



Malign melanomda cerrahi sonrası adjuvan immunoterapi ve kemoterapi deneyimimiz

Our postoperative adjuvant immunotherapy and chemotherapy experience in malignant melanom

Musa Zorlu

Özel Aktif Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Yalova, Turkey

Özet

Amaç: Malign Melanom(MM) melanositlerden köken alan, görülme sıklığı artmakta olan ve cilt kanserlerinden ölümlerin %65'ine sebep olan bir hastalıktır. Öncelikli tedavi cerrahi olarak total eksizyondur. Cerrahi sonrası yapılan adjuvan tedaviler hastalığın toplam ve hastaliksız yaşam süresini uzatmak amaçlı kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı cerrahi sonrası yapılan adjuvan immunoterapi ve kemoterapinin etkisini belirlemek olmuştur.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif, tek kollu bir çalışma olarak planlandı. Çalışma kabul kriterlerine uyan 31 hastaya cerrahi sonrası yüksek doz adjuvan interferon ve/veya decarbazin uygulandı. Hastaların demografik verileri, hastalık evreleri, yapılan cerrahi işlemler, takip süresince toplam ve hastaliksız yaşam süreleri kaydedildi. İstatiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Hastaların 18'i (%58) erkek, 13'ü (%42) kadındı. Grubun yaş ortalaması 52.6 yıl olarak belirlendi. Hastalar ortalama 17.58 ay süre ile takip edildi. Toplam yaşam süresi analizinde, ortalama yaşam süresi 11 (min: 9, max: 24) ay, ortalama hastaliksız yaşam süresi 10±1.6 ay olarak bulundu.

Sonuç: MM da cerrahi sonrası adjuvan immunotepinin hastaliksız sağ kalım süresini uzattığı ayrıca adjuvan immunoterapi + kemoterapinin de hastaliksız ve toplam yaşam süresini uzattığı daha önce yapılan çalışmalarda belirtilmişti. Bu çalışma da bir ara sonuç olarak kabul edildi ve de takip süresi uzadıkça hastaliksız ve toplam sağ kalım üzerine etkisinin gözlemleneceği kabul edildi.

Anahtar Sözcükler: Adjuvan; decarbazin; interferon; malign melanom.

Abstract

Introduction: Malignant melanoma is a melanocyte-derived tumor with an increasing prevalence that is responsible for 65% of the deaths from skin cancers. Its primary treatment consists of total excision. Postoperative adjuvant therapy is administered to improve the overall and disease-free survival. This study was undertaken to assess the effect of postoperative adjuvant immunotherapy and chemotherapy in patients with malignant melanoma.

Methods: This was a prospective, single-arm study. A total of 31 patients meeting the inclusion criteria received high dose adjuvant interferon and/or decarbazine postoperatively. The demographic data, disease stage, surgical procedures, and the overall and disease-free survival during the follow-up period were recorded. Statistical analyses were performed.

Results: Of the study participants 18 (58%) were male and 13 (42%) were female, with a mean age of 52.6 years. The average duration of follow up was 17.58 months. The average overall survival was 11 months and the average disease-free survival was 10±1.6 months.

Discussion and Conclusion: Postoperative adjuvant immunotherapy was previously reported to improve the disease-free survival in patients with malignant melanoma, and similarly adjuvant immunotherapy + chemotherapy was also found to improve the overall and disease-free survival. Our data represent the interim results of the follow-up, with more data to be collected regarding disease-free and overall survival with further follow-up.

Keywords: Adjuvant; decarbazine; interferon; malignant melanoma.

Malign Melanom (MM) krista nöralisten köken alan, melanositlerden gelişen bir tümördür. Vücutta melanosit pig-

menti bulunan her yerde ortaya çıkabilir. En sık ciltte ve göz retinasında yerleşirken gastrointestinal sistemde, karaciğer ve

Bu makale tezden üretilmiştir.

Corresponding (İletişim): Musa Zorlu, Özel Aktif Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Yalova, Turkey

E-mail (E-posta): mzorlu@hotmail.com

Received (Geliş Tarihi): 30.05.2018 **Accepted (Kabul Tarihi):** 29.10.2018



meninkslerde de gözlenmektedir.

