

# Deri Tümörlerinde İnterferon Tedavisi

Tamer İrfan KAYA\* Seher BOSTANCI\*\*

\* Arş.Gör.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD,

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

Isaac ve Lindenmann 1957'de virüsle enfekte hücrelerin, enfekte olmayan hücreleri virüsten korumak için salgıladıkları bir protein tanımladılar. Bu virüslü hücrelerin sağlam hücreleri koruması fenomenine "virus interference", salgılanan proteine de "interferon (INF)" ismi verildi (1). Sonraki yıllarda interferonun tek bir protein olmadığı, bir grup protein ve glikoprotein yapıları sitokin ailesi olduğu anlaşıldı. 1980'lerde rekombinant DNA tekniği ile interferon üretilmesi ile, interferonlar tedavide kullanılmaya başlanıldılar (2).

İnterferonlar üretildikleri hücrelere göre 3 gruba ayrılırlar. İnterferon  $\alpha$  lökositlerde, interferon  $\beta$  fibroblastlarda, interferon  $\gamma$  T lenfositlerinde üretilir (3). İnterferon  $\beta$  ve  $\gamma$ 'yı kodlayan birer gen varken, interferon  $\alpha$ 'yı en az 23 gen kodlar ve interferon  $\alpha$ 'nın buna bağlı 15 farklı tipi tanımlanmıştır. İnterferon  $\alpha$  subtiplerinin fazlalığının sebebi bilinmemektedir, çünkü bu subtipler arasında çok az bir fonksiyonel fark vardır. Biyoteknoloji ile tek tek üretilen interferon  $\alpha$  subtipleri ile, doğal olarak üretilen interferon  $\alpha$  mikstürleri arasında aktivite farkı yoktur (4). Klinikte en çok interferon  $\alpha_{2a}$  ve  $\alpha_{2b}$  kullanılmaktadır, ikisi arasındaki tek fark 23.aminoasitde interferon  $\alpha_{2a}$ 'da arginin, interferon  $\alpha_{2b}$ 'de lizin bulunmasıdır (2). Piyasada  $\alpha$  interferon preparatlarının birbirlerine belirgin bir üstünlükleri yoktur (5).

İnterferonlar spesifik reseptörlere bağlanarak etki gösterirler, genlerde hızlı ve geçici up ve down regülasyonlar yaparak hücre protein sentezi değişikliklerine sebep olurlar. Enzimal ya da yapısal fonksiyon gören bu protein değişiklikleri sayesinde etkileri ortaya çıkar. İnterferonların etkisi ile oluşan ve hücre davranışını etkileyen 100 kadar protein tespit edilmiştir (4).

İnterferonların antiviral, immünmodülatör ve antiproliferatif etkileri vardır. Bu etkiler tek bir mekanizma ile değil, çok sayıda ve çok farklı mekanizmalarla gerçekleşir. İnterferon  $\alpha$  ve  $\beta$ 'nin antitümöral etkisi daha

güçlüdür, interferon  $\gamma$ 'nın ise immünmodülatör etkisi ön plandadır (4).

Organizmada endojen etki gösteren interferonlar, parakrin etki gösteren sitokinlerdir ve devamlı olarak düşük seviyede salgılanırlar. Şiddetli uyarıcılarla bile uyarılabilen interferon salgılayan hücre sayısı az olduğundan endojen interferon salgısı çok artmaz. Salgılanan interferonlar lenf yolu ile taşınabilirler ve kana geçmezler. Kana çok az miktarda geçseler bile kan turnoverları çok hızlı olduğundan bunu tespit etmek mümkün değildir. Bu hızlı turnover yüzünden intravenöz kullanımdan çok intramüsküler, subkutan ve intralezyoner uygulanırlar. İntravenöz dışı bu kullanımlarda bile kana geçen düşük miktarda interferon, interferonun yan etkilerinden özellikle grip benzeri sendromun ortaya çıkmasına sebep olur (6).

İnterferonların antitümöral etkileri:

1. Antiproliferatif etki: İnterferonlar hücre çoğalma siklusunu yavaşlatırlar yani doğal negatif büyüme regülatörüdürler. Bu antiproliferatif etkiden en çok hızlı çoğalan hücreler yani tümöral hücreler, bunun yanı sıra normal organizmada hızlı çoğalan kemik iliği hücreleri gibi hücreler etkilenir (4).

Antiproliferatif etki mekanizmaları: 1) Onkogenlerin modülasyonu: c-myc, c-fos ve H-ras gibi. 2) Enzimal modülasyonlar: 2'-5' oligoadenilat sentetaz enzimi seviye modülasyonu ve hücre bölünmesini  $G_0$  fazında durduran ornitin dekarboksilaz enzimi inhibisyonu gibi (7).

2. İndirek antitümöral etki: a) İnterferon tarafından yüzey antijen ekspresyonu artırılır ve hedef sitotoksik lenfositlerce tanınır yok edilir (7).

b) Tümör hücrelerine karşı oluşan antikorların indüksiyonu ile kompleman ve antikor bağımlı sitotoksikite oluştururlar. Bunun sonucunda da tümör hücreleri lizise uğrar (4).

c) Makrofaj, doğal öldürücü hücre ve T lenfositlerini direk olarak indükleyerek tümöre karşı sitotoksikiteyi artırır (4).

d) Tümör bölgesinde anjiyogenezi inhibe ederler (8).

