

# Yüksek Riskli Malign Melanomun Adjuvan Tedavisinde Orta Yüksek Doz İnterferon Alfa-2B Tedavisinin Etkinliği ve Tolerabilitesi

Bülent KARABULUT\*, V. Canfeza SEZGİN\*, Gamze GÖKSEL\*\*, Ulus A. ŞANLI\*,  
Rüçhan USLU\*, Erdem GÖKER\*

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İZMİR

\*\* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, MANİSA

## ÖZET

Malign melanomun adjuvan tedavisine ilişkin araştırmalar ve tartışmalar yoğun olarak devam etmektedir. 1995 - 2004 yılları arasında yüksek riskli non-metastatik opere malign melanom tanısı ile orta yüksek doz interferon alfa 2b tedavisi alan 49 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. 23 hastada tanı sırasında bölgesel lenf nodu tutulumu vardı. İnterferon tedavisi, indüksiyon tedavisi olarak 10 milyon Ü/gün haftada beş gün, 4 hafta süreyle ve daha sonra da idame tedavisi olarak 11 ay süreyle haftada üç gün 10 milyon Ü/gün interferon alfa 2b tedavisi uygulandı. Hastalar ortalama 35 (2-101) ay süreyle izlendi. İzlem süresinde 7 (%14) hastada lokal nüks, 12 (%24) hastada bölgesel lenf nodu metastazı (RLNM) ve 20 (%41) hastada uzak organ metastazı saptandı. 5 yıllık izlemde hastaliksız sağkalım %32, uzak metastazsız sağkalım %54 ve genel sağkalım %68 olarak hesaplandı. Tedavinin hastalar tarafından iyi tolere edildiği gözlemlendi. İlaç ile ilişkili grade 4 toksisite izlenmedi. Malign melanomun klinik seyri göz önüne alındığında sonuçlar umut verici olarak yorumlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Malign melanom, Adjuvan tedavi, İnterferon alfa 2B

## ABSTRACT

### The Efficacy and Tolerability of Intermediate High Dose Interferon Alpha 2B Treatment as an Adjuvant Therapy of High Risk Malignant Melanoma

There are still ongoing clinical trials and debates about adjuvant treatment of malignant melanoma. Between 1995 and 2004, forty-nine patients with high risk operated non-metastatic malignant melanoma who had been treated with intermediate dose of interferon alpha were enrolled to the study. Twenty-three patients had regional lymph node metastasis at the time of diagnosis. Patients were treated with interferon alpha 2b (10 million units/day, five times a week for four weeks) as an induction therapy, followed by interferon alpha 2b (10 million units/day interferon three times a week for eleven months) as a maintenance therapy. The median follow-up time was 35 months (range 2-101 months). In this period, 7 (14%) of patients had local recurrence, 12 (24%) of patients had regional lymph node metastasis and 20 (41%) of patients had distant metastasis. The 5-years overall survival, disease free survival and distant metastasis free survival rate of patients were 68%, 32% and 54% respectively. Therapy was well tolerated, no grade 4 toxicity related to therapy was observed. Comparing to natural history of malignant melanoma, these results are found to be encouraged.

**Key Words:** Malignant melanoma, Adjuvant therapy, Interferon alpha 2B

## GİRİŞ

Dünyada görülme sıklığı artan malign melanom, diğer kanser türlerine göre çok farklı bir doğal seyir izlemektedir (1,2). Erken tanı için risk altında olan toplumlarda tarama yöntemleri geliştirilmektedir. Tüm bunlara karşın hastalığın sıklığı artmakta ve bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Malign melanom tanısının erken dönemde konulmasının hastanın yaşam süresi ve kalitesine önemli katkıda bulunduğu bilinmektedir (3-6). Erken dönem malign melanomun tanısı ve sağaltımı küratif cerrahi ile olasıdır (7). Tümör derinliği 4.0 mm' yi geçen ve bölgesel lenf nodu metastazı olan hastalarda cerrahi müdahaleye rağmen %50 ve üzerinde 2 yıl içinde relaps veya ölüm riski olduğu bildirilmektedir (8,9).

Tüm korunma ve erken tanı yöntemlerinin kullanılmasına karşın, lokal ileri ve metastatik malign melanom olgu sayısı azımsanamayacak kadar çoktur. Lokal ileri tanımı, malign melanomun vertikal olarak derin deri katmanlarını tutmasını ve bölgesel lenf nodlarında hastalığın bulunmasını kapsamaktadır. Vertikal deri katmanlarının tutulumun belirlenmesi ve standart olarak ölçüm yapılabilmesi için Breslow ve/veya Clark skalaları kullanılmaktadır. Breslow'a göre 4 mm veya Clark'a göre seviye IV ve V lokal ileri melanom olarak kabul edilmektedir (10). Lokal ileri malign melanomda da standart ve etkin sağaltım modeli en az 2 cm marjin olacak şekilde geniş cerrahi eksizyon ve/veya lenf nodu disseksiyonudur<sup>7</sup>. Ancak, hastaların büyük çoğunluğunun, bu tedaviye karşın, lokal nüks ve/veya sistemik metastaz ile yaşamlarını kaybettiği yapılan izlemlerde saptanmıştır. Bu nedenle bu grup hastalara küratif cerrahi sonrası etkin bir adjuvant tedavi verilmesi gündeme gelmiştir. Organ tutulumu ile başvuran malign melanom hastalarında uygulanan çok sayıda ve değişik tedavi modellerinde elde edilen başarı ne yazık ki sınırlıdır. Ancak bu çalışmaların sonuçları kullanılarak, adjuvant tedavide kullanılacak tedavi modelleri geliştirilmektedir.

