



Malign Melanomalı Doksan Hastanın Klinikopatolojik Değerlendirmesi

Clinicopathological Characteristics of Ninety Malignant Melanoma Patients

Mutlu DOĞAN¹, Ülkü YALÇINTAŞ ARSLAN², Saadet TOKLUOĞLU², Güze ÖZAL¹, Hande SELVİ³, Güngör UTKAN¹, Hakan AKBULUT¹, Bülent YALÇIN¹, Necati ALKIŞ², Fikri İÇLİ¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,

² SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği,

³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Malign melanoma metastaz potansiyeli yüksek olan bir malignitedir. Primer tedavisi erken evrede cerrahi olup yüksek riskli rezeke olgularda, özellikle lenf nodu tutulumu olanlarda, adjuvan yüksek doz interferon (IFN)'un hastalısız sağkalım süresini artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada amaç, hastaların klinikopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesidir. Temmuz 1997-Ağustos 2008 tarihleri arasında izlenen 90 hastanın demografik ve tümör özelliklerinin yanı sıra tedavileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çoğunlukla ciltte yerleştiği için artmış vücut yüzey alanı (VYA) ve beden kitle indeksi (BKİ) ile ilişkisi de araştırılmıştır. Hastaların %56'sı erkek ve %44'ü kadındı. Median yaş 52 (19-75) olarak bulundu. En sık komorbid hastalığın hipertansiyon (%28) olduğu gözlemlendi. Hastaların %41.1'inde sigara öyküsü, %15'inde ise ailede kanser öyküsü vardı. Olgularda median BKİ 26.3 kg/m², VYA 1.8 m² olarak saptandı. En sık nodüler tip (%55.3) ve alt ekstremitede yerleşim (%30) izlenmiştir. Median "Clark düzeyi 4" ve "Brestlow" tümör kalınlıkları 4 mm iken median çıkarılan lenf nodu sayısı 15 olup olgularda median lenf nodu tutulumu sayısı 1 olarak bulundu. Adjuvan IFN oranı %48.8, bunların %25'i yüksek doz-IFN almıştır. Tanı anında metastaz oranı %21, relaps oranı %51.2 iken lokal nüksle akciğer metastazı birlikteliği %14.2 olarak bulundu. Erkek cinsiyet, beşinci dekad, sigara, BKİ > 25 kg/m² ve hipertansiyon birlikteliği daha riskli gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Malign melanoma, interferon, yüksek doz interferon.

SUMMARY

Malignant melanoma (MM) is a malignancy with a high metastatic potential. Primary treatment modality is surgery in early stage. Adjuvant high dose interferon (IFN) has been shown to prolong disease-free survival in resected high-risk patients with nodal involvement. We evaluated clinicopathological characteristics and treatment modalities of patients with MM. Ninety patients followed-up in medical oncology clinics of two tertiary health center between July 1997-August 2008 were enrolled. Demographical and tumor characteristics of the patients and treatment modalities are evaluated retrospectively. The association between MM and increased body surface area (BSA) or body mass index (BMI) were also evaluated, since MM frequently presents with skin involvement. 56% of the patients were male, 44% were female. Median age was 52 (range: 19-75 years). Hypertension (28%) was the most common comorbid disease. The smoking rate was 41.1% (median 20 pack-year) and family history for cancer was 15%. Most patients were overweight (median BMI was 26.3 kg/m², median BSA was 1.8 m²). Nodular MM (55.3%) and lower extremity localization (30%) were most common. Median "Clark's level" was 4 and "Brestlow" thickness was 4 mm. Median number of resected lymph nodes was 15, and most patients had at least one nodal involvement. Adjuvant IFN was given 48.8% of the patients, and 25% of them had high dose-IFN treatment. While the metastasis rate at presentation was 21%; 51.2% of the patients had relapse and 14.2% had local relapse with lung metastasis. Patients with male gender, fifth decade, smoking history, BMI > 25 kg/m² and hypertension seem to have higher risk.

