

**METASTATİK MALİGN MELANOM HASTALARINDA
KEMOİMMUNOTERAPİ SONUÇLARI: RETROSPEKTİF BİR ANALİZ**
**Use of interferon alpha in patients with metastatic malignant melanoma:
A retrospective analysis**

*H Şenol COŞKUN¹, Özlem ER¹, Bülent ESER¹, Mustafa ÇETİN¹, Serdar ŞIVGIN²,
Mustafa ALTINBAŞ³, Ali ÜNAL⁴*

Özet

Amaç: Malign melanom kemoimmünoterapiye cevap veren, hızlı ve atipik klinik davranış sergileyen bir kanserdir. Bu çalışmada metastatik malign melanomda kemoimmünoterapinin etkinliği değerlendirildi.

Hastalar ve Yöntem: Kemoimmünoterapi alan 30 metastatik malign melanom olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Ondokuz hasta erkek, 11 hasta kadındı. Ortanca yaş 45.5 yıl (27-78) olarak bulundu.

Bulgular: Hastalığın primer yerleşimi; 11 ekstremitte, 5 gövde, 3 anorektal bölge, 3 baş boyun, 2 oral mukoza, 2 göz idi. Dört olguda primer yerleşim yeri bilinmiyordu. Tedavi anındaki metastaz bölgeleri en sık %36.7 oranında karaciğer ve %23.3 oranı ile akciğerde bulundu. Hastalara ortalama 4 kür (2-6) kemoterapi uygulandı. Hastalardan 13'ü (%43.3) kemoterapi ile beraber interferon alfa kullandı. Kemoterapi olarak en sık dakarbazine ve fotemustin kullanıldı. İnterferon alan ve almayan gruplar arasında cinsiyet, yaş ve kemoterapi rejimlerinin dağılımı açısından fark yoktu. İnterferon grubunda üç, diğer grupta iki olmak üzere toplam beş (%16.7) hastada parsiyel cevap elde edildi, tam cevap saptanmadı. Yedi (%23.3) hasta stabil kalırken, 18 (%60) hastada progresyon gözlemlendi. İnterferon alan ve almayan grup arasında fark yoktu. Tüm hastalarda hesaplanan progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım sırasıyla ortalama olarak 9 ± 3.1 ay (%95GA 2.88-15.12) ve 12 ± 3.2 ay (%95GA 5.82-18.18) olarak bulundu. İnterferon alan grupta progresyonsuz ve toplam yaşam süreleri daha uzun görülmekle beraber aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Sonuç: Metastatik malign melanomda interferon alfa ve kemoterapi kombinasyonunu ile ilgili iyi sonuçlar olmasına karşılık, bizim hastalarımızda anlamlı fark bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: İmmunoterapi, İnterferon, Melanom

Abstract

Purpose: Malign melanoma has a rapid and atypical clinical course which responds to chemoimmunotherapy. In this study, the efficacy of chemoimmunotherapy in patients with metastatic malignant melanoma is evaluated.

Patients and Method: Thirty metastatic malignant melanoma patients treated with chemoimmunotherapy were evaluated retrospectively. Thirty-nine were male and 11 female. The median age was 45.5 years (27-78).

Results: The primary location sites of the disease were extremity (11), body (5), anorectal region (3), head and neck (3), oral mucosa (2) and the eye (2). The primary location of the disease in 4 patients was unknown. Metastatic sites during treatment were most frequently liver (36.7%) and the lungs (23.3%). A median of 4 cycles (2-6) of chemotherapy was administered. Thirteen of the patients (43.3%) had interferon alpha as well as chemotherapy. The most frequently used chemotherapeutic agents were dacarbazine and fotemustine. There was no difference in sex, age, and chemotherapy regimens between interferon administered and not administered groups. Partial remission was obtained in three patients in the interferon group and two patients in other group; totally five patients (16.7%). No complete remission was obtained. Seven patients (23.3%) had stable disease and 18 (60%) had progressive disease. There was no difference between the two groups. Progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were calculated as (median) 9 ± 3.1 months (95% CI 2.88-15.12) and 12 ± 3.2 months (95% CI 5.82-18.18) respectively in all patients. PFS and OS were longer in interferon-administered group but this was not statistically significant.

Conclusion: Although there are good results with interferon alpha and chemotherapy combination in metastatic malignant melanoma, our results between interferon administered and not administered groups did not differ significantly.

Key Words: Immunotherapy, Interferons, Melanoma

*XIX. Gevher Nesibe Tıp Günleri Kongresi ve Workshop'u, 24-26 Mayıs 2001, Kayseri

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
İç Hastalıkları. Y.Doç.Dr.¹, Araş.Gör.Dr.², Doç.Dr.³, Prof.Dr.⁴.

