

■ Orijinal Makale

Kutanöz Malign Melanom Nedeniyle Takip Ettiğimiz Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri

Clinicopathological Characteristics of Patients that We Followed for Cutaneous Malignant Melanoma

Özlem Doğan*, Yakup Düzköprü, Hayriye Şahinli

Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi onkoloji kliniği, Ankara/ TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmada, merkezimizde kutanöz malign melanom tanısı alan hastaların demografik özelliklerini, aldıkları tedavileri ve yanıtlarını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Temmuz 2012- Haziran 2022 arasında onkoloji kliniğimizde malign melanom tanısı alan 45 hasta retrospektif olarak taranarak toplam 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Klinik ve demografik veriler deskriptif analizlerle sunuldu. Kategorik ve numerik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi(n,%). Progresyonsuz sağkalım(PS) ve genel sağkalım(GS) Kaplan-meier yöntemi ile hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 19'u(%59.4) erkek, 13'ü kadın(%40.6) idi. Hastaların median yaşı 65 (38-86) idi. Primer tümör sırasıyla 13(%40.6) hastada extremitede, 6(%18.8) hastada gövdede ve 13(% 40.6) hastada baş-boyunda yerleşimli idi. 8(%25) hastada BRAF mutasyonu mevcuttu. Hastaların 22(%68.7)'si metastatik evrede idi. Metastatik evredeki hastalarda progresyonsuz sağkalım 5.2 ay (std. err:1.21, %95CI:2.86-7.59) iken, median genel sağkalım 23.9 (std. err:3.65, %95CI:16.8-31.11) ay idi.

Sonuç: Sonuç olarak kutanöz malign melanom en sık görülen onbeşinci kanser türüdür. İleri evrede mortalite oranları çok yüksektir ve multidisipliner takip gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Melanom; Kutanöz malign; BRAF

Sorumlu Yazar*: Özlem DOĞAN, Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi onkoloji kliniği, Ankara/ TÜRKİYE

E-posta: drozlemdogan@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-1023-8410

Doi: 10.18663/tjcl.1227527

Geliş Tarihi: 31.12.2022 Kabul Tarihi: 18.01.2023

Abstract

Aim: In this study, we aimed that examine the demographic characteristics, treatments and responses of patients diagnosed with cutaneous malignant melanoma in our center.

Material and Methods: Between July 2012 and June 2022, 45 patients that diagnosed with malignant melanoma in our medical oncology clinic were retrospectively screened and a total of 32 patients were included in the study. Clinical and demographic data were presented with descriptive analyses. Categorical and numerical variables were given as numbers and percentages (n,%). Progression-free survival(PFS) and overall survival(OS) were calculated by Kaplan-Meier method.

Results: Patients that included in the study, 19 (59.4%) were male and 13 (40.6%) were female. The median age of the patients was 65 (38-86). The primary tumor was located in the extremities in 13 (40.6%) patients, on the trunk in 6 (18.8%) patients, and in the head and neck in 13 (40.6%) patients. 8 (25%) patients had BRAF mutations. 22 (68.7%) of the patients were in the advanced stage. PFS was 5.2 months (std. err:1.21, 95%CI:2.86-7.59) and median OS was 23.9 (std. err:3.65, 95%CI:16.8-31.11) months in patients in the metastatic stage.

Conclusions: In conclusion, cutaneous malignant melanoma is the fifteen most common cancer. Mortality rates are very high in the advanced stage and multidisciplinary follow-up is required.

Keywords: Melanoma; Cutaneous malignant; BRAF.

Giriş

Melanositler, cilde rengini veren melanin adlı pigmentin üretimini sağlayan epiderminin bazal tabakasında bulunan deri hücreleridir [1]. Kutanöz melanom bu melanositlerden köken alır, bazal ve skuamoz hücreli kanserlerden sonra cilt kanserleri içinde üçüncü sıra yer alır ve sıklığı % 5'ten azdır [2]. Agresif seyri nedeniyle cilt kanserine bağlı ölümlerin %65'inden soruludur [3, 4].

