

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika melanomás betegeinek epidemiológiai vizsgálata

Epidemiological survey of patients with melanoma diagnosed at the Department of Dermatology, Dermatooncology and Venerology, Semmelweis University

TÓTH VERONIKA DR., SOMLAI BEÁTA DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A melanoma túlélése elsősorban a TNM-stádium függvénye, azonban a Nemzeti Rákregiszter a daganatokat stádiumok alapján nem részletezi. Vizsgálatunk során felmértük a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 2004–2009 között diagnosztizált 1160 cutan melanomás beteg (558 férfi és 602 nő, átlagéletkoruk 59 ± 16 év) stádiumait. Nagy esetszámú nemzetközi vizsgálatokkal összehasonlítva az IA és IV-es stádiumban a klinika betegeinek aránya kedvezőnek bizonyult, viszonylag magas százalékban fordultak elő a korai melanómák (IA: 43,8%) és alacsony volt a késői, IV-es stádiumú daganatok aránya (0,4%). A vizsgálat felhívja a figyelmet arra, hogy a korai diagnózis további javítása érdekében a lakosság folyamatos felvilágosítása, primer és szekunder prevenciók programok szükségesek.

Kulcsszavak:
melanoma - TNM beosztás - stádium - nemzetközi összehasonlítás

SUMMARY

Survival of patients with malignant melanoma primarily depends on tumor stage. Hungarian National Cancer Registry does not specify tumors according to TNM stages. The authors surveyed the stage distribution of melanomas at the Department of Dermatology, Dermatooncology and Venerology, Semmelweis University by 1160 patients (558 males and 602 females, aged 59 ± 16 years) diagnosed with cutaneous melanoma between 2004–2009. In comparison with international studies, the case distribution was favorable in stages IA and IV, i.e. the proportion of early melanomas was relatively high (IA: 43.8%), while the incidence in stage IV was low (0.4%). The study underlines the necessity of prevention and awareness campaigns that may result in an increase of the number of the early diagnosed melanomas.

Key words:
melanoma - TNM classification - stage - international comparison

Az elmúlt évtizedek során a melanoma incidenciája Ausztráliában, az Amerikai Egyesült Államokban és Európa számos országában, köztük hazánkban is emelkedést mutatott (1, 2, 3, 4, 5). Magyarországon az évente diagnosztizált rosszindulatú daganatokat nemek és korcsoportok szerint a Nemzeti Rákregiszterben tartják nyilván (1). A Nemzeti Rákregiszter más nagy rákregiszterekhez (GLOBOCAN 2008, Cancer in Five Continents) hasonlóan a daganatokat stádiumok szerinti bontásban nem ismerteti (6, 7).

2001 és 2012 között a hazánkban diagnosztizált és bejelentett invazív melanoma esetszámokat és a melanoma miatti halálos eseteket az 1. táblázat foglalja össze. Az esetszámok a 11 év alatt összességében emelkedést mutattak és végig magasabbak voltak a nők között, az incidenci-

2001 és 2012 között 12/100 000-ről 23/100 000-re emelkedett. Az invazív melanómák incidenciája az egész időszak alatt jelentősen meghaladta az in situ tumorokét, ami 1,8/100 000 (2001) és 5,1/100 000 (2012) között változott. A vizsgált 11 év alatt az in situ melanómák aránya az összes melanómán belül 5%-kal emelkedett, 13%-ról (2001) 18%-ra (2012) nőtt.

2001 és 2012 között Magyarországon az évenként elhalálozottak száma 318 (2009-ben) és 379 (2012-ben) fő között ingadozott. A halálesetek számával párhuzamosan változott a mortalitás, mely 2001–2005 majd 2009–2012 között egyértelmű emelkedést mutatott, a köztes éveket átmeneti növekedés és csökkenés egyaránt jellemezte. A vizsgált időszakban - 2003 kivételével - az exitusok száma a férfiaknál minden évben magasabb volt mint a nőknél.

