

MALİGN MELANOMLARDA PROGNOTİK FAKTÖRLER

KABADAYI, T., YÖRÜKOĞLU, K.

Melanomlarda ölüm oranı kabul edilemeyecek düzeyde yüksektir. Hastalar tedavi edilebilir bir evrede yakalanmalı ve uygun tedavi gereklidir. ABD'de her yıl 25000 kişi saptanmakta ve 6000'e yakın ölüm gerçekleşmektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada 1940 yılından itibaren gelindiğinde melanom sıklığının arttığı gözlemlenmiştir(1,2).

Melanom tanısı koyarken klinik bulgular, cins, lokalizasyon, derinin nevüs varlığı/ sağılanmalıdır. Ayrıca bazıları kesin prognostik bulgular sağlayan histolojik ve morfolojik parametreler histogenetik sınıflıfıkasyona eklenmelidir(3). Melanomun gidişini büyük bir doğrulukla belirleyen bu prognostik faktörlerin analizi, cerrahi girişimin başarısını belirlediği gibi immünterapi ve kemoterapi gibi ek tedavilerin uygulanmasında da bunların sonuçlarının değerlendirilmesinde yararlı bulgular yanında Malign Melanomun erken tanısı ve acil cerrahi girişimi ile her olguda kesin tedaviyi sağlamaktadır(3). Erken tanı yanısıra bu faktörlerin katkısı ile uygulanan geniş eksizeyon ve lenf düğümü diseksiyonu ile hastaların yaşam süreleri uzatılmıştır. Stage I Melanomlarda 65 olan 5 yıllık yaşam, böylece %81'e yükseltilmiştir. Bu da Malign Melanom hakkındaki kötü düşüncelerin değişmesine neden olmuştur(4).

PROGNOTİK FAKTÖRLER

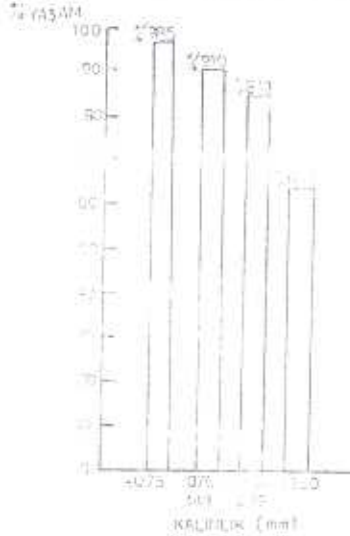
Kalınlık: Prognozu gösteren en kullanışlı mikroskopik özelliktir(5). Breslow yöntemi ile oküler mikrometre kullanılarak yapılmalıdır. Granüler tabakanın üst düzeyi ya da ülserin tabanından en derin yayılma tek ölçüm yapılır. Kalınlıkta satellitler ölçülmemelidir. Fakat varlığı kötü prognoz ile birlikte olduğundan kaydedilmelidir. Ayrıca kul köllikülü ya da diğer deri eklerinden gelişen melanomların derinliği ölçülmemelidir. Sadece epidermin altından gelişmiş melanomlarda ölçüm yapılmalıdır. Vermüköz tümörlerde ve epidermiste psödoepitelyomatöz hiperplazi izlenen olgularda tümör kalınlığı yanlış sonuçlara yol açar(3).

Yoğun regresyon görüldüğünde en derindeki canlı hücelere dek ölçüm yapılır. Böyle örneklerde neoplastik hücreler ile melanin pigmenti içeren fagositlerin ayrılması yapılmalıdır.

Dr.Taner KABADAYI, Kutsal YÖRÜKOĞLU, DEÜ Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı

Nevüs hücrelerinden köken alan ve tımdırın herede başladığı bildirilemeyen olgularda retikulum boyası nevüs hücrelerini tek tek aran lifleri göstererek ayırında yardımcı olur(3).

Tümör kalınlığı 0.76mm'den az, 0.76-1.49mm., 1.50-2.99mm., 3.00mm'den fazla şekilde bildirilmelidir. Tümör kalınlığı 0.76'dan az olan olgulardan hemen hepsi tedavi edilebilir şzelliktadır ve bunlarda 5 yıllık yaşam %98.5 oranındadır (Şekil 1), (3,6).



