



Bazal hücreli karsinomda tek başına veya intralezyonel interferon ile birlikte imikimod kullanımı ile klinik başarı

Clinical success with imiquimod alone and in combination with intralesional interferon in basal cell carcinoma

Hayriye Sarıcaoğlu, Sema İpek Algan, Ayşegül Turan, Emel Bülbül Başkan,
Hakan Turan, Şaduman Balaban Adım*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, *Patoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Bazal hücreli karsinom (BHK), insanlarda en sık görülen deri kanseri tipidir. BHK'ların tedavisinde cerrahi, halen altın standart olarak yerini korumaktadır. Buna rağmen, cerrahiye uygun olmayan ve kozmetik kaygıları olan bireylerde imikimod krem ve intralezyonel interferon (IFN) alfa-2b gibi, daha az invaziv, cerrahi olmayan seçenekler de bulunmaktadır. Yalnız başına imikimod ya da imikimod ile kombine olarak interferon alfa-2b ile başarılı bir şekilde tedavi ettiğimiz değişik alt tiplerde 11 BHK vakasını sunduk. 2005-2010 yılları arasında polikliniğimizde histopatolojik olarak BHK oldukları kanıtlanmış, tek başına ya da IFN alfa-2b ile kombine olarak imikimod ile tedavi edilmiş çeşitli alt tiplerdeki hastalar bu rapora dahil edildi. Sunduğumuz 11 hastadan sadece 4'ü (3 infiltratif, 1 solid tipler) topikal imikimoda ek olarak haftada 3 gün intralezyonel interferon alfa-2b 3 milyon IU tedavisi de almıştı. Geri kalan 7 hasta sadece imikimod %5 krem kullanmıştı. Tüm hastalarda bu tedavi seçenekleri ile tam iyileşme sağlandığı görüldü. Bu olgulardaki gözlemlerimiz, İmikimodun sadece yüzeysel değil; infiltratif, solid, nodüler tip BHK'larda da etkili olduğunu düşündürmektedir. İmikimod, sadece yüzeysel değil, aynı zamanda, infiltratif, solid ve nodüler tip BHK'larda da etkili olduğunu düşündürmektedir. İntralezyonel interferon alfa-2b'nin de BHK'larda etkili olduğu ve imikimod ile kombine edildiğinde sinerjistik etki gösterdiği bilinmektedir. (Türkderm 2013; 47: 239-42)

Anahtar Kelimeler: Bazal hücreli karsinom, interferon, imikimod

Summary

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common type of skin cancer in humans. Surgery is still the gold standard for treating BCCs. However, there are also less-invasive, nonsurgical therapies such as imiquimod cream and intralesional interferon (IFN) alpha-2b for patients who are poor surgical candidates and who care about cosmetic outcomes. We report 11 patients with various subtypes of BCC successfully treated with either imiquimod alone or in combination with interferon alfa-2b. In this paper, we present 11 patients with various subtypes of histopathologically proven BCCs, who were treated with imiquimod or combination of imiquimod and IFN alpha-2b, in our outpatient clinic between 2005 and 2010. Of 11 patients, only 4 patients (3 infiltrative, 1 solid types) had received intralesional interferon alpha-2b at a dose of 3 million IU, 3 times a week combined with topical imiquimod while 7 patients had received only 5% imiquimod cream. All patients were cured with these regimens. Imiquimod is found to be effective not only in superficial, but also in infiltrative, solid, and nodular types. Intralesional interferon alpha-2b is also known to be effective in BCCs and it has a synergistic effect when combined with imiquimod. (Turkderm 2013; 47: 239-42)

Key Words: Basal cell carcinoma, interferon, imiquimod

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hayriye Sarıcaoğlu, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 295 07 01 E-posta: hayriye@uludag.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 16.01.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.02.2012

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.



