

HEMANGİOM TEDAVİSİNDE İNTERFERON α-2a KULLANIMI

Nedim SAVACI, Zekeriya TOSUN, Mübin HOŞNUTER

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Konya

ÖZET

Hemangiom, infantlarda en sık rastlanan tümör olup, kapiller endotelin proliferasyonu ile karakterize anjiomatöz bir bozukluktur. Doğumdan hemen sonra proliferasyon fazı gösteren hemangiomlar 5-8 yaşından sonra involüsyon fazına girerek %70-80 oranında iyileşme gösterebilmektedir. Bu özelliğine rağmen lokalizasyonuna göre kanama, ülserasyon ve obstrüksiyon nedeniyle acil olarak tedavi edilmeleri gerekebilir. Hemangiom tedavisinde steroidler, laser, radyoterapi, sklerozan ajanlar ve damar endotelini tahrip edici muhtelif solüsyonlar kullanılmakta, ayrıca cerrahi müdahaleler de gerekli olabilmektedir. Günümüzde interferonların yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte biz de noninvaziv bir medikal tedavi olarak interferon α-2a (Roferon-A, ROCHE)'yı hemangiom tedavisinde kullanmaya başladık ve erken dönemde oldukça başarılı sonuçlar elde ettik.

Anahtar Kelimeler: Hemangiom, İnterferon α-2a.

Hemangiom, damar endotelinin proliferasyonu ile karakterize konjenital benign bir tümöral oluşumdur. Endotel, fibroblastlar, makrofajlar ve mast hücrelerinden oluşan anjioblastik fetal dokunun meydana getirdiği malformasyonlarla karakterizedir. Benign bir hastalık olmasına rağmen tutulum yerine göre hayatı tehdit edebilmekte, bu yüzden acil tedavi gerekebilmektedir. Hemangiom tedavisinde steroidler, laser, radyoterapi ve sklerozan ajanlar kullanılmakta, ayrıca cerrahi müdahaleler de gerekli olabilmektedir (1-5). Günümüzde interferonların yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte biz de noninvaziv bir medikal tedavi metodu olarak interferon α-2a (Roferon A, ROCHE)'yı hemangiom tedavisinde kullanmaya başladık ve erken dönemde oldukça başarılı sonuçlar elde

SUMMARY

The use of interferon α-2a in hemangioma treatment
Hemangioma is the most common tumor of infancy. It is an angiomatous disorder characterized by the proliferation of capillary endothelium. Hemangioma is characterized by proliferative phase just after birth, but may have complete resolution with 70-80% after 5-8 years old by an involution phase. Although it may have resolution, emergency operation may be necessary because of bleeding, ulceration and obstruction depending on the localization. Steroids, laser, radiotherapy, sclerosing agents and destructive agents of capillary endothelium are used for treatment of hemangioma, additionally surgical operation can be necessary. Nowadays interferons are started to use widespread, so we chose interferon α-2a (Roferon - A, ROCHE) for the method of noninvasive medical treatment. We have obtained successful results at early period.

Key Words : Hemangioma, Interferon α-2a

ettik.

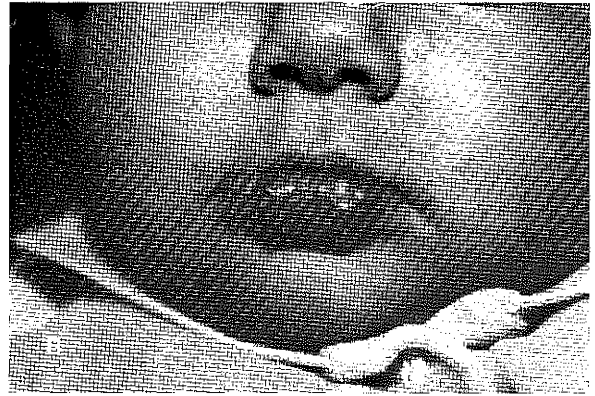
GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde yaşları 3 ile 8 ay arasında değişen ve özellikle göz kapağı ve ağız çevresinde olmak üzere, muhtelif büyüklükte lezyonları olan 5 hastaya, gün aşırı olmak üzere intralezyonel 3 milyon ünite interferon α-2a'yı 3 ay süre ile uyguladık ve halen benzer vakalarda interferon uygulamalarımız devam etmektedir. Bilindiği gibi göz ve ağız gibi organların fonksiyonlarını engelleyecek tarzda yerleşim gösteren hemangiomların derhal tedavi edilmeleri bir zarurettir (Şekil 1a, 2a). Biz de hasta seçiminde bu kriterleri göz önüne alarak tedavi yoluna gitmekteyiz. Vakalarda rutin olarak yaptığımız fizik muayene, biokimyasal ve radyolojik incelemelerde lezyon



