Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J (2020) 47 (2) : 394-403

www.diclemedj.org



Özgün Araştırma / Original Article

Diyarbakır Yöresindeki Malign Melanom Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi

İbrahim İbiloğlu[1], Ulaş Alabalık[1],Ayşe Nur Keleş[1],Gülay Aydoğdu[1],Mustafa Nacir[1], Hüseyin Büyükbayram[1]

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD. Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 10.03.2020; Revizyon: 03.05.2020; Kabul Tarihi: 04.05.2020

Öz

Amaç: Yüksek mortaliteye sahip bir kanser olan malign melanom (MM) insidansı her geçen gün dünyada giderek artmakta olup ülkemizde bu konu ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı Diyarbakır ve yöresindeki MM hastalarının epidemiyolojisini belirlemek, ülkemiz verileri ile kıyaslayarak farklılıkları ortaya koymaktır.

Yöntemler: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarında 2014-2019 yılları arasında tanı alan 121 MM hastasına ait klinik ve patolojik özellikler incelendi.

Bulgular: Kutanöz MM en sık görülen alt tip olup bunu sırası ile akral, mukozal ve uveal MM izlemektedir. Nodüler MM en sık görülen histomorfolojik tip (%96,7) olup tümörlerin en sık alt ekstremite yerleşimli olduğu (%42,1) görüldü. Tümör derinliğinin en sık Clark evre V seviyesinde (%31,2) olduğu izlendi. Breslow kalınlıkları 4 mm üzerinde (olguların %53'ü) ve olguların %70,5'inde (erkeklerin %31,4'ünde, kadınların %28,6'sında) ülserasyon mevcuttu. MM olguları en sık alt ekstremite yerleşimli olup alt ekstremite içerisinde de en sık akral MM görüldü. Akral MM olguları tüm hastaların %28,9'unu, mukozal MM ise %10,7'sini oluşturmakta idi. Mukozal melanom olgularında ise en sık %38,5 ile ağız içi yerleşimi izlendi. Ayrıca 108 MM olgusunda %16,6 oranında BRAF V600E mutasyonu saptadık.

Sonuçlar: Diyarbakır ve yöresindeki MM olgularında en sık nodüler tipin izlenmesi, en sık Clark evre V aşamasında tanı konması, Breslow kalınlıkları ortalamasının 4 mm'nin üzerinde olması nedeni ile hastaların tümörün ileri dönemi olan vertikal büyüme fazının ileri evrelerinde sağlık kuruluşlarına başvurdukları, bu nedenle erken tanı için toplumun bilinçlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. BRAF mutasyonu oranımızın Türkiye'nin batısında yapılan çalışmalara göre daha düşük izlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Malign Melanom, BRAF mutasyonu, Diyarbakır

DOI: 10.5798/dicletip.755755

Correspondence / Yazışma Adresi: *İbrahim İbiloğlu, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD. Diyarbakır, Türkiye e-mail: ibilogluibrahim@hotmail.com*

Retrospective Evaluation of MM Cases in Diyarbakir Region

Abstract

Objective: The incidence of malignant melanoma (MM) with high mortality is increasing day by day in the world and epidemiological studies on this subject are quite limited in our country. The aim of this study was to determine the epidemiology of MM patients admitted to our hospital in Diyarbakir and its region and to compare the data with our country and the world.

Method: The findings of 121 MM patients diagnosed at Dicle University Faculty of Medicine Pathology Laboratory between 2014-2019 were analyzed retrospectively.

Results: Cutaneous MM is the most common subtype followed by acral, mucosal and uveal MMs, respectively. The most common subtype of MM was nodular MM (96.7%) and the most common localization was lower extremity (42.9%). The most common tumor depth was Clark stage 5 (31.2%). Breslow thickness was greater than 4 mm (53% of cases) and 70.5% (31.4% of men, 28.6% of female) had ulceration. MM was the most common localization of the lower extremities and most of them were acral MM. Acral MM cases accounted for 28.9% of all patients, mucosal MM cases accounted for 10.7% of the cases. In mucosal melanoma cases, the most common was the intraoral location with 38.5%.In addition, we detected 16.6% BRAF V600E mutation in 108 MM cases.

Conclusions: The most common nodular type was observed in MM cases in Diyarbakir and its region, the most common diagnosis was Clark stage V, and the average thickness of Breslow was above 4 mm, therefore it was concluded that the society should be made conscious for early diagnosis. BRAF mutation was followed by a lower proportion of our study in western Turkey.

