

**ORAL MALİGN MELANOMA
(BİR AMELANOTİK MALİGN MELANOMA VAKASI)**

T. CYGÜR*, I. MEMİŞ**, S. YÜCETAŞ***,
D. YILMAZ****, M. GÜNEL***** S. SARAÇGİL*****

ÖZET

Oral malign melanomalar ender olup, tüm melanomaların % 1-2'sini oluştururlar. Bu makalede 58 yaşında bir erkek hastada üst alveolar mukozada gelişen ve hızlı seyir gösteren bir amelanotik malign melanoma vakası sunulmaktadır.

Anahtar Kelime : Oral malign melanom.

SUMMARY

**ORAL MALIGNANT MELANOMA
(A CASE OF AMELANOTIC MALIGNANT MELANOMA)**

Malignant melanoma of the oral cavity is rare, accounting for about 1 % to 2 % of all melanomas. We present a case of amelanotic malign melanoma in a 58 year old man, localized in the upper alveolar mucosa with rapidly fatal course.

Key Word : Oral Malignant Melanoma

-
- (*) G.Ü. Tıp Fak. Patoloji A.D. Öğretim Görevlisi, Dr.
(**) G.Ü. Tıp Fak. Patoloji A.D. Öğretim Üyesi, Doç. Dr.
(***) G.Ü. Dişhek. Fak. A.D.Ç.H. ve C. Anabilim Dalı Öğr. Üyesi, Prof. Dr.
(****) G.Ü. Dişhek. Fak. A.D.Ç.H. ve C. Anabilim Dalı Öğr. Üyesi, Doç. Dr.
(*****) G.Ü. Dişhek. Fak. A.D.Ç.H. ve C. Anabilim Dalı Arş. Görevlisi, Dt.

GİRİŞ

Malign melanomalar nöral krest kökenli hücreler olan melanositlerin malign neoplazisidir. Normalde melanositlerin yer aldığı başta deri olmak üzere göz, oral ve anorektal jukstakutanöz mukozalar, nasal ve paranasal mukozalarda gelişebilmektedir (10). Önceleri hızlı, fatal gidişli tümörler olarak bilinen deri melanomlarının son yıllarda özellikle erken tanıya yönelik ısrarlı çalışmalar sonucu 5 yıllık sürvivi ortalama % 83'e ulaşmıştır (5). Aynı olumlu gelişmeden mukozal melanomlar için söz etmek imkansızdır. Oral malign melanomlar hastaların sıklıkla bir yıl içinde kaybedildiği fatal tümörlerdir (4). Oldukça ender görülürler ve tüm malign melanomların % 1-2'sini oluştururlar (9).

Bu makalede 58 yaşındaki bir erkek hastada, üst çene alveolar mukozada gelişmiş, hızlı seyir gösteren bir amelanotik malign melanoma vakası sunulmakta olup vakanın klinik ve histopatolojik özellikleri literatür bilgileri ışığında tartışılmaktadır.

Vaka Takdimi :

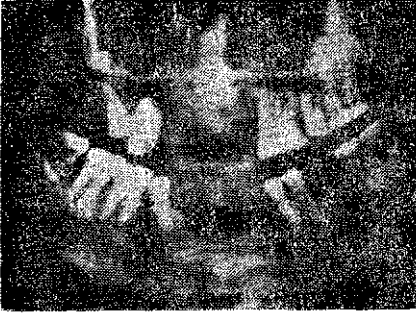
S.S. isimli 58 yaşındaki erkek hasta G.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Polikliniğine 16.12.1991 tarihinde başvurdu.

Hasta, sağ maksillada ağrılı ve kanamalı şişlikten şikayetçi idi. Anamnezinde sistemik bir rahatsızlığının olmadığı belirlendi. Ekstraoral muayenede yüzde asimetri ve sağ üst çene bölgesinde şişlik gözlemlendi. Yapılan intraoral muayenede ise sağ maksillada, kesici dişlerden molar diş bölgesine kadar uzanan yaklaşık 8x3 cm. büyüklüğünde, lobüler yapıda, yer yer kanamalı, üzerinde beyaz süpürasyon alanları gösteren, pempe-mor alaca renklerde orta sertlikte kitle saptandı (Resim 1). Lezyon bölgesindeki dişlerde migrasyon ve lüksasyon tesbit edildi. Bölgesel lenf bezlerinde atake olduğu belirlendi. Hasta bu şişliğin 2 ayı aşkın süre önce başladığını giderek büyüdüğünü zaman zaman kanama ve ağrıya neden olduğunu vurguladı.