MM tüm kanserler arasında %2 sıklıkta görülmesine rağmen cilt kanserlerinden ölümlerin %65'ini, tüm kanser ölümlerinin ise %1'ini oluşturur. Türkiye'de toplam cilt kanserlerinin %96'sını MM dışı kanserler oluştururken %4'ünü de MM oluşturur.^[1,2] Kadın-erkek arasında görülme sıklığı açısından fark yoktur.

MM tedavisi öncelikle cerrahidir. Sağlam cerrahi sınırlar ile total eksizyon sonrası yapılan adjuvan immunoterapi (Aİ) veya adjuvan immunoterapi +kemoterapi (AK) tedavi ise hastanın toplam ve hastalısız yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir.^[3]

Bu çalışmada kliniğimize başvuran MM hastalarında cerrahi sonrası adjuvan tedavinin hastalısız ve toplam yaşam süresi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

1.1.1997–26.6.2001 tarihleri arasında SSK Ankara Eğitim Hastanesi 1. Genel Cerrahi kliniğine başvuran 56 MM hastasından çalışma kriterlerine uyan 31 hasta çalışmaya alındı. Bu çalışma prospektif, tek kollu bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya kabul kriteri olarak hastaların Evre IIB ve Evre III olmaları belirlendi.

Tedavi Protokolü

Cerrahi tedavi; Primer lezyonun evresine ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesine göre Total Eksizyon(TE) ve/veya Total Eksizyon+Lokoregional Lenf Nodu Eksizyonu (TE+LRL-ND) gerçekleştirildi. Rektal MM'ü olan hastalara da Abdominoperineal (Miles Prosedürü) rezeksiyon uygulandı.

Medikal tedavi;

A) *Adjuvan İmmunoterapi;* ECOG 1689 ve ECOG 1690 çalışma protokolü referans kabul edilerek uygulandı.^[4,5] Hastalara yüksek doz İnterferon- α 2b, indüksiyonda $20 \times 10^6 \text{Ü/m}^2$ / haftada 5 gün/1 ay infüzyon, takiben konsolidasyon (idame) tedavisinde $10 \times 10^6 \text{Ü/m}^2$ /haftada 3 gün/11 ay subkutan veya intramüsküler olarak uygulandı.

B) *Adjuvan Kemoterapi;* Decarbazine (DTIC) 200 mg/m^2 / 1 ayda 5 gün/3 ay süre ile uygulandı.

C) *Ek Tedaviler;* Daha önceden Aİ veya Aİ+AK almış, takiplerinde lokal nüks, bölgesel metastatik hastalık veya uzak metastaz saptanmış hastalara planlandı.

a) Hipertermik İzole Organ Perfüzyonu; İntransit metastazi olan hastalara uygulandı.

b) Fotemustin 100 mg/m^2 /3 haftada 1 gün, 4 haftalık tedavi aralığını takiben fotemustin 100 mg/m^2 /3 haftada 1 gün/ 1 yıl süre ile uygulandı.

İzlem

Hastaların takipleri ilk bir yıl aylık, sonraki yıllarda 3 aylık periyotlarla poliklinik ortamında gerçekleştirildi. Aylık kontrollerde fizik muayene, biyokimyasal parametreler ve hemogram değerlerine bakıldı. Ayrıca 6 ayda bir abdominal ve toraks tomografisi, lokorejinal yüzeysel ultrasonografi ile uzak ve bölgesel metastaz değerlendirilmesi yapıldı.

İstatiksel Analizler

Hastalısız ve toplam sağ kalım süre hesaplamalarında Kaplan–Meier analizi yöntemi, istatiksel analizler içinde SPSS (Version 22.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya kabul edilen 31 hastanın 18'i (%58) erkek, 13'ü (%42) kadındı. Grubun yaş ortalaması 52.6 yıl olarak belirlendi. Hasta grubumuzda MM en sık alt ekstremitelere yerleşmişti (Tablo 1) Toplam 31 hastanın %58'i Evre III'dü (Tablo 2).