***Keywords*:** Malignant Melanoma, BRAF mutation, Diyarbakir.

GİRİŞ

Son 20 ila 30 yıldır malign melanom (MM) insidansında ve mortalitesinde diğer kanserlerle kıyaslandığında belirgin bir artış izlenmiş olup çalışmalar MM insidansının 100.000'de 5-50 arasında değiştiğini göstermektedir. ABD'de 25-30 yaş arası kadınlarda en sık görülen kanserin MM olduğu gözlenmiştir[1]. MM'ların bütün kanserler içindeki yüzdesi 1.5-2.5 arasında değişmektedir[2]. Yüzeyel yayılan MM (YY MM) en sık görülen MM alt tipi olup %60-70 oranında izlenmektedir. Nodüler MM (N MM) ikinci sıklıkta izlenmekte olup bütün MM olgularının %10-15'ini oluşturmaktadır. Akral lentijinöz melanom (AL MM) Kafkas ırkında %2 ve siyah ırkta %80 oranında izlenmektedir[2,3]. Bazı çalışmalarda Asya'lılarda AL MM en sık görülen tip olduğu (%50) belirtilmiştir[3]. AL MM, en sık ayak tabanları, avuç içleri ve tırnak bölgelerinde (subungual) yerleşen, kutanöz MM (K MM)'un nadir görülen bir alt tipidir[4]. Akral terimi, lezyonun ellerde ve ayaklarda bulunduğunu ifade eder. AL MM, tüm MM'ların %2-3'ünü oluşturmaktadır[5]. Nadir olmakla birlikte, Afrika, Çin, Kore, Singapur ve Latin Amerika kökenliler başta olmak üzere, koyu tenli topluluklarda görülmektedir[6]. AL MM insidansı güneş yanığı veya güneşe maruz kalma ile ilişkili değildir. Fakat AL MM hem bireysel hem de ailesel ekstrakutanöz kanser öyküsü insidansı ile ilişkilidir[7]. AL MM'nin patogenezi hala net değildir, ancak akral ciltteki gen değişikliklerinin ve/veya kronik travmanın rol oynayabileceği belirtilmiştir. AL MM'un tanısı çoğu zaman zordur ve kolaylıkla yanlış teşhise yol açar. Prognozun daha iyi olması için erken tanı bu hastalarda önemlidir[8]. Türkiye'nin Güney Doğu Anadolu Bölgesini kesitsel olarak yansıtan ve daha önceki çalışmalara göre yüksek sayıda hasta içeren bu çalışmada Türkiye geneli ve diğer bölgelerdeki verileri karşılaştırdık.

Çalışmamızda Güney Doğu Anadolu bölgesinin büyük kısmına hizmet veren Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Laboratuvarında tanı alan MM hastalarının demografik verileri incelenmiş olup bölgemize ait MM'lu hastaların epidemiyolojik verileri belirlenmiştir.

YÖNTEMLER

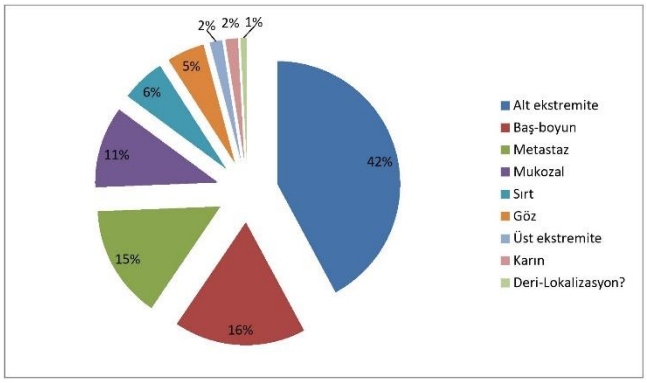
Ocak 2014 ila Mayıs 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan 121 hastaya ait primer lezyonlu 90 (%74), metastatik lezyonlu 18 (%15) ve mukozal lezyonlu 13 (%11) olgu olmak üzere tüm MM olguları dahil edildi. Hastalara ait yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, ülser varlığı, tümörün histopatolojik tipi, Breslow kalınlığı, Clark invazyon düzeyi, milimetre karedeki mitoz sayısı ve yıllara göre dağılımları değerlendirildi. Patoloji istem kayıtlarında lokalize ve/veya metastatik olarak belirtilenler dışında kalan olguların dosyalarına ulaşılarak primer veya metastatik olduklarına karar verildi.

Ayrıca olgulardan 108'ine ait BRAF V600E mutasyonları değerlendirildi. Rutin doku takibi işlemleri ile elde edilen hücre bloklarından 4-5 adet boyasız kesit elde edildi. Cobas DNA izolasyon kiti ile DNA izole edildikten sonra Cobas 4800 BRAF V600E kiti (Roche, Mannheim, Germany) ile spesmenlere ait DNA'lar hazırlandı. Tam otomatik Cobas Z 480 real time PCR cihazı (Roche Diagnostic Ltd.,Rotkreuz, Switzerland) ile analiz edildi.

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.06.2019 tarih ve 2019/178 karar numarası ile izin alınmıştır.