Radyolojik muayenede, alınan periapikal, panoramik ve Water's grafilerinde sağ maksillada alveolar kret tepesinde rezorbsiyon gözlemlendi. Kitle bölgesindeki dişlerin laminadurasının kaybolduğu belirlendi (Resim 2).



Resim 1. Kitlenin intraoral görünümü.

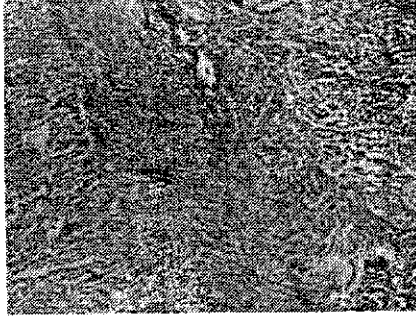


Resim 2. Hastadan alınan panoramik radyografi.

İnsizyonel biopside alınan kitlenin bir patoloji laboratuvarında yapılan değerlendirilmesinde nonspesifik akut iltihabi pruçes tanısını takiben eksizyonel biopsi için hasta cerrahi disiplinler altında operasyona alınarak lezyon tamamı ile eksize edildi. Bölgedeki dişler alındı. Kanama kontrolü yapılarak bölge koterize edildi. Operasyon sahası cerrahi disipline uyularak sekonder iyileşmeye bırakıldı. Çıkarılan kitle kesin histopatolojik tanı için G.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gönderildi.

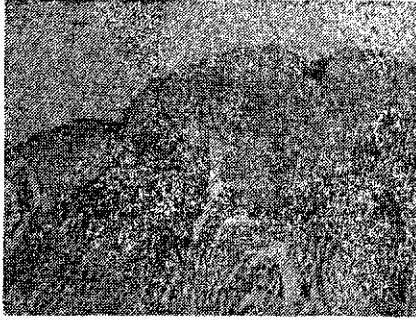
Patolojik bulgular: Materyal topluca 7.5x7x3 cm. boyutlarında ve bir tanesinde üzerinde premolar diş bulunan 3 adet dokudan oluşmaktaydı. Dokular gri-mor renkte ve orta sertlikteydi. Birkaç alanda gri-beyaz renkte izlenebilen mukoza dışında yaygın ülserasyon mevcuttu. Kesit yüzeyleri bej-mor renkte ve yer yer kanamalıydı. Makroskobik kesitler rutin doku takibine alındı. Parafin bloğa gömülen dokular 6 mikron kalınlığında kesilerek hematoksilen

eosin ile boyandı. Işık mikroskopik incelemeyi takiben histokimyasal olarak masson-Fontane, immünohistokimyasal olarak epitelyal membran antijen (EMA) ve S-100 boyamaları yapıldı. Kesitlerin incelenmesinde birçok alanda epitelin ortadan kalktığı, yüzeyin kalın eksuda ile örtüldüğü ve alttaki tüm yapının neoplazik özellikte olduğu görüldü. Neoplazik gelişim melanin pigmenti içermeyen, nükleoları belirgin genelde iğsi biçimde yer yer geniş stoplazmalı atipik hücrelerden oluşmaktaydı (Resim 3). İğsi hücrelerin demetler



Resim 3. Demetler oluşturan iğsi stoplazmalı neoplazik hücreler (H x E x 100)

oluşturdukları, geniş stoplazmalı olanların dağınık gruplar yaptıkları ve çok sayıda ve atipik mitoz içerdikleri dikkati çekti. Çok dar birkaç sahada izlenebilen skuamöz epitelin epitel-bağ doku bileşkesinde aynı neoplazik hücrelerin yer yer alveoler gruplaşmalar oluşturdukları gözlemlendi (Resim 4). Bir kesitte neoplazik hücreler



