

KUTANÖZ MALİGN MELANOMLU 84 HASTAYA AİT KLİNİK DENEYİMLERİMİZ

OUR CLINICAL EXPERIENCE IN 84 PATIENTS WITH CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMA

*Tekin Şimşek, *Ayhan Sönmez, *Ahmet Demir, *Volkan Tayfur, *Ethem Güneren, *Lütfi Eroğlu, **Levent Yıldız.

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Samsun, TÜRKİYE.

** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Samsun, TÜRKİYE.

ÖZET

Kutanöz malign melanom insidansının Kuzey Avrupa başta olmak üzere ekvator kuşağına yakın ülkelerde son yıllarda artış gösterdiği bildirilmektedir. Mortalite oranı hayli yüksek olan bu malignite için ülkemize ait epidemiyolojik veriler ise hem az, hem de belirli coğrafi bölgelerdeki prevalansı yansıtmaktadır. Bizde bölgemiz için büyük bir bölge hastanesi olan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Plastik Cerrahi Kliniğine, 1994 Ocak ve 2010 Mayıs tarihleri arasında (17 yıl) başvuran kutanöz malign melanomlu 84 hastaya ait epidemiyolojik verileri geriye dönük olarak gözden geçirdik. Hastaların yıllara göre dağılımlarını, yaşlarını, cinsiyetlerini, mesleklerini, lezyonların yerleşimini, zeminde nevüs olup olmadığını, histopatolojik tiplerini, Breslow kalınlıklarını, Clark invazyon seviyelerini, mitotik aktive oranlarını, tanı anındaki evrelerini, takip sürecinde karşılaşılan nüks ve metastaz oranlarını, sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılan hastalardaki mikrometastaz oranlarını, bölgesel lenf nodu diseksiyonu (BLND) yapılan hastalarda saptanan metastaz oranlarını araştırdık. Ölen hastaların ortalama yaşam sürelerini belirledik.

Çalışmanın sonunda, kliniğimize başvuran kutanöz malign melanomlu hasta sayısının 2007 yılından sonra anlamlı derecede arttığını saptadık. Tanı anında hastaların çoğu evre 2'de bulundu. Elde edilen sonuçlar; açık tenli ve nevoid cilt lezyonlarından zengin, güneşe aralıklı ve yoğun maruz kalan risk altındaki bireylerde, eğitim programlarının ve dermatoskopik muayene ile şüpheli lezyonların kayıt altına alınmasının önemini bir kez daha göstermiştir. Erken tanı, Breslow kalınlığına uygun reeksizyon, Evre 1b ve Evre 2 hastalarda sentinel lenf nodu örneklemesine göre yapılacak bölgesel lenf nodu diseksiyonu ile mortalite oranları azaltılırken morbiditenin de en aza indirilmesi mümkün olacaktır.

Anahtar kelimeler: Kutanöz, Malign Melanom, Prevalans

ABSTRACT

It has been reported that incidence of cutaneous malignant melanoma is increased recent years in countries near the equator as well as north Europe. This malignancy has high mortality rate and epidemiological data for our country are either inadequate or exhibit the prevalence of specific geographical regions. In this study, we have retrospectively reviewed data from 84 patients with cutaneous malignant melanoma who admitted to Plastic Surgery Clinic of our Hospital of Medical Faculty which is large regional hospital in the our region, between Jan 1994 and May 2010 (17 years). The parameters hat we have surveyed in patients included annual distribution of patients, age, gender, occupation, location of the lesions on the body surface, presence of nevus prior to melanoma, histopathological type, Breslow thickness, mitotic activity rates, stage at the diagnosis, metastasis rates in follow-up period, micrometastasis rates in patients performed sentinel lymph node biopsy (SLNB), metastasis rates in patients performed dissection unless SLNB. Survival rates in died patients were determined according to the stages.

At the end of the study, we concluded that the incidence of cutaneous malignant melanoma in our region increase since 2007. Unfortunately, most patients were determined in stages 2 at the diagnosis. It has shown that educational programs, dermatoscopic screening and recordings are still important under the risk populations including occupational risk groups, intermittently intense sun exposed, light skinned and nevoid skin lesions wealthy individuals. Mortality and morbidity rates, as well will decrease with early diagnosis, re-excision according to Breslow thickness, regional lymph dissection according to the sentinel lymph node biopsy in Stage 1b and Stage 2 patients.