Key Words: Malignant melanoma, interferon, high dose interferon.

GİRİŞ

Malign melanoma (MM) normal melanositlerde malign transformasyon sonucu gelişen ve en sık metastaz yapan malignitelerden biridir. Çoğunlukla deride yerleşirken tüm MM'lerin %0.2-1'i mukozal yüzeylerden köken alır. Ultraviyole (UV) ışınların, özellikle UV-B ışınlarının, MM etyolojisinde önemli olduğu düşünülmektedir. UV ışınlarına aralıklı maruziyetin daha önemli olduğu, yine MM tanısı alan hastaların tekrarlayan güneş ışını maruziyetinden kaçınmalarının ikinci primer MM riskini azaltabileceği yönünde veriler mevcuttur (1,2). Esas olarak deride yerleşmekle birlikte vücut yüzey alanı (VYA) ve beden kitle indeksi (BKİ) artmış olan hastalarda MM'nin artıp artmadığına dair veri bulunmamaktadır.

Erken evre MM'de primer tedavi cerrahidir, ancak evre 2B, 2C ve 3 MM'de nüks riski yüksek (%30-80) olabilecek hastalarda adjuvan interferon (IFN)-alfa (α) uygulanmasının nüks olasılığını azalttığı bildirilmiştir (3). Yüksek doz (YD) IFN (YD-IFN; 20 MU/m²/gün, haftada beş gün, dört hafta; 10 MU/m²/gün, haftada üç gün, 48 hafta) MM'de T-hücre sinyal iletim bozukluklarının giderilmesinde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (4).

Çalışmanın amacı; farklı merkezlerde takip edilen MM'li hastaların klinikopatolojik özelliklerinin yanı sıra uygulanan tedavi modalitelerinin değerlendirilmesidir.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Temmuz 1997 ve Ağustos 2008 tarihleri arasında büyük bir il merkezindeki iki ayrı üçüncü basamak sağlık kurumunun tıbbi onkoloji kliniklerinde takip edilen 90 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar demografik olarak yaş, boy, vücut ağırlığı, VYA, BKİ, komorbid olaylar, sigara ve aile kanser öyküleri açısından tümör özellikleri olarak da primer tümör yerleşim yeri, histopatolojik alt tip, "Clark" ve "Brestlow" derinlik düzeyleri ile eksize edilen lenf nodu sayısı, lenf nodu tutulumu ve cerrahi sınır pozitifliği açısından değerlendirilmiş ve hastaların tanı sırasındaki laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri kaydedilmiştir. Uygulanan tedaviler ve IFN alan hastalarda IFN tedavisine ilişkin doz yoğunluğu da değerlendirilmiştir. IFN alan hastalarda, ilk dört hafta 20 MU/m²/gün (haftada beş gün) ve sonraki 48 hafta 10 MU/m²/gün (haftada üç gün) IFN uygulaması YD-IFN olarak tanımlanmıştır.

BULGULAR

Hasta özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Hastaların %56'sı erkek, %44'ü kadın idi. Kadın/erkek oranı 1.25 olup median yaş 52 idi. Hastaların çoğu BKİ'ye göre kilolu olarak değerlendirilmiştir. Hastalarımızın median BKİ'si 26.3 kg/m² ve VYA'sı 1.8 m² olarak saptanmıştır. En sık görülen komorbid hastalık hipertansiyon (%28) olarak belirlenmiştir. Hastaların %41.1'inde sigara öyküsü bulunurken %14.7'sinin ailesinde kanser öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların çoğunda LDH düzeyi düşük (median LDH: 201 IU/L; normal: 240-480 IU/L) saptanmıştır. Tanı sırasında metastatik hastalık oranı %21 olarak saptanmıştır. Metastatik hastaların %52.9'una palyatif sitotoksik tedavi verilmiş olup en sık uygulanan tedavi temozolamid olmuştur. Relaps görülen hastalardaki nüks bölgeleri Tablo 1'de özetlenirken hastaların aldıkları tedaviler Tablo 2'de sunulmuştur. Hastaların %26'sında cerrahi sınır pozitifliği saptanmıştır (Tablo 3). Median "Clark" düzeyi 4 ve "Brestlow" tümör kalınlığı 4 mm olan hastalarımızda median diseke edilen lenf nodu sayısı 15 olup median tutulan lenf nodu sayısı 1 olarak saptandı. Hastaların %55.3'ünde nodüler tip MM tanısı mevcuttu. Hastalarımızın yaklaşık yarısına (%48.8) adjuvan IFN uygulanmış olup bunların %25'i YD-IFN almıştır. YD-IFN alan hastaların %54.5'i tedaviyi tolere etmiştir. Hastalarımızdan IFN kullananlar içinde YD-IFN dışında IFN alanlarda en sık kullanılan rejim %78.7