Geliş Tarihi: 29.11.1996

Yazışma Adresi: Dr.Tamer İrfan KAYA  
İbni Sina Hastanesi  
Dermatoloji ABD, ANKARA



e) Antiviral etki: İnterferonlar virüsün hayat siklusunu birçok kademede inhibe eder. Hücreye yapışma, kapsitten çıkma, transkripsiyon, translyasyon, protein sentezi ve hücreden tomurcuklanma fazlarında inhibisyon olur (4).

İnterferonlar hastalığın tipine ve hastanın tolerasyonuna göre çok farklı dozlarda kullanılır. Tedaviye düşük dozlarla başlanılıp, dozun kademeli olarak artırılması, yan etkilere karşı taşıflaksi gelişmesini sağlayarak, tedavinin daha iyi tolere edilmesini sağlar (9).

İnterferonların yan etkileri doza bağımlı ve reversibildir. Yan etkiler daha çok yaşlı hastalarda ortaya çıkar. Akut ve kronik yan etkiler olarak yan etkileri iki gruba ayırabiliriz.

1. Akut yan etkiler: Hemen hemen her hastada farklı derecelerde görülen grip benzeri sendromdur. Bu sendrom ateş, taşikardi, halsizlik, iştahsızlık, başağrısı, miyalji gibi belirtilerle karşımıza çıkar ve tedavinin 7-10.günleri sonrası giderek azalır, yani taşıflaksi gelişir.

2. Kronik yan etkiler: Bunların başında yorgunluk, iştahsızlık ve güçsüzlük gelir. Bazı hastalarda bulantı, hafif saç dökülmesi görülebilir. Çeşitli seviyelerde miyelosupresyon ile karşılaşılabilir, özellikle trombositopeni görülür. %20 vakada santral sinir sistemi toksisitesi, özellikle konfüzyon ve somnolens gelişebilir. Depresyon hikayesi olan hastalarda hastalık aktive olabilir. En sık görülen kardiyovasküler sistem yan etkisi, %15 vakada görülen hipotansiyondur. Bunların dışında %10 vakada çok geniş spektrumda farklı yan etkiler gelişebilir (2). İnterferon  $\beta$ , interferon  $\alpha$ 'ya oranla daha iyi tolere edilir, hematolojik toksisitesi minimaldir, en sık görülen yan etkisi başağrısıdır (2). İnterferon tedavisi sırasında %2-24 vakada interferona karşı nötralizan antikorlar oluştuğu tespit edilmiştir. Bu nötralizan antikorlar tedaviye dirence sebep olurlar (4). İnterferon  $\alpha_{2a}$ 'ya karşı nötralizan antikor oluşumu diğerlerine göre daha sık gözlenir (10). Literatürde intralezyoner uygulama sırasında nötralizan antikor gelişimi bildirilmemiştir.

İnterferonların kullanıldıkları deri tümörleri:

1. Bazal hücreli karsinom
2. Yassı hücreli karsinom
3. Keratoakantom
4. Malign melanom
5. Kaposi sarkomu

### BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM

İnsanlarda en sık gözlenen malignitedir. %99 beyaz ırkta gözlenir ve yaşla sıklığı artar. En çok yüzde ve burunda gelişir. Genetik predispozisyon ve yoğun UV-B'ye maruziyet etiyolojide önemli rol alır. Burun, kulak ve embriyonik füzyon alanlarına yerleşenlerin, morfea benzeri ve infiltratif tiplerin tedavisi daha zordur. Tümörler lokal destrüksiyon yaparlar, ama nadiren metastaz yapmış vakalar da vardır (11).

Hücrel immünitedeki azalma 50 yaşlarından sonra oldukça belirginleşir. İmmün sistemde tümör antijenlerine karşı reaktivite ve tümöral hücrelere karşı sitotoksitesite azalır. Bazal hücreli karsinomda tümör gelişiminde rol alabilecek bazı immünolojik bulgular vardır. Hastalık immünosupresif kişilerde daha agresif seyreder. Tümör ekstrelerindeki infiltratın çoğunu T lenfositler teşkil eder, doğal öldürücü hücrelere çok az rastlanır (12). Bazal hücreli karsinomların çoğunda interselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) ve lenfosit fonksiyon asosiyati antijen 3 (LFA-3) adezyon molekülleri ya yoktur ya da eksiktir. Bunlar bazal hücreli karsinomun immün sistemden kaçış mekanizmasında rol alabilir (13). İnterferonların bazal hücreli karsinomaya etkisinde antiproliferatif etkinin yanında immün modülatör etkinin de rol aldığı düşünülmektedir (14).

Tedavi seçenekleri arasında cerrahi tedavi, Mohs'un mikrografik cerrahisi, radyoterapi, kriyoterapi, elektroko-terizasyon ve küretaj, interferon tedavisi vardır. En başarılı sonuçlar Mohs'un mikrografik cerrahisi ile elde edilir (14).

Bazal hücreli karsinomada ilk defa 1986'da Greenway ve ark. 8 hastada interferon  $\alpha_{2a}$  kullandılar ve %100 başarı oranı elde ettiler (15). Wickramasinghe ve ark. 11 hastada yaptıkları çalışmada interferon  $\alpha_{2a}$  ile kür oranını %0 buldular ama oldukça düşük bir doz kullanmışlardı (16). İnterferon  $\alpha_{2a}$  ve  $\alpha_{2b}$  ile bundan sonra yapılan çok sayıda çalışmada, çok farklı sonuçlar elde edilmiştir ama uygun bir tedavi protokolü yapıldığında kür oranları genellikle %70-80 civarında olmuştur (17).

