

genel cerrahi

Malign Melanomada Prognoz Ve Tedaviyi Etkileyen Faktörler

*Mehmet OĞUZ**
*Cihan YILDIRIR **

Dergimizde daha önce çıkan bir yazıda Malign Melanomanın özellikleri, tedavisi ve prognozu hakkında genel bilgiler verilmişti (17). Bu yazımızda özellikle prognoz ve tedaviyi etkileyen yeni görüşler sunmaya çalışılacaktır.

Balch ve arkadaşları (3) melenomanın her iki sekste eşit olarak gözüktüğünü ifade ederler. Gene onlara göre erkekte melenomalar en çok gövde ve baş boyun bölgelerine yerleşim gösterirlerken, kadınlarda bu yerleşim daha çok ekstremitelerde bulunmaktadır. Bu nedenle kadınlarda yaşam süresi erkeklerden daha uzun olur demektedirler. Reintgen ve arkadaşları da (18) prognozu kadınlarda daha iyi bulmuşlardır. İnceledikleri 124 erkek ve 165 kadın hastada, kadınlarda lezyonların daha çok alt ekstremitede olduğunu, bu lezyonların erkeklerdeki lezyonlardan daha ince olduklarını ve vasküler invazyon insidansının da erkeklere göre daha az olduğunu ifade etmişlerdir. Tüm bu farklılıkların doğrudan biyolojik davranış farkı olabileceğini de bildirmişlerdir.

Buna karşı seks ayırımının önemli olmadığını savunan araştırmacılar da bulunmaktadır (1, 8, 20).

Balch ve arkadaşlarınınca (3) yaş da önemli bir faktör olarak prognozu etkilemektedir. Onlara göre 50 yaş üzerindeki kişilerde tümör daha kalın ve invazif olmaktadır. Şöyle ki 50 yaşın üstündekilerde % 40 oranında tümör kalınlığı 1.5 mm'den fazla iken 50 yaşın altındakilerde ancak % 27 oranında tümör kalınlığı 1.5 mm'den daha fazla bulunmuştur. Bu görüşe karşı olarak yaş faktörünün bir önemi olmadığı şeklinde araştırmalarda mevcuttur (8, 20).

Eşit sayıda kontrolü de içeren bir çalışmada 276 kadın incelenmiş ve melonomanın tipi, menarşik başlama yaşı, menstrual siklusun süresi, obezite derecesi, hamilelik sayısı ve doğum kontrol hapı kullanımı prognoz yönünden etkisiz bulunmuştur (15).

Prognozu etkileyen bir diğer faktör de ülserasyondur (1, 2, 5, 8, 13). Ülserasyon biyolojik olarak

daha saldırgan bir tümörü işaret etmektedir. Ülserasyon mikroskopik incelemede görüldüğü üzere melanomayı örten epitelyumdaki ayrılma olarak tanımlanmaktadır. Ülserasyon kalın tümörlerde **daha** sıklıkla oluşmaktadır.

Prognozu etkileyen bir diğer bulgu tümörün kalınlığıdır. 0.76 mm'den daha ince lezyonlarda tedavi şansının % 95'i geçtiği bildirilmiştir (3). Roses ve arkadaşları (20) primer lezyon kalınlığı 2.0 mm'den ince, 2.0-4.9 mm arasında ve 5 mm'den daha kalın olarak ayırmışlardır. Onlara göre 2.0 mm'den küçük lezyonlarda 5 yıllık yaşam % 65 iken, 5 mm'den büyük lezyonlarda bu oran % 19'dur. Coliery ve arkadaşları (8) Day ve arkadaşları (11), Hersen ve arkadaşları (13), Aitken ve arkadaşları (2) tümör kalınlığını önemli buldular. Aitken ve arkadaşları (1) stage I'de 25 yıl boyunca en az 60 ay olmak üzere takip ettikleri hastalarda tümör kalınlığının prognozu etkilemesinin hududunu 4 mm olarak bulmuşlardır. Hersen (13) gene 4 mm'den kaim tümörlerde rekürrens hızını yüksek buldu ve bunların yaşam oranları bölgesel lenf noduna metastaz olanları kadar azdır dedi.

Kutanöz melenomanın lokal kontrolü primer tümörün nonnal görünüşlü bir deri parçası ile beraber geniş eksizyonudur. Genelde 3 cm veya daha fazla deri alınması gereklidir denmektedir (3). Bu deri genişliğinin yanısıra altta bulunan kaslar fasianın da alınıp alınmaması tartışmalıdır. Bu fasianın alınmasını ileri sürenler, melanom ile cerrahi hudut arasında bir fascia engel olması gerektiğini söylerken kimi de bu işlemi lüzumsuz bulmaktadır (16).

Geniş rezeksiyonu savunanlar, lokal rekurensten sonra mortalitenin fazla olduğunu, geniş eksizyonun kür temini için en iyi fırsat olduğunu, çünkü böylece malign hücrelerin gizli odaklarını ortadan kaldırdıklarını ifade etmektedirler. Melanomayı çeviren deride meienositlerin sayısının arttığını ve hatta morfolojik bozukluk gösteren melanositlere rastlanıldığı bildiril-

inektedir. Geniş eksizyonun bir diğer faydası da işlem sırasında embolizasyon veya hücre implantasyonunun önüne geçilmesidir (1, 2).

