

MELANOMLARIN KEMOTERAPİSİ

Doç.Dr.Koray Dinçol*

Genel olarak bakıldığında, özellikle ilerlemiş hastalığın sistemik kemoterapisi, 1972 yılında Luce'un, tek ilaç kullanılan vakaların analizinde göstermiş olduğu tatminkâr olmaksın uzak sonuçlardan daha fazlasını sağlamış değildir. Buna sebep olarak da hastalığın sinsi başlایışı, süratle yayılma özelliğine sahip bir tümör oluşu ve çoğu zaman, metastazların yarattığı komplikasyonların klinik tabloya hakim olması ve nihayet primer odağın araştırılması sayılabilir. Her ne kadar randomize çalışmalarda, bu değişkenler bir dereceye kadar bertaraf edilebiliyor ise de, optimal dozların henüz standardize edilip, genel bir uygulama dozunun kesinlikle belirlenememiş oluşu, çok değişik sağkalım sürelerinin bildirilmesine neden olmaktadır. Bu nedenledir ki, herhangi bir tek sitostatik ajan ile yapılan sistemik tedavi, hastaların % 30 kadarında, ölçülebilen lezyonların çapında % 50'den fazla regresyonun bildirilmesi ile sonuçlanmıştır.

Diğer taraftan, kombine kemoterapinin, bilhassa hematolojik malignitelerde, tek ajanla yapılan tedavilerden üstün olduğunun gösterilmesi üzerine, birçok solid tümör için de - ve tabii malign melanom için - kombine kemoterapi uygulanmaya başlanmıştır. İşte, ancak bu adının atılmasından sonra, ilerlemiş hastalık dahil, sistemik tedavi, ufak da olsa, bir ümit ışığının belirmesine yardımcı olmuştur.

1970'lerin sonunda, tek sitotoksik ajanların etkinliği denenirken İmidazole carboxamide'in hastalarda, diğer tek ilaçlardan daha fazla remisyon temin ettiği dikkati çekmiştir. Böylece, o zamana kadar, isterse immunoterapi ile birlikte yapılsın, sistemik tedavinin ancak % 20 oranında kısmi bir remisyon sağladığı ve tam remisyonların da, vakaların sadece % 5'inden daha azında ve çok kısa süreli olduğu sırada imidazole carboxamide ile 28 vakanın sekizinde, ortalama 105 haftadan daha uzun tam remisyon sağlanmış ve böylece DTIC, bu tümörün klâsik kemoterapisindeki yerini almıştır.

Elbette, sağkalım, parsiyel ve tam remisyon sürelerini etkileyen faktörlerin rolü unutulmamalıdır. Bugün, primer lezyonun deriyi istilâ ediş şeklini ve bu invazyonun histopatolojik derecelendirilmesini bilmekteyiz. Bu invazyon derecesine Clark Düzeyi olarak ele alıyor ve lezyon kalınlığını da, Breslow'a göre ölçüyoruz. Bu histolojik kriterler ile, klinik seyir ve dolayısıyla, sağkalım süreleri arasında bir korrelesyonun mevcut olduğu herkesce bilinmektedir. Bu kriterlere göre hastalık, superfisyel insitu lezyonlardan, cilt altı yağ dokusunun tutulmasına kadar evrelendirilmektedir. Bu evrelendirme, bölgesel lenf düğümü tutulmasının mevcut olup, olmaması ile de ilgilidir. Ayrıca, melanomun türü ve lokalizasyonu da prognozu etkileyen faktörlerdir. Lenf düğümleri tutulmamış vakaların 5 yıllık sağkalım şansı % 30 kadarken, nodal musabiyeti olanlarda bu oran -şayet bulgu histolojik ise- % 15'e; makroskopik veya klinik olarak bulunmuş ise % 10'un altına inmektedir.

İşte, bütün bu kriterlere göre değerlendirilerek evrelenen malign melanom vakaları, literatürde guruplandırılarak, çeşitli sistemik kemoterapi protokollerinin, bu guruplarda sağladığı sağkalım süreleri seçilecek protokol açısından bizlere ışık tutmaktadır.