Resim 4. Epitel-bağ doku bileşkesinde neoplazik gruplaşmalar (H x E x 40)

ile skuamöz epitel arasında ince bir zar halinde yer alan lamina propriada iltihabi hücre infiltrasyonu ve ektazik damar yapıları izlendi. Bu alanda skuamöz epitelin bazal tabakasında belirgin atipik

melanositik proliferasyon dikkati çekti. Epitelin orta ve üst tabakalarında atipik melanosit invazyonu yoktu. Kesitlerde hiçbir alanda desmoplazi veya yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu saptanmadı. Yapılan özel boyamalarda masson-Fantana negatif, EMA negatif, S-100 pozitif sonuç verdi. Tanı malign melanom idi.

Patolojik değerlendirmede kitlenin malign melanoma olduğunun anlaşılmasını takiben hasta Onkoloji Hastanesine sevk edildi. Hastaya kemoterapinin önerildiği belirlendi. Hastanın lezyonun farketikten sonraki 7. ayda ex olduğu öğrenildi.

TARTIŞMA

Oral malign melanomalar % 82 oranında 40-70 yaşlar arasında görülür. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha fazladır (12, 16). Oral kavitede damaktan sonra ikinci yerleşim yeri üst alveolar mukazadır. Bunu sırasıyla dudak mukozası, alt alveolar mukoza dil ve ağız tabanı izler (11, 16). Sunulan vakada hastanın yaşı ve lezyonun lokalizasyonu bir özellik göstermemektedir.

Oral malign melanomaların etyopatogenezinde bilinen bir etyolojik faktörden söz edilmemektedir. Protez kullanımı, sigara veya tütün alışkanlığı, kronik irrtisyonlar ve enfeksiyonlar veya allerji ile oral melanoma gelişimi arasında bağlantı kurulamamıştır (4).

Deri melanomalarının önceden mevcut pigment lezyonların malign transformasyonu ile gelişebileceği uzun zamandır öne sürülmektedir. Melanositlerin benign neoplazisi olan nevi ile malign melanom arasındaki bağlantı açıkça ortaya konamamıştır, ancak erken dönemde saptanan deri melanomlarında, vakaların yaklaşık yarısında önceki nevus alanlarına rastlanmıştır (14). Oral mukazanın nevi ve melanomları arasında böyle bir ilişkiden söz edilmemektedir (1).

Nevustan ayrı olarak, oral melanoma vakalarının yaklaşık 1/3'ünde, tümörün saptanmasından önce, birkaç aydan uzun yıllara kadar değişen maküler pigmentasyon hikayesi dikkati çeker (4, 11, 12, 16). Maküler pigmentasyonun tümörün radial büyüme ile karakterli in situ fazını ifade ettiği düşünülmektedir. Şüphesiz ki, bir malign melanomanın in situ dönemde tedavi edilmesi prognozu

değiştirebilir (12, 16). Hastamız daha önce bu bölgede pigmentli veya pigmentsiz hiçbir lezyonun bulunmadığını belirtmiştir.

Oral malign melanomlar asemptomatiklerdir. Hastaların diş-hekimine başvurdukları dönem genellikle kitlenin büyüdüğü, ülser olduğu ve kanadığı, alveolar mukoza yerleşmişse dişlerin sallandığı geç dönemdir (8, 12). Bazı vakalarda tümörün başlangıçtan itibaren son derece hızlı büyüdüğü bildirilmektedir (12). Vakamızda tümör 2 ayı aşkın sürede büyük boyuta ulaşmış ve hasta geç dönem bulgularıyla başvurmuştur. Nitekim alınan insizyonel biopside olasılıkla, tümör kitlesi yüzeyindeki kalın eksuda ile örtülü ülserasyon nedeniyle, nonspesifik akut iltihabi süreç tanısına varılmıştır. Kitlenin total eksizyonunu takiben kesin tanı konulabilmektedir.

