

Edinsel Melanositik Kevusların Fenotiple ilişkisi

THE RELATIONSHIP BETWEEN ACQUIRED NEVI AND PHENOTYPE

Doç.Dr.OyaOĞUZ, Prof.Dr.Ertuğrul H.AYDEMİR, Uz.Dr.Vahe KÖSEM, Prot.Dr.Agot KOTOĞYAN

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, İSTANBUL

ÖZET

Çok sayıda edinsel melanosilik nevus (MN) gelişimini hızlandıran koşullar ve fenotiple ilişkileri, çok sayıda edinsel MN bulunan 220 hastada karşılaştırma analizi yöntemiyle değerlendirilmiştir. MN gelişimiyle ilgili olabilecek 29 parametre, fenotip ve melanotipe göre belirlenen 2 ana grup üzerinde (1. Grup; Kızıl, açık tenli, bazen bronzlaşan, 2. Grup; Kızıl olmayan, koyu tenli, her zaman bronzlaşan) birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Sırt (üst) ve kol (üst) bölgelerindeki MN'ların her iki grupta da fazla sayıda olduğu gözlenmekle birlikte, sırttaki nevus sayısının (NVS), nevomelanositik uyarı ve fenotip ilişkisini saptamada spesifik bir parametre olmadığı saptanmıştır (NVS için kalitatif değer 0.09, korelasyon katsayısı 0.00). Buna karşılık, üst göğüs yarısındaki nevus sayısı (NVG), MN-fenotip ilişkisini ortaya koyan spesifik bir parametredir (NVG kalitatif değer 0.41, korelasyon katsayısı 1. ve 2. grup için sırasıyla 0.04 ve 0.22). Edinsel MN gelişmesi riski ile ilişkili diğer spesifik parametreler uyuk ön yüzünde 10dan fazla lentigo simpleks, çok sayıda efelid varlığı ve 10 yaşından önce güneş yanığı geçirilmiş olmasıdır. Sonuç olarak, kişideki edinsel MN sayısının ölçütü olarak kullanılması gereken değer, göğüsteki nevus sayısıdır. Tüm bu etkenlerin birarada bulunmasının edinsel MN gelişimiyle ilişkili olduğu ve melanom risk grubunun göstergesi sayılabileceği görüşüne varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Edinsel melanositik nevus, Fenotip, Melanom risk faktörleri

T Klin Dermatoloji 1994, 4:168-171

Deri melanomunun erken dönemde yakalanmasının prognozu olumlu yönde etkilediği bilinmektedir. Gerçek bu nedenle, gerekse displazik nevus sendromu -

Geliş Tarihi: 1.11.1994

Kabul Tarihi: 5.12.1994

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Oya OĞUZ

Bağdat Cad. No:400/8

Şaşıkbakkal, Suadiy- İSTANBUL

168

SUMMARY

The predisposing conditions and related factors which may influence the development of acquired melanocytic new (MN) were Investigated in 220 subjects with multiple acquired MN by multivariate analysis. The parameters that may be related to the development of MN were compared in respect with 2 phenotypic characters consisting of light complexion and less ability to tan (group 1) and dark complexion with better ability to tan (group 2). Among the sites that represented the expected high MN counts, upper back (MNB) showed the highest MN counts in 2 groups but it was found that MNB was not a specific parameter to indicate the relationship of MN development and phenotype (cc- 0.0, 0.00). However high nevus counts at the upper chest (MNC) was a specific parameter which indicated the relationship between MN counts and phenotype (cc- 0.41), and from this aspect subjects in group 2 were more susceptible for high MN counts than group 1 (cc- 0.22 and 0.04, respectively). Other specific factors which co-existed with the high MN counts were presence of at least 10 lentigo simplex at the upper thigh, high ephelid counts, and sunburns before age 10. It is suggested that each of these factors which also well-correlates with dark complexion, and their co-existence with light complexion may define the risk group for the development of multiple acquired MN and malignant melanoma.

Key Words: Acquired melanocyte nevi, Phenotype, Melanoma risk factors

Turk J Dermatol 1994,4:168-171

basit edinsel nevus- malign melanom (MM) ilişkisinin dikkati çekmesi nedeniyle, deri malign melanomunun risk gruplarının araştırılmasına yönelik tarama çalışmaları, 1985'ten bugüne süregelmektedir (1-5).

