



Dr. Cavit Çöl\*

Malin melanomlar derinin melanoblasti arından köken alan ve son yıllarda insidansı giderek artan bir kanser türüdür. Erken tanı konduğunda küratif tedavinin olanaklı olması ve önlenebilir etyolojik etmenlerin iyi bilinmesi nedeniyle halk sağlığı açısından önemli bir hastalıktır.

Malin melanomların insidansı, etyolojik ve klinik özellikleri, tanı ve tedavi yöntemleri konusunda güncel literatür bilgileri derlenmiş ve özellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarında çalışan hekimlerin malin melanomun önlenmesi ve erken tanısındaki rolü tartışılmıştır.

Kanserler içinde erken tanı ile tam olarak tedavi edilebilen ve erken tanının hayat kurtarıcı olduğu en büyük grubu deri kanserleri oluşturmaktadır. En sık karşılaşılan deri kanserleri bazal hücreli kanserler, yassı hücreli kanserler ve son yıllarda insidansı hızla artan malin melanomlardır (1).

Melanomlar genellikle "junctional nevus" özelliği gösteren lezyonlardan köken alırlar. Vücutta ayak tabanı, genital bölgeler ve mukozal yüzeylerde yerleşen nevüsler diğer bölgelere göre daha yüksek malin melanom riski taşırlar.

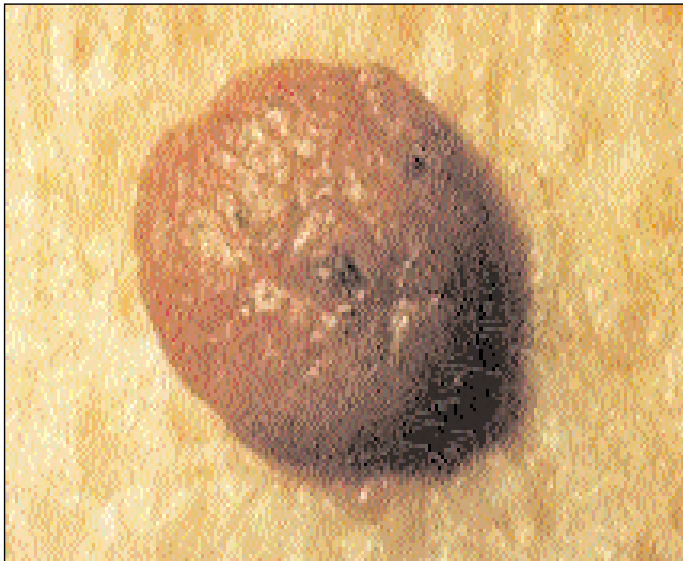
Klinik özelliklerine göre malin melanomlar dört tipte değerlendirilir. Sıklık sırasına göre %70'i yüzeysel yayılan tip malin melanom, %15-30'u nodüler malin melanom, %4-10'u lentigo malin melanom, %2-8'i akrall lentiginöz tip malin melanom'dur.

Yüzeysel yayılan tip malin melanomlar, nodüler malin melanomlara göre biraz daha

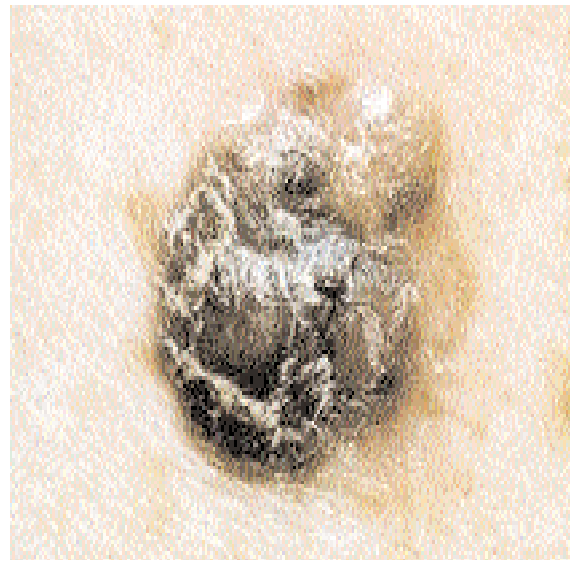
iyi seyirlidir. Lentigo malin melanom ise genellikle ileri yaşlarda görülür ve en iyi prognoza sahip olan tiptir. Lentigo malin melanomların palmar, plantar ve tırnak yatağı yerleşimli olanları akrall lentiginöz malin melanom olarak adlandırılır ve biraz daha agresif seyirlidir. Malin melanomların son yıllarda tanımlanmış diğer özel bir tipi de "fine melanoma" ince melanomlardır. İnce melanomların ancak çok küçük bir kısmında metastaz yapma ve mortaliteye neden olma özelliği mevcuttur. Histolojik olarak bu lezyonlar intraepitelial gelişme paternine sahip