Hastamızda saptadığımız malign melanoma pigment içermekte ve bu özelliği ile vakaların yaklaşık 1/4'ünde bildirilen oral amelanotik malign melanomalar gurubuna girmektedir. Bu gibi lezyonlar oral mukozanın reaktif inflamatuvar lezyonlarını andırabilirler (12). Vakamızda klinik tanı periferik dev hücreli granuloma olmuştur. Dev hücreli granulomlar sıklıkla ülserasyon gösterirler, bazen büyük boyutlara erişebilir ve alveol kemiğini rezorbe ederek dişlerin bağlantılarını ortadan kaldırabilirler (13).

Malign melanomalar histolojik olarak çok çeşitli görünümde olabilirler. Hücre tipi iğsi, epiteloid veya ileri derecede anaplastik olabilirler. Melanin pigmenti içermeyen malign melanomalar malign lenfoma, fibrosarkom veya iğsi hücreli (grade IV) skuamöz hücreli karsinomu andırabilirler (7). Ayırıcı tanıda epitel-bağ doku bileşkesinde atipik melanositlerin yuvarlanmalar tarzındaki proliferasyonunu (junctional aktivite) saptamak ve mümkünse immünohistokimyasal olarak hücrelerde S-100 proteininin varlığını göstermek diagnostiktir (4, 7).

Günümüzde deri malign melanomalarının 4 ana guruba ayrıldığı kabul edilmektedir: leutigo malign melanoma (LMM), superficial spreading malign melanoma (SSM), akril lentiginous melanoma (ALM) ve nodüller melanoma (10). LMM özellikle derinin güneşe maruz kısımlarında gelişir ve erken dönemde atipik melanositlerin bazal tabakada aktivite olmasıyla karakterlidir. ALM ise histolojik olarak LMM ya benzer ancak avuç içi ayak tabanı, tırnak

yatağı gibi güneş etkisinin olmadığı vücut bölgelerinde ortaya çıkar. Mukozal malign melanomların daha çok ALM tipinde olduğu öne sürülmektedir (2). İlk üç tipteki malign melanomalarda iki büyüme fazından söz edilir: 1 - horizontal büyüme fazı (in situ dönem) ve 2 - vertikal büyüme fazı (invaziv dönem) (10). Sunulan vakada, bir kesitte izlediğimiz skuamöz epitelin bazal tabakasındaki belirgin atipik melanosit proliferasyonu ALM'nin horizontal büyüme paternine uymaktadır. Rapini ve arkadaşları (12) yaygın ülserasyon gösteren bazı ileri dönem oral malign melanom vakalarında, arta kalmış sağlam epitel alanlarında horizontal büyüme paterninin izlenebildiğini bildirmişlerdir. ALM'nin histolojik özelliklerinden biri olan desmoplazi (5) vakamızda saptanmamıştır.

Deri malign melanomunda en önemli diagnostik faktör tümör invazyonunun kalınlığıdır (10). Bu faktör anlaşıldıktan sonra deri malign melanomunda ortalama 5 yıllık sürviv % 45'den % 83'e uzamıştır (5). Çoğu oral malign melanoma tanı aldığı sırada deri malign melanomuna göre daha kalındır (13). Sunduğumuz malign melanoma vakası lamina durayı ortadan kaldıracak kadar invaze iken saptanmıştır.

Mukozal malign melanomlu hastaların yaşam süreleri genellikle çok kısadır (4). Kötü prognozda etken olan faktörler lezyonların uzun süre asemptomatik olmaları ve hasta tarafından farkedilmemeleri, bölgenin anatomik özelliklerinin radikal cerrahi yaklaşımı güçleştirmesi ve olasılıkla mukozal lezyonların deridekilere göre biyolojik olarak daha agresiv seyretmeleridir (6, 13).

Oral malign melanomlarda 5 yıl sürviv şansı % 20'den azdır (13). Bazı raporlarda hastaların birkaç ay içinde lokal rekürrensler ve dissemine metastazlarla öldükleri bildirilmiştir (9, 15). Mukozal malign melanomların % 20'si bölgesel lenf bezleri dışında akciğer, meme, karaciğer, mide, barsak, adrenal bezler, kemik iliği gibi uzak organ metastazı yaparlar (3, 15). Hastamız lezyonu farketkten sonra 7. ayda ölmüştür. Sürenin kısırlığında kemoterapiyi red etmesi etken olabilir. Otopsi yapılmadığından kesin ölüm nedenini bilememekteyiz. Ancak literatür bilgilerimiz ışığında hastanın diseminant metastazlar ve/veya lokal rekürrens nedeniyle öldüğünü varsayabiliriz.

