

MALİGN MELANOM PROGNOZUNUN SAPTANMASI VE CERRAHİ TEDAVİSİNİN PLÂNLANMASINDA HİSTOPATOLOJİK İNCELEMENİN YERİ

A. Muttalıp Ünal*

Mehmet İnceköy**

Malign melanoma pigment hücresi melanositlerin malign hastalığıdır. Malign melanoma önceleri nadir ve hızla ölüme götüren bir hastalık olarak bilinirdi. Son birkaç dekadda malign melanomun görülme sıklığı hızlı bir artış göstermiş ve malign melanom Hodgkin hastalığı veya tiroid kanserinden sık görülür bir hale gelmiştir. Malign melanomun tedavisi de giderek daha başarılı olmaya başlamıştır. Malign melanoma prognozunun, klinik evresinin ve tedavi şeklinin tayininde bugün invazyon seviyesi ve tümör kalınlığı esas alınmaktadır (4,6,8). Bu çalışmamızda malign melanom prognozunun saptanması ve cerrahi tedavisinin planlanmasında histopatolojik incelemenin önemini vurgulamak ve ülkemizde bu konuya verilen önemi araştırmak amacıyla değişik merkezlerde malign melanom tanısı konulan 152 histopatolojik inceleme raporu değerlendirildi.

MATERYEL VE METOD

1.1.1980 - 31.12.1984 tarihleri arasındaki 5 yıllık sürede değişik merkezlerde malign melanom tanısı almış 152 histopatolojik inceleme raporu incelemeye alındı. Bu raporlar tümörün invazyon düzeyi ve tümör kalınlığı, histopatolojik tip açısından araştırıldı. Bu raporlardan 82'si göz malign melanomuna ait olduğu için değerlendirme dışı bırakıldı. 24 rapor da, tümör nazofarinks ve rektum gibi mukozalardan

* A.Ü. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** A.Ü. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

aldığı için veya karaciğer ve lenf bezi gibi metastatik tümöre ait olduğu için değerlendirmeye alınmadı. Bunlar dışında kalan 46 deriye ait primer malign melanom raporu değerlendirmeye alındı.

Histopatolojik inceleme raporları tümörün invazyon düzeyi yönünden incelendiğinde sadece 2 raporda (% 4.4) invazyon düzeyinin belirtildiği, 44 raporda ise (% 95.6) invazyon düzeyi hakkında hiç bilgi bulunmadığı görüldü. 1 raporda tümörün dermise invazyon yaptığı, 1 raporda ise subkütan yağ dokusuna invazyon yaptığı mikroskopik inceleme metni içerisinde belirtiliyordu.

Histopatolojik inceleme raporları tümör kalınlığı yönünden incelendiğinde 46 raporun hiçbirinde tümör kalınlığının ölçülmediği görüldü.

Histopatolojik inceleme raporları histopatolojik tip açısından incelendiğinde sadece 4 raporda (% 8.7) histopatolojik tipin belirlendiği, 42 raporda (% 91.3) histopatolojik tipin belirlenmediği görüldü. Bunlardan birinin superficial spreading melanoma, 3'ünün nodüler melanoma olduğu görüldü.

TATIŞMA

Primer deri malign melanomlarının prognoz tayini için birçok faktör tarif edilmiş ve kullanılmıştır. Breslow 1980 yılında bu faktörleri liste halinde yayınladı (1) (Tablo : I).

TABLO I : Deri M. Melanomaları için prognozla ilgili faktörler

Klinik gidiş	Satellitozis
Cins	Mitoz çokluğu
Yaş	İnvazyon düzeyi
Anatomik Yerleşim	Tümörün büyüklüğü
Ülserasyon	Hacim
Amelanozis	Çap
Histolojik tip	Kalınlık
İltihabi reaksiyon	

Bu faktörler içinde en önemli olanı tümörün invazyon düzeyidir (1). 1969 yılında Clark 5 dereceli invazyon düzeyini ortaya koydu (3) (Tablo : II).