Aitken ve arkadaşları (1) 2.0 mm'den daha az derin lezyonlarda cerrahi hudutun prognozu etkilemediğini, daha derin lezyonlarda etrafta 20 mm'den daha az bir normal deri çıkarımının mortaliteyi arttırdığını, bu hudutun 25 mm'ye çıkarılmasıyla riskin azaldığını, 30 mm'yi aşınca ise daha fazla kanama olmadığını açıkladılar. Sonuçlarına göre lezyonun çapı 10 mm'den küçükse, cerrahi hududun 30 mm olması etkin olabilmektedir.

Sadece gross olarak görülen tümör çıkarıldığında rekürrens oluşumu artmaktadır, sadece eksizyonel biyopsilerde olguların yarıdan fazlasında rekürrens olmaktadır (2).

Day ve arkadaşları (10) düşük riskli kişilerde 1.5 cm'lik bir hudut, diğerleri için 3 cm'lik bir hudut önermektedirler.

Roses ve arkadaşları (19) klinik olarak Stage I'deki hastalarda lokal rekürrensi % 3.4 buldular, bunların % 43'ü intransit metastaz halinde idi. Bu çalışmaya göre lokal rekürrensler relapsın ilk belirtileri olabilmektedir. Lokal ve rekürrens ayrıca daha ileri stage'ler ile de uyumludur.

Lokal rekürrenslerin eksizyonunun hayatı uzatabileceği de bildirilmiştir (6).

Biyopsi yapılış şeklinin de önemine dikkat çekilmiştir. Şöyleki biyopsi daima eksizyonel olmalı ve normal bir deri parçası da içermelidir. Eğer total çıkarım mümkün değilse elliptik olarak biyopsi en son büyümeye veya değişiklik gösteren yer de dahil olmak üzere yapılmalıdır (23). Biyopsi tipinin önemsiz bulunduğu çalışmalar da vardır (8).

Normal deri hududunun kimi yazarlarca önemsiz olduğu da ortaya konulmuştur. Hatta 0.76 mm'den daha az kalınlıktaki tümörde ufak bir sağlam deri hududu yeterli bulunmuştur (1). Insitu melenomalarda en az 1 cm'lik bir deri hududu rezeke edilmelidir çünkü sadece biyopsi yapılırca % 20 kadar rekürrens olur diyenler de vardır (3). Histolojik tümör sınıflaması prognozu etkilemiyor diyen çalışmalar vardır (1,8).

Buna karşı lenfatik invazyon, minimal lenfosit cevabı, yüksek büyütme sahasında bir mitozisten fazla görülmesi ve büyük tümör çapı prognozu kötü yönde etkilemiştir (1). Satellitozisin olması, klinik olarak tanınamayan stage II gene rekürrensi etkilemektedir (2). Satellitozisin önemsiz olduğunu söyleyenler de vardır (20).

Elektif lenf nodu diseksiyonu tartışması halen devam etmektedir. Tümör kalınlığı ile patolojik olarak tasdik edilmiş nodul metastaz arasındaki ilişkiyi daha önce belirtmiştik (17).

Collery ve arkadaşlarının çalışmasında (8) 150 stage İlli hastada, tümörün 1-3 lenf nodunu tutması ile 4 veya daha fazla nodu tutması prognozu etkilemiştir. Bu hastaların takip süresi 22 yıldır.

Bach da (5) tümör içeren lenf nodu sayısını önemli buldu. Çalışmasında 1 ya da 2-4 lenf nodu tutulumu arasındaki 5 yıllık yaşam farkını aynı olarak ifade etmiş (% 45 ve % 43) ve aralarında önemli bir fark bulmamıştır.

Day ve arkadaşları (11) ise tutulan nod sayısını önemsiz bulmuşlar, buna karşın çıkarılan toplam lenf nodunda tümör içerenlerin % 20'den daha fazla olması durumunda prognozu kötü bulmuşlardır. Gene Roses ve arkadaşları (20) tutulan lenf nodu sayısını önemsiz bulmuşlardır. Roses ve arkadaşları çalışmalarında hepsi stage II olan 213 hastayı incelemişlerdir. Bunların 157'sinde klinik olarak lenf nodu yokken, patolojik incelemede bulunmuştur. Klinik olarak negatif/histolojik olarak pozitif bulunan lenf nodu durumu ile klinik ve histolojik olarak lenf nodu pozitifliği arasındaki farkı önemli bulmuşlardır.

Sayılan tüm bu faktörlerin irdelenmesine bağlı olarak hastalığın tedavisinde yoğun ilerlemeler kaydedilmiştir. Örneğin tümör kalınlığının ölçülmesi, ülsere olup olmadığının anlaşılması, tümörün ne genişlikte eksize edilmesi ve profilaktik lenf nodu diseksiyonun yapıp yapılmama kararını etkilemektedir. Bu nedenle cerrahi girişimler artan şekilde standardize edilmektedir. Kısaca daha fazla teknik ilerleme yapılması artık uzak bir ihtimaldir. Gene de tümör cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra rekürrensler olmakta ve hastalar hastalıklarından ölmektedirler. Cerrahiden sonraki rekürrensleri önlemek tedavideki diğer temel amaç olmaktadır.