Giriş

Bazal hücreli karsinom (BHK) insanlarda en sık görülen deri kanseri tipidir. BHK'ların tedavisinde cerrahi halen altın standart olarak yerini korumaktadır ve cerrahi sınırların salim olduğu durumlarda tam iyileşme oranı %99'a ulaşmaktadır¹. Cerrahiye uygun olmayan bireylerde diğer tedavi seçenekleri de bulunmaktadır. İnterferon (IFN), BHK'larda etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir²⁻⁵. Tedavi edilmemiş hastalarda, BHK hücreleri yüzeylerinde CD95 ligand (CD95L) sunarken, bunun reseptörü olan CD95'i sunmazlar ve CD95 reseptörü (CD95L) pozitif aktive CD4+ T hücrelerinin saldırısını önleyerek lokal immün yanıtı kaçarlar. BHK'un interferonlar ile maruziyeti sonrasında CD95 reseptörü sunumu ve dolayısıyla apoptoz gerçekleşir^{5,6}. İmikimod, toll-like reseptör (TLR) 7'yi aktive ederek IFN-alfa gibi sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini arttıran bir immün yanıt düzenleyicidir ve BHK'ların tedavisinde klinik etkinliği bildirilmiştir^{1,7,8}. İmikimod, interferon alfa ürünleri ile kombine edildiğinde, IFN alfa üretimini artırarak sinerjistik etki gösterir. Tek başına imikimoda iyi yanıt veren birkaç tane nodüler ve infiltratif BHK olgusu bildirilmiştir⁹. Bu makalede, cerrahiye reddeden hastalarda, tek başına ya da intralezyonel IFN alfa-2b ile kombine imikimod ile tedavi edilmiş BHK'lardaki klinik deneyimlerimizi sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

2005-2010 yılları arasında polikliniğimizde histopatolojik olarak BHK oldukları kanıtlanmış, tek başına ya da IFN alfa-2b ile kombine olarak imikimod ile tedavi edilmiş çeşitli alt tiplerdeki hastalar bu rapora dahil edildi. Veriler, hastaların kayıtlarından ve lezyonlarının fotoğraflarından toplandı. Tedavi seçenekleri, önceden hastalara anlatılmıştı. Cerrahiye reddeden ya da cerrahiye uygun olmayan hastalara intralezyonel ve/veya topikal tedavi uygulandı. Kombine tedavi, infiltratif ve nodüler tiplerde tercih edildi. Hastalar ilk yıl boyunca 3 ayda bir, sonraki yıllarda ise 6 ayda bir takip edildi.

Olgular

Hastaların demografik özellikleri, başvuru yılları, tanıları ve tedavi şemaları Tablo 1'de sunuldu.

Olgu 1

Elli sekiz yaşında erkek hasta, sağ skapular bölgede olan asemptomatik lezyonu nedeniyle tarafımıza başvurdu. Dermatolojik muayenesinde, 13x10 mm ebatında, ortasında atrofinin ve çevresinde kahverengimsi pigmentasyonun izlendiği keskin sınırlara sahip papülü mevcuttu. 10 hafta boyunca, haftada 5 gün imikimod krem uygulandı. Tedaviden 6 ay sonra alınan deri biyopsisinde tümör dokusu gözlenmedi. Hastanın takip edilen 4 yıl boyunca nüksü olmadı.

Olgu 2

Altmış üç yaşında erkek hasta, sağ skapular bölgede gelişen, 5x5 cm ebatlarında, eritemli, düzensiz sınırlı plağı nedeniyle başvurdu. Lezyon üzerinde milimetrik tümörler de izlenmekteydi. Hasta cerrahi tedaviyi reddettiğinden 10 hafta boyunca haftada 5 gün imikimod tedavisi uygulandı. Klinik iyileşme sağlandı fakat hasta kontrol biyopsisini kabul etmedi. Üç yıl boyunca yapılan takiplerinde nüks gözlenmedi.

Olgu 3

Kırk altı yaşında kadın hasta burnunda olan, 5x5 mm ebatında, ortasında erozyonun izlendiği, kenarları hafif kabarık, kanayan nodülü ile başvurdu. Kozmetik nedenler yüzünden cerrahiye reddeden hastaya 12 hafta boyunca haftada 5 gün imikimod uygulandı. Kontrol biyopsisi olmayan hastada klinik iyileşme sağlandı ve 4 yıllık takip süreci boyunca nüks gözlenmedi.

Olgu 4

Altmış üç yaşında erkek hastanın burun sol yanından başlayıp alt göz kapağına uzanan 4x3 cm boyutunda bir plağı mevcuttu. Morbidite riski ve ortaya çıkabilecek kötü kozmetik sonuçlar nedeniyle hasta cerrahi girişimi kabul etmedi. 12 hafta boyunca haftada 5 gün imikimod ve haftada 3 gün intralezyonel interferon alfa-2b uygulandı. Hastada tam iyileşme sağlandı ve günümüze kadar geçen 3 yıllık sürede nüks gözlenmedi.

