

MALIGN MELANOM TEDAVİSİNDE İZOLE PERFÜZYON KEMOTERAPİSİ SONUÇLARI (15 Vakalık iki yıllık deneyim)

Hilmi KOCAOĞLU, Gündüz TUNÇ, Erhan ERDEM, Muttalip ÜNAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

ÖZET

Malign Melanom Tedavisinde İzole Perfüzyon Kemoterapisinin Sonuçları (15 vakalık iki yıllık deneyim)

A.Ü.T.F. Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı'nda 1991-1993 yılları arasında malign melanomlu 15 hasta yatırılarak İzole Perfüzyon Kemoterapisi yapıldı ve sonuçları irdelendi. Hastaların 8'i erkek (%53.3), 7'si kadın (%46.7) ve yaşları 35-82 arasında olup ortalama 56.5 idi. 14 hastaya izole ekstremite perfüzyonu bir hastaya pelvik perfüzyon yapıldı. İzole perfüzyon; 8 hastaya adjuvant tedavi (%53.3), 4 hastaya palyatif tedavi (%26.7), ve 3 hastaya indüksiyon (%20.0) amacı ile uygulandı. Hastalar 4-30 ay arasında takip edildi. Küratif amaçla rezeksiyon uygulanan 9 hastamız halen hastalıksızdır. Palyatif amaçlı perfüzyon uygulanan 4 hastanın ikisinde %50 cevap elde edilirken, diğerlerinde progresyon görüldü. İzole perfüzyon malign melanom tedavisinde yararlı bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler : Malign Melanom, İzole Perfüzyon

GİRİŞ

Kanserlerin %1-3'ünü oluşturan malign melanomların ideal tedavisi tüm gelişmelere rağmen halen tartışmalıdır. Malign melanomlarda tanı anında lezyonun invazyon derinliği, tümör kalınlığı, hastalığın evresi, prognoz ve tedavi seçeneği nedeni için önemlidir. Bu nedenle histolojik tanı esnasında Clark level ve Breslow tümör kalınlıkları da mutlaka belirtilmelidir (Tablo I). TNM sınıflandırmasına göre ise malign melanomlar dört evrede incelenir (Tablo II). Bu çalışmada AÜTF Cerrahi Onkoloji Bilim Dalında

SUMMARY

The Results of the Treatment of Malignant Melanoma by Isolated Perfusion. (Our experience in 15 cases in two years period)

15 patients with malignant melanoma were treated by isolated perfusion in the department of Surgical Oncology in the University Hospital of Ankara during 1991 to 1993 and the results were analyzed. The patients consisted of 8 male (%53.3) and 7 female (%46.7) patients with a mean age of 56.4 (range: 35-82) years. Limb perfusion was performed in 14 patients and pelvic perfusion in one. Isolated perfusion was performed for adjuvant therapy in 8 patients (%53.3), for palliative therapy in 4 patients (%26.7) and for induction in 3 patients (%20.0). The patients were followed-up for 4-30 months. Among the patients who received curative resection, 9 patients were disease-free. Two of them showed progression. Isolated perfusion seems as a useful approach in the treatment of malignant melanoma.

Key Words: Malignant Melanoma, Isolated Perfusion

1991-1993 yılları arasında 15 vakaya uygulanan izole perfüzyon kemoterapisinin erken sonuçları irdelenmiştir.

Tablo I: MM. da T'ye eşdeğer Clark level ve Breslow tümör kalınlığı

Tümör	Clark level	Breslow
T0	level I (Tümör epidermiste)	---
T1	level II (Dermis papiller tabakada)	<0.75
T2	level III (Papiller tabaka tam invaze)	0.76-1.5
T3	level IV (Retikuler tabaka invazyonu)	1.51-4
T4	level V (Deri altı tabaka invazyonu)	>4

Tablo II: TNM sınıflandırmasına uygun evrelendirme

Evre IA	(T1 N0 M0)
IB	(T2 N0 M0)
Evre IIA	(T3 N0 M0)
IIB	(T4 N0 M0)
Evre III	(Herhangi bir T, N1 veya N2, M0)
Evre IV	(Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1 veya M2)

GEREÇ VE YÖNTEM

AÜTF Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı'nda 1991-1993 yılları arasında malign melanomlu 15 hasta yatırılarak izole perfüzyon kemoterapisi uygulanmıştır. Hastalarımızın yaşları 35-82 arasında olup ortalaması 56.4 dür. Hastalarımızın 8'i (%53.3) erkek, 7'si (%46.7) kadındır.