Tablo 1. Hastaların demografik ve tümör özellikleri.

• Erkek/kadın (n, %)	1.25 (50/40; %56/%44)
• Yaş (median, aralık)	52 (19-75)
• Boy (cm) (median, aralık)	168 (145-187)
• Ağırlık (kg) (median, aralık)	72 (44-100)
• VYA (m ²) (median, aralık)	1.8 (1.34-2.26)
• BKİ (kg/m ²) (median, aralık)	26.33 (17.63-33.66)
• Sigara (paket-yıl) (median, aralık)	20 (3.5-90)
• Komorbid hastalıklar (%)	
Hipertansiyon	28
Diabetes mellitus	9.2
Aterosklerotik kalp hastalığı	6.5
• LDH (IU/L) (median, aralık)	201 (113-2434)
• Metastaz (%)	21
• Nüks (%)	51.2
Akciğer nüksü (%)	31
Lokal + akciğer nüksü (%)	14.2
Lokal nüks (%)	7.1

VYA: Vücut yüzey alanı, BKİ: Beden kitle indeksi, LDH: Laktat dehidrogenaz.

Tablo 2. Uygulanan tedaviler.

• Adjuvan IFN uygulaması (%)	48.8
• Operasyon-IFN arası süre (gün) (median, aralık)	17 (3-48)
• Adjuvan IFN dozu (MU/gün; haftada 3 gün) (median, aralık)	10 (3-YD*)
• Adjuvan IFN uygulama şekilleri (%)	
10 MU/gün, haftada 3 gün	52.2
YD-IFN*	25
< 10 MU/gün [#] , haftada 3 gün	22.8
• Palyatif sitotoksik tedavi [§] (%)	52.9
• Temozolamid	23.5
• Sisplatin-dakarbazin	17.64
• Sisplatin-dakarbazin-IFN	11.76

*20 MU/m²/g, haftada 5 gün, 4 hafta; sonra 10 U/m²/g, haftada 3 gün, 48 hafta

[#]9 MU/gün, 6 MU/gün, 5 MU/gün, 3 MU/gün

[§]Tanı sırasında metastatik olan hastalarda sitotoksik tedavi uygulanma oranı.

IFN: İnterferon, YD: Yüksek doz.

Tablo 3. Tümör özellikleri.

• Cerrahi sınır pozitifliği (%)	26
• Yerleşim yerleri (%)	
Alt ekstremitte	30
Baş-boyun	27.7
Üst ekstremitte	12.2
Diğerleri*	30.1
• Histopatolojik tipler (%)	
Nodüler tip	55.3
Lentiginöz tip	25.5
Yüzeyel tip	19.2
• "Clark" seviyesi (median, aralık)	4 (1-5)
• "Brestlow" (mm) (median, aralık)	4 (1-45)
• Ekzize edilen lenf nodu sayısı (median, aralık)	15 (2-58)
• Tutulan lenf nodu sayısı (median, aralık)	1 (0-36)

*Sırt (%8.8), toraks-karın duvarı (%5.5), anorektal (%3.3), omuz (%2.2), vulva (%2.2), gluteal (%3.3), diğer (%4.8).

