



Ercan Çalışkan,
İbrahim Özmen*,
Gürol Açıkgöz,
Mustafa Tunca

Dermatolojide Kemoterapötik ve Biyolojik İlaçların İntralezyonel Kullanımları

Intralesional Use of Chemotherapeutic and Biological Drugs in Dermatology

Özet

Dermatoloji pratiğinde sıkça kullanılmakta olan intralezyonel enjeksiyon uygulamaları, öncelikle steroidlerin sistemik yan etkilerinden korunmak amacıyla geliştirilmiştir. İntralezyonel uygulamalar, potent ilaçların sistemik toksisite göstermeden bölgesel olarak yüksek konsantrasyonda etki göstermelerine olanak sağlamaktadır. Bilindiği gibi sistemik olarak kullanılan kemoterapötik ilaçlar birçok yan etki ve sitotoksikite potansiyeline sahiptir. Kemoterapötik ilaçların cerrahi tedavinin kontrendike olduğu veya fonksiyonel ve kozmetik kayıpla sonuçlanabilecek yerleşimlerdeki non-melanom deri kanserleri tedavisinde intralezyonel kullanımları zamanla yaygınlaşmaktadır. Bu makalede, kemoterapötik ve biyolojik ilaçların intralezyonel kullanımları, avantaj ve dezavantajları, uygulanan ilaçlar ve miktarları, etkinlik ve güvenlik profilleri özetlenmiş olup, bu tür uygulamaların dermatologlar tarafından daha sık uygulanır hale getirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: İntralezyonel, dermatoloji, kemoterapi, intradermal, tedavi, enjeksiyon

Abstract

Intralesional injection applications being used more frequently in the practice of dermatology were primarily developed in order to avoid systemic side effects of steroids. Intralesional applications enable the potent drugs to achieve local effect with regionally high concentrations but without systemic toxicities. Commonly known, chemotherapeutic agents have the potential for many side effects and cytotoxicities with systemic use. Intralesional use of chemotherapeutic drugs is becoming widespread in the treatment of non-melanoma skin cancers in which surgery is contraindicated or may result in functional or cosmetic loss. In this article, intralesional use of chemotherapeutic and biological agents, their advantages and disadvantages, administered dosages as well as efficacy and safety profiles were summarized and it was aimed to encourage intralesional applications to be more frequently used by all dermatologists.

Key words: Intralesional, dermatology, chemotherapy, intradermal, treatment, injection

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Dermatoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

*Çorlu Asker Hastanesi,
Dermatoloji Servisi,
Çorlu, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

İbrahim Özmen,
Çorlu Asker Hastanesi,
Dermatoloji Servisi, Çorlu, Türkiye
E-posta: ibrahimozmen@hotmail.com
Geliş Tarihi/Submitted: 05.06.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 05.06.2014

@Telif Hakkı 2014 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2014 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Giriş

Tüm hastalıkların tedavisinde olduğu gibi, dermatolojik hastalıkların tedavisinde de öncelikli amaç hastaya zarar vermeden sağaltım sağlamaktır. Hastayı sistemik tedavilerin yan etki ve toksisitelerinden, cerrahi girişimlerin risk ve komplikasyonlarından korumak için güncel tedavi modaliteleri geliştirilmekte, daha çok hedefe yönelik tedaviler tercih edilmektedir. Dermatolojide özellikle steroidlerle başlayan intralezyonel tedavi yaklaşımı da bu amaçla uygulamaya girmiş bir yöntemdir. İntralezyonel uygulamalar, potent

ilaçların sistemik toksisite göstermeden bölgesel olarak yüksek konsantrasyonda etki göstermelerine olanak sağlamaktadır. Günümüzde özellikle başta kemoterapötik ilaçlar olmak üzere, birçok enjekte edilebilir ilacın dermatolojik hastalıkların tedavisinde intralezyonel enjeksiyon şeklinde kullanımları yaygınlaşmaktadır. Özellikle cerrahi tedavi ile fonksiyonel ve kozmetik kayıpla sonuçlanabilecek yerleşimlerdeki lezyonlar için kullanımları ön plana çıkmaktadır. Burada, dermatoloji pratiğinde kullanılan kemoterapötik ve biyolojik ilaçların intralezyonel (İL) kullanımları, avantaj ve

dezavantajları, uygulanan ilaçlar ve miktarları, etkinlik ve güvenlik profilleri özetlenmeye çalışılacaktır.

5-Fluorourasil (5-FU)

5-FU timidilat sentazı hedef alan bir pirimidin analogu olup, özellikle mitotik aktivitesi yüksek hücrelerde DNA sentezini inhibe ederek etki göstermektedir. Topikal formu in situ bazal hücreli karsinom (BHK) ve skuamöz hücreli karsinomlarda (SHK) kullanılmakta olup, intralezyonel enjeksiyon ilacın daha derine penetre olmasına imkan sağlamaktadır.

Keratoakantom tedavisinde İL 5-FU tedavisi uzun zamandır kullanılmaktadır (1). Goette ve ark. yaptıkları çalışmada 41 keratoakantoma haftada bir, 50 mg/ml dozunda 5-FU'ü İL olarak uygulamış, 40 lezyonun (%97,5) ortalama üç enjeksiyon sonrası tamamen düzeldiğini ve takip süresince de nüks gözlenmediğini bildirmişlerdir (2). Bildirilen diğer olgu sunumlarında da, haftada bir yapılan ve uygulama dozlarının 0,2-3 ml arasında (10-150 mg/doz) değiştiği İL tedavinin, üç ile sekiz arasında değişen sayılarda tekrarı ile tüm hastalarda tam remisyona sağladığı ve nüks gözlenmediği rapor edilmiştir (3-6). Farklı tedavi yaklaşımları tariflenmekle birlikte, keratoakantom tedavisindeki temel yaklaşım cerrahi eksizyondur. Bununla birlikte cerrahi eksizyon sonrasında %4-%8 oranlarında rekürrens bildirilmektedir (7). Ayrıca çeşitli tiplerdeki deri kanserlerinin çıkarılması sonrasında da reaktif olarak ortaya çıkabilmektedir. Hadley ve ark. tümör negatif cerrahi sınırlarla tedavi ettikleri iyi diferansiyeli SHK lezyonunun iki kez re-eksizyona rağmen skar alanında reaktif keratoakantoma neden olduğunu ve bu olguda tam remisyona 8 seans İL 5-FU ile sağlayabildiklerini bildirmişlerdir. Aynı bildiriye bir başka keratoakantom olgusunda ise, cerrahi sonrası üç kez rekürrens gözlenmiş ve son aşamada eksizyon, küretaj ve elektrodikasyon yapılmış, sonrasında hastaya 25 mg/gün asitretin verilerek, lezyonun yarısına İL 5-FU diğer yarısına ise İL metotreksat uygulanarak tedavi sağlanmıştır (8).