Hastalar ortalama 17.58 ay süre ile takip edildi. Bu süre sonrası toplam yaşam süresi analizinde, ortalama yaşam süresi 11 (min: 9, max: 24) ay olarak bulundu (Tablo 3). Ayrıca ortalama hastalısız yaşam süresi 10 ± 1.6 (SD) ay olarak bulundu (Tablo 4).

Takip süresince 7 hasta kaybedildi. Bu hastaların ölüm sebeplerine bakıldığında, 5'inin sistemik metastatik hastalık, bir akut böbrek yetmezliği, birside trombositopenik hemorajiye bağlı olduğu belirlendi.

Tablo 1. MM'ların primer lokalizasyon yerleri

Lokalizasyon	Sayı	% Oran
Alt ekstremiteler	17	54.8
Gövde	8	25.8
Baş-boyun	2	6.5
Organ (rektum)	2	6.5
Üst ekstremiteler	1	3.2
Mukoza (oral)	1	3.2
Toplam	31	100

Tablo 2. Hastaların evrelerine göre dağılımı

Evre	Sayı	% Oran
Evre I	0	0
Evre II	13	42
Evre III	18*	58
Evre IV	0	0
Toplam	31	100

*Rektumda lokalize 2 hasta bu evrede.

Tablo 3. Toplam yaşam süresi

Zaman (ay)	Toplam yaşama oranı+SD
9	%55.7 \pm 13.23
10	%41.43 \pm 17.07
11	%28.57 \pm 17.07
24	%14.29 \pm 13.23
40	%0

Tablo 4. Hastalıksız yaşam süresi

Zaman (ay)	Hastalıksız yaşam yüresi+SD
5	%81.8±11.6
6	%72.7±13.4
7	%63.6±14.5
8	%54.5±15
10	%36.3±14.5
11	%27.2±13.4
12	%18.1±11.6
15	%9±8.6
32	0

Cerrahi Tedavi Dağılımı

Evre II'de 2 hastaya sadece TE, Evre II'de 11 hastaya TE+LRLND, Evre III'de 16 hastaya TE+LRLND yapılırken, rektumda lokalize MM olan 2 hastaya Abdominoperineal (Miles Prosedürü) rezeksiyon uygulandı.

Medikal Tedavi Dağılımı

Evre IIB'de ki 13 hastaya Aİ, Evre III'deki 18 hastaya Aİ+AK uygulandı.

Ek Tedaviler

5 hastada uzak organ metastazı tespit edildi. Bu hastaların 2 sine Fotemustin başlandı. 3 hastada intransit multiple metastatik nodüller tespit edildi. Bu hastalara hipertermik izole organ perfüzyonu uygulandı.

Yan Etki Dağılımı

Kemoimmunoterapiye bağlı 18 hastada çeşitli yan etkiler gelişti. Bu yan etkiler destek tedavi ve /veya tedaviye kısa süreli ara verilerek tolere edilebilecek seviyeye getirildi. Tablo 5'te yan etkilerin genel dağılımı verilmiştir.

Tartışma

MM görülme sıklığı 2002–2006 yılları arasında dramatik bir şekilde erkelerde %33, kadınlarda ise %23 oranında artmıştır.^[6] Bu artış oranı erkeklerde tüm kanserlerden, kadınlarda ise akciğer kanseri hariç diğer kanserlerin artış hızından daha yüksektir. Bu hastaların ortalama yaşam süreleri 20.4 yıl olarak bildirilmiştir.^[7]

Hastalığın seyri, hastalığın evresi ile ilişkilidir.^[8] Kliniğe ilk başvuru anında hastaların %42–85'i lokal hastalık, %10–13'ü bölgesel hastalık, %2–5'inin ise uzak metastatik hastalık olarak başvurduğu tahmin edilmektedir. Lokalize hastalığı olanlarda ve primer tümör invazyon derinliği ≤ 1 mm olan tümörlerde prognoz mükemmel olup, 5 yıllık yaşam beklentisi %90'dan daha fazladır. Bu yaşam beklentisi bölgesel lenf nodunun pozitif olduğu durumda ise yarıya düşmektedir. Uzak organ metastazı olan hastalarda ise bu oran %10'dan daha düşüktür.^[9]