Év	Új esetek száma			Incidencia (új esetek száma/ 100000 lakos)	Exitusok száma			Mortalitás (meghaltak száma/ 100000 lakos)
	Férfi	Nő	Együtt		Férfi	Nő	Együtt	
2001	570	685	1255	12	188	137	325	3,2
2002	627	795	1422	14	170	158	328	3,2
2003	743	947	1690	17	153	177	330	3,3
2004	739	884	1623	16	202	142	344	3,4
2005	807	955	1762	17	180	172	352	3,5
2006	820	926	1746	17	171	148	319	3,2
2007	844	936	1780	18	197	145	342	3,4
2008	930	1085	2015	20	184	156	340	3,4
2009	950	1059	2009	20	190	128	318	3,2
2010	880	1031	1911	19	205	131	336	3,4
2011	977	1001	1978	20	214	154	368	3,7
2012	1066	1222	2288	23	210	169	379	3,8

Megjegyzés: az incidencia értékeket a melanoma esetszámok, a mortalitás értékeket a melanoma miatti halálesetek száma és a Központi Statisztikai Hivatal magyarországi népességi adatai alapján számoltuk ki. *Forrás:* Központi Statisztikai Hivatal, Demográfiai lekérdező (8).

1. táblázat

Az újonnan felismert melanomák és a melanoma miatt meghaltak száma, melanoma incidencia és mortalitás adatok 2001-2012 között Magyarországon

Gaudi és munkatársai vizsgálata szerint 1975-2001 között mindkét nemnél emelkedett a melanoma miatti halálozás. Férfiaknál 1975-ben 86, míg 2001-ben 188 beteg exitált a daganat következtében. Nőknél az évenkénti halálozás 82 főről (1975) 137-re (2001) emelkedett (9). 17 éves intervallumot (1975-2012) tekintve tehát hazánkban a melanoma miatt meghaltak száma mindkét nemnél jelentősen, férfiaknál 216%-kal (86-ról 186-re), nőknél 199%-kal (82-ről 163-re) nőtt.

ta) és 41 417, a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) adatbázisban nyilvántartott, egyesült államokbeli onkológiai centrumban gondozott melanomás beteg stádium szerinti esetszámával (2. táblázat). Az eltérést 95% konfidencia szint mellett, 5% alatti p értéknel fogadtuk el szignifikánsnak.

	IA	IB	IIA	IIB	IIC	IIIA	IIIB	IIIC	IV
AJCC	4510	4665	2675	2086	978	382	543	603	1158
SEER	23 744	8595	3297	1770	412	154	1121	576	1503

2. táblázat

A melanoma stádium szerinti esetszámok az AJCC és a SEER betegcsoportban (12, 13)

	IA	IB	IIA	IIB	IIC	IIIA	IIIB	IIIC
Férfi	191	66	35	37	62	32	23	11
Nő	227	92	40	35	45	25	21	8
Együtt	418	158	75	72	107	57	44	19
	576		254			120		

3. táblázat

Az I-III-as stádiumba tartozó melanomás betegek száma

Eredmények

1. A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika melanomás betegeinek stádium szerinti megoszlása

Klinikánkon a vizsgált hat év alatt összesen 1160 in situ és invazív cutan melanomát diagnosztizáltunk. A betegek között 558 (48%) férfi és 602 (52%) nő volt. A melanoma felismerésekor a betegek átlagéletkora 59 ± 16 év (átlag \pm standard deviáció) volt.

Az 1. ábra és a 3. táblázat a tumorok stádium szerinti megoszlását foglalja össze. A daganatok körülbelül egyötödét az in situ (17,8%) illetve a II-es stádiumú (21,9%) melanomák képezték. Az esetek fele (49,7%) az I-es stádiumba, egytizede (10,3%) a III-as stádiumba tartozott, míg a IV-es stádiumban igen alacsony volt az esetszám.

Módszerek

A klinika betegeinek retrospektív vizsgálatához szükséges adatokat a Medical Solution betegnyilvántartó program segítségével összesítettük, a betegeket a Betegségek Nemzetközi Osztályozása szerint cutan invazív (C4300-4390) és in situ (D0300-0390) melanoma kódok alapján azonosítottuk (10, 11).

A primer melanomák stádium vizsgálatát és elemzését a 2004. január 1. és 2009. december 31. között diagnosztizált betegek körében végeztük, a betegek kórtörténetét 2012. április 30-ig követtük.

A betegekre vonatkozó adatokból 26 600 elemet tartalmazó adatbázist hoztunk létre. A név, a születési dátum, a lakhely, a diagnózis dátuma, a melanoma szövettani jellemzői minden beteg esetében rögzítésre kerültek. A stádium megállapításához az ambuláns lapokból/kórlapokból kikerestük a laboratóriumi, ultrahang, mellkas röntgen és további képalkotó, illetve az aspirációs citológiai vizsgálatok eredményeit. A daganatokat a TNM 7. kiadása szerint in situ, illetve IA, IB, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC, IV stádiumú invazív tumorokra osztottuk. Ezeken túl rögzítettük a követési idő alatt kialakult metastasisokat, elvégzett MR, CT, PET CT vizsgálatokat, műtéti beavatkozásokat és kezeléseket (interferon, kemoterápia, irradiáció).

