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 455-458.
37. Ho NT, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 63-68.
38. Mascarenhas R, Guiote V, Agro J, Henrique M. Ulcerated infantile hemangioma treated with imiquimod. *Dermatol Online J* 2011; 17: 13.
39. Welsh O, Olazarán Z, Gómez M, Salas J, Berman B. Treatment of infantile hemangiomas with short-term application of imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 639-642.
40. Goldenberg G, Krowchuk DP, Jorizzo JL. Successful treatment of a therapy-resistant pyogenic granuloma with topical imiquimod 5% cream. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 121-123.
41. Gencoglan G, Inanir I, Gündüz K. Pyogenic granuloma in two children successfully treated with imiquimod 5% cream. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 366-368.
42. Tritton SM, Smith S, Wong LC, Zagarella S, Fischer G. Pyogenic granuloma in ten children treated with topical imiquimod. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 269-272.
43. Bayerl C, Feller G, Goerdts S. Experience in treating molluscum contagiosum in children with imiquimod 5% cream. *Br J Dermatol* 2003; 149: 25-29.
44. Metkar A, Pande S, Khopkar U. An open, nonrandomized, comparative study of imiquimod 5% cream versus 10% potassium hydroxide solution in the treatment of molluscum contagiosum. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 614-618.
45. Al-Mutairi N, Al-Doukhi A, Al-Farag S, Al-Haddad A. Comparative study on the efficacy, safety, and acceptability of imiquimod 5% cream versus cryotherapy for molluscum contagiosum in children. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 388-394.
46. Grussendorf-Conen EI, Jacobs S. Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant warts in children. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 263-266.
47. Harwood CA, Perrett CM, Brown VL, Leigh IM, McGregor JM, Proby CM. Imiquimod cream 5% for recalcitrant cutaneous warts in immunosuppressed individuals. *Br J Dermatol* 2005; 152: 122-129.
48. Kim MB, Ko HC, Jang HS, Oh CK, Kwon KS. Treatment of flat warts with 5% imiquimod cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1349-1350.
49. Ahn CS, Huang WW. Imiquimod in the treatment of cutaneous warts: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15: 387-399.
50. Hervás JA, Martín-Santiago A, Hervás D, ve ark. Old world *Leishmania infantum* cutaneous leishmaniasis unresponsive to liposomal amphotericin B treated with topical imiquimod. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 97-100.
51. Arevalo I, Ward B, Miller R, ve ark. Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1847-1851.
52. Firooz A, Khamesipour A, Ghoorchi MH, ve ark. Imiquimod in combination with meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis: a randomized assessor-blind controlled trial. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1575-1579.
53. Hirokawa D, Woldow A, Lee SN, Samie F. Treatment of recalcitrant herpes simplex virus with topical imiquimod. *Cutis* 2011; 88: 276-277.
54. Leeyaphan C, Surawan TM, Chirachanakul P, ve ark. Clinical characteristics of hypertrophic herpes simplex genitalis and treatment outcomes of imiquimod: a retrospective observational study. *Int J Infect Dis* 2015; 33: 165-170.
55. de Sousa Mda G, Belda W Jr, Spina R, ve ark. Topical application of imiquimod as a treatment for chromoblastomycosis. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1734-1737.
56. Gracia-Cazaña T, Vera-Álvarez J, García-Patos V, Gilaberte Y. Imiquimod and Photodynamic Therapy Are Useful in the Treatment of Porokeratosis in Children with Bone Marrow Transplantation. *Pediatr Dermatol* 2015; 32: e291-293.
57. Montes-De-Oca-Sánchez G, Tirado-Sánchez A, García-Ramírez V. Porokeratosis of Mibelli of the axillae: treatment with topical imiquimod. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 319-320.
58. Ahn SJ, Lee HJ, Chang SE, ve ark. Case of linear porokeratosis: successful treatment with topical 5% imiquimod cream. *J Dermatol* 2007; 34: 146-147.
59. Arun B, Pearson J, Chalmers R. Disseminated superficial actinic porokeratosis treated effectively with topical imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 509-511.