oranında haftada üç gün 10 MU/gün olmuştur. Bu gruptaki hastaların %42.3'ü tedaviyi 12 ay almıştır. IFN alan diğer hastaların tamamı tedaviyi 12 ay süreyle daha düşük dozda (< 10 MU/gün; IFN doz aralığı 3-9 MU/gün, haftada üç gün) almıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Bu çalışmada, MM en sık erkek cinsiyette ve beşinci dekada görülmüştür. Literatürde cinsiyet dağılımı eşit görünmekle birlikte son yıllarda erkekler lehine doğru bir artış izlenirken en sık beşinci dekada görülmektedir. Bizim çalışmamızda da literatüre paralel olarak, MM en sık erkek cinsiyette ve beşinci

dekada görülmüştür. Sigaranın MM gelişimindeki kesin rolü gösterilememiştir (5). Ancak, hastalarımızın %41'inde sigara öyküsünün bulunması sigarayla savaşın önemini bir kez daha gözler önüne sermektedir. Koroner arter olayları başta olmak üzere diğer hastalıklar için de önemli risk faktörleri olarak değerlendirilen artmış BKİ (> 25 kg/m²) ve yoğun sigara öyküsü hastalarımızda dikkat çekmektedir. Olguların yaklaşık 1/3'ünde hipertansiyon öyküsünün bulunması bu hastaların komorbid hastalıklar açısından daha detaylı ve dikkatli olarak irdelenmesini gerektirebilir. Hastaların %14.7'sinde MM dışı kanser öyküsü mevcuttu, ancak hiçbir olguda ailesel MM sendromu (familial atypical multiple mole and melanoma; FAMMM syndrome) öyküsü yoktu. Ailede kanser öyküsü olanlarda en sık meme kanseri (%44.4) öyküsü vardı.

Nodüler MM tüm MM'lerin %15-30'unu oluşturmaktadır. Ancak, bizim hastalarımızın yarısında nodüler MM saptanmıştır. Nodüler MM vertikal büyüme paterni gösterdiği için hastalarımızda tümör derinliğinin median 4 mm olmasının histopatolojik alt tiple de ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

"American Joint Committee on Cancer (AJCC)"e göre en önemli prognostik faktörler; tümör kalınlığı, ülserasyon olup olmaması ve lenf nodu tutulumudur (6). Metastatik hastalarda nonviseral metastazların visceral metastazı olanlara göre daha iyi seyrettiği gösterilmiştir (7). Olgularımızda median "Brestlow" tümör kalınlığı 4 mm ve "Clark" düzeyi 4 iken çoğu hastada median LDH düzeyinin düşük olması bizim hasta profilimizde LDH'nin prognostik öneminin tekrar gözden geçirilmesi gerekebileceğini düşündürmüştür. Lenf nodu metastazı, sağkalımın yanı sıra adjuvan tedavi kararını da etkilemektedir. Sentinel lenf nodu biyopsisi belirgin klinik yarar sağlamaktadır (8). Ancak, hastalarımız sentinel lenf nodu biyopsileri yönünden de değerlendirilmek istenildiğinde, olgularımızın bir kısmının 2000 yılından önce baş vurmuş olması, yine araştırmanın retrospektif olmasından dolayı sentinel lenf nodu tutulumu açısından sağlıklı sonuç verebilecek yeterli veriye ulaşılamamıştır.

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1684 çalışmasında, median 6.9 yıl takip sonunda adjuvan YD-IFN alan hastalarda, gözlem koluna göre, median toplam sağkalım (3.8 yıla karşılık 2.8 yıl) ve median hastalısız sağkalım (1.7 yıla karşılık bir yıl) sürelerinde uzama kaydedilmiştir (3). Bu çalışmada lenf nodu tutulumu olan hastaların (evre 3) belirgin yarar gördüğü saptanmıştır. Toplam sağkalım

