

Evrelere Göre Malin Melanoma Tedavisi

Treatment of Malignant Melanoma According to the Stages of Melanoma

Ertuğrul H. Aydemir

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Malin melanom erken evrelerde teşhis edilebilirse tedavi edilebilir bir hastalıktır. Bu makalede AJCC 2002 evreleme sistemine göre tedavi seçenekleri gözden geçirilmektedir. (*Turkderm 2007; 41 Özel Sayı 2: 20-1*)

Anahtar Kelimeler: Malin melanom, tedavi

Summary

Melanoma is a curable disease if it diagnosed early. Surgical excision is by it self is an adequate treatment for early stages. Treatment options will be reviewed according to the AJCC 2002 staging system will be discussed in this article. (*Turkderm 2007; 41 Suppl 2: 20-1*)

Key Words: Malignant melanoma, treatment

Melanom konusunda en başta ve en sonda ve her yerde, her şekilde ve her dilde söylenmesi gereken en önemli cümle, en önemli mesaj "Malin Melanoma erken yakalanırsa tedavi edilebilir bir hastalıktır". Burada melanomu evrelerine (2002) göre nasıl tedavi etmemiz gerektiğini tartışacağız¹.

Erken evre primer melanomda tek ve üstün seçenek cerrahi tedavidir.

Primer melanomda standart sınırlarda cerrahi çıkarma seçkin tedavidir ve erken melanomda büyük olasılıkla küratif olarak kabul edilir. Derinlik en az derialtı yağ dokusuna kadar, 2mm'den derin lezyonlarda da fasyaya kadar olmalıdır. Eksizyonun uzun hattının deri gerginlik hatlarına değil lenf akış yönüne göre ayarlanması önerilmektedir²⁻⁴.

Evre 0: İnsitu: Cerrahi, periferinde 0.5 cm.sağlam doku bırakarak cerrahi çıkarma yeterlidir²⁻⁵. Cerrahinin uygulamadığı veya kabul edilmediği İn situ melanomalı 3 olguda, imikuiomod başarıyla kullanılmış ve 6-8 haftada sonuç alınmış, klinik ve histolojik iyileşme sağlanmış, 7 ay sonrasına kadar takip edilmiştir. Daha önce de bir in situ olguda daha başarıyla kullanılmıştır⁶. Ayrıca melanoma radyorezistan bir tümör olarak bilinmekle birlikte lenti-

go malin ve yüzeysel lentigo malin melanomada başarılı sonuçlar bildirenler vardır⁷.

Evre 1A (T1a): Periferinden 1 cm sağlam doku bırakılarak cerrahi yolla çıkarılması yeterlidir. Başka hiçbir tedavi gerektirmez (2,3,4,5).

Evre 1B (T1b,T2a): Periferinden 1 cm sağlam doku bırakılarak cerrahi yolla çıkarılır. + SLND hem evreleme açısından, hem de tedavi seçeneği olarak bu dönemde gereklidir. SLND negatif çıkanlarda takip dışında herhangi bir tedaviye gerek yoktur²⁻⁵. Pozitif çıkanlar için İF alfa 2b ile immünoterapi yapılır, en iyi yanıt lenf nodu tutulumu olanlarda alınmıştır^{5,8}. Profilaktik amaçla (adjuvant) kemoterapi günümüzde tamamen bırakılmıştır^{2,9,10}.

Evre 2A (T2b,T3a): T2b için periferinden 1 cm T3a için 2 cm sağlam doku bırakılarak cerrahi yolla çıkarılır. + SLND hem evreleme açısından, hem de tedavi seçeneği olarak bu dönemde de gereklidir. SLND negatif çıkanlarda takip dışında herhangi bir tedaviye gerek yoktur²⁻⁵, pozitif çıkanlar için yine İF ile immünoterapi yapılır⁵⁻⁸.

Evre 2B (T3b, T4a): Periferinden 2 cm sağlam doku bırakılarak cerrahi yolla çıkarılır. + SLND hem evreleme açısından, hem de tedavi seçeneği olarak bu dönemde de gereklidir²⁻⁵. SLND sonucunda pozitif de, negatif de çıksa

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ertuğrul H. Aydemir, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: 0212 414 31 22 Fax: 0212 587 05 05 E-mail: ehaydemir@hotmail.com - ehaydemir2003@yahoo.com