BHK tedavisinde İL 5-FU, ilk kez Avant ve ark. tarafından 21 lezyona uygulanmış, 4-8 uygulama sonrası tüm lezyonlarda kür sağlandığı bildirilmiştir (9). Daha sonraki yıllarda ilacın lezyonlu dokuda daha uzun süre kalmasını sağlamak ve vasküler dolaşımıyla uzaklaştırılmasını önlemek amacıyla Miller ve ark. tarafından enjekte edilebilir özel bir jel formu geliştirilmiştir. 5-FU (30 mg/ml), epinefrin (0,1 mg/ml) ve sığır kollajeni içeren bu yeni formülasyonla 116 lezyonun 106'sında (%91) histopatolojik remisyona sağlandığı bildirilmiş, en iyi yanıt oranlarının 0,5 ml jelin haftada üç kez, iki hafta süreyle uygulanması sonrası elde edildiği rapor edilmiştir (10). Aynı jelin psöriyatik plaklara tek doz intralezyonel enjeksiyonu ile 33 plağın 20'sinde (%60) sekiz hafta içerisinde %50 ve daha fazla düzeyde iyileşme sağladığı gösterilmiş, dirençli ve kronik plaklarda uygulanabileceği belirtilmiştir (11).

Keratoakantom ve iyi diferansiyeli SHK'ların histolojik olarak ayırıcı tanısını yapmak çoğu zaman mümkün olmamaktadır (12). Keratoakantomlarda başarılı şekilde kullanılan İL 5-FU uygulamasının, iyi sınırlı SHK tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir. Retiküler dermisin üst yarısından daha fazla penetrasyon göstermeyen iyi sınırlı SHK tanısı alan 23 hastaya 30 mg/ml 5-FU ve 0,1 mg/ml epinefrin içeren solüsyonun haftada bir, 4-6 kez, 1 ml enjeksiyonu ile %96 oranında

histolojik kür sağlandığı rapor edilmiştir (13). Hiçbir hastada yan etki gözlenmemiş olup, çok iyi kozmetik sonuçlar sağlanmıştır. Sağ el başparmağında yaklaşık 4 cm çapında iyi diferansiyeli SHK tanısı konan bir başka hastada, haftada bir 2 ml (100 mg) 5-FU'ün 6 seans İL uygulanması sonrası tam remisyona sağlandığı rapor edilmiştir (12). Bildirilen başka bir olguda nazolabiyal katlantıdaki yaklaşık 3 cm çapındaki ülsero-nodüler SCC lezyonuna 5-FU 8 seans İL olarak uygulanmış ve beş aylık takibinde rekürrens saptanmamıştır (6). Arsenik keratozuyla ilişkili olarak Bowen hastalığı ve SHK'ya ait çok sayıda lezyonu olan hastaya, cerrahi tedaviye çok uygun olmaması nedeniyle, asitretin ve İL 5-FU uygulamaları yapılarak kür sağlanmıştır (14).

5-FU'ün aynı zamanda fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini de inhibe ettiği ve İL uygulamanın Dupuytren kontraktürü gibi fibroproliferatif hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceği gösterilmiştir (15). Cerrahi sonrası %60'a varan rekürrens oranları gösterebilen infantil dijital fibromatoziste ve romatoid nodüllerde de başarı ile uygulandığını bildiren yayınlar mevcuttur (16,17). Yine fibroproliferatif etkileri dolayısıyla keloid tedavisinde İL olarak uygulanmış, haftada bir, ortalama 7 seans uygulama sonrasında 20 hastanın 17'sinde (%85) %50 ve daha fazla düzleme gözlenmiştir (18). Ayrıca keloid tedavisinde 5-FU'ün steroidlerle kombine uygulanmasının, tek başına steroid uygulamalarından daha etkili olduğu da ortaya konmuştur (19). Haurani ve ark. tarafından 32 keloidli ve 21 hipertrofik skarlı hastaya 5-FU'ün İL olarak uygulandığı çalışmaya, daha önce çeşitli tedaviler almış (İL steroid, eksizyon, radyoterapi vs.) ve bu tedavilere rağmen rekürrens saptanan hastalar dahil edilmiştir. Hipertrofik skarlı hastalara sadece İL enjeksiyon yapılırken, keloidli hastalara ise İL 5-FU, cerrahi eksizyonu takiben uygulanmıştır. Cerrahi tedavi ve İL 5-FU tedavisi sonucunda keloidli hastalarda 1 yıllık takipte nüks oranı %19 olarak saptanmıştır (20). Anektodal olarak başarılı sonuçları bildirilen bir başka kullanım alanı ise özellikle kozmetik amaçlı dolgu uygulamalarına sekonder gelişen yabancı cisim granülomlarıdır ve bu endikasyonda triamsinolonla birlikte kullanılabilir (21).

Topikal formu uzun yıllardır verrü tedavisinde kullanılmakta olan 5-FU'nun İL etkinliği ise plasebo kontrollü, tek kör bir çalışma ile İşçimen ve ark. tarafından araştırılmış ve etkili ve güvenli olduğu ortaya konmuştur (22).

5-FU'nun, kronik karaciğer hastalığı olanlarda, gebe ve emziren kadınlarda kullanımı kontrendikedir. Sistemik yan etki olarak pansitopeni gelişim potansiyeli taşıyan bir ilaç olduğundan tedavi öncesinde ve haftada bir tam kan sayımı ile takip yapılması önerilmektedir. Önerilen maksimum günlük doz 800 mg'dır (1). İL uygulamalarda gözlenebilen en sık yan etkiler ağrı, krutlanma, ülserasyon ve geçici hiperpigmentasyondur.