Malign melanomu, diğer solid tümörlerden ayıran belirgin özellikleri, kemoterapötik ajanlara gösterdiği intrinsik direnç ve hastalık seyrinin değişkenliğidir. Bu özellikler, malign melanomda cerrahi dışı tedavi modellerinin geliştirilmesini ve

standart hale getirilmesini engellemektedir. Metastatik malign melanom tedavisinde kullanılan çok sayıda kemoterapötik ajan içinde sadece Dacarbazine (DTIC) kısmi bir etki göstermekte ve bu ajanın tek kullanımı ile kombinasyon tedavilerinde (cisplatin, vinblastine, BCNU gibi) kullanımı arasında hastalarda elde edilen tüm sağkalım oranlarında belirgin bir farklılık bulunmamaktadır (11-14). Ayrıca, erken evre malign melanomun adjuvant tedavisinde DTIC ve kombinasyon rejimleri ile elde edilen sonuçlar yeterli değildir (15-18). Sonuç olarak kemoterapötik ajanlar ile yapılan adjuvant tedavi çalışmalarında sağkalım avantajı gösterilememiştir.

Malign melanomun farklı klinik seyir göstermesi nedeniyle, hastalığın hasta immun sistemi ile yakından ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle immunomodulator tedavi modelleri geliştirilmiştir. İlk olarak immunstimulanlar ampirik olarak malign melanom tedavisinde kullanılmış ve anekdotal başarılar hem adjuvant kullanımda hem de metastatik hastalığın tedavisinde elde edilmiştir (19,20). Ancak büyük randomize çalışmalarda gerek bu immunostimulan ilaçların tek başlarına (BCG, levamisol) gerekse de kombinasyon şeklinde kemoterapötik ilaçlarla kullanımının da adjuvant tedavide sağkalım avantajı sağlamadığı gösterilmiştir.

Bu gelişmelerle birlikte, doğal interferonların bulunması ve arkasından rekombinant interferonların sentezlenmesi ile malign melanom tedavisinde yeni bir çığır açılmıştır. İnterferon alfa, metastatik malign melanom tedavisinde gerek tek ajan olarak gerekse kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanıldığında, o zamana değin elde edilenin çok üstünde anlamlı cevaplar oluşturmuştur (21-23). Bu sonuçların ışığında değişik doz ve şemalar şeklinde lokal ileri malign melanomlu hastalarda cerrahi sonrası adjuvant tedavide etkinlikleri araştırılmaya başlanmıştır. Bu çalışmaların çoğunluğu randomize faz III çalışmalar şeklinde düzenlenmiş ve çok sayıda hastanın katılımı ile gerçekleştirilmiştir. Sonuçlanan çalışmalardan biri olan ECOG 1684 çalışmasında, interferonun yüksek doz adjuvant kullanımı ile hastaların yaşam sürelerinin uzatılabildiği gösterilmiştir (24).

Solid tümörlerde adjuvant tedavilerin etkinliğinin gösterilmesi ve kesin endikasyon oluşturduğu

düşüncesinin yerleştirilmesi çoğu kez uzun zaman ve emek gerektirmektedir. Bunun nedenlerinden biri verilen tedavilerin toksisitesi iken, bir diğer nedeni de tedavili ve tedavisiz izlem arasındaki farklılığın istatistiksel doğrulamasının güçlüğüdür. Ancak, ne yazık ki malign melanomda farklı klinik seyir nedeniyle bu sorun çok daha ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle de malign melanomun adjuvant tedavisinde standart kabul edilen yüksek doz interferon için tartışmalar devam etmektedir. ECOG 1684 ve 1690 çalışmalarında, yüksek doz interferon alfa 2b tedavisi ile sağkalım sonuçlarının, yüksek doz kolunda istatistik olarak anlamlı derecede iyi bulunmasına karşın, hala bu tedavinin standart tedavi olup olmadığı tartışmaları devam etmektedir (24,25).

