

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında tanı alan kutanöz malign melanom olgularının retrospektif değerlendirilmesi

Retrospective evaluation of cutaneous malignant melanoma cases diagnosed in
Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Pathology

* Tuba Devrim
** Nermin Karahan

* Burdur Devlet Hastanesi
Patoloji Laboratuvarı, Burdur
** Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Patoloji
Anabilim Dalı, Isparta

Öz

Amaç: Kutanöz malign melanom (KMM), yüksek mortalite oranı ile seyreden ve insidansı tüm dünyada artmakta olan bir kanser türüdür. Dünya çapında, her geçen gün bu hastalıkla ilgili bildirilen veriler artmakla birlikte, ülkemize ait epidemiyolojik verilerin yeterli düzeyde olmadığı görülmektedir. Bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na, 1998-2014 yılları arasında (17 yıl) başvuran KMM'lu 98 hastaya ait epidemiyolojik verilerin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Hastaların yıllara göre klinikopatolojik verileri literatür eşliğinde değerlendirildi. Bulgular: En fazla % 74.5 ile nodüler MM olgularının ortaya çıktığı ve bu olguların en fazla baş-boyun bölgesinde (% 44.7) görüldüğü belirlendi. İnvazyon seviyeleri değerlendirildiğinde incelenen olguların en fazla Clark 4 seviyesinde olduğu anlaşıldı. Breslow kalınlığı ölçülen olguların çoğunun Level IV olduğu belirlendi. Breslow kalınlığı ortalama 4.5 mm olarak tespit edilirken, cinsiyete göre ortalama kalınlığın erkeklerde (4.8 mm) kadınlardan (4.2 mm) fazla olduğu görüldü. Ayrıca olgularımızın % 54.5'inde ise ülserasyon saptandı. Ülserasyonun kadın olgularda (% 57.1) erkeklerden (% 52.3) daha fazla olduğu tespit edildi. Sonuç: Bu çalışma ile Isparta ve yakın çevresindeki KMM vakalarının patolojik ve epidemiyolojik özellikleri belirlenerek bu konudaki veri eksikliğinin azaltılmasına katkı sağlandığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: kutanoz malign melanom, retrospektif değerlendirme, epidemiyoloji

Abstract

Objective: Cutaneous malignant melanoma (CMM) is a type of cancer associated with high mortality rate and an incidence increasing worldwide. Although the reported data about this disease increasing with each passing day across the world, it seems that there is not sufficient epidemiological data about Turkey. In this study, between the years 1998 and 2014 (17 years), it was aimed to evaluate retrospectively the epidemiological data of 98 CMM patients admitted to Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Pathology. Yearly clinicopathological data of the patients were evaluated and compared by the data in the literature. Results: It was determined that mostly nodular MM cases were occurred with 74.5% and these cases were seen commonly at the head and neck region (44.7%). Considering the invasion levels it was determined that the examined cases were mostly at Clarke 4 level. In the majority of cases measured Breslow thickness was found to be Level IV. Whereas the average Breslow thickness was found as 4.5 mm, the average thickness of the male sex (4.8 mm) was higher than that of females (4.2 mm). In addition, 54.5% of our cases revealed ulceration. In females (57.1%) ulceration rate were higher than males (52.3%). Conclusion: By the present study the pathological and epidemiological characteristics of CMM cases in Isparta and its near region were determined and it was concluded that a contribution to the reduction of the lack of data on the subject was made.

Keywords: cutaneous malignant melanoma, retrospective assessment, epidemiology

Yazışma Adresi:
Dr. Tuba Devrim
Burdur Devlet Hastanesi Patoloji
Laboratuvarı, Burdur, Türkiye.
Tel: 0 505 7617941
Faks: 0 248 2333181
e-mail: tubadevrim@gmail.com