Metotreksat (Mtx)

Metotreksat, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek, timidin sentezini bloke eden bir folik asit analogudur ve bu yolla antiproliferatif etkilerini ortaya koyar. Aktif olarak bölünen hücrelerde DNA sentezini inhibe etmesinden dolayı, özellikle hızlı büyüyen tümöral lezyonlarda yüksek etkinliği vardır.

Keratoakantom tedavisinde İL metotreksat kullanımının bildirildiği 46 hastalık retrospektif olgu serisinde, ortalama 10 mg metotreksat kullanılmış ve hastaların %74'ünde tam düzelme sağlandığı bildirilmiştir (23). Annest ve ark. keratoakantom tedavisinde İL metotreksat kullanımını retrospektif olarak araştırmışlardır. İncelemeye dahil edilen hastaların 18'i araştırmacılar tarafından 20'si ise daha önce bildirilmiş olan olgu raporlarından derlenmiştir. Bu çalışmada lezyonu homojen şekilde beyazlatacak kadar (0,3-2 ml), 12,5 veya 25 mg/ml konsantrasyonda metotreksatın ortalama 18 gün arayla ve ortalama 2,1 kez enjeksiyonu ile 38 lezyonda %92 kür oranı elde edildiği bildirilmiştir. Pansitopeni gelişen iki hemodiyaliz hastası dışında yan etki görülmediği rapor edilmiş, kronik böbrek yetmezliği hastalarında kullanılmaması önerilmiştir (24). Martorell ve ark. tarafından cerrahinin kozmetik ve fonksiyonel etkinliğini arttırmak amacıyla 1,5 cm'den büyük keratoakantomlara cerrahi öncesinde metotreksat İL olarak uygulanmış ve bu yaklaşım metotreksat uygulanmayan hastaların tek başına cerrahisi ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak neoadjuvan metotreksat tedavisinin hastalar tarafından iyi tolere edildiği ve yaşlı hastalarda agresif cerrahi ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir (25). Alt dudak yerleşimli invaziv SHK tedavisinde cerrahi öncesi neoadjuvan olarak kullanıldığı bir olguda, haftada bir toplam üç kez İL metotreksat kullanılmış, tümör boyutunda çok büyük oranda gerileme gözlenmiştir (26). Her ne kadar keratoakantom bazı özellikleriyle iyi diferansiye SHK'nın bir klinik varyantı olarak kabul edilebilirse de, mevcut literatürde metotreksatın SHK ve BHK olgularında tek başına İL kullanımına dair veriler mevcut değildir.

Kutanöz T-hücreli lenfomanın ikinci en sık tipi olan Primer kutanöz CD30+ anaplastik büyük hücreli lenfoma tanısı konan bir olguya 25 mg/ml konsantrasyonda metotreksat bir hafta arayla iki kez İL olarak uygulanmış ve dokuz aylık takip süresince rekürrens saptanmadığı bildirilmiştir (27). Yine primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfomalı hastanın kemoterapi sonrası rezidüel nodüllerine İL metotreksat uygulanmış ve remisyon sağlandığı bildirilmiştir (28). Ayrıca lökemia kutis tanılı başka bir hastaya da, sistemik tedavi kriterlerini tam olarak karşılamadığı için, metotreksat İL olarak iki hafta arayla kullanılmış, bir yıllık takip süresince remisyonun devam ettiği gösterilmiştir (29).

Psöriyatik tırnak tedavisinde İL metotreksat kullanımıyla ilgili bir olgu bildirilmiştir. Etkilenmiş her tırnağın proksimal tırnak kıvrımına 5 mg metotreksat, haftada bir kez altı hafta süreyle İL olarak uygulanmış, dört ay sonunda elde edilen klinik remisyon iki yıllık takip süresince devam etmiştir (30).

Metotreksatın, kronik karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği olanlarda, gebe ve emziren kadınlarda kullanımı kontrendikedir. Tedavi başlangıcında tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılması ve sonrasında tam kan sayımı ile takibi önerilmektedir (1). İL uygulamalarda gözlenebilen en sık yan etkiler ağrı ve eritemdir ve bu ağrı 5-FU'dan belirgin şekilde daha azdır.

Bleomisin

DNA giraz enziminin inhibisyonu ve DNA'da ayrılma ile sitotoksik etki gösteren antitümör, antibakteriyel ve antiviral bir ajandır. İlacı inaktive eden enzimlerin deride olmaması nedeniyle, buradaki etkileri daha fazladır (31). Lokal

anesteziklerle birlikte kullanılması bleomisin enjeksiyon alanındaki tutulum ve etkinliğini belirgin şekilde artırır. Benzer bir etki artışı elektriksel stimülasyon uygulanarak da sağlanabilir.

İntralezyonel bleomisin, dermatolojide dirençli verrülerin tedavisinde sıkça kullanılır olmuştur. Literatürde bildirilen çok sayıda çalışmada verrüler için bleomisin tedavisi başarı oranları %0 ile %95 arasında değişmekle birlikte mosaik plantar verrüler ve periungal verrülerde diğer tedavi yöntemlerinden daha yüksek başarı oranları bildirilmektedir (32-34). Palmoplantar ve periungal verrü tedavisinde İL bleomisin plasebo ile karşılaştırılmış, bleomisin grubunda %96 iyileşme gözlenirken, plasebo grubunda %11 düzelme gözlenmiştir (35).

Üç ayrı bildiride toplam 8 keratoakantom olgusu haftada bir, 0,5 mg/ml dozunda İL bleomisin ile tedavi edilmiş, olguların hepsinde kür sağlanmış ve ortalama dokuz aylık takip süresince nüks görülmediği gösterilmiştir (33,36,37). Çalışmalarda lokal anesteziklerle bire bir dilüsyonları kullanılmıştır (33,37).