Tedavi sonucunu etkileyen faktörler:

1. İnterferon tipi: İnterferon  $\alpha$  ve HNLI (İnsan doğal lökosit interferonu) ile alınan sonuçlar, interferon  $\gamma$  ile alınan sonuçlardan daha iyidir (18).
2. Uygulama şekli: İnteralezyoner uygulama diğer uygulamalardan daha başarılıdır (19).
3. Yaş: 65 yaşın altındaki hastalarda tedavi daha başarılıdır (16).
4. Lezyon boyutları: Çalışmaların çoğunda çapı 2 cm'nin altında olan lezyonlar seçilmiştir. Büyük lezyonlara, küçük lezyonlarla aynı dozun uygulandığı çalışmalarda büyük lezyonlarda daha az başarı elde edilmiştir, ama son zamanlarda büyük lezyonlara yüksek dozla yapılan tedavilerde başarılı sonuçlar alınmıştır. Yani büyük lezyonlara, lezyonun büyüklüğü oranında yüksek dozlar uygulanmalıdır (17).
5. Dermatolojik tip: İnfiltatif lezyonlarda başarı daha azdır. Nodüler ve yüzeyel tiplerde ise en iyi başarı oranları elde edilmiştir. Morfea benzeri ve rekürren tiplerde başarı oranları düşük olmasına rağmen, vakaların çoğunda tümör boyutları oldukça küçülmüştür (20).
6. Ülser varlığı: Ülser varlığı tedaviye cevabı etkilemez ama lezyonun içine enjeksiyonu güçleştirir (19).
7. Lokalizasyon: Tedaviye cevabı etkilemez (19).



8. Kişinin immün sisteminin durumu tedaviye cevabi etkiler.

9. Doz ve Süre: Doz ve süre arttıkça başarı oranları bir noktaya kadar artmaktadır. Yukarıda sayılan parametreler gözönüne alınarak hesaplanmalıdır. Çalışmaların çoğunda 1.5-3 milyon ünite interferon  $\alpha_{2a}$  ve  $\alpha_{2b}$  haftada 3 kez ve 3 hafta süre ile uygulanmıştır. Yapılan yayınlarda 1-2.5 yıllık takipler yapılmış ve rekürrense rastlanmamıştır (20).

Bazal hücreli karsinomun interferon ile tedavisi ile elde edilen kozmetik sonuçlar diğer tedavi yöntemlerinden çok daha iyidir. İntralezyoner uygulamalarda deprese skatriksler, hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon ve kalıcı eritem oluşabilir (19).

Kür sağlanamayan olgularda lezyonlarda küçülme olması sebebiyle bazal hücreli karsinomlarda interferon tedavisi adjuvan tedavi olarak kullanılabilir ve küçülen tümörlere uygulanan diğer tedaviler ile daha kozmetik sonuçlar alınabilir (20).

#### Avantajları:

1. İyi kozmetik sonuç
2. Tolere edilebilirliği
3. Cerrahi uygulanamayan hastalara uygulanabilmesi
4. Başarısız olması durumunda yeni tedavi seçeneklerinin kullanılabilir olması

#### Dezavantajları:

1. Pahalı olması
2. Tedavinin uzun sürmesi ve sık klinik takip gerektirmesi

Sonuç olarak bazal hücreli karsinomda interferon tedavisi klasik tedavilerin uygulanmadığı ve kozmetik sonuçların önemli olduğu vakalarda kullanılabilir bir alternatif tedavidir (19).

### YASSI HÜCRELİ KARSİNOM

Yassı hücreli karsinom keratinositlerin malign proliferasyonu ile gelişen bir kanserdir. Etiyolojide solar hasar, arsenik, hidrokarbonlar, termal hasar, X ışınları, kronik ülserler, skarlar ve virüslerin rol aldığı düşünülmektedir. Bir premalign lezyon üzerinden ya da in situ olarak gelişebilir (21).

%90 yüz ve kulaklarda gelişir, erkeklerde alt dudak sık tutulan bir bölgedir. Mukozalardaki lezyonlar erken metastaz yaparlar. Tedavide cerrahi tedavi, radyoterapi, kriyoterapi, elektrodessikasyon ve küretaj uygulanabilir (21).

Yapılan in vitro çalışmalar interferon  $\alpha$ 'nın insan keratinositlerinde DNA sentezini dolayısı ile keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Bunun yanında keratinosit diferansiasyonunu gösteren keratin paternlerinde de değişiklikler gözlenmiştir. Interferon yassı hücreli karsinomda da bazal hücreli karsinomdakine ben-

zer etkiler gösterir. Interferonun tümör stromasında lenfosit ve makrofaj infiltrasyonuna sebep olduğu gözlenmiş ve bu makrofajların büyük olmalarının yanısıra bol lizozim granülü içerdikleri dikkat çekmiştir. İntralezyoner uygulamada tümör alanında bir immün sistem stimülasyonu oluşurken buna bağlı olarak bölgesel lenfadenopati gelişimi de gözlenmiştir (22).

Bazal hücreli karsinomun tersine yassı hücreli karsinomda interferon tedavisi çok fazla denenmemiştir. İlk defa 1981'de insan doğal lökosit interferonu (HNLI)'ın intralezyoner uygulanması ile yapılan çalışmada 8 hastadan 6'sında kür sağlanmıştır. 1992'de yapılan bir çalışmada HNLI ile 32 hastanın 19'unda kür, 10'unda parsiyel gerileme saptanırken 3 hastada etki görülmemiştir. Alt dudaklarında yassı hücreli karsinom olan 11 hastadan 5'inde kür gelişmiştir; aynı çalışmada interferon  $\alpha_{2c}$  ile 10 hastanın 4'ünde kür, 5'inde parsiyel gerileme olurken, 1 hastada etki oluşmamıştır. 6 alt dudak tümöründen 1'inde kür, 5'inde parsiyel gerileme olmuştur (23).

