

Kutanöz malign melanomda adjuvan medikal tedavi yaklaşımları

Adjuvant medical treatment options for cutaneous malignant melanoma

**Banu ÖZTÜRK,¹ Emel YAMAN,² Ali Osman KAYA,² Ramazan YILDIZ,² Umut DEMİRCİ,²
Uğur COŞKUN,² Mustafa BENEKLİ,² Süleyman BÜYÜKBERBER²**

¹Konya Meram Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Konya;
²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Erken evre malign melanomlu hastalarda adjuvan tedavi verilmeden cerrahi sonrası kür sağlanabilmektedir. Metastatik melanomda prognoz hala kötüdür. Tedavi seçenekleri sınırlıdır. Tanı anında lenf nodu tutulumu ve Breslow tümör kalınlığı en önemli prognostik faktörlerdir. Metastatik melanomlu hastaların kötü prognoza sahip olmaları, cerrahi sonrası adjuvan tedavi yaklaşımları konusunda yoğun çalışmalara neden olmuştur. Yüksek riskli lenf nodu tutulumu olmayan ve olan hastalar cerrahi sonrası adjuvan tedavi adaydırlar. Yüksek riskli melanom hastalarında adjuvan tedavi yöntemleri yoğun olarak araştırılmaktadır. Adjuvan melanom çalışmalarına evre III (lokoregional metastaz) veya evre II (Breslow kalınlığı >1.5 mm) olan hastalar dahil edilmektedir. Bu derlemede, adjuvan tedavinin rasyoneli özetlenmektedir, adjuvan tedavide interferon (yüksek-orta-düşük doz), interleokin, kemoterapi, aşilar, koloni stimüle edici faktörler ve kombinasyon tedavilerinin (biyokemoterapi, kombine immünoterapi, immünokemoterapi) rolü tartışılmaktadır.

Anahtar sözcükler: Adjuvan; immünojenik; immünoterapi; melanom.

Patients with early-stage malignant melanoma can be cured with surgical resection with or without adjuvant therapy. Prognosis is still poor in the patients with metastatic melanoma. Treatment options are limited. Lymph node involvement and Breslow tumor thickness are the most important prognostic factors. There have been many trials in the adjuvant setting of malignant melanoma due to the poor prognosis of metastatic disease. High-risk node-negative patients and node-positive patients are candidates for systemic adjuvant therapy following surgery. Different treatment modalities have been widely investigated for the adjuvant treatment in high-risk melanoma patients. Stage III (locoregional metastasis) and stage II (Breslow thickness >1.5 mm) patients are included in adjuvant melanoma trials. The rationale for adjuvant therapy is summarized in this review, and the roles of interferon, interleukin (high-intermediate-low dose), chemotherapy, vaccines, colony stimulating factors, and combination therapies (biochemotherapy, combined immunotherapy, immunochemotherapy) are discussed.

Key words: Adjuvant; immunologic; immunotherapy; melanoma.

Melanom insidansı dünya çapında artmaktadır.^[1] Kadınlara altıncı, erkeklerde 5. sıklıkta görülen malignitedir.^[2] Ülkemizde melanom insidansı konusunda yapılan bir çalışmada 5-7 yıllık sürede 2-6 yeni melanom olgusu bildirilmiştir.^[3] Ülkemizde yapılan bir çalışmada tüm deri kanserleri içinde malign melanom görülme oranı %7 olup, hastaların çoğunluğu 70 yaş ve üzerindedir.^[4] Diğer ülkelere göre insidansın düşük olması cilt ren-

gi, ülkemizde beklenen yaşam süresinin kısa olması, hastaların tanı konulmadan kaybedilmesi ve sosyoekonomik faktörlerle açıklanabilir.^[3] Görülme yaşı median 45-55 olup risk faktörleri aile öyküsü, pigmente cilt lezyonları, genetik mutasyonlar, multipl atipik displastik nevuslar, açık ten rengi, güneş ışığı maruziyeti olarak sıralanabilir.^[5] Erken tanı ve özellikle erken dönemde yeterli cerrahi eksizyon melanomda en önemli yaklaşımdır.^[6] Me-

lanom tanıdan yıllar sonra metastaz yapma yeteneğine sahip bir tümördür.^[7] Hastaların %90'ı primer melanom evresinde yakalanır, en önemli prognostik faktör Breslow tümör kalınlığıdır.^[5] Tümör invazyon derinliği 0.5 mm altında ise 5 yıllık sağkalım %99, üç mm üzerinde ise %30 olarak belirtilmektedir. Rejyonel lenf nodu tutulumu nüks riskini artıran en önemli faktörlerden biridir.^[8] Beş yıllık sağ kalım, lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda %75 iken, 1-3 lenf nodu tutulumunda %50, 4'den fazla nod tutulumunda ise %25'e kadar düşmektedir.

Çalışmaların çoğunda yüksek risk aşağıdakilerden biri olarak tanımlanır:^[8]

- Primer melanom: Kalınlık 4 mm ve üstü veya Clark seviye V invazyon.
- Primer melanom: İn-transit metastaz.
- Primer melanom: Klinik olarak ya da elektif lenf nodu diseksiyonu sonrası saptanan bölgesel lenf nodu metastazı.
- Bölgesel lenf nodu nüksü.
- Bilinen primer melanom yokluğunda eksize edilen tutulmuş lenf nodları.

İzole primer melanomda 5 yıllık sağkalım (Breslow >4 mm) cerrahi eksizyon sonrası %50 iken, lenf nodu tutulumu varsa %30'dur.^[9] Nüks ya da metastatik hastalıkta bu oran %5'in altında olup median sağkalım 6-9 aydır.^[10]

Melanomun kötü prognozu, cerrahi sonrası adjuvan tedavi yaklaşımları konusunda yoğun çalışmalara neden olmuştur. Adjuvan tedavi gelecekteki relaplara yol açan mikrometastatik hastalığın eradikasyonu hipotezine dayanır.^[11] Yüksek riskli primer tümör veya lenf nodu metastazı olan melanomlar cerrahi eksizyon sonrası adjuvan tedavi adayıdır.