Membran geçirgenliğini arttırmak için yapılan ve elektriksel akımın doğrudan hedef tümöre yönlendirildiği elektroporasyon tedavisi ile kemoterapötik ajanın kombine kullanımına elektrokemoterapi (EKT) denilmektedir. EKT, bleomisin hücrel penetrasyonunu artırarak etki göstermektedir ve metastatik melanom, BHK, SHK, rekürren baş-boyun kanserleri, Kaposi sarkomu ve metastatik meme kanserinde kullanılmıştır (38). Ayrıca İV yolla uygulanmasına nazaran İL kullanımı ile bleomisin, sistemik yan etki olmaksızın daha yüksek başarı oranlarına sahiptir. Metastatik melanom için İV bleomisin ile elektroporasyon ile kombine İL bleomisin karşılaştırıldığında lezyonlardaki tam rezolüsyon oranları sırasıyla %17 ile %94 olarak bildirilmiştir (39). İL bleomisin ve EKT kombinasyonunun metastatik melanomdaki etkinliğini gösteren başka bir çalışmada 84 metastatik lezyonun 75'inde (%89) tam remisyon sağlandığı ve bunun histopatolojik olarak da doğrulandığı bildirilmiştir (40). Bu tedavi yöntemlerinin kombine veya tek başlarına kullanımlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda kombine tedavinin çok daha etkili olduğu da ortaya konmuş durumdadır (41,42). Ancak unutulmamalıdır ki, bleomisin melanomdaki etkinliğine dair yapılan çalışmaların hepsi metastatik deri lezyonlarının palyatif tedavisine dairdir ve konvansiyonel primer tedavilerinin yerine geçme iddiası taşımamaktadır. Ayrıca İL bleomisin uygulamasının yeni metastaz gelişimini engellemediği de önemli bir başka noktadır. Nüks ve uzun dönem etkinlik gibi verilerin eksikliğiyle birlikte bleomisin EKT ile kombinasyon tedavisinin metastatik melanomun adjuvan tedavisinde yeri olduğu söylenebilir.

BHK tedavisinde İL bleomisin, EKT ile birlikte kullanıldığı gibi tek başına da kullanılabilir. İL bleomisin sonrası 10 dakika EKT uygulanan 54 lezyonun 53'ünde (%98) tam remisyon sağlandığı ve lezyonlardan sadece ikisine birden fazla uygulama gerektiği bildirilmiştir (43). Bu çalışmada uygulanan doz, lezyon büyüklüğüne göre değişmekle birlikte 0,5-1 Ü aralığındadır ve hastaların ortalama takip süresi 18 aydır. Multipl BHK tanısı alan yaşlı bir hastada, günde 7 seans İL bleomisin tedavisinin tek başına uygulanması ile klinik remisyon elde edilmiş ve iki yıllık takip süresince nüks gözlenmediği rapor edilmiştir (44).

Daha nadir görülmesine rağmen yüksek mortaliteyle seyreden Merkel hücreli karsinomda İL bleomisin kullanımına dair bir olgu serisi bildirilmiştir. Dört hastanın üçünde cerrahi eksizyonu takiben adjuvan tedavi olarak, birinde ise radyoterapi sonrasında nüks gelişmesi nedeniyle yapılan tedavi sonucunda tümörün tam regresyonu elde edilmiş ve uzun dönem takipte rekürrens izlenmemiştir (45).

Keloid ve hipertrofik skar tedavisinde de İL bleomisin kullanılmış, 15 lezyona, toplamda 2-6 arasında değişen sayıda, ayda bir 0,1 ml'lik uygulama sonrası %73,3 lezyonda tam düzelme, %6,7 lezyonda belirgin düzelme ve %13,3 lezyonda da fark edilir düzelme gözlemlendiği bildirilmiştir (46). Vazoproliferatif bir bozukluk olan anjiolenfoid hiperplazili iki hastaya, cerrahiye uygun olmamaları ve cerrahi sonrası nüks nedeniyle, İL bleomisin uygulanmış ve lezyonların tamamen kaybolduğu ve takipte nüks gözlenmediği bildirilmiştir (47).

Bleomisin İL yolla en sık kullanıldığı endikasyonlardan biri de vasküler lezyonlardır. İnfantil hemanjiomlar ve vasküler malformasyonlarda etkinliğini gösteren çok sayıda çalışma vardır (48-51). Bleomisin bu patolojilerdeki etki mekanizması tamamen ortaya konmamış olsa bile, lenfatik malformasyonlarda sklerozan ajan olarak etki ettiği, doğrudan serbest radikal hasarına neden olduğu ve vasküler endotel hücrelerin proliferasyonunu azalttığına inanılmaktadır (38,48). Literatürde bildirilen olguların yaklaşık yarısından fazlasında %70-%100 oranlarında regresyon tanımlanmaktadır (48-51). Özellikle İL uygulamaların yapıldığı popülasyonun pediatrik hastalar olması nedeniyle bleomisin düşük konsantrasyonlarda (0,2-0,4 mg/kg) uygulanması önerilmektedir. Luo ve ark. infantil maksillofasiyal hemanjiomlu 82 hastanın İL bleomisinle tedavisine dair klinik sonuç ve deneyimlerini bildirdikleri yayınlarında, yan etkilerin bleomisin miktarı, konsantrasyonu, enjeksiyon pozisyonu ve sayısı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Ortalama dozları lezyon büyüklüğüne göre belirlemişler ve çapı 0,5 cm'den küçük lezyonlarda 0,1-0,2 mg/doz; 2cm'den küçük lezyonlarda 1mg/doz; 2-4 cm lezyonlarda 2 mg/doz ve 4-6 cm çapındaki lezyonlarda 3 mg/dozun yeterli olduğunu belirtmişlerdir (48). Çalışmalarda, üçüncü enjeksiyondan sonra etkilerin fark edilebilir olmasına rağmen belirgin yanıtların 4-10 seans sonunda elde edilebildiği belirtilmiştir (48-51).

Bleomisin kullanımına ait ciddi toksisiteler 150 mg'dan yüksek dozlarda ve İV kullanım ile bildirilmiştir. Dermatolojik kullanımları genellikle 5 mg'ı aşmamaktadır (38). İntralezyonel enjeksiyonu ile ağrı, eritem, nekroz ve skar gelişimi gözlenebilmektedir (49). Sistemik olarak literatürde bildirilmiş olan yan etkiler ise akut respiratuar distress sendromu, Raynaud fenomeni ve kutanöz skleroza dairdir (52,53).