Dysplastic Nevi



Dermal Nevus



Dysplastic Nevi

ve radyal ya da vertikal büyüyebilen tümörler olup dokuların derinliğine doğru büyümeleri söz konusu değildir. Bazen bu tümörler regresyona uğrarlar ve mikroskopik incelemede yalnızca aşırı mitoz dikkati çekebilir (2).

### Epidemiyoloji

Geçtiğimiz 20-30 yıl içinde malin melanom insidansında ve mortalitesinde diğer kanserlere göre belirgin bir artış gözlenmiştir. Değişik çalışmaların sonuçları melanom insidansının 100.000'de 5-50 arasında değiştiğini göstermektedir ve ABD'de 25-30 yaş arası kadınlarda en sık görülen kanserin malin melanom olduğu saptanmıştır (3-4). Malin melanomların tüm kanserler içindeki oranı % 1.5-2.5 arasında değişmektedir (5-6).

Epidemiyolojik araştırmalar göstermiştir ki güneş ışınları tüm deri kanserleri gibi malin melanom etyolojisinde de önemli bir role sahiptir ve güneşe aşırı maruziyet önlenirse deri kanseri oluşma riski azalmaktadır. Hatta çocukluk döneminde aşırı derecede güneş ışınına maruz kalanlarda da ileriki yaşamlarında deri kanseri ortaya çıkma riskinin yüksek olduğu belirtilmektedir (7). Ultraviyolenin etyolojideki rolüne ilişkin önemli bulgular olmakla birlikte, malin melanoma oluşması için ne kadar şiddette ve ne kadar süreyle güneş ışınına maruz kalmak gerektiği bilinmemektedir (8).

Malin melanom etyolojisinde rol oynayan UV tipinin UVB (280-320 nm) olduğu bilinmekte ve bu konuda UVA (320-400 nm) daha az sorumlu tutulmaktadır. Ancak son yıllarda psoralen ve PUVA tedavisi uygulanan hastalarda malin melanom olgularına sık rastlanması ve hayvan deneylerinde UVA'nın DNA yapısını bozucu etkisinin gösterilmesi, UVA'nın da malin melanom etyolojisinde rolü olduğunu düşündürmektedir (4).

### Malin melanom gelişimi açısından bazı risk etmenleri tanımlanmıştır:

**1. Açık tenli olmak:** Derideki melanin UV ışınlarına karşı koruyucu etkiye sahip olduğundan açık tenli insanlar esmerlere göre daha yüksek riske sahiptir.

**2. Güneş ışınlarına aşırı maruziyet:** Vücudun açıkta kalan ve bol güneş alan bölgelerinde malin melanom gelişime riski yüksektir. Güneş ışınları malin melanom etyolojisinde önemli role sahiptir, bu nedenle güneş yanıkları üzerinde gelişen lezyonlar dikkatli değerlendirilmelidir.

### 3. Önceden mevcut olan nevüsler:

Vücudunda nevüsleri olanlarda malin melanoma riski belirgin olarak yükselmektedir. Benign nevüslerin özellikleri ve nevüslerde sonradan meydana gelen değişiklikler dikkatle değerlendirilmelidir.

### 4. Ailevi yatkınlık ve genetik etmenler:

Bazı malin melanomlarda ailevi öykü ve genetik yatkınlık söz konusu olabilmektedir. Malin melanom gelişiminde 1p, 6q, 7 ve 9. kromozomlarda değişiklikler olduğu gösterilmiştir.

### 5. Atipik melanoma sendromu (AMS).

Displastik nevus sendromu olarak da bilinen ve melanositik lezyonlarla karakterli bir hastalık olan AMS'de melanom riskinin arttığı bilinmeli ve AMS tanısı almış hastalar daha dikkatli kontrol edilmelidir.

### Tanı ve Evrelendirme

Malin melanomda erken tanı öncelikle bu hastalığın düşünülmesi ile başlar. Malin melanom kuşkulu bir lezyonda erken tanının ABCD'si olarak bilinen özellikler şunlardır: A; Asimetri, B; *Border* (kenar) düzensizliği C; *Colour* (renk) değişikliği, D; *Diameter* (çap) 5 mm'den büyük olması lezyonun malin melanom açısından değerlendirilmesini gerektirir.