Şekil 1a: Tedaviden önceki görünüm. b: Tedavi sonrası 3 ay.

haricinde başka bir patolojiye rastlanmamıştır. Tedavi esnasında mümkün olduğu kadar atavmatik olmak amacıyla, enjeksiyonlar insülin enjektörleri ile yapılmış, enjeksiyondan 10 dk. önce ağrıyı azaltmak amacıyla lokal anestetik pomatlar kullanılmıştır. Hastalarımızda tedavi sonrası görülen ateş, ağrı ve huzursuzluk gibi semptomlar parasetamol gurubu ilaçlarla giderilmiştir, zaten tedaviye başladıktan 15-20 gün sonra bu semptomlar da



Şekil 2a: Tedaviden önceki görünüm. b: Tedavi sonrası 2. ay.

tamamen ortadan kalkmaktadır. Bu arada sık sık yaptığımız kan sayımlarında nötropeni saptanmamıştır. Yaptığımız gözlemlerde; tedaviye başladıktan sonra yaklaşık 2 ay hemangiom kitlesinde hiç bir değişiklik olmamakta, fakat daha sonra kitle hızla küçülmeye başlamaktadır. 3-4 ay içinde yaklaşık %50 involüsyona uğrayarak fonksiyonel olarak zararsız hale gelmektedirler. Erken veya geç (3 ay) herhangi bir komplikasyon görmediğimiz vakalarımızın rutin kontrollerine devam etmekteyiz (Şekil 1B, 2B).

TARTIŞMA

İnfanlarda en sık rastlanan tümör olan hemangiom, kapiller endotelin proliferasyonu ile karakterize anjiomatöz bir bozukluktur (2). Klinik ve histopatolojik olarak çeşitli şekillerde sınıflandırılan bu benign tümöral vasküler anomali; beyin, karaciğer gibi organları da tutarak mortaliteye sebep olabilmektedir (3). Hemangiomlar en sık baş ve boyun bölgesinde

(%60), azalan sıklıkla da gövdede (%25) ve ekstremitelerde (%15) görülmektedir (4). Hemangiomların etyopatogenezi konusunda çok şey söylenmiştir; olayın dokunun progresif irritasyonuna bağlı olduğu söylenirken, günümüzde embriyonik hayattaki indifferansiye kapiller ağdan normal morfogeneze geçişteki yetmezlik fikri ileri sürülmektedir (4). Doğumdan hemen sonra bir proliferasyon fazı gösteren hemangiomlar 5-8 yaşından sonra involüsyon fazına girerek %70-80 oranında iyileşme gösterebilirler (1-4). Bu özelliğine rağmen lokalizasyonuna göre kanama, ülserasyon ve obstrüksiyon nedeni ile acil olarak tedavi edilmeleri gerekebilir. Örneğin göz kapağını tutan vakalarda ambliopiye yol açmakta, burunda veya ağızda yerleşen vakalarda solunumu engelleyebilmektedir (3,4). Sunulan olgularda da lokalizasyon nedeni ile acil tedavi yoluna gidilmiştir. Tedavide; koterizasyon, sklerozan tedavi, radyasyon, laser tedavisi, kompresyon ve steroid tedavisi kullanılmaktadır (3-5).