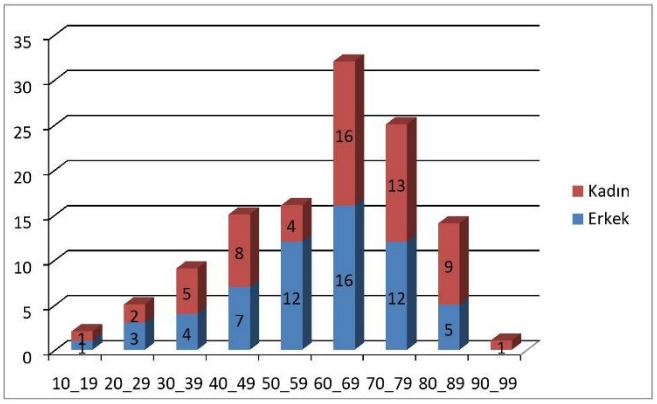
BULGULAR

Çalışmamızda Erkek/Kadın (E/K) oranı 1.02 olarak saptandı (E:61, K:60). MM ortalama görülme yaşı 60.8 olup kadınların yaş ortalaması 62.5 (14-91), erkeklerin yaş ortalaması 59.1 (17-91) idi. Lezyonların anatomik lokalizasyonları şekil 1, 2 ve tablo I ve II'de görülmektedir. Olgularımız en sık 51 (%42) olgu ile ekstremite yerleşimli olup 37 (%31) hasta (alt ekstremite 35 (%28,9) olgu, üst ekstremite 2 (%1,7)) akral yerleşim göstermekte idi. Mukozal MM'lu 13 (%10,7) hastanın beşi (%4,1) ağız içi mukozası, dördü (%3,3) rektal-anorektal, ikisi (%1,7) nazal mukoza, biri (%0,8) servikovajinal ve biri (%0,8) periampuller bölge yerleşimli idi.



Şekil 1: Hastaların tümör lokalizasyonlarının dağılımı

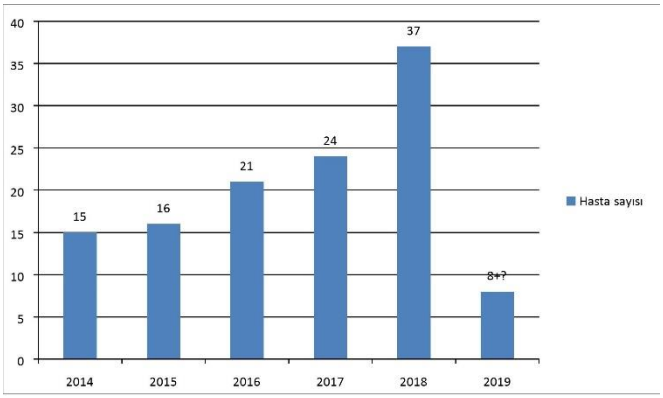
Metastatik MM'lu 17 (%14) hastanın 10 (%8,3)'unda lenf nodu, ikisinde (%1,7) karaciğer, üçünde (%2,5) beyin, birinde akciğer (%0,8) ve birinde (%0,8) mide metastazı mevcuttu. Metastatik olgulardan lenf nodu metastazı gösteren olguların primer tümör yerleşim yerleri, birer (%0,8) olgu kulak önü, ayak tabanı, sol ayak, popliteal bölge ve sırt olup altı (%5) olgunun primer tümör odağı bilinmiyordu.



Şekil 2: Yaşlara göre erkek ve kadın hastaların yaşlarının dağılımı

Karaciğer, akciğer ve mide metastazları gösteren olguların primer odakları bilinmiyordu. Hastaların yaş aralıklarına ve cinsiyete göre dağılımları şekil 2'de verilmiştir. Buna göre MM'un kadınlarda ve erkeklerde en sık altıncı dekatta pik yaptığı ve bunu yedinci

dekatın izlediği görülmüştür. 2014 yılından 2019 yılına kadar olan sürede MM hasta sayılarında sürekli artış mevcuttur (Şekil 3).



Şekil 3: Yıllara göre olguların dağılımı

Tablo I: Hastaların tümörlerinin lokalizasyonlara göre dağılımı

Lokalizasyon	**Sayı**	**(%)**	**Lokalizasyon**	**Sayı**	**(%)**
Alt ekstremite	51	42,14	Sırt	7	5,78
Baş-boyun	21	17,35	Göz	6	4,95
Metastaz	18	14,87	Üst ekstremite	2	1,65
Mukozal	13	10,74	Diğer[a]	3	2,47
Toplam	**121**	**100**			

a: Deri yerleşimli ancak anatomik lokalizasyonu bilinmeyen hasta

Tablo II: Tümörlerin Erkek/Kadın ve lateralizasyonlarına göre dağılımları

Lokalizasyon	**Cinsiyet/ sağ-sol**						**Toplam**
	Erkek			**Kadın**			
	Sağ	**Sol**	**Bilinmeye**	**Sağ**	**Sol**	**Bilinmeye**	
Alt Ekstremite							
Kalça	-	-	-	1	1	-	2
Uyluk	1	-	-	-	2	-	3
Bacak	3	3	-	2	2	-	10
Topuk[a]	2	6	-	5	7	-	20
Ayak tabanı[a]	3	1	-	2	5	-	11
Parmak[a]	1	1	-	2	1	-	5
Baş-boyun	3	5	-	1	6	5	21
Sırt	-	1	2	-	3	1	7
Üst Ekstremite							
Kol	1	-	-	-	-	-	1
El	-	-	-	1	-	-	1
Parmak[a]	-	-	-	1	-	-	1
Metastaz							
Lenf nodu	2	1	5	-	-	2	10
Karaciğer	-	-	1	-	-	1	2
Beyin	-	-	1	-	-	2	3
Akciğer	-	-	1	-	-	-	1
Mide	-	-	1	-	-	-	1
Mukozal							
Ağız içi	-	-	3	-	-	2	5
Anorektal	-	-	2	-	-	2	4
Burun	-	-	2	-	-	-	2
Servikovajinal	-	-	-	-	-	1	1
Periampuller	-	-	1	-	-	-	1
Göz	3	1	1	-	1	-	6
Karın	-	1	-	-	1	-	2
LB Deri	-	-	1	-	-	-	1
Toplam	20	17	24	15	23	22	121