İnterferon (IFN)

İnterferonlar lenfosit aracılı sitotoksiteyi indükleyen sitokinlerdir. Aynı zamanda BHK'da kullanıldığında CD95 ekspresyonunu da artırarak apoptozisi de indüklediği gösterilmiştir (54).

BHK tedavisinde İL IFN-alfa-2a kullanımıyla yapılan çalışmalarda toplam 67 lezyon tedavi edilmiş, lezyonların 48'inde (%72) kür sağlandığı bildirilmiştir. İL uygulama dozu lezyon çapına göre belirlenmiş olup, 1,5-3 mU arasında değişmektedir. Takip

süresinin üç ayla yedi yıl arasında değiştiği çalışmalarda bir olguda rekürrens gözlenmiştir (55-59).

BHK tedavisinde IFN-alfa-2b kullanımıyla ilgili yayınlar daha fazladır. Bu konudaki en geniş serilerden biri Chimenti ve ark.'na aittir. Yüz kırk BHK hastasına 4-8 hafta süreyle, haftada üç kez İL IFN-alfa-2b uygulanmış, tedavi sonrası hastaların %67,1'inde tam remisyona sağlanmış, %23,6'sında kısmi yanıt alınmış, %9,3'ünde de hiç fayda sağlanamamıştır. Kür sağlanan olgularda ortalama 36 aylık takip süresince nüks gözlenmediği bildirilmiştir (60).

Tucker ve ark. yaptıkları çalışmada 98 BHK lezyonuna dokuz kez İL IFN-alfa-2b uygulanmış, 10 yıllık takip süresince lezyonların 95'inde (%97) remisyona devam ettiği gösterilmiştir. Lezyonlardan birinin tedavisi için yanıt vermediği, diğer ikisinin de kür sonrası nüks ettiği bildirilmiştir (61). Nazal piramit bölgesinde BHK tanısı alan, %80'i infiltratif histolojiye sahip 12 hastaya, 4-8 hafta süreyle İL IFN-alfa-2b uygulanmış ve tüm hastalarda klinik ve histolojik remisyona sağlandığı gösterilmiştir (62).

BHK tedavisiyle ilgili bir başka çalışmada tedavi gruplarından birinde IFN-alfa-2a, diğerinde 2b, bir diğerinde de kombinasyonları kullanılmış; sırasıyla %66, %66 ve %73 başarı oranları elde edilmiş ve birbirlerine üstün olmadıkları gösterilmiştir (58).

BHK tedavisinde IFN'lerin etkinliği yüksek olmakla birlikte, invaziv seyreden dezmoplastik, morfeiform ve infiltratif türlerinde uygulanması önerilmemektedir (63). Buna rağmen yerleşim yeri, tipi ve hastanın tercihi göz önünde bulundurularak BHK tedavisinde tercih edilebilecek alternatif bir yöntemdir.

Keratoakantom tedavisinde IFN kullanımıyla ilgili küçük olgu serileri mevcut olup, hem 2a, hem de 2b kullanımıyla mükemmel kozmetik sonuçlarla %100 başarı elde edildiği bildirilmiştir (31). SHK ve in situ SHK tedavisinde IFN-alfa-2b kullanımıyla ilgili iki çalışmada 37 lezyon tedavi edilmiş, uygulanan tedavi ile %97 başarı elde edildiği bildirilmiştir (64,65). Rekürren SHK'lı iki olguda da İL IFN-alfa-2b kullanılmış ve nüksün önlenildiği bildirilmiştir (66).

Primer kutanöz lenfomalarda da İL IFN kullanımı mevcut olup, sekiz hastalık bir seride tüm hastalarda remisyona sağlandığı, nüks gözlenen olgularda enjeksiyonun tekrar edilmesiyle remisyona tekrar elde edildiği bildirilmiştir (67).

Granüloma annülaire tanısı konan iki hastaya haftada üç kez 3 mU IFN-alfa-2a İL enjeksiyonu yapılmış ve dört haftada hafif pigmentasyonla tam düzelme elde edildiği bildirilmiştir (68).

IFN'lerin en sık görülen yan etkileri uygulama bölgesinde ağrı ve kızarıklıktır. Doza bağımlı olarak grip benzeri sendrom, sitopeni ve hepatotoksisite gözlenebilmektedir.

Rituksimab

Monoklonal, şimerik anti-CD20 antikordur. Primer kutanöz B hücreli lenfomaların (PKBHL) tedavisinde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. PKBHL tanılı 35 hastaya İL rituksimab kullanılmış, lezyon başına kümülatif 60 mg rituksimab uygulanmıştır. Ortalama sekiz haftalık tedavi sonrası hastaların %71'inde tam remisyona, %23'ünde ise parsiyel remisyona sağlandığı bildirilmiştir (69). Bir başka çalışmada PKBHL tanısı

alan sekiz hastanın altısında İL, ikisinde sistemik kullanılmış, tüm hastalarda klinik remisyona sağlanmış ancak sistemik tedavi verilen hastalarda iki yıllık takip süresince nüks gözlenmezken, İL tedavi edilen olguların dördünde altı ay için nüks ortaya çıkmıştır (70). İL tedavi ile başka bölgelerde yeni lezyon çıkabileceğini belirten bu çalışmanın aksine, bazı lezyonları İL rituksimab ile tedavi edilen ve tedavi edilmeyen lezyonlarında da klinik gerileme izlendiği bildirilen olgu da mevcuttur (71).

Ritüksimab ile lenfomalar dışında, klasik tedavilere dirençli kutanöz lenfoid hiperplazilerde de başarılı yanıtlar alındığı bildirilmiştir (72).

TNF-alfa İnhibitörleri

Anti-TNF monoklonal antikorları olan infliksimabın, nekrobiozis lipoidika diabetikorum (NLD) tedavisinde İL kullanımıyla ilgili bir olgu serisi bildirilmiştir. Üç NLD olgusuna haftada bir olmak üzere toplam 9 seans İL infliksimab tedavisi uygulanmış, her üç uygulamaya sonrası tedaviye bir hafta ara verilmiş, iki olguda tam remisyona, diğer olguda da kısmi iyileşme gözlemlendiği rapor edilmiştir (73).