Az adatok statisztikai elemzése során az egyes stádiumokhoz tartozó esetszámokat χ^2 próba segítségével hasonlítottuk össze ausztráliai, európai, egyesült államokbeli onkológiai centrumban gondozott 17 600 (American Joint Committee on Cancer [AJCC] vizsgálá-

Az I-es stádium esetszámai együttesen és nemenkénti bontásban is szignifikánsan ($p < 0,0001$) meghaladták a többi stádiumot. A korai melanomáknál (in situ, I-es stádium) a nők között, a II-es és III-as stádiumban pedig a férfiaknál észleltünk több daganatot (1. ábra).

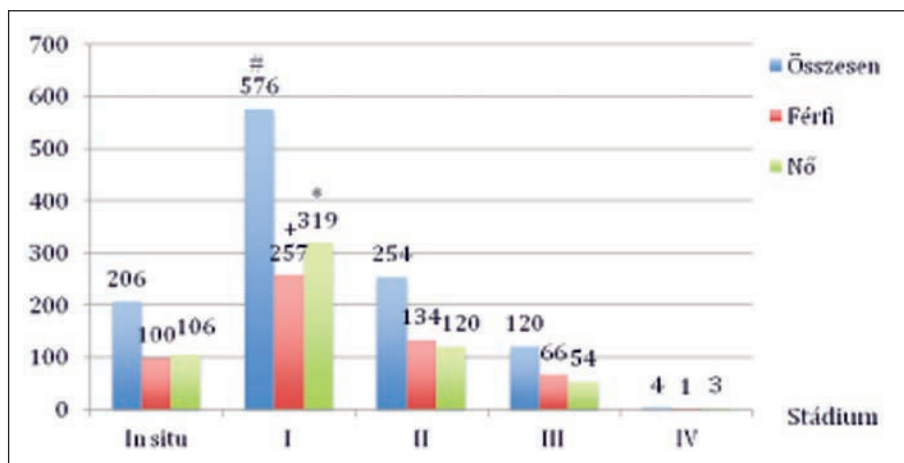
A 3. táblázatban az I-III-as stádiumhoz tartozó melanomákat részletes bontásban ismeretjük. Az I-es stádiumú betegek között 73% IA stádiumú, a II-es stádiumon belül a betegek többsége (42%) IIC stádiumú, a III-as stádiumban pedig a legtöbb beteg (47%) a IIIA stádiumú volt.

2. A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán az egyes stádiumokhoz tartozó esetszámok összehasonlítása a nemzetközi adatokkal

Az adatok összehasonlítása során három betegcsoportnál (AJCC, SEER betegcsoport, SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika) vizsgáltuk az esetek stádium szerinti százalékos megoszlását (2. ábra).