Keywords: Cutaneous, Malignant Melanoma, Prevalence

GİRİŞ

Kutanöz malign melanom, Kuzey Avrupa ülkelerinde tüm kanserlerin %4'ünü, kansere bağlı ölümlerinde %2'sini oluşturmaktadır.¹ Ayrıca, son 40 yılda malign melanom insidansının yaklaşık 4 kat, mortalite oranlarının da 2 kat arttığı geniş popülasyon tabanlı çalışmalarda gösterilmiştir.¹ Avustralya, Yeni Zelanda, Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa ülkeleri yüksek insidansa sahip ülkeler olup Güney Asya, Japonya ve Çinde düşük

oranlar bildirilmiştir.² Güneşe aralıklı ve yoğun maruz kalan ve güneş koruyucuları az kullanan risk altındaki bireylerde melanom insidansı artmaktadır.³ Açık tenli bireylerin koyu tenli olanlara göre 20 kat daha fazla risk taşımaları beyaz popülasyondaki insidansı daha da artırmaktadır.² Genel popülasyona bakıldığında melanomlar kadınlar arasında daha fazla görülürken, ileri yaşlarda erkeklerde hem daha fazla görülmekte hem de daha kalın tümörlerle karşılaşma oranı artmaktadır.⁴

Lezyonlar erkeklerde gövde ve baş-boyun bölgesinde daha sık görülürken bayanlarda alt ekstremitede yerleşim daha sıktır.⁴ Nodüler ve yüzeysel yayılan tip toplumlara göre değişebilmekle birlikte en sık görülen histopatolojik alt tiplerdir.⁵ Amerikan birleşik kanser komitesi (American Joint Committee on Cancer -AJCC)'nin 2009 yılında 7. baskısını yayınladığı melanom evreleme sisteminde göre başvuru anındaki tümör kalınlığı, ülser varlığı ve mitotik aktivite oranı en önemli prognostik belirleyicilerdir.⁶ Evre IB ve II'de sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile erken aşamada saptanabilecek olası bir mikrometastaz varlığı ve bölgesel lenf nodu diseksiyonunun (BLND) sağkalım üzerine olumlu katkısı olduğu ileri sürülmektedir.⁷

Ülkemizdeki kutanöz malign melanom epidemiyolojisini gösteren çalışmalar hem az sayıdadır hem de belirli coğrafik bölgelerdeki prevalansı yansıtmaktadır.^{5,8-10} Bu çalışmalarda ülkemizde malign melanom insidansının artmakta olduğu net bir şekilde ortaya konmuş olmasa da başvuru anındaki tümör kalınlıklarının hala yüksek olduğu ve maalesef uzun vadede hastaların takip ve tedavilerinde sıkıntılar yaşandığı görülmektedir.

Bu çalışmada, Orta ve Doğu Karadeniz bölgesinin büyük bir coğrafi alanına hitap eden Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Plastik Cerrahi Kliniğinde takip ve tedavisi yürütülen kutanöz malign melanom hastalarının demografik verileri taranmıştır. Bölgemize ait kutanöz malign melanom epidemiyolojik verileri ortaya konmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1994 ve Mayıs 2010 tarihleri arasındaki 17 yıllık dönemi kapsayan klinik arşivimizi ve fakültemiz patoloji arşivini geriye dönük olarak taradık. Çalışmaya sadece kliniğimizde takip ve tedavisi yürütülen kutanöz malign melanomlu hastalar dâhil edildi. Yaşam sürelerini ortaya koymak için telefonla ulaşılan hastalardan bilgi alındı. Hastalara ait şu parametreler araştırıldı: yaş, cinsiyet, meslek, tümörün yerleşim yeri, öncesinde zeminde nevüs olup olmadığı, malign melanomun histopatolojik tipi, Breslow kalınlığı, Clark invazyon seviyesi, mitotik aktivite oranları, tanı anındaki evresi, SLNB yapılan hastalarda mikrometastaz oranları, BLND yapılan hastalarda metastaz oranları, takip sürecinde görülen nüks ve uzak organ metastazları, ölen hastalarda ortalama yaşam süreleri ve hastaların yıllara göre dağılımı.