Bacakta tedaviye dirençli ülserli olan başka bir NLD hastası, haftada 25 mg intralezyonel etanersept enjeksiyonu ile tedavi edilmiş, iyileşme birinci ay sonunda başlamış ve tam düzelmeye sekizinci ayda görülmüştür (74).

Balanitis kserotika obliterans tanılı bir hastaya iki haftada bir 40 mg İL adalimumab uygulanmış, tedavinin ikinci haftasında dramatik klinik iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (75).

İnterlökin 2 (IL-2)

Sitotoksik T lenfosit aktivitesini artıran IL-2'nin 12 BCC lezyonuna İL olarak uygulanması ile %66 oranında klinik ve histopatolojik kür sağlandığı bildirilmiştir (76).

Metastatik melanomlu olgularda IL-2'nin İL olarak uygulandığı bir Faz-2 çalışmada 48 hastanın 33'ünde (%69) lezyonlu bölgelerde tam remisyona sağlandığı bildirilmiştir (77). Altı yüz yirmi dokuz in-transit metastazı olan 39 melanom olgusunda da İL IL-2 kullanılmış, 20 hastada (%51) tam yanıt, 12 hastada (%31) kısmi yanıt alınmış ve 479 lezyonda (%76) tam düzelmeye sağlanmıştır (78).

Tartışma ve Sonuç

İntralezyonel tedavi yöntemlerinin dermatoloji pratiğinde kullanımı önemli avantajlar sağlamak ve uygulamaları gün geçtikçe artmaktadır. Dermatolojik malinitelerin İL tedavilerinde tek başına veya kombinasyonlar içinde kullanılan antineoplastikler İV ve SK kullanım için onay almışlardır. Bu ilaçların prospektüslerindeki uygulama yollarına İL uygulamanın eklenmemiş olması kullanımlarını sınırlamaktadır. Bu kullanımları ile ilgili karşılaştırmalı, prospektif, geniş çalışmaların eksik olması ve mevcut çalışmaların uzun dönem etkinliğe dair sonuçlarının kısmen yetersiz olması, klinik uygulamalardaki limitasyonun başlıca sebebi olarak değerlendirilebilir.

Kutanöz malinitelerde standart tedavi yaklaşımı Mohs cerrahisi olarak önerilmektedir ve kür oranları çok daha yüksektir (1). Özellikle BHK tedavisinde rezeksiyon sınırlarının genişliği, tümörün histolojik tipi, boyutu, anatomik lokalizasyonu

gibi parametreler yetersiz tedavi ve rekürrensi etkileyen parametrelerdir. Cerrahi sınır 3 mm kabul edildiğinde yetersiz tedavi agresif olmayan alt tipler için %15, agresif olan tipler için %34 olarak bildirilmiştir (79-81). Eksizyonel cerrahi sonrası rekürrens ise çeşitli çalışmalarda %1,3-%10 oranlarında bildirilmiştir (82,83). Özellikle rekürrens gözlenen olgularda, tek başına veya cerrahi ile kombine şekilde İL tedaviler uygulanabilir.

Bununla birlikte büyük bir bölümü olgu bildirimlerinden oluşan İL kemoterapi yöntemlerine ait mevcut literatürdeki yüksek başarı oranlarının ötesinde, özellikle melanom dışı deri kanserlerinin tedavisinde olguya göre karar verilmelidir ve tedavi seçiminde İL kemoterapi tek başına bir seçenek olabileceği gibi neoadjuvan tedavi amacıyla ya da özellikle keratoakantom gibi tekrarlama eğilimi gösterebilen olgularda cerrahiyle kombine olarak da kullanılabilir. Fonksiyonel veya kozmetik kayıp gözlenebilecek lokalizasyonda olan lezyonlarda ve cerrahinin uygulanmadığı ya da kontrendike olduğu seçilmiş olgularda İL tedavi, güvenli şekilde kullanılabilir bir modalite olarak değerlendirilmektedir.

Kaynaklar

1. Kirby JS, Miller CJ. Intralesional chemotherapy for nonmelanoma skin cancer: a practical review. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:689-702.
2. Goette DK, Odom RB. Successful treatment of keratoacanthoma with intralesional fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1980;2:212-6.
3. Singal A, Mohanty S, Bhattacharya SN, et al. Unusual multiple keratoacanthoma in a child successfully treated with 5-fluorouracil. *J Dermatol* 1997;24:546-8.
4. Parker CM, Hanke CW. Large keratoacanthomas in difficult locations treated with intralesional 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:770-7.
5. Leonard AL, Hanke CW. Treatment of giant keratoacanthoma with intralesional 5-fluorouracil. *J Drugs Dermatol* 2006;5:454-6.
6. Morse LG, Kendrick C, Hooper D, et al. Treatment of squamous cell carcinoma with intralesional 5-Fluorouracil. *Dermatol Surg* 2003;29:1150-3.
7. Goldberg LH, Silapunt S, Beyrau KK, et al. Keratoacanthoma as a postoperative complication of skin cancer excision. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:753-8.
8. Hadley JC, Tristani-Firouzi P, Florell SF, et al. Case series of multiple recurrent reactive keratoacanthomas developing at surgical margins. *Dermatol Surg* 2009;35:2019-24.
9. Avant WH, Huff RC. Intradermal 5-fluorouracil in the treatment of basal cell carcinoma of the face. *South Med J* 1976;69:561-3.
10. Miller BH, Shavin JS, Cognetta A, et al. Nonsurgical treatment of basal cell carcinomas with intralesional 5-fluorouracil/epinephrine injectable gel. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:72-7.
11. Lowe NJ, Nychay S, Orenberg EK. Intradermal fluorouracil and epinephrine injectable gel for treatment of psoriatic plaques. *Arch Dermatol* 1995;131:1340-1.
12. Reisinger DM, Cognetta AB Jr, Pynes LT, et al. Treatment of a giant squamous cell carcinoma on the dominant thumb with intralesional 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:219-21.
13. Kraus S, Miller BH, Swinehart JM, et al. Intratumoral chemotherapy with fluorouracil/epinephrine injectable gel: a nonsurgical treatment of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:438-42.
14. Khandpur S, Sharma VK. Successful treatment of multiple premalignant and malignant lesions in arsenical keratosis with a combination of acitretin and intralesional 5-fluorouracil. *J Dermatol* 2003;30:730-4.
15. Bulstrode NW, Mudera V, McGrouther DA, et al. 5-fluorouracil selectively inhibits collagen synthesis. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:209-21.
16. Oh CK, Son HS, Kwon YW, et al. Intralesional fluorouracil injection in infantile digital fibromatosis. *Arch Dermatol* 2005;141:549-50.
17. Amini S, Baum B, Weiss E. A novel treatment for rheumatoid nodules (RN) with intralesional fluorouracil. *Int J Dermatol* 2009;48:543-6.
18. Kontochristopoulos G, Stefanaki C, Panagiotopoulos A, et al. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids: an open clinical and histopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:474-9.