MM'da uzun süreli sağ kalımı sağlayan tek tedavi yöntemi cer-

Tablo 5. Yan etki dağılımı

Yan etki	Sayı	%
Myelosüpresyon	5	16.1
Hepatotoksiste	4	13
Renal toksiste	2	6.5
Baş ağrısı, ateş, titreme	7	22.6
Toplam	18	58

rahidir. MM'dan şüphelenilen lezyonlarda eksizyonel biyopsi yapılmalıdır. Cerrahi sınırların negatif olması gereklidir. Biyopsinin planlaması, artan oranda yapılmakta olan sentinel lenf nodu ve lenf nodu haritalaması işlemini bozmayacak şekilde olmalıdır. Bu nedenle tanı amaçlı geniş eksizyonlardan sakınılmalıdır.^[9] National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'in 3.2015 klavuzuna göre primer melanomun cerrahi sınırları in situ karsinom için 0.5–1.0 cm, ≤ 1.0 mm invazyon derinliği olan lezyonlarda, 1.0 cm, 1.01–2 mm invazyon derinliği olan lezyonlarda 1–2 cm, 2.01–4 mm invazyon derinliği olan lezyonlarda ise 2.0 cm, >4 mm invazyon derinliği olan lezyonlarda da 2.0 cm olması tavsiye edilmektedir.^[9] Haigh ve arkadaşlarının yaptığı sistematik bir meta-analizde cerrahi sınırın en az 1 cm olması gerektiği, 2 cm'den daha fazla eksizyonun ise gerekmediğini bildirilmiştir.^[10] Çok merkezli başka bir çalışmada 1–4 mm invazyon derinliğinde MM'larda 2 ve 4 cm'lik cerrahi sınır eksizyonunun karşılaştırılmasında, 2 cm'lik sağlam cerrahi sınır ile eksizyonun yeterli olacağı gösterilmiştir.^[11] Eksizyonun derinliği yüzeysel fasyanın altında, kasları örten fasyayıda içine alacak şekilde olmalıdır.

Lokal eksizyon, tümörün yerleşimine göre özellik taşır. El ve ayak parmaklarında veya tırnak altlarında lokalize olanlarda amputasyon yapılmalıdır. Parmaklarda fonksiyon kaybını en aza indirmek için amputasyon güdüğü büyük bırakılmalıdır.

MM'lar sıklıkla bölgesel lenf nodlarına metastaz yapar. MM'da Clark Level III (papiller dermis tutulmuş, retiküler dermise uzanmış) tümörlerde %41 ve derinlik arttıkça %89'a varan lenf nodu metastazı izlenir. Sentinel lenf nodu diseksiyonu (SLND), subklinik lenf nodu metastazını tespit etmek amacıyla planlanan minimal invaziv evreleme prosedürüdür.^[9] Rekürens riski yüksek olan hastalarda lenf nodu diseksiyonu veya adjuvan sistemik tedavi seçimi yapabilmek için planlanır. NCCN'in 3.2015 klavuzuna göre klinik evrelemesi; in situ, Evre IA ve IB (≤ 0.75 mm) olan hastalarda SLND tavsiye edilmemektedir. Evre II hastalarda yapılması tavsiye edilmektedir. Evre III hastalarda ise evreleme amaçlı kullanılabilmesine rağmen, toplam yaşam süresi üzerine etkisi açık değildir.^[9]

SLND negatif olan hastalarda regional lenf nodu diseksiyonu tavsiye edilmemektedir. SLND pozitif veya Evre III olan hastalarda ise regional lenf nodu diseksiyonu tavsiye edilmektedir.^[9]

Ameliyat izinin yaklaşık 5 cm çapındaki çevresinde oluşan MM'lara lokal nüks denir. Yetersiz eksizyon nedeniyle primer tümörün uzantılarından oluştuğu kabul edilir. Lokal nüksün tedavisinde en az 1 cm'lik cerrahi sınırla reeksizyon yapılmalıdır.

MM'in medikal tedavisinde umut vadeden tedavi seçeneği olarak İnterferon ön plana çıkmıştır. İnterferonlar her biri belli bir kromozom bölgesince kodlanan proteinler grubudur. En az 20 alt tipi olan bir glukoprotein ailesidir. IFN α lökositlerde, IFN β fibroblastalarda, IFN γ T-lenfositlerinde sentezlenmekte olup, 3 ana grubu ayrılırlar. Türe spesifiktir ve özgül reseptörler üzerinden etki gösterir.