Bu çalışma, opere, non-metastatik yüksek riskli (evre IIB, IIC ve III) malign melanomun adjuvant tedavisinde interferon alfa-2b'nin etkinliğinin ve tolerabilitesinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

### Hasta Karakteristikleri ve Hasta seçimi

1995-2004 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalına opere non-metastatik malign melanom tanısı ile başvuran evre IIB, evre IIC ve evre III, 49 hasta değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye alınan 49 hastanın 29 (%59)'u erkek, 20 (%41)' si bayan, yaş ortalamaları 52 (20-75) idi. Hasta karakteristikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm hastalara en az 2 cm'lik cerrahi sınır olacak şekilde geniş cerrahi rezeksiyon uygulandı. Lenf nodu diseksiyonu, klinik ve radyolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazından kuşku edilen hastalara yapıldı. Bu kriterlere uyan toplam 23 (%47) hastaya lenf nodu diseksiyonu yapıldı. İki(%4) hastada tanı lenf nodu metastazı ile konuldu. Cerrahi tedavi öncesi hastaların uzak organ metastazı açısından taramaları yapıldı. Bu amaçla toraks ve tüm batın bilgisayarlı tomografi (BT) ve bölgesel lenf nodları için ultrasonografi (USG), semptomu olan hastalara da kemik sintigrafisi ve kraniyal BT/MR tetkikleri yapıldı. Tüm hastaların performans durumları ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumuna göre "0" idi ve böbrek, karaciğer ve hematolojik fonksiyonları yeterliydi. Hastalar AJCC (American Joint

Committee on Cancer) 2001 yılı evreleme sistemine göre evrelendi (26).

### Tedavi Planı

Hastaların tedavileri, cerrahi tedaviden sonra 56 gün içinde [ortalama 32 (10-56)] başlandı. Hastalara 2 aşamadan oluşan bir tedavi şeması uygulandı. Tedavi, ilk aşamada indüksiyon tedavisi olarak, 10 milyon İnternasyonal Ünite/gün, haftada 5 gün olacak şekilde 4 hafta süreyle, cilt altına İnterferon alfa 2b (recombinant IFN-alfa2b; Intron A; Schering-Plough, Kenilworth, N) ve ikinci aşamada idame tedavisi olarak, 10 milyon İnternasyonal Ünite/gün, haftada 3 gün olacak şekilde 11 ay süreyle cilt altına İnterferon alfa 2b tedavisi şeklinde uygulandı. İnterferon uygulamasından 1 saat önce tüm hastalar parasetamol 500 mg PO kullandı.

### Sağkalım Analizleri

Nüks ve sağkalım hesaplamalarında interferon tedavisinin başlangıç zamanı esas alındı. Hastalısız sağkalım (DFS) and genel sağkalım (OS) değerlendirmeleri için Kaplan-Meier analiz yöntemi ve istatistik analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v.11.5 software programı kullanıldı.

### Toksisite Değerlendirmeleri

Toksisite değerlendirmeleri için Who-Zubrod toksisite skalası kullanıldı. Grade 3/4 hematolojik ve non-hematolojik toksisite saptanan hastaların interferon dozları %50 azaltıldı. Bu dozlarda da toksisite nedeni ile tedaviyi tolere edemeyen hastaların tedavileri kesilerek izleme alındı. Nötrofil sayısı < 1500 mm<sup>3</sup> ve trombosit sayısı < 125 000 mm<sup>3</sup>, transaminaz ve renal fonksiyon testleri, normalin 2.5 kat ve üzeri olan hastaların tedavileri laboratuvar değerleri kabul edilebilir sınırlara gerileyinceye kadar ertelendi. Ateş, miyalji ve atralji yakınmaları için hastalara parasetamol 2 g/gün (dörde bölünmüş dozlarda) tedavisi rutin olarak uygulandı.

**Tablo 1.** Hasta özellikleri

	No	%		No	%
Hasta Sayısı	49		Histoloji		
Yaş Ortalaması	52 (20-75)		Yüzeysel Yayılım Gösteren	11	23
Cinsiyet			Nodüler	22	45
Erkek	29	59	Akral Lentiginöz	8	16
Kadın	20	41	Lentigo Malign Melanom	1	2
Primer Tümör Alanı			Pigmenter	2	4
Baş	12	24	Değerlendirilemeyen	5	10
Boyun	3	6	Breslow		
Gövde	9	19	<1mm	1	2
Üst ekstremité	3	6	1-2 mm	1	2
Alt ekstremité	20	41	2-4 mm	3	6
Lenf nodu	2	4	>4 mm	38	78
İncelenen Patoloji Tipi			Değerlendirilemeyen	6	12
Primer Tümör Alanı	24	49	Clark		
Primer Tümör+Lenf Nodu	23	47	Seviye I	0	0
Lenf Nodu	2	4	Seviye II	0	0
Evre			Seviye III	4	8
IIB	11	22	Seviye IV	27	54
IIC	15	31	Seviye V	5	10
IIIA	1	2	Değerlendirilemeyen	12	24
IIIB	15	31	Ülser		
IIIC	7	14	Var	25	51
			Yok	20	41
			Değerlendilemeyen	4	8
			In-transit metastaz	4	8
			Satellit nodül	7	14

