

Bazal Hücreli Karsinomun İntralezyoner İnterferon Alfa-2a, 2b ve Kombinasyonları ile Tedavisi

TREATMENT OF BASAL CELL CARCINOMA WITH INTRALESIONAL INTERFERON ALFA-2A, 2B AND COMBINATION OF ALFA-2A AND 2B

Halis Bülent TAŞTAN*, Erol KOÇ**, Ahmet AKAR***, Ali Rıza GÜR****

* Doç.Dr., GATA Dermatoloji AD,

** Uz.Dr., GATA Dermatoloji AD,

*** Yrd.Doç.Dr., GATA Dermatoloji AD,

**** Prof.Dr., GATA Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Bu açık, rasgele ve karşılaştırmalı çalışmada, bazal hücreli karsinomlu 30 olguda interferon alfa-2a, 2b ve her ikisinin kombinasyonunun etkinliği araştırılmıştır.

Bazal hücreli karsinomlu olgular üç eşit gruba bölündü. Grup 1, 2 ve 3'e sırasıyla interferon alfa-2a, 2b ve 2a ile 2b'nin kombinasyonu her enjeksiyonda 1.5 milyon ünite dozunda olacak şekilde intralezyoner olarak uygulandı. Enjeksiyonlar gün aşırı olarak birbirini takip eden üç hafta süreyle kümülatif doz 15 milyon ünite olacak şekilde yapıldı. İnterferon alfa 2a ile 2b'nin kombinasyonunun uygulandığı üçüncü gruba beş enjeksiyon alfa-2a ve beş enjeksiyon alfa-2b yapıldı.

Grup 1'de 10 olgunun ikisinde (%80) tam iyileşme, ikisinde (%20) kısmi iyileşme; grup 2'de 10 olgunun dokuzunda (%90) tam iyileşme, birinde (%10) kısmi iyileşme; grup 3'de 10 olgunun sekizinde (%80) tam iyileşme, ikisinde (%20) kısmi iyileşme elde edildi. Gruplar arasında etkinlik yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Tedavi sonrası 6-18 ay süresince klinik ve sitolojik olarak rekürrens gözlenmedi. Kısmi iyileşme gösteren beş olgunun üçü cerrahi, ikisi kriyocerrahi ile tam olarak tedavi edildi.

Lokal ve sistemik yan etkiler, birinci grupta %37, ikinci grupta %27, üçüncü grupta %36 olarak gözlemlendi. Ancak bu yan etkiler tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar şiddetli değildi. Tedavi süresince ve sonrasında yapılan rutin laboratuvar testlerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Sonuç olarak interferon alfa-2a veya 2b'nin bazal hücreli karsinom tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu, ancak her iki interferon tipinin kombinasyonunun tedavinin etkinliğini ve yan etki potansiyelini değiştirmediği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Bazal hücreli karsinom, İnterferon

T Klin Dermatoloji 2000, 10:16-22

Geliş Tarihi: 09.02.1999

Yazışma Adresi: Dr.Halis Bülent TAŞTAN
GATA Dermatoloji AD, ANKARA

Summary

In this open, randomized and comparative study, the effectiveness of the interferon alpha-2a, 2b, and combination of both drugs were studied in 30 patients with basal cell carcinoma.

Patients with basal cell carcinoma were divided into three equal groups. Interferon alpha 2a, 2b, and combination of these two agents were given intralesionally, 1.5 million IU per injection, in groups 1, 2, and 3, respectively. Injections were given every other day, for three consecutive weeks, for a cumulative dose of 15 million IU. The combination of interferon alpha-2a and 2b were injected alternately in group 3 and five injections of alfa-2a and five injections of alfa-2b was administered.

Eight of 10 patients (80%) had complete regression and two (20%) had partial regression in group 1; nine of 10 patients (90%) had complete regression and one (10%) had partial regression in group 2; eight of 10 patients (80%) had complete regression and two (20%) had partial regression in group 3. No significant statistical differences was found among the groups in the aspect of effectiveness ($p > 0.05$). No recurrences were observed clinically and cytologically after the end of the study for 6 to 18 months. Three of five patients who showed partial regression were treated completely with surgery and two patients with cryosurgery.

Local and systemic side effects were observed in 37% of group 1, 27% of group 2, and 36% of group 3. However, these side effects were not severe enough to stop the treatment. No statistically significant differences in routine laboratory work-up were detected during the treatment course and the follow-up.

As a result, we conclude that interferon alpha-2a or 2b was effective and reliable in the treatment of basal cell carcinoma, but combination of these agents could not change the efficacy of treatment and side effect potential.

Key Words: Basal cell carcinoma, Interferon

T Klin J Dermatol 2000, 10:16-22

Derinin en sık görülen malign tümörü olan bazal hücreli karsinom (BHK), orta ve ileri yaştaki açık tenli bireylerde özellikle yüz olmak üzere

güneşe maruz kalan bölgelerde oluşan ve metastazı çok nadir olan bir deri tümörüdür. Erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazla görülür (1-5). Ozon tabakasındaki incelmeler ve bilinçsiz şekilde güneşlenme ultraviyoleye maruziyeti artırarak bu tümörü daha önemli bir konuma getirmektedir (1,4).