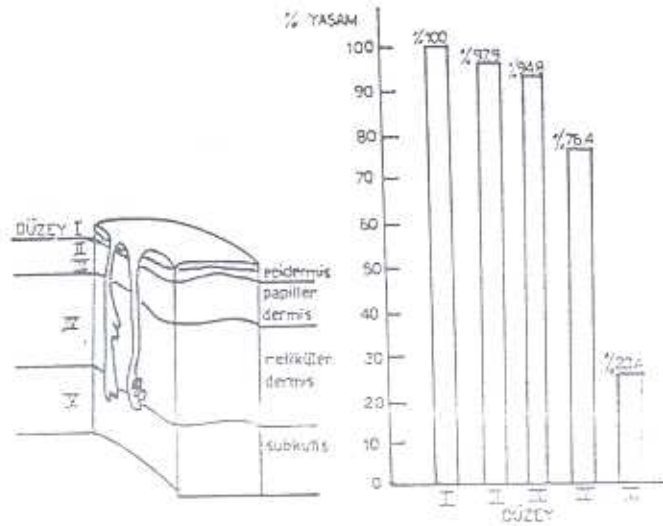
Şekil 1. 5 yıllık yaşam oranları (Breslow kalınlığına göre)

0.76 mm'den çok lezyonlarda bölgesel lenf düğümü metastazları hiç görülmezken geniş eksişyonlu olgularda 3 yıl içinde çevresel lenf düğümü metastazlarının oranı, kalınlığı 0.76-1.49mm alanlarda %4-25, 1.50-2.99mm alanlarda %14-65, 3.00mm üzerinde %62'dir(1,7).

Tümörlerin eksişyonunda sonra yinelenmeleride kalınlık ile ilişkilidir. 1.50mm altındaki eksişyonların yarısından yinleme görülür, 3.00mm'den kalın lezyonlarda yinleme oranı ise %89.5'dir(2).

0.76-1.50mm kalınlıktaki lezyonlarda %90 gibi yüksek bir yaşam oranını sağlamak için primer tümörün geniş lokal eksişyonuna ek olarak bölgesel lenf düğümü eksişyonu ve adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır (3,7).

Mikroanatomik Düzey: Clark level yöntemi ile saptanan düzey prognoz ile ilişkilidir. İn situ melanomların (Düzey I) tümü ve Düzey II ile III lezyonların hemen hepsi tedavi edilebilir tümörlerdir. Bununla birlikte tedavi oranı Düzey IV ve V lezyonlarda düşmektedir (Şekil 2) (6). Düzey II ile III lezyonlarında lenf düğümü diseksiyonu yapılmaktadır. Düzey III'de %85, Düzey IV'de %67, Düzey V'de %55 bölgesel lenf düğümü metastazı görülmüştür(1).



Şekil 2. On yıllık yaşam oranları (Clark düzeyine göre)

Mikrometrik ölçüm ve mikroadatomik düzey saptanmasında kesitlerin tanjansiyel olması kalınlığın artmasına neden olur. Ayrıca değerlendirmelerde az sayıda kesitin incelenmesi de sağlıklı verilerin elde edilmesinde problem yaratabilir(1). Vücudun bazı bölgelerinde papiller ve retiküler dermis ayırımı da tam yapılmaz; kollagen fibrillerin polarizasyonu ile bu iki farklı tabakanın ayırımı yapılabilir(3).

Bazı cerrahlar tedaviyi yönlendirmede bu sistemi kullandığından retiküler derminin tümör hücrelerinde invazyonunun biyolojik anlamı olduğundan, patoloji raporuna kaydedilmelidir(9).

Prognostik İndeks: Tümörün kalınlığı ve düzeyinden sonra prognosta en etkili üçüncü faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Breslow mm kalınlığı X mitoz sayısı/mm², prognostik indeksi belirlemektedir. Araştırmalarda PI < 19 ve PI > 19 arasında belirgin prognostik farklılık bulunmuştur. Breslow kalınlığına göre 1.50-3.49mm lezyonlarda 5 yıllık yaşam %84 iken, aynı grupta PI > 19 olanlarda bu oran %57.6'ya düşmektedir(6,10).

Mitoz Sıklığı: En sık mitozun görüldüğü tümör alanındaki her mm²'deki mitoz sayısı kaydedilmelidir. Bu değerler kullanılan mikroskop ve büyültmeye bağlıdır. Mitotik bilgi için sağlanan örnekler 1mm²'den küçükse birden fazla alan incelenmeli ve yaklaşık bir sayı hesaplanmalıdır. Mikroskopta milimetrik standard skala ile 1 HPF çapı ölçülmeli ve πr^2 formülü ile görüş alanının yüzeyi hesaplanmalıdır(2).

Kriter olarak lokalizasyondan bağımsız ve en az bir alanda mm²'de 6'dan fazla mitoz, kötü prognozu göstermektedir. Bunlarda Stage I'de visceral metastaz şansı da yüksektir(11).