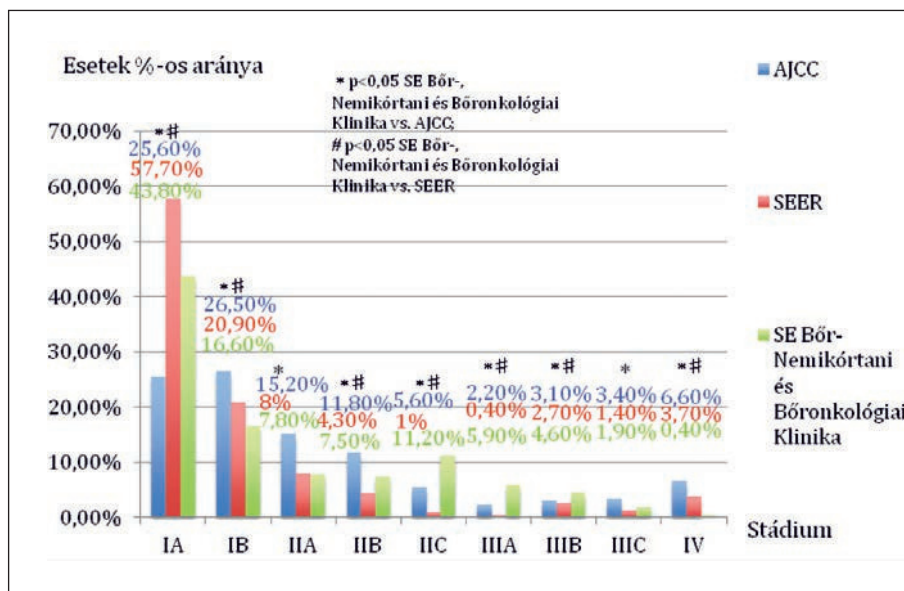
Az IA stádiumba klinikánk betegeinek 43,8%-a tartozott, ami a két nagy betegcsoport értéke közé esett. A még korai tumorokat jelentő IB-IIA stádiumban klinikánk betegei voltak jelen a legkisebb arányban. A stádiumok emelkedésével a IIB-től a SEER, majd a IIC stádiumtól az AJCC csoporthoz viszonyítva is nagyobb százalékban szerepeltek a klinika betegei. A már regionális nyirokcsomó metastasisissal járó IIIA és IIIB stádiumú betegek szintén többségben voltak klinikánkon. Az utolsó stádiumoknál a klinika betegeinek megoszlása kedvezőbbé vált, a IIIC stádiumban már nagyobb arányban szerepeltek az AJCC csoport betegei, a belsérvi metastasisissal járó IV-es stádiumba pedig betegeinknek mindössze 0,4%-a tartozott. Ez az érték alacsonyabb mind a SEER, mind az AJCC csoport esetszámánál (2. ábra).

Annak megítélése céljából, hogy a klinika betegei és a két nagy betegcsoport – AJCC, SEER – között az esetszámok eltérése szignifikáns-e, χ^2 próbát végeztünk. A próba során mindkét populáció esetszámait összehason-



1. ábra

A melanomák stádiumok és nemek szerinti megoszlása (szimbolumok jelentését lásd lent)¹



2. ábra

A stádiumok százalékos megoszlása a SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán, valamint az AJCC és a SEER betegcsoportban

lítottuk klinikánk betegeivel. Az AJCC betegcsoport esetén a p érték az összes stádiumban 5% alatt volt. A SEER csoporttal történt összehasonlításkor az eltérések csak a IIA és IIIC stádiumban nem bizonyult szignifikánsnak (IIA: $p: 0,8693$, IIIC: $p: 0,1821$), tehát két stádium kivételével az esetszámok közti eltérések szignifikánsak voltak.

Megbeszélés

A klinika betegeinek stádiumok szerinti megoszlását az 1. ábra szemlélteti. Betegeink 49,7%-a az I-es stádiumhoz tartozott, további 18% in situ daganatnak bizonyult. Így igen magas, 68% volt az ebbe a két korai stádiumba tartozó melanomák aránya. A II-es stádiumú daganatok az összes tumor 22%-át képviselték, ezek alapján elmondható, hogy az újonnan diagnosztizált melanomák 90%-a lokalizált volt.

¹ #, +, *: $p < 0,05$ összes beteg, férfi és nő: I-es stádium vs. összes beteg, férfi és nő in situ, II, III, IV

A stádiumokat tovább bontva (2. ábra) az IA stádiumban betegeink aránya kedvezőnek mondható: 43,8%-uk tartozott ide, ami a két nagy betegcsoport (SEER: 57,7%, AJCC: 25,6%) értéke közé esett, az eltérés mindkét irányba szignifikáns volt. *Trojanova és munkatársai* (14) eredménye szerint Bulgáriában az IA stádiumba lényegesen kevesebb beteg, csupán az esetek 6,1%-a tartozott. Nyugat-Európában az újonnan diagnosztizált melanomák 70%-ának vastagsága 1 mm-nél kisebb (TNM: 1a,0,0; 1b,0,0) (15-18), klinikánk betegeinél ebbe a csoportba a daganatok 46%-a tartozott. Ez az adat Nyugat-Európa és a SEER csoport adatainál kedvezőtlenebb, a bulgáriai és a romániai adatoknál – melyek szerint ezekben az országokban a tumorok kevesebb mint 10%-a 1 mm alatti – kedvezőbb (14, 19). A hazai adatok az AJCC csoport eredményeinél – ahol a melanomák 33,5%-a 1 mm alatti – szintén kedvezőbbek. Hátrányos különbségnek mondható, hogy a még korai tumorokat jelentő IB-IIA stádiumban – szignifikánsan alacsonyabb értékkel – csupán az AJCC és SEER csoport után következnek a klinika betegek. A már regionális nyirokcsomó metastasisissal járó IIIA és IIIB stádiumokban a három betegcsoport közül a klinika betegek szerepeltek a legmagasabb százalékban. A későbbi stádiumok felé haladva a kedvezőtlen tendencia megfordul, a IIIC (nyirokcsomó makrometastasis, vagy in-transit/szatellita metastasis) stádiumban az AJCC csoport betegek már szignifikánsan nagyobb arányban vannak reprezentálva. A bulgáriai betegek 18,2%-a III-as stádiumú volt, szemben a klinikán észlelt 13%-kal (14). Klinikánkon a belszeri metastasisissal járó IV-es stádiumba mindössze a betegek 0,4%-a tartozott. Ez szignifikánsan alacsonyabb mind a SEER (3,7%), mind az AJCC (6,6%) csoport értékénél. Hasonló eredményt kapunk, ha a bulgáriai adatokat vetjük össze klinikánk adataival. A bulgáriai betegek közel egynegyede a már áttéttel járó III-as és IV-es stádiumba tartozott. A IV-es stádiumban pedig klinikánk betegeinek 0,4%-os aránya áll szemben a több mint tízszer magasabb (6%) bulgáriai előfordulással (14).