Bazal hücreli karsinom tedavisinde eksizyonel cerrahi, Mohs cerrahi, lazer, kriyocerrahi, elektrocerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapi gibi değişik tedavi yöntemleri denenmiş ve bunların hemen hepsi de çeşitli oranlarda etkili ve başarılı bulunmuştur (1,2,5-7). Ancak bugüne kadar tedavide ilk önerilen metod olan cerrahinin uygulama zorluğu, iz bırakması ve özellikle lokalizasyon olarak burun kenarı, göz kapağı gibi kritik bölgelerde yerleşmiş lezyonlarda kozmetik sonuçlarının yetersiz kalması, yeni tedavi metodlarının aranmasına yol açmıştır (7,8). Bazal hücreli karsinom tedavisinde intralezyoner olarak uygulanan interferon (İFN), antiproliferatif ve antitümöral etkisi nedeniyle kullanılmakta olup, sonuçları yüz güldürücüdür (3,6,9-12).

Bu çalışmada bazal hücreli karsinomda intralezyoner interferon alfa-2a, 2b ve kombinasyonları şeklindeki uygulamayla elde edilen tedavi başarı oranları ve ortaya çıkan yan etkilerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod

Araştırmamıza klinik ve histopatolojik olarak bazal hücreli karsinom tanısı konulan ve yaşları 49 ile 80 arasında değişen toplam 30 (17 erkek, 13 kadın) olgu alındı. Lezyon alanları tüm olgularda en fazla 3 cm² idi. Ağır sistemik bir hastalığı, karaciğer ve böbrek yetmezliği, diyabeti, ağır kalp hastalığı olanlar, ayrıca hipertansif, trombotopenik ve çok yaşlı kişiler ile hamileler ve emziren anneler çalışmaya alınmadı. Tamamı poliklinikten takip edilen olgulara hastalıkları, tedavinin niteliği, süresi ve olası yan etkiler konusunda bilgi verildi ve tedavi sırasında herhangi bir sistemik ilaç kullanılmaları istendi. Anamnez alındıktan ve klinik muayene yapıldıktan sonra yapılan tam kan, tam idrar, sedimantasyon, glisemi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, trigliserid ve kolesterol düzeylerinde herhangi bir anormalliği olmayan olgular çalışmaya alındı. Tetkikler tedavi bitiminde tekrar-

landı. Otuz olgudan rasgele seçilen 10 olguya interferon alfa-2a, 10 olguya interferon alfa-2b ve kalan 10 olguya da interferon alfa-2a ve 2b (beşer doz olmak üzere), gün aşırı olarak birbirini izleyen üç hafta süreyle toplam 10 uygulamada kümülatif doz 15 milyon ünite olacak şekilde tüberkülin enjektörü ile intralezyoner uygulandı. Olgular tedavinin bitiminde ve 1, 3, 6 ile 12 inci aylarda kontrole çağırıldı. Tedavi öncesinde lezyon çapına göre değerlendirilen olgular, tedavi sonunda lezyonun tamamen kaybolması tam iyileşme, %25-99'unun kaybolması kısmi iyileşme, %25'ten azının değişmesi veya değişmemesi ise iyileşme yok olarak değerlendirildi. Tedavi sonunda geriye kalan tümöral dokudan alınan kazıntı materyali sitolojik olarak da incelendi, ancak tümörün klinik olarak tam iyileşme gösterdiği lezyonlarda sitolojik inceleme yapılmasına gerek duyulmadı.

Gruplar arasındaki yaş farkının istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis 1-Way Anova testi, grupların birbiri arasındaki tedavi başarı oranlarının değerlendirilmesinde ve tümör tipleri açısından grupların karşılaştırılmasında kare testi kullanıldı. Ayrıca gruplar arasındaki glisemi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, trigliserid, kolesterol, tam kan, tam idrar ve sedimantasyon sonuçları da yüzde olarak değerlendirildi.

Bulgular

Klinik ve histopatolojik olarak bazal hücreli karsinom tanısı konulup çalışmaya alınan 30 olgunun 17'si erkek (%56.6), 13'ü kadın (%43.4) olup, yaşları 49-80 arasında değişmekte idi. Ortalama yaş (\pm standart hata) ise 64.50 ± 6.76 olarak saptandı. Gruplar arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Çalışmaya alınan olguların genel özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