Dünya genelinde kutanöz melanom oranı son yıllarda artmaktadır ve bu artış hızı diğer malignitelere oranla fazladır [5]. Son verilere göre yaşamları boyunca kadınlarda kutanöz melanom gelişme riski 34'te 1 iken erkeklerde bu oran 53'te 1'dir. [6] Median tanı yaşı 59'dur. Risk faktörleri içinde açık ten rengi, atipik veya displastik nevüsler, daha önce geçirilmiş melanom öyküsü, ailede melanom öyküsü ve genetik mutasyonlar yer alır [7]. Bunlara ek olarak aşırı güneş mazuryeti ve UV (Ultra viole) bazlı suni bronzlaşma gibi çevresel faktörlerde kutanöz melanom gelişimine katkıda bulunur [8, 9].

Kutanöz melanomlar yüksek somatik mutasyon yüküne sahip kanserlerden biridir [10]. BRAF mutasyonu en sık görülen somatik mutasyondur ve melanomların yaşlaştıkça %50'sinde güneş mazuryetinin hasarına bağlı olarak BRAF mutasyonu görülür [11,12]. En sık V600E(%80) ve V600K(%5-12) mutasyonları görülür. Bu mutasyonlar mitogen-activated protein kinaz(MAPK) ve phosphoinositol-3-kinaz(PI3K) yollarında işlev bozukluğuna yol açarlar [13]. Bu yollardaki bozukluklar melanom onkogeninde rol alır.

Kutanöz melanomların yaklaşık %85'i lokal hastalık olarak görülürken, %10'u lokal ileri %5'i metastatik evrede tanı alır

[14]. Lokalize hastalıkta prognoz çok iyidir ve 5 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir. İleri evrede sağkalım oranları azalmaktadır ve metastatik evrede %10'unun altına düşmektedir [15]. Erkeklerde hastalık progresyon ve mortalite oranları kadınlara göre daha yüksektir [16].

Bu çalışmamızda merkezimizde malign melanom tanısı alan hastaların demografik özelliklerini, aldıkları tedavileri ve yanıtlarını inceledik.

Gereç ve Yöntemler

Temmuz 2012-Haziran 2022 arasında onkoloji kliniğimizde malign melanom tanısı alan 45 hasta retrospektif olarak tarandı. Tanı anında hastane bilgisayar kayıtlarında ve hasta dosyasında bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılarak toplam 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tıbbi dosya kayıtları, laboratuvar sonuçları, patoloji raporları incelendi. Demografik ve klinikopatolojik özellikleri aldıkları tedaviler ve yanıtları, son kontrol tarihleri kaydedildi. Çalışma Helsinki Deklerasyon ilkelerine göre yapıldı ve Ankara Etlik Şehir hastanesi etik kurulundan onay alındı.

İstatistik Analizi

İstatistiksel analizler IBM SPSS yazılımı (IBM SPSS Statistics version 22.0,) kullanılarak yapıldı. Klinik ve demografik veriler deskriptif analizlerle sunuldu. Kategorik ve numerik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi(n,%). PFS ve OS Kaplan-Meier metoduyla hesaplandı. Hazard ratio (HR) ve 95% Confidence Interval (CI) değerleri Cox-regression modeliyle hesaplandı. Gruplar arasındaki farklılıklar log-rank testi ile hesaplandı. P değeri < 0.05 tüm analizler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