60. Turan E, Sinem Bagci I, Turgut Erdemir A, Salih Gurel M. Successful treatment of generalized discoid lupus erythematosus with imiquimod cream 5%: a case report and review of the literature. *Acta Dermatovenerol Croat* 2014; 22: 150-159.
61. Gerdson R, Wenzel J, Uerlich M, Bieber T, Petrow W. Successful treatment of chronic discoid lupus erythematosus of the scalp with imiquimod. *Dermatology* 2002; 205: 416-418.
62. Gül U, Gönül M, Cakmak SK, Kiliç A, Demiriz M. A case of generalized discoid lupus erythematosus: successful treatment with imiquimod cream 5%. *Adv Ther* 2006; 23: 787-792.

63. Gencoglan G, İnanir İ, Sahin O, Gunduz K. Imiquimod 5% cream for isolated lichen planus of the lip. *J Dermatolog Treat* 2011; 22: 55-59.
64. Campione E, Paternò EJ, Diluvio L, Orlandi A, Bianchi L, Chimenti S. Localized morphea treated with imiquimod 5% and dermoscopic assessment of effectiveness. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 10-13.
65. Dytoc M, Ting PT, Man J, Sawyer D, Fiorillo L. First case series on the use of imiquimod for morphea. *Br J Dermatol* 2005; 153: 815-820.
66. Pope E, Doria AS, Theriault M, Mohanta A, Laxer RM. Topical imiquimod 5% cream for pediatric plaque morphea: a prospective, multiple-baseline, open-label pilot study. *Dermatology* 2011; 223: 363-369.
67. Dytoc M, Wat H, Cheung-Lee M, Sawyer D, Ackerman T, Fiorillo L. Evaluation of the efficacy and safety of topical imiquimod 5% for plaque-type morphea: a multicenter, prospective, vehicle-controlled trial. *J Cutan Med Surg* 2015; 19: 132-139.
68. Baumgartner-Nielsen J, Lorentzen H. Imiquimod 5%: a successful treatment for pseudolymphoma. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 469.
69. Kofler L, Nagele U, Kofler H. Recurrent vulvovaginal candidiasis: successful suppression with imiquimod. *J Dermatol* 2013; 40: 851.
70. Isohisa T, Masuda K, Nakai N, Takenaka H, Katoh N. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia treated successfully with imiquimod. *Int J Dermatol* 2014; 53: e43-44.
71. Wasylyszyn T, Borowska K. Possible advantage of imiquimod and diphenylcyclopropenone combined treatment versus diphenylcyclopropenone alone: An observational study of nonresponder patients with alopecia areata. *Australas J Dermatol* 2017; 58: 219-223.
72. López V, Alonso V, Jordá E. Efficacy of topical imiquimod 5% in a patient with chronic radiodermatitis on the hands. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 441-442.
73. Guo Y, Dang Y, Toyohara JP, Geng S. Successful treatment of verruciform xanthoma with imiquimod. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: e184-186.
74. Wang JY, Liu LF, Mao XH. Treatment of lymphangioma circumscriptum with topical imiquimod 5% cream. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1566-1569.
75. Kelly SC, Purcell SM. Imiquimod therapy for elastosis perforans serpiginosa. *Arch Dermatol* 2006; 142: 829-830.
76. Henriques L, Palumbo M, Guay MP. ve ark. Imiquimod in the treatment of breast cancer skin metastasis. *J Clin Oncol* 2014; 32: e22-25.
77. Scott DR. Apparent response of cutaneous Merkel cell tumor to topical imiquimod. *Cutis* 2006 ; 77: 109-110.
78. Lederman ER, Green GM, DeGroot HE. ve ark. Progressive ORF virus infection in a patient with lymphoma: successful treatment using imiquimod. *Clin Infect Dis* 2007; 44: e100-103.
79. Stashower ME. Resolution of tinea pedis with imiquimod cream 5% in a patient with nodular basal cell carcinoma. *Cutis* 2006; 78: 66-69.
80. Tzika E, Masouyé I, Mühlstädt M, Laffitte E. Ingenol Mebutate for Recalcitrant Chronic Actinic Cheilitis. *Dermatology* 2016; 232: 1-3.