a: Akral bölge yerleşimli hastalar LB: Lokalizasyonu bilinmeyen

Çalışmamızda ülser verileri mevcut olan 35'i erkek, 49'u kadın 84 MM hastasının 25 (%30)'inde (E:11, K:14) ülser mevcuttu. Erkeklerin %31,4'ünde, kadınların %28,6'sında ülser izlenmiştir. Olgularımızdan K MM'lu olanların 40 tanesinde milimetre karedeki mitoz oranları bilinmekte olup 18 (%45) vakada 6/mm2 ve üzerinde mitoz saptanmıştır. A MM'lu 35 olgudan 33 (%94)'ünde mitoz sayısı bilinmekte olup 13 (%39,4) tanesinde 6/mm2 ve üzerinde mitoz mevcuttur. M MM olgularından 10 tanesinde mitoz sayısı bilinmekte olup 3 (%33,3)tanesinde 6/mm2 ve üzerinde mitoz saptanmıştır.

Breslow kalınlığı yedi (%8,43) olguda 1 mm'nin altında, 13 (%12,04) olguda 1.01-2 mm, 19 (%22,9) olguda 2.01-4 mm ve 44 (%53,01) olguda 4 mm üzerinde izlenmiştir.

2011 yılında sırtta Spitz tümör tanısı alan bir olguda 2014 yılında aksiller lenf nodu metastazı saptanmıştır. Sağ alt göz kapağı yerleşimli, sol uyluk mediali yerleşimli ve sağ el yerleşimli dört hasta YY MM idi. Metastatik olgular hariç geriye kalan 94 olgu N MM idi.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 MM klasifikasyonuna göre olgularımızın dağılımı tablo III'de verilmiştir[9]. Bu tabloya primer lokalizasyonları bilinmeyen metastatik olan 18 olgu ve bir adet deri-lokalizasyonu bilinmeyen olgu dahil edilmemiştir. Bu nedenle giriş bulguları ve tablo III'deki veriler faklılıklar göstermektedir.

Tablo III: Dünya Sağlık Örgütü 2017 Melanom sınıflamasına göre olguların dağılımları[16].

Melanom Klasifikasyonu	**Olgu sayısı**	**%**
Güneş maruziyet olan deriden kaynaklanan melanomlar	**46**	**45,1**
Yolak I: Düşük güneş maruziyetli melanom/Yüzeyel yayılan melanom	23	22,5
Yolak II: Yüksek güneş maruziyetli melanom/LentigoMM	23	22,5
Yolak III: Desmoplastik melanom	-	-
Güneşe karşı korumalı olan veya UV radyasyon maruziyeti ile bilinen ilişkili etyolojisi olmayan melanomlar	**56**	**54,9**
Yolak IV: Malign Spitz tümör (Spitz melanom)	1	0,9
Yolak V : Akral MM	35	34,3
Yolak VI: Mukozal MM	13	12,7
Yolak VII: Konjenital nevüsden kaynaklanan melanom	-	-
Yolak VIII: Blue nevüsden kaynaklanan melanom	1	0,9
Yolak IX: Uveal MM	6	5,9
Toplam	**102**	**100**

MM olgularından 108'inde bakılan BRAF V600E mutasyonu 18 (%16,7) hastada pozitif izlendi (Tablo IV). BRAF mutasyonu gösteren bu 18 hastadan dokuzu erkek, dokuzu kadın hastadan oluşmakta idi.

Tablo IV: MM olgularının BRAF V600E mutasyonları sonuçları

	BRAF V600E (-)	%	BRAF V600E (+)	%	Toplam
Erkek	43	82.7	9	17.3	52
Kadın	47	83.9	9	16.1	56
Erkeklerin yaş ortalamaları	60.9		51		55.9
Kadınların yaş ortalamaları	65.1		48.2		56.7
Lokalizasyon					
Akral	33	97.1	1	2.9	34
Mukozal	13	100	0	0	13
Metastatik lenf nodu	17	89.5	2	10.5	19
Gövde	7	70	3	30	10
Baş-boyun	9	64.3	5	35.7	14
Ekstremite	29	80.6	7	19.4	36

TARTIŞMA

MM Diyarbakır ve yöresinde yapılan bir çalışmada deri kanserleri içersinde üçüncü sıklıkta yer almıştır[10]. Yıllara göre MM olgularının sayısının kademeli artışı dikkat çekicidir. 2014 yılından 2019 yılına kadar olan sürede MM hasta sayılarında sürekli bir artış mevcuttur (Şekil 3). MM sayısındaki bu artışa güneş maruziyetinin artması ve ozon tabakasında meydana gelen hasar neden olabilir.