**İzlem**

Tedavi döneminde, hastaların aylık fizik muayeneleri, hemogram ve kan kimyası (karaciğer ve renal fonksiyonları ve iyonları) analizleri, 6 ay aralarla toraks ve tüm batın BT, loko-rejyonel USG ve dermatolojik bakıları yapıldı. Semptomu olan hastalara kraniyal BT/MR ve kemik sintigrafileri çekildi. İzlemde lokal-rejyonel nüks saptanan, ancak uzak metastazı olmayan hastaların opere

edildikten sonra interferon alfa 2b tedavilerine devam edildi. İzlemde uzak metastaz saptanan hastalara interferon tedavileri kesilerek palyatif amaçlı kemoterapi ve radyoterapi uygulandı. Tedavi protokolünü tamamlayan hastalar 6 ay aralarla fizik muayene, loko-rejyonel USG, toraks ve tüm batın BT ve dermatolojik bakı ile takip edildi.

**Tablo 2.** Uzak organ metastaz yerleri

	No	%
Akciğer	13	26
Kemik	5	10
Beyin	4	8
Karaciğer	3	6
Uzak Lenf Nodu	3	6
Cilt	2	4

## SONUÇLAR

### Lokal Nüks / Bölgesel Lenf Nodu Metastazı (RLNM)

35 aylık (2-101) medyan izlem süresinde 7 (%14) hastada lokal nüks ve 12 (%24) hastada bölgesel lenf nodu metastazı (RLNM) saptandı. Tüm hastalara loko-regional nüks cerrahisi uygulandı. Uzak taramalarında metastaz saptanmayan hastaların interferon tedavilerine devam edildi.

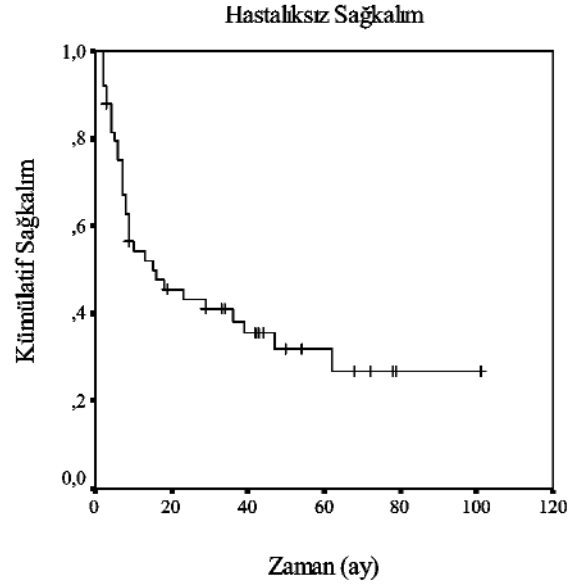
### Uzak Organ Metastazı

35 aylık (2-101) median izlem süresinde 20 (%41) hastada uzak organ metastazı saptandı. Uzak organ metastazı saptanan hastaların interferon tedavileri kesilerek sistemik kemoterapi uygulandı. Tablo 2’de uzak organ metastaz yerleri özetlenmiştir.

### Sağkalım Analizleri

35 (2-101) aylık ortalama izlem süresinde nükse (loko-rejyonel ve uzak metastaz) kadar geçen süre medyan 15 (2-62) ay olarak hesaplandı (95% CI 26,92; 51,22). Onyeddi (%35) hastanın hastaliksız izlemine devam edilmektedir. Otuzbeş (2-101) aylık medyan izlem süresinde nüks tespit edilen 32 hastanın 23 (%72) ünde nüksler ilk yıl içerisinde saptanmıştır Hastaliksız sağkalım 12 aylık izlemde %54, 24 aylık izlemde %43, 36 aylık izlemde %38, 48 aylık izlemde %32 ve 60 aylık izlemde %32 olarak hesaplandı (Şekil 1).

Otuzbeş (2-101) aylık ortalama izlem süresinde 20 (%41) hastada uzak organ metastazı saptandı. Uzak metastaza kadar geçen süre medyan 57 (2-62) ay olarak hesaplandı (95% CI 43,92; 72,02). Uzak



**Şekil 1.** Hastaliksız Sağkalım Eğrisi (Kaplan-Meier)

metastazsız sağkalım 12 aylık izlemde %70, 24 aylık izlemde %65, 36 aylık izlemde %62, 48 aylık izlemde %58 ve 60 aylık izlemde %54 olarak hesaplandı (Şekil 2).