Kedvező, hogy a klinika betegek esetében – a IIC stádiumnál észlelt kiugrástól eltekintve – a melanomák aránya a későbbi stádiumok felé haladva folyamatosan csökken. Az AJCC és SEER populációnál a IIIA stádiumig csökkenés, innen azonban ismét emelkedés figyelhető meg (kivétel: AJCC: IB, SEER: IIIC).

Az egyes stádiumoknál észlelt hátrányosabb megoszlást alátámasztja *De Vries és munkatársai* vizsgálata, mely során 23 európai rákregiszterben tekintették át az újonnan diagnosztizált melanomák stádiumait (20). A tanulmány alapján a Közép-Kelet-európai országokban Észak- és Nyugat-Európaéhoz képest az alacsonyabb incidenciához hátrányosabb stádium szerinti megoszlás és magasabb mortalitás társul. Az Egyesült Államokban, Ausztráliában, Nyugat-Európában tapasztalt kedvezőbb megoszlásnak számos oka lehet, melyek közül *Forsea és munkatársai* kiemelik a betegek felvilágosításában, az egészségügyi oktatásban, az országos rákregiszterekben, a rizikófaktorokban, az orvosi ellátásban fennálló különbségeket (19).

A klinikán diagnosztizált betegek nemzetközi összehasonlításban is kedvező stádium megoszlása egyrészt a közép-magyarországi bőr- és nemibeteg gondozók megfelelő felkészültségét mutatják. Az adatok másrészt felhívják a figyelmet arra, hogy a melanoma incidencia és mortalitás radikális csökkentése érdekében hazánkban is további lépések szükségesek, melyek során lényeges szerepet kell kapnia a primer és szekunder prevenciónak, a lakosság bőrdaganatokkal, UV védelemmel kapcsolatos oktatásának, felvilágosításának, az orvosok folyamatos továbbképzésének.