İnvaziv tedavilerin sağlam dokulara da zarar verebilme ve fonksiyon bozukluğuna sebep olma ihtimali daha yüksek olduğu için, noninvaziv bir yöntem olan interferon tedavisini tercih ettik. Hemangiomlarda interferon genellikle kortizon tedavisine dirençli vakalarda kullanılırken, büyüme ve gelişmeyi olumsuz yönde etkileyebileceğinden, ayrıca tedavi edilen bazı vakalarda başlangıçtaki iyi cevaba rağmen arteriovenöz fistüllere yol açarak "rebound fenomeni" gösterip lezyonun daha sonra tekrar büyüebilmesi nedeniyle kortizonu tercih etmedik (3).

İnterferonlar 1957 yılında ilk keşfedildiklerinde yalnızca antiviral aktiviteleriyle tanınırken bugün artık antitümöral ve immunomodülatör etkilerinin de olduğu bilinmektedir. İnterferonlar (IFN) α , β ve γ (gama) olmak üzere üç gruba ayrılır.

Günümüzde omega ve tau adlı iki yeni grup bulunmuştur (6). IFN β 'nın bazı miyeloid hücreler için doğal olarak negatif büyüme faktörü olduğu yolundaki deneysel bulgulara karşın şimdiye kadar yayınlanmış az sayıda çalışmada IFN α 'nın on katı kadar verilebildiği halde, bu sitokinin IFN α 'dan daha etkili olduğu bildirilmemiştir (7). IFN γ , IFN α veya

IFN β 'ya oranla daha güçlü bir immunomodülatördür ve diğer sitokinlerle daha yakın etkileşime girer. Bu IFN tipi yaygın bir şekilde ilerlemiş kanserde incelenmiştir; ancak immun aktivitesi IFN α 'dan üstün bulunmamıştır (7). IFN β ve IFN γ için birer adet gen varken IFN α için en az 23 farklı gen vardır ve 9 nolu kromozom üzerine kümelenmiştir (7). Rekombinant IFN α 'lar tek bir moloküler alt gruptur ve aralarındaki fark tek bir aminoasitten ibarettir. Pürifiye doğal IFN α , insan lökositlerinden elde edilmekte ve en az 17 tane IFN α alt türünü içermektedir (8). IFN'lar antitümör etkinliklerini, tümör hücrelerinin çoğalma çevrimlerini uzatarak, tümör hücrelerinin büyümesini yavaşlatan bir sitostatik mekanizma ile sağlamaktadırlar. Bu mekanizma, hücre içi 2', 5' oligoadenilat sentetaz düzeylerinin ya da c-myc, c-fos ve c-H-ras gibi onkojenlerin düzeylerinin düzenlenmesi ile ilişkili olabilir. Dahası IFN'lar antiproliferatif etkilerini, esansiyel metabolitleri azaltarak da gerçekleştirebilmektedir (8).

IFN tedavisinde ilk enjeksiyondan 2 ila 4 saat sonra başlayan gribe benzer bir sendromla nitelenen hafif ya da orta şiddette sistemik toksik etkilere rastlanmaktadır. Bu sendrom hafif ateş, titreme, baş ağrısı, letarji, artralji ve myalji ile kendini göstermekte ve genellikle sadece 4-8 saat sürmektedir. Toksik etkilerin çoğu ilaç dozuyla ilişkilidir. Yan etkiler asetaminofene ve prednizona yanıt vermektedir. ayrıca yan etkiler, bunun olabileceğinden haberdar olan kişilerde ve akşam saatlerinde yapılan tedavilerde daha az şiddette olmaktadır. Bulantı, kusma, uykusuzluk, anoreksi, hipotansiyon, nötropeni, taşikardi ve döküntü gibi yan etkileri de görülebilmektedir (2,8). Ancak tedavi süresi uzadıkça IFN α 'ya bağlı yan etkiler azalmaktadır (9). Ezekowitz'in 20 hemangiomlu yenidoğanda, 3 milyon ünite /m² interferon alfa 2 a ile yaptığı çalışmada; 7-8 ay içinde 18 vakanın %50 gerilediğini, yan etki olarak ta bir vakada ateş, bir vakada nötropeni ve bir vakada da deri nekrozu bildirmektedir (2).