Hastalarımızın başvurma nedenleri daha önceki pigmentli lezyonda büyüme, renk değişikliği, kaşıntı, kanama, ülserleşmedir. Hastalarımızın 8 tanesine (%53.3) adjuvant, 4 tanesine (%26.7) palyatif, 3 tanesine ise (%20.0) induksiyon amacı ile izole perfüzyon tedavisi uygulanmıştır. Bu hastaların iki tanesi Evre I, altısı Evre II, üçü Evre III ve dört tanesi ise Evre IV idi. Evre I'deki IA ve IB olan iki hastada akral lentijinoz malign melanom mevcut olup ayak tabanında lokalize idi. Alt ekstremitte yerleşimli 14 hastaya ekstremitte perfüzyonu (%93.3), vulva yerleşimli 1 hastaya ise pelvik perfüzyon (%6.6) yapıldı. Perfüzyon esnasında hastaların 8'ine Mitomycin C (0.20 mg/m²) + Novadrone (0.20 mg/m²), 7'sine Adriamycin (30 mg/m²) + Cysplatin (75 mg/m²) kombinasyonu uygulanmıştır. Malign melanom tedavisinde regional perfüzyon ilk defa Creech ve arkadaşları tarafından 1958 de uygulanmış olup, takiben Stehlin buna hipertermiyi eklemiştir. Dünyada 1958 den beri uygulanmakta olan izole perfüzyon lokal nüks ve sağ kalım süresine etkili bir yöntem olarak iki yılı aşkın süredir de kliniğimizde kullanılmaktadır.

Izole perfüzyon kemoterapisi hastayı sitostatiklerin toksik etkisinden korumak prensibi üzerine uygulanmakta ve hedef bölge ya da organa yüksek doz kemoterapi uygulanmasını sağlamaktadır.

BULGULAR

1991-1993 yılları arasında 15 hastaya normotermik ve hipertermik izole perfüzyonla birlikte, evrelerine göre lokal eksizyon ve lenf diseksiyonu da eklendiği oldu. Buna göre uygulama şu şekilde yönlendirildi; Evre IA, 1 hastaya izole perfüzyon (IP) + lokal eksizyon (LE) Evre IB, 1 hastaya hipertermik IP (HIP) + LE,

Evre II, 2 hastaya IP + LE + lenf diseksiyonu (LD),

Evre II, 4 hastaya HIP + LE + LD,

Evre III, 3 hastaya IP + LE + LD,

Evre IV, 4 hastaya HIP uygulandı. Sonuçta 6 hastaya normotermik, 9 hastaya ise HIP uygulanmış oldu. Bu hastalarda perfüzyon sonrası gelişen komplikasyonlar ise; 3 hastada seroma, 1 hastada ödem, 3 hastada geçici hafif düzeyli periferik noropati, 1 hastada venöz trombozis şeklindeydi. Normotermik ve hipertermik izole perfüzyon uygulanan 15 hastamızın takip süreleri 4 ay ile 2.5 yıl arasındaydı. Palyatif amaçla IIP hastalarımızda işlemi takiben iki hafta sonra parsiyel cevap elde edildi. Yapılan aspirasyon sitolojilerinde nekroz %50'yi aşan oranlarda idi. İndüksiyon amaçlı perfüzyon yapılan 3 hastamızda parsiyel cevap elde edildi. Bunlara perfüzyonu takip eden 3 hafta sonunda elektif cerrahi tedavi uygulandı. Adjuvant amaçla IP'un kullanıldığı 8 hastamızın 7 si halen tümörsüz olup, Evre IIB olan biri 8. ayda beyin metastazı nedeni ile kaybedildi.

TARTIŞMA

Primer malign melanomların efektif tedavisi cerrahidir^(1,2). Malign melanom yapısının daha iyi anlaşılmasından sonra her kalmıktaki tümör için geniş bir eksizyona gerek olmadığı, bunun sağ kalım ve lokal nükse etki etmediği gözlenmiştir⁽³⁾. Klinik olarak Evre II hastalarda tedavi amacı ile bölgesel lenf diseksiyonu da kabul gören yöntemlerdendir⁽⁴⁾. Evre III de ise lenf bezi diseksiyonu mutlaka yapılmalıdır⁽¹⁾. IP ile alınan sonuçlara göre, IIP ile alınan sonuçlar %30-48 daha iyidir^(5,6).

Janoff ve arkadaşları çalışmalarında Evre I 122 ekstremitte malign melanomunda Melphalan ile yapılan HIP + LE + LD sonuçlarında 5 yıllık yaşam oranını %81 olarak bulmuşlardır.