Kemoterapötiklere relatif direnç nedeniyle melanom tedavisinde immünoterapinin rolü araştırılmaktadır.^[8] Sitokinler (interferon, interlökin) ile biyoimmünoterapi yaklaşımları gündemdedir.

İnterferon Alfa

İnterferon alfa (IFN- α) 165 aminoasitten oluşan glukoz içermeyen bir proteindir. Lökositlerden köken alır.

IFN- α etkileri aşağıda özetlenmiştir:

- Tümör hücre yüzeyindeki MHC I-II ekspresyonunu artırır.
- Tümör ve efektör hücre yüzeyindeki adezyon moleküllerini artırır.
- Diferansiyasyonu iletir, lenfoid hücrelerin proliferasyonunu etkiler: *in vitro* aktive lenfositlerin proliferasyonunu inhibe eder, *in vivo* NK hücrelerin sayısını artırır.
- Lenfoid hücrelerin çeşitli fonksiyonlarını (sitokin üretimi, sitotoksite) artırır.
- Efektör hücreleri (sitotoksik makrofajlar, NK hücreler, LAK hücreler, sitotoksik T lenfositler) aktive eder.
- Konak efektör hücre fonksiyonunu düzenler.
- Apoptozisi indükler.
- Anjiogenezisi inhibe eder.

Efektif sistemik adjuvan tedavi yokluğu ve metastatik aşamada %10-20 objektif yanıt oranı (ORR) elde edilmesi yüksek doz interferon (YDIFN) tedavisinin adjuvan kullanımına yol açmıştır.^[12] Adjuvan tedavi çalışmalarına genellikle evre III (lokoregional hastalık) veya evre II (tümör kalınlığı 1,5 mm üzerinde) olan hastalar alınmaktadır.^[5,8] Metastatik melanomda interferon alfanın antitümör etkinliği gösterilmiştir, yanıt oranları %15-20 olarak bildirilmiştir.^[13]

Malign melanomda adjuvan interferon kullanımı ile ilgili çalışmaların sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. YDIFN tedavisinin faydasını gösteren ilk çalışma 1996 yılında yayınlanan EST 1684 çalışmasıdır.^[13] Bu çalışmaya yüksek riskli evre IIB-III ve bölgesel lenf nodu nüksü olan malign melanom hastaları alınmış, bir kola YDIFN tedavisi maksimum tolere edilebilen dozda (20 mÜ/m²/gün İV 1 ay, ardından 48 hafta süreyle 10 mÜ/m² haftada 3 gün SC) uygulanmış, bir kola ise cerrahi rezeksiyon sonrası tedavi verilmemiştir. Sonuç olarak yüksek riskli rezeke edilmiş malign melanomda HDIFN tedavisinin relapsız sağkalım (RFS) (1'e karşılık 1.7 yıl) ve toplam sağkalım (OS) (2.8'e karşılık 3.8 yıl) üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. IFN α -2b maksimum tolere edilen dozda verildiğinde operasyon sonrası nüks oranını, özel-

Tablo 1
Malign melanomda adjuvan IFN ve IL-2 çalışmaları

Yazar, yıl, (kaynak)	Sayı	Evre	Tedavi	RFS	OS
Kirkwood, 1996 E1684 ^[13]	287	IIB-III Nodal nöks	YDIFN ve gözlem	1.7 ve 0.9 yıl* p=0.0023	3.8 ve 2.8 yıl* p=0.0237
Kirkwood, 2000 E1690/S9111/C9190 ^[14]	642	IIB-III Nodal nöks	YDIFN ve DDIFN ve gözlem	5 yıllık oranlar %44, 40, 35 YDIFN üstün (p=0.05)*	5 yıllık oranlar %52, 53, 55 AD
Pehamberger, 1998 Austrian group ^[15]	311	II	DDIFN ve gözlem	DDIFN üstün* (p=0.02)	Bildirilmemiş
Grob, 1998 French group ^[16]	499	II	DDIFN ve gözlem	DDIFN üstün (p=0.035)*	DDIFN üstün (p=0.059)*
Cascinelli, 2002 ^[17]	444	III	DDIFN ve gözlem	5 yıllık oranlar %27.5 ve 28.4 AD	5 yıllık oranlar %35 ve 37 AD
Hancock, 2004 AIM HIGH ^[18]	674	IIB-III Loko-rejyonel nöks	DDIFN ve gözlem	5 yıllık oranlar AD	5 yıllık oranlar %46 ve 42 AD
Cameron et al. 2001 Scottish group ^[19]	95	IIB-III	DDIFN ve gözlem	22 ay ve 9 ay AD	39 ay ve 22 ay AD
Eggermont, 2005 EORTC 18952 ^[20]	1388	IIB-III	İntermediate doz IFN (13 ve 25 ay) ve gözlem	13 aylık grupta % 3.2 artış* 25 aylık grupta %7.2 artış*	25 aylık grupta %5.4 artış*
Mohr, 2008 NCT00226408 ^[21]	380	III	Aralıklı YDIFN ve standart YDIFN	Uzak metastazsız sağkalım AD	Bildirilmemiş
Eggermont ve ark. 2008 ^[23]	1256	III	PegIFN ve gözlem	4 yıllık oranlar %45.6 ve 38.9*	AD
Hauschild, 2003 ^[25]	224	II	DDIFN + IL2 ve gözlem	5 yıllık oranlar %70 ve 69.9 AD	AD

*: İstatistiksel olarak anlamlı; AD: Anlamlı değil; RFS: Relapssız sağkalım; OS: Toplam sağkalım.

likle tedavi döneminde belirgin olarak azaltır. IFN tedavisi OS ve hastalısız sağ kalım (DFS) üzerinde evre ve randomizasyona kadar geçen süreden sonra, bağımsız bir belirleyici faktördür. Tedavi toksik olmakla beraber hastaların çoğunluğu tarafından iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlanmasının ardından, bu grup hastalarda YDIFN tedavisi FDA onayı almıştır. Ancak ABD tarafından kabul görmesine rağmen pek çok Avrupa ülkesinde düşük dozda ve daha uzun süreli IFN tedavileri uygulanmakta, hatta bazı ülkelerde yalnızca gözlem ile yetinilmektedir. Bunun nedeni; yapılan diğer çalışmalarda tatminkâr bir sonuç elde edilememesi ve artan toksisite oranlarıdır.