BULGULAR

Araştırma sonunda kadın hastaların erkelerden 1,2 kat daha fazla olduğu saptandı (K:46, E:38). Ortalama görülme yaşı 59,5 (16 – 96) bulundu. Mesleki risk faktörleri araştırıldığında hastaların büyük oranda (%42,5) ev hanımı olduğu görüldü. Ancak bu hastaların kümülatif güneş maruziyetleri hakkında net veriler elde edilemediğinden anlamlı bir risk grubu olup olmadıkları

belirlenemedi. Lezyonların yerleşimleri incelendiğinde her iki cins için baş-boyun bölgesi (28 hasta, %33,3) ve alt ekstremitede (27 hasta, %32,1) en sık görülen yerleşim yerleri idi. Yerleşim yerlerinin cinsiyete göre dağılımlarına bakıldığında erkeklerde baş boyun bölgesinde daha fazla (erkelerin %31,5'i), bayanlarda ise alt ekstremitede daha fazla (kadınların %39,1'i) yerleştiği görüldü. Histopatolojik tiplendirme yapılmış 66 hastanın dağılımı incelendiğinde en fazla 32 hasta (%48,4) ile nodüler tip malign melanom bulundu. Nodüler malign melanom en fazla alt ekstremitede görülürken (%37,5), yüzeysel malign melanom en sık baş boyun bölgesinde saptandı (%30,4). Breslow kalınlığı ölçülen 61 hastanın çoğunda (23 hasta, %37,7) tümör kalınlığı T4 (4,01-↑ mm) olup ortalama 4,86 mm idi. Clark invazyon seviyesi de en fazla seviye 4'te idi (25 hasta, %40,9). Hastaların büyük çoğunluğunda mitoz oranının arttığı saptandı (37 hasta, %59,67). Mevcut kayıtlardan verilerine ulaşılabilen 64 hastanın yarısında malign melanom zemininde nevüs öyküsü olduğu öğrenildi. Bu hastaların büyük kısmında (%46,6) karşılaşılan tip nodüler malign melanomdu.

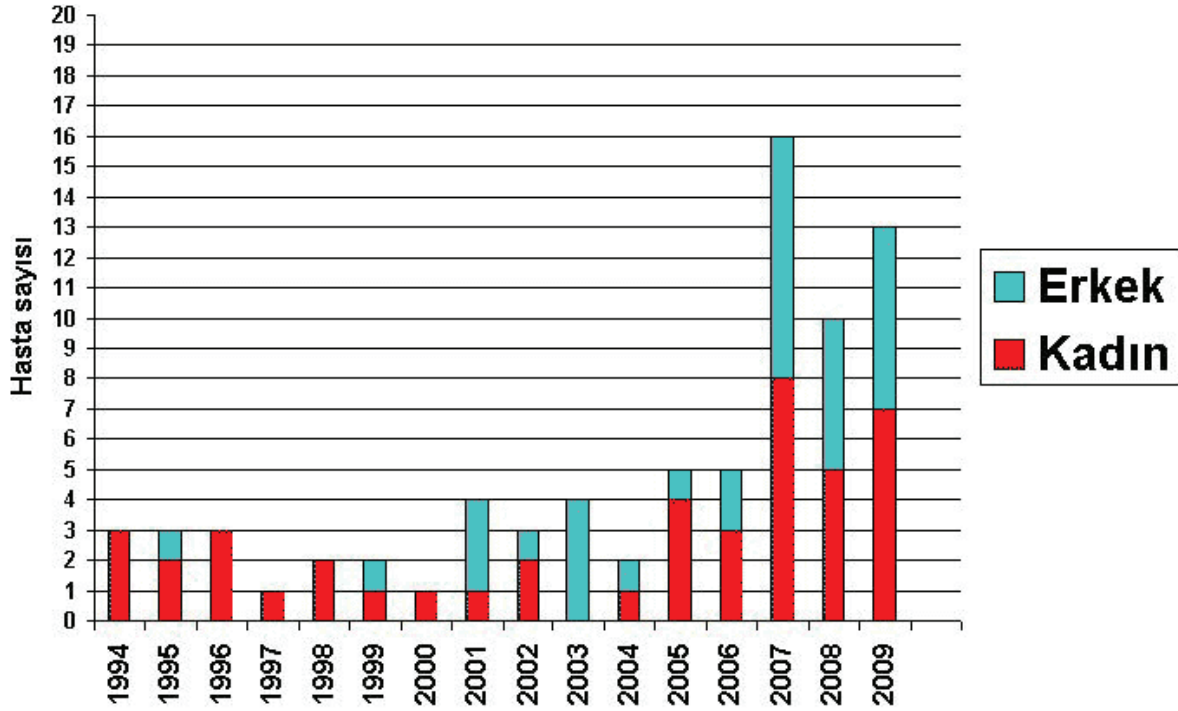
Kliniğimizde 2005 yılından itibaren SLNB uygulamaya başlanmıştır. SLNB yapılan 16 hastanın 4'ünde mikrometastaz saptanmış ve sonrasında BLND uygulanmıştır. Bunların da sadece 1'inde aynı bölgesel lenf nodu havuzunda metastazik nodlar bulunmuştur. Klinik olarak fark edilebilir lenf nodu büyüklüğü olan ve doğrudan BLND yapılan 14 hastanın yarısında metastaz saptanmıştır. Takip sürecinde hastaların 14'ünde uzak organ metastazı saptanmıştır. Bunların içinde 7 hasta ile en fazla akciğer metastazı görülmüştür.