Basit edinsel melanositik nevuslar, melanositik tümörlerin ilk aşamasını oluştururlar (6).

Basit edinsel nevusların evrimi nevusun bulunduğu yere ve kişinin yaşına bağlıdır. Gövdedeki edinsel

T Klin Dermatoloji 1994, 4

nevuslar yaşamın ilk yıllarından 20 yaşına kadar ortaya çıkabilirler ve 70 yaşına kadar sürebilen bir evrim geçirirler, ilk 5 yaşa kadarki sürede gözlenen lezyonlar melanositik hiperplaziden ibaret lentigolardır. Bunların bir kısmında epidermal uzantıların uçlarında yuvalanmalar görülebilir. Yaşam boyu aynı görüntüyü koruyan ve tümöral evrimin olgunlaşmamış ve erken melanositik lezyonları olarak nitelendirilen bu lezyonlara lentignöz melanositik nevuslar denir. Bir kısım melanositik nevuslar ise ilk ortaya çıkma yaşlarına bağımlı olmaksızın, intradermal nevus yapısına süratle ulaşırlar. 10 yaşından önceki süre özellikle ilk 5 yaş dönemi nevusların bu davranışlarının şekillendiği dönemdir.

Güneşin edinsel nevus oluşmasında etkili olduğu gösterilmiştir (7). Bu çalışmalarda edinsel nevusların büyük bölümünün 15 yaşına kadarki sürelerde ortaya çıktığına işaret edilmiştir. Bunun yanısıra puberte döneminde nevus sayısındaki artışın, hormonal etkilere bağlı olduğu bilinmektedir (8,9,10).

C.T.F. Dermatoloji Anabilim Dalı Pigmentli Lezyonlar ve Nevus polikliniğinde izlenen ve çok sayıda edinsel melanositik nevus bulunan 220 olguda, nevus patogeneziinde yer alan etkenlerin katkı derecesi saptanarak, nevus oluşumunun özgün koşulları değerlendirilmiştir.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışmaya katılan 220 olguda edinsel nevus gelişimini etkileyen faktörleri belirlemek için, vücudun belirli bölgeleri seçilerek, bu bölgelerdeki toplam nevus sayısı yaşa göre gruplanmıştır. Seçilen vücut bölgeleri sırtın üst yarısı (skapularların alt ucundan geçen horizontal çizgi ile omuzların üst ucunu birleştiren horizontal çizgiler arasındaki alan), göğüsün üst yarısı (areolardan geçen horizontal çizgi ile klavikalalardan geçen horizontal çizgiler arasındaki alan), sol kolun üst dış yanı ve sağ bacağın ön femoral yüzüdür.

Bu bölgelerde herbir 10 yıllık süre için (örneğin 0-10 yaş, 11-20 yaş ...) belirlenen maksimum nevus sayısı 3'e bölünerek ilk 1/3 o bölge için az sayıda nevus (örneğin göğüs bölgesi için NVG 1, sırt bölgesi için NVS 1), İkinci 1/3 o bölge için ortaya sayıda nevus (örneğin NVG 2, NVS 2), üçüncü 1/3 kısım da yüksek nevus sayısı (örneğin NVG 3, NVS 3) olarak tanımlanmıştır.

Nevus - lentigo ayırımı dermatoskop aracılığı ile yapılmış, çapı 3 mm ve üzerindeki düz veya deriden kabarık kahverengi nokta ve/veya globül içeren yapılar nevus olarak kabul edilmiştir. Yalnızca çevreye doğru incelen düzenli pigment ağının seçildiği açık veya koyu kahverengi düz lezyonlar lentigo olarak kabul edilmiştir.

Çalışmada ele alınan parametreler:

1. Fototip (FOT 1-4)
2. Melanotip (MEL 1-6)
3. Efelid varlığı (EFE 1-4)
4. 10 yaşından önce en az 1 kez güneş yanığı geçirmiş olmak (KGY 1-3)

Tablo 1. Çalışmada yer alan gruplar

1. grup: Açık ten renkleri	FOT1
	FOT 2
	MEL 1
	MEL 2
	MEL 3
2. grup: Koyu ten renkleri	FOT 3
	FOT 4
	MEL 4
	MEL 5
	MEL 6