19. Davison SP, Dayan JH, Clemens MW, et al. Efficacy of intralesional 5-fluorouracil and triamcinolone in the treatment of keloids. *Aesthet Surg J* 2009;29:40-6.
20. Haurani MJ, Foreman K, Yang JJ, et al. 5-Fluorouracil treatment of problematic Scars. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:139-48.
21. Conejo-Mir JS, Sanz Guirado S, Angel Muñoz M. Adverse granulomatous reaction to Artecoll treated by intralesional 5-fluorouracil and triamcinolone injections. *Dermatol Surg* 2006;32:1079-81.
22. Işçimen A, Aydemir EH, Göksüğü N, et al. Intralesional 5-fluorouracil, lidocaine and epinephrine mixture for the treatment of verrucae: a prospective placebo-controlled, single-blind randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:455-8.
23. Aubut N, Alain J, Claveau J. Intralesional methotrexate treatment for keratoacanthoma tumors: a retrospective case series. *J Cutan Med Surg* 2012;16:212-7.
24. Annest NM, VanBeek MJ, Arpey CJ, et al. Intralesional methotrexate treatment for keratoacanthoma tumors: a retrospective study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:989-93.
25. Martorell-Calatayud A, Requena C, Nagore E, et al. Intralesional infusion of methotrexate as neoadjuvant therapy improves the cosmetic and functional results of surgery to treat keratoacanthoma: results of a randomized trial. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:605-15.
26. Salido-Vallejo R, Garnacho-Saucedo G, Sánchez-Arca M, et al. Neoadjuvant intralesional methotrexate before surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the lower lip. *Dermatol Surg* 2012;38:1849-50.
27. Blume JE, Stoll HL, Cheney RT. Treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma with intralesional methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 2006;54 (Suppl 5):229-30.
28. Yokoi I, Ishikawa E, Koura A, et al. Successful treatment of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with intralesional methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 2014;94:319-20.
29. Anyfantakis V, Dammak A, Wierzbicka-Hainaut E, et al. Efficacy of intralesional methotrexate in specific cutaneous involvement of B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:856.
30. Sarıcaoglu H, Oz A, Turan H. Nail psoriasis successfully treated with intralesional methotrexate: case report. *Dermatology* 2011;222:5-7.
31. Good LM, Miller MD, High WA. Intralesional agents in the management of cutaneous malignancy: a review. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:413-22.
32. Lewis TG, Nydorf ED. Intralesional bleomycin for warts: a review. *J Drugs Dermatol* 2006;5:499-504.
33. de la Torre C, Losada A, Cruces M. Keratoacanthoma centrifugum marginatum: treatment with intralesional bleomycin. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:1010-1.
34. Bunney M, Nolan M, Buxton P, et al. The treatment of resistant warts with intralesional bleomycin; a controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 1984;111:197-207.
35. Soni P, Khandelwal K, Aara N, et al. Efficacy of Intralesional Bleomycin in Palmo-plantar and Periungual Warts. *J Cutan Aesthet Surg* 2011;4:188-91.
36. Sayama S, Tagami H. Treatment of keratoacanthoma with intralesional bleomycin. *Br J Dermatol* 1983;109:449-52.
37. Andreassi A, Pianigiani E, Taddeucci P, et al. Guess what! Keratoacanthoma treated with intralesional bleomycin. *Eur J Dermatol* 1999;9:403-5.
38. Saitta P, Krishnamurthy K, Brown LH. Bleomycin in dermatology: A review of intralesional applications. *Dermatol Surg* 2008;34:1299-313.
39. Glass LF, Pepine ML, Fenske NA, et al. Bleomycin-mediated electrochemotherapy of metastatic melanoma. *Arch Dermatol* 1996;132:1353-7.
40. Heller R, Jaroszeski MJ, Reintgen DS, et al. Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralesional bleomycin. *Cancer* 1998;83:148-57.
41. Byrne CM, Thompson JF, Johnston H, et al. Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy). *Melanoma Res* 2005;15:45-51.
42. Gaudy C, Richard MA, Folchetti G, et al. Randomized controlled study of electrochemotherapy in the local treatment of skin metastases of melanoma. *J Cutan Med Surg* 2006;10:115-21.
43. Glass LF, Jaroszeski M, Gilbert R, et al. Intralesional bleomycin-mediated electrochemotherapy in 20 patients with basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:596-9.
44. Gyurova MS, Stancheva MZ, Arnaudova MN, et al. Intralesional bleomycin as alternative therapy in the treatment of multiple basal cell carcinomas. *Dermatol Online J* 2006;12:25.
45. Ely H, Pascucci A. Merkel cell carcinoma: treatment with bleomycin. *Dermatol Online J* 2008;15:14-3.
46. Saray Y, Güleç AT. Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: a preliminary study. *Int J Dermatol* 2005;44:777-84.
47. Akdeniz N, Kösem M, Calka O, et al. Intralesional bleomycin for angiolymphoid hyperplasia. *Arch Dermatol* 2007;143:841-44.
48. Luo Q, Zhao F. How to use bleomycin A5 for infantile maxillofacial haemangiomas: clinical evaluation of 82 consecutive cases. *J Craniomaxillofac Surg* 2011;39:482-6.
49. Muir T, Kirsten M, Fourie P, et al. Intralesional bleomycin injection (IBI) treatment for haemangiomas and congenital vascular malformations. *Pediatr Surg Int* 2004;19:766-73.
50. Omidvari S, Nezakatgoo N, Ahmadloo N, et al. Role of intralesional bleomycin in the treatment of complicated hemangiomas: prospective clinical study. *Dermatol Surg* 2005;31:499-501.
51. Pienaar C, Graham R, Geldenhuys S, et al. Intralesional bleomycin for the treatment of hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:221-6.
52. Atwa K, Abuhasna S, Shihab Z, et al. Acute pulmonary toxicity following intralesional administration of bleomycin for a lymphovenous malformation. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:192-6.
53. Epstein E. Persisting Raynaud's phenomenon following intralesional bleomycin treatment of finger warts. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:468-71.
54. Buechner S, Wernli M, Bachmann F, et al. Intralesional interferon in basal cell carcinoma: how does it work? *Recent Results Cancer Res* 2002;160:246-50.
55. Doğan B, Harmanyeri Y, Baloğlu H, et al. Intralesional alpha-2a interferon therapy for basal cell carcinoma. *Cancer Lett* 1995; 91:215-9.
56. LeGrice P, Baird E, Hodge L. Treatment of basal cell carcinoma with intralesional interferon alpha-2a. *N Z Med J* 1995;108:206-7.
57. Grob JJ, Collet AM, Munoz MH, et al. Treatment of large basal-cell carcinomas with intralesional interferon-alpha-2a. *Lancet* 1988;1:878-9.
58. Alpsoy E, Yilmaz E, Başaran E, et al. Comparison of the effects of intralesional interferon alfa-2a, 2b and the combination of 2a and 2b in the treatment of basal cell carcinoma. *J Dermatol* 1996;23:394-6.
59. Bostanci S, Kocyigit P, Alp A, et al. Treatment of Basal Cell Carcinoma Located in the Head and Neck Region with Intralesional Interferon alpha-2a : Evaluation of Long-Term Follow-Up Results. *Clin Drug Investig* 2005;25:661-7.
60. Chimenti S, Peris K, Di Cristofaro S, et al. Use of recombinant interferon alpha-2b in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatology* 1995;190:214-7.
61. Tucker SB, Polasek JW, Perri AJ, et al. Long-term follow-up of basal cell carcinomas treated with perilesional interferon alfa-2b as monotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:1033-8.
62. Fernández-Vozmediano JM, Armario-Hita JC. Treatment of basal cell carcinoma of the nasal pyramid with intralesional interferon alfa-2b. *J Drugs Dermatol* 2010;9:381-4.
63. Stenquist B, Wennberg AM, Gisslén H, et al. Treatment of aggressive basal cell carcinoma with intralesional interferon: evaluation of efficacy by Mohs surgery. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:65-9.
64. Kim KH, Yavel RM, Gross VL, et al. Intralesional interferon alpha-2b in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: revisited. *Dermatol Surg* 2004;30:116-20.
65. Edwards L, Berman B, Rapini RP, et al. Treatment of cutaneous squamous cell carcinomas by intralesional interferon alfa-2b therapy. *Arch Dermatol* 1992;128:1486-9.
66. Hanlon A, Kim J, Leffell DJ. Intralesional interferon alfa-2b for refractory, recurrent squamous cell carcinoma of the face. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:1070-2.
67. Cozzio A, Kempf W, Schmid-Meyer R, et al. Intra-lesional low-dose interferon alpha2a therapy for primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47:865-9.
68. Aydoğan K, Başkan E, Tunalı Ş, ve ark. Düşük Doz İntralezyonel İnterferon Alfa-2a İnjesiyonu ile Lokalize Granuloma Annulare Tedavisi (İki Olgu Bildirisi). *Türkiye Klinikleri Dermatol* 2002;12:34-39.
69. Peñate Y, Hernández-Machín B, Pérez-Méndez LI, et al. Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: an epidemiological observational multicentre study. The Spanish Working Group on Cutaneous Lymphoma. *Br J Dermatol* 2012;167:174-9.
70. Kerl K, Prins C, Saurat JH, et al. Intralesional and intravenous treatment of cutaneous B-cell lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab: report and follow-up of eight cases. *Br J Dermatol* 2006;155:1197-200.