Sağkalım oranlarını belirlemek için 64 hastaya ulaşıldığında 16'sının öldüğü öğrenildi. Ölenlerin tanı konulduktan sonra ortalama yaşam süreleri 24 aydı. 10'u erkekti ve ortalama yaşam süreleri 27 aydı. 6'sı kadındı ve ortalama yaşam süreleri 19 ay bulundu. Ancak ölüm nedenlerinin malign melanomun komplikasyonlarından mı, yoksa ek sağlık problemlerinden mi olduğu belirlenemediğinden evrelere göre yaşam sürelerini belirlemek mümkün olmamıştır.

Hastaların yıllara göre başvuru sayıları araştırıldığında 2007'ye kadar 2.9 olan ortalama yıllık hasta başvuru sayısı 2007 yılından sonra yıllık ortalama 13 bulundu. Karşılaştırma için Mann-Whitney U testi kullanıldığında 2007 yılından itibaren başvuran hasta sayısındaki bu artış anlamlı bulundu (P<0,005) (Şekil 1). Malign melanomun dağılım özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Her yıl malign melanom insidansının artmayı sürdürmesi nedeni ile bunu azaltmaya yönelik çabaların önemi daha da artmıştır. Amerika'da yaygınlaşan ulusal izlem programlarının (SEER- Surveillance, Epidemiology and End Results) başarısının bir göstergesi olarak mortalite oranlarının azalmakta olduğu bildirilmiştir.¹¹ Kuzey Avrupa ülkelerinde de, yaygınlaşan ulusal eğitim



Şekil 1. Hastaların yıllara göre dağılımı: Yıllara göre kutanöz malign melanom hastalarının dağılımı incelendiğinde 2007 yılından itibaren başvuran hasta sayısındaki artış anlamlı bulunmuştur ($p<0,005$).

Tablo 1: Kutanöz malign melanomun her iki cins için genel dağılım özellikleri sunulmuştur.

Yaş dağılımı	Cinsiyet	Meslek	Lokalizasyon	Histopatolojik tip	Breslow kalınlığı (mm)	Evre	Mitotik aktivite artışı	Ölen hastaların ortalama yaşam süreleri (ay)
Kadın: 61,6	Kadın: 46 (% 54,7)	Ev hanımı: 23 (% 42,5)	Baş-boyun (% 33,3)	NMM, % 48,4	Kadın: 4,67	I (% 27,4)	% 59,6	Kadın: 19
Erkek: 56,9	Erkek: 38 (% 45,3)	Çiftçi: 10 (% 18,5)	Alt ekstremite (% 32,1)	YMM, % 34,8	Erkek: 5,06	II (% 46,7)		Erkek: 27
Ortalama: 59,5 (16-96)	K/E=1,2	Memur: 9 (% 16,6)	Üst ekstremite (% 16,6)	LM, % 12,1	Ortalama: 4,86	III (% 4,8)		Ortalama: 24
		İşçi: 7 (% 12,9)	Gövde (% 15,4)	ALMM, % 4,5		IV (% 20,9)		
		Şoför: 2 (% 3,7)	Genital bölge (% 2,3)					
		Serbest meslek: 2 (% 3,7)						
		Öğrenci: 1 (% 1,8)						
		Bilinmeyen: 30 (% 35,7)						