Malin melanomların kesin tanısı biyopsi ve histopatolojik inceleme ile konur. Malin melanom ön tanısıyla yapılacak biyopsi bazı özelliklere sahip olmalıdır. Bazal hücreli kanserler ve yassı hücreli kanserler için traşlama (*shave*) ya da koparma (*punch*) biyopsi yapılabilmektedir (1,9). Ancak malin melanom düşünülen bir hastada biyopsi kesinlikle eksizyonel olmalıdır ve *shave*, *punch* ya da ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması kontrendikedir. Malin melanom kuşkusu ile eksize edilen lezyonların histopatolojik değerlendirilmesi de çok dikkatli yapılmalı ve tanı S-100 ya da HMB-45 immunohistokimya ile doğrulanmalıdır.

Bu hastaların fizik incelemesinde lezyonun derinliği ve bölgesel lenf nodlarının durumu da dikkatle değerlendirilmeli ve klinik evresi saptanmaya çalışılmalıdır.

Malin melanomların tedavi ve prognozunu belirlemek açısından önemi olan evrelendirme için TNM, Breslow ya da Clark evrelemeleri kullanılmaktadır. American Joint Committee of Cancer (AJCC) malin melanomların evrelemesinde en geçerli yöntemin TNM evrelemesi olduğunu bildirmiştir (10).

### Kaynaklar

- 1- Martinez JC, Otley CC. The management of melanoma and nonmelanoma skin cancer: a review for the primary care physician. *Mayo Clin Proc* 2001;76(12):1253-65
- 2- King R, Googe PB, Mihm MC Jr. Thin melanomas. *Clin Lab Med* 2000;20(4):713-29
- 3- Vandaele MM, Richert B, Van der Endt JD, Boyden B, Brochez L, del Marmol V, De Bouille K. Melanoma screening: results of the first one-day campaign in Belgium ('melanoma Monday'). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14(6):470-2
- 4- Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW, Bart RS. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(5):837-46
- 5- Ocana-Riola R, Martinez-Garcia C, Serrano S, Buendia-Eisman A, Ruiz-Baena C, Canela-Soler J. Population-based study of cutaneous malignant melanoma in the Granada province (Spain), 1985-1992. *Eur J Epidemiol* 2001;17(2):169-74
- 6- Youl P, Aitken J, Hayward N, Hogg D, Liu L, Lassam N, Martin N, Green A. Melanoma in adolescents: a case-control study of risk factors in Queensland, Australia. *Int J Cancer* 2002;98(1):92-8

Bu sınıflandırmaya göre derinliği 0.75 mm'ye kadar olan tümörler T1, 0.76-1.5 mm arasında olanlar T2, 1.5 mm ile 4 mm arasında olanlar T3 ve 4 mm'den daha kalın olanlar ise T4 olarak sınıflandırılmaktadır. Bölgesel lenf nod metastazı yoksa N0, 3 cm'ye kadar lenf tutulumu olan olgular N1, 3 cm'den fazla lenf tutulumu olanlar ise N2 olarak sınıflanır. Evreleme lenf nodu tutulumuna göre yapılır. Lenf nodu tutulumu olmayan T1 ve T2 tümörler Evre-I, T3 ve T4 tümörler ise Evre-II'dir. Lenf nodu tutulumu varsa Evre-III, uzak metastaz varlığında ise Evre-IV kabul edilir.

### Tedavi ve Prognoz

Malin melanomlarda metastaz ve yineleme riski tümörün evresine, lokalizasyon bölgesine ve uygulanan cerrahi tedaviye göre değişmektedir. Bu nedenle tedavi yönteminin seçiminde tümörün büyüklüğü, evresi ve lokalizasyonu gözönünde bulundurulur. Günümüzde uygulanan tedavi yaklaşımları düşük riskli ve erken evre tümörlerde yüzeysel ablasyon yöntemleri (eksizyon, elektrodessikasyon, küretaj ve krioterapi gibi), yüksek riskli tümörlerde ise tam kat cerrahi eksizyon ve radyoterapidir. Ancak malinite ön tanısı ile yapılan girişimler kesinlikle geride tümör dokusu bırakmayacak yöntemler olmalıdır. Unutulmamalıdır ki tümörün tam olarak eksize edilmesi tedavinin başarısında ve yineleme riskini ortadan kaldırmada en önemli etmendir. Malin melanomun cerrahi tedavisinde üç önemli noktaya dikkat edilmelidir (1):

1) Kanserli doku tam olarak ve geniş eksizyonla çıkarılmalıdır.