IRODALOM

1. *Nemzeti Rákregiszter Online lekérdező felülete* (Internet). Budapest: Nemzeti Rákregiszter és Biostatistikai Központ (megnézve: 2014.04.26.). Megtalálható: http://www.honcology.hu/portal/page/portal/OOI/MEDICAL_ATTENDANCE/medical_departments/MD_901/Statisztika
2. *Coory M., Baade P., Aitken J. és mtsai.*: Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982-2002. *Cancer Causes Control*, (2006) 17(1), 21-7.
3. *Lasithiotakis K. G., Leiter U., Gorkievicz R. és mtsai.*: The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer*, (2006) 107(6), 1331-9.
4. *Stang A., Pukkala E., Sankila R. és mtsai.*: Time trend analysis of the skin melanoma incidence of Finland from 1953 through 2003 including 16,414 cases. *Int J Cancer*, (2006) 119(2), 380-4.
5. *Lipsker D., Engel F., Cribier B. és mtsai.*: Trends in melanoma epidemiology suggest three different types of melanoma. *Br J Dermatol*, (2007) 157(2), 338-43.
6. *Cancer Incidence in Five Continents* (Internet). Genf: World Health Organisation (megnézve: 2014.11.26.). Megtalálható: <http://ci5.iarc.fr>
7. *GLOBOCAN 2008* (Internet). Lyon: International Agency for Research on Cancer (megnézve: 2014.11.26.). Megtalálható: <http://globocan.iarc.fr>
8. *Népesség, népmozgalom (1941-)* (Internet). Budapest: Központi Statisztikai Hivatal (megnézve: 2014.11.26.). Megtalálható: http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_wnt001b.html
9. *Gaudi I., Kásler M.*: A rosszindulatú daganatos halálozás változása 1975 és 2001 között Magyarországon. *Magy Onkol*, (2002) 46(4), 291-5.
10. *International Classification of Diseases* (Internet). Genf: World Health Organisation (megnézve: 2014.11.26.). Megtalálható: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C43.0>
11. *International Classification of Diseases* (Internet). Genf: World Health Organisation (megnézve: 2014.11.26.). <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/D03>
12. *Balch C. M., Buzaid A. C., Soong S. J. és mtsai.*: Final version of the American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*, (2001) 19, 3635-3648.
13. *Gimotty P. A., Botbyl J., Soong S. J. és mtsai.*: A Population-Based Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol*, (2005) 23(31), 8065-75.
14. *Trojanova P., Valerianova Z., Danon S.*: Clinical stages of cutaneous malignant melanoma in Bulgaria. *Neoplasm*, (2000) 47, 257-60.
15. *Garbe C., Leiter U.*: Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*, (2009) 27, 3-9.
16. *Baumert J., Schmidt M., Giehl K. A. és mtsai.*: Time trends in tumour thickness vary in subgroups: analysis of 6475 patients by age, tumour site and melanoma subtype. *Melanoma Res*, (2009) 19, 24-30.
17. *Downing A., Newton Bishop J. A., Forman D.*: Recent trends in cutaneous malignant melanoma in the Yorkshire region of England; incidence, mortality and survival in relation to stage of disease, 1993-2003. *Br J Cancer*, (2006) 95, 91-5.

18. Bono A., Tolomio E., Bartoli C. és mtsai.: Metamorphosis of melanoma. Trends in size and thickness of cutaneous melanoma over one decade at the Istituto Nazionale Tumori, Milan. *Tumori*, (2008) 94, 11-3.
19. Forsea A. M., Del Marmol V., de Vries E. és mtsai.: Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol*, (2012) 167(5), 1124-30.
20. de Vries E., Bray F. I., Eggermont A. M. és mtsai.: European Network of Cancer Registries.: Monitoring stage-specific trends in melanoma incidence across Europe reveals the need for more complete information on diagnostic characteristics. *Eur J Cancer Prev*, (2004) 13, 387-95.

Érkezett: 2015. 01. 15.

Közlésre elfogadva: 2015. 01. 30.

HAZAI HÍREK

Az MDT Kontakt Dermatitis Munkacsoport ez évi ülését a Magyar Dermatológiai Társulat Nagygyűlésén 2014. november 28-án tartotta meg.

Az MDT 87. Tudományos Ülésén önálló szekcióban elhangzott előadások a kontakt szenzibilizáció új és már ismert allergénjei, valamint az új expozíciós lehetőségek ismertetésével (Dr. Temesvári Erzsébet) indult, ezt követően a bejelentett foglalkozási bőrbetegségek adatainak, valamint a foglalkozási betegségekre hajlamosító atópiás dermatitis jelentőségének részletezésével (Dr. Kohánka Valéria) folytatódott. Dr. Pónyai Györgyi a Munkacsoport elmúlt évi multicentrikus vizsgálati anyagának összefoglalásával a levendulaolaj túlérzékenység felmérésének eredményéről tartott előadást. Dr. Nagy Gabriella az elmúlt 10 év leggyakoribb kontakt allergénjeit figyelembe véve saját vizsgálatában végzett bőrpróbák metodikai kérdéseiről érkezett.

A szimpóziumot követően a Munkacsoport az elmúlt év vizsgálati adatainak megbeszélésén túl a 2015. évi multicentrikus tesztelés tervezéséről, szervezéséről döntött, ennek során a methilisohtiazolin (MI) tesztelés vizsgálati paramétereit határozta meg. A MI allergén tesztelését a rutin vizsgálatokban az ún. Magyar Sor bővítéseként, új tesztanyagként javasolta.

Budapest, 2014. november 28.

Prof. Dr. Temesvári Erzsébet
egyetemi tanár, a Munkacsoport vezetője