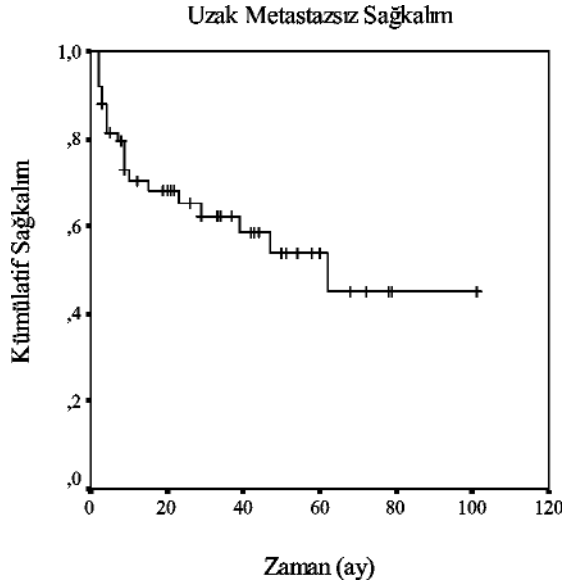
Otuzbeş (2-101) aylık ortalama izlem süresinde 16 (%33) hasta hastalık progresyonu nedeni ile kaybedilmiştir. Genel sağkalım medyan 74 (2-84) ay olarak hesaplanmıştır (95% CI 64,85; 83,15). 33 hasta ise sağ ve izlemine devam edilmektedir. Genel sağkalım 12 aylık izlemde %84, 24 aylık izlemde %74, 36 aylık izlemde %68, 48 aylık izlemde %68 ve 60 aylık izlemde %68 olarak hesaplandı (Şekil 3).

### Toksosite/Yan Etki

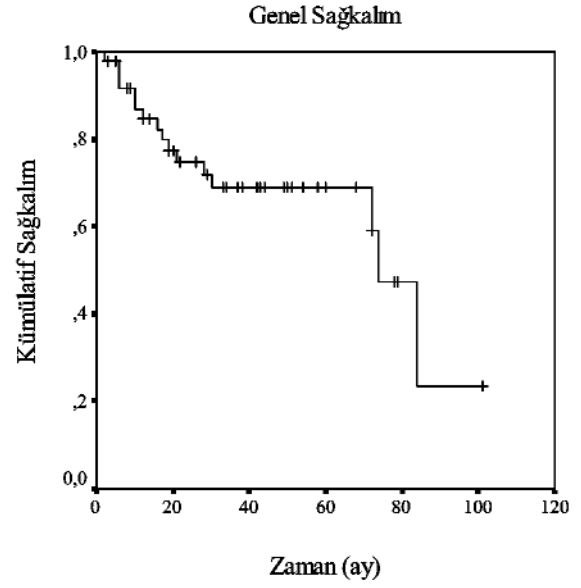
Hastalara ortalama 10 (2-12) ay süreyle interferon alfa 2b tedavisi uygulanmıştır.

### İndüksiyon Tedavisinde Toksikite ve Yan Etki

G3-4 hematolojik izlenmedi. G4 non-hematolojik toksisite izlenmedi. Toplam 4 (%8) hastada G3 non-hematolojik toksisite (ateş, miyalji, flu-like sendrom, emezis, deri döküntüleri, anoreksi ve halsizlik) izlendi. Tüm hastalar doz indirimine gerek kalmadan indüksiyon tedavisini tamamladı. Sadece



**Şekil 2.** Uzak Metastazsız Sağkalım Eğrisi (Kaplan-Meier)



**Şekil 3.** Genel Sağkalım Eğrisi (Kaplan-Meier)

1 hastada idame tedavisine geçiş toksisite nedeni ile 1 hafta ertelendi. İzlenen tüm yan etkiler reversibl idi. Medikal tedavi ile kontrol altına alındı.

#### **İdame Tedavisinde Toksikite ve Yan Etki**

G3-4 hematolojik toksisite izlenmedi. G4 non-hematolojik toksisite izlenmedi. Sadece 2 (%4) hastada G3 non-hematolojik toksisite (ateş ve miyalji) izlendi. İdame tedavi döneminde 2 (%4) hastada yan etki (bir hastada kontrol altına alınamayan G3 miyalji-ateş, diğer hastada ise persistant trombositopeni) nedeni ile 6. ayda interferon dozları %50 azaltıldı. İki hastanın tedavileri toksisite nedeni ile 1 hafta ertelendi. İzlenen tüm yan etkiler reversibl idi. Medikal tedavi ile kontrol altına alındı.