2) Hastalıklı bölge normal işlevlerine döndürülmelidir.

3) Hastalıklı bölge normal görünümüne döndürülmelidir.

Standart tedavi prensiplerine göre tümör kalınlığı 1 mm'den az ise, 1 cm'lik cerrahi sınırdan yapılan eksizyon yeterli kabul edilmektedir. Tümör kalınlığı 1-4 mm arasındaki lezyonlarda ise en az 2 cm'lik cerrahi sınır gerekir. Tümör kalınlığı 4 mm'den fazla ise sınırların genişliği sürvi üzerine etkisizdir.

Klinik olarak palpabl lenf bezi olan olgularda (Evre-III) bölgesel lenf nodu diseksiyonu endikasyonu vardır. Palpabl lenf nodu olmayan olgularda (Evre I-II) elektif (profilaktik) lenf nodu diseksiyonu kararı

tümör kalınlığına ve hastanın yaşına göre verilir. Son zamanlarda bu hastalar için sentinel lenf nodu biyopsisi ve selektif lenf nodu diseksiyonu daha çok önerilmektedir.

Malin melanom tedavisinde cerrahi dışında immünoterapi ve kemoterapi de uygulanmaktadır. Tümör kalınlığının 4 mm'yi geçtiği ekstremitte melanomlarında, intransit ve satelit metastazı olan olgularda hipertermik perfüzyon kemoterapisi (Melfalan) ile iyi sonuçlar alınmaktadır. Bazı çalışmalarda interferon alfa 2-b'nin hastaliksız yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir. Metastaz yapmış malin melanom olgularında immun sistemi destekleyici aşı tedavisi (BCG) uygulamasına ilişkin olumlu sonuçlar da vardır (9).

Erken evre malin melanomlarda prognoz son derece yüz güldürücü olduğu halde ileri evre malin melanomlarda kötüdür. Prognoz üzerinde etkili etmenler hastanın yaşı, tümörün lokalizasyonu, invaze ettiği tabakaların derinliği, melanomun subtipi ve mitotik indeksidir (9,11). Lenf nodu tutulumu olmayan Evre-I melanomlarda beş yıllık sağkalım %85-95, Evre-II melanomlarda ise %60'dır. Lenf nodu tutulumu olan (Evre-III) hastalarda ise beş yıllık sağkalım oranları %35'in altındadır.

### Öneriler

Avrupa ülkelerinde ve ABD'de malin melanomların önlenmesi ve erken tanısı için toplumun risk etmenleri konusunda bilgilendirilmesine ve birinci basamak sağlık kuruluşlarında çalışan hekimlerin eğitimine büyük önem verilmektedir (9,12). Halkın eğitimi ile güneş ışınlarına aşırı maruziyetin önlenmesi, birinci basamak sağlık kuruluşlarında kuşkulu lezyonların erkenden saptanarak doğru tanı ve tedavi yöntemlerinin uygulanması ile malin melanoma bağlı ölümler azaltılabilir. Bu kuruluşlarda çalışan hekimlerin çoğu küçük cerrahi müdahale yapabilecek olanaklara ve beceriye sahiptir. Yukarıda açıklanan prensiplere uygun olmak koşuluyla biyopsi yapma konusunda birinci basamak sağlık kuruluşlarında çalışan hekimler özendirilmeli ve erken tanı konan malin melanomların oranı artırılmalıdır. Bu hastalar sonraki tedavileri ve periyodik kontrolleri için onkoloji merkezlerine yönlendirilmeli ve lenf diseksiyonu ya da diğer tedavileri bu merkezlerde sürdürülmelidir.

- 7- Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001;63(1-3):8-18
- 8- Siskind V, Aitken J, Green A, Martin N. Sun exposure and interaction with family history in risk of melanoma. *Int J Cancer* 2002;97(1):90-5
- 9- Goldstein BG, Goldstein AO. Diagnosis and management of malinant melanoma. *Am Fam Physician* 2001;63(7):1359-68
- 10- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3622-34
- 11- Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Schmidt M, Plewig G, Volkenandt M, Holzel D. Prognostic index for cutaneous melanoma: an analysis after follow-up of 2715 patients. *Melanoma Res* 2001;11(6):619-26
- 12- Guill CK, Orenge I. Cutaneous malinant melanoma. *Dermatol Nurs* 2001;13(3):210-3.