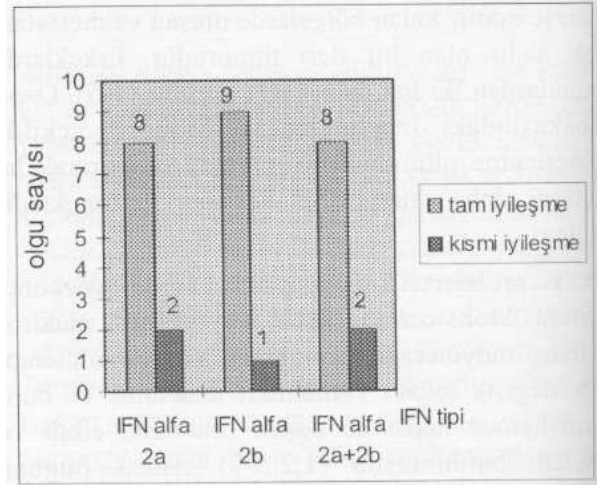
Tümör tipi açısından gruplar karşılaştırılmış, birinci grupta (6 nodüloülseratif, 4 nodüler) altı nodüloülseratif tümör tipinin beşi (%83.4) tam iyileşme, biri (%16.6) kısmi iyileşme, dört nodüler tümör tipinin üçü (%75) tam iyileşme, biri (%25) kısmi iyileşme; ikinci grupta (3 nodüloülseratif, 6 nodüler, 1 pigmente) üç nodüloülseratif tümör tipinin ikisi (%66.6) tam iyileşme, biri (%33.3) kısmi iyileşme, altı nodüler tümör tipinin tümü (%100) tam iyileşme, bir pigmente tümör (%100) ise kısmi

Tablo 1. Olguların genel özellikleri

| | Grup 1 (n=10) | Grup 2 (n=10) | Grup 3 (n=10) |
|------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Yaş (ortalama±standart hata) | 61.50±7.26 | 65.00±7.10 | 66.00±6.09 |
| Cins (kadın/erkek) | 5/5 | 3/7 | 5/5 |
| İzleme periodu (ay) | 7-18 | 6-14 | 7-16 |
| Büyükük (cm ²) | 2.0 - 2.5 | 1.8 - 2.5 | 1.5 - 3.0 |
| YERLEŞİM YERİ | | | |
| Kantus | 1 | 2 | - |
| Burun | 5 | 7 | 5 |
| Zigomatik | 1 | 1 | 4 |
| Frontal | 3 | - | - |
| Gluteal | - | - | 1 |
| BHK TİPİ | | | |
| Nodüler | 4 | 6 | 6 |
| Nodüloülseratif | 6 | 3 | 3 |
| Yüzeyel | - | - | 1 |
| Pigmente | - | 1 | - |

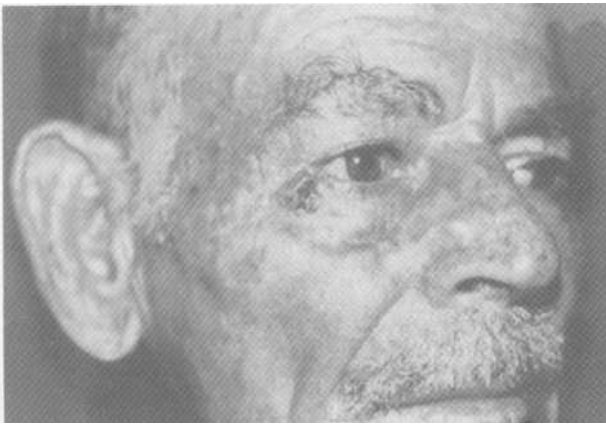
iyileşme; üçüncü grupta (3 nodüloülseratif, 6 nodüler, 1 yüzeyel) üç nodüloülseratif tümör tipinin ikisi (%66.6) tam iyileşme, biri (%33.3) kısmi iyileşme, altı nodüler tümör tipinin altısı da (%100) tam iyileşme gösterirken, bir yüzeyel tümör tipi (%100) kısmi iyileşme göstermiştir. Tümör tipleri açısından gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

İFN α -2a uygulanan ilk grupta 10 olgudan sekizinde (%80) tam iyileşme, ikisinde (%20) kısmi iyileşme; İFN α -2b uygulanan ikinci grupta 10 olgudan dokuzunda (%90) tam iyileşme, birinde (%10) kısmi iyileşme; İFN α -2a ile 2b kombinasyonu uygulanan üçüncü grupta 10 olgudan sekizinde (%80) tam iyileşme, ikisinde (%20) kısmi

**Şekil 1.** Çalışma sonunda klinik değerlendirme sonuçları.

iyileşme elde edilmiştir. Kısmi iyileşme gösteren lezyonlarda tümör hücreleri sitolojik olarak da izlenmiş olup, bu beş olgudan üçü cerrahi, ikisi de kriyocerrahi ile sonradan tam olarak tedavi edilmişlerdir. Olguların hiçbirinde "iyileşme yok" sonucu elde edilmemiştir. Tedavinin başarısı açısından üç grup birbirleri ile istatistiksel olarak non-parametrik testlerden olan ki-kare testi ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Çalışma sonunda grupların tedavide etkinlik bakımından ortalama başarısı %83.4 olarak bulunmuş olup, sonuçlar Şekil 1'de görülmektedir.

Bazal hücreli karsinomlu bir olgunun tedavi öncesi ve sonrası klinik görünümü sırasıyla Şekil 2 ve Şekil 3'dedir.