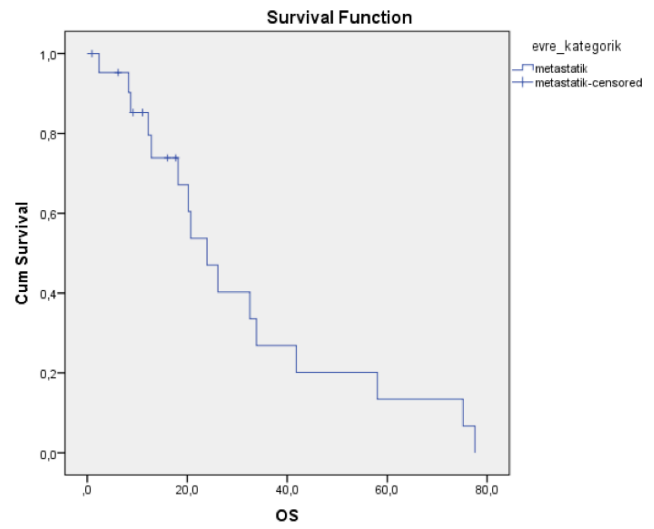
Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların 19'u(%59.4) erkek, 13'ü kadın(%40.6) idi. Hastaların median yaşı 65 (38-86) idi. 17 (%53.1) hastanın en az bir komorbid hastalığı mevcuttu. Primer tümör sırasıyla 13(% 40.6) hastada ekstremitelerde (% 40.6), 6(%18.8) hastada gövde ve 13(% 40.6) hastada baş-boyun yerleşimli idi. 7 (%21.9) hastada V600E ve 1 (% 3.1) hastada V600K mutasyonu olmak üzere toplam 8 (%25) hastada BRAF mutasyonu mevcuttu. Hastaların 22'si(%68.7) metastatik evrede idi. Bu hastalardan 18'i (% 56.3) tanı anında metastatik iken, 4 (%12.5) hasta takipte metastatik hale gelmişti. 10(%31.3) hastada akciğer, 5 (%15.6) hastada karaciğer, 10(%31.3) hastada lenf nodu, 5 (%15.6) hastada ve 4(%12.5) hastada kemik metastazı mevcuttu. 15(%46.9) hasta metastatik birinci basamak tedavide temozolamid, 7(%21.9) hasta ise dabrafenib+trametinib tedavisi almıştı. İkinci basamakta 1(%3.1) hasta dabrafenib+trametinib, 2(%6.2) hasta ipilimumab, 1(%3.1) hasta nivolumab+ipilimumab ve 6(%18.8) hasta tek ajan Nivolumab almıştı (Tablo1).

Tablo 1. hasta karakteristik özellikleri

variables	n	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	13 40,6
	Erkek	19 59,4
Komorbidite	Var	15 46,9
	Yok	17 53,1
Tümör Yeri	Ekstremitelerde	13 40,6
	Gövde	6 18,8
	Baş-boyun	13 40,6
Sentinal Lap	Yapıldı	10 31,2
	Yapılmadı	22 68,8
BRAF mut	YOK	24 75
	V600E	7 21,9
	V600K	1 3,1
Evre	1	3 9,4
	2	5 15,6
	3	2 6,2
	4	22 68,8
Operasyon	var	7 21,9
	yok	15 46,9
Metastaz	Yok	10 31,3
	Denova	18 56,3
	Metakron	4 12,4
Ac met	var	10 31,2
	yok	22 68,8
Kc met	var	5 15,6
	yok	27 84,4
LAP met	var	10 31,2
	yok	22 68,8
Kemik met	var	4 12,5
	yok	28 87,5
Parotis met	var	5 15,6
	yok	27 84,4
Metastatik 1. basamak tedavi	Dabrafenib+trametinib	7 21,9
	Temodal	15 46,9
Metastatik 2. basamak tedavi	Dabrafenib+trametinib	1 3,1
	Nivolumab	6 18,8
	İpilumab	2 6,3
	Nivolumab+İpilumab	1 3,1

Metastatik evredeki hastalarda progresyonsuz sağkalıma (PFS) bakıldığında median PFS 5.2 (std. err:1.21, %95CI:2.86-7.59) ay idi. Median PFS birinci basamakta temozolamid alanlarda 3.4 (std. err:0.50, %95CI:2.47-4.43) ay, dabrafenib+trametinib alanlarda 15.4 (std. err:7.28, %95CI:1.21-29.74) ay olarak bulundu. Genel sağkalıma (GS) bakıldığında metastatik hasta grubunda median sağkalım 23.9 (std. err:3.65, %95CI:16.8-31.11) ay idi. Metastatik hastalarda ekstremitelerde gövde ve başboyun yerleşimli tümör olanlarda median sağkalım sırasıyla 20,2 ve 41 ay idi (Figür 1).