Bu çalışmayı takiben yüksek riskli melanomda YDIFN 1 yıl, düşük doz IFN (DDIFN) 2 yıl ve gözlem kollarını karşılaştıran E1690 intergrup çalışması yapılmıştır.^[14] Evre IIB-III melanomu olan

674 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların %75'i nod pozitif (%50 nodal rekürrens) olup E1684 çalışmasından farklı olarak, nod diseksiyon durumuna bakılmaksızın derin primer tümörü olan hastalar (%25 T4) çalışmaya dahil edilmiştir. Yüksek doz IFN kolunun, düşük doz IFN ve gözlem koluna göre RFS avantajı saptanmıştır. Anlamlı OS farkı bildirilmemiştir. E1684 çalışması ile karşılaştırıldığında YDIFN kolunda RFS oranında %21, OS oranında %23 iyileşme görülmüş, gözlem kolunda E1684'e göre RFS ve OS 2 kat daha üstün bulunmuştur. Bu farklılık çalışmaya alınan hasta gruplarındaki farka dayandırılmıştır. E1684 çalışmasına göre bu çalışmada daha az N1, daha az nodal rekürrens ve daha fazla T4 hasta alınmış, daha iyi cerrahi teknikler ve kurtarma tedavileri nedeniyle sağkalım oranları genel olarak daha iyi olmuştur.

YDIFN tedavisi relapssız sağkalıma faydası

gösterilmiştir ancak, toplam sağkalıma etkisi net değildir. Tedavi toksisitesi de göz önüne alındığında düşük doz ve uzun süreli IFN kullanımının adjuvan tedavide yerini inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Pehamberger ve ark.^[15] tarafından 311 evre II (Breslow 1.5 mm ve üzeri) melanomlu hasta, cerrahi rezeksiyon sonrası, gözlem ve DDIFN (3 hafta 3 mÜ/gün subkutan indüksiyon, takiben 1 yıl haftada 3 gün 3 mÜ/gün subkutan idame) kollarına randomize edilmiştir. Sonuçta adjuvan DDIFN tedavisinin hastaliksız sağkalımı uzattığı bildirilmiştir. Alt grup analizlerinde Breslow tümör kalınlığının tedavi sonucuna etkisinin olmadığı saptanmıştır. “French Cooperative Group on Melanoma” tarafından, klinik olarak lenf nodu saptanmayan, Breslow en az 3 mm olan 499 melanomlu hasta üzerinde, randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır.^[16] Cerrahi eksizyon sonrası bir gruba DDIFN’a (haftada 3 gün, 3 mÜ/gün, 18 ay) karşın bir gruba tedavi verilmemiştir. Beş yıllık izlem sonunda RFS, tedavi kolunda anlamlı olarak daha uzun bulunmuşken, OS üzerinde de daha olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. Hastalar tedaviyi iyi tolere etmiş, sonuçta bu tedavinin klinik olarak lenf nodu saptanmadan önce etkili olduğu bildirilmiştir. Cascinelli ve ark.^[17] tarafından yapılan randomize çalışmada ise, lenf nodu tutulumu olan (evre III) 444 hasta çalışmaya dahil edilmiş, cerrahi sonrası (lenf nodu eksizyonu) bir kola haftada 3 gün, 3 mÜ/gün IFN, 3 yıl süreyle uygulanmış, diğer kol tedavisiz takip edilmiştir. Hastaların tedaviyi iyi tolere ettiği gözlenmiş ancak analizler sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir sağ kalım farkı saptanmamıştır. Hancock ve ark.^[18] tarafından yapılan AIM HIGH çalışmasında, Breslow tümör kalınlığı en az 4 mm olan, primer malign melanomlu ve/veya lokal-bölgesel nüks olan melanomlu 674 hasta çalışmaya alınmıştır. Cerrahi sonrası bir kola 2 yıl ya da nükse kadar DDIFN (haftada 3 gün 3 mÜ/gün) uygulanmış, bir kol tedavisiz takip edilmiştir. Sonuç olarak, 5 yıllık OS ve RFS %44 ve %36 olarak bildirilmiş, ancak düşük doz uzun dönem IFN tedavisinin OS ve RFS katkısı olmadığı sonucuna varılmıştır. Erkek cinsiyet ve lenf nodu tutulumunun OS üzerinde olumsuz etkili olduğu, alt grup analizleri sonucunda IFN tedavisinden daha fazla fayda gören grup olmadığı, tedavi esna-

sında orta dereceli toksisite nedeniyle %15 hastanın tedaviyi kestiği bildirilmiştir. “Scottish Melanoma Group” tarafından yapılan daha küçük çaplı bir çalışmada Breslow en az 3 mm olan, lenf nodu negatif hastalarda adjuvan 6 ay DDIFN tedavisinin 6 yıllık takip sonucunda RFS ve OS farkı gösterilememiştir.^[19]

Yüksek doz IFN tedavisinin adjuvan kullanımı ile OS faydası gösterilememesi ve yüksek toksisite oranları, düşük doz IFN tedavisinin daha tolere edilebilir ancak etkinliğinin düşük olması nedeniyle, ara doz IFN ile çalışmalar yapılmıştır. EORTC 18952 çalışmasında evre IIB (4 mm ve üzeri)/III (lenf nodu pozitif) melanomlu 1388 hasta cerrahi sonrası üç kola randomize edilmiştir.^[20] Bir gruba toplam 13 ay (4 hafta, haftada 5 gün, 10 mÜ takiben, 1 yıl haftada 3 kez, 10 mÜ), ikinci gruba 25 ay (2 yıl haftada 3 gün 5 mÜ) IFN uygulanmış, bir de tedavisiz takip grubu oluşturulmuştur. Median takip süresi 4.6 yıl olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı uzak metastazsız ve toplam sağkalım farkı gösterilememiştir. Tedavi kabul edilebilir toksisiteye sahip bulunmuş, ancak hastaların %18’i toksisite nedeniyle tedaviyi kesmiştir.