Olgu 5

Bu vaka, sternum sol yanında 4x5 cm ebatlarında tümörü olan 67 yaşında bir kadın hastaydı. Cerrahiye reddettiğinden, hastaya 12 hafta boyunca, haftada 5 gün imikimod %5 krem uygulandı. Tedaviden 1 yıl sonra tekrarlanan deri biyopsisinde hipertrofik skar dokusu gözlemlendi, tümör dokusuna rastlanmadı. Takiplerinde hastada 3 yıldır nüks gözlenmedi.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri, lezyon özellikleri ve uygulanan tedaviler

Vaka	Yaş/cinsiyet	Tanı	Yerleşim	Süre	Boyut (mm)	İmikimod tedavisi (hafta)	Lokal deri reaksiyonları	Toplam IFN dozu (x10 ⁶ IU)	Takip süresi (ay)
1	58/E	yBHK	Sağ skapular	2 ay	13x10	10	Hafif	-	48
2	63/E	yBHK	Sağ skapular	5 yıl	50x50	10	Hafif	-	36
3	46/K	soBHK	Burun	6 ay	5x5	12	Orta	-	48
4	63/E	iBHK	Malar bölge	8 yıl	40x30	12	Şiddetli	54	36
5	67/K	soBHK	Göğüs	27 yıl	40x50	12	Şiddetli	-	36
6	65/K	yBHK	Alın	1 yıl	10x12	8	Şiddetli	-	36
7	52/E	yBHK	Nazolabial sulkus	4 ay	5x5	12	Orta	-	36
8	66/K	nBHK	Burun	5 yıl	10x12	12	Orta	36	36
9	60/K	iBHK	Burun kanadı	4 yıl	15x15	6	Şiddetli	18	60
10	35/K	iBHK	Yanak	8 yıl	30x25	10	Orta	45	10
11	39/K	soBHK	Alt göz kapağı	7 ay	9x7	12	Hafif	-	12

E: erkek, K: kadın, yBHK: yüzeyel bazal hücreli karsinom, soBHK: solid tip bazal hücreli karsinom, iBHK: infiltratif bazal hücreli karsinom, nBHK: nodüler bazal hücreli karsinom

Olgu 6

Alın sağ yanda 10x12 mm ebatlarında bir papülü olan 65 yaşında bir kadın hastaydı. Hastaya 8 hafta boyunca haftada 3 ile 5 gün arasında değişen sıklıklarda topikal imikimod %5 krem uygulandı ve tam iyileşme sağlandı. Tedaviden 6 ay sonra alınan kontrol deri biyopsisinde kronik perivasküler dermatit saptandı ve BHK gözlenmedi. Hastada 3 yıldır nüks gelişmedi.

Olgu 7

Elli iki yaşında erkek hasta polikliniğimize 4 aydır sol nazolabial sulkusta olup iyileşmeyen, kabuklu lezyonu nedeniyle başvurdu. Dermatolojik muayenesinde ortasında hemorajik krutun izlendiği, kenarları hafif kabarık, 5 mm çaplı papül izlendi. On iki hafta boyunca, haftada 3 gün imikimod krem uygulandı ve klinik iyileşme gözlendi, 3 yılda nüks izlenmedi.

Olgu 8

Bu vaka, burun dorsumunda 10x12 mm ebatında kahverengi bir papülü olan 66 yaşında kadın hastaydı. Cerrahiye reddettiğinden 12 hafta boyunca haftada 5 gün imikimod ile kombine olarak haftada 3 gün intralezyonel interferon alfa-2b uygulandı. Tedavi bitiminden 6 ay sonraki deri biyopsisinde geride kalan tümör dokusu gözlenmedi. Üç yıl boyunca takip edilen hastada nüks gözlenmedi.

Olgu 9

Bu hasta, sol burun kanadında 15x15 mm ebatında bir papülü olan 60 yaşında kadındı. Kozmetik olarak kötü bir görünüm yaratacağından

hasta cerrahiye reddetti. Altı hafta boyunca haftada 5 gün imikimod ve haftada 3 gün IFN alfa-2b uygulandı. Kontrol biyopsisinde tümör izlenmedi. Beş yıllık takibi boyunca nüks izlenmedi.