Figür 1. Evre 4 hastaların kaplan-meier sağkalım eğrisi

Tartışma

Melanom her iki cinstede de en sık görülen kanserler arasında beşinci sıradadır ve en çok ölüme neden olan cilt kanseri türüdür [17]. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir ancak erkeklerde prognoz ve mortalite kadınlardan daha kötüdür [16, 18]. Bizim verilerimize göre ise erkek hasta sıklığı kadınlardan fazla idi. Bunun sebebi hasta sayımızın az olması olabilir. Daha önce yapılan çalışmalara göre ortalama tanı yaşı 59 iken bizim hasta yaş ortalamamız 65 idi ve hastalarımızın 46,9'u en az bir komorbiditeye sahipti.

Melanom hastaları TNM evreleme sistemine göre sınıflanırlar. Tümör kalınlığı (T evresi), lenf nodu tutulumu (N evresi) ve metastaz varlığı (M evresi) ile evre belirlenir [15, 19, 20]. Hastalar genelde evre 2 (lokal) ve evre 3 (lokal ileri) evrede tanı alırlar. Breslow'a göre, bu evrelerde hastanın prognognozunu belirleyen en önemli faktörler tümör kalınlığı (breslow), cerrahi sınır durumu ve sentinal lenf nodu pozitifliğidir [19]. Verilerimize göre 3 hasta evre 1, 5 hasta evre 2 ve 6 hasta evre 3 olarak tanı almıştı. Bu hastaların hepsine lenf nodu örneklemesi yapılmış ve 6 hastada lenf nodu pozitifliği saptanmıştı. Bunun

aksine hastaların 18'i (% 56.3) tanı anında metastatik idi, 4 hastada ise takipte metastaz gelişmişti. Hastalarımızın büyük bir kısmının tanı anında metastatik olmasının sebebi erken evre ve rezeksiyon yapılan hastaların onkoloji başvurularının az olması, birçok hastanın başvuru sonrası takibe gelmemesi nedeniyle çalışmaya alınmasıdır.

Prognozu etkileyen bir diğer faktör ise tümörün yerleşim yeridir ve gövde yerleşimli melanomların ekstremiteler yerleşimli olanlara göre daha kötü prognoza sahip olduğu belirtilmiştir [21-25]. Bizim hastalarımızın 13'ünde tümör ekstremitelerde 6'sında ise gövdede yerleşimli idi. Ekstremiteler yerleşimli tümörlerin 6'sı (%46,1) tanı anında metastatik iken, gövde yerleşimli olanların ise 3'ü (%50) tanı anında metastatik idi. Metastatik hastaların yerleşim yerine göre sırasıyla median sağkalımları ekstremiteler gövde ve baş-boyun yerleşimli tümörü olanlarda 20, 23 ve 41 ay idi. Bizim bulgularımızda göre de gövde yerleşimli tümör ekstremiteler yerleşimli olana göre tanıda daha fazla metastatik evrede idi ve sağ kalım sonuçları daha kötü idi.

Hastalar TNM evreleme sisteminde lenf nodu, akciğer ve diğer metastaz bölgeleri olarak ayrı kategoride sınıflandırılırlar. [15] Verilerimize göre 10 hastamızda akciğer, 10 hastamızda da sentinal dışı diğer lenf nodlarında metastaz saptanmıştı. Diğer metastaz bölgeleri sıklık sırasına göre karaciğer, parotis ve kemik idi. 2 hastamızda ise beyin metastazı görülmüştü. Parotis metastazı literatürde sık görülmemesine rağmen hastalarımızın 5 tanesinde saptanmıştı.