Evre III melanomda cerrahi sonrası standart yüksek doz IFN tedavisi ile aralıklı yüksek doz IFN (3 siklus IFNa2b 20 MU/m² iv, haftada 5 gün 4 hafta süreyle, her 4 ayda bir) tedavisini karşılaştıran faz III çalışmada, aralıklı tedavinin standart tedaviyle benzer etkinliğe sahip ve daha az toksik olduğu bildirilmiştir.^[21]

İnterferon alfanın pegilasyonu, ilacın farmakokinetik özellikleri ve etkinliğini artırmaktadır. Hayvan deneylerinde interferon alfaya göre daha az doz uygulanmasına rağmen, anti-anjiyojenik etkileri gösterilmiştir.^[22] İnterferon alfanın melanomlu hastalarda etkinliğinin tedavi süresi ve doza bağlı olması nedeniyle, pegile interferonun daha uzun süreli kullanımının etkinlik ve tolerabilitesi araştırılmıştır. Rezeke edilmiş evre III malign melanomlu hastalar gözlem (n=629) ve pegylated interferon alfa-2b (n=627) 6 mikrogram/kg, (haftada bir, 8 hafta (indüksiyon) ardından 3 mikrogram/kg, haftada bir, 5 yıl süre ile (idame) kollarına randomize edilmişlerdir.^[23] Median tedavi süresi IFN kolunda 12 ay olup, median 3.8 yıllık gözlem son-

rası 4 yıllık relapsız sağkalım oranı interferon kolunda %45.6, gözlem kolunda %38.9'dur. İnterferon kolunda anlamlı uzamış bir RFS üstünlüğü saptanmıştır. Ancak, toplam sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. Grade 3 advers olay IFN kolunda %40, gözlem kolunda %10, grade 4 advers olay IFN kolunda %5, gözlem kolunda %2 olup, %31 hastada toksisite nedeniyle tedavi kesilmiştir. IFN kolunda en çok görülen grade 3-4 yan etkiler halsizlik (%16), hepatotoksisite (%11), depresyon (%39.6) olarak bildirilmiştir. "The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 anketi" ile yaşam kalitesi (Health-Related Quality of Life: HRQOL) değerlendirilmiş ve 3 aylık ve 2 yıllık tedavi sonunda IFN kolunda anlamlı HRQOL düşüşü saptanmıştır.^[24]

İnterferon tedavisine bağlı gelişen toksik etkiler aşağıda özetlenmiştir:

- Grip benzeri ve konstitüsyonel semptomlar
- Halsizlik
- Ateş
- Miyalji
- Baş ağrısı
- Bulantı kusma
- Anoreksi, kilo kaybı
- Nöropsikiyatrik toksisite:
- Depresyon
- Vertigo
- Konfüzyon
- Kognitif fonksiyon bozukluğu
- Karaciğer toksisitesi
- AST-ALT yüksekliği
- Hematolojik toksisite
- Anemi
- Lökopeni
- Trombositopeni

Melanomun adjuvan tedavisinde IFN kullanımı ile ilgili E1684 çalışmasında, ilaca bağlı ölüm %1.4 ve tedavi gecikmesi %50 olarak bildirilmiştir. Diğer çalışmalarda tedavi gecikme oranları

%27-58 arasındadır. Melanomda adjuvan IFN uygulaması esnasında indüksiyon fazında haftada bir, sonraki 3 ayda bir, daha sonra 3 ayda bir kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri yapılması önerilmektedir.

Sonuç olarak, yüksek risk grubunda YDIFN adjuvan kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. OS katkısı belirsiz olmakla beraber RFS katkısı gösterilmiştir. Ancak yüksek doz IFN toksik bir tedavidir, düşük doz tedavi daha iyi tolere edilebilir bir tedavidir ancak etkinliği konusunda kuşklar devam etmektedir.

İnterlökin-2

Yüksek doz interlökin-2 (IL-2) tedavisi ile metastatik malign melanomda %16'lık remisyon oranları bildirilmesine karşın, potansiyel olarak kür sağlanabilecek rezeke edilmiş melanomlu hastalarda adjuvan olarak kullanılamayacak kadar yüksek toksisite oranlarına sahiptir.^[25,26] Düşük doz subkutan IL-2'nin metastatik melanom ve renal hücreli karsinomda tolere edilebilir olması ve IFN ile sinerjistik immunolojik etkisi olması nedeniyle melanomun adjuvan tedavisinde DDIFN ile kombine olarak denenmiştir. Lenf nodu negatif, Breslow en az 1.5 mm, clark seviye IV/V, 225 hastaya cerrahi rezeksiyon sonrası IFN alfa (3 mÜ/m²/gün 7 gün, takiben 6 haftada bir, haftada 3 gün 3-6 haftalar arası) ve IL-2 (9 mÜ/m²/gün 1-4 günler arası 2 haftada bir) uygulanmış, gözlem koluna göre 5 yıllık hastaliksiz sağkalım (DFS) oranı (%70.1 ve %69.9) ve OS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.^[25] Tedavi iyi tolere edilmiş, en sık gözlenen grade I/II yan etkiler; grip benzeri semptomlar, halsizlik, kilo kaybı, saç dökülmesi, ciltte eritem, lökopeni ve lenfopeni olarak bildirilmiştir. Uzamış toksisite ve grade III ve üzeri ciddi toksisiteye bağlı tedavi kesilmesi gerekmemiştir.

Aşılar

Evre IIB/III malign melanomda cerrahi sonrası nüks riski yüksektir. Bu grup hastalar lenf nodu nüksü olan hastalar gibi adjuvan tedavi adaydırlar. YDIFN tedavisinin RFS ve OS katkısı gösterildikten sonra yüksek riskli melanomda YDIFN kullanımı FDA onayı almıştır. Ancak, tedavinin yüksek toksisitesi nedeniyle alternatif tedaviler araştırılmaktadır. Aşılar YDIFN tedavisine bir alternatif