Şahin ve arkadaşları (ark.) E/K oranı 1.19 olup yaş ortalamalarını 63, Külahçı ve ark. E/K oranını 1.32 ve yaş ortalamalarını 45, Şimşek ve ark. ları oranı 0.83 ve yaş ortalamalarını 59.5, Abalı ve ark. oranı 1.28 ve yaş ortalamalarını 56.4, Sula ve ark. oranı 1.29 ve yaş ortalamalarını 62, Devrim ve Karahan Isparta yöresindeki çalışmalarında oranı 0,98 ve yaş ortalamalarını 62.3, Tas ve ark. oranı 1.1 ve yaş ortalamalarını 50, Aydın ve ark. oranı 1.1 ve yaş ortalamalarını 52, Büyükpınarbaşılı ve ark. ları oranı 1.2 ve yaş ortalamalarını 51.6 bulmuşlardır. Türkmen ve ark., Aktürk ve ark.'nın yaş ortalamalarını bildirmedikleri çalışmalarında E/K oranını sırası ile 0.86 ve 1.16 bulmuşlardır[11-21].

Wu ve ark. MM hastalarında siyah ırkta yaş ortalamasını 63, beyaz ırkta 59 olarak

bildirmişlerdir[22]. Bizim çalışmamızda E/K oranı 1.02 olarak saptanmış olup Türkiye'de yapılan diğer çalışmalara göre kadınların oranı biraz daha yüksek olsa da benzer gözükmektedir. Olguların epidemiyolojik bakımdan cinsiyet farkı oluşturmadığı izlenmiştir. MM ortalama görülme yaşı bizim çalışmamızda 60.8 olup literatür ile benzerdir.

MM'un en sık yerleşim yeri farklı çalışmalarda değişiklik göstermekte olup, Şahin ve ark. larının çalışmasında alt ekstremite iken (%36,7) bunu sırasıyla baş-boyun bölgesi (%32,6), üst ekstremite (%17,3) ve gövde (%13,04) izlemiştir[11]. Külahçı ve ark. en sık yüz bölgesinde (%20,4) izlemişler ve bunu sırasıyla; sırt (%14,4), ayak (%13,2) yerleşimi izlemiştir[12]. Türkmen ve ark. nın çalışmasında en sık alt ekstremitede (%35,8)[20], Şimşek ve ark. ise her iki cinsiyet için en sık baş-boyun bölgesini (%33,3) ve ikinci sıklıkta da alt ekstremite (%32,1) olduğunu saptamışlardır. Yerleşim yerlerinin cinsiyete göre dağılımlarına bakıldığında erkeklerde baş boyun bölgesinde daha fazla (erkelerin %31,5'i), kadınlarda ise alt ekstremitede daha fazla (kadınların %39,1'i) yerleştiğini görmüşlerdir[13]. Aktürk ve ark. en sık baş boyun bölgesi (%37,04)[21], Sula ve ark. ları en sık alt ekstremitede izlemişlerdir (%29,4)[15]. Büyükpınarbaşılı ve ark. ları MM'u erkeklerde daha çok gövde lokalizasyonlu (%40,3), kadınlarda ise daha çok ekstremite lokalizasyonlu (%39,02)[19]. Aydın ve ark. ları en sık ekstremite bölgesinde MM görürlerken daha az sıklıkta baş boyun ve gövdede gözlemlemişlerdir[18]. Türkiye genelini içeren Tas ve ark. larının çalışmasında en sık ekstremite (%43,4), gövde (%31,6) ve 3. sıklıkta baş-boyunda (%21,5) izlemişlerdir[17]. Türkiye genelini içeren Abalı ve ark. larının çalışmasında en sık alt ekstremite (%30,5)[14], Isparta yöresini içeren Devrim ve Karahan'ın çalışmasında her iki cinsiyet için de baş-boyun bölgesi en sık görülen yerleşim yeri olup kadınlardaki vakaların %20,4'ü üst ekstremitede, erkeklerdeki lezyonların ise %22,9'unu gövdede izlemişlerdir[16]. Bizim çalışmamızda en sık alt ekstremite yerleşimi izlenmiş olup erkeklerde (%17,35) ve kadınlarda (%24,79) ayrı ayrı en sık alt ekstremite yerleşimi izlenmiştir. Tümörlerin lokalizasyonlarındaki bu farklılıkların nedenleri ekvator bölgesine yakınlık, doğu bölgelerinde baş örtüsünün daha sık kullanılması nedeni ile yüz bölgesinin güneş maruziyetinin daha az olması, sosyokültürel durum, ten rengi, açık arazide çıplak ayakla çalışma sonucu hem travma hem de ultraviyole maruziyeti gibi nedenler sebep olmuş olabilir.