Ülsereasyon: Ülsereasyonun bağımsız bir prognostik anlamı olduğu bildirilmiştir(3). Ülsereasyon mitotik aktivite ile ilişlidir. Ülsereasyonlu ince lezyonlar genellikle yüksek mitoz oranına sahiptirler. Ülsereasyon sadece epiderminde belirgin kayıp olduğunda ve tümörün yüzeyinde tümör hücreleri ve kanada görüldüğünde kaydedilmelidir(3).

3.Ümm'len büyük ya da lezyonun %80'inden çoğunun ülsere olması kötü prognozu işaret eder ve bunlarda visseral metastaz şansı yüksektir(11). Çalışmalarda lenf düğümü metastazi bulunan Stage II olgularda Ülsereasyonun varlığı ve yokluğu anlamlı prognostik bulgu olarak gözlenmiştir. Stage I olgularda yineleme Ülsersiz olanlarda %6.7, Ülseslilerde ise %26.1 oranındadır(2).

Regresyon: Devam eden ya da tamamlanmış ve tümörün tümünü ya da bir kısmını tutmuş olabilir. Tümörde dejanere melanom hücreleri ya da neo-ort olarak tanımlanan hücreler, aktif regresyon için kriter olan lenfosit infiltrasyonu ile beraberdir. Regrese melanomun kalınlığı en az 1mm gözlenenilen melanom hücresine dek ölçülmelidir.

Regresyonun prognostik anlamı olmadığını bildiren çalışmalar vardır. Metastatik melanomla ilgili regrese melanomlarda yaşam oranları eşit olarak bulunmuştur. Ayrıca süperfisyel melanomların regresyonlarının lenf düğümü metastazları ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (1,2,3).

Metastatik Lenf Düğümü Sayısı: Lenf düğümü metastazi olan olgularda kalınlık ve düzeyin sonraki klinik gidişi hakkında bilgi vermediği gözlenmiştir(12). Stage II lezyonlarda Ülsereasyon ile birlikte metastatik lenf düğümü sayısının prognostik anlamı olduğu bildirilmiştir(5). Lenf düğümlerinin klinik muayenede ele gelmesi de histolojik tutulumlu lenf düğümü sayısı ile yüksek oranda beraberliği olduğundan, önemli bir prognostik bulgudur(12).

Lenfositik İnfiltrasyon: Lenfosit sayısı hafif, orta ve yoğun olarak bildirilmelidir(3). Plazma hücrelerinin varlığının kötü prognozu gösterdiği bildirilmiştir(1). Kemik ve organ metastazi olan olgularda lenfositik infiltrasyonun yokluğu kötü prognozu göstermektedir(1).

Yerleşim: Sırası ile saçlı deri, mandibula, gövde orta hattı, el-ayak, popliteal fossa ve genital bölgeler yüksek risk grubu olarak bildirilmiştir(1,13). Bu yerleşimli olgularda lenf düğümü metastazlarının sık olduğu ve lenf düğümü diseksiyonu gerektiği belirtilmektedir (8,14).

Kesik Yüzü Profili ve Histolojik Tür: Klinik olarak yapılan bir çalışmada tümör yüksekliğini en önemli prognostik bulgu olduğu ve histolojik kalınlık ölçümü ile uyumlu olduğu bildirilmiştir(15).

Polipoid melanomlarda kalınlığın önemli bir prognostik bulgu olduğu(16), akral lentiginöz melanomlar derin yerleşimli olduğundan kısmen daha kötü prognoza sahip olduğu gözlenmiştir(1).

İmmun Histolojik Boyanma Yapısı: Stage I olgularda H.E. kesitlerinde lenf nodlarında melanom hücrelerinin saptanamadığı durumlarda İmmünohistokimya ile okült karsinomlar gösterilmiş ve kötü prognozu gösterdiği bildirilmiştir(1). Ayrıca S 100 protein ile kuvvetli boyanma gösteren olgularda 10 yıl hastalıklı yaşam oranları daha yüksektir (1,2).

literatürde satelit lezyonların(1,2,15), vasküler invazyonun (3,17), benign nevüs ile beraberliğin(1,3), pigmentasyonun(1,3), cinsin(1), gebeliğin(1), hücre tipinin(1) ve lenf düğümü dejenerasyonunun(3), lezyon çapının(1) histolojik boyanma özelliğinin(2) prognoz ile ilgili olduğunu bildiren yayınlar var ise de tüm bu prognostik faktörlerden Breslow kalınlığı, Mikroanatomik düzey ve Prognostik indeks en önemli 3 faktörü oluşturmaktadır.