Tablo 2

Malign melanomda adjuvan aşı çalışmaları

Yazar, yıl, (kaynak)	Sayı	Evre	Tedavi	RFS	OS
Kirkwood, 2001 E1694 [34]	880	IIB-III	YDIFNN ve GMK aşısı	YDIFN üstün p=0.0015*	YDIFN üstün p=0.009*
Kirkwood, 2001 E2696 [35]	107	IIB-III-rezektabıl IV	YDIFN+GMK ve GMK	YDIFN+GMK üstün *	AD
Livingston, 1994 [36]	122	III	GM2/BCG aşısı ve BCG aşısı	AD	AD
Agarwala, 2004 E1673 [37]	734	I-III	1. grup: BCG ve gözlem 2. grup: BCG ve BCG+DTIC	AD	AD
Wallack, 1997 [39]	217	II	VMO ve plasebo	21 ve 25.8 ay AD	39 ve 37.9 ay AD
Hersey, 2002 [40]	700	IIB-III	VMCL ve gözlem	83 ve 43 ay p=0.17	151 ve 88 ay p=0.068
Sondak, 2002 SWOG 9035 [41]	889	II	Allojeneik tümör aşısı ve gözlem	5 yıllık oranlar %66 ve 62 AD	Bildirilmemiş
Mitchell, 2007 [42]	604	III	Allojeneik melano- ma lysat+DDIFN vs tek başına YDIFN	58 ve 50 ay AD	84 ve 83 ay AD
Eggermont, 2008 EORTC 18961 [43]	1314	II	GM2-KLH21 ve gözlem	2 yıllık oranlar %82 ve 88 p=0.08	2 yıllık oranlar %89 ve 92 p=0.03
Spitler, 2008 [44]	98	III	3 yıl GMCSF		5 yıllık oran %60

*: İstatistiksel olarak anlamlı; AD: Anlamlı değil; RFS: Relapsız sağkalm; OS: Toplam sağkalm.

tır. Melanomun etyolojisinde immün atak sorumlu tutulmaktadır.^[12] Primer melanomda lenfosit infiltrasyonu görülmesi ve hastalık seyrinde spontan regresyonlar ve *in vitro* çalışmalarda antikor ve T hücre yanıtlarının gösterilmesi bu görüşü destekler niteliktedir.^[27-29] Son yıllarda IL-2, GD3 ve CTLA-4'e karşı monoklonal antikorlarla yanıt elde edilmiştir. Bu gözlemler sonucunda ve kültürde insan melanosit hücre serileri elde edilmesi kolaylaştığı için melanom aşuları geliştirilmektedir. Aşılar anti-tümör immün yanıtı indükler, relapslara karşı koruyucudur ve toksisite oranları azdır. Aşıların bir kısmı adjuvan tedavide denenmektedir. Malign melanomda adjuvan aşı çalışmalarının sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Gangliozid GM2 serolojik olarak iyi tanımlanmış bir melanom antijenidir. Melanom hücreleri

üzerinde eksprese olan en immünojenik gangliozittir.^[30,31] GMK (GM2 aşısı ticari şekli) aşısı ile immünizasyon yüksek titrede Ig M ve G tipi antikor oluşumuna yol açar. Anti-GM2 antikorları, antikor bağımlı sellüler toksisite ve kompleman bağımlı sitotoksositeye aracılık eder.^[32,33] Rezeke edilmiş evre IIB/III'lü 850 melanom hastasının YDIFN ve GMK kollarına randomize edildiği ECOG E1694 çalışmasında YDIFN kolunda, GMK aşısına kıyasla, RFS (2 yıllık RFS oranları %62 ve %49) ve OS (2 yıllık OS oranları %78 ve %73) üstün bulunmuştur. Aşıya antikor yanıtları ile tedavi yanıtı orantılı olduğu saptanmış ve IFN tedavisinin aşı ile kombine edilebileceği bildirilmiştir.^[34] ECOG E2696 çalışmasında GM2 aşısına IFN eklenmesinin (ardışık ya da eş zamanlı), aşıya IgG ve IgM serolojik yanıtını azaltmadığı, tedavinin iyi tole-

re edildiği ve kombine tedavi ile çok yüksek riskli hastalarda RFS'yi arttığı gösterilmiştir. Anti GM2 serolojik yanıtının iyi prognostik olduğu bilinse de E2696 çalışmasında serolojik yanıt ile tedavi yanıtı arasında ilişki anlamlı bulunmamıştır.^[35] Rezeke edilmiş evre III melanomlu 123 hastayı içeren çift kör randomize bir çalışmada, GM2/BCG aşısı ile tek başına BCG aşısı adjuvan olarak uygulanmış, BCG/GM2 ile aşılanmanın çoğu hastada IgM antikor oluşumuna yol açtığı, antikor yanıtı olan hastalarda relapsız sağ kalımın uzadığı bildirilmiştir.^[36] Antikor yanıtı olan hastalarda RFS oranında %23 (p=0.02), OS oranında %14 (p=0.15) artış olmuştur.^[36] Ancak iki tedavi kolu arasında sağ kalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir.^[36] BCG aşısının adjuvan kullanımı ile en geniş çaplı çalışmalardan E1673 çalışmasında, yüksek riskli evre I/II/III melanomda BCG aşısının tek başına ya da dakarbazin ile birlikte adjuvan kullanımının sağkalım üstünlüğü gösterilememiştir.^[37]

Vaccinia virusa ilave edilmiş polivalent melanom hücre lysat'larına vaccinia melanoma oncolysate (VMO) adı verilmiştir.^[38] Rezeke edilmiş evre II malign melanomlu hastalarda adjuvan 1 yıl VMO kullanımı, pleseboya göre relapsız ve toplam sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir avantaj sağlamamıştır.^[39] Median sağ kalım kontrol grubunda 41.3 ay, tedavi grubunda 50.2 ay bulunmuştur (p=0.79). Tedavi iyi tolere edilmiş, injeksiyon bölgesinde lokal eritem, ödem ve hafif ateş, baş ağrısı, bulantı dışında yan etki görülmemiştir. Alt grup analizlerinde, profilaktik lenf nodu diseksiyonu yapılan ve lenf nodu pozitif olan hastalarda ve 44-55 yaş arası 1-5 lenf nodu tutulumu olan erkek hastalarda sağkalım üstünlü olduğu bildirilmiştir. Evre IIB/III (%70 nod pozitif) 700 hastayı içeren plasebo kontrollü bir çalışmada aynı yöntemle hazırlanan vaccinia melanom cell lysat ile adjuvan immünoterapinin sağkalım avantajı gösterilememiştir.^[40] Allojenik tümör aşısı ile plesebonun kıyaslandığı Southwest Oncology Group (SWOG) tarafından yapılan çalışmada 2 yıllık tedavi ile lenf nodu negatif Breslow 1.5-4 mm olan hastalarda sağkalım avantajı gösterilememiştir.^[41] Standart YDIFN tedavisi ile Melacine (allojenik melanom lysate aşısı) + DDIFN tedavisinin karşılaştırıldığı çok merkezli bir çalışmada, evre IIB/III