Bu vakadan çıkaracağımız bazı sonuçlar olduğunu düşünmekteyiz: Çok ender de olsa oral mukozada malign melanoma gelişebil-

mektedir. Dişhekimliği hastaları ve dişhekimleri mukozanın özellikle pigmente lezyonları konusunda uyarılmalıdır. Her şüpheli lezyon mutlaka biyopsi ile değerlendirilmelidir. Çünkü oral malign melanomların kötü prognozu, en başta erken tanı ile hasta lehine değiştirilebilir. Her vakanın ayrıntılı Klinik-patolojik özellikleri ile takdim edilmesi önümüzdeki yıllarda retrospektif ve prospektif çalışmalara olanak tanıyacak ve böylelikle konu ile ilgili bilgilerimiz çoğalacaktır.

KAYNAKLAR

1. Buchner, A., and Hansen, LS. : Pigmented Nevi of the oral mucosa : A clinicopathologic study of 36 new cases and review of 155 cases from the literature. *Oral Pathol.*, 63 (6) : 676-82, 1987.
2. Clark, WH., Jr., Bernardino, EA, Reed, RJ, and Kopf, AW. : Acral lentiginous melanomas including melanomas of mucous membranes. In: Clark, WH. Jr., Golman, Li., Messtrangelo, MJ. eds : *Human malignant melanoma*. Grane and Stratton, New York, 1979.
3. Coleman, WP., Loria, PR., Reed, RJ, and Krementz, ET. : Acral lentiginous melanoma. *Arch Dermatol.*, 116: 773-6, 1980.
4. Conley, J. and Pack, GT. : Melanomas of the mucous membranes of the Head and neck. *Arch Otolaryngol.*, 99: 315-9, 1974.
5. Conran, RS., Kumar, V., and Robbins, SL. : *Pathologic Basis of disease*. 4 the ed., W.B., Saunders Co., Philadelphia, 1989.
6. Eneroth, C., and Lundberg, C. : Mucosal malignant melanomas of the head and neck. *Acta Otolaryngol.*, 80: 452-8, 1975.
7. Enzinger, FM. and Weiss SV. : *Soft tissue tumors* 2nd. ed., Mosby Co., St. Louis, 1988.
8. Grinspan, D., Abutafi, J., Diab, J. and Berdicchesky, R. : Melanoma of the oral mucosa. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 28 (1) 1-16, 1969.
9. Jackson, D. and Simpson, HE : Primary malignant melanoma of the oral cavity. *Oral Surg.*, 39 (553-9), 1975.
10. Lever, W.F. and Schaumburg-Lever, G. : *Histopathology of the skin*. 6th ed., J.P. Lippincot C., Philadelphia, 1983.
11. Moore, ES and Martin, H. : Melanoma of the upper respiratory tract and oral cavity. *Cancer*, 8 : 1167-76, 1955.

I. OYGÜR, L. MEMİŞ, Ş. YÜCETAŞ, D. YILMAZ, M. GÜNEL, S. SABAÇGİL

12. Rapini, RP., Golitz, LE., Greer, RO., Krekorian, EA., and Poulson, T. : Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 77 cases. *Cancer*, 55: 1543-51, 1985.
13. Regezi, JA. and Sciubba JJ. : Oral pathology. Clinical pathologic correlations. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1989.
14. Sober, AJ., Fitzpatrick, TB and Mihm, MC., Jr. : Primary malignant melanoma of the skin : Recognition and management. *J. Am. Acad Dermatol.*, 2: 179-97, 1980.
15. Sooknundun, M., Kacker, SK., Kapila., Verma, K., and Narayan, p. : Oral malignant melanoma (A case report and review of literature). *J. Laryngol Otol.*, 100: 371-5, 1986.
16. Takagi, M., Ishikawa, G., and Mori, W. : Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. *Cancer*, 34: 358-70, 1974.