Kutanöz melanomlarda BRAF mutasyonu siktir ve yaklaşık %50 hastada saptanmaktadır. En sık olarak V600E(%80) ve V600K(%5-12) mutasyonları görülür [11, 12]. Bizimde 7 (%21.9) hastamızda V600E ve 1 (% 3.1) hastamızda V600K mutasyonu olmak üzere toplam 8 (%25) hastamızda BRAF mutasyonu mevcuttu. Literatüre göre daha düşük oranda BRAF mutasyonu saptamasının nedeni erken evre tüm hastalara BRAF mutasyonu bakılmamış olması idi. Hastalarda metastatik evrede tedavi kararı BRAF mutasyon durumuna göre verilmektedir. BRAF mutasyonuna sahip hastalar tedavide BRAF/MEK inhibitöründen fayda görmektedirler [26-29]. Aynı zamanda metastatik evrede hastalar immünoterapi ajanlarından da fayda görmektedirler [30, 31]. Çalışmalara göre BRAF/MEK inhibitöründen ortalama PFS oranı 18 ay iken bizim metastatik birinci basamakta bir BRAF/MEK inhibitörü kombinasyonu olan dabrafenib+trametinib alan hastalarımızın ortalama PFS'i 15,4 ay idi [29, 32]. Ülkemizdeki geri ödeme şartları nedeniyle çoğu hastada metastatik birinci basamakta

hastalarda immünoterapi ajanlarını kullanamamaktayız. Ancak ikinci basamak tedavide 9 hastamız immünoterapi ajanlarını kullandı. Tüm metastatik hasta grubunda median genel sağkalım 23.9 ay idi.

Sonuç olarak kutanöz malign melanom her iki cinste en sık görülen onbeşinci kanserdir ve en çok ölüme neden olan cilt kanseri tipidir. Erken evrede teşhisi ile yüksek sağkalım ile seyrederken, metastatik evrede mortalite oranları çok yüksektir. Erken evrede tanı alan hastaların cildiye, plastik cerrahi ve onkoloji tarafından multidisipliner takibi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. R. M. Slominski, M. A. Zmijewski, and A. T. Slominski, "The role of melanin pigment in melanoma," *Experimental dermatology*, vol. 24, no. 4, p. 258, 2015.
2. A. J. Miller and M. C. Mihm Jr, "Melanoma," *New England Journal of Medicine*, vol. 355, no. 1, pp. 51-65, 2006.
3. J. F. Thompson, R. A. Scolyer, and R. F. Kefford, "Cutaneous melanoma," *The Lancet*, vol. 365, no. 9460, pp. 687-701, 2005.
4. W. W. Dzwierzynski, "Managing malignant melanoma," *Plastic and reconstructive surgery*, vol. 132, no. 3, pp. 446e-460e, 2013.
5. R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2019," *CA: a cancer journal for clinicians*, vol. 69, no. 1, pp. 7-34, 2019.
6. A. Jemal et al., "Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 65, no. 5, pp. S17. e1-S17. e11, 2011.
7. R. D. Evans et al., "Risk factors for the development of malignant melanoma—I: Review of case-control studies," *The Journal of dermatologic surgery and oncology*, vol. 14, no. 4, pp. 393-408, 1988.
8. G. B. Ivry, C. A. Ogle, and E. K. Shim, "Role of sun exposure in melanoma," *Dermatologic surgery*, vol. 32, no. 4, pp. 481-492, 2006.
9. D. Gordon et al., "Time trends in incidence of cutaneous melanoma by detailed anatomical location and patterns of ultraviolet radiation exposure: a retrospective population-based study," *Melanoma research*, vol. 25, no. 4, pp. 348-356, 2015.
10. N. Klebanov, M. Artomov, W. B. Goggins, E. Daly, M. J. Daly, and H. Tsao, "Burden of unique and low prevalence somatic mutations correlates with cancer survival," *Scientific reports*, vol. 9, no. 1, pp. 1-7, 2019.
11. P. A. Ascierto et al., "The role of BRAF V600 mutation in melanoma," *Journal of translational medicine*, vol. 10, no. 1, pp. 1-9, 2012.