hastalarda adjuvant tedavide her iki kol arasında OS (median OS 84'e karşı 83 ay) ve RFS (median RFS 58'e karşı 50 ay) farkı gösterilememiştir.^[42] Bu çalışmada YDIFN tedavisinin sağkalım avantajı olmamasının nedeni, gruplardaki hasta sayısının azlığı ve evre II hastaların varlığına bağlanmıştır. Sentinel lenf nodu örnekleme sinin yaygınlaşması sonucu mikroskopik lenf nodu pozitiflik oranı arttığı için, bu çalışmada sağkalım önceki çalışmalara göre daha uzundur.

EORTC 18961 çalışması, rezeke edilmiş evre II malign melanomlu hastalarda aşının etkinliğini araştıran en geniş faz III çalışmadır.^[43] Bu çalışmada 1314 hastada cerrahi sonrası bir kola gangliozid GM2-KLH21 aşısı uygulanmış, bir kol tedavisiz takibe alınmıştır. Median 1.8 yıllık takip süresi sonucu, aşının iyi tolere edildiği gözlenmiş, ancak bu grup hastalarda sağkalım üzerine olumsuz etkisi nedeni ile çalışma sonlandırılmıştır.

Gelecekte araştırmalar aktive T hücre yanıtını artırmanın yolları üzerinde yoğunlaşmaktadır.^[12] Self antijenlere karşı T hücreleri, CTLA4 ekspresyonu tarafından inaktive edilebildiği için, CTLA4'e karşı antikorlar T hücre yanıtını artırabilir. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Granulosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF)

GMCSF'nin adjuvan kullanımı ile ilgili 48 hastayı içeren faz II çalışmada, hastalara 1 yıl standart dozda (125 mikrogram/m², 14 gün süreyle, 28 günde bir, 1 yıl) uygulanmış, median sağkalım 37.7 ay olarak bulunmuş ve %92 hastada hafif-orta derecede toksisite (geçici myalji, halsizlik, injeksiyon bölgesinde eritem) görülmüştür.^[44]

Historik kontrollere göre sağkalımda uzama, daha geniş çaplı faz III çalışmalarının yapılmasına neden olmuştur. E4697 çalışmasında, yüksek riskli melanom hastalarına 3 yıl süreyle standart doz GMCSF'nin adjuvan kullanımı ile, 1 yıllık kullanıma göre sağkalım oranı artmıştır (5 yıllık melanom spesifik sağkalım %60). Ancak, 3 yıllık uygulamada AML gelişme riski de göz ardı edilmemelidir.^[45]

Kemoterapi

Meme ve kolon kanseri gibi solid tümörlerin aksine, malign melanomlu hastalarda adjuvan ke-

Tablo 3

Malign melanomda adjuvan kemoterapi çalışmaları

Yazar, yıl, (kaynak)	Sayı	Evre	Tedavi	RFS	OS
Veronesi, 1982 [46]	761	Yüksek riskli I-II	Gözlem ve DTIC ve BCG ve DTIC+BCG	3 yıllık oranlar %30, 37, 34, 33 AD	3 yıllık oranlar %41, 46, 48, 50 AD
Hill, 1983 [47]	163	Yüksek riskli I-II-III	DTIC ve gözlem	40 ve 73 hafta AD	103 ve 133 hafta AD
Quirt, 1983 [48]	94	I-II-III	DTIC+BCG ve gözlem	AD	AD
Kretschmer, 2002 [49]	224	III	Gözlem ve polikemoterapi ve DTIC temelli kemoterapi	AD	5 yıllık oranlar %31, 26, 27 AD
Stadler, 2006 [50]	252	II-III- rezektabil IV	DTIC+DDIFN ve gözlem		Melanoma bağlı ölüm oranı azalmış*
Kim, 2009 [51]	205	III	Biyokemoterapi ve interferon	AD	AD

*: İstatistiksel olarak anlamlı; AD: Anlamlı değil; RFS: Relapsız sağkalım; OS: Toplam sağkalım.

moterapinin rolü net olarak belirlenmemiştir. Metastatik melanomda hiçbir kemoterapi seçeneği ile %20'den fazla bir yanıt oranı elde edilememesi, adjuvan tedavi için daha fazla sayıda ve uzun takip süresi olan çalışmalara ihtiyaç duyulmasına yol açmıştır.^[12] Malign melanomda adjuvan kemoterapi çalışmalarının sonuçları Tablo 3'de özetlenmiştir. 1980'li yıllarda dakarbazinin adjuvan kullanımını ile ilgili çalışmalar yayınlanmıştır. Veronesi ve ark. tarafından yapılan çalışmada evre 2 ve yüksek riskli evre 1 hastalarda tek başına cerrahi ile cerrahi sonrası dakarbazin, BCG ve immünokemoterapi kombinasyonunun etkinliği araştırılmış, ancak 4 grup arasında hastalısız ve toplam sağkalım farkı saptanmamıştır.^[46] Benzer olarak daha az içeren, yüksek riskli evre 1, 2 ve 3 melanom hastalarında cerrahi sonrası 12 aylık dakarbazin tedavisinin toplam sağkalıma katkısı anlamlı bulunmamıştır.^[47] Dakarbazin ile BCG aşısının kombine olarak adjuvan kullanımı ile evre 3 melanomda sağkalım avantajı var gibi görünse de istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.^[48] Melanomda adjuvan polikemoterapi (dakarbazin, hidrokşiüre, vinkristin, 5-FU), tek ajan dakarbazin ve immünokemoterapi (DTIC+IFN) etkinliği karşılaştırılmış ve