IFN'ların hücresel düzeyde etki mekanizmaları tam bilinmemektedir. α ve β IFN'nun bir, γ IFN'in ise ayrı bir reseptörü vardır. α ve β interferon Tip 1 reseptör kompleksi yoluyla etkinken, γ IFN Tip 2

reseptör kompleksi yoluyla etkimektedir. Junus kinaz ve tirozin kinaz yoluyla ilerleyen uyarım, nükleustaki her iki reseptör türüne ait lokalizasyona ulaşarak mRNA transkripsiyonunu sağlamaktadır (6). Hemanjiomda ise IFN'un hücre motilitesini inhibe ettiği düşünülmektedir. Düz kas hücreleri, fibroblast ve endotelial hücrelerin proliferasyonunu inhibe etmekte ve endotelial prostasiklin yapımını artırmaktadır (10,11).

IFN'lar kronik myeloid lösemi (KML), hepatit B enfeksiyonu, larinks papillomatozisi, üst solunum yolu enfeksiyonları, malign melanom, nonhodgkin lenfoma gibi hastalıkların tedavisinde yalnız veya kombine olarak kullanılmaktadır (8,9). Bu tedavinin, çocuklarda olası uzun vadeli toksitesinin değerlendirilmesi için zamana ihtiyaç vardır, ancak hemangiom tedavisinde yaptığımız çalışmalardan elde ettiğimiz erken sonuçlar bize gelecek için ümit vermektedir.

Doç. Dr. Nedim SAVACI

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

KONYA

KAYNAKLAR

1. Jackson, I.T., Carreno, R., Potparic, Z., Hussain, K. Hemangiomas, vascular malformations and lymphovenous malformations: Classification and methode of treatment. *Plast. Reconst. Surg.* 91: 1216, 1993.
2. Ezokowitz, R.A.B., Mulliken, J.B., Folkman, J.

Interferon alfa 2a therapy for life threatening hemangiomas of infancy. *Eng. J. Med.* 326: 1456, 1992.

3. Hugh, G., Thomson, P. Patricia, E., Burrows. Vascular Malformations In: Cohen, Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery. Vol 1:352, 1994.
4. Mulliken J.B. Cutaneous Vascular Anomalies In: Mc Carthy J.G.: Plastic Surgery W.B. Saunders Comp. Vol 5: 3191, 1990.
5. Garden, J.M., Bakus, A.D., Paller, A.S. Treatment of cutaneous hemangiomas by the flashlamp-pumped pulsed dye laser: Prospective analysis. *J. Pediatr.* 120: 455, 1992.
6. Johnson, H.M., Bozer, F.W., Szente, B.E., Jarge, M.A. How interferons fight disease. *Scientific American* 270: 40, 1994.
7. Balkwill ,F.R. Interferons. *The Lancet*, 8646: 1060, 1989.
8. Baron, S., et al. Interferons, *JAMA*, 266: 1375, 1991.
9. Talpoz, M. Biotherapy in oncology. Proceedings of 7 th European conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing. November 14-18, Jerusalem, Israel, 1993.
10. Spiller, J.C., Sharma, V., Woods, G.M., et al. Diffuse neonatal hemangiomatosis treated successfully with interferon alfa 2a. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 27: 102, 1992.
11. Uysal, S., Uysal, A., Gürses, N. Interferon alfa 2a intralesional application for the treatment of cutaneous and subcutaneous hemangiomas. In: Steinau U. (Eds). Abstract book, 7. Congress European Section, IPRS, Berlin, p:61, 1993.