5. Sırtta birim alandaki nevus sayısı (NVS 1-3)
6. Göğüste birim alanda nevus sayısı (NVG 1-3)
7. Kolda birim alanda nevus sayısı (NVK 1-3)
8. Bacakta birim alanda nevus sayısı (NVB 1-3)
9. Sırtta birim alanda lentigo sayısı (LNS 1-3)
10. Göğüste birim alanda lentigo sayısı (LNG 1-3)
11. Kolda birim alanda lentigo sayısı (LNK 1-3)
12. Bacakta birim alanda lentigo sayısı (LNB 1-3)
13. Gebelik sırasında nevuslarda artış (GEBE)
14. Oral kontraseptif kullanılması ve bu sırada nevuslarda artış
15. Ailede çok sayıda edinsel nevus bulunması (AILN)
16. Yaşanılan bölge veya mesleğe bağlı olarak sürekli güneşe maruz kalınması (GUNM)

Bu çalışmada veri analiz yöntemi kullanılmıştır (11). Sonuçların yorumlanmasını kolaylaştırmak amacıyla yapısı uygun olan değişkenler gruplandırılmıştır. Değişkenler iki öz vektörün oluşturduğu düzleme göre gruplandırıldığında, FOT 1, FOT 2, MEL 1, MEL 2, MEL 3 bir grubu, FOT 3, FOT 4, MEL 4,5,6'da bir diğer grubu oluşturmaktadır (Tablo 1).

Diğer değişkenlerin bu özvektörlerle ilişkisi, sayısal katkı değerlerine göre yorumlanmıştır. Değişkenlerin özgünlüğü ise kalitatif değerlerine göre bulunmuştur. Kalitatif değerlerin yüksek oluşu o değişkenin özgün olması anlamını taşımaktadır (Tablo 2).

BULGULAR

Göğüsteki nevus sayısının FOT 3 ve MEL 6 ile korelasyon katsayısı %51, FOT 1 ile %15, FOT 2 ile %19 ve MEL 4 ile %27 bulunmuştur. Göğüste fazla sayıda nevus bulunması özelliği (NVG 2,3) FOT 3 ve MEL 5 ile bir alt grup oluşturmaktadır. Bu alt grup 2. grupta yer almaktadır. NVG 2 ve NVG 3'ün kalitatif değerleri sırasıyla 0.359 ve 0.47'dir (Tablo 2). Bu yüksek değerlerin yanısıra, NVG 2 ve NVG 3'ün gerek 1., gerekse 2. grupta katkıları pozitif yönde olup, 2. grup için daha yüksektir (Tablo 3). NVG 2, en az 35 edinsel MN'u, NVG 3 en az 50 edinsel MN'u göstermektedir.

NVG'nin oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve şiddetli güneşe maruziyet gibi eksogen faktörlerle korelasyonu sırasıyla %20, %10 ve %15'tir.

NVS 2-20 MN, NVS 3-30 MN bulunmuştur. NVS'nin kalitatif değerleri düşük, özgünlüğü azdır (Tablo 2). Gruplardan herhangi biriyle doğrudan ilişkili değildir. Tablo 2'de kalitatif değeri yüksek yani özgünlüğü fazla olan değişkenlerin, LNB 2, EFE 4, GUNM ve KGY olduğu görülmektedir. LNB 2 en az 10 lentigo simpleksi ifade etmektedir. Bunların ikinci grup ile korelasyonları daha yüksektir. Tablo 3'te ise bunların gruplara olan katkıları görülmektedir. Ancak bu değişkenler korelasyonlarının yüksek olduğu grupta her zaman yer almamaktadır (Şekil 1). EFE 4 dışındakiler doğrudan 2. grup ile ilişkili olmakla birlikte, GUNM, KGY ve LNB 2 birarada bulduklarında ve bu değişkenlere EFE 4 özelliği eklendiğinde 1. grup için çok sayıda edinsel MN oluşumunu etkileyen bir alt yapı oluşmaktadır. Bu özel alt grup dışında LNB 2, GUNM ve KGY, 2. grupta edinsel MN oluşumunda rol oynayan etkenlerdir.