Histopatolojik tiplendirme açısından dünyada YYMM tipi en fazla görülürken ülkemizde N MM daha sık görülmektedir[11,12,22]. Türkiye'deki değişik çalışmalarda Şahin ve ark. (%60,8)[9], Külahçı ve ark. (%35,4)[12], Şimşek ve ark. (%48,4)[13], Sula ve ark. en sık N MM izlemiş (%35,8)[15] olup Isparta yöresi çalışmasında[16] yüzdelik oran belirtilmemiştir. Abalı ve ark. (%30,9)[14], Büyükpınarbaşılı ve ark. (%47,3)18 ile Tas ve ark. nın (%52,2) çalışmalarında[17] en sık YY MM izlenmiş olup bizim çalışmamızda N MM en sık görülen tiptir. Bu bulguya göre olgularımızın hastaneye hastalığın ileri dönemi olan vertikal büyüme fazında başvurdukları sonucuna varılmıştır.

Clark evreleme sistemi hastalığın ilerleme seviyesini göstermekte olup Şahin ve ark. tanı anında olgulardaki tümör kalınlığı ortalamasını 4.17 mm bulmuşlar ve olguların çoğunluğunu Clark evre IV[11], Külahçı ve ark. olguların %40'ını evre IV[12], Şimşek ve ark. 4.86 mm ortalama tümör derinliği ve Clark evre IV[13], Tas ve ark. %44,3 ile Clark evre IV[16], Sula ve ark. ları %26,9'unu Clark evre IV[15], Ünal %36,2 ile en sık evre IV ve ortalama tümör kalınlığını 5.5 mm[24], Büyükpınarbaşılı ve ark. %81.7'sini evre IV - V ve çoğunlukla 4 mm üzerinde tümör derinliği[19], Devrim ve Karahan %39,5'ini evre IV olarak[16] saptamışlardır. Bizim çalışmamızdaki kütanöz MM vakalarında tümör kalınlığı 74 olguda

bilinmekte olup ortalama tümör kalınlığı 7.2 mm idi. Hastalığın en önemli prognostik göstergesi olan tümör kalınlığı seviyesi şimdiye kadar ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre en yüksek değerdir. Bunun nedeninin Diyarbakır merkeze uzak ilçe ve köylerdeki hastaların ulaşım problemlerinin de katkısı ile hastaların tümörün ancak kitle oluşturma aşamasında hastaneye geç başvurmaları olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışmada 80 olgunun Clark evre bilgileri mevcut olup en sık evre V (%31,2), ikinci sıklıkta evre III (%27,5), üçüncü sıklıkta ise evre IV (%26,3) olarak izlendi. Buna göre olguların yaklaşık 1/3'üne son evrede tanı konulduğu anlaşılmaktadır.

Breslow kalınlığı sağ kalımın en önemli belirleyicisi olup[25–27], Tas ve ark. en sık 2.01-4 mm arasında izlemiş (%28,3)[17], Abalı ve ark. en sık 1-2 mm arasında (%43,5)[14], Aydın ve ark. en sık >4 mm üzeri kalınlıkta (%47,7)[18], Büyükpınarbaşılı ve ark. en sık 2.01-4 mm ve 4 mm üzerinde eşit olarak (%28)[19], Külahcı ve ark. en sık 4 mm üzeri kalınlıkta (%46,5)[12] izlemişlerdir. Bizim çalışmamızda Breslow kalınlığı en sık 4 mm üzeri (%53,01) olup Aydın ve ark.[18], Büyükpınarbaşılı ve ark.[19] ile Ünal ve ark.'nın[24] sonuçlarına benzer olsa da onların değerlerinden hasta oranı olarak daha yüksektir. Bu sonuç hastaların sağ kalımlarının daha kötü olabileceği ihtimalini düşündürebilir.

Büyükpınarbaşılı ve ark. ülserasyon ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki gözlemlemişlerdir[19]. Balch ve ark. tümör kalınlığı ile ülserasyonun doğru orantılı olarak arttığını ve ülserasyonun en önemli ikinci prognostik gösterge olduğunu saptamışlardır[27]. MM olgularında ülserasyon kadınlarda daha az görülmektedir[19]. Ünal ve ark. ülser varlığını olguların %50'sinde[24], Tas ve ark. %47,6'sında[17], Abalı ve ark. %51,7'sinde[14], Büyükpınarbaşılı ve ark. %53,8'inde[19], Sula ve ark. %21'inde[15], Devrim ve Karahan %54,5'inde[16] izlemişlerdir. Bizim çalışmamızda olguların %70,5'inde ülser mevcut olup sonuçlarımız Türkiye ortalamasının oldukça üzerindedir. Ülserasyon değerlerinin bu kadar yüksek olması Breslow kalınlığı sonuçlarını hem desteklemekte hem de hasta sağ kalımlarının daha kötü olabileceği ihtimalini düşündürebilir.