Yapılan bir başka çalışmada Wickramasinghe, 1989'da interferon  $\alpha_2$  ile, kruriste yerleşmiş 3 yassı hücreli karsinomun 3'ünde de kür elde etmiştir. Dolaşımı iyi olmayan bu bölgede cerrahi tedavi ve kriyoterapi sonrasında yara iyileşmesi gecikebilecek hastalarda bu tedavinin alternatif olabileceği bildirilmiştir (16).

Yassı hücreli karsinomlarda 2-5 milyon Ü interferon  $\alpha$ , 5 kez/hafta, 4-8 hafta uygulanmış ve 6 yıla kadar yapılan takiplerde nükse rastlanmamıştır (23).

Sonuç olarak bu konudaki çalışmalar az sayıda olmalarına rağmen, şimdiye kadar elde edilen sonuçlar yassı hücreli karsinomda INF'ların etkili olduğunu göstermektedir, ama INF tedavisi metastaz yapabilen bu kanserde, diğer tedavi yöntemlerine bir alternatif olarak kalmaktadır.

### KERATOAKANTOM

Keratoakantomlar kıl follikülünden gelişen, benign epitelyal tümörlerdir. Ortalama 6 hafta hızlı büyüme gösterirler, bu büyüme büyük skarlara ve hatta mulitasyonlara sebep olabilir. Gerileme 4-24 hafta arasında spontan ve tedavisiz olarak gerçekleşir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda keratoakantomlarda human papilloma virüslerin varlığı tespit edilmiştir (24).

Tedavi seçenekleri arasında cerrahi tedavi, kriyoterapi, elektrokoterizasyon, radyoterapi, bleomisin, podofilin, metotreksat, retinoidler ve timik hormonlar yer alır. Birinci tedavi seçeneği olan cerrahi tedavi sonrası sık rekürrenslere rastlanır, yukarıda sayılan tedavi yöntemlerinin hiçbirisi tatmin edici değildir (24).

Büyük keratoakantomlara hızlı büyüme fazında interferon  $\alpha_{2a}$ , 3-6 milyon Ü, 3 kez/hafta intralezyoner olarak uygulandığında, ortalama 5 haftada tam düzelme gözlenmiş, hiç nüks gözlenmemiş ve ilk dozdan sonra keratoakantomun büyümesi durmuştur (24).

Büyük keratoakantomlarda interferon tedavisinin tercih sebepleri:



1. Büyüme durdurması
2. İyileşmeyi hızlandırması
3. Çok iyi kozmetik sonuç vermesi (24).

Buradaki muhtemel etki mekanizmaları antiproliferatif, immünmodülatör, antiviral etkiler ve epitel hücre diferansiasyonuna etkidir (24).

Tedavide görülen en önemli yan etki uygulama sırasında görülen ağrıdır. Doz düşük olduğundan diğer yan etkiler önemsiz derecededir. Tedavinin dezavantajı cerrahi tedaviye göre uzun sürmesidir ama 3 yıla kadar takip edilen vakalarda, cerrahi sonrası görülen rekkürrenslere rastlanılmamıştır (24).

Sonuç olarak INF tedavisi büyük, mutilasyon yapabilecek keratoakantomlarda etkin ve iyi bir tedavi yöntemidir.

### MALİGN MELANOMA

Tüm kanserlerin %2'sini kapsar, görülme sıklığı giderek artmaktadır. Genetik predispozisyon ve UV-B etiyojideki rolü muhtemelen en fazla olan faktörlerdir. 1) Yüzeysel yayılan Tip: Malign melanomaların %70'i bu tiptedir. Bu tipe kadınlarda daha sık rastlanılır ve kadınlarda en sık bacaklarda görülür. Gelişme orijini jonksiyonel nevüslerdir. 2) Nodüler tip: İkinci sıklıkta rastlanılan tiptir. Genellikle normal deriden gelişir. Erkeklerde daha sık görülür ve en fazla sırt, yüz ve boyunda görülür. 3) Lentigo maligna: Yüz ve boyun bölgesinin yavaş seyirli, farklı tonlarda kahverengi renkler içeren tümördür. 4) Akral lentiginöz Tip: Deri rengi koyu olanlarda ileri yaşlarda görülür, erken metastaz yapar.

Metastazlar en sık lenf yolu ile, daha az kan yolu ile olur. Sıklık sırasına göre deri, subkutan doku, lenf bezleri, akciğer, beyin, karaciğer ve kemikler en sık metastaz görülen bölgelerdir. Melanomaların çoğunda kromozomal değişiklikler vardır. Melanoma hücrelerinin çoğalmak için diğer melanositler gibi eksojen büyüme faktörlerine ihtiyaçları yoktur. Otokrin olarak kendi büyüme faktörü bFGF (basic fibroblast growth factor)'yi yaparlar (25).

Eskiden beri kullanılan Breslow, Clark ve TNM evrelelendirmeleri vardır. Son yıllarda tedavi seçiminde daha kullanışlı olan AJCC (American Joint Committee on Cancer) evrelemesi yapılmıştır (25):

- IA. Lokalize melanom <0.75 mm
- IB. Lokalize melanom 0.76-1.5 mm
- IIA. Lokalize melanom 1.51-4 mm
- IIB. Lokalize melanom >4 mm
- III. Sınırlı bölgesel lenf bezi metastazı
- IV. İleri derece bölgesel lenf bezi metastazı ya da uzak metastaz

Melanomalarda en önemli prognostik faktör tümör kalınlığıdır.