#### **TARTIŞMA**

Malign melanom, dünyada görülme sıklığı hızla artan bir malign hastalık olması nedeniyle bir halk sağlığı problemi oluşturmakta ve onkolojide yaygın araştırmalara konu olmaktadır. Buna karşın malign melanomun cerrahi rezeksiyon dışında, cerrahiye ek standart bir medikal tedavisi belirlenememiştir. Literatürde, sadece interferonun yüksek riskli opere

malign melanom hastaların adjuvan tedavisinde sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (24,25). Ancak interferon ile değişik doz ve sürelerde yapılan randomize çalışmaların büyük kısmında tedavisiz kola göre sağkalım avantajı gösterilememiştir (27-29). Tüm bu çalışmalarda interferon alfa 2a ve interferon alfa 2b değişik doz ve sürelerde uygulanmış ve interferonun sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. WHO 16 çalışmasında, yüksek riskli malign melanom tanılı 444 hasta 3 yıl süreli interferon alfa 2a 3 milyonÜ/gün tedavi kolu ve gözlem kolu olarak 2 ayrı kola randomize edilmiştir. Bu çalışmanın 4 yıllık izlem sonuçlarında, her iki kol arasında anlamlı sağkalım farkı gösterilememiştir (27). NCCTG 837052 çalışmasında da yüksek riskli malign melanom tanılı 262 hasta gözlem kolu ve 3 ay süreli interferon alfa 2a 20 milyonÜ/m<sup>2</sup>/gün tedavi kolu olarak 2 kola randomize edilmiştir. Çalışma sonucunda hastalısız sağkalım ve tüm sağkalım arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir. Ancak subgrup analizleri yapıldığında bölgesel lenf nodu metastazı olan hastalar arasında tedavi kolunda hastalısız sağkalım istatistik olarak anlamlı olacak şekilde gözlem koluna göre daha iyi bulunmuştur (28). Hancock ve arkadaşlarının yaptıkları ve 2004 yılında yayınlanan çalışmada da uzun süreli, düşük

doz interferon alfa 2a kullanımıyla sağkalım avantajı gösterilememiştir (29).

Çalışmamız merkezimizde malign melanom tanısıyla ara yüksek doz (intermediate high dose) interferon tedavisi uygulanmış hastalar değerlendirilmiştir. Kırkdokuz hastanın tümüne orta yüksek doz olarak tanımlanan İnterferon alfa 2b (10 milyon ünite olarak, ilk 4 hafta her gün ve daha sonraki 11 ayda gınaşırı olmak üzere) uygulanmıştır. Yüksek riskli lokal malign melanom tanılı kırk dokuz hasta etkinlik açısından değerlendirmeye alınmıştır. Medyan 35 aylık izlem süresinde 17 (%35) hastanın hastaliksız izlemleri devam etmektedir. 35 aylık medyan izlem süresinde 20 (%41) hastada uzak organ metastazı gelişmiştir ve bu nedenle ölen hasta sayısı 16 (%33)'dir. En erken ölüm tedavinin dördüncü ayındadır ve hastalığın progresyonu nedeniyledir. 5 yıllık hastaliksız sağkalım %32, uzak metastazsız sağkalım %54 ve genel sağkalım %68 olarak hesaplanmıştır. Merkezimizde yürütülen ve burada sunulan seriye ait sonuçlar, ortalama 35 (2-101) aylık izlem sonuçlarıdır. Malign melanomun biyolojik davranışı göz önüne alındığında, 35 (2-101) aylık medyan izlem süresi sağkalım analizlerinin sağlıklı yorumlanması için yeterli değildir. Ancak sonuçlar umut verici olarak yorumlanmıştır. Diğer tümörlerin adjuvan tedavisinde olduğu gibi özellikle malign melanomun adjuvant tedavisinde de etkinlik için izlem süresi çok önemlidir. Bunun ötesinde adjuvan tedavilerin başarısını belirleyen önemli bir faktör olarak toksisite oranları serimizde anlamlı olarak düşük bulunmaktadır. Ayrıca toksisitelerin çözümünün hızlı ve başarılı olması, hasta başına olan doz yoğunluğunda azalmanın olmaması ve tedaviye hasta uyumsuzluğunun minimal olması da önemli tedavi avantajları olarak değerlendirilmiştir.

Yüksek riskli lokal ileri malign melanomun tedavisinde cerrahiye ek olarak interferonun adjuvan olarak kullanılmasının genel sağkalıma olumlu etkisi yapılan çok sayıdaki ve çok merkezli çok hasta sayılı randomize çalışmalardan ancak ikisinde gösterilebilmiştir 24,25. Bu çalışmalardan ECOG 1684 çalışmasına 287 hasta dahil edilmiştir. Hastalar interferon alfa 2b yüksek doz (20 milyonÜ/m<sup>2</sup>/gün, haftada 5 gün, 4 hafta sonrası 10 milyonÜ/m<sup>2</sup>/gün haftada 3 gün 11 ay) tedavi kolu ve