Geliş tarihi: 12 Haziran 2001

Metastatik hastalarda kemoterapi, immunoterapi ve bunların kombinasyonları kullanılabilmektedir. Tüm bu seçeneklere rağmen tedavi palyatif amaçlıdır ve sağkalıma katkıları son derece sınırlıdır. Metastatik malign melanomda daha efektif tedavi seçenekleri arayışı hala sürmektedir (1,2).

HASTALAR VE METOD

Erciyes Üniversitesi Hastanelerinde Ocak 1990 ile Aralık 2000 tarihleri arasında kemoterapi ve immünoterapi kullanılarak tedavi edilen 30 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar tedavilerinde interferon alan (13 hasta) ve almayan (17 hasta) olarak iki gruba ayrılarak analiz edildi. Tüm hastalar metastatik evredeydi. Dört hastaya adjuvan tedavi sonrası metastaz gelişmesi, 26 hastada primer metastatik hastalık nedeniyle tedavi uygulandı. Adjuvan tedavi alan 4 hastada ortalama 13 ayda (8-21) progresyon saptanmıştı. Elde edilen tedavi cevabı, progresyonsuz ve toplam yaşam süreleri iki grup arasında karşılaştırıldı. Metastaz bölgeleri, cinsiyet, tümörün primer yerleşim bölgesi uygulanan kemoterapi rejimleri ve cevap oranları Ki-kare testi, yaş "Mann-Whitney U" testi ile karşılaştırıldı. Progresyonsuz ve toplam yaşam süreleri "Kaplan- Meier" testi ile hesaplandı ve "Log-rank " testi ile karşılaştırıldı. Adjuvan tedavi alan hastalarda da sağkalım analizleri metastatik hastalık gelişiminden sonra hesaplandı.

SONUÇLAR

Toplam 30 metastatik malign melanom hastası değerlendirildi. Hasta özellikleri tablo I'de gösterilmiştir. Dört olguda primer tümör bölgesi bulunamazken diğer 26 hastada primer tümör yerleşimi tespit edildi (Tablo I). Tedavi anındaki metastaz bölgeleri en sık % 36.7 oranında karaciğer ve %23.3 oranında akciğerde bulundu (Tablo II).

Hastalar ortalama dört kür (2-6) kemoterapi aldılar. Hastalardan 13'ü (%43.3) kemoterapi ile beraber interferon alfa kullandı. En sık kullanılan kemoterapi ajanları dakarbazin (DTİC) ve fotemustindi (Tablo III). İnterferon alan ve almayan gruplar arasında cinsiyet, yaş, primer tümör yerleşimi, metastaz bölgeleri ve kemoterapi rejimlerinin dağılımı açısından fark yoktu.

Tümü kısmi yanıt olmak üzere beş (%16.7) hastada objektif cevap elde edildi. Tam cevap elde edilemedi. Yedi (%23.3) hasta stabil kalırken, 18 (%60) hastada progresyon gözlemlendi. İnterferon

alan ve almayan grup arasında cevap açısından fark yoktu (Tablo IV). Tüm hastalarda hesaplanan progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım sırasıyla ortalama olarak 9.00 ± 3.12 ay (%95GA 2.88-15.12) ve 12.00 ± 3.16 ay (%95GA 5.82-18.18) olarak bulundu. İnterferon alan grupta progresyonsuz ve toplam yaşam süreleri daha uzun bulunmakla beraber aradaki fark istatistiksel

Tablo I. Hasta özellikleri

Hasta özellikleri	n
Hasta sayısı	30
Yaş (ortalama ve sınırlar) (yıl)	45.5 (27-78)
Cinsiyet	
Erkek	19
Kadın	11
Primer lezyon bölgesi	
Ekstremiteler	11
Gövde	5
Anorektal bölge	3
Baş boyun	3
Oral mukoza	2
Göz	2
Primeri bilinmeyen	4

Tablo II. Hastalarda tedavi öncesi saptanan metastaz bölgelerinin dağılımı

Metastaz bölgeleri	n	%
Karaciğer	11	36.7
Akciğer	7	23.3
Karaciğer+Akciğer	4	13.3
Diğer	8	26.7
Toplam	30	100

Tablo III. Hastalarda ilk sırada kullanılan kemoterapötik ajanların dağılımı

Kemoterapi rejimi	KT Grubu (%)		KT+INF Grubu (%)		Toplam (%)	
	n	%	n	%	n	%
DTIC+Fotemustin	5	29.4	5	38.4	10	33.3
Fotemustin	3	17.6	1	7.7	4	13.3
DTIC+Vinblastin	1	5.9	1	7.7	2	6.7
DTIC+Sisplatin	4	23.5	3	23.1	7	23.3
DTIC+5FU	-	0.0	1	7.7	1	3.4
DTIC	3	17.7	1	7.7	4	13.3
Diğer	1	5.9	1	7.7	2	6.7
Toplam	17	100	13	100	30	100