Literatürde mitotik aktivite, melanom progresyonunda bağımsız prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Prognoza etkili olan mitoz sayısı sınırı için milimetre karede 6 ve üzeri mitoz bulunan tümörlerde sürvinin daha düşük olduğu bildirilmiştir[28]. Büyükpınarbaşılı ve ark. olguların %55,3'ünde milimetre karede 6'dan daha az mitoz izlemişlerdir[19]. Biz çalışmamızda 39 olguda (%46,9) düşük mitotik aktivite izledik. Büyükpınarbaşılı ve ark. larının çalışması ile bizim sonuçlarımız birbirine yakındır.

Büyükpınarbaşılı tümör kalınlığı ile ülserasyon ve ülserasyon ile sürvi arasında anlamlı ilişki görmüşlerdir. Ayrıca cinsiyet ile ülserasyon arasında ilişki izlememelerine karşın kadınların erkeklerden daha az ülsere tümöre sahip olduğunu izlemişlerdir[19]. Balch ve ark. tümör kalınlığı ile ülser oranını korele saptamışlardır[26]. Devrim ve Karahan hastaların yarısında ülser izlemişlerdir[16]. Bizim çalışmamızda erkek ve kadın hastalardaki ülser değerleri birbirine yakındı. Hastalarımızın yaklaşık 1/3'ünde ülser mevcuttu. Sonuçlarımız Devrim ve Karahan'ın sonuçlarına göre daha düşüktü.

M MM'lar ile ilgili literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Torres-Cabala ve ark çalışmasında hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturmakta (54 olgu,%76) olup M MM olguları içerisinde primer yerleşim yerini en sık anorektal (%40,8) ve ikinci sıklıkta vulva/ vajina/ serviks bölgesi (%21,1) takip etmiştir[28]. Ünal ve ark. en sık anorektal (%50) ve ikinci en sık nazal (%20) bölgede izlemişlerdir[24]. Bizim çalışmamızda en sık ağız içi yerleşimi izlenmiştir. Yaman ve ark. İzmir bölgesinde yaptıkları çalışmada MM

vakalarında BRAF V600E pozitifliğini %22,6[30], Akman ve ark. İzmir bölgesinde yaptıkları çalışmada MM vakalarında BRAF V600E pozitifliğini %30 ve Yaman ve ark. 2016 yılı İzmir bölgesi çalışmasında %62,5 oranında izlemişlerdir[30,31]. Bizim çalışmamızda bu oran %16,6 olup Akman ve ark. ile Yaman ve ark.'nın 2015 ve 2016 sonuçlarına göre daha düşüktü. Bu oranın Türkiye'nin batısından daha düşük olmasının nedenleri ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

MM epidemiyolojisine katkı sağlamayı amaçlayan Diyarbakır ve çevre illere hizmet veren hastanemiz Patoloji laboratuarına ait bu çalışmadaki verilerde tanıdaki gecikmeler dikkat çekicidir. Bu nedenle toplumu bilinçlendirecek medya, yazılı ve görsel basın yanı sıra günümüz şartları ile sosyal medya kanalları etkin şekilde kullanılarak yapılacak çalışmaların hastalığın erken evrede yakalanması için faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmadaki veriler Diyarbakır ve çevresinde K MM vakaları en sık akral bölge yerleşimli olup bunu baş-boyun bölgesinin izlediği, olguların büyük çoğunluğunu N MM histomorfolojik tipinin oluşturduğu, tümör kalınlığının Türkiye değerlerinin üzerinde olduğu ve olguların yaklaşık 1/3'ünde ülserin eşlik ettiği sonucuna varılmıştır.

Bilgilendirme: Bu çalışma, 3-8 Kasım 2019 tarihinde Diyarbakır'da yapılan 3. Uluslararası Sağlık Bilim Konferansında sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Etik Kurul Kararı: Bu çalışmanın yapılabilmesi için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.06.2019 tarih ve 2019/178 karar numarası ile izin alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Vandaele MM, Richert B, Van der Endt JD, et al. Melanoma screening: results of the first one-day campaign in Belgium ('melanomaMonday'). J Eur Acad Dermatol Venereol 2000;14: 470-2.

2. Ocaña-Riola R, Martinez-Garcia C, Serrano S, et al. Population-based study of cutaneous malignant melanoma in the Granada province (Spain), 1985-1992. Eur J Epidemiol 2001; 17: 169-74.

3. LeBoit P, Burg G, Weedon D, Sarasin A. WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Skin Tumours. Lyon: IARCPress; 2006.

4. Chan KT, Li K, Liu SL, et al. Cucurbitacin B inhibits STAT3 andthe Raf/MEK/ERK pathway in leukemia cell line K562. Cancer Lett 2010; 289: 46-52.