IFN'ların başlıca antiviral, antiproliferatif, hücre farklılaşmasını uyarıcı ve onkogen ekspresyonunu inhibe edici etkileri vardır. Ayrıca immunmodülatör etki ile natural killer (NK) hücrelerin sitotoksik aktivitesini artırır. Aktive NK hücreleri, virüs infekte hücreleri ve tümör hücrelerini tanır ve liziz yolu ile yok eder. IFN'lar makrofajların fagositik aktivitelerini ve antikora bağlı polimorfo nükleer lökositlerin sitotoksik aktivitelerini de artırır.

MM 'da Evre II ve Evre III' hastalarda cerrahi sonrası nüks oranları sıra ile %60, %75'dir.^[12] Cerrahi sonrası Aİ ve AK'lerin hastanın hastaliksız ve toplam yaşam süresine olan katkıları gösterilmiştir.^[3-5,13,17] Bu çalışmada da hedeflenen amaç, cerrahi sonrası Aİ veya Aİ+AK ile nüks oranlarının daha düşük oranlara indirilmesi ve toplam ve hastaliksız yaşam süresinin uzatılmasıdır.

Çalışmamızda referans olarak aldığımız Kirkwood ve arkadaşlarının yaptığı ECOG 1684 çalışmasında 280 MM Evre IIB ve Evre III hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Bir grup hastaya cerrahi tedavi sonrası yüksek doz Aİ (adjuvan tedavi grubu) uygulanmış, diğer grup ise sadece cerrahi uygulanan kontrol grubu olarak oluşturulmuş ve hastalar 7 yıl süre ile takip edilmiştir. Çalışma sonuçlarında ortalama toplam yaşam süresi adjuvan tedavi grubunda 45.6 ay, kontrol grubunda ise 34.6 ay olarak bulunmuştur. Ortalama hastaliksız yaşam süresi ise adjuvan tedavi grubunda 20.4 ay, kontrol grubunda 12 ay olarak bulunmuştur. Adjuvan tedavi grubunda toplam ve hastaliksız yaşam süresinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözlenmiştir.⁴ Fakat bu çalışmanın 12.6 yıllık takip sonrası yapılan yeni değerlendirme sonuçlarında hastaliksız yaşam süresinde hala anlamlı fark ($p_2=0.02$) olmasına rağmen, toplam yaşam süresinde kontrol grubuna göre fark ortadan kalkmıştır^[13] ($p_2=0.18$).

ECOG 1690 çalışmasında ise çift kör, randomize, prospektif bir çalışma planlanmıştır. Toplam 642 Evre IIB ve Evre III hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Cerrahi sonrası 1. grup (n: 215) yüksek doz adjuvan IFN α -2b, 2. grup (n: 215) düşük doz IFN α -2b, 3. grup (n: 212) gözlem grubu olarak oluşturmuş ve ortalama 52 ay süre ile hastalar takip edilmiştir. Çalışma sonuçlarında 1., 2. ve 3. grupların 5 yıllık hastaliksız yaşam oranı sıra ile %44, %40, %35 olarak bulunmuştur. 5 yıllık toplam yaşam süresi ise 1. grupta %53, 3. grupta %54 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak yüksek doz adjuvan interferon tedavisinin hastaliksız yaşam süresinde anlamlı fark oluşturduğu, buna rağmen toplam yaşam süresinde fark olmadığı görülmüştür. Bunun sebebi olarak 3. grupta cerrahi sonrası nüks gelişen hastalara yüksek doz interferon tedavisi başlanması ve bunun sonucu olarak toplam yaşam süresinin artmasına bağlı olduğu kabul edilmiştir.

