

Malign Melanomda Tedavi Prensiplerimiz ve Sonuçlarımız

Güzin Yeşim ÖZGENEL*, Ramazan KAHVECİ**, Mesut ÖZCAN***,
Selçuk AKIN****, Serhat ÖZBEK*****, Gülaydan FİLİZ*****

* Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

** Prof. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

*** Prof. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

**** Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

***** Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

***** Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada, 1993-2001 yılları arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniğinde opere edilen 30 malign melanomlu olgu ile ilgili deneyimlerimiz sunulmaktadır. Olgular yaş, cinsiyet, lezyonun yerleşimi, histolojik tipi ve evresi, lenf nod tutulumu ve nüks dikkate alınarak incelendi. Onsekizi erkek, 12'si kadın hasta olan olguların yaş ortalaması 61'dir. Histolojik incelemeler sonucunda, 17 olguda nodüler tip, 6 olguda yüzeysel yayılan tip, 4 olguda akral lentiginöz tip ve 3 olguda lentigo tip malign melanom saptandı. Clark'ın yaptığı evrelendirmeye göre; %43.3'ü evre IV ve V, % 13.3'ü evre III ve %43.3'ü evre II olarak tespit edildi. Olguların %53,3'ünde başvuru sırasında bölgesel lenf nod tutulumu saptanırken, olguların %10'unda operasyon sonrasında değişik zamanlarda lokal nüks görüldü. Bu çalışmada, malign melanomlu olguların lezyonları 3 cm salim doku ile birlikte fasya da dahil edilmek üzere eksize edildi. Bölgesel lenf nod metastazı saptanan olgularda lenf nodu disseksiyonu yapılırken, bölgesel lenf nod metastazı olmayan olgularda ise sentinel lenf nodu biopsisi yapıldı.

Anahtar Kelimeler: Malign Melanom. Cerrahi. Deri Tümörler

Our Treatment Principles and Results in Malignant Melanoma

SUMMARY

In this study, our experiences with 30 cases who were treated for melanoma between the years 1993-2001 in the Department of Plastic and Reconstructive Surgery of Uludağ University Medical School were presented. These cases were evaluated according to the age, sex, localization, histologic type and level, nodal status and recurrence. Eighteen cases were men and 12 cases were women. The mean age was 61 years. Histologic examinations revealed that 17 cases were nodular, 6 cases were superficial, 4 cases were acral lentiginous and 3 cases were lentigo melanoma. According to the Clark's level, 43.3% of the cases were classified in level IV-V, 13.3% in level III and 43.3% in level II. At the admission, 53.3% of the cases were found to have regional lymph node metastasis. Local recurrence was seen in 10% of the cases at different time points following the operation. We excised the lesions with 3-cm free margin including the fascia. Regional lymph node dissection was performed in cases who had regional lymph node metastasis. In cases who had no lymph node metastasis, sentinel lymph node biopsy was performed.

Key Words: Malignant Melanoma. Surgery. Skin Neoplasms

Malign melanom (MM) en habis deri tümörü olup melanin üretebilen hücrelerin malign transformasyonu sonucu gelişmektedir. MM, kanser ölümlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Deri kanserleri içerisinde 3. sıklıkta görülmekle birlikte insidansı tüm dünyada artmaya devam etmektedir.^{1,2} 1970 yılından 1990 yılına kadar %101.5 oranında artış göstermiştir.^{3,4} Sıklıkla açık tenli, mavi gözlü, sarışın veya kızıl saçlılarda ve 35-55 yaş grubu arasında görülse de tüm ırk ve yaş grupları içinde ortaya çıkabilmektedir. Kadın erkek oranını yaklaşık birbirine eşit olup kadınlarda daha erken yaşta ve daha çok alt ekstremitelerde, erkeklerde ise daha çok sırtta görülmektedir. Puberteden önce MM görülmesi

çok nadirdir. Çocukluk çağında gözlenen MM çoğunlukla büyük doğumsal melanositik nevuslar üzerinden çıkar.¹⁻⁴ Transplental yayılım sonucu da fetusa metastaz olabilmektedir.⁵ MM, nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kalıtımın etkileri ve güneş ışınlarına uzun süre maruz kalışın melanositlerde malign yönde değişime neden olduğu bilinmektedir.^{1,2,6-10} MM'da bugün için en etkili ve geçerli tedavi yöntemi geniş cerrahi eksizyon ve gerekirse bölgesel lenf bezi küretajıdır. Erken evredeki lezyonlarda, %95 oranında kür sağlamak mümkündür.¹¹

Bu çalışmada, 1993 ve 2001 yılları arasında, kliniğimizde malign melanom tanısı nedeniyle tedavi görmüş 30 olgu sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 23.03.2002

Kabul Tarihi: 17.05.2002

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi A.D.
16059, Görükle/BURSA

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Ocak 1993 – Kasım 2001 yılları arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve

Rekonstrüktif Cerrahi polikliniğine başvuran ve tedavi edilen 30 malign melanomlu hasta retrospektif olarak incelendi. Olgular, yaş, cinsiyet, lezyonun yerleşimi, histolojik tipi ve evresi, nod tutulum ve nüks açısından değerlendirildi.