Bugün, malign melanom'un tedavisinde cerrahî girişimin kilit oktasını teşkil ettiği bir gerçektir. Sistemik kemoterapi de -demin belirttiğimiz gibi- ya tek bir ajanla veya kombine kemoterapi şeklinde uygulanmaktadır. Burada çok önemli bir nokta, kemoterapinin ileri evredeki yaygın hastalığa mı, yoksa, cerrahî girişimden sonra yapılan a d j u v a n kemoterapi mi olacaktır.

Bilindiği gibi, klinik olarak metastazı olmayan primer melanom ile, bunun sadece bölgesel lenf düğümlerine metastaz yapmış şekli, yani. Evre I ve II seviyesindeki hastalık cerrahî girişimden çok faydalanmaktadır. Evre I'de primer lezyonun sağlam doku ile çıkarılması yeterli olurken, Evre II için radikal lenf disseksiyonu geçerlidir. Cerrahî girişime tâbi tutulan 1495 vakadaki 5 yıllık sağkalım oranı - tabii Evre II için - % 40, on yıllık sağkalım oranı % 36 olarak bildirilmektedir. Buna karşılık, yaygın hastalığın bulunduğu 508 Evre III vakasında, 5 yıl içindeki ölüm oranı % 85'tir.

Bu sonuçlara göre, Evre I ve II'de, cerrahî girişimin sağladığı iyi durumu devam ettirmek ve Evre III vakalarında da, hastaya bir yaşama şansı verebilmek için kemoterapi yapılmaktadır.

* İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı-İstanbul

Yaygın hastalıkta, sistemik olarak uygulanan, L-phenylalanine mustard, cytophosphamide, nitrogen mustard gibi alkilleyicilerin DTIC'ten az etkili olduğu bilinmektedir. Tek ilaç olarak uygulanan çeşitli kemoterapötiklerin sağladığı cevap oranları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo I M.Melanoma Tedavisinde Kullanılan Çeşitli Kemoterapötik İlaçların Sağladığı Cevap Oranları (CR + PR %)

ADR	0
C-ARA	11
BCNU	18
CCNU	8
BLM	10
CTX	22
ACT-D	17
DTIC	25
5-FU	4
HU	12
HN ₂	5
L-PAM	9
6-MP	7
MTX	10
MM-C	16
PCZ	28
VCR	12
VBL	15
VND	30

Son zamanlarda, gene yaygın hastalıklı vakalarda azyrinidyl benzoquone (AZQ), acridinyl aminomethanesulfon m-aniside (m-AMSA), yeni bir Vinca alkaloidi olan Vindesine (VND), Maytansine, yeni bir nitrosoürea olan Chlorazotocin, N-phosphoneacetyl L-aspartate (PALA), ifosfamide (IFO), Bruceantin ve dihydroxyanthracenedione, daha önce bahsettiğimiz dimethyl triazeno imidazole carboxamide (DTIC) kadar etkili bulunmamıştır. Yeni bir anthracycline türeviden olan bir diğer solid tümörlerin kemoterapisinde çok etkili bir ajan olarak bilinen doxorubicin'in bir türeviden olan detorubicin de etkili değildir. Buna karşılık, birer sitostatik olmayan ve ilki bir tyrosinase inhibitörü olan iki madde, yani, azelaic acid ve Retin-A, lokal olarak bile etkili bulunmuştur. Bu şekilde, organizmanın tabii maddelerinin terapötik etkileri önem kazanmaktadır.