gözlem kolu olarak 2 kola randomize edilmiştir. Diğer koldaki hastalar ise tedavisiz izleme alınmıştır. ECOG 1684 çalışmasında, interferon tedavisi alan hastalarda 5 yıl hastaliksız sağkalım %37 ve tüm sağkalım %45 olarak bildirilmiştir24. ECOG 1690 çalışması 3 kollu faz III randomize bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen 642 hasta gözlem, düşük doz interferon alfa 2b (2 yıl süreyle 3 milyonÜ/gün) ve yüksek doz interferon alfa 2b kolu olarak 3 kola randomize edilmiştir. Her üç kol arasında tüm sağkalım farkı gösterilememiştir. Ancak hastaliksız sağkalım analizlerinde, 5 yıllık hastaliksız sağkalım gözlem kolunda %35, düşük doz interferon kolunda %40 ve yüksek doz interferon kolunda %44 olarak bulunmuştur. Bu fark, yüksek doz interferon kolu için istatistiksel olarak anlamlı olarak bildirilmiştir (25). İnterferonun malign melanomun adjuvan tedavisinde etkililiğini gösteren ilk randomize, kontrollü faz III çalışma olmalarına ve istatistik olarak anlamlı sonuç veren çalışmalar olmalarına karşın, bu çalışma sonuçlarına dair tartışmalar devam etmektedir. Hasta sayısının sınırlı olması, sadece iki çalışmada bu etkinin gösterilebilmesi ve sağkalım eğrilerinin birbirlerine zamanla yaklaşmaları tartışmaların odak noktası olmuştur. ECOG 1684 ve ECOG 1690 çalışmalarının ortalama 7.2 yıllık izlem sonuçları hasta havuzu oluşturularak 2004 yılında açıklanmıştır (31). Yüksek doz interferon tedavisinin hastaliksız sağkalım üzerine istatistik olarak anlamlı olumlu etkisi gösterilirken, tüm sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. Ancak bölgesel lenf nodu metastazı olan hastalar ile yapılan subgrup analizlerinde, tüm sağkalım üzerine orta dereceli bir olumlu etkinin varlığı bildirilmiştir. Her ne kadar bu iki çalışmanın eleştirilebilecek yönleri olsa da, yüksek riskli opere malign melanomun adjuvan tedavisinde olumlu sonuç elde edilen tek çalışma olmaları nedeni ile standart tedavi olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu konu üzerinde yoğun tartışmalar devam etmektedir.

EORTC malign melanom grubunun bu çalışmaya alternatif olarak düzenleyip binden fazla hastanın randomize edildiği çalışmanın sonuçları ise henüz kesin olarak açıklanmamıştır (EORTC 18952). Ancak 3 yıllık sağkalım sonuçlarına bakıldığında, intermediate – low doz (5 milyon ünite/gün) ile uzun süreli (2 yıl) tedavi kolunda uzak metastazsız sağkalım sonuçları, diğer kollara oranla istatistik

olarak anlamlı olacak şekilde daha iyi bulunmuştur (30). Ancak bu çalışmanın 3 yıllık sonuçları pre-liminer olarak kabul edilmelidir. Yukarıda da söz ettiğimiz nedenlerle, malign melanomun adjuvan tedavisinde ilaç etkinliğinin değerlendirilmesi için bu süre oldukça kısadır. Bu nedenle EORTC 18952 çalışmasının sonuçları hakkında günümüzde kesin bir yorum yapılamamaktadır.

Otuzbeş aylık medyan izlem süresinde nüks tespit edilen 32 hastanın 23 (%72) ünde nüksler ilk yıl içerisinde saptanmıştır. Tedaviyi tamamlayan hastalarda nüks oranının belirgin şekilde azalması, interferonun adjuvan tedavide kullanımının etkinliğini ve idame tedavisinin önemini göstermektedir. Ancak nükslerin büyük oranda ilk bir yıl içinde görülmesi, interferonun bu şema ve dozda antitümöral etkinliğinin düşük olduğunu düşündürmektedir. İnterferonun etki mekanizmaları olarak antitümöral ve immun düzenleyici etkilerinin malign melanom adjuvant tedavisindeki yerlerini kesinleştirmek oldukça güçtür. Klinik kullanım göz önüne alındığında ilk bir aylık indüksiyon tedavisinde antitümöral etkinin ön planda düşünülmesi gerekmektedir. Bu nedenle bu çalışmanın sonuçları ile indüksiyonda kullanılan dozun ve sürenin arttırılması ve idamenin aynı şekilde bırakılması bir sonraki klinik çalışmalar için önerilebilir.

## SONUÇ

Yüksek risk taşıyan lokal malign melanom olgularının adjuvan tedavi ve izlemleri diğer solid tümör hastalarından farklıdır. Bu farklılığın temel nedeni malign melanomun doğal seyirindeki değişkenliktir. İnterferon alfa-2b bu açıdan iyi bir seçenektir. Ancak yüksek doz interferon tedavisi standart tedavi olarak tanımlansa da, bu konuda tam bir görüş birliği yoktur. Bu nedenle doz yoğunluğunu belirlemeye yönelik yeni çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Horm JW, Asire AJ, Young JL, et al. SEER program: Cancer incidence and mortality in the United States 1973-1981 (NIH Publication No. 85-1837). Bethesda, National Cancer Institute, 1984.