Erken yakalanan vakalarda cerrahi tedavi yapılır, lenf bezi metastazı yoksa profilaktik lenf bezi diseksiyo-

nu önerilmez. Lenf bezi metastazı olan vakalarda cerrahi tedaviye kemoterapi ve immünoterapi eklenebilir. Metastatik vakalarda birden çok tedavi yöntemi kombine edilir, izole metastazlara cerrahi tedavi uygulanabilir, multipl metastazlarda ise radyoterapi, kemoterapi, hipertermi, immünoterapi ile tedavi planı çizilir. Malign melanoma hücreleri konağın immün reaksiyon vermesine sebep olan antijenlere sahiptir, bu yüzden uzun süre dormant hücreler olarak kalırlar ya da spontan regresyon gösterebilirler, bu yüzden tedavide immünoterapi yöntemleri de kullanılır. Bunlar BCG tedavisi, tümör aşılı (vaccinia melanoma oncolysate), monoklonal antikör uygulamaları, interlökin 2 (IL-2), LAK (Lymphokine activated killer cells), TILs (Tumour infiltrating lymphocytes) ve INF tedavisidir (25).

INF'lerin genel antitümöral etkileri ile malign melanomaya etki ettikleri bilinir. Malign melanomanın farklı dönemlerinde kullanılırlar:

a) Radikal cerrahi sonrası INF ile adjuvan tedavi: Erken dönem malign melanomalar tümör daha az fenotipik değişikliğe uğradığı ve immün sistem diğer tedavilerle bozulmadığı için INF'den daha fazla fayda görürler. Ayrıca mikrometastazlara bağlı rekürrensler de önlenir. INF burada tolere edilebilen en yüksek dozda ve çok uzun süre kullanılır. Yan etkilerin çıkması tedaviye son vermeyi gerektirebilir (25).

1993'de WHO'nun yaptığı bir çalışmada hastalısız 2 yıllık surviv, cerrahi tedavi ve INF  $\alpha_{2a}$  kombinasyonu ile %46 iken, sadece cerrahi tedavi yapılanlarda %27'de kalmıştır (26).

Tedavide cevaba etki eden faktörler arasında hastalığa katılan lenf bezi sayısı ve yaş önemlidir. Yaş gözönüne alındığında ilginç bir sonuç ortaya çıkmaktadır. Tedaviye cevap erkeklerde 50 yaşın üzerinde, kadınlarda ise 50 yaşın altında belirgin olarak daha fazladır (26).

b) Metastatik malign melanomada INF tedavisi:

I) INF  $\alpha$  ile monoterapi: INF  $\alpha$  ile monoterapi en az DTIC (Dakarbazin) ile monoterapi kadar başarılı bulunmuştur. Cevap oranları %10-20 arasındadır. Bu da yaygın malign melanomaya INF  $\alpha$ 'nın etki ettiğini gösterir ama cevaplar genellikle yumuşak dokuda sınırlı ve geçicidir (27).

II) INF  $\alpha$ 'nın kemoterapi ile kombinasyonu: INF  $\alpha$ 'nın ve kemoterapötiklerin malign melanomaya etki mekanizmaları farklı olduğu için, birlikte kullanılabilirler, sinerjistik ve aditif etkiler sağlanır. Ayrıca ilaçların yan etki profilleri de farklı olduğu için yan etkilerde aditif etki görülmez (25).

1. INF  $\alpha$  ile tek bir kemoterapötik kombinasyonu: Elde edilen cevap oranları %12-53 arası değişmektedir. En iyi sonuçlar DTIC ve INF  $\alpha$  kombinasyonu ile elde edilmiştir. Her iki ajan tek başlarına kullanıldıklarında %20 başarı sağlarken, birlikte kullanıldıklarında bu oran oldukça artmıştır. DTIC tek başına kullanıldığında gözlenen ortalama 9.6 aylık surviv, DTIC ve INF  $\alpha$  ile ortalama 17.6 aya çıkarılmıştır. DTIC ve INF  $\alpha$  için hala



farklı şemalar denenmektedir, bunların bazıları başarısız olmaktadır, yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (25).

2. INF alfa ve polikemoterapi: 72 hasta ile yapılan bir çalışmada 4 ilaç ile (DTIC, vinkristin, bleomisin, lomustin) sonrası INF  $\alpha$  kullanılmış ve %54 cevap elde edilmiştir (28).

III) INF  $\alpha$  ve IL2 kombinasyonu: Etki mekanizmaları farklı olduğu için sinerjik ve aditif etki gösterirler (25). Tek başına IL2'ye cevap oranı %22-26 iken, kombine tedavide ortalama cevap oranı %33 bulunmuştur (29).

IV) Polikemoimmünoterapi: INF  $\alpha$  ve IL-2'ye ek olarak çeşitli kemoterapötiklerin kullanılması ile son zamanlarda çok iyi sonuçlar alınmıştır. Monokemoterapi almış hastalara, polikemoimmünoterapi uygulandığında da başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Halbuki monokemoterapiye cevap vermeyen hastalar genellikle dirençli olgulardır. Tek başına malign melanomada minimal aktivitesi olan sisplatin, polikemoimmünoterapide çok etkilidir. Bunun sebebi INF  $\alpha$  ve IL-2'nin immünomodülatör etkilerini artırması olabilir (25). Son olarak Hamblin ve ark. 12 hastada DTIC, sisplatin, INF, IL-2 kullanarak %83'lük bir cevap oranı elde etmişlerdir, fakat surviv sonuçları henüz yayınlanmamıştır (30).