1969'da Clark ve arkadaşları, MM'u klinik ve patolojik özelliklerine göre lentigo, yüzeysel yayılan ve nodüler melanoma olarak 3 farklı gruba ayırmıştır.¹² 1975'de Reed ve arkadaşları, bu sınıflandırmaya akral lentiginöz veya palmoplantar mukozal melanom tipini eklemiştir.¹³ Clark ve arkadaşları lezyonun invazyon derinliğine göre 5 seviyeli bir sınıflama ortaya koymuştur. Düzey I'de

Bulgular

Hastaların 18'i (%60) erkek, 12'si (%40) kadın idi. Hastaların yaşı 37 ile 87 yaş arasında, yaş ortalaması 61 idi. Patolojik incelemeler sonucunda, 17 (%56.6) olguda nodüler melanoma, 6 (%20) olguda yüzeysel yayılan melanoma, 4 (%13.3) olguda akral lentiginöz melanoma ve 3 (%10) olguda lentigo melanoma tespit edildi. 16 olguda başvuru sırasında bölgesel lenf nodu metastazı saptandı. Hastaların ortalama takip süresi 37 ay idi. Olguların 3'ünde operasyon sonrası lokal nüks tespit edildi. Bu olguların hepsinin histolojik tipi nodüler melanoma idi (Tablo I).

Tablo I- Malign Melanom olguları

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Yerleşim	Histolojik Tipi	Evresi	Nod tutulumu	Nüks	Takip Süresi
U.Ş.	37	Erkek	Sırt	Nodüler	Clark IV	Aksiller (+)	Yok	4 yıl
Y.Ç.	68	Erkek	Sırt	Nodüler	Clark IV	Aksiller (+)	Yok	1 yıl
M.K.	44	Kadın	Diz	Nodüler	Clark IV	İnguinal (+)	Yok	4 ay
N.U.	64	Kadın	Tırnak	Akral lentiginöz	Clark II	Yok	Yok	5 yıl
A.L.	60	Kadın	Parmak arası	Lentigo	Clark III	İnguinal (+)	Yok	5 yıl
C.G.	51	Kadın	Omuz	Yüzeysel yayılan	Clark II	Servikal (+)	Yok	2 yıl
A.G.	85	Kadın	Topuk	Lentigo	Clark IV	Yok	Yok	4 yıl
F.Ö.	69	Kadın	Kol	Nodüler	Clark IV	Yok	Yok	4 yıl
M.C.	52	Erkek	Kol	Nodüler	Clark IV	Aksiller (+)	Yok	5 yıl
H.K.	48	Erkek	Sırt	Nodüler	Clark IV	Aksiller (+)	Yok	5 yıl
M.Y.	59	Erkek	Yanak	Nodüler	Clark V	Servikal (+)	(+)	9 ay
O.T.	74	Erkek	Nazal septum	Nodüler	Clark II	Servikal (+)	Yok	15 ay
M.Y.	84	Erkek	Tırnak	Akral lentiginöz	Clark II	Aksiller (+)	Yok	24 ay
A.T.	58	Erkek	Skalp	Nodüler	Clark IV	Yok	Yok	24 ay
İ.S.	54	Erkek	Alın	Nodüler	Clark III	Yok	Yok	8 yıl
A.Ç.	73	Erkek	Tırnak	Akral lentiginöz	Clark III	İnguinal (+)	Yok	5 yıl
H.E.	73	Kadın	Malleol	Nodüler	Clark II	Yok	Yok	5 ay
Ş.İ.	64	Erkek	Parotis	Nodüler	Clark II	Yok	Yok	6 yıl
A.Ş.	78	Erkek	Göğüs	Yüzeysel yayılan	Clark II	Yok	Yok	6 yıl
M.T.	87	Erkek	Temporal bölge	Nodüler	Clark V	Servikal (+)	Yok	7 yıl
R.Y.	73	Erkek	Kol	Nodüler	Clark IV	Aksiller (+)	Var	6 yıl
M.Ş.	75	Kadın	Yanak	Lentigo	Clark II	Yok	Yok	2 yıl
A.Ç.	68	Erkek	Sternum	Yüzeysel yayılan	Clark IV	Yok	Yok	16 ay
M.G.	59	Erkek	Sırt	Nodüler	Clark IV	Aksiller (+)	Yok	9 ay
S.D.	53	Erkek	Sternum	Yüzeysel yayılan	Clark II	Yok	Yok	3 ay
S.E.	55	Kadın	Yanak	Nodüler	Clark II	Yok	Yok	26 ay
N.Y.	44	Erkek	Kol	Yüzeysel yayılan	Clark II	Aksiller (+)	Yok	1 ay
N.K.	40	Kadın	Yanak	Nodüler	Clark III	Servikal (+)	Var	7 yıl
H.B.	38	Kadın	Tırnak	Akral lentiginöz	Clark II	Yok	Yok	12 ay
H.Ş.	55	Kadın	Yanak	Yüzeysel yayılan	Clark II	Yok	Yok	7 ay