3 tedavi kolunda sağkalım farkı saptanmamıştır.^[49] Dakarbazin ve DDIFN kombine uygulanması ile rezeke edilmiş Evre II-III-IV malign melanomda, 8.5 yıllık izlem süresi sonunda, melanoma bağlı ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlanmıştır (HR=0.65, CI 0.46-0.97, p=0.022), bu sonuç toplam sağkalıma da yansımıştır (HR=0.71, CI 0.49-1.00, p=0.052).^[50] Biyokemoterapi (sisplatin, vinblastin, dakarbazin, IFN ve IL2) ile interferon tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, lenf nodu metastazı olup rezeke edilen hastalarda, 5 yıllık toplam ve relapsız sağkalım oranlarında biyokemoterapinin üstünlüğü gösterilememiş ve çalışma erken sonlandırılmıştır.^[51]

Sonuç

Primer malign melanomda tedavinin temelini yeterli cerrahi sınırlarla geniş eksizyon ve lenf nodu diseksiyonu oluşturur. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology'a (V.2.2009) göre, rezeke edilmiş, *in situ* veya nod negatif primer melanomda (evre IA, Breslow 1 mm ve daha az kalınlık, risk faktörü yok) adjuvan tedavi önerilmemektedir. Nod negatif, nüks riski yüksek erken evre me-

lanomda (evre IB veya II, Breslow 1 mm altında ancak Clark seviye IV/V veya ülserasyon varlığı, veya 1 mm'den fazla kalınlık) adjuvan tedavi yaklaşımı olarak klinik çalışma veya gözlem önerilmektedir. Nod negatif evre IIB veya IIC hastalık ve nod pozitif (evre III) hastalıkta adjuvan tedavi olarak klinik çalışma, interferon alfa veya gözlem önerilmektedir.

Yüksek nüks riski nedeniyle Breslow kalınlığı 1.5 cm'in üzerinde ve/veya lenf nodu metastazı olan hastalar adjuvan tedavi adaydırlar. Yüksek doz interferonun 1 yıllık uygulanması melanomun adjuvan tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. İmmünoterapi ile kemoterapi kombinasyonlarının sağkalıma katkısı olmadığı gibi toksisiteyi de artırdığı gözlenmiştir. Aşılar, melanomun adjuvan tedavisinde umut vaat etmekle birlikte henüz net bir faydası ortaya konulmamıştır. Gelecekte melanoma karşı immün yanıt ve T hücre biyolojisi ile ilgili çalışmalarla yeni adjuvan tedavi yaklaşımları doğacaktır.

Kaynaklar

- Berwick M, Halpern A. Melanoma epidemiology. *Curr Opin Oncol* 1997;9(2):178-82.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225-49.
- Aydingoz IE, Yıldız K, Derwent B. Haydarpaşa Numune Hastanesinde 5 yıllık malign melanom olgularının değerlendirilmesi. [Evaluation of malignant melanoma cases during five years period at haydarpaşa numune Hospital.] *T Klin Dermatoloji* 1998;8:130-4.
- Akturk A, Yıldız KD, Bilen N, Bayramgürler D, Kıran R, Onyedi M. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesine 1996-2003 yılları arasında aşüran deri kanseri olguları. [Skin cancer cases admitted to Kocaeli University Medical Faculty between years 1996-2003.] *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2006;16:44-9.
- Garbe C, Eigentler TK. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Res* 2007;17(2):117-27.
- Rusciani L, Proietti I, Paradisi A, Rusciani A, Guerriero G, Mammone A, et al. Recombinant interferon alpha-2b and coenzyme Q10 as a postsurgical adjuvant therapy for melanoma: a 3-year trial with recombinant interferon-alpha and 5-year follow-up. *Melanoma Res* 2007;17(3):177-83.
- Jerant AF, Johnson JT, Sheridan CD, Caffrey TJ. Early detection and treatment of skin cancer. *Am Fam Physician* 2000;62(2):357-68, 375-6, 381-2.
- Lens M. Cutaneous melanoma: interferon alpha adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent disease. *Dermatol Ther* 2006;19(1):9-18.
- Newby JC, Eisen T. The role of chemotherapy. In: Newton. Bishop JA, Gore M, eds. *Melanoma. Critical debates*. Oxford: Blackwell Science; 2002. p. 178-94.
- Whittaker S. Adjuvant therapy in melanoma. *Clin Exp Dermatol* 2000;25(6):497-502.
- Agarwala SS, Kirkwood JM. Update on the role of adjuvant interferon for high risk melanoma. *Forum (Genova)*. 2000;10(3):230-9.
- Shah GD, Chapman PB. Adjuvant therapy of melanoma. *Cancer J* 2007;13(3):217-22.
- 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(1):7-17.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2444-58.
- Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1425-9.
- Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 1998;351(9120):1905-10.
- Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9285):866-9.
- Hancock BW, Wheatley K, Harris S, Ives N, Harrison G, Horsman JM, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22(1):53-61.
- Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM, Hunter JA, Gore M, Hancock B, et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. *Br J Cancer* 2001;84(9):1146-9.
- Eggermont AM, Suci S, MacKie R, Ruka W, Tes-