Malign melanomalarda INF  $\alpha$  ile elde edilen tüm bu olumlu sonuçlara karşın, INF  $\gamma$  ile yapılan çalışmalarda genellikle kötü sonuçlar elde edilmiştir (25).

## KAPOSI SARKOMU

Klasik Kaposi sarkomu tipik olarak yaşlıları etkileyen, yavaş seyirli bir hastalıktır. Kaposi sarkomuna son yıllarda AIDS'li hastalarda ve özellikle AIDS'li homoseksüel genç erkeklerde çok sık rastlanılmaya başlanılmış ve bu tip Kaposi sarkomuna epidemik Kaposi sarkomu ismi verilmiştir (31). AIDS'de ölümün en önemli sebebi fırsatçı enfeksiyonlardır, Kaposi sarkomu da akciğer ve gastrointestinal sistemde kanama, gastrointestinal sistemde perforasyona sebep olarak mortaliteyi belirgin olarak artırır (32).

Kaposi sarkomu uzun süre immünosupresif tedavi alan hastalarda da ortaya çıkabilir ve immünosupresif tedavi kesildikten sonra spontan olarak gerileyebilir. Klasik ve epidemik Kaposi sarkomlu hastalarda CMV'ye karşı antikörelara yüksek insidanda rastlanılmıştır (31).

AIDS'de Kaposi sarkomu gelişmesinin muhtemel sebeplerinin;

1. HIV tarafından indüklenen anjiyogenetik faktörler
2. Kofaktör olarak katılan CMV enfeksiyonu
3. İmmün sistemin bozulması olduğu düşünülmektedir (32).

INF  $\alpha$ 'nın epidemik Kaposi sarkomuna etkileri ise immünomodülatör, antiviral, direkt antiproliferatif etkiler ve tümörde anjiogenezi inhibe etme olarak ortaya çıkmaktadır.

INF  $\alpha$  ile yapılan tüm çalışmalarda %30'luk cevap oranı elde edilmiştir. Bu cevapların %40'ı tam cevaptır.

Tam cevap veren hastalarda ortalama cevap süresi 24 ayken, parsiyel cevaplarda bu süre 11.5 aydır. Kemoterapilerde ise ortalama 6-8 aylık cevap süreleri elde edilmiştir. Bu cevap oranlarını sağlamak için INF yüksek dozlarda kullanılmıştır, düşük dozlarla tedaviye başlandıktan sonra en azından 20 milyon  $\text{Ü}/\text{m}^2$ 'lik dozlara ulaşılmalıdır. Dozlar günlük intramüsküler veya subkutan olarak uygulanmalıdır. Tedaviye ilaç tolere edilemediği ve tümör cevabı olduğu sürece devam edilmelidir. Tedaviyi kesme rekürrenslere sebep olur (31).

Düşük dozlar etkili bulunmamıştır. Düşük doz ile tedavi denendikten sonra yüksek doza geçilen vakalarda cevap kötü olmuştur. Bunun sebebinin düşük doz tedavisi sırasında tümör hücrelerinde ve immün etkili hücrelerde ilaca direnç gelişmesi olduğu düşünülmektedir (32).

Kaposi sarkomunda cevapların yüksek dozlarda elde edilmesi antiproliferatif etkinin önemli olduğunu gösterir. Bunun yanında yüksek doz INF verilen hastaların kanlarında p24 HIV core antijeninin azaldığı gözlenmiş, hatta CD<sub>4</sub> pozitif T hücre sayısı 500 hücre/mm<sup>3</sup> ve üzeri olan hastalarda tedavi süresince periferik kan mononükleer hücrelerinde HIV'ların yok olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular bize AIDS'in erkeğin safhalarında INF  $\alpha$ 'nın anti-retroviral etkisini ve HIV enfeksiyonunu kontrol altına aldığını gösterir (31).

Tedavi edilen AIDS'li hastalarda fırsatçı enfeksiyon hikayesi olanlar ve B semptomları (sebepsiz ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, diyare) olanlar tedaviye direnç gösterir. CD<sub>4</sub> pozitif T hücresi yüksek olan hastalar tedaviye iyi cevap verirler (31). Gastrointestinal sistem tutulumu ve tümör büyüklüğü tedaviye cevap oranını etkilemez (32).

Endojen INF seviyeleri düşük olan hastalar tedaviye iyi cevap verir, bunun sebebi endojen INF seviyeleri yüksek olan hastalarda INF reseptörlerinde down regülasyon olması ve bu kişilerin INF etkisine duyarlılığının azalmasıdır (31).

Kaposi sarkomunda INF'nin diğer kemoterapötiklerle kombinasyonlarında cevap oranlarında hiçbir artış olmamış bunun yanında toksisitede belirgin artış olmuş ve INF dozu azaltılmak zorunda kalınmıştır (31).

INF'nin bir reverse transkriptaz inhibitörü olan zidovudin (AZT) ile kombinasyonu cevap oranını ortalama %40'a çıkarmıştır. Bu kombinasyona CD<sub>4</sub> pozitif T hücre sayıları 200 hücre/mm<sup>3</sup>'ün altında olan hastaların da cevap vermesi, tek başına INF tedavisine cevap vermeyecek hastaların da zidovudin ile potansiyel cevap verecek hastalara dönüştürülebileneceğini gösterir (33).

INF  $\alpha$  dışında Kaposi sarkomunda INF  $\beta$  denenmiş, fakat %16 cevap oranı elde edilmiştir. INF  $\gamma$ 'nın ise belirgin etkisi görülmemiştir (31).