**Şekil 2.** Sağ göz kenarındaki lezyonun tedavi öncesi klinik görünümü.**Şekil 3.** Tedavi sonrası klinik görünümü.

Tablo 2. Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler

| | Grup 1 (n=10) | Grup 2 (n=10) | Grup 3 (n=10) |
|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Grip benzeri tablo | 8 (%80) | 7 (%70) | 5 (%50) |
| Miyalji | 4 (%40) | 2 (%20) | 3 (%30) |
| Artralji | 2 (%20) | 1 (%10) | 2 (%20) |
| Halsizlik | 4 (%40) | 2 (%20) | 6 (%60) |
| Üşüme, titreme | 1 (%10) | 1 (%10) | 4 (%40) |
| Bulantı | 1 (%10) | 1 (%10) | - |
| Enjeksiyon yerinde ağrı | 1 (%10) | 1 (%10) | - |
| Enjeksiyon yerinde şişlik | 1 (%10) | - | - |
| Enjeksiyon yerinde kızarıklık | 2 (%20) | - | - |
| Trombositopeni | - | 1 (%10) | 2 (%20) |
| Anemi | - | 1 (%10) | - |
| Lökopeni | 1 (%10) | 1 (%10) | 1 (%10) |
| Trigliserid yüksekliği | - | - | 1 (%10) |

Oluşan yan etkilerin hiçbiri tedaviyi kesmeyi gerektirecek derecede ciddi olmadığından tedaviye devam edilmiştir. Buna göre birinci grupta %37, ikinci grupta %27, üçüncü grupta ise %36'lık bir yan etki oranı saptanmıştır. Gruplardaki yan etkiler Tablo 2'de görülmektedir.

Tartışma

Ozon tabakasının incilmesi, yaşam tarzında ortaya çıkan değişimler, bilinçsiz ve aşırı bir şekilde güneşlenme, güneşten korunma faktörlerinin tam uygulanmaması gibi sebeplerle daha sık görülmeye başlayan bazal hücreli karsinomun tedavisinde değişik tedavi alternatifleri olup, bunların hepsi de kabul görmektedir. Cerrahi eksizyon, bunların içinde ilk önerilmesi gereken seçenektir. Çok yaşlı, genel durumu bozuk olanlar, kozmetik değerleri ön planda tutanlar ve lokalizasyonu cerrahi girişimi kısıtlayan olgularda uygun alternatif olarak karşımıza interferon tedavisi çıkmaktadır. Başarı oranı en az cerrahi kadar iyi olup, kozmetik sonuçları da son derece yeterli olan bir methodur. Bazal hücreli karsinom tedavisinde amaç; tümörün yok edilmesi, normal dokunun ve fonksiyonların korunması ile optimal kozmetik sonuç elde edilmesidir. İntralezyoner İFN tedavisi, iyi kozmetik sonuç, tolere edilebilirliği, cerrahi uygulanamayan olgulara uygulanabilir olması ve başarısız olunması durumunda diğer tedavi seçeneklerinin kullanılabilir olması ile iyi bir alternatif olurken, pahalı olması, tedavinin uzun sürmesi ve sık klinik takip gerektirmesi ile dezavantaj oluşturmaktadır.

Greenway ve arkadaşları, biyopsi ile tanısı kanıtlanmış nodüler veya yüzeyel BHK'lu sekiz ol-

guya haftada üç kez üç hafta olmak üzere intralezyoner olarak her seferinde 1.5 milyon ünite İFN α -2 toplam 13.5 milyon ünite (toplam dokuz enjeksiyon) uygulamışlar ve tedavinin sona erdirilmesinden iki ay sonra da olgularda eksizyonel biyopsi ile BHK'a ait hiçbir belirti bulamamışlardır. Minimal yan etkiler bildirmişler, ancak tedaviyi etkili ve güvenilir bir metod olarak değerlendirmişlerdir (13). Cornell ve arkadaşları, dört medikal merkezde 172 BHK'lu olguyla yaptıkları klinik çalışmada olgulara intralezyoner olarak haftada üç kez üç hafta toplam 13.5 milyon ünite İFN α -2b veya plasebo uygulamışlar ve 16-20 hafta sonunda biyopsi ile lezyonları kontrol ettiklerinde interferon ile %86, plasebo ile %29'luk bir kür oranı elde etmişlerdir (14). Stenquist ve arkadaşları, ortalama yaşı 70 olan 15 BHK'lu (yedi primer, sekiz reküren) olguyu (sekiz kadın, yedi erkek) intralezyoner olarak haftada üç kez üç hafta toplam 13.5 milyon ünite İFN α -2b kullanarak tedavi ettiklerinde olguların dördünde (%27) rezidüel tümör saptanmazken, beşinde (%33) tümör %75 gerilemiştir, geri kalan altı olgu (%40) intralezyoner interferon tedavisine yanıt vermemiştir (15). Boneschi ve arkadaşları, 24'ü erkek, üçü kadın 27 BHK'lu olguyu intralezyoner İFN α -2b ile haftada üç kez üç hafta her seferinde 1.5 milyon ünite toplam 13.5 milyon ünite olacak şekilde tedavi etmişler ve sekiz haftalık izleme periyodu sonunda 14 olguda tam, dokuz olguda kısmi iyileşme (%50'den fazla iyileşme), dört olguda düzelme (%50'den az iyileşme) saptamışlardır. Tedavinin sona erdirilmesini gerektirecek bariz bir yan etki gözlememişlerdir (16). Edwards ve arkadaşları, 65 BHK'lu olguyu üç hafta boyunca iki gruba ayırarak, 33 olgulu birinci gruba intralezyoner 10 milyon ünite İFN α -2b tek dozda, 32 olgulu ikinci gruba haftada 10 milyon ünite üç hafta toplam 30 milyon ünite İFN α -2b uygulamışlar ve 16 haftalık izleme periyodu sonunda ilk grup için histolojik kür oranını %52, ikinci grup için %80 bulmuşlardır (17).