tümör hücreleri yalnızca epidermis içindedir. Düzey II'de tümör hücreleri dermisin papiller katına inmiş ancak tamamını doldurmamıştır. Düzey III'de tümör hücreleri papiller katı doldurmuş ancak retiküler kata geçmemiştir. Düzey IV'de tümör hücreleri retiküler dermise taşmıştır. Düzey V'de tümör hücreleri, subkutan yağ dokusuna da geçmiştir.^{12,14} Bu çalışmada, olgular Clark'ın bu sınıflamaları dikkate alınarak değerlendirildi.

Klinik ve makroskopik olarak MM tanısı konulan hastalarda lezyon 3 cm salim doku sınırı ile fasya da dahil edilmek üzere eksize edildi (Resim 1). Bölgesel lenf nodu tutulumu varsa bölgesel lenf nodu disseksiyonu, lenf nodu tutulumu olmayan olgularda da sentinal lenf nod biopsisi yapıldı. MM tanısı şüpheli olan olgularda ise, lezyon 1 cm salim doku sınırı ile eksize edildi. Tümörün kalınlığına göre, yeniden eksizyon planlandı.

Malign Melanomda Tedavi Prensiplerimiz



Resim: 1

(A) - Sol kolda 2x2 cm boyutlarında pigmente irregular sınırlı süperfisyel yayılan tip MM (B) - Geniş eksizyon ve primer onarım sonrası görüntüsü.

Tartışma

MM'a olan ilgi yıllar içerisinde gittikçe artmıştır. Bu ilgi, deri kanserleri içerisinde en çok ölüm potansiyeline sahip bu kanser türünün histolojik ve biyolojik özelliklerinin daha iyi tanınmasına olanak sağlamıştır. Tümörün özelliklerinin daha iyi bilinir hale gelmesi de erken tanı olasılığını artırmıştır. Bu olgularda önemli olan tümörün cerrahi eksizyon ile tam kür sağlanabilecek erken gelişim fazında tanınmasıdır. Klinik tanı, dikkatli alınan bir anemnez ve fizik muayene ile konur. Malign değişikliğin erken belirtileri, lezyonun alacalı renk alması, yüzeyinin ve kenarlarının düzensizleşmesidir. Tümörün boyutunun ve yüksekliğinin artması, hassasiyet, kanama, kaşıntı ve ülserasyon gibi bulgular daha ileri evredeki MM bulgularıdır.¹⁵⁻¹⁷ Şüpheli lezyonlarda histolojik değerlendirme şarttır ve tercih edilen eksizyonel biopsidir. Ancak tümör büyük ise ya da burun, periorbital bölge, digital bölge gibi özel alanları içeriyorsa insizyonel biopsi alternatif bir yöntemdir. İnsizyonel biopsi tümörün en palpabl kısmından ya da renk olarak en koyu kısmından alınmalıdır.¹⁸