KT: Kemoterapi, INF: İnterferon, DTIC: Dakarbazin, 5FU: Fluorourasil

Tablo IV. Tedavi sonuçları

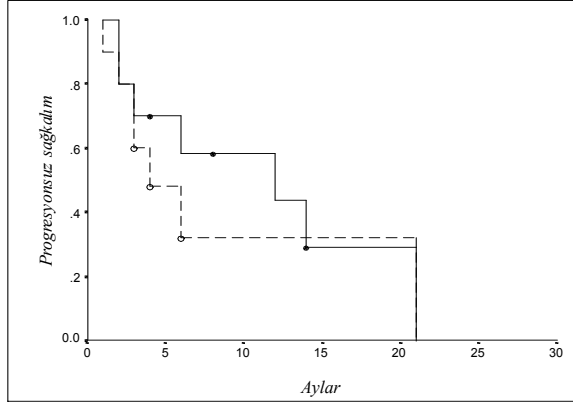
Tedavi cevabı	KT Grubu	KT+INF Grubu	Toplam	
			n	%
Objektif cevap*	2	3	5	16.7
Tam cevap	0	0	0	0.0
Kısmi Cevap	2	3	5	16.7
Stabil hastalık*	4	3	7	23.3
Progresif hastalık*	11	7	18	60.0

KT: Kemoterapi, INF: İnterferon, * $p > 0.05$

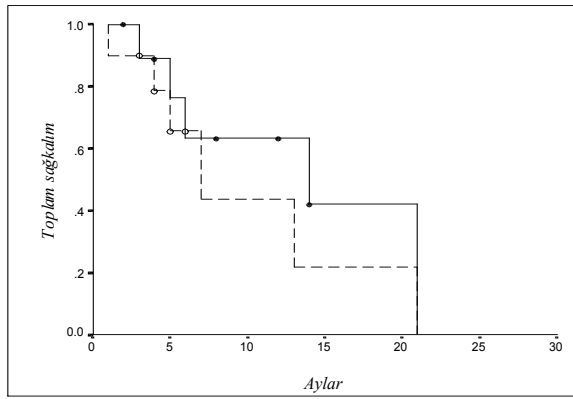
Tablo V. Hastaların hesaplanan yaşam süreleri

	KT Grubu n=17	KT+INF Grubu n=13	Toplam n=30
Progresyonsuz sağkalım süresi* (ay) (ortanca ve sınırlar)	4.0 (0.56-7.44)	12.0 (0.0-26.09)	9.0 (2.88-15.12)
Toplam sağkalım süresi* (ay) (ortanca ve sınırlar)	7.0 (3.25-10.75)	14.0 (0.0-29.29)	12.0 (0.0-26.09)

KT: Kemoterapi, INF: İnterferon, * $p > 0.05$
açıd



Şekil 1. Hastaların progresyonsuz yaşam eğrisi (----KT Grubu, —KT+INF Grubu)



Şekil 2. Hastaların toplam yaşam eğrisi (----KT Grubu, —KT+INF Grubu)

TARTIŞMA

Metastatik malign melanom hızlı klinik seyri ve atipik metastaz özelliği ile dikkat çekmektedir. En sık metastaz bölgeleri karaciğer akciğer ve beyindir. Bizim çalışmamızda metastaz bölgeleri; karaciğer %36.7, akciğer %23.3, ve iki organın birlikte tutulumu %13.3 oranında görüldü. Toplam olarak metastazların %73.3'ü karaciğer, akciğer veya her iki organda birlikteydi.

Metastatik malign melanomda kür sağlamak mümkün olmayıp tedavi prensibi palyasyonu sağlamaya yöneliktir. Tedavide kemoterapi ve immunoterapi sık olarak kullanılmaktadır. Dakarbazin, sisplatin, nitrozürealar, fotemustin, vinka alkaloidleri ve fluorourasil etkili kemoterapötik ajanlardır. En sık olarak dakarbazin kullanılmış olup tek ajan olarak tedaviye cevap oranı %20 civarındadır. Kombine kemoterapiler ile yapılan ön çalışmalarda daha yüksek cevap oranları bildirilmesine rağmen büyük randomize çalışmalarda bu sonuçlar tekrarlanamamış ve sağkalıma katkıları sınırlı olmuştur (2-5). Bizim çalışmamızda kombine kemoterapiler daha çok kullanılmıştır. En sık olarak DTIC ve fotemustin kombinasyonu, daha sonra DTIC ve sisplatin kombinasyonu kullanıldı. İnterferonsuz grupta kemoterapi cevabı 2/17 (%11.7) oranında bulundu. Bu cevap tek ajan DTIC cevaplarının altında bulunmaktadır.

