

Bölüm 29

MALİGN MELANOMDA PROGNOSTİK VE PREDİKTİF BELİRTEÇLER

Esra ZEYNELGİL

GİRİŞ

AJCC sekizinci baskı melanom evreleme sistemi, yedinci baskıdaki önemli değişikliklerle birlikte burada sunulmaktadır. Malign melanom için diğer önemli prognostik faktörler de mevcuttur. Yeni tanı konmuş bir hastanın evrelemesine klinik yaklaşım ayrı ayrı gözden geçirilecektir.

SEKİZİNCİ BASKI AJCC TNM SINIFLAMASI

AJCC sekizinci baskısında; tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmıştır. Prognostik faktörlerin belirlenmesindeki amaç, metastaz riski yüksek grubu saptamak ve gerekli tedaviye erken başlamaktır. TNM evrelemesinden gelen bilgiler, hastaları AJCC prognostik evre gruplarında sınıflandırmak için birleştirilir.

Primer Tümör (T): Sekizinci baskı AJCC evreleme sistemi, yedinci baskı AJCC evreleme sisteminde kullanılan aynı parametreleri kullanır, ancak mitotik hız T1 tümörleri için evreleme kriteri olarak çıkarılmıştır[1,3]. Bununla birlikte, mitotik oran, T1 ila T4 primer kutanöz melanoması olan tüm hastalar için kaydedilmesi gereken önemli bir prognostik faktör olmaya devam etmektedir.

Mm cinsinden ölçülen tümör kalınlığı (Breslow kalınlığı) riskle ilişkili sürekli bir değişkendir. Evreleme sistemleri, öncelikle kolaylık olması için tümör kalınlığı tamsayı seviyelerini alt bölümlere ayırır.

Sekizinci baskı AJCC evreleme sistemi; T evresini şu şekilde tanımlamaktadır [1]:

- Tümör kalınlığı, en yakın 0.01 mm'ye kadar ölçüldüğünde bile (yedinci baskıda yapıldığı gibi) 0.01 mm yerine en yakın 0.1 mm'ye kaydedilir. Örneğin,

lojik faktörler arasında, tümörde lenfosit infiltrasyonu varlığı ve primer tümörde histolojik gerileme kanıtı vardır [20-23].

Desmoplastik melanoma- Desmoplastik melanom, vakaların yüzde 5'inden azını içeren nadir bir değişkendir. Her ne kadar desmoplastik melanomlar lokal olarak agresif olsa da prognoz diğer ileri lezyonlardan daha iyi görünmektedir. Desmoplastik melanomalı hastalarda prognostik farklılıklar olsa da, aynı olgular da aynı AJCC evreleme sistemi kullanılmaktadır [3]. Desmoplastik melanomların ve desmoplastik nörotropik melanomların klinik özellikleri ayrı ayrı tartışılmıştır.

Mutasyon Durumu: Mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunda karakteristik mutasyonların varlığı, kötü prognoz özellikleri ile ilişkilidir. 2000 yılında tanı konulan, ortalama 7.6 yıl takip edilen 912 melanomalı hastaların, BRAF ve NRAS mutasyonları sırasıyla olguların% 30 ve% 13'ünde tespit edildi ve% 57'si vahşi tipti [24]. Yabani tip melanomlarla karşılaştırıldığında, BRAF ve NRAS mutasyonları olanların daha ileri evre hastalığa sahip olduğu düşünülmektedir.

Dolaşımdaki melanom hücreleri: Çeşitli çalışmalar ve literatürün sistematik bir incelemesi, tirozinaz ve ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanılarak periferik kanda melanom hücrelerinin saptanmasının, nüks riski olan hastaları tanımlayabileceğini göstermiştir [25-27].

Serum S-100 protein: S-100 proteini, biyolojik fonksiyonu bilinmeyen bir dimerik proteindir; Kutanöz melanomalı hastalarda serum seviyeleri klinik evre ile koreledir [29]. S-100 seviyesi, rezeke kutanöz melanomalı hastalarda sonuç için anlamlı bir prognostik faktör olabilir [30,31].

KAYNAKLAR

1. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the Skin. In: AJCC Cancer Staging Manual: Eighth Edition, Amin MB (Ed), American Joint Committee on Cancer, Chicago 2017. p.563.
2. Elmore JG, Elder DE, Barnhill RL, et al. Concordance and Reproducibility of Melanoma Staging According to the 7th vs 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. JAMA Netw Open 2018; 1.
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009; 27:6199.
4. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017; 67:472.
5. Green AC, Baade P, Coory M, et al. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. J Clin Oncol 2012; 30:1462.
6. Maurichi A, Miceli R, Camerini T, et al. Prediction of survival in patients with thin melanoma: results from a multi-institution study. J Clin Oncol 2014; 32:2479.
7. Lo SN, Scolyer RA, Thompson JF. Long-Term Survival of Patients with Thin (T1) Cutaneous Melanomas: A Breslow Thickness Cut Point of 0.8 mm Separates Higher-Risk and Lower-Risk Tumors. Ann Surg Oncol 2018; 25:894.
8. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. Ann Surg Oncol 2013; 20:3961.

9. Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE, et al. Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: an inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:1075.
10. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol* 2011; 29:2199.
11. Joosse A, Collette S, Suci S, et al. Superior outcome of women with stage I/II cutaneous melanoma: pooled analysis of four European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trials. *J Clin Oncol* 2012; 30:2240.
12. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, et al. Gender-related differences in outcome for melanoma patients. *Ann Surg* 2006; 243:693.
13. Joosse A, Collette S, Suci S, et al. Sex is an independent prognostic indicator for survival and relapse/progression-free survival in metastasized stage III to IV melanoma: a pooled analysis of five European organisation for research and treatment of cancer randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2013; 31:2337.
14. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. 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.
15. Callender GG, Egger ME, Burton AL, et al. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am J Surg* 2011; 202:659.
16. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Haydu LE, et al. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: an international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Cancer* 2014; 50:111.
17. Lattanzi M, Lee Y, Simpson D, et al. Primary Melanoma Histologic Subtype: Impact on Survival and Response to Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111:180.
18. Xu X, Chen L, Guerry D, et al. Lymphatic invasion is independently prognostic of metastasis in primary cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18:229.
19. Cymerman RM, Shao Y, Wang K, et al. De Novo vs Nevus-Associated Melanomas: Differences in Associations With Prognostic Indicators and Survival. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108.
20. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, et al. A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). *Ann Surg* 1981; 193:377.
21. Botella-Estrada R, Traves V, Requena C, et al. Correlation of histologic regression in primary melanoma with sentinel node status. *JAMA Dermatol* 2014; 150:828.
22. Ribero S, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, et al. Favourable prognostic role of regression of primary melanoma in AJCC stage I-II patients. *Br J Dermatol* 2013; 169:1240.
23. Socrier Y, Lauwers-Cances V, Lamant L, et al. Histological regression in primary melanoma: not a predictor of sentinel lymph node metastasis in a cohort of 397 patients. *Br J Dermatol* 2010; 162:830.
24. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, et al. Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival Among Patients With Higher-Risk Primary Melanoma. *JAMA Oncol* 2015; 1:359.
25. Koyanagi K, O'Day SJ, Gonzalez R, et al. Serial monitoring of circulating melanoma cells during neoadjuvant biochemotherapy for stage III melanoma: outcome prediction in a multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:8057.
26. Mocellin S, Hoon D, Ambrosi A, et al. The prognostic value of circulating tumor cells in patients with melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2006; 12:4605.
27. Fusi A, Collette S, Busse A, et al. Circulating melanoma cells and distant metastasis-free survival in stage III melanoma patients with or without adjuvant interferon treatment (EORTC 18991 side study). *Eur J Cancer* 2009; 45:3189.
28. Hoshimoto S, Shingai T, Morton DL, et al. Association between circulating tumor cells and prognosis in patients with stage III melanoma with sentinel lymph node metastasis in a phase

- III international multicenter trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:3819.
29. Abraha HD, Fuller LC, Du Vivier AW, et al. Serum S-100 protein: a potentially useful prognostic marker in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 1997; 137:381.
 30. Tarhini AA, Stuckert J, Lee S, et al. Prognostic significance of serum S100B protein in high-risk surgically resected melanoma patients participating in Intergroup Trial ECOG 1694. *J Clin Oncol* 2009; 27:38.
 31. Aukema TS, Olmos RA, Korse CM, et al. Utility of FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with increased serum S-100B level during follow-up. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1657.
 32. Mártenson ED, Hansson LO, Nilsson B, et al. Serum S-100b protein as a prognostic marker in malignant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:824.
 33. Winnepeninckx V, Lazar V, Michiels S, et al. Gene expression profiling of primary cutaneous melanoma and clinical outcome. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:472.
 34. Gerami P, Cook RW, Russell MC, et al. Gene expression profiling for molecular staging of cutaneous melanoma in patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72:780.
 35. Berger AC, Davidson RS, Poitras JK, et al. Clinical impact of a 31-gene expression profile test for cutaneous melanoma in 156 prospectively and consecutively tested patients. *Curr Med Res Opin* 2016; 32:1599.
 36. Podlipnik S, Carrera C, Boada A, et al. Early outcome of a 31-gene expression profile test in 86 AJCC stage IB-II melanoma patients. A prospective multicentre cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33:857.
 37. Huvos AG, Shah JP, Goldsmith HS. A clinicopathologic study of amelanotic melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 135:917.
 38. Moreau JF, Weissfeld JL, Ferris LK. Characteristics and survival of patients with invasive amelanotic melanoma in the USA. *Melanoma Res* 2013; 23:408.
 39. Massi D, Pinzani P, Simi L, et al. BRAF and KIT somatic mutations are present in amelanotic melanoma. *Melanoma Res* 2013; 23:414.
 40. Cormier JN, Xing Y, Feng L, et al. Metastatic melanoma to lymph nodes in patients with unknown primary sites. *Cancer* 2006; 106:2012.
 41. Lee CC, Faries MB, Wanek LA, Morton DL. Improved survival after lymphadenectomy for nodal metastasis from an unknown primary melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:535.
 42. van der Ploeg AP, Haydu LE, Spillane AJ, et al. Melanoma patients with an unknown primary tumor site have a better outcome than those with a known primary following therapeutic lymph node dissection for macroscopic (clinically palpable) nodal disease. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:3108.
 43. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; 83:1664.
 44. Vijuk G, Coates AS. Survival of patients with visceral metastatic melanoma from an occult primary lesion: a retrospective matched cohort study. *Ann Oncol* 1998; 9:419.
 45. Lee CC, Faries MB, Wanek LA, Morton DL. Improved survival for stage IV melanoma from an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2009; 27:3489.
 46. Egberts F, Bergner I, Krüger S, et al. Metastatic melanoma of unknown primary resembles the genotype of cutaneous melanomas. *Ann Oncol* 2014; 25:246.
 47. Gos A, Jurkowska M, van Akkooi A, et al. Molecular characterization and patient outcome of melanoma nodal metastases and an unknown primary site. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:4317.
 48. Dutton-Regester K, Kakavand H, Aoude LG, et al. Melanomas of unknown primary have a mutation profile consistent with cutaneous sun-exposed melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2013; 26:852.