İF ile adjuvant tedavinin en etkin ve en gerekli bulunduğu dönemdir^{8,11}. Yüksek doz (bir ay, haftada 5 gün 20 milyon Ü/m², sonra haftada üç gün 10 milyon Ü/m²/ 11 ay). Gündelik 10 milyonla başlanan orta doz çalışmaları da benzer etkiler göstermiş, fakat düşük dozlarla yapılan çalışmalar etkili olmamıştır^{5,11}. İF alfa 2b ile yapılan çalışmaların (ECOG 1684,1690,1694) tamamına bakıldığında yaşam sürelerinde anlamlı bir değişiklik olmamakla birlikte hastaların belirsiz, nüksüz sürelerinin anlamlı oranda uzadığı gösterilmiştir^{11,12} IV uygulamanın SC ve IM uygulamalara göre daha etkili olduğu görülmüştür. Yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle kullanımında sorunlar çıkabilmektedir, bu nedenle uygulama sıklığını azaltabilmek için uzun etki süreli (pegylated) İF üzerinde çalışmalar sürmektedir¹¹. Bu dönemde aşılarda denenebilir. Aşılarda üzerinde çalışmalar sürmekle birlikte yüksek doz İF alfa 2b'den daha iyi sonuçlar alınamamış ve yerleri tartışmalı fakat ümit veren bir deneysel tedavi olma durumunda kalmışlardır, şimdilik çalışmaların dışında kullanılması önerilmemektedir. Aşılarda için daha özgün ve duyarlı antijen arayışları sürmektedir. Gangliozidler, onkofetal proteinler, S100, MAGE, MELAN-A, MALT 1, gp 100, gp 75 gibi⁸. Aşı taşıyıcısı olarak ısı şok proteinlerinin etkinliği arttırdığını gösteren çalışmalar da bu yönde ümit verici olmuştur^{2,11-13}.

Evre 2C (T4b): Periferinden 2 cm sağlam doku bırakılarak cerrahi yolla çıkarılır. + SLND hem evreleme açısından, hem de tedavi seçeneği olarak bu dönemde de gereklidir^{2,5}. SLND sonucunda pozitif de, negatif de çıksa İF ile adjuvant tedavinin en etkin ve en gerekli bulunduğu dönemlerdendir⁸⁻¹¹.

Aşılarda bu dönem için de geçerli bir adjuvant tedavi olabilir.

Evre 3 (A-B-C)(Herhangi T + N1-3): İki cm sağlam doku bırakılarak cerrahi çıkarma yapılır^{2,5}. Lenf nodlarının temizlenmesinden sonra adjuvant tedavi kural gibidir. Düşük doz İF ile bu dönemde ne nüksüz sürede, ne de yaşam süresinde bir yarar sağlanamamıştır. Yüksek doz (4 hafta 20 milyon Ü/m²/5gün/hafta, sonra 10 milyon Ü/m²/3/hafta+48 hafta) kullanımda nüksüz sürede belirgin fark varken, yaşam süresinde istatistik olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Burada doz yüksekliğinin etkisi belirgin, süreyi uzatmanın bir katkısı gösterilememiştir¹¹. Bir çalışmada İF+izotretinoin kombinasyonu da yararlı bulunmuştur⁸. Evre 3'ün değişik dönemlerinde de aşı tedavileri denenebilir. Nodüllerin cerrahi çıkarımı sorun olursa kemoterapi de denenebilir. Ekstremitelerde lokalizasyonunda izole ekstremitelerde perfüzyonu yalnız lezyonsuz süreyi etkiler, yaşam süresi üzerinde etkisi yoktur¹¹.

Evre 4 (Herhangi T, herhangi N, herhangi M): Bu dönemde yaşamı uzattığı bilinen hiçbir tedavi şekli yoktur¹¹. Yakın zamanlara kadar yaşam süresinin hiç etkilenmediği düşünülürken, ortalamalara yansımada da tek vakalarda veya küçük gruplarda yaşam süresi uzamaları, çok yaygın metastazlarda tam ve uzun süreli remisyonlar görülebildiği bildirilmiştir. İlke olarak tümör yükünün azaltılması için olanaklar çerçevesinde çıkarılabilen tüm metastazlar çıkarılmalıdır, fakat çok yaygın ve çok sayıda metastazlarda bu olanak yoktur. Az sayıda metastazlar temizlenebilir, özellikle akciğerdekiler cerrahi işlem sonunda iyi remisyon süreleri gösterirler. Deri, derialtı lenfler ve GI sistemdekilerde de sonuçlar iyi sayılır (ortalama 28-35 ay)^{11,14,15}.