NMM: Nodüler Malign Melanom, YMM: Yüzeysel Malign Melanom, LM: Lentigo Maligna, ALMM: Akral Lentiginöz Malign Melanom

programlarının bir sonucu olarak öğle saatlerinde güneşe maruziyetten kaçınma ve melanositik cilt lezyonlarına sahip bireylerin potansiyel değişiklikleri erken fark edip hekime başvurma bilinçlerinin artmasının, son bir kaç dekatta sağkalım üzerine olumlu etki sağladığı, ilk başvuru anındaki Breslow tümör kalınlığı oranlarının da düşmekte olduğu gösterilmiştir.^{1,4} Ülkemizde ilk başvuru anındaki tümör kalınlığının yüksek olması⁵ bu bilincin halen tam sağlanamadığını göstermektedir. Örneğin, malign melanom insidansının en yüksek olduğu ülkelerin başında gelen Yeni Zelanda'da² ortalama tümör kalınlıkları kadın ve erkeklerde sırası ile 0,71 mm 0,80 mm iken (T1 tümör) çalışmamızda bu değer sırası ile 4,6 mm ve 5 mm (T4 tümör) bulunmuştur. Tümörlerin cinsiyete göre anatomik lokalizasyon dağılımı literatür ile uyumlu olarak kadınlarda alt ekstremite-lerde, erkeklerde baş-boyun bölgesinde fazla olduğu görülmüştür.¹²

Literatürde, yüzeysel malign melanom %70 oranla en sık görülen tip olarak bildirilmekte¹ iken bizim se-

rimizde Nodüler Melanom %46 ile en sık oranda bulundu. Benzer şekilde son yayınlarda hem Amerika'da hem Kuzey Avrupa ülkelerinde kadınlardaki sağkalım süresinin erkeklerden fazla olduğu bildirilmiş^{1,12} iken bizim serimizde erkeklerde bu süre daha uzun bulundu. Kadınlarda en yaygın lokalizasyon olan ekstremite lokalizasyonu ise literatürle uyumlu idi.^{1,12}

Ülkemize ait bildirilmiş geniş olgu serilerinde evre 1 ve 2'deki lokalize hastalık oranı %63,4 ile en fazla görülen hasta grubunu oluşturmaktadır.⁵ Bizim hastalarımızdan Breslow kalınlığı öğrenilebilen 61 hastada evreleme yapıldığında, benzer şekilde büyük bölümü tanı esnasında evre 1 ve 2 bulunmuştur (45 hasta, %73,7). Hastalarımızın bazılarında primer tümör cerrahisi hastanın başvurduğu ilk sağlık kuruluşunda yapıldığından primer tümöre ait genişlik ve rezeksiyon sınırları hakkında veriler bu çalışmada sunulamamıştır.

AJCC'nin en son 2009 yılında yeniden düzenlediği evreleme sistemine göre lokalize malign melanom hastalarında tümör kalınlığı, mitoz oranı ve ülser varlığı

prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir.¹ Primer tümörün milimetre kareye düşen mitoz oranının sağkalım üzerinde güçlü ve bağımsız bir belirleyici olduğu özelliklerle vurgulanmıştır.⁶ Hastalarımızın tümör kalınlığının ortalama 4,86 mm olması ve yarısından çoğunda (%59,6) mitoz aktivitesinde artış görülmesi kötü prognoza sahip bir hasta popülasyonumuz olduğunu göstermektedir. Primer tümörün morfolojisine yönelik kayıtların yetersiz olması nedeni ile önemli bir prognostik belirleyici olduğu kabul edilen ülser varlığı ise hastalarımızda ortaya konamamıştır.