İnterferon, malign melanomda sık olarak kullanılan bir ajandır. Antitümör ve immunomodülatuar etkileri mevcuttur (1, 6). Son yıllarda interferon ile yapılan adjuvan tedavi çalışmalarında; özellikle progresyonsuz sağkalım üzerinde önemli uzamalar sağlanmıştır. Bu sonuçlardan sonra standart adjuvan tedavi protokolu yüksek doz interferon alfa olarak kabul görmüştür (7,8).

Metastatik malign melanom hastalarında interferonun tek ajan olarak cevap oranı yaklaşık %15-30 civarındadır. İnterferon tedavisinde doz cevap ilişkisi açık değildir. Elde edilen cevapların çoğu kısmi cevap olup tam cevap nadiren gözlenir (6, 9-12). İnterferon tek başına kullanılabildiği gibi diğer sitotoksik ajan ya da immünomodülatuar tedaviler ile kombine olarak da kullanılabilmektedir. Genellikle tek ajan kemoterapi veya kombine kemoterapi şemalarına interferon eklenmesi ile daha iyi cevap oranları yayınlanmıştır. Cevabın iyileşmesine rağmen, sağkalım uzaması çoğu zaman gösterilememektedir (13,14).

Bizim çalışmamızda interferon kolunda cevap oranı 3/13 (%23,1) oranında elde edilmişti. Bu cevap

oranı, interferonsuz kolda elde edilen %11.7 oranından daha yüksek olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnterferon alfa uygulanan hastaların sağkalımları interferon uygulanmayanlara göre daha uzun olmakla beraber bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

İnterferonun interlökin 2 ile kombinasyonda cevap oranları tek ajan interferondan daha yüksek olmaktadır. Bu ikili immunoterapiye sitotoksik ajan eklenmesi de sık olarak uygulanmaktadır. Bu kombinasyonların da cevap oranları yüksek olmasına rağmen sağkalım sürelerine katkıları sınırlıdır. Kombinasyonlarda yan etki sıklığında artış görülmektedir (13, 15, 16). Bu çalışmada hiçbir hastaya interlökin 2 kullanılmamıştır.

Metastatik malign melanom hastalarında interferonun sınırlı bir faydası olabilmekle beraber henüz standart bir tedavi seçeneği ortaya konulamamıştır. Metastatik malign melanom hastalarının, klinik çalışmalar içerisinde takip ve tedavi edilmeleri yeni bilgilere ulaşmayı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Robert TD. Interferon-alfa in malignant and viral diseases. *Drugs* 1993; 45: 177-211.
2. Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 2001; 1: 75-81.
3. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et. al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2745-2751.
4. Falkson CI. Experience with interferon alpha 2b combined with dacarbazine in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Med Oncol* 1995; 12: 35-40.
5. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, Plager C, Chawla S, Benjamin R. A prospective evaluation of triple drug regimen containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989; 64: 2024-2029.
6. Hersey P, MacDonald M, Hall C, et. al. Immunological effects of recombinant interferon alfa-2a in patients with disseminated melanoma. *Cancer* 1986; 57 (8 Suppl):1666-1674.
7. Kirkwood JM, Strawderman MH; Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. 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.
8. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et. al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2370-2380.
9. Creagan ET, Ahmann DL, Green SJ, et. al. Phase II study of recombinant leukocyte A interferon (rIFN-alpha A) in disseminated malignant melanoma. *Cancer* 1984; 54: 2844-2849.
10. Coates A, Rallings M, Hersey P, Swanson C. Phase-II study of recombinant alpha 2-interferon in advanced malignant melanoma. *J Interferon Res* 1986; 6:1-4.
11. Legha SS, Papadopoulos NE, Plager C, et.al. Clinical evaluation of recombinant interferon alfa-2a (Roferon-A) in metastatic melanoma using two different schedules. *J Clin Oncol* 1987; 5:1240-1246.
12. Steiner A, Wolf C, Pehamberger H. Comparison of the effects of three different treatment regimens of recombinant interferons (r-IFN alpha, r-IFN gamma, and r-IFN alpha + cimetidine) in disseminated malignant melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987; 113: 459-465
13. Legha SS, Ring S, Eton O, et.al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent

- administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1752-1759.
14. Hernberg M, Pyrhönen S, Muhonen T. Regimens with or without interferon alpha as treatment for metastatic melanoma and renal cell carcinoma: An overview of randomized trials. *J Immunother* 1999; 22: 145-154
 15. Richards JM, Gale D, Mehta N, Lestingi T. Combination of chemotherapy with interleukin-2 and interferon alfa for the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 651-657.
 16. Hauschild A, Garbe C, Stolz W, et. al. Dacarbazine and interferon alpha with or without interleukin 2 in metastatic melanoma: a randomized phase III multicentre trial of the Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). *Br J Cancer* 2001; 84:1036-1042.