Tablo 2. Değişkenlerin kalitatif değerlerinin ilişkili oldukları gruplarla korelasyonunun gösterilmesi

Değişkenler	Kalite	Korelasyon	
		1. grup	2. grup
NVG2	0.359	0.069	0.175
NVG3	0.407	0.038	0.221
NVS2	0.054	0.310	0.010
NVS3	0.087	0.000	0.001
NVK3	0.111	0.003	0.051
NVB3	0.074	0.014	0.016
LNB2	0.647	0.050	0.406
EFE4	0.688	0.110	0.292
GUNM	0.580	0.172	0.281
KGY	0.545	0.322	0.012
GEBE	0.192	0.098	0.009
AILN	0.164	0.003	0.003

Tablo 3. Değişkenlerin grupların oluşumundaki katkılarının gösterilmesi

Değişkenler	1. Grup	2. Grup
NVG2	0.982	1.586
NVG3	0.992	2.408
NVS2	0.427	-0.245
NVS3	0.053	0.081
NVK3	-0.186	0.715
NVB3	0.173	0.188
LNB2	-0.711	2.037
EFE4	1.576	2.553
GUNM	-0.517	0.665
KGY	-0.767	0.432
GEBE	1.092	-0.324
AILN	0.010	-0.008

1. Grup FOT1, FOT2 MEL1, MEL2, MEL3	2. Grup FOT3, FOT4 MEL4, MEL5, MEL6
EFE4	NVG2
GUNM	NVG3
KGY	EFE4
LNB2	GUNM
	KGY
	LNB2

Şekil 1. Değişkenlerin fenotiplerle ilişkisi.

TARTIŞMA

Kolay yanan ve bronzlaşmayan veya çok sayıda güneş yanığı geçiren kişilerde, deri melanomu gelişme riski 2-3 kat fazladır. Avustralya'da yapılan çalışmalarda bronzlaşabilme yeteneğinin az olması, nevus gelişmesinde en önemli faktör olarak vurgulanmıştır (12,13). Ancak güneş duyarlılığı ve fenotipin edinsel MN gelişmesinden bağımsız olması da mümkündür (2,3). Çünkü bu ilişki kişinin güneşe çıkma alışkanlığı, sosyokültürel durumu, yaşadığı yöreye göre değişiklik gösterir.

Edinsel MN'lara efelidlerin eşlik ettiği durumlarda, melanom riskinin bunlardan birinin olmadığı durumlara göre 29 kez arttığı gösterilmiştir (4). English ve arkadaşları deri tipi 3 ve 4'te edinsel MN sayılarının daha fazla olduğunu bulmuşlar ve bunu da bu deri tiplerindeki kişilerin uzun süre güneşte kalabilme yeteneğine bağlamışlardır (5).

Çeşitli faktörlerin edinsel nevuslarla ilişkisi tek tek araştırıldığında, birbirleriyle çelişen sonuçlar da bildirilmiştir (5,7,14). Nicholls ve Beral açık renk tenli kişilerdeki pigmente nevus sıklığına işaret ederken, English ve arkadaşlarının bulguları bunun aksinedir. Cemşidzadeh ve arkadaşlarının çalışmasında edinsel melanositik nevus gelişimiyle, 1. ve 2. fenotip arasında İstatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir ilişkinin bulunduğu kaydedilmiştir (15). Acay İse 718 melanositik nevuslu olguyu kapsayan çalışmasında 2. fenotipte MN sayısının anlamlı ölçüde yüksek olduğunu bildirmiştir (16).

Kuşkusuz ki organizmaya etki eden birçok faktör bulunduğu için, edinsel MN gibi biyolojisi oldukça karmaşık ve dinamik bir yapıyla, bu faktörlerin herbirinin ilişkisini gerçek anlamda saptayabilmek oldukça güçtür.

Bu çalışmada veri analiz yöntemi kullanılarak ve edinsel MN oluşumu bir sonuç olarak kabul edilerek risk gruplarının ve bu grupları oluşturan değişkenlerin önemi araştırılmıştır. Tüm vücuttaki edinsel MN'ların bir

dış veya iç etkiyle doğrudan ve anlamlı ilişkide olmadığı, göğüsteki edinisel MN'ların ise edinisel MN-fenotip ilişkisinin araştırılmasında spesifik bir değişken olduğu kanısına varılmıştır. Göğüsteki nevusların koyu renk tenlilerde daha fazla olabildiği gösterilmiştir. Açık renk tenli kişiler, uzun süre güneşe maruz kaldıklarında, 10 yaşından önce birden fazla sayıda güneş yanığı geçirdiklerinde, çok sayıda efelidli iseler ve bacaklarında çok sayıda lentigo mevcutsa, edinisel MN gelişimi riskinin fazla olduğu bir alt grubu temsil etmektedirler. Bunun dışında koyu renk tenliler için, çok sayıda efelidi olmak, 10 yaşından önce birden çok sayıda güneş yanığı geçirmiş olmak veya uzun süre güneşe maruz kalmak gibi özelliklerin herbirinin edinisel MN gelişimini uyarıcı bir faktör olabileceği görülmüştür.