12. J. A. Curtin et al., "Distinct sets of genetic alterations in melanoma," *New England Journal of Medicine*, vol. 353, no. 20, pp. 2135-2147, 2005.
13. W. H. Chappell et al., "Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR inhibitors: rationale and importance to inhibiting these pathways in human health," *Oncotarget*, vol. 2, no. 3, p. 135, 2011.
14. R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2015," *CA: a cancer journal for clinicians*, vol. 65, no. 1, pp. 5-29, 2015.
15. C. M. Balch et al., "Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification," *Journal of clinical oncology*, vol. 27, no. 36, p. 6199, 2009.
16. J. Geller, S. M. Swetter, J. Leyson, D. R. Miller, K. Brooks, and A. C. Geller, "Crafting a melanoma educational campaign to reach middle-aged and older men," *Journal of cutaneous medicine and surgery*, vol. 10, no. 6, pp. 259-268, 2006.
17. E. M. Ward et al., "Annual report to the nation on the status of cancer, featuring cancer in men and women age 20–49 years," *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 111, no. 12, pp. 1279-1297, 2019.
18. T.-A. Yuan, Y. Lu, K. Edwards, J. Jakowatz, F. L. Meyskens, and F. Liu-Smith, "Race-, age-, and anatomic site-specific gender differences in cutaneous melanoma suggest differential mechanisms of early-and late-onset melanoma," *International journal of environmental research and public health*, vol. 16, no. 6, p. 908, 2019.
19. A. Breslow, "Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma," *Annals of surgery*, vol. 172, no. 5, p. 902, 1970.
20. [J. E. Gershenwald et al., "Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual," *CA: a cancer journal for clinicians*, vol. 67, no. 6, pp. 472-492, 2017.
21. G. S. Rogers et al., "Effect of anatomical location on prognosis in patients with clinical stage I melanoma," *Archives of dermatology*, vol. 119, no. 8, pp. 644-649, 1983.
22. H. Shaw, V. McGovern, G. Milton, G. Farago, and W. McCarthy, "Malignant melanoma: influence of site of lesion and age of patient in the female superiority in survival," *Cancer*, vol. 46, no. 12, pp. 2731-2735, 1980.
23. C. L. Day Jr et al., "Prognostic factors for melanoma patients with lesions 0.76-1.69 mm in thickness. An appraisal of "thin" level IV lesions," *Annals of surgery*, vol. 195, no. 1, p. 30, 1982.
24. M. Thörn, H.-O. Adami, U. Ringborg, R. Bergström, and U. Krusemo, "The association between anatomic site and survival in malignant melanoma. An analysis of 12,353 cases from the Swedish Cancer Registry," *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, vol. 25, no. 3, pp. 483-491, 1989.
25. S. Soong, "A computerized mathematical model and scoring system for predicting outcome in melanoma patients," *Curaneous Melanoma*, pp. 200-212, 1985.
26. K. T. Flaherty et al., "Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma," *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 9, pp. 809-819, 2010.
27. J. J. Luke, K. T. Flaherty, A. Ribas, and G. V. Long, "Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma," *Nature reviews Clinical oncology*, vol. 14, no. 8, pp. 463-482, 2017.
28. A. Hauschild et al., "Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial," *The Lancet*, vol. 380, no. 9839, pp. 358-365, 2012.
29. G. V. Long et al., "Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial," *The Lancet*, vol. 386, no. 9992, pp. 444-451, 2015.
30. A. Ribas and J. D. Wolchok, "Cancer immunotherapy using checkpoint blockade," *Science*, vol. 359, no. 6382, pp. 1350-1355, 2018.
31. J. Larkin et al., "Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma," *New England journal of medicine*, vol. 373, no. 1, pp. 23-34, 2015.
32. R. Dummer et al., "Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial," *The Lancet Oncology*, vol. 19, no. 5, pp. 603-615, 2018.