Sentinel lenf nodu biyopsisinin klinik lenf nodu tutulumu saptanmamış T1b, T2, T3 ve T4 tümörlerde yapılması önerilmektedir.⁶ Evre IB ya da II'deki hastaların %80'e yakınında SLN'nun negatif olduğu bildirilmiştir.⁷ Bizde SLNB yaptığımız 16 hastanın 4'ünde (%25) mikrometastaz saptadık ve bölgesel lenf nodu disseksiyonu gerçekleştirdik. Hastalarımızın %75'inde SLNB negatif saptandığından gereksiz yapılacak bir bölgesel lenf nodu disseksiyonunun olası morbiditesinden kaçınmış olduk.

Malign melanom insidansının tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de son yıllarda artış gösterdiği görülmektedir.^{5,8-10} Bunda yeni tanı alan hastaların sayısındaki artış kadar sağlık hizmetlerinin ilk basamağında hizmet sunanların bilinçli yaklaşımı ile hastaları 3. basamak sağlık kurumlarına yönlendirmelerinin büyük rolü olduğunu düşünmekteyiz. Yine de, tanı alan hastaların çoğu halâ ileri evrede saptanmaktadır.

SONUÇ

Ekvatora yakın coğrafi konumu nedeni ile risk altındaki ülkemizde, güneşe aralıklı yoğun maruz kalan, açık tenli ve nevoid cilt lezyonlarından zengin bireylerde eğitim programları ile bilinçlenmenin artırılması, şüpheli lezyonların dermoskopi ile taranıp kayıt altına alınması, erken teşhis ve evreye uygun tedavi yaklaşımı halen büyük önem taşımaktadır. Aile hekimi düzeyinde başlatılması gereken bu bilinç sayesinde özellikle nevoid cilt lezyonlarından zengin bireylerin ya da tümörü erken fark edilen hastaların Dermatoloji, Plastik Cerrahi ve Medikal Onkoloji hekimleri tarafından, multidisipliner bir yaklaşımla ele alınması, hastaya en uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından önemlidir.

Teşekkür: Başvuran hasta sayılarının yıllara göre dağılımlarının istatistiksel analizindeki katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Yüksel Bek'e teşekkür ederiz.

Açıklama: Çalışmanın hiç bir aşamasında, hiçbir kurum ya da kuruluştan maddi destek sağlanmamıştır.

Dr. Tekin ŞİMŞEK

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi.

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD.

Atakum, 32339, Samsun, TÜRKİYE

Faks: +90 (362) 457 6041

E-posta: drtekinsimsek@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Tryggvadóttir L, Gislum M, Hakulinen T, Klint A, Engholm G, Storm HH, et al. Trends in the survival of patients diagnosed with malignant melanoma of the skin in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol.* 2010;49(5):665-72.
2. Liang JJ, Robinson E, Martin RC. Cutaneous melanoma in New Zealand: 2000-2004. *ANZ J Surg.* 2010;80(5):312-6.
3. Cicarma E, Juzeniene A, Porojnicu AC, Bruland OS, Moan J. Latitude gradient for melanoma incidence by anatomic site and gender in Norway 1966-2007. *J Photochem Photobiol B.* 2010;101(2):174-8.
4. 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):678-83.
5. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malign Melanoma in Turkey: A Single Institution's Experience on 574 Cases. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36(12):794-99.
6. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199-206.
7. Lifchez SD, Kelamis JA. Melanoma: workup and surveillance. *Clin Plast Surg.* 2010;37(1):55-63.
8. Aydıngöz İE, Yıldız K, Derwent B. Haydarpaşa Numune Hastanesinde 5 Yıllık Malign Melanom Olgularının Değerlendirilmesi. *T Klin Dermatoloji.* 1998;8(3):130-4.
9. Karasoy A, Karşıdağ S, Tatlıdere S, Uğurlu K, Özkaya Ö, Kuran İ, et al. Malign melanomada 13 yılda 65 hastadaki Deneyimimiz: Retrospektif Çalışma. *Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg.* 2004;12(3):153-7.
10. Kulağcı Y, Zor F, Öztürk S, Eski M, Devci M, Işık S, Şengezer M. Yetmiş dokuz malign melanoma olgusunun retrospektif analizi. *Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg.* 2008;16(1):15-9.
11. Erickson C, Driscoll MS. Melanoma epidemic: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(3):281-6.
12. Hall HI, Miller DR, Rogers JD, Bewerse B. Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(1):35-42.