## MİKOZİS FUNGOİDES

T hücreli kutanöz lenfomalarda tedavide topikal nitrojen mustard, PUVA, total vücut elektron ışın tedavisi; daha ileri safhalarda kemoterapiler kullanılmaktadır. Son



yıllarda INF ve retinoidlerle de iyi sonuçlar bildirilmiştir (34).

INF  $\alpha$  T hücre proliferasyonunu inhibe ederken, T supresör artışını potansiyalize eder (9).

INF tedavisi, hastalığın erken dönemlerinde ve daha önce kemoterapi uygulanmamış, dirençsiz vakalarda daha etkilidir. INF mikozis fungoideste yüksek dozlarda etkilidir. İleri vakalarda, tolere edilebildiği kadar yüksek dozlara çıkmak gerekir (35).

Çeşitli şemalar uygulanarak 1990'a kadar yapılan çalışmalarda toplam 126 hastada %56 oranında cevap elde edilmiştir, bunların %17'si tam cevaptır. Bu sonuçlar kombine kemoterapi ile benzer sonuçlardır. INF  $\alpha$ 'nın cevap oranı (%60), INF  $\gamma$  cevap oranından (%31) daha fazladır (35). Tam cevap oranlarının düşük olması araştırmacıları kombine tedavilere yöneltmiştir. PUVA ile INF kombinasyonu yapılan bir çalışmada tam cevap oranı %80, ortalama cevap süresi 18 ay olarak tespit edilmiştir (36). Başka bir çalışmada ise tek başına PUVA'ya dirençli 5 hastada PUVA ve düşük doz INF  $\alpha$  tedavisine %100 tam cevap gözlenmiştir. PUVA ve INF  $\alpha$  kombinasyonu ile hem tam remisyenlar elde edilmiş, hem de verilen PUVA miktarı azaltılmıştır (37).

INF ve etretinat kombinasyonları da denenmektedir, 6 hastada yapılan bir çalışmada 3 tam, parsiyel remisyen sağlanmıştı (38).

Sınırlı lezyonları olan mikozis fungoides vakalarında intralezyoner INF  $\alpha$  uygulaması ile 12 hastanın 10'unda tam klinik remisyen gelişmiştir, bu başarının lezyon bölgesinde yüksek konsantrasyon sağlanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. İntralezyoner uygulama yapıldıktan sonra, lezyon gerilemeden önce inflamasyon oluşması akla malign T hücrelerinin antijen ekspresyonlarının artmasını, buna bağlı olarak da inflamatuvar bir reaksiyon geliştiğini getirir (9).

Sonuç olarak mikozis fungoideste INF etkili bir tedavidir ama tek başına kullanıldığında tam remisyen oranları düşüktür, bunun için PUVA veya etretinatla kombine olarak kullanılmalıdır.

### LENFOMATOİD PAPÜLOZİS

Lenfomatoid papülozis geniş bir spektrum gösteren, kutanöz lenfoproliferatif hastalıklar arasında yeri kesin belirlenmemiş, spontan gerileyebilen bir hastalıktır. Klinik olarak benign seyretmesine rağmen dermatopatolojik olarak atipik, büyük, aktif T helper lenfosit antijen markerları ve CD<sub>30</sub> ekspresyonu gösteren hücrelerle karakterizedir (39).

Tedavide kortikosteroidler, PUVA, asiklovir denenmektedir. Literatürde tedavide INF kullanılmış iki yayın vardır. Bunlardan birinde INF  $\alpha$  ve etretinat kombine edilmiş, 2 haftada tam remisyen gelişmiş ama 4.5 ayda rekürrens olmuştur (39).

### SONUÇ

INF tedavisi ile deri tümörlerinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir ama hiçbir deri tümöründe INF tedavisi ilk

tercih edilmesi gereken tedavi yöntemi değildir. Alternatif ya da adjuvan tedavi yöntemidir. INF ile şimdye kadar yapılan çalışmalarda doz ve tedavi şemaları tam olarak belirlenememiş olup bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Türkiye'de piyasada rekombinant DNA tekniği ile hazırlanan INF  $\alpha_{2a}$  (Roferon A), INF  $\alpha_{2b}$  (Intron A) ve insan lenfoblastoid hücre serilerini in vitro stimule ederek INF  $\alpha$  subptitlerinden hazırlanan INF  $\alpha_{N1}$  (Wellferon) bulunmaktadır. Bu üç preparatın birbirlerine belirgin üstünlükleri yoktur (5).