5. Elder D, Yun S. Superficial Melanocytic Pathology. Vol 7. New York: Demos Medical Publishing; 2015.

6. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. Arch Dermatol 2009; 145: 427-34. doi:10.1001/archdermatol. 2008.609

7. Bae SH, Seon HJ, Choi YD, et al. Other primary systemic cancers in patients with melanoma: Analysis of balance darcal and non acral melanomas. J Am Acad Dermatol 2016; 74: 333-40. doi:10.1016/j.jaad.2015.09.047

8. Desai A, Ugorji R, Khachemoune A. Acral Melanoma foot lesions. Part 1: epidemiology, aetiology, and molecular pathology. Clin Exp Dermatol 2017; 42: 845-848. doi:10.1111/ced.13243

9. Elder D, Massi D, Scolyer R, Willemze R. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Skin Tumours. In: 1th ed. Lyon: IARC; 2018: 68.

10. Özalp B, Calavul A, Taşkan S, Yıldırım M. The Demographics of Patients with Skin Cancer who Underwent Surgery İn Diyabakır City and Performed Surgical Techniques. Dicle Medical Journal 2018; 45: 147-55.

11. Şahin İ, Aykan A, Alhan D, Zor F, Öztürk S. Malign Melanom olgularının retrospektif değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Derg 2011; 53: 177-81.

12. Külahci Y, Zor F, Öztürk S, et al. Yetmiş Dokuz Malign Melanom Olgusunun Retrospektif Analizi. Türk Plast Rekonstrüktif Ve Estet Cerrahi Derg 2008; 16: 15-9.

13. Şimşek T, Sönmez A, Demir A, et al. Kutanöz Malign Melanomlu 84 Hastaya Ait Klinik Deneyimlerimiz. Türk Plast Rekonstrüktif Ve Estet Cerrahi Derg 2012; 19: 113-6.

14. Abali H, Celik I, Karaca B, et al. Cutaneous melanoma in Turkey: analysis of 1157 patients in the Melanoma Turkish Study. J Balk Union Oncol 2015; 20: 1137-41.

15. Sula B, Uçmak F, Kaplan MA, et al. Epidemiological and clinical characteristics of malignant melanoma in Southeast Anatolia in Turkey. Pan Afr Med J 2016; 24: 22. doi:10.11604/pamj.2016.24.22.9254

16. Devrim T, Karahan N. Retrospective evaluation of cutaneous malignant melanoma cases diagnosed in Süleyman Demirel UniversityFaculty of Medicine Department of Pathology. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2015; 22: 8-13.

17. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases. Jpn J Clin Oncol 2006; 36: 794-799. doi:10.1093/jjco/hyl114

18. Aydın HÖ, Ünal OÜ, Somalı I, Öztop İ, Yılmaz AU. Malign melanom'lu hastaların klinikopatolojik incelenmesi. Acta Oncol Turc 2015; 48(2):67-72. doi:10.5505/aot.2015.63634

19. Büyükpınarbaşılı N, Demirkesen C, Oğuz O, Kaner G. Kutanöz Malin Melanomlarda Prognostik Faktörler. Türk derm 2002; 36: 115-24.

20. Türkmen A, Berberoğlu Ö, Bekerecioğlu M, Mutaf M. Deri Kanserleri: 10 Yıllık Değerlendirme. Gaziantep Tıp Derg 2010; 16: 11-5.

21. Aktürk A, Yildiz KD, Bİ-Len N, ve ark. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesine 1996-2003 Yılları Arasında Başvuran Deri Kanseri Olguları. Türkiye Klinik Dermatoloji Derg 2006; 16: 44-9.

22. Wu X-C, Eide MJ, King J, et al. Racial and ethnic variations in incidence and survival of cutaneous melanoma in the United States, 1999-2006. J Am Acad Dermatol 2011; 65 (5)supp 1: 26-37.

23. Bilkay U, Erdem Ö, Özek C, et al. Nodüler melanomda dokuz yıllık uygulama ve sonuçlarımız. Türk Plast Cerrahi Derg 2000; 8: 149-52.

24. Ünal TD. Kutanöz ve mukozal malign melanom olgularının histopatolojik analizi. Bozok Tıp Derg 2018; 8: 31-7.

25. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg 1970; 172: 902-8.

26. Kelly JW, Sagebiel RW, Clyman S, Blois MS. Thinlevel IV malignant melanoma. A subset in which level is the major prognostic indicator. Ann Surg 1985; 202: 98-103.

27. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, et al. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. Cancer 1980; 45: 3012-7.

28. Torres-Cabala CA, Wang W-L, Trent J, et al. Correlation between KIT expressionand KIT mutation in melanoma: a study of 173 cases with emphasis on the acral-lentiginous/mucosal type. Mod Pathol 2009; 22: 1446-56.

29. Yaman B, Akalin T, Kandiloğlu G. Clinicoathological Caharacteristics and Mutation Profiling in Primary Cutaneous Melanoma: The American Journal of Dermatopahtology 2015; 37; 389-97.

30. Akman T, Oztop I, BAskin Y, et al. The role of BRAF mutation in patients with high-risk malignant melanoma treated with high-dose adjuvant interferon therapy. Med Oncol 2015; 32: 440.

31. Yaman B, Kandiloğlu G, Akalin T. BRAF-V600 Mutation Heterogeneity in Primary and Metastatic Melanoma: A Study With Pyrosequencing and Immunohistochemistry. Am J Dermatopahtol 2016; 38: 113-20.