Tablo II M.Melanoma Tedavisinde Kullanılan Yeni Kemoterapötik Ajanlar

Azyrinidyl benzoquone (AZQ)
Acridinyl aminomethanesulfon m-aniside (m-AMSA)
Vindesine (VND)
Maytansine
Chlorazotocin
N-phosphoneacetyl L-aspartate (PALA)
Ifosfamide (IFO)
Bruceantin
Dihydroxyanthracenedione
Detorubicin
Azelaic acid
A Vitamini türevleri

Malign melanom'un kemoterapisinde kilit durumda bulunan DTIC, 5 gün süre ile peşpeşe 200-300 mg/m² olarak her 3 veya 4 haftada bir uygulandığında, tam remisyon

oranı (CR) % 5, parsiyel cevap oranı da (PR) % 20 olmaktadır. Bu tedavi şekli, tek gün içinde bir bolus şeklinde yüksek doz (850 mg/m²)'a dönüştürüldüğünde de gene eskisine yakın bir cevap oranı sağlamaktadır (% 19). İntraarteryel uygulamada bu cevap oranı değişmemektedir.

Tek olarak kullanılan ve DTIC'ten sonra ikinci etkinlik sırasını alan ilaçların DTIC ile kombine edilmesi ile cevap oranlarında bazı anlamlı artışların meydana gelebileceğini düşündürmüş ve yapılan randomize çalışmalarda bu oranın % 20'nin üzerine çıkabileceği görülmüştür. Bu kombine kemoterapi protokollarını, DTIC ihtiva eden ve etmeyenler olarak ayırarak, sağladıkları cevap oranlarını görmek yararlı olacaktır. DTIC'li grupta, tam ve parsiyel remisyון oranlarının birarada mütalâa edilmesiyle sağlanan cevap oranı, DTIC/BCNU/RU ile % 32, bu kombinasyona levamisole'ün katılmasıyla % 31, sadece actinomycin-D ilâvesiyle % 29 olmaktadır. Buna karşılık, Lomustine vincristine ve bleomycin ilâve edildiğinde, cevap oranı % 40 olmaktadır. İşte bu kombinasyon, bugün ileri evre vakalarında yaygın olarak kullanıldığımız ve içerdiği sitostatik ilaçların baş harflerinden türetilen BOLD adı ile tanınan protokoldür. Uygulanan (dozlar) ve uygulanma zamanlarının da katkısıyla, BOLD şeması ileri evre vakalarında % 44 oranında tam remisyון sağlamaktadır. Şemanın uygulanış şekli Tablo III'de özetlenmiştir.

Tablo III DTIC Kombinasyonlu Kemoterapi ve Elde Edilen Cevap Oranları

DTIC/BCNU/HU	32 %)
DTIC/BCNU/HU/ Lev.	31 %) (151)
DTIC/ACT-D	29 %)
DTIC / CCNU / VCR / BLM	40 %) (72)

DTIC içeren protokollar, hasta sayısı 50'den fazla olan hasta gruplarında denenmiş olmasına karşılık, DTIC içermeyen kombinasyonlar ancak ufak guruplardan elde edilen sonuçları yansıtmaktadır.

Tablo IV DTIC İhtiva Etmeyen Kombine Kemoterapinin Sağladığı Cevap Oranları

VBL, BLM	44 %) (9)
VBL, BLM, CDDP	100 %) (3)
CCNU, PCZ, VCR	60 %) (30)
CCNU, PCZ, VCR/ CTX	33 %) (12)
CDDP, IFO	40 %) (25)

Vincristine (VCR) ve vinblastine sulfate (VBL), bleomycin (BLM), Lomustine (CCNU), Procarbazine (PCZ) cyclophosphamide (CTX), ifosfamide (IFO) ve cisplatinum diamminodichloride (CDDP)nin çeşitli kombinasyonları ile bazan 100 %'e varan cevap oranları sağlanmış bulunmaktadır. Bu şemaların, büyük sayıda hasta içeren randomize çalışmalarda hangi sonuçları vereceğini merakla beklemek yerinde olacaktır. Buna rağmen, bu protokolların, uygun bulunduğu, tatbik edilmesi gereklidir.