Bunların total nüks oranı ise %18.8 dir⁽⁷⁾. Tulane Üniversitesi'nde yapılan çok geniş bir çalışmada ise 1325 malign melanomlu hastaya, 1509 IP kemoterapisi yapılmıştır. Hastaların 897'si ekstremiteler yerleşimli olup, 381'i primer ve Evre I, 339'u lokal nüks ya da Evre II, 333'u regional nüks ve Evre III, 144'ü sistemik metastazlıdır. Evre I de 5 yıllık yaşam %85, Evre II de %68, Evre III de %45, Evre IV de ise %9 olarak bulunmuştur⁽⁸⁾. Lezyonların ekstremitelerdeki lokalizasyonu da sağ kalım sürelerine anlamlı bir etki göstermektedir. El içi, ayak tabanı ve tırnak altındaki lezyonlar proksimaldeki lezyonlara göre daha kötü prognoza sahiptir. Bunlarda 10 yıllık sağ kalım süresi %41 dir.⁽⁸⁾ Sistemik yayımlı Evre IV 144 hastaya palyatif amaçlı yapılan IP kemoterapisi sonunda ise çoğunda ağrı azalır, tümörde regresyon ve ekstremitelerde fonksiyon kazanır sağlanabilmiştir. ⁽⁸⁾ IP kemoterapisinin en iyi sonuçları lokal yayılım yapmış malign melanomlarda gösterilmiştir. Mc Bride ve Clark sadece cerrahi uygulanan 188 hasta ile, cerrahi + IP kemoterapi uygulanan 240 hastayı karşılaştırmış ve 5 yıllık sağ kalım oranlarını sıra ile %18 ve %24 olarak bulmuşlardır. ⁽⁹⁾ Golom ve arkadaşları ise lenf nodu pozitif olmayıp da IP uygulananlarla, uygulanmayanlar arasında 5 yıllık sağ kalımda farklılık görmemelerine rağmen nodal tutulumun olduğu hastalarda 5 yıllık sağ kalımın sadece cerrahi uygulananlara göre %36.4 den %76.9 a çıktığını görmüşlerdir. Raga ise çalışmalarında lokal nüksün sadece cerrahi uygulananlara göre daha az olduğunu göstermiştir. ⁽⁸⁾ Wagner Evre I de 5 yıllık yaşam içinde %2 lik lokal nüks saptamıştır.⁽¹⁰⁾ Neades ve arkadaşlarının Cisplatin'e bağlı olarak 7 hastanın 2 sinde gördükleri periferik noropati şikayetleri bizim çalışmamızda da 3 hastada görüldü. ⁽¹¹⁾ Halen 9 hastamızın tümörsüz olduğu çalışmamız vaka sayısının azlığı ve uygulama ile takip sürelerinin kısalığı nedeni ile yeterli istatistik sonuçları elde etmemizi engellemiştir. Buna rağmen literatür verilerine göre 7 özellikle belirli gruplar için IP kemoterapisinin hastalısız yaşam ve total sağ kalım sürelerine etkili olacağını düşünmekteyiz.

Dr. Hilmi KOCAOĞLU

Akyüz Sk. 3/13

K.Esat / ANKARA

KAYNAKLAR

1. Alistair JC, Frederick RE, Morton DL: Malignant Melanoma. Cancer Treatment 2nd ed. chapter 41. Edited by Dyson J, W.B. Saunders company Philadelphia p: 532-544, 1985.
2. Meyer KL, Kenady DE, Childers JS: The surgical approach to primary malignant melanoma. Surg. Syn. Obst, 160:379-386, 1985.
3. Urist MM, Balch CM, Soong SJ, et all: The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrences in 3445 patients with primary cutaneous malignant melanoma. Cancer 55:1398-1402, 1985.
4. Callery C, Cochran AJ ; Roe JD et all: Factors prognostic for survival in patients with malignant melanoma spread to the regional lymph nodes. Ann Surg 69:69-74, 1982
5. Skene AI, Bulman AS, Williams TR, et all: Hyperthermic isolated perfusion with melphalan in the treatment of advanced malignant melanoma of the lower limb; Br. J Surg : 77; 565-567, 1990.
6. Ghassen F, Kruger MD, Groth W; et all: The role of regional hyperthermic cytostatic perfusion in the extremity melanoma. Cancer, 61:654-659, 1988.
7. Janoff KA, Moseson D, Nohlgren J: The treatment of stage-I melanoma of the extremities with regional hyperthermic isolation perfusion. Surgical Oncology 196:316-321, 1982.
8. Kremertz ET, Muchmore JH, Carter RD, Sutherland CM: Regional chemotherapy for melanoma of the limbs. Regional Cancer Treatment pp: 247-257 (Karger, Basel-1988).
9. Mc Bride CM, Iark RI: Experience with l-phenylalanine mustard dihydrochloride in isolated perfusion of extremities for malignant melanoma. Cancer 28:1293-1296, 1971.
10. Wagner DEA: A retrospective study of regional perfusion for melanoma. Arch Surg. 111: 410-413, 1976.
11. Neades GT, Shelley RG, Mansel RE: Evaluation of isolated perfusion with cisplatin for malignant melanoma of the limbs Reg. Can. Treatment Vol:4:34, 1991.