Giriş

Malign melanomun (MM) da dahil olduğu deri kanserleri insidansı son yıllarda giderek artmakta ve deri kanserleri arasında en yüksek mortaliteye sebep olan MM, tüm kanser olgularının % 2-3'ünü oluşturmaktadır (1). Günümüzde dünya çapında her yıl 2-3 milyon melanom olmayan deri kanseri ve 132.000 kutanöz malign melanom (KMM) vakası saptanmaktadır. Türkiye'de, KMM epidemiyolojisini bildiren çalışmalar hem az sayıda, hem de belirli coğrafik bölgelerle sınırlıdır. MM, erkeklerde gövde ve baş-boyun bölgesinde, kadınlarda ise alt ekstremitelerde daha sık ortaya çıkmaktadır (2). MM hastalarının tedavisinde lezyondan alınan biyopsi materyalinin patolojik değerlendirmesi kritik bir öneme sahiptir (3). KMM olguları histolojik incelemede; yüzeysel yayılan, nodüler, lentigo, akrall lentiginöz ve dezmoplazik olarak sınıflandırılmaktadır (4). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflandırmasına göre MM'un morfolojik tipleri Tablo 1'de görülmektedir. Yüzeysel yayılan ve nodüler MM'ler ise en sık görülen tiplerdir (5).

Tablo 1: Malign melanomun morfolojik tipleri (3).

Ana morfolojik tipler	Diğer az görülen morfolojik tipler
Yüzeysel yayılan melanom	Desmoplastik melanom
Lentigo malign melanom	Blue nevüsten gelişen melanom
Akrall lentiginöz melanom	Dev konjenital nevüsten gelişen melanom
Nodüler melanom	Çocukluk çağı melanomu
	Nevoid melanom
	Persistan melanom

Malign melanom radyal ve vertikal büyüme fazı olmak üzere iki dönemde olabilir. Melanom hücreleri, radyal büyüme fazında epidermiste sınırlı (melanoma in situ) olup, epidermis ve papiller dermiste tümör kitlesi oluşturmadan (mikroinvaziv melanom) bulunurken; vertikal büyüme fazında; dermiste epidermisteki en büyük atipik melanositik hücre kümesinden daha büyük çapta tümör kitlesi oluşturur. Tam olarak gelişmiş melanomlarda iki major komponent bir arada bulunur. Radyal ve vertikal büyüme fazlarının tespiti, hastanın tedavisini ve prognozunu etkilediği için önemlidir (3). De novo melanom gelişiminin makroskobik ve mikroskobik

özellikleri Tablo 2'de özetlenmektedir.

Melanomun iyi prognostik belirteçleri olarak; Breslow kalınlığı 1.51 mm'nin altında olması, hastanın genç yaşta olması, kadın cinsiyeti, vücut bölgesinde gövde, el, ayak harici lokalizasyonda olması, ülserasyon yokluğu, mitozun az oluşu ve süperfisyal yayılan melanom tipinde olması olarak literatürde bahsedilmektedir. American Joint Committee on Cancer (AJCC)'nin 2010 yılında yayınlanan 7. baskısındaki evreleme sistemine göre; tanı anındaki tümör kalınlığı, ülser varlığı ve mitotik aktivite oranı KMM'de en önemli prognostik belirleyiciler olarak bildirilmiştir (6). KMM'un Clark anatomik invazyon düzeyleri ve patolojik T seviyeleri Tablo 3 ve 4'te görülmektedir.

Tablo 2: De novo melanom gelişiminin makroskobik ve mikroskobik özellikleri (3).

Makroskopi	Mikroskopi
Flat makül (düzensiz sınırlı, homojen kahverengi pigmentasyon)	Epidermiste malign melanositlerin neoplastik büyümesi
Pigmentasyon değişiklikleri (daha düzensiz sınır gösteren yatay yayılma)	Yüzeysel (papiller) dermisin histopatolojik tutulumu
İrregüler pürüzlü pigmentli plaklar	Neoplastik melanositler papiller dermisi doldurur
Papül veya nodül formasyonu	Tümör dermiste vertikal olarak büyür ve sonunda subkutan dokular tutulur
Pigmentasyon değişiklikleri (daha düzensiz sınır gösteren yatay yayılma)	Yüzeysel (papiller) dermisin histopatolojik tutulumu
İrregüler pürüzlü pigmentli plaklar	Neoplastik melanositler papiller dermisi doldurur

Tablo 3: KMM'de Clark anatomik invazyon seviyesi (3).