### KAYNAKLAR

1. Isaac A, Lindenmann J. Virus interferans. 1.The interferon. Proc L Soc Lond (Biol) 1957; 147:258-67.
2. Harris RCS, Lauchlan R, Day R. The clinical applications of interferons: a review. Med J Aust 1992; 156:869-72.
3. Stadler R, Silva MS, Bratzke B, Garbe C, Orfanos C. Interferons in Dermatology. J Am Acad Dermatol 1989; 20:650-6.
4. Balkwill FR. Interferons. Lancet 1989; 13:1060-3.
5. Galvani D Griffiths SD, Cawley JC. Interferon for treatment: the dust settles. Br Med J 1988; 296:1554-6.
6. Bocci V. The physiological interferon response. Immunol Today 1985; 6(1):
7. Baron S, Tying SK, Fleishmann WR, Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR, et al. The interferons: mechanism of action and clinical applications. Jama 1991; 266:1375-83.
8. Dorr RT. Interferon alpha in malignant and viral diseases. Drugs 1993; 45:177-211.
9. Vonderheid EC, Thompson R, Smiles KA, Lattant A. Recombinant interferon alpha 2b plaque phase Mycosis Fungoides. Arch Dermatol 1987; 123:757-63.
10. Greenway TH, Cornell RC. Interferon. Arch Dermatol 1990; 126:1080-2.
11. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part I). J Am Acad Dermatol 1991; 24:1-13.
12. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part II). Am Acad Dermatol 1991; 24:161-75.
13. Taylor RS, Griffiths CEM, Brown MD, Swanson NA, Nickoloff BJ. Constitutive absence and interferon gamma induced expression of adhesion molecules in basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1990; 22:721-6.
14. 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. USA: Mc Graw Hill, 1993:840-7.
15. Greenway HT, Cornell RC, Tanner DJ, Peets E, Bordin GM, Nagi C. Treatment of basal cell carcinoma with intralesional interferon. J Am Acad Dermatol 1986; 15:437-43.
16. Wickramasinghe L, Hindson TC, Wacks H. Treatment of neoplastic skin lesions with intralesional interferon. J Am Acad Dermatol 1989; 20:71-4.
17. Pizarro A, Fonseca E. Treatment of basal cell carcinoma with intralesional interferon alpha-2b. Eur J Dermatol 1994; 4:287-90.



18. Edwards L, Whiting D, Rogers D, Luck K, Smiles KA. The effect of intralesional interferon gamma on basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:496-500.
19. Lipmann SM, Skimm DS, Meyskens FL. Nonsurgical treatments for skin cancer: Retinoids and alpha interferon. *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14:862-9.
20. Stenquist B, Wennberg AM, Gisslen H, Larkö O, Gothenburg P. Treatment of aggressive basal cell carcinoma with intralesional interferon: Evaluation of efficacy by Mohs surgery. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:65-9.
21. Schwartz AR, Stoll HL. Squamous cell carcinoma. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in general medicine*, 4th ed. USA: Mc Graw Hill, 1993:821-39.
22. Stadler R, Müller R, Orfanos CE. Effect of recombinant alpha A-interferon on DNA synthesis and differentiation of human keratinocytes in vitro. *Br J Dermatol* 1986; 114:273-7.
23. Ilic D, Padovan I, Pipic N, Knezevic M, Djakovic N, Rode B, et al. Treatment of squamous cell carcinoma with interferon. *Int J Dermatol* 1991; 30:58-61.
24. Grobb JJ, Suzini F, Richard MA, Weiller M, Zarour H, Noe C, et al. Large keratoacanthomas treated with intralesional interferon alpha 2a. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:237-41.
25. Castinelli N, Belli F, Santinami M. The role of interferon. In: Denis L, ed. *Cutaneous melanoma. Consultant series (2)* Gardiner-Caldwell Communications Limited No.5, 1994.
26. Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Mackie R. Results of adjuvant interferon in WHO melanoma programme. *Lancet* 1994; 343:913-4.
27. Hersey P, McLeod GRL, Thomson DB. Treatment of advanced malignant melanoma with recombinant interferon alpha 2a in combination with DTIC: Long term follow up of two phase II studies. *Br J Dermatol* 1991; 79:60-6.
28. Pyrhönen S, Hahka-Kemppinen M, Muhonen T. A promising interferon plus four drug chemotherapy regimen for metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1992; 10:1919-26.
29. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC. Combination therapy with interleukin-2 and alpha interferon for the treatment of patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1863-74.
30. Hamblin TJ, Davies B, Sadullah S. A phase II study of treatment of metastatic malignant melanoma with a combination of dacarbazine, cisplatin, interleukin 2 and alpha interferon. *Pro Am Soc Clin Oncol* 1991; 10(294 Abstract):1092.
31. Krown SE. Interferon and other biologic agents for the treatment of Kaposi's sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5(2):311-22.
32. Real FX, Ottgen HF, Krown JE. Kaposi's sarcoma and the AIDS: Treatment with high and low doses with recombinant leukocyte A interferon. *J Clin Oncol* 1986; 4:544-51.
33. Krown SE, Gold JWM, Nidezwiecki D. Interferon Alpha with zidovudine: Safety, tolerance and clinical and virologic effects in patients with Kaposi Sarkoma associated with AIDS. *Ann Intern Med* 1990; 112:812-21.
34. Bunn PA, Ihde PC, Fonn KA. The role of recombinant interferon alpha 2a in the therapy of cutaneous T cell Lymphomas. *Cancer* 1986; 57:1689-95.
35. Bunn PA, Norris AD. The therapeutic role of interferons and monoclonal antibodies in cutaneous T cell Lymphomas. *J Invest Dermatol* 1990; 95(suppl 6):209-12.
36. Kuzel TM, Gilyon K, Springer E. Interferon alpha 2a combined with chemotherapy in the treatment of cutaneous T cell Lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:203-8.
37. Mostow EN, Neckel SL, Oberhelman L, Anderson TF, Cooper KD. Complete remissions in PUVA refractory mycosis fungoides type cutaneous T cell lymphoma with combined interferon alpha and PUVA. *Arch Dermatol* 1993; 129(6):747-52.
38. Braathen LR, McFadden N, Thune PO. Recombined alpha interferon combined with etretinate in the treatment of mycosis fungoides. *Seventeenth World Congress of Dermatology. Berlin 1987; (Abstract Vol 1):270.*
39. Cuyss M, Dummer R, Dommann SN, Jemelka HJ, Zimmermann MTD, Gillier F. Lymphomatoid papulosis-Treatment with recombinant interferon alpha 2a and etretinate. *Dermatology* 1995; 190:288-91.