Malign melanom gibi kemoterapiye çok az cevap veren bir hastalık tedavi edilirken, yüksek dozların oynayabileceği rol şüphesiz merak edilen bir konu olup durmur. Bis-chloroethylnitrosocurea (BCNU) ve L-phenylalanine mustard (L-PAM) gibi kemik iliği aplazisine rahatlıkla sebep olabilecek iki ilâcın birlikte, yüksek dozlarda kullanılması ile elde edilen sonuçlara, ancak autolog kemik iliği transplantasyonu ile erişilebilmiştir. Çalışmaya alınan 8 Evre III vak'asının 2'sinde tam remisyון, 4'ünde de kısmi remisyון sağlanmıştır. Burada BCNU 400-800 mg/m², L-PAM ise 35-70 mg/m² dozunda uygulanmış olmasına rağmen, çalışmaya alınan vak'alardan 7'sinin beyin metastazlarıyla kaybedilmesi, klâsik dozlar üzerinde uygulanan sitostatiklerin, en azından beyin metastazını bile önleyemediğini göstermektedir.

Tablo V Autolog Kemik İliği Transplant. İle

BCNU 400-800 mg/m ² I.V. L-PAM 35-70 mg/m ² I.V. (8) CR: 2 hasta PR: 4 hasta 7 hasta CNS met. Ex.

Non-spesifik immunoterapi olarak, Evre III vak'alarında BCG uygulanması, gerek DTIC gibi tek ilaçlarla, gerekse kombine kemoterapiye yardımcı olarak, dramatik bir sonuç getirmez. Buna karşılık, son zamanlarda intradermal BCG ve SK-MEL-13 melanom hücreleri, ışınıldıktan sonra 20 hastalık bir gruba uygulanmıştır. Çalışmada klinik cevap alınamamıştır, zira, amacının donörün HLA alloantigenlerine karşı antikor yapımının stimüle edildiği sırada, neural crest hücrelerine karşı da antikor meydana getirmesi ümit edilirken, bu cevabın sadece tek bir hastada görülmesi ve metodun sonuç vermeyeceği kanısını uyandırmıştır. Buna rağmen, ışınlanmış, allogeneik melanom hücrelerinin 13 hastaya intralenfatik olarak tatbiki ile, 2 hastada 17 aydan daha uzun süre tam remisyona elde edilmiş ve 7 hasta da kısmi remisyona girmiştir. Literatürde bu çalışma üzerine eğilmeye değer olarak nitelendirilmektedir.

Tablo VI Irr. Allogeneik Melanoma
hh. Intralenfatik yol inj. 13 hasta

CR: 2 PR: 7 CR: 17 aydan fazla

Gene literatürden, insan melanom hücreleri taşıyan çıplak farelerde, insan fibroblast interferonunun (Beta-INF) intratümöral zerki ile, anlamlı regresyonların görüldüğü bilinmektedir. Bu yöntem, sadece cilt ve ciltaltı metastazları bulunan 8 vak'alık bir grupta uygulanmıştır. Suppressor T lenfositlerini inhibe etmek amacı ile cimetidine verilen bu hastalara lökosit interferonu (alfa-INF) verilmiş (intralezyoner) ve 5 hastada tam remisyona sağlanmıştır. Tek bir vak'ada akciğer metastazlarının tamamen kaybolduğu da bildirilmektedir. Bu nedenlerle, interferon'un önemli bir rol oynaması beklenebilir.

Adjuvan tedaviye gelince, bu kemoterapiye daha ziyade bir kemo-immunoterapi olarak isimlendirmek yerinde olacaktır. Zira, levamisole, BCG, Corynebacterium parvum ve Thymosine, Bestatine, Cimetidine ve yeni olarak da bunlara katılan interferon gibi immun sistem restoratörleri, kemoterapötiklerle birlikte, adjuvan olarak kullanılmaktadır.

Adjuvan kemo-immunoterapi, Evre I ve II vak'alarına uygulanır. Evre I'in, Cark düzeyi III, IV ve V olan vak'aları özellikle adjuvan kemo-immunoterapiye alınmalıdır.