MM'un, nodüler, yüzeyel yayılan, lentigo ve akral lentiginöz melanoma olmak üzere 4 farklı histolojik tipi vardır. Nodüler melanoma, prognoz bakımından en kötü olanıdır. Sıklıkla 50-60 yaşları arasında ve erkeklerde

görülmektedir. Gövde en sık tutulan yerdir. Makroskopik olarak mavi-siyah renkte nodül görünümü tipindedir. Bizim serimizde, nodüler melanomlu 16 olgunun 12'si erkek, 4'ü kadın idi. Primer lezyon 4 olguda sırtta iken, diğer olgularda vücudun değişik bölgelerinde yer almaktaydı (diz, kol, parotis, yanak, nazal septum). Olgularımız içerisinde sadece 3 olguda lokal nüks görüldü ve bu olguların hepsinin histolojik tipi nodüler melanoma idi. Yüzeyel yayılan melanoma, en sık görülen melanomadır. Sıklıkla 40-50 yaşları arasında görülür. Kadınlarda daha çok alt ekstremitelerde, erkeklerde sırtta görülmekte ise de vücudun her yerinde görülebilir. Ortada bir nodül çevresinde ise düz olarak yayılan bir lezyon tipi vardır. Bizim serimizde, altı olguda yüzeyel yayılan MM görülmüştür. Olguların 3'ü erkek ve 3'ü kadın idi. Erkeklerde daha çok sternum üzerinde, kadında ise vücudun değişik bölgelerinde (yanak, omuz-kol) görülmüştür. Lentigo melanoma, en çok yaşlılarda görülmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha çok görülür. Lokal genişleme gösterir ve yavaş ilerler. En az agresivite gösteren melanomadır. Üç olguda görülmüştür. Olguların hepsi kadın ve yaş ortalamaları 73 idi. Akral lentiginöz melanoma, ayak tabanı başta olmak üzere, palmar bölge, tırnak yatağında yerleşir. Subungual yerleşimli olanlarda tanı zor koyulabilir¹⁸. Bu çalışmada yer alan olguların hepsi (4 olgu) hastane dışında mantar tanısı konulup yanlış medikal tedavi görmüş ve bize aksiller bölgede şişlik şikayeti ile başvurmuştur. Bu da bize tırnak yatağında yer alan lezyonlarda, MM hastalığının mutlaka akla gelmesi gerektiğini göstermektedir.

MM, biyolojik davranışı önceden tahmin edilemeyen bir tümördür. Tümör kalınlığı fazla olan hastalarda erken nüksler görülürken, tümör kalınlığı düşük olan hastalarda 10 yılı aşan sürelerde nüksler saptanabilmektedir.¹⁹ Günümüzde orta ve yüksek riskli hastalarda, muhtemel olarak tümör kalınlığına bağlı değişiklik gösteren 5 yıllık sağkalım %30-70 olarak bildirilmektedir.²⁰

MM'un primer tedavisi cerrahidir. Breslow, 1970 yılında lezyonun invazyon yaptığı alan içinde tümör kalınlığını ölçerek 4 dereceli bir sınıflama yapmıştır. Çalışmalarında mikrometre ile tümörün invazyon derinliğini ölçmenin prognozunu tek ve en kesin indikatörü olduğunu kanıtlamıştır.²¹ Geçmişte tercih edilen cerrahi yöntem tümörün sınırlarının 5 cm. çevresini kapsayacak şekilde cerrahi eksizyon idi.^{11,18} Breslow ve Match 0.76 mm.den daha az kalınlığa sahip melanomlarda rezeksiyon sınırının genişliği ile rekürrens veya metastaz sıklığının ilişkili olmadığını vurgulamışlardır.²¹ Buna göre, Veronesi ve arkadaşları 1988 yılındaki çalışmalarından sonra yeni eksizyon marjinleri öne sürmüşlerdir. 0.76 mm'e kadar olan lezyonlar 1 cm salim doku sınırından eksize edilirken, 3 mm kalınlığındaki lezyonlar 2 cm, 3 mm kalınlığının üzerindeki ise 3 cm salim doku sınırı ile eksize edilmeye başlamıştır.²² Subungual melanomda rezeksiyon sınırları daha farklıdır. Parmaktaki bir melanomada tedavi, tümörün proksimalindeki eklemde dezentrikulasyonudur. Eğer bölgesel lenf nodu metastazı varsa, ray amputasyondur.

Bizim çalışmamızda, kliniğimize başvuran hastaların %90'ını dışarda biopsi yapılmış ve melanom tanısı ko-

nulmuş vakalardır. Patolojik tanı MM ise, tercih ettiğimiz cerrahi tedavi yöntemi, tümörün 3 cm salim doku ile birlikte fasyayı da dahil ederek eksizyonudur. Eğer klinik ve fizik muayene ile MM'dan şüpheleniyorsak yaklaşımımız, tümörün 1 cm salim doku ile birlikte eksizyonudur. Ayrıca bu olgularda, hastada bölgesel lenf nod tutulumu varsa, lenf nod disseksiyonu eğer lenf nod tutulumu yoksa sentinal lenf nod biopsisi yapılmaktadır.