Tümör evrimi gözönüne alındığında bu faktörlerin herbiri, ilişkili gruplarda MN gelişimini uyarabilen risk faktörleri olabilir.

Sonuç olarak;

— Sırttaki, bacadaki ve koldaki MN sayısının nevus-fenotip ilişkisinin araştırılması için özgün bir gösterge olmadığı,

— Buna karşılık, göğüsün üst yarısındaki nevus sayısının MN-fenotip ilişkisini ortaya koyan özgün bir gösterge olduğu ve koyu renk tenli kişilerde daha yüksek sayıda bulunabildiği (FOT 3 ve 4).

— Uzun süreli/şiddetli güneşe maruz kalınması, 10 yaşından önce birden çok sayıda güneş yanığı geçirilmiş olması ve çok sayıda efelidin varlığının, edinisel MN oluşumu açısından risk grubunu tanımlayan özgün göstergeler olduğu, bu göstergelerin üçünün birarada olduğu durumlarda ve bacakların üst kısımlarında 10'dan fazla lentigo bulunan açık renk tenli kişilerin, UV'nin nevolemanositik oluşumlar üzerindeki etkilerinden zarar görebilecekleri kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Mac Kle R, Freudenberger T, Aitchison TC. Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma. *Lancet* 1989; 26:487-90.
- Green A, Mac Lennon R, Siskind V. Common acquired nevi and the risk of malignant melanoma. *Br J Cancer* 1985; 35:297-300.
- Elwood JM, Williamson C, Stapleton P.J. Malignant melanoma in relation to moles, pigmentation and exposure to fluorescent and other lighting sources. *Br J Cancer* 1986; 53:65-74.
- Rhodes AR, Wenstock MA, Fitzpatrick TB ve ark. Risk factors for cutaneous melanoma. *JAMA* 1987; 258:3146-54.
- English JSC, Swerdlow AJ, Mac Kie R ve ark. Relation-between phenotype and banal melanocyte naevi. *Br Med J* 1987; 294:152-4.
- Clark WH, Elder DE, Guerry D ve ark. A study of tumor progression: The precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* 1984; 15:1147-64.
- Nicholls EM. Development and elimination of pigmented moles, and the anatomical distribution of primary malignant melanoma. *Cancer* 1973; 32:191-5.
- Foucar E, Bentley TJ, Laub DW ve ark. A histopathologic evaluation of nevocellular nevi in pregnancy. *Arch Dermatol* 1985; 121:350-4.
- Ellis DL, Wheeland RG. Increased nevus estrogen and progesterone ligand binding related to oral contraceptives or pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:25-31.
- Goldman L, Richfield DF. Effect of corticotropin and cortisone and progress of pigmented nevi. *JAMA* 1952; 147:941-3.
- Anderson TW. Introduction to multivariate statistical analysis. New York: John Willey and Sons, 1958.
- D'Arcy J, Holman C, Armstrong BK. Pigmentary traits, ethnic origin, benign nevi, and family history as risk factors for cutaneous malignant melanoma. *JNCI* 1984; 72:257-66.
- Cesarini JP. Photo-Induced events in the human melanocyte system: Photoaggression and photoprotection. *Pigment Cell Research* 1988; 1:223-33.
- Beral V, Evans S, Shaw H, Milton G. Cutaneous factors related to the risk of malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1983; 109:165-72.
- Cemşidzadeh F, Oğuz O, Kotoğyan A, Aydemir EH. Edinsel melanositik nevusların gelişimini etkileyen faktörler. *Deri Hast Frengi Arşivi* 1992; 26:25-9.
- Acay MC, Zencir S. Nevus tiplerinin insidansı ve deri fenotipleriyle melanositik nevusların ilişkisi. *Deri Hast Frengi Arşivi* 1992; 26:21-4.