Olgu 10

Bu 35 yaşında kadın hasta, burnunun sol yanında, yavaşça büyüme gösteren lezyonu nedeniyle tarafımıza başvurdu. Dermatolojik muayenesinde, sol nazolabial sulkustan başlayıp, sol yanağa dek uzanan 30x25 mm ebatında, krutlu, eritematöz plağı mevcuttu (Şekil 1A). Hastaya cerrahi girişim önerildi fakat kötü bir kozmetik görünüm yaratacağından hasta kabul etmedi. On hafta boyunca kombine imikimod ve intralezyonel interferon alfa-2b 9 MIU/hafta uygulandı ve tam iyileşme sağlandı (Şekil 1C). Hastanın 10 ay boyunca yapılan takiplerinde nüks gözlenmedi.

Olgu 11

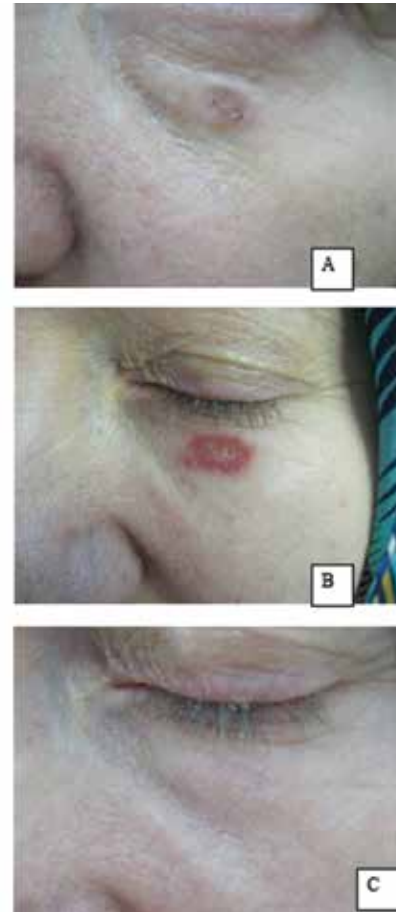
Otuz dokuz yaşında kadın hastanın sol alt göz kapağında 9x7 mm ebatında, pembe renkli, üzerinde telenjektazilerin izlendiği, sınırları hafif kabarık papülü mevcuttu (Şekil 2A). Cerrahiye reddeden hastaya 12 hafta boyunca haftada 5 gün imikimod %5 krem uygulandı ve tam iyileşme sağlandı (Şekil 2C). Hastada 12 aylık takip süresi boyunca nüks gözlenmedi.

Tartışma

İmikimod, yüzeysel ve nodüler BHK'larda, değişik dozlarda ve tedavi sürelerinde etkin olduğu gösterilmiş bir ajandır^{10,11}. Gıda ve ilaç



Şekil 1. Olgu 10. A Tedavi öncesi, B Tedavinin 6. haftası (kombine imikimod ve interferon alfa-2b), C Tedavi kesildikten 6 ay sonra



Şekil 2. Olgu 11. A Tedavi öncesi, B Tedavinin 8. haftası C Tedavi kesildikten 12 hafta sonra

İdaresi (FDA), imikimod %5 kremi, yüzeysel bazal hücreli karsinomda, haftada 5 gün, 6 hafta boyunca önermektedir. Nodüler BHK'lar için 6 haftalık ve 12 haftalık protokolleri karşılaştıran bir çalışmada, 6 haftalık protokolün de en az 12 haftalık protokol kadar etkili olacağı gösterilmiştir¹⁰. Bizim hastalarımızda ise imikimod tedavisinin süresi klinik yanıt ve lokal deri reaksiyonlarına göre belirlendi. Demografik özellikler ve tedavi seçimleri Tablo 1'de özetlendi. Sunduğumuz 11 hastada imikimod tedavisinin ortalama süresi 10,5 hafta idi ve 6 ile 12 hafta arasında değişmekteydi. Bu süre hastanın klinik iyileşme süresine göre belirlendi. İmikimod için optimal bir tedavi şeması ortaya koymadık çünkü tedavi süresinin klinik yanıt ve BHK alt tipine bakılarak hastaya göre ayarlanması gerektiğini öne sürmekteyiz.