- tori A, Kruit W, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9492):1189-96.
21. Mohr P, Hauschild A, Enk A, Rass K, Grabbe S, et al. Intermittent high-dose intravenous interferon alpha 2b (IFNa2b) for adjuvant treatment of stage III malignant melanoma: An interim analysis of a randomized phase III study (NCT00226408). 2008 ASCO Annual Meeting (abstract no: 9040). Citation: *J Clin Oncol* 26:2008 (May 20 suppl; abstr 9040).
 22. Baker DP, Lin EY, Lin K, Pellegrini M, Petter RC, Chen LL, et al. N-terminally PEGylated human interferon-beta-1a with improved pharmacokinetic properties and in vivo efficacy in a melanoma angiogenesis model. *Bioconjug Chem* 2006;17(1):179-88.
 23. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372(9633):117-26.
 24. Bottomley A, Coens C, Suci S, Santinami M, Kruit W, Testori A, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma: a phase III randomized controlled trial of health-related quality of life and symptoms by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2009;27(18):2916-23.
 25. Hauschild A, Weichenthal M, Balda BR, Becker JC, Wolff HH, Tilgen W, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2b and interleukin-2 as adjuvant treatment for resected intermediate- and high-risk primary melanoma without clinically detectable node metastasis. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2883-8.
 26. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2105-16.
 27. Hersey P, Murray E, Grace J, McCarthy WH. Current research on immunopathology of melanoma: analysis of lymphocyte populations in relation to antigen expression and histological features of melanoma. *Pathology* 1985;17(3):385-91.
 28. Bröcker EB, Zwadlo G, Holzmann B, Macher E, Sorg C. Inflammatory cell infiltrates in human melanoma at different stages of tumor progression. *Int J Cancer* 1988;41(4):562-7.
 29. Platsoucas CD. Human autologous tumor-specific T cells in malignant melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 1991;10(2):151-76.
 30. Hamilton WB, Helling F, Lloyd KO, Livingston PO. Ganglioside expression on human malignant melanoma assessed by quantitative immune thin-layer chromatography. *Int J Cancer* 1993;53(4):566-73.
 31. Livingston P. Ganglioside vaccines with emphasis on GM2. *Semin Oncol* 1998;25(6):636-45.
 32. Helling F, Zhang S, Shang A, Adluri S, Calves M, Koganty R, et al. GM2-KLH conjugate vaccine: increased immunogenicity in melanoma patients after administration with immunological adjuvant QS-21. *Cancer Res* 1995;55(13):2783-8.
 33. Chapman PB, Morrissey DM, Panageas KS, Hamilton WB, Zhan C, Destro AN, et al. Induction of antibodies against GM2 ganglioside by immunizing melanoma patients using GM2-keyhole limpet hemocyanin + QS21 vaccine: a dose-response study. *Clin Cancer Res* 2000;6(3):874-9.
 34. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, 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(9):2370-80.
 35. Kirkwood JM, Ibrahim J, Lawson DH, Atkins MB, Agarwala SS, Collins K, et al. High-dose interferon alfa-2b does not diminish antibody response to GM2 vaccination in patients with resected melanoma: results of the Multicenter Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial E2696. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1430-6.
 36. Livingston PO, Wong GY, Adluri S, Tao Y, Padavan M, Parente R, et al. Improved survival in stage III melanoma patients with GM2 antibodies: a randomized trial of adjuvant vaccination with GM2 ganglioside. *J Clin Oncol* 1994;12(5):1036-44.
 37. Agarwala SS, Neuberg D, Park Y, Kirkwood JM. Mature results of a phase III randomized trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) versus observation and BCG plus dacarbazine versus BCG in the adjuvant therapy of American Joint Committee on Cancer Stage I-III melanoma (E1673): a trial of the Eastern Oncology Group. *Cancer* 2004;100(8):1692-8.
 38. Wallack MK, Steplewski Z, Koprowski H, Rosato E, George J, Hulihan B, et al. A new approach in specific, active immunotherapy. *Cancer* 1977;39(2):560-4.
 39. Wallack MK, Sivanandham M, Ditaranto K, Shaw P, Balch CM, Urist MM, et al. Increased survival of patients treated with a vaccinia melanoma oncolysate vaccine: second interim analysis of data from a phase III, multi-institutional trial. *Ann Surg* 1997;226(2):198-

- 206.
40. Hersey P, Coates AS, McCarthy WH, Thompson JF, Sillar RW, McLeod R, et al. Adjuvant immunotherapy of patients with high-risk melanoma using vaccinia viral lysates of melanoma: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20(20):4181-90.
 41. Sondak VK, Liu PY, Tuthill RJ, Kempf RA, Unger JM, Sosman JA, et al. Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: overall results of a randomized trial of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2058-66.
 42. Mitchell MS, Abrams J, Thompson JA, Kashani-Sabet M, DeConti RC, Hwu WJ, et al. Randomized trial of an allogeneic melanoma lysate vaccine with low-dose interferon Alfa-2b compared with high-dose interferon Alfa-2b for Resected stage III cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2078-85.
 43. Eggermont AM, Suci S, Ruka W, et al, EORTC Melanoma Group EORTC 18961: Post-operative adjuvant ganglioside GM2-KLH21 vaccination treatment vs observation in stage II (T3-T4N0M0) melanoma: 2nd interim analysis led to an early disclosure of the results. 2008 ASCO Annual Meeting Abstract No:9004. Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 9004).
 44. Spitler LE, Grossbard ML, Ernstoff MS, Silver G, Jacobs M, Hayes FA, et al. Adjuvant therapy of stage III and IV malignant melanoma using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1614-21.
 45. Spitler LE, Weber RW, Cruickshank S, et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF, sargramostim) as adjuvant therapy of melanoma. 2008 ASCO Annual Meeting Abstract No: 20006. Citation: *J Clin Oncol* 26:2008 (May 20 suppl; abstr 20006).
 46. Veronesi U, Adamus J, Aubert C, Bajetta E, Beretta G, Bonadonna G, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1982;307(15):913-6.
 47. Hill GJ 2nd, Moss SE, Golomb FM, Grage TB, Fletcher WS, Minton JP, et al. DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040. *Cancer* 1981;47(11):2556-62.
 48. Randomized controlled trial of adjuvant chemoimmunotherapy with DTIC and BCG after complete excision of primary melanoma with a poor prognosis or melanoma metastases. *Can Med Assoc J* 1983;128(8):929-33.
 49. Kretschmer L, Helmbold P, Emmert S, Marsch WC. Long-term results of adjuvant chemotherapy after therapeutic lymph node dissection in patients with cutaneous malignant melanoma. *Hautarzt* 2002;53(8):536-41. [Abstract]
 50. Stadler R, Luger T, Bieber T, Köhler U, Linse R, Technau K, et al. Long-term survival benefit after adjuvant treatment of cutaneous melanoma with dacarbazine and low dose natural interferon alpha: A controlled, randomised multicentre trial. *Acta Oncol* 2006;45(4):389-99.
 51. Kim KB, Legha SS, Gonzalez R, Anderson CM, Johnson MM, Liu P, et al. A randomized phase III trial of biochemotherapy versus interferon-alpha-2b for adjuvant therapy in patients at high risk for melanoma recurrence. *Melanoma Res* 2009;19(1):42-9.