Clark anatomik invazyon seviyeleri	Özellikleri
I	İntraepidermal tümör gelişme. Epidermal bazal membran intakttır
II	Papiller dermis invazyonu
III	Tümörün papiller dermisi doldurması ve papiller ve retiküler dermis bileşkesini tutması
IV	Retiküler dermis invazyonu
V	Subkutanöz dokunun invazyonu

Tablo 4: KMM'de Patolojik T seviyesi (3).

Patolojik T seviyesi	Ölçüm aralığı	Ülser varlığı
T1	≤ 1,0 mm	a: ülserasyonsuz b: ülserasyonlu
T2	1,01-2,0 mm	a: ülserasyonsuz b: ülserasyonlu
T3	2,01-4,0 mm	a: ülserasyonsuz b: ülserasyonlu
4	> 4,0 mm	a: ülserasyonsuz b: ülserasyonlu

Bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda (SDÜTF-PAD) 1998-2014 yılları arasında KMM tanısı konulan hastalara ait biyopsi materyallerinin, histopatolojik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve Türkiye'deki KMM epidemiyolojisi ile ilgili verilere katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

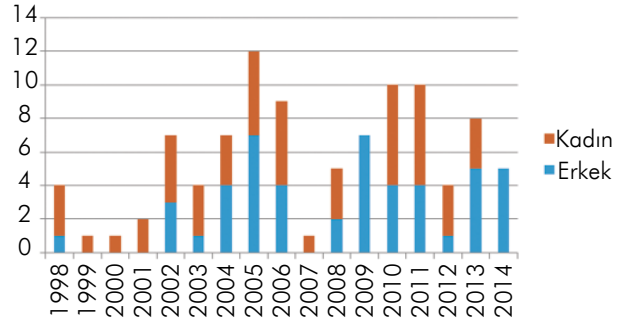
Gereç ve Yöntem

SDÜTF-PAD arşivi taranarak Ocak 1998-Ağustos 2014 tarihleri arasındaki 17 yıllık dönemde KMM tanısı almış 98 hastaya ait veriler çalışmamız kapsamında incelendi. Söz konusu hastaların tamamını Türk vatandaşları oluştururken in situ KMM hastaları da değerlendirilmeye alındı. Hastalara ait yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, histopatolojik tip, Breslow kalınlığı, Clark invazyon seviyesi, tanı anında görülen metastazlar ve yıllara göre dağılım parametreleri değerlendirildi.

Bulgular

Araştırma kapsamında, 49'u kadın, 48'i erkek olmak üzere toplam 98 hastaya ait veriler incelendi (Şekil 1). Vakaların cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde

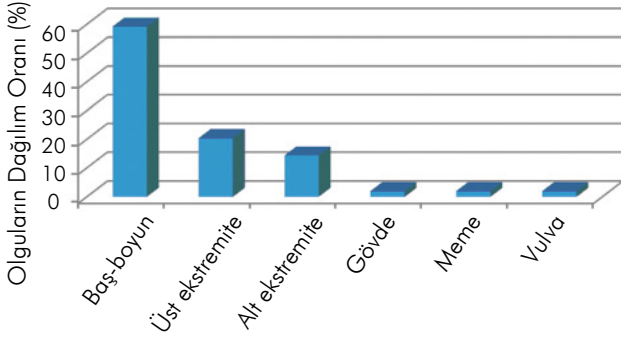
kadın hastaların (% 50.5) erkeklerden (% 49.5) daha fazla olduğu görüldü. Çalışmaya dâhil edilen KMM olgularında ortalama tutulum yaşı; kadınlarda 66.1, erkeklerde ise 58.5 olarak hesaplanırken, hastaların 16-96 yaş aralığında dağılım gösterdiği belirlendi.



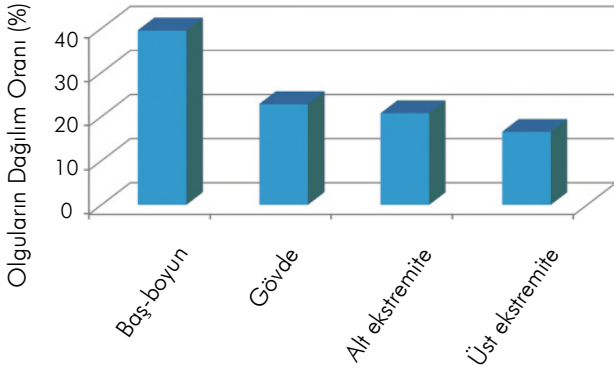
Şekil 1: KMM olgu sayılarının yıllara (1998-2014) göre dağılımı.