TABLO II : Clark'a göre invazyon dereceleri

-
- Level I : Tümör hücrelerinin tümü epidermisedir. Bazal membran asla geçilmemiştir. Buna in situ melanoma da denir.
- Level II : Tümör hücreleri bazal membranı geçip papiller tabakaya girmişlerdir fakat asla retiküler tabakaya ulaşmamışlardır.
- Level III : Tümör hücreleri papiller tabakayı bütün kalınlığınca doldurmuş ve adeta retiküler tabakayı itmiştir ancak retiküler tabaka işgal edilmemiştir.
- Level IV : Tümör hücreleri retiküler tabakanın kollagen lifleri arasına girmiş ve retiküler tabaka işgal edilmiştir.
- Level V : Tümör hücreleri artık derialtı yağ dokusu içerisine girmişlerdir.
-

İnvazyon düzeyi vertikal gelişmenin varlığını ve derinliğini gösterir, bunun yanında lenf ve kan yoluyla oluşan metastazlar ve yaşama süresiyle de uygunluk gösterir (3,8). Primer lezyondaki invazyon düzeyi ile yaşam süresi arasındaki ilişkiyi gösteren çeşitli çalışmalardan örnekler Tablo : III'de sunulmuştur (3,5,7,9).

Breslow 1970 yılında tümör kalınlığının prognozla daha sıkı ilişki içinde olduğunu ileri sürdü (2). Breslow tümör kalınlığına göre hastaları 3 gruba ayırdı. Birinci grupta 0.75 mm ve daha ince, ikinci grupta 0.76 — 1.5 mm olanlar ve üçüncü grup olarak da 1.5 mm ve daha kalın olanlar bulunuyordu. Breslow invazyon düzeyi yönteminin objektif bir yöntem olmadığını, 2., 3., 4. düzeyler arasında ayırım yapmanın zor olduğunu ve direkt tümör kalınlığının yaşam süresi ile daha sağlıklı bir ilişki içinde bulunduğunu ileri sürdü.

TABLO III : Primer melanomalarda invazyon düzeyinin 5 yıllık yaşama süresiyle ilişkisi

İnvazyon düzeyi	Clark %	McGovern %	Wanebo %	Saber %
II	72.2	82	100	93
III	46.5	63	88	74
IV	31.6	49	66	63
V	12.0	29	15	39

Malign melanomun klinik sınıflama ve evrelendirmesi «American Joint Committee on Cancer» tarafından TNM sistemi kullanılarak yapılmıştır (6) (Tablo : IV) (Tablo : V).

Bu sınıflama henüz tüm tedavi merkezlerince kabul edilmemiş olmasına rağmen, malign melanomlar için halen en uygun sınıflama gibi görünmektedir. Bu sınıflamada primer lezyonun genişliği dikkate alınmamış, invazyon derecesi ve tümör kalınlığı dikkate alınarak

TABLO IV : Malign melanomaların TNM sınıflandırması

PRİMER TÜMÖR (T)

- T_x Primer tümör bulgusu yok. (Primer tümör bilinmiyor veya daha önce çıkartılmış fakat histolojik muayene yapılmamış).
- T₀ Atipik melanosit hiperplazisi (Clark I) : malign tümör değil.
- T₁ Dermis papiller tabaka invazyonu (Clark II) veya tümör kalınlığı 0.75 mm veya daha ince.
- T₂ Papiller - retiküler tabaka bileşkesi invazyonu (Clark III) veya tümör kalınlığı 0.76 - 1.5 mm arasında.
- T₃ Retiküler tabaka invazyonu (Clark IV) veya tümör kalınlığı 1.5 - 4 mm arasında.
- T₄ Derialtı tabakası invazyonu (Clark V) veya 4.1 mm ve daha kalın olanlar veya herhangi bir invazyon derecesinde olup da sateliteli olanlar.

BÖLGESEL LENF NODÜLLERİ (N)

- N_x** Değerlendirme için gerekli bilgilerin bulunmaması (önceden lenf nodülü biopsisi yapılmış olması gibi).
- N₀** Klinik muayene ile lenf nodülü tesbit edilmemiş.
- N₁** Bölgesel lenf nodüllerinden yalnız bir grubun tutulmuş olması ve bunların 5 cm. den küçük ve hareketli bulunması.
Lenf nodülü ele gelmediği halde sayıları beşe varmayan in-transit metastazların bulunması.
- N₂** Aşağıdakilerin herhangi birinin varlığı;
Birden fazla bölgesel lenf nodülü grubu tutulmuşsa.
Lenf nodülü veya nodülleri 5 cm. çapından daha büyük veya fiks ise.
In-transit metastazların 5 veya daha fazla sayıda olması veya regional lenf bezi tutulumu ile birlikte herhangi bir in-transit metastaz varlığı.
-

UZAK METASTAZLAR (M)

- M_x** Değerlendirme için yeterli bilgi yok.
- M₀** Uzak metastaz yok veya gösterilemiyor.
- M₁** Primer tümörle bölgesel lenf nodülleri arasındaki deri dışında deri ve derialtı metastazları.
- M₂** Organ metastazları (Deri ve derialtı dokusu dışındaki her tür uzak yerleşim).
-

TABLO V : TNM sınıflandırmasına uygun evrelendirme

Evre IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T4 N0 M0
III	Herhangi bir T N1 M0
IV	Herhangi bir T N2 M0 Herhangi bir T, herhangi bir N, M1 veya M2

derecelendirilmiştir. Aynı şekilde tümörün evrelemesinin yapılabilmesi için de invazyon derecesi ve/veya tümör kalınlığı bilinmelidir.