avantajı ECOG 1684 çalışmasında gösterilebilmesine rağmen, gerek diğer çalışmalarda gerekse ECOG 1684 çalışmasının da dahil edildiği büyük çalışma verilerinin havuz yapılarak ortak değerlendirmesinde YD-IFN'nin hastaliksız sağkalım avantajı olduğu halde net olarak toplam sağkalım avantajı gösterilememiştir (9). Yunanistan'dan yapılan bir çalışmada (Hellenic Trial) ise, rezeke edilen yüksek riskli hastalara indüksiyon IFN- α 2b tedavisini (15 MU/m²/gün, haftada beş gün, dört hafta) takiben bir kola idame IFN tedavisi (standart 10 MU/gün, haftada üç gün, 48 hafta) uygulanırken diğer kol idame tedavisiz takip edilmiştir. Burada, median 5.2 yıl takip sonunda hastaliksız ve toplam sağkalımlar açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (10). Bu çalışma, araştırılan IFN şemasını birebir YD-IFN ile değil de gözlem koluyla karşılaştırdığı için bu uygulamanın YD-IFN tedavisinin yerini alıp alamayacağı tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda, hastaların %48.8'ine adjuvan IFN uygulanmış olup bunların %25'i tedaviyi YD-IFN olarak almıştır.

Adjuvan GM2-KLH/QS 21 aşısı çalışmasında aşının yararı gösterilememiştir (11).

Hastalarımızın tanı sırasında median "Clark" düzeyinin 4, "Brestlow" tümör kalınlığının 4 mm olması, birçoğunda lenf nodu tutulumunun olması ve %21 olguda tanı sırasında metastaz olması bizim hasta profilimizin batılı toplumlara göre doktora daha geç başvurduğunu, bunun da toplumumuzun MM hakkında daha fazla bilinçlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Metastatik hastaların yarısına palyatif sitotoksik tedavi uygulanmış olup en sık tercih edilen tedavi temozolamid olmuştur. Dakarbazin ve sisplatin metastatik MM'de etkinliği uzun süredir bilinen ajanlardır. Palyatif kemoterapi olarak temozolamidin daha fazla deneyime sahip olduğumuz sisplatin ve dakarbazin kombinasyonundan daha fazla tercih edilmesinin nedeni temozolamidin etkin bir ajan olmasının yanı sıra oral kullanım kolaylığı sağlamanın da olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, olguların cinsiyet ve yaş dağılımının literatüre paralel seyrettiği görülmüştür. En sık görülen histopatolojik alt tip nodüler MM olmuştur. Her ne kadar MM sigara ile doğrudan ilişkili bir malignite olmasa da hastalarımızda yoğun sigara öyküsünün olması, birçok hastada artmış BKİ ve 1/3 olguda hipertansiyon öyküsünün bulunması MM'de komorbid hastalıklar açısından dikkat çekicidir. Toplumun MM

hakkında bilinçlendirilmesinin erken tanıya ve bununla ilişkili olarak da tedaviye katkı sağlayabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Kricker A, Armstrong BK, Goumas C, et al. for the GEM Study Group. Ambient UV, personal sun exposure and risk of multiple primary melanomas. *Cancer Causes Control*. 2007;18:295-304.
2. Nelemans PJ, Groenendal H, Kiemeneij LA, Rampen FH, Ruiter DJ, Verbeek AL. Effect of intermittent exposure to sunlight on melanoma risk among indoor workers and sun-sensitive individuals. *Environ Health Perspect* 1993;101:252-5.
3. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, 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.
4. Critchley-Thorne RJ, Yan N, Nacu S, Weber J, Holmes SP, Lee PP. Down-regulation of the interferon signaling pathway in T lymphocytes from patients with metastatic melanoma. *PLoS Med*. 2007;4:176.
5. Merimsky O, Inbar M. Cigarette smoking and skin cancer. *Clin Dermatol* 1998;16:585-8.
6. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000;88:1484-91.
7. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. A Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.
8. Rousseau DL Jr, Ross MI, Johnson MM, et al. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2003;10:569-74.
9. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U; Eastern Cooperative Oncology Group. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1670-7.
10. Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D, et al. Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27:939-44.
11. 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;19:2370-80.