Lezyonların yerleşim yerleri cinsiyete göre incelendiğinde, kadınlarda % 59.2, erkeklerde % 39.8 olmak üzere her iki cinsiyet için de baş-boyun bölgesinin en sık görülen yerleşim yeri olduğu anlaşıldı. Kadınlardaki vakaların % 20.4'ü üst ekstremitede, % 14.3'ü alt ekstremitede, % 2'si gövde bölgesinde, % 2'si vulvada ve % 2'si meme derisinde tespit edildi (Şekil 2). Erkeklerdeki lezyonların ise % 22.9'unun gövdede, % 20.8'inin alt ekstremitede ve % 16.6'sının üst ekstremitede yer aldığı görüldü (Şekil 3).

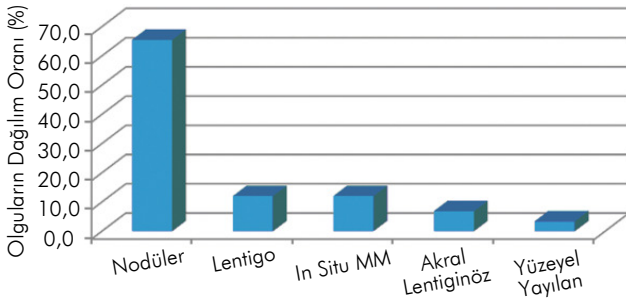
Histopatolojik tiplendirmesi yapılmış vakaların dağılımı incelendiğinde en fazla % 74.5 ile nodüler KMM olgularının ortaya çıktığı ve bu olguların en fazla baş boyun bölgesinde (% 44.7) görüldüğü belirlendi (Şekil 4). Breslow kalınlığı ölçülen hastaların çoğunun (% 34,1) ise tümör kalınlığının T4 olduğu anlaşıldı. Ayrıca bu olguların % 31,7'si T3, % 26,8'i T1 (in situ) ve % 7,3'ü T2 olarak saptandı.



Şekil 2: Kadın hastalarda KMM olgularının lokalize oldukları vücut bölgelerine göre yüzde (%) dağılımları.

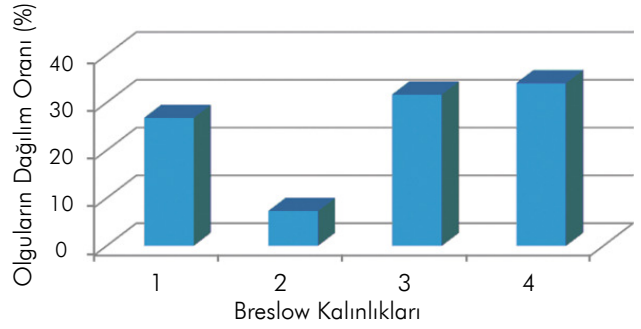


Şekil 3: Erkek hastalarda KMM olgularının lokalize oldukları vücut bölgelerine göre yüzde (%) dağılımları.



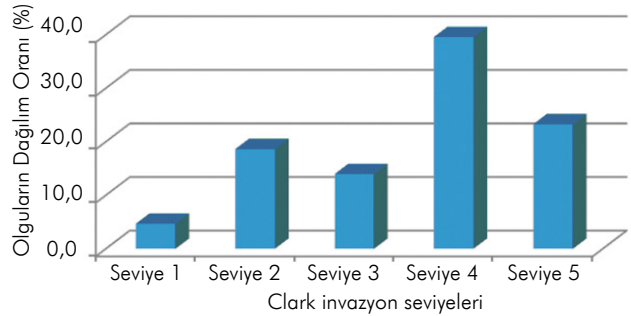
Şekil 4: KMM olgularının histolojik tiplendirmelerine göre yüzde (%) dağılımları.

Çalışma kapsamında Breslow kalınlığı ortalama olarak 4.5 mm olarak tespit edilirken, cinsiyete göre yapılan değerlendirmede ise ortalama kalınlığın erkeklerde (4.8 mm) kadınlardan (4.2 mm) fazla olduğu görüldü (Şekil 5).