Malign melanomada şifa sağlayan tek tedavi şekli cerrahidir. Eskiden kullanılan klinik evrelendirme tedavinin planlanmasında yeterli olmadığından mutlaka histolojik mikro evrelendirme yapılmalıdır.

Primer tümörün çıkartılmasında prensip, lezyonu etrafında 3 boyutlu sağlam doku parçasıyla birlikte çıkartmaktır. Bunu gerçekleştirmek için lezyon etrafında 2 - 15 cm genişliğinde deri ve derialtı dokusu ve derinde de fasciayı içine alan eksizyon tavsiye edilmektedir. Malign melanomda lokal nükslerin eksizyon sınırından çok tümörün invazyon derecesi ve tümör kalınlığı ile ilgili olduğu gittikçe daha kesinleşmektedir.

Bölgesel lenf disseksiyonu ise TNM sistemine göre T ne olursa olsun N1 ve M0 ve T3,4 N0 M0 gruplarında önerilmektedir.

Bütün bu bilgilerin değerlendirilmesiyle malign melanomun prognozunun saptanması, evrelemesinin yapılması ve tedavisinin planlanması için tümörün invazyon düzeyi ve tümör kalınlığının mutlaka bilinmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Oysa ülkemizde değişik merkezlerden alınan malign melanom histopatolojik inceleme raporlarının bu yönden çok yetersiz olduğu araştırmamız ile ortaya çıkmıştır. Raporların sadece % 4.4'ünde invazyon düzeyinin mikroskopik inceleme metni içerisinde belirtilmiş olduğu, fakat bunlarda da tümör kalınlığı ve histolojik tipi hakkında bilgi bulunmadığı görülmüştür.

ÖZET

Malign melanomun invazyon düzeyi lenf bezi metastazı insidansı ile ve prognoz ile korrelasyon gösterir. Prognoz tümörün histolojik tipinden çok invazyon düzeyi ile ilişkilidir. Malign melanom evreleme-sinin ve tedavi planının yapılabilmesi için invazyon düzeyi ve tümör kalınlığı mutlaka bilinmeli ve malign melanomlu her hasta tümörün invazyon düzeyi ve kalınlığına göre değerlendirilmelidir.

SUMMARY

The role of histopatological determination in malignant melanoma

There is a correlation between the depth of invasion and incidence of lymph node metastases and prognosis in patients with malignant melanoma. Prognosis by depth of invasion shows a much higher correlation than that found by histologic typing of primary tumor. The microstage technique combining Clark's levels and the measured depth of invasion is useful as a prognostic index and as a standard guide to treatment for primary melanoma.

KAYNAKLAR

1. Breslow, A. : Prognosis in cutaneous melanoma : Tumor thickness as a guide to treatment. *Pathol Annu Part I* 15 : 1, 1960.
2. Breslow, A. : Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion of the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 172 : 902, 1970.
3. Clark, W.H., From, L., Bernardino, E.A., Mihm, M.C. : The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res* 29 : 705, 1969.
4. Goldman, L.I. : The treatment of malignant melanoma of the skin. *Surg Gynecol Obstet* 146 : 779, 1978.
5. Kopf, A.W. et al : Malignant melanoma, Masson, New York, 1979, p 13.

6. Pilch, Y.H. : Surgical Oncology, McGraw-Hill Book Co, New York, 1984, p 861.
7. Sober, A.J., Fitzpatrick, T.B. : Melanoma fact sheet. CA 29 : 276, 1979.
8. Wanebo, H.I., Woodruff, I., Forther, J.G. : Malignant melanoma of the extremities : A clinicopathologic study using levels of invasion (microstage). Cancer 35 : 666, 1975.
9. Wanebo, A.J. et al : Selection of the optimum surgical treatment of Stage I melanoma by depth of microinvasion : Use of the combined microstage technique (Clark-Breslow). Ann Surg 182 : 302, 1975.