Adjuvan kemo-immunoterapide kullanılan sitostatik ilaçlar, ileri evre vak'alarının tedavisinde kullanılanlardan farklı değildir. Bir zamanlar en etkili ilaç olarak kabul edilen DTIC tek başına uygulanırken, sonradan DTIC/BCG kombine edilmiş fakat nükslerin sık görülmesi nedeniyle, tipki ileri evre vak'alarındaki gibi, üç veya dört ilaç içeren kombine kemoterapi protokolları, immunoterapötiklerle birlikte uygulanmaya başlanmıştır. Aslına bakılacak olur ise, Evre II durumundaki bir vak'anın, ileri evredeki bir hastadan daha fazla ihtimam görmesi mantık dışı değildir. Zira, böyle bir vak'ada tümör yükü, yaygın hastalıklı olanlardan anlamlı derecede az olup yapılacak tedavi ile yaşama şansı çok daha fazladır. Bu nedenle ileri evre vak'aların tedavisinde kullanılan kombinasyonlar, bu tür olaylarda rahatlıkla tatbik sahası bulmalıdır. Bu tutumun bilhassa gövde ve baş-boyun lezyonları için değeri büyüktür.

Tablo VII

BOLD (44 %)

BLM 15 mg i.v. 1. ve 4. günlerde VCR 1.4 mg/m ² i.v. 1. ve 5. günlerde CCNU 80 mg/m ² p.o. 6-8 X / hafta DTIC 200 mg/m ² /g. i.v. 5 gün süreyle q 28 g

Ekstremitelerde lokalize olaylara gelince, yüksek riskli Evre I vak'aları ve satellitöz ve intransit metastazları olan vak'aların hipertermik izolasyon perfüzyonundan iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Bu teknikte, 41 ilâ 43° C kadar ısıtılmış L-PAM, izole edilmiş organa (ekstremiteye) verilir. Clark düzeyi II olanlar dahil, 320 riskli vak'ada izole hipertermik perfüzyon ile, 5 yıllık sağkalım oranı 87.7 %, 10 yıllık olan ise 78.4 % olarak bildirilmiştir. Diğer bir grubun çalışmasında ise, 5 yıllık sağkalım oranı, 103 vak'ada 90 %'dir.

Sonuç olarak, kemoterapi tekniklerinin değişmediğini, elde edilen neticelerin henüz büyük bir anlamlılık taşıyan farklılık göstermediğini ve fakat bazı kombine kemoterapi protokollarının sağkalım oranlarını etkiler gibi görüldüğünü ve ancak büyük serilerde yapılacak randomize çalışmaların sonuçlarına göre kesin bir karara varılabileceğini - bunun için de zamana ihtiyaç olduğunu söylemek isteriz. Bununla birlikte, insan interferonunun lezyon içine verilmesi, organizmanın, tabii savunma sistemlerini, yerine göre selektif olarak stimüle edebilmenin yararlar getireceğini de ümit etmekteyiz. Zira son zamanlarda, melanom hücrelerinin membran antijenlerine yöneltilmiş monoklonal antikoların hedeflerine erişebildiği de gösterilmiş bulunmaktadır. Her halde, bu antikolar radyoizotop, kemoterapötik madde ve toksinlerle yüklendiği takdirde, onkoloji ile uğraşanlar, malign melanomlu hastaların hiç değilse diğer solid tümörlere duçar olanlar kadar yaşayabileceklerinden ümitvar olabileceklerdir.

KAYNAKLAR:

- 1) Rümke, Ph: Malignant Melanoma. Cancer Chemotherapy 6. Chap 24 S 427 (Edit: H.M. Pinedo ve B.A. Chabner) Elsevier, Amsterdam (1984).
- 2) Sherman, CD., McCune, C.S., Rubin, P: Malignant Melanoma Chap. 16.S.190 Clinical Oncology (Edit: P.Pubin) Univ. of Rochester Pbl. American Cancer Society New York 6. Bası (1983).