71. Roguedas AM, Watier H, Paintaud G, et al. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: local and systemic efficacy in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2005;152:541-4.
72. Martin SJ, Duvic M. Treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:286-8.
73. Barde C, Laffitte E, Campanelli A, et al. Intralesional infliximab in noninfectious cutaneous granulomas: three cases of necrobiosis lipoidica. *Dermatology* 2011;222:212-6.
74. Zeichner JA, Stern DW, Lebwohl M. Treatment of necrobiosis lipoidica with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(Suppl 2):120-1.
75. Lowenstein EB, Zeichner JA. Intralesional adalimumab for the treatment of refractory balanitis xerotica obliterans. *JAMA Dermatol* 2013;149:23-4.
76. Kaplan B, Moy RL. Effect of perilesional injections of PEG-interleukin-2 on basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2000;26:1037-40.
77. Weide B, Derhovanessian E, Pflugfelder A, et al. High response rate after intratumoral treatment with interleukin-2: results from a phase 2 study in 51 patients with metastasized melanoma. *Cancer* 2010;116:4139-46.
78. Boyd KU, Wehrli BM, Temple CL. Intra-lesional interleukin-2 for the treatment of in-transit melanoma. *J Surg Oncol* 2011;104:711-7.
79. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:574-8.
80. Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. Basal cell carcinoma histological clearance margins: an analysis of 1539 conventionally excised tumours. Wider still and deeper? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007;60:41-7.
81. Kimyai-Asadi A, Alam M, Goldberg LH, et al. Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:464-8.
82. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol* 2008;9:1149-56.
83. Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. Do basal cell carcinomas recur after complete conventional surgical excision? *Br J Plast Surg* 2005;58:795-805.