Kemoteraplere yanıt % 20-30 civarında olup, komple yanıt % 1-2 gibidir^{9,10}. En iyi yumuşak doku, lenf, deri ve daha az olarak akciğer metastazları yanıt verir. En çok kullanılan ve en iyi yanıt alınan DTIC'dir (Dacarbazine). Yanıt oranı % 15-24 olup, çoğu kısmi yanıt ve iyilik süresi de 5-6 aydır^{9,10}. Temozolomide de benzer etkiye sahiptir ve yan etkileri daha azdır. Hiçbir monoterapi DTIC'den daha iyi olmadığı gibi hiçbir kombine kemoterapi

de daha iyi değildir^{9,10}. Çok yüksek doz kemoterapiler ve sonrasında otolog kemik iliği transplantasyonları da denenmektedir. İmmünoorapilerden de yüksek doz İF ve İL-2 ve aşılarda gündemde kalabilmiştir. İF ile lezyonsuz sürede 4 ay kadar artış sağlanırken, İL-2 ile % 5-6 sürekli komple remisyon görülmüş olması ümitleri beslemektedir^{16,17}.

Biyokemoterapi KT ve İF'nin bir arada kullanımıdır ve bir arada kullanım ardışıl kullanımdan daha iyi sonuç vermiştir. % 40-60 yanıt ve bazı hastalarda 5 yılı aşkın tam remisyonlar bildirilmiştir. Yan etkileri ve riskleri yüksek tedavilerdir^{9,10,16}.

Hedeflenmiş tedavi yöntemleri de (targeted) üzerinde çalışılan konulardır. Etraflı çalışmalarda MM için önemli hücre sinyal yolları saptanmıştır. Melanom hücrelerinde spontan apoptoza direnç vardır, birçok ilaç da apoptozu tetikleyerek etki gösterir ve bu da ilaçlara da direnci getirir. Kanseri hücreleri bu yolların engellenmesine diğer hücrelerden daha duyarlı olduğu için, bu yeni bir tedavi şansı olarak değerlendirilebilir Hedeflenmiş Tedavi (targeted), tek başlarına kullanıldıklarında fazla etkili olmamakla birlikte diğer kemoterapötiklerle birlikte iyi sonuçlar bildirilmiştir. Birden fazla yolun etkilenmesi ayrı bir düşünce olarak denenebilir¹⁸.

Kaynaklar

1. Balch CM et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma. *Jr Clin Oncol* 2001;19:3635-48.
2. Hyunh Phung M, Grant Kells JM, Grin CM. Childhood melanoma; update and treatment. *Int Jr Dermatol* 2005;44:715-23.
3. Shapiro RL. Surgical approaches to malignant melanoma. *Dermatol Clin Ed. Rigel DS.* 2002;20:681-99.
4. McCarthy WH, Shaw HM. The surgical treatment of primary melanoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America. Melanoma. Ed. Koh H.* 1998; 12: 797-805.
5. Kanzler MH, Gernhard MH: Treatment of primary cutaneous melanoma. *Jama* 2001;285:1819-21.
6. Ray CM, Kluk M, Grin CM, Grant-Kels CM. Successful treatment of malignant melanoma in situ with topical 5% imiquimod cream *Int J Dermatol* 2005;44:428-34.
7. Cooper JS: Radiation therapy of malignant melanoma. *Dermatologic Clinics. Melanoma and Pigmented Lesions. Ed. Rigel DS. Philadelphia. WB Saunders* 2002;7:13-6.
8. Berman B, Villa A. Immune response modulators in the treatment of skin cancer. *Cancer of the Skin Eds. Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM et al. Philadelphia. Elsevier.* 2005, 499-513.
9. Pawlick AC. Chemotherapy approaches to melanoma. *Dermatol Clin Ed. Rigel DS.* 2002;20:709-12.
10. Green RJ, Schuchter LM. Systemic treatment of metastatic melanoma with chemotherapy. *Hematology/Oncology Clinics of North America. Melanoma. Ed. Koh H.* 12;1998:863-75.
11. Gershenwald JE, Swetter SM, Kirkwood JM. Clinical perspectives on the treatment of melanoma. *Clinical Perspectives Educational Series* 2005.
12. Agarwala S, Kirkwood JM. Adjuvant İF treatment for melanoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America. Melanoma. Ed. Koh H.* 1998;12:823-33.
13. Wolchok JD, Livingston PO, Houghton AN. Vaccines and other adjuvant therapies for melanoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America. Melanoma. Ed. Koh H.* 1998;12:835-48.
14. Leo F, Cagini L, Rocmans P et al: Lung metastases from melanoma. *Br J Cancer.* 2000;83:569-72.
15. Ollila DW, Hsueh EC, Stern SL et al. Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma. *Jr Surg Oncol* 1999;71:209-13.
16. Atkins MB. Immunotherapy and experimental approaches for metastatic melanoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America. Melanoma. Ed. Koh H.* 1998;12:877-902.
17. Bystryjn JC, Reynolds SR. Vaccine therapy for melanoma. *Cancer of the Skin Eds. Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM et al. Philadelphia. Elsevier.* 2005, 607-18.
18. Schopfer VG, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* 2007;445:22:851-7.