Hastalar her iki haftada bir tedavinin etkinliği ve olası yan etkiler açısından muayene edildi. İmikimoda bağlı lokal deri reaksiyonlarının (eritem, pullanma, erozyon vb.) tolere edilemediği durumlarda, dinlenme periodları verildi (7-14 gün). Lokal deri reaksiyonlarının, tedavinin başarısı ile orantılı olduğu öne sürülmektedir¹¹.

Intralezyonel interferon enjeksiyonlarının BHK'ların tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir²⁻⁴. Tucker ve ark.¹² 10 yıl süren bir takip süreci sonrasında %96 oranında kür bildirmişlerdir. Bizim ise, interferon alfa-2b ve imikimod kombinasyonu ile tedavi ettiğimiz infiltratif bazal hücreli karsinomlu bir hastayı sunduğumuz, daha önceden yayınlanmış bir raporumuz¹³ bulunmaktadır. Bu raporda sunduğumuz 11 hastanın ise sadece 4 tanesi (3 infiltratif, 1 nodüler tip) imikimod ile kombine olarak intralezyonel interferon alfa-2b 3x106 IU, haftada 3 gün almıştır. Bir tümörü tedavi edebilmek için gerekli olan toplam interferon dozu halen bilinmemektedir. Bizim hastalarımızda, IFN dozuna, klinik yanıt göre karar verildi (Tablo 1). Geri kalan 7 hastada ise sadece imikimod %5 krem uygulandı. Hastalarımızın hiçbirinde tedaviye ara vermeyi gerektirecek şiddette sistemik IFN yan etkilerine rastlanmadı. Sunduğumuz bütün hastalarda tam iyileşme sağlandı ve hiçbirinde şu ana kadar nüks gözlenmedi.

Bu rapor, literatürde, infiltratif ve nodüler tip BHK'larda imikimod ile interferon alfa-2b kombinasyonunun etkinliğini tartışan ikinci rapordur. Burada, aynı zamanda, imikimodun sadece yüzeysel değil, diğer BHK alt tiplerinde de etkili olduğunu gösterdik. İmikimod, gözle görünmeyen tümörlerde hücresel düzeyde de etkilidir ve ilaç uygulaması ile ortaya çıkan eritem, tümör hücrelerine karşı gelişen reaksiyonun göstergesidir.

Biz, imikimodun uzun-dönemdeki başarısını bu nedene bağlamaktayız. Buna rağmen, kesin yargılara varabilmek için, interferon ve imikimod kombinasyonunun kullanıldığı daha geniş vaka serilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Madan V, Lear JT: Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 2010;375:673-85.
2. 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
3. Amini S, Viera MH, Valins W, Berman B: Nonsurgical innovations in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010;3:20-34.
4. Kim KH, Yavel RM, Gross VL, Brody N: Intralesional interferon alpha-2b in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: revisited. *Dermatol Surg* 2004;30:116-20.
5. Good LM, Miller MD, High WA: Intralesional agents in the management of cutaneous malignancy: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2010.
6. Buechner SA, Wernli M, Harr T, Hahn S, Itin P, Erb P: Regression of basal cell carcinoma by intralesional interferon-alpha treatment is mediated by CD95 (Apo-1/Fas)-CD95 ligand-induced suicide. *J Clin Invest* 1997;100:2691-6.
7. Huang SW, Liu KT, Chang CC, Chen YJ, Wu CY, Tsai JJ, Lu WC, Wang YT, Liu CM, Shieh JJ: Imiquimod simultaneously induces autophagy and apoptosis in human basal cell carcinoma cells. *Br J Dermatol* 2010;163:310-20.
8. Urosevic M, Dummer R: Immunotherapy for nonmelanoma skin cancer: does it have a future? *Cancer* 2002;94:477-85.
9. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS: Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Arch Dermatol* 2009;145:1431-8.
10. Shumack S, Robinson J, Kossard S, Golitz L, Greenway H, Schroeter A, Andres K, Amies M, Owens M: Efficacy of topical 5%imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol* 2002;138:1165-71.
11. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M: Imiquimod 5%cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:722-33.
12. Tucker SB, Polasek JW, Perri AJ, Goldsmith EA: Long-term follow-up of basal cell carcinomas treated with perilesional interferon alfa 2b as monotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1033-8.
13. Turan A, Saricaoglu H, Baskan EB, Toker SC, Tunalı S: Treatment of infiltrating basal cell carcinoma with the combination of intralesional IFNalpha-2b and topical imiquimod 5%cream. *Int J Dermatol* 2009;48:214-5.