SONUÇ: Tüm in situ melanomlar (Düzy II) ve 0.75mm'den küçük tümörlerin hemen tümü kesin tedavi edilebilirler. Düzy II ve III ile orta kalınlıktaki olguların çoğu geniş eksizyon ve lenf düğümü diseksiyonu ile kesin tedavi edilebilirler(18). 1-4mm arasındaki kalınlıkta melanomlarda ve özellikle 0.75-1.50mm kalınlıktaki olgularda lenf düğümü metastazi olasılığı seyrek olduğu için, klınısyenler yüksek bir yaşam oranı sağlamak amacı ile geniş cerrahi eksizyon ve lenf düğümü diseksiyonu uygulamakta ve bazen adjuvan tedaviyi eklemektedirler. 3.00mm'den kalın Stage I olgularda 5 yıl içinde ölüm oranı %50'dir. Bunun saptanması hastayı yetersiz tedaviden koruyabilir(2,13). Uzak metastaz olasılığı yüksek Stage II melanomlarda cerrahi tedaviye ek olarak adjuvan tedavi (kemoterapi ve İmmüterapi) uygulamaya aday hastalardır.

Cerrahi patoloji raporunda melanomların tüm özelliklerini belirtmek gerekmektedir. Primer bir tümörde yeterli bir rapor için belirtilmesi gereken veriler şunlardır:

- Primer mi, metastaz mı
- Histogene, histolojik tip
- Ülserasyon var/yok
- Mikrometrik kalınlık (Breslow)
- Mikroanatomik düzey (Clark)
- Mitoz sayısı (mm²)
- Vasküler invazyon
- Regresyon var/yok
- Cerrahi sınırlarda tümör var/yok

KAYNAKLAR

1. Rosai, J.: Ackerman's Surgical pathology. 7th ed C.V. Mosby Co., St. Louis 1989; 124-136.
2. Shaw, HM., McCarthy, SW, Milton, GW.: Thin malignant melanoma and recurrence potential. Archives of Surgery. 1987; 1147-150.
3. McGovern, WJ., et al.: The classification of malignant melanoma, its histological reporting and registration: A revision of the 1972; Sydney classification. Pathology 1986; 18: 12-21.
4. Karakousis, CP. et al.: Changes in survival with clinical Stage I malignant melanoma. Journal of Surgical Oncology 1987; 10: 155-159.
5. Gallery, G., Cochran, AJ. et al.: Factors prognostic for survival in patients with malignant melanoma spread to the regional lymph nodes. Annals of Surgery 1982; 196: 89-94.
6. Kopf, AW, et al.: Improved and early detection of skin cancer/melanoma. Cancer 1988; 62: 1781-1785.
7. Harnist, TJ., et al.: "Microscopic Satellites" are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. Cancer 1984; 53: 2183-2187.
8. Day, CL. et al.: Prognostic factors for melanoma Patients with lesions 0.76-1.0mm in thickness. Annals of surgery 1982; 195: 30-34.
9. Sondergaard, K.: Depth of invasion and tumor thickness in primary cutaneous malignant melanoma. Acta Path Microbiol Immunol Scand Sect A 1985; 93: 49-55.
10. Kopf, AW, et al.: Prognostic index for malignant melanoma. Cancer 1987; 59: 1236-1241.
11. Day, CL. et al.: Prognostic factors for patients with clinical Stage I melanoma of intermediate thickness. Annals of Surgery. 1982; 195: 35-42.
12. Balch, CM., Soong, SJ., Murad, TM., Ingalls AL., Maddox, JJ.: Multifactorial analysis of melanoma. III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases. Annals of Surgery 1981; 193: 377-389.
13. Day, CL. et al.: Multivariate analysis of prognostic factors for melanoma patients with lesions 1.05mm in thickness. Annals of Surgery 1982; 195: 43-48.
14. Amato, HJ., Cooper, TH., Hager, WR.: Thin (1mm) melanomas of the extremities are histologically favorable lesions not influenced by regression. Annals of Surgery 1985; 10: 499-504.
15. Fink, W., Schmöckel, CH., Helber, D., Falcoy, OS.: Prognostic classification of malignant melanoma by clinical criteria. British Journal of Dermatology 1984; 111: 129-138.
16. Reed, MK., Brocstein, BR., Mihm, WC., Sober, AJ.: Prognosis for polypoid melanoma is determined by primary tumor thickness. Cancer 1985; 57: 1201-1209.

17. Van der Esch EP. et al.: Stage I melanoma of the skin: Evaluation of prognosis according to histological characteristics. *Cancer*, 1981; 48: 1668-1673.
18. Lever, WF., Lever, GS.: *Histopathology of the Skin*. 5th ed , J.B. Lippincott CO. Philadelphia 1983; 712-714.