Ülkemizde 1993 yılında Yılmaz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 10 BHK'lu olguya (beş kadın, beş erkek) haftada üç kez üç hafta toplam dokuz doz, alanı 1.5 cm²'den küçük lezyonlara 1.5 milyon ünite, alanı 1.5 cm²'den büyük lezyonlara üç milyon ünite İFN α -2a intralezyoner olarak uygulanmış ve tedavinin ikinci ayının sonunda klinik ve sitolojik inceleme ile olguların

dördünde (%40) tam iyileşme, beşinde (%50) kısmi iyileşme saptarlarken, birinde (%10) hiçbir değişiklik olmamıştır (12). Yine Alpsy ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada BHK tedavisinde intralezyoner olarak İFN α -2a, İFN α -2b ile her iki ilacın kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Yaş grubu 38-74 olan 45 olgu (22 kadın, 23 erkek) üç gruba ayrılarak gruplardan birine 1.5 milyon ünite İFN alfa-2a (toplam 10 enjeksiyon), ikinci gruba 1.5 milyon ünite İFN alfa-2b (toplam 10 enjeksiyon) ve üçüncü gruba İFN alfa-2a (toplam beş enjeksiyon) ile İFN alfa-2b'nin (toplam beş enjeksiyon) kombinasyonu haftada üç kez üç hafta süreyle uygulamışlardır. Olgular tedavinin sona ermesinden sekiz hafta sonra klinik ve sitolojik olarak incelenmiş ve ilk grupta 10 olguda (%66.6) tam iyileşme, beş olguda (%33.3) kısmi iyileşme sağlanırken, ikinci grupta yine 10 olguda (%66.6) tam iyileşme, dört olguda (%26.6) kısmi iyileşme sağlanmış, bir olgu (%6.6) ise tedaviye iyileşme şeklinde yanıt vermemiştir. Üçüncü grupta ise, 11 olguda (%73.3) tam iyileşme, dört olguda (%26.6) kısmi iyileşme elde edilmiştir. Ortalama olarak 6-24 aylık izleme periyodunda herhangi bir rekürens izlememişlerdir (18). Bıçakçı ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada altı BHK'lu olguya üç hafta boyunca haftada üç kez 1.5 milyon ünite İFN alfa-2a'yı intralezyoner olarak uygulamışlar ve tedavi sonuçlarını klinik, histopatolojik, immunohistokimyasal ve elektron mikroskopik olarak değerlendirdiklerinde tedavi sonuçlarını anlamlı bulmuşlardır (19). Önder ve arkadaşları, 10 BHK olgusuna haftada üç kez 1.5 milyon ünite İFN alfa-2b'yi dört hafta süre ile uygulayarak yaptıkları bir çalışmada bir olguda (%10) tam iyileşme, altı olguda (%60) yarı yarıya iyileşme saptarlarken üç olguda da (%30) belirgin bir değişiklik gözlememişlerdir (20). Doğan ve arkadaşları, tanısı histopatolojik olarak kanıtlanmış 13 BHK olgusunu (8 erkek, 5 kadın) haftada üç kez dört hafta süreyle 3 ila 4.5 milyon ünite (eğer lezyon 0.6 cm²'den küçükse 3 milyon ünite, 0.6 cm²'den büyükse 4.5 milyon ünite) intralezyoner İFN alfa-2a ile tedavi etmişler ve 12-36 haftalık izleme periyodu sonunda 13 olgudan sadece ikisinde yetersiz tedaviden dolayı cerrahi ve kriyocerrahi uygulandığını, 11'nin ise tamamen iyileştiğini göstermişlerdir (21).