Cerrahi sonrası adjuvant tedavinin de önemi vardır. BCG gibi çeşitli immunomodülatör ajanlar ve dacarbazin gibi kemoterapi ajanları üzerinde çalışmalar yapılmış ancak tatmin edici sonuçlar alınamamıştır.²³ Son yıllarda, yüksek riskli hastalara cerrahi sonrası yüksek doz interferon alfa 2b uygulanmış ve toplam yaşam süresi üzerine olumlu etkiler elde edilmiştir.^{19,24} En önemli dezavantaj, yüksek doz kullanımı nedeni ile yan etki insidansının yüksek olmasıdır. Henüz interferonun etkin dozu belirlenmemiştir.²¹ Kemoterapi ajanları üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, tek ajan uygulanarak yapılan tedavinin yaşam süresi üzerine olumlu etkileri olmadığı sonucuna varılmış ve kombine tedaviler üzerinde çalışmalar yoğunlaştırılmıştır.²³⁻²⁵ Cisplatin-Vinblastin-Dacarbazin kombinasyonu ve buna eklenen interferon yeni bir alternatif olarak sunulmuştur.²⁵

Sonuçta, tüm kanser türlerinde olduğu gibi MM'da da erken teşhis ve tedavi yaşam süresini artırmaktadır. Ayrıca MM'un cerrahi tedavisinde, eksizyon sınırlarını tümörün invazyon derecesine göre planlamak gerekir.

Kaynaklar

- Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1512 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995;181:193-201.
- Landis SH, Murray T, Bolden S et al. Cancer statistics 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48:1-29.
- Parker SL, Tong T, Bolden S et al. Cancer statistics 1996. *CA Cancer J Clin* 1997;47:5-27.
- Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The national cancer data base report on cutaneous and non-cutaneous melanoma: a summary of 84.836 cases from past decade. *Cancer* 1998;8:1664-78.
- Brodsky I, Baren M, Kahn SB et al. Metastatic malignant melanoma from mother to fetus. *Cancer* 1965;18:1048-54.
- Bale SJ, Dracopoli NC, Tucker MA et al. Mapping the gene for hereditary cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1989;320:1367-72.
- Liu L, Lassam NJ, Slingerland JM et al. Germline P16 INK4A mutation and p16 dysfunction in a family with inherited melanoma. *Oncogene* 1995;11:405-12.
- Kopf AW, Kripke ML, Stern RS. Sun and malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:674-84.
- Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ et al. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. The importance of UV-light exposure. *Int J Cancer* 1988;42:319-24.
- MacKie RM, Aitchison TC. Severe sunburn and subsequent risk of primary cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 1982;46:955-60.
- Ho VC, Sober AJ. Therapy for cutaneous melanoma. An update. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:159-77.
- Clark WH, From L, Bernardino EA et al. The histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969;29:705-26.
- Reed RJ, Ichinose H, Clark WH, Jr. Common and uncommon melanocytic nevi and borderline melanomas. *Semin Oncol* 1975;2:119-47.
- Clark WH, Jr, Ainsworth AM, Bernardino EA. The developmental biology of primary human malignant melanomas. *Semin Oncol* 1975;2:83-103.
- Kopf AW, Mintzis M, Bart RS. Diagnostic accuracy in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1975;111: 1291-2.
- Mihm MC, Jr, Clark WH, Jr, Reed RJ. The clinical diagnosis of malignant melanoma. *Semin Oncol* 1975;2:115-8.
- MacKie RM. An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin. *Br J Dermatol* 1971;85:2332-8.
- MacKie RM. Melanocytic naevi and malignant melanoma. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). *Textbook of Dermatology*. 6 th edition. London: Blackwell Science;1998. 1717-52.
- Richards JM, Mehta N, Ramming K et al. Sequential chemoimmunotherapy in the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1992;10:1338-43.
- Hanka-Kemppinen M, Muhanen T, Virolainen M et al. Response of subcutaneous and cutaneous metastases of malignant melanoma to combined cytostatic plus interferon therapy. *Br J Dermatol* 1995;132:973-7.
- Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-8.
- Veronesi U et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma: Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Eng J Med* 1988;318:1159-62.
- Bauer R, Kopald K, Lee J et al. Long-term results of intralesional BCG for locally advanced recurrent melanoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990;9:276.
- Robinson WA, Mughal TI, Thomas MR et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with recombinant interferon alpha 2. *Immunology* 1986;172: 275-82.
- Legha S, Ring S, Bedikian A et al. Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (DTIC) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha. *Ann Oncol* 1996;7:827-35.