2. Martin A. Issues in the Epidemiology of Melanoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 12: 681-698, 1998.
3. Kelly JM, Blois MS, Sagebiel RW. Frequency and duration of patient follow-up after treatment of primary malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 13: 756-760, 1985.
4. McCarthy W.H, Shaw H.M, Thompson J.F, Milton G.W. Time and frequency of recurrence of cutaneous stage I malignant melanoma with guidelines for follow-up study. *Surg Gyn Obst* 166: 497-502, 1988.
5. Rogers GS, Kopf AW, Rigel DS, et al. Hazard rate analysis in stage I malignant melanoma. *Arch Dermatol* 122: 999-1002, 1986.
6. Slingluff C.L, Dodge R.K, Stanley W.E, Seigler H.F. The annual risk of melanoma progression. Implications for the concept of cure. *Cancer* 70: 1917-1927, 1992.
7. Balch CM, Karakousis CP, Smith TJ et al. Efficacy of 2 cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas ( 1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomised surgical trial. *Ann Surg* 218: 262-269, 1994.
8. Cascinelli N, Vaglini M, Nava M, et al. Prognosis of skin melanoma with regional node metastases (stage II). *J Surg Oncol* 25: 240-247, 1984.
9. Callery C, Cochran A.J, Roe D.J, et al. Factors prognostic for survival in patients with malignant melanoma spread to the regional lymph nodes. *Ann Surgery* 196: 69-75, 1982.
10. Byers R, Bhawan J. Pathologic parameters in the Dianosis and prognosis of primary Cutaneous Melanoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 12: 717-736, 1998.
11. Lee SM, Betticher DC, Thacher N. Melanoma: Chemotherapy. *Br Med Bull*, 51: 609-630, 1995.
12. Atkins MB. The treatment of metastatic melanoma with chemotherapy and biologics. *Curr Opin Oncol* 9: 205-213, 1997.
13. Del Prete SA, Maurer LH, O'Donnell J, et al. Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine, and tamoxifen in metastatic melanoma. *Cancer Treat Rep* 68: 1403-1405, 1984.
14. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine, and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 64: 2024-2029, 1989.
15. Tranum BL, Dixon D, Quagliana J, et al. Lack of benefit of adjunctive chemotherapy in stage I malignant melanoma: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 71: 643-644, 1987.



16. Garbe C, Guenther-Eymann K, Stadler R, Ortanos CE. Adjuvant chemotherapy of malignant melanoma with DTIC. Lack of effect in stage I. Possible improvement of the prognosis for survival in stage IIb. *Hautarzt* 39: 205-212, 1988.
17. Barth A, Morton DL. The role of adjuvant therapy in melanoma management. *Cancer* 72(2 suppl): 726-734, 1995.
18. Pectasides D, Alevizakos N, Bafaloukos D, et al. Adjuvant chemotherapy with dacarbazine, vindesine and cisplatin in pathological stage II malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 17: 55-59, 1994.
19. Czarnetzki BM, Macher E, Suci S, et al. Long-term adjuvant immunotherapy in stage I high risk malignant melanoma, comparing two BCG preparations versus non-treatment in a randomized multicentre study (EORTC Protocol 18781). *Eur J Cancer* 29A:1237-1242, 1993.
20. Spittler LE. A randomized trial of levamisole versus placebo as adjuvant therapy in malignant melanoma. *J Clin Oncol* 9: 736-740, 1991.
21. Dorval T, Palangie T, Jouve M, et al. Clinical Phase II Trial of Recombinant DNA Interferon (Interferon alpha 2b) in patients with metastatic malignant melanoma. *Cancer* 58: 215-218, 1986.
22. Robinson WA, Mughal TI, Thomas MR. et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with recombinant interferon alpha-2. *Immunobiology* 172: 275-282, 1986.
23. Retsas S, Priestman TJ, Newton KA, Westbury G: Evaluation of human lymphoblastoid interferon in advanced malignant melanoma. *Cancer* 51: 273-276, 1983.
24. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al: Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: ECOG Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 14: 7-17, 1996.
25. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low- dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: First analysis of Intergroup Trial E1690/S9111/ C9190. *J Clin Oncol* 12: 2444-2458, 2000.
26. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 19: 3635-3648, 2001.
27. Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, MacKie R: Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme. *Lancet*, 343: 913, 1994.
28. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, et al: Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 13: 2776-83, 1995.
29. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1: 53-61, 2004.
30. Eggermont MM, Ulrich RK, Dirk JR, Stefan S: European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group trial experience with more than 2,000 patients, evaluating adjuvant treatment with low or intermediate doses of interferone-alpha2b. *ASCO Educational Book* p:88-93, 2001.
31. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 10: 1670-7, 2004.

**Yazışma Adresi:**

Prof. Dr. Erdem Göker  
Ege Ünivesitesi Tıp Fakültesi  
Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi Tıbbi Onkoloji  
Bilim Dalı  
35100 Bornova  
İZMİR

e-mail: goker@med.ege.edu.tr  
Tel/Fax: (0.232) 374 73 21