LeGrice ve arkadaşları, 11 BHK'lu olguyu haftada üç kez üç hafta toplam 13.5 milyon ünite İFN

alfa-2a ile intralezyoner olarak tedavi etmişler ve 13-18 aylık izleme periyodu sonunda sekiz olgunun tam olarak tedavi edildiğini, üç olguda cerrahi eksizeyonla tam iyileşme sağladıklarını bildirmişlerdir. BHK tedavisinde cerrahi tedavinin ideal tedavi metodu olduğunu, ancak çok yaşlı, cerrahi işlemi kaldıramayacak olan olgularda ve tümörün eksizeyonunun zor uygulanabileceği kritik bölgelerde intralezyoner interferon tedavisinin seçilebileceğini belirtmişlerdir (22). Pedersen ve arkadaşları, histolojik olarak BHK tanısı koydukları 10 olguya haftada üç kez üç hafta süreyle intralezyoner olarak 1.5 milyon ünite İFN alfa-2b uygulamışlar ve ortalama 14 haftalık izleme periyodu sonunda altı olgunun tamamen iyileştiğini (bu olgularda tümör boyutları 19x19 mm'den az), diğer olguların tedaviye iyileşme şeklinde yanıt vermediğini (bu olgularda tümör 20x20 mm'den fazla ve ikisi nodüler tip) gözlemişlerdir (23). İki ve arkadaşları, baş ve boyun bölgesinde bazal hücreli karsinom veya skuamöz hücreli karsinomu olan 30 olguya haftada 2-3 kez toplam 7-19 gün boyunca insan lökosit interferonunu 1-6 ay kadar uygulamışlardır. Tedavi sonunda klinik ve immunohistokimyasal olarak lezyonları değerlendirmişler ve 30 olgudan 10'unda tam iyileşme, 10'unda kısmi iyileşme, beşinde büyüklük olarak oldukça gerileme, ikisinde gerilemeye eğilim saptamışlardır. Olguların üçünde de hiç bir değişiklik olmamıştır. İnterferonun mikrometastazları engellediğini, tümör çapını ve rekürensleri azalttığını, ortalama yaşam süresini uzattığını göstermişlerdir (24). Wickramasinghe ve arkadaşları, toplam 19 deri tümürlü olguya (11 BHK, 4 solar keratoz, 3 skuamöz hücreli karsinom ve 1 keratoakantom) toplam üç hafta boyunca haftada üç kez her enjeksiyonda 0.9 milyon ünite, toplam 8.1 milyon ünite İFN α -2a uygulamışlar ve üç skuamöz hücreli karsinomlu olguda tam iyileşme sağlarken, 11 BHK'lu olgunun hiçbirinde tam bir klinik iyileşme sağlayamamışlardır. Dört solar keratoz ve bir keratoakantom, klinik olarak tam iyileşmiştir. BHK'larda bir iyileşme sağlanamamasının nedeninin uygulanan toplam dozun 8.1 milyon ünite gibi düşük dozda kullanılmasının olduğu sonucuna varmışlar ve ayrıca değişik sonuçlar ortaya çıkmasında lezyonun histolojik tipinin, anatomik bölgenin, uygulanan dozun, tümörün büyüklüğünün, olgunun yaşının ve ilacın lezyon içinde yetersiz dağılımının önemli olduğunu vurgulamışlardır (25). Buechner, dört BHK'lu olguyu her

enjeksiyonda 1.5 milyon ünite İFN alfa-2b kullanılarak haftada üç kez iki hafta boyunca tedavi etmiş ve tedavinin sona ermesinden dört hafta sonra yaptığı histopatolojik incelemede tam olarak iyileşme sağladığını görmüştür (26). McDonald ve Georgoudas, Avustralya'da iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve periferik dolaşım yetmezliği olan genel durumu bozuk 76 yaşındaki bir erkek olgunun alt ekstremitesindeki üç adet ülserle BHK lezyonunu değişik dozlarda ve sürelerde intralezyoner İFN alfa-2b ile tedavi etmişler ve 20 ay sonunda biyopsi ile sonuçları değerlendirmişlerdir. Buna göre üç lezyondan alanı 2.1 cm² olan lezyona haftada üç kez üç milyon ünite (17 enjeksiyon) toplam 51 milyon ünite interferonu 5.6 haftada; alanı 5.4 cm² olan lezyona haftada üç kez üç milyon ünite (18 enjeksiyon) toplam 54 milyon ünite interferonu altı haftada; alanı 1.5 cm² olan lezyona haftada üç kez üç milyon ünite (sekiz enjeksiyon) toplam 24 milyon ünite interferonu 2.6 haftada uygulamışlar ve en küçük çaplı, en düşük doz ve en kısa zamanda uygulanan son lezyonun nüks gösterdiğini, diğer iki lezyonun ise tedaviye tam olarak iyileşme ile yanıt verdiğini gözlemişlerdir. En uygun dozun özellikle nodüller ve yüzeysel tiplerde üç haftada toplam dokuz kez 1.5 milyon ünite olduğunu ve bu dozun ortalama kür oranının yaklaşık %80 civarında olduğunu vurgulamışlardır (27). Grob ve arkadaşları, BHK'lu yedi olguyu ortalama 5-11 hafta süre ile lezyonun çapına göre değişen dozlarda (2 cm²'den küçükse 1.5 milyon ünite; 2-12 cm² arasında ise üç milyon ünite; 12 cm²'den büyükse altı milyon ünite) İFN α-2a ile haftada üç enjeksiyonla tedavi etmişler ve tedaviden sonra 3-8 aylık izleme periyotlarında bile rekürrens saptayamadıklarından başarı oranını %100 olarak vermişler ve cerrahi veya radyoterapinin zor, tehlikeli ve kozmetik olarak riskli olduğu olgularda interferon tedavisinin uygulanabileceğini belirtmişlerdir (28). Reitamo ve arkadaşları, altı olgudaki 11 BHK lezyonunu haftada üç kez üç hafta üç milyon ünite intralezyoner İFN α-2b (toplam 27 milyon ünite) kullanarak tedavi etmişler ve 5-7 aylık izleme periyodunda altı olgunun sadece ikisinde tam klinik iyileşme sağlayabilmişlerdir. Ayrıca ilgi çekici olarak multipl BHK'lu bir olgunun tedavi edilmeyen lezyonunda gerileme sağlanırken tedavi edilen lezyonunda bir iyileşme görememişlerdir (29). Shiell, BHK'nın sık görüldüğü Avustralya'da İFN α-2b tedavisini klasik