^[5] Fakat bu çalışmanın ortalama 6.6 yıllık takip sonrası yapılan yeni değerlendirme sonuçlarında hastaliksız yaşam süresinde

anlamlı fark devam ederken, toplam yaşam süresinde anlamlı farkın oluşmadığı gösterilmiştir.^[13]

Bu iki çalışma bir havuzda birleştirilerek 2004 yılında tekrar değerlendirilmiş, çalışmanın ortalama takip süresi 7.2 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak yüksek doz interferon tedavisinin hastaliksız yaşam süresine katkısı gözlenirken, toplam yaşam süresine katkısı gözlenmemiştir. Bu iki çalışmada hasta sayısının sınırlı olması ve sağ kalım eğrilerinin ilerleyen süre içinde birbirine yaklaşması tartışma konusu olsa da, adjuvan tedavide olumlu sonuçlar bildiren prospektif çalışmalar olması nedeniyle standart tedavide atıf yapılan çalışmalar olarak önemini korumuştur.^[13]

Bizim çalışmamızda ortalama takip süresi 17.58 ay olarak bulundu. Bu takip süresinde ortalama hastaliksız yaşam süresi 10 \pm 1.6 (SD) ay, ortalama toplam yaşam süresi ise 11 (min: 9, max: 24) ay olarak bulunmuştur. MM hastalığının biyolojik davranışı düşünüldüğünde takip süresinin kısalığı nedeniyle hastaliksız ve toplam yaşam sürelerinin yorumlanması doğru bulunmamıştır. Olgu sayımızın (n: 31) düşük sayıda olması, nedeniyle ECOG1684 ve ECOG1690 çalışmasıyla karşılaştırılması uygun görülmemiştir. Sonuçlar bir ara değerlendirme olarak kabul edilmelidir.

Creagan ve arkadaşları 131 MM hastasına yüksek doz Aİ (IFN α -2a) 3 gün/haftada/13 hafta süre ile uygulamış ve 7 yıllık takip sonuçlarını yayınlamışlardır. Cerrahi takip grubu ile yapılan karşılaştırmada hastaliksız ve toplam yaşam süresi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak takip süresinin kısa olması kabul edilmiştir.^[14]

Grobb ve arkadaşları 218 hastaya düşük doz Aİ (IFN α -2a) kullanmış ve 18 ay takip sonrası hastaliksız yaşam süresini uzattığı, fakat toplam yaşam süresinde fark oluşturmadığı belirtilmiştir. Bunun düşük doz Aİ'ye bağlı olduğu düşünülmüştür.^[15]

Kokoscka'da 68 MM hastasına düşük doz IFN α -2b'yi 20 ay süre ile uygulamış ve hastaliksız ve toplama yaşam süresinde anlamlı uzama gözlenmemiştir. Bu çalışmada da düşük doz Aİ kullanıldığı görülmüştür.^[16]

Grobb ve Kokosckanın çalışmalarının sonucunda düşük doz Aİ kullanımının hastaliksız ve toplam yaşam süresine anlamlı etki göstermemesi nedeniyle çalışmamızda yüksek doz Aİ tercih edilmiştir.

Thoampson ve arkadaşları Adjuvan DTIC+İnterferonu kombine verdikleri hasta grubuyla, sadece DTIC verilen grubu karşılaştırmış ve yaşam süreleri arasında fark bulamamıştır. Bunun sebebi olarak verilen DTIC dozunun konvansiyonel dozdan düşük olmasına bağlanmıştır.^[17] Bizim çalışmamızda ise konvansiyonel dozda DTIC verilmiştir.

Falkson ve arkadaşlarının yaptıkları DTIC + yüksek doz İnterferon ile DTIC alan hasta grubunu karşılaştırdığı çalışmada ise 1. grupta tedaviye komplet cevap %40 olarak bulunmuş ve toplam yaşam oranlarını uzattığı belirtilmiştir. Bu sonuçların DTIC kullanımını takiben İnterferon kullanımına bağlı olabileceği bildirilmiştir.^[3] Bu çalışmada da DTIC tedavisini takiben yüksek doz interferon tedavisi kullanılmıştır. Bu nedenle uzamış takip

sürelerinde literatürde belirtilen komplet cevap oranlarına ulaşacağımızı beklemekteyiz.