Şekil 5: KMM olgularının belirlenen Breslow kalınlıklarının yüzde (%) dağılımları.

Clark invazyon seviyesi değerlendirildiğinde ise incelenen olguların en fazla (% 39.5) 4. seviyede olduğu belirlendi. Seviye 4'ü sırasıyla % 23.3 oranında seviye 5, % 18.6 oranında seviye 2, % 14.0 oranında seviye 3 ve % 4,7 oranında seviye 1 takip etti (Şekil 6).



Şekil 6: KMM olgularının belirlenen Clark invazyon seviyelerinin yüzde (%) dağılımları.

Olgularımızın % 54.5'inde ise ülserasyon saptandı. Kadın olgularda ülserasyon % 57.1 olarak saptanırken, erkeklerde bu oran % 52.3 olarak tespit edildi. Vakalarımızın çoğunu oluşturan nodüler MM'de % 73.7 oranında ülserasyon tespit edildi. Nodüler MM tanısı alan 2 kadın ve 1 erkek hastada tanı anında lenf nodu metastazı belirlendi. Bu hastalarda Breslow kalınlığı 4, Clark seviyesi ise 5 olarak bulundu.

Tümör kadın hastalarda alt, erkek hastada ise üst ekstremitelere lokalizasyonuna sahipti. Bu üç vakada ülserasyon gözlemlendi.

Tartışma

Erişkinde görülen malign deri tümörlerinin önemli bir bölümü oluşturan KMM'nin sıklığı giderek artmasından dolayı KMM konusunda yapılacak araştırmalar ve epidemiyolojik çalışmalar önem arz etmektedir (7).

Daha önce yapılan çalışmalar (7-11) incelendiğinde, KMM olgularının kadın ve erkeklerde birbirine yakın oranlarda seyrettiği görülmektedir. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak KMM olgularının kadın (% 50.5) ve erkeklerde (% 49.5) birbirine yakın oranda olduğu belirlenmiştir. Bu veriler bir arada değerlendirildiğinde KMM olgularının epidemiyolojik olarak cinsiyete dayalı büyük farklar oluşturmadığı düşünülmektedir.

KMM ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, bizim çalışmamızla uyumlu olarak çoğunlukla baş-boyun lokalizasyonunu yüksek bildiren çalışmalara (7,8,10) rastlandı. Ayrıca Büyükpınarbaşı ve ark. (10) tarafından bildirilen bulgularla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da erkeklerde daha çok gövde lokalizasyonu (% 22.9), kadınlarda ise daha çok ekstremitelere lokalizasyonu (% 34.7) belirlendi.

En sık rastlanan KMM tipinin yüzeysel yayılan MM (%50-60) olduğu kabul edilse de (9) Türkiye'de gerçekleştirilmiş diğer bazı epidemiyolojik çalışmalarla (7-9,12,13) uyumlu olarak bu çalışmada da en sık karşılaşılan KMM tipinin nodüler KMM olduğu belirlenmiştir. Bu farklılığın (9) hastaların ileri dönemde başvurması ve tanının geç konması sebebiyle horizontal büyüme fazından vertikal büyüme fazına dönüşmesi sebebiyle ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmada olguların % 39.5'inin Clark IV seviyesinde, yani retiküler dermisin invaze olduğu dönemde belirlenmiştir. Daha önce yapılan başka çalışmalarda (7-9,13) da benzer bulgular bildirilmiştir. Ayrıca Büyükpınarbaşı ve ark. (10) olgularının % 81,7'sinin Clark IV ve V seviyelerinde olduğunu bildirmişlerdir. Hastalığın ilerlediğinin göstergesi olan Clark seviyesi IV ile sık karşılaşılmaması, KMM olgularına geç tanı konulduğunu ve erken tanının önemi konusunda toplumun bilinçlendirilmesinin gerektiği düşünülmektedir.