tedavi yöntemleri ile maliyet bakımından karşılaştırmış ve kozmetik kaygıların değer taşımadığı, cerrahiden sonra rekonstrüksiyon gerektirmeyen basit lezyonlarda cerrahi girişimin maliyetinin çok düşük olduğunu, ancak kozmetik değer taşıyan, greftleme gerektiren geniş çaplı lezyonlarda cerrahi girişimin maliyetinin interferon tedavisi maliyetini aştığını göstermiştir (30). DiLorenzo ve arkadaşları, 16 yıllık hikayesi olan, daha önce radyoterapi, basit cerrahi, kriyoterapi, elektrocerrahi ve iki kere Mohs cerrahisi uygulanan infraorbital yapıları ve frontal kemiği invaze etmiş invaziv BHK olgusuna haftada üç kez altı hafta iki milyon ünite İFN α-2b uygulamışlar ve infraorbital yapıların iyileşmesine rağmen frontal kemik invazyonu devam ettiğinden haftada üç kez altı hafta dört milyon ünite İFN uygulayarak 16 ay sonunda BHK lezyonundan hiçbir belirti bulamamışlardır (31).

Çalışmamızda yukarıdaki bilgilerin ışığı altında klinik ve histopatolojik olarak bazal hücreli karsinom tanısı koyduğumuz 30 olguya rasgele, açık ve karşılaştırmalı bir çalışma ile gün aşırı toplam 10 doz sırası ile intralezyoner olarak 1.5 milyon İU interferon alfa-2a, 2b ve her ikisinin kombinasyonunu birinci, ikinci ve üçüncü gruba uyguladık. Üç haftalık tedaviden sonra 6-18 aylık izleme periyodu sonunda diğer çalışmalara benzer sonuçlar elde ettik. İFN α-2a uyguladığımız ilk grupta 10 olgudan sekizinde tam iyileşme, ikisinde kısmi iyileşme, İFN α-2b uyguladığımız ikinci grupta 10 olgudan dokuzunda tam iyileşme, birinde kısmi iyileşme, İFN α-2a ile 2b kombinasyonunu uyguladığımız üçüncü grupta 10 olgudan sekizinde tam iyileşme, ikisinde kısmi iyileşme elde ettik. Her üç grubun da bazal hücreli karsinom tedavisinde etkin olduğunu gözlemledik. Çalışmamızda intralezyoner interferon uygulamasının başarı oranı %83.4 olarak bulunmuştur ki bu oran literatürlerdeki oranlarla da uyumludur. Yan etki açısından da gruplar arasında fark saptanamamış olup, oranlar birinci grup için %37, ikinci grup için %27, üçüncü grup için %36'dır.

Sonuç olarak, olgu sayımızın az olmasına rağmen bazal hücreli karsinom tedavisinde her iki interferon tipinde optimal doz ve optimal zaman içinde uygulanması durumunda etkin olduğunu, etkinlik, güvenilirlik ve yan etki açısından aralarında fark bulunmadığını saptadık. Çalışmalarda basit cerrahi metodlarda dahi bu orana yakın oranlar el-