Adjuvan yüksek doz İnterferon ve DTIC tedavisinin MM hastalarının toplam ve hastaliksız yaşam süresini uzatmadaki yeri bilinmektedir.^[3] Bu çalışmada da 31 hastamızın 13'üne (%42) Aİ,18'ine (%58) Aİ+AK uygulanmıştır. Çalışmada ortalama takip süresi 17.58 ay, ortalama hastaliksız yaşam süresi 10±1.6 (SD) ay, ortalama yaşam süresi ise 11 (min: 9, max: 24) ay olarak bulunmuştur. Takip süresinin uzaması durumunda adjuvan tedavi grubunda literatürle uyumlu hastaliksız ve toplam yaşam sürelerine ulaşabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; MM'da cerrahi tedavi, tedavi planının ana yapısını oluşturur. SLND pozitif veya Evre III olan hastalarda regional lenf nodu diseksiyonu tavsiye edilmektedir.^[9] MM'da cerrahi sonrası adjuvan immunotepinin hastaliksız sağ kalım süresini uzattığı ayrıca adjuvan immunoterapi + kemoterapinin de hastaliksız ve toplam yaşam süresini uzattığı bilinmektedir.^[3] Bu çalışma bir ara sonuç olarak kabul edilmiş olup, takip süresi uzadıkça yapılan adjuvan immunotepinin ve/veya adjuvan immunoterapi + kemoterapinin hastaliksız ve toplam sağ kalım üzerine etkisinin artacağını beklemekteyiz. Ayrıca daha ileri ve kapsamlı klinik çalışmalarla bu kanının daha da desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Walton S, Keczekes K, Bury R, et al. The emerging epidemic of skin cancer. *Br J Dermatol* 1994;130: 269–272.
- MacKie RM, Osterlind A, Rutier D, et al. Report on consensus meeting of the EORTC melanoma group on educational needs for primary and secondary prevention of melanoma in Europe. *Eur. J. Cancer*. 1991;27: 1317–1323.
- Falkson CI, Falkson G, Falkson HC. Improved result with the addition of interferon alfa-2b to Decarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 1991; 9: 1403– 8.
- By. John MK Myla HS, Marc S. et al. Interferon Alfa-2b Adjuvant Therapy of High-Risk Resected Cutaneous Melanoma; The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996.14: 7–17.
- Kirkwood JM et al. İnterferon a.-26 in High-Risk Melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444–2458.
- Jemal A, Saraiya M, Patel P, et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in United States,1992–2006. *J. Am Acad Dermatol* 2011;65:S17–25 e11–13.
- Ekwueme DU, Guy GP, Jr., Li C, et al. The health burden and economic cost of cutaneous melanoma mortality by race /ethnicity United States, 2000 to 2006 . *J am Acad Dermatol* 2011;65:S133–143.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199–6206.
- National Comprehensive Cancer Network, Inc 2015. NCCN Guidelines Version 3. 2015 Melanoma. nccn.email@ nccn.org.
- Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J. Surg* 2003;46:419–426.
- Abdulmuttalip Unal. Malign Melanomalar. Klinik Cerrahi Onkoloji; Ankara 1997. Sayfa 322–335.
- Stadelmann WK, et all. 39 In; Prognostic Clinical and Pathologic Features, Batch, Houghton, Sober, Soong, eds. *Cutaneous Melanomas*. 3rd ed; 1998:11–35.
- Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et. all. A Pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and Intergroup Trials of Adjuvant High-Dose İnterferon for Melanoma. *Clin Cancer Res*. March 1, 2004;10:1670.
- Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2ain selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 1995; 13: 2776–83.
- Grobb JJ, Dreno B, Delaunay M, et al. Result of the French multi center trial on adjuvant therapy with interferon alfa-2a in resected primary melanoma. *Proc Am Soc Clm Oncol*. 1996;15:437
- Kokoscka EM, Trautinger, Knobler RM: Long - term adjuvant therapy of high-risk malignant melanoma with interferon alfa -2b. *J Invest Dermatol*. 1990; 95: S 193–7.
- Thompson DB, Adena M, Mclcd GRC, et al. Alpha interferon does not improve response or survival when added to Decarbazine in metastatic melanoma: Result of a multi institutional Australian randomized trial QMP8704. *Proc Am Soc Cl in Oncol*.1992; l1:1177.