Tümör kalınlığının, hastalığın prognozu ve uygulanacak tedavi şekli açısından en önde gelen faktör olduğu kabul edilmektedir (9,10). Şimşek ve ark. (8) tarafından

ülkemizde gerçekleştirilen başka bir çalışmada (% 37.7) da bu çalışmada (% 34.1) olduğu gibi incelenen olguların çoğunda tümör kalınlığının T4 olduğu bildirilmiştir. Ortalama tümör kalınlığı ise Şimşek ve ark. (8) tarafından 4.86 mm bildirilirken Şahin ve ark. (9) tarafından 4.17 mm, bizim çalışmamızda ise 4.5 mm olarak tespit edilmiştir. Literatürde tümör kalınlığı arttıkça yaşam süresinin azaldığı bildirilmektedir (10). Türkiye'de bildirilen epidemiyolojik çalışmalarda sunulan benzer sonuçlar, toplumun bu konuda bilinçlendirilmesinin ve erken tanının önemini ortaya koymaktadır.

Büyükpınarbaşı ve ark. (10) kadınların daha az ülser ve daha ince melanomlara sahip olduğu bulgusunu bildirmiştir. Bu çalışmada da benzer şekilde kadınlarda daha ince melanomlar saptanırken kadınların erkeklerden daha fazla ülser tümörlere sahip olduğu görülmektedir.

Büyükpınarbaşı ve ark. (10) Breslow kalınlığı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise tanı anında lenf nodu metastazı saptanan 3 vakada Breslow kalınlığı 4 olarak belirlenmiştir. Ayrıca bu vakaların tamamı nodüler KMM tanılı olup tamamında ülserasyon gözlenmiştir. Literatür bilgileri gözden geçirildiğinde daha kesin bilgiler verilebilmesi için uzun dönem takip edilen daha fazla hastaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Yaptığımız literatür incelemesinde, ülkemizdeki KMM vakaları ile ilgili yayınlanmış verilerin azlığı dikkati çekmiştir. Bu çalışma ile Isparta ve çevresindeki KMM vakalarının patolojik ve epidemiyolojik özellikleri değerlendirilerek, elde edilen verilerin sunulması ve veri tabanının güçlendirilmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Sonuç olarak, bu çalışma ile elde edilen veriler değerlendirildiğinde Isparta ve çevresinde KMM vakalarının en sık görülen yerleşim yerinin baş-boyun bölgesinin olduğu, vakaların çoğunu nodüler KMM olgularının oluşturduğu ve hastalarda çoğunlukla ülserasyonun bulunduğu sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1512 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 193-201.
2. Jemal A, Devesa SS, Hartge P, Tucker MA. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(9):678-683.
3. LeBoit PE, Burg C, Weedon D, ve ark. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of skin tumors. Lyon, France: IARC Press, 2006.
4. Frishberg DP, Balch C, Balzer BL, et al. Protocol for the Examination of specimens from patients with melanoma of the skin. Publication of College of American Pathologists (CAP), 2013.
5. Tas F, Kurul S, Camlıca H, ve ark. Malign melanoma in Turkey: A single institution's experience on 574 cases. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36(12):794-799.
6. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, ve ark. AJCC cancer staging manual (7th ed). New York, NY: Springer, 2010.
7. Külahçı Y, Zor F, Öztürk S ve ark. Yetmiş dokuz malign melanoma olgusunun retrospektif analizi. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi* 2008;16:15-19.
8. Şimşek T, Sönmez A, Demir A, ve ark. Kutanöz malign melanomlu 84 hastaya ait klinik deneyimlerimiz. *Türk Plast Surg* 2011;19(3) 113-116.
9. Şahin İ, Aykan A, Alhan D, ve ark. Malign melanoma olgularının retrospektif değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Derg* 2011;53:177-181.
10. Büyükpınarbaşı N, Demirkese C, Oğuz O, ve ark. The prognostic factors in cutaneous malignant melanoma. *Turkderm* 2002; 36: 115-124.
11. Eriksson H, Frohm-Nilsson M, Järås J, ve ark. Prognostic factors in localized invasive primary cutaneous malignant melanoma - results of a large population-based study. *Br J Dermatol* 2014 Jun 7. doi: 10.1111/bjd.13171.
12. Bilkay U, Erdem Ö, Özek C, ve ark. Nodüler melanomada dokuz yıllık uygulama ve sonuçlarımız. *Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg* 2000;8:149.
13. Karasoy A, Karşıdağ S, Tatlıdere S, ve ark., Malign melanomada 13 yılda 65 hastadaki deneyimimiz: retrospektif çalışma. *Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg* 2004;12(3):153-157.