de edilmektedir, ancak kozmetik sonuçların maliyetten önce değerlendirilmesi fikrinden yola çıkarak bazal hücreli karsinom tedavisinde intralezyoner interferon tedavisinin daha yaygın olarak kullanılması gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Arnold HL, Odom RB, James WD. Basal cell carcinoma. Andrew's diseases of the skin, 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990: 763-77.
2. Carter DM, Lin AN. Basal cell carcinoma. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology in general medicine, 4th ed. New York: Mc Graw-Hill Book Company, 1993: 840-7.
3. MacKie RM. Epidermal skin tumours. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, eds. Textbook of dermatology, 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992: 1488-97.
4. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1991; 24:1-13.
5. Onsun N, Tufan H. Bazal hücreli karsinom. Deri Hast Frengi Arş 1990; 24:215-9.
6. Limmer BL, Clark D. Nonsurgical management of primary skin malignancies. Otolaryngol Clin North Am 1993; 26:167-83.
7. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. J Dermatol Surg Oncol 1991; 17:713-8.
8. Bostancı S. Bazal hücreli karsinomada cerrahi tedavi yöntemleri. XI. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu (Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler); Nevşehir, 1994;12-20.
9. Esteban M, Paez E. Antiviral and antiproliferative properties of interferons: mechanism of action. Prog Med Virol 1985; 32:159-73.
10. Gürer MA, Gülekon A, Keskin N. İnterferon ve dermatolojideki yeri. VIII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu (Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler); Ankara, 1988: 200-12.
11. Wills RJ. Clinical pharmacokinetics of interferons. Clin Pharmacokinet 1990; 19:390-9.
12. Yılmaz E, Alpsy E, Başaran E. Bazal hücreli epitelyoma tedavisinde intralezyoner interferon α -2a. Türkderm (Deri Hast Frengi Arş) 1994; 28:133-7.
13. Greenway HT, Cornell RC, Tanner DJ, Peets E, Bordin G.M, Nagi C. Treatment of basal cell carcinoma with intralezional interferon. J Am Acad Dermatol 1986; 15:437-43.
14. Cornell RC, Greenway HT, Tucker SB, Edwards L, Ashworth S, Vance JC, et al. Intralezional interferon therapy for basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1990; 23:694-700.
15. Stenquist B, Wennberg AM, Gisslen H, Larkö O. Treatment of aggressive basal cell carcinoma with intralezional interferon: evaluation of efficacy by Mohs surgery. J Am Acad Dermatol 1992; 27:65-9.
16. Boneschi V, Brambilla L, Chiappino G, Mozzanica N, Finzi AF. Intralezional alpha-2b recombinant interferon for basal cell carcinomas. Int J Dermatol 1991; 30:220-4.
17. Edwards L, Tucker SB, Perednia D, Smiles KA, Taylor EL, Tanner DJ, et al. The effect of an intralezional sustained-released formulation of interferon alpha-2b on basal cell carcinomas. Arch Dermatol 1990; 126:1029-32.
18. Alpsy E, Yılmaz E, Başaran E, Yazar Ş. Comparison of the effects of intralezional interferon alpha 2A, 2B and combination of the 2A and 2B in the treatment of basal cell carcinoma (Abstract). 4th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology; Brussels: JEADV 1995; 5 (Suppl 1):131.
19. Bıçakçı C, Özdamar Ş, Şan T, Doğan B, Yıldırım Ş, Öztekin İ. Bazalyomada intralezyoner interferon etkisinin klinik, histopatolojik-immunohistokimyasal ve ultrastrüktürel açıdan değerlendirilmesi. XIV. Ulusal Dermatoloji Kongresi; Erzurum: Doğu Ofset,1992; 559-73.
20. Önder M, Gürer MA, Makki S, Gülekon A, İlter N. Bazal hücreli epitelyomada intralezyoner interferon tedavisinin klinik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi. XV. Ulusal Dermatoloji Kongresi; İzmir: Doğruyol Ofset 1996; 538-40.
21. Doğan B, Harmanyeri Y, Baloğlu H, Öztekin İ. Intralezional alpha 2a interferon therapy for basal cell carcinoma. Cancer Letters 1995; 91:215-9.
22. LeGrice P, Baird E, Hodge L. Treatment of basal cell carcinoma with intralezional interferon alpha 2A (letter). N Z Med J 1995; 25:206-7.
23. Pedersen KT, Jacobsen IE, Frenzt G. Intralezional interferon alpha 2b treatment of basal cell carcinoma. Acta Derm Venereol 1990; 70:512-4.
24. İkic D, Padovan I, Knezevic M, Brodarec I, Soos E. Application of human leucocyte interferon in patients with tumours of the head and neck. Lancet 1981; 9:1025-7.
25. Wickramasinghe L, Hindson TC, Wacks H. Treatment of neoplastic skin lesions with intralezional interferon. J Am Acad Dermatol 1989; 20:71-4.
26. Buechner SA. Intralezional interferon alfa 2b in the treatment of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1991; 24:731-4.
27. McDonald RR, Georgouras K. Treatment of basal cell carcinoma with intralezional interferon alpha: a case report and literature review. Australas J Dermatol 1992; 33:81-6.
28. Grob JJ, Collet AM, Munoz MH, Bonerandi JJ. Treatment of large basal cell carcinomas with intralezional interferon alpha 2a. Lancet 1988; 16:878-9.
29. Reitamo S, Komulainen M, Lilius P, Gröhn P. Treatment of basal cell carcinomas with intralezional interferon alpha-2b (abstract). J Invest Dermatol 1989; 94:572.
30. Shiell A. Consideration of the cost of interferon alpha 2b in the treatment of basal cell carcinoma. Australas J Dermatol 1994; 35:71-5.
31. DiLorenzo PA, Goodman N, Lansville F, Markel W. Regional and intralezional treatment of invasive basal cell carcinoma with interferon alpha-2b. J Am Acad Dermatol 1994; 31:109-11.