Operasyonun mekanik olarak malign hücreleri dağıtmayacak şekilde olduğu bilinirse, cerrahiden sonra nüks gösteren hastaların gizli metastazlı olması gerekir. Halen mevcut olan laboratuvar yöntemleri bile 1 cm'den küçük tümörleri (yaklaşık 1 milyar hücre) tesbit edememektedir. Yani metastazı olmadığı tahmin edilen hastaların gerçekte milyonlarca metastatik hücresi olabilir. Yukarıda da bahsettiğimiz prognostik faktörler böylece tedaviyi yönlendirme açısından da önem kazanırlar. Örneğin aynı kalınlıktaki tümörlerde ülserasyon olup olmamasına göre 5 yıllık yaşamlarda fark olmaktadır. 1.50-3.99 mm kalınlıktaki tümörlerde yardımcı tedavi her zaman geçerlidir. Elektif lenf nodu diseksiyonu yapılanlarda faydalanılma daha azdır (13).

Bireysel farklılıklar ve tayin edilemeyen bazı faktörler de prognozda önem taşırlar. Bunlar hücre yüzey yapıları ile ilgili olabilirler ve melanoma hücrelerinin çevredeki hücrelerle veya immün sistemin elemanlarıyla ilişkisini ayarlarlar. Örneğin Thy-1 antijeni bazı primer melanoma tümörlerinde varken, metastazlarda nadiren bulunur. Bu durum Thy-1 antijeninin

tümörde yokluğunun, bu tümörde metastaz olma olasılığının fazla olduğunu gösterebilir. DR antijenleri denilen antijenler de melanoma hücrelerinde değişken şekilde bulunurlar ve immun sistemle ilişkisini gösterirler. Melanom hücrelerinin çeşitli farklılaşma devrelerinde monoklonal antikörlerle tanınması da mümkün olabilmektedir ve melanoma hücrelerinin sınıflaması farklı biyolojik davranışları olan tümörlerin ayırt edilmesine yardım eder (4, 21).

BCG ve Corynebacterium parvum çalışmaları daha önceden de bahsedildiği gibi çelişkili neticeler vermektedir (17).

Tümörle ilgili zayıf antijenlere cevabı kuvvetlendirmek için kullanılan yöntemlerden birisi tümör hücrelerinin patojenik olmayan ankolitik viruslarla süper enfeksiyonudur. Tümör hücre zarı ile ilişkili viral antijenlere karşı olan immun cevap, tümör antijenlerine karşı cevabı artırır. Melenomada bu iş için 2 virüs uygun görülmektedir. Biri Nevcostle hastalık virusu,

diğeri Vaccinia virisudur. Nevcostle hastalık virusu civcivlerde patojendir. Cassel ve arkadaşları (9) 3 yıllık süre içinde stage H'deki hastalarda beklenenden 6 misli az rekürrens elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Allojenik irradiye melanoma hücreleriyle immuno-terapi tek olarak veya BCG ile birlikte kısıtlı şekilde çalışılmış ve neticeler çok değişik şekilde bulunmuştur (13). Gene transfer faktör çalışmaları stage II'li 36 hastada randomize bir çalışmada etkin olarak bulunmamıştır (7). Güneş ışığına fazla maruz kalma ile supreser hücre uyarımı ve melanoma insidansı arasında ilişki kurulmuştur (14). Daha seçici bir yaklaşım Supreser hücrelere karşı bir inhibisyon oluşturulmasıdır. Bunun için de simetidin gibi H₂ reseptör antagonisleri kullanılmaktadır (12, 22).

Supreser hücreleri etkilemek için prostaglandinlerin kullanılması, ayrıca interlokın II ve interferonlardan faydalanılması halen araştırma safhasındadır.

KAYNAKLAR

1. Aitken DR, R Clavsen, JP Klein, AG James: The extend of primary melanoma excision. A re-evaluation-Hov wide is wide? Ann. Surg. 198: 634-641, 1983.
2. Aitken DR, AG James, IC Carey: Local cutaneous recurrence after conservative excision of malignant melanoma. Arch. Surg. 119: 643-646, 1984.
3. Balch CM, CK Karakousis, N Natarajan: Management of cutaneous melanoma in the United States. Surg. Cynecol. Obstet. 158: 311-318, 1984.
4. Balch CM, RV Smalley, AP Bartolucci, et al.: A randomized prospective clinical trial of adjuvant C. Parvum immunotherapy in 260 patients with clinically localized melanoma (Stage-I). Prognostic factors analysis and preliminary results of immunotherapy. Cancer. 49: 1079-1084, 1982.
5. Balch CM, SJ Soong, LM Murad, et al.: A multifactorial analysis of melanoma III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases. (Stages II). Ann. Surg. 193: 377-388, 1981.
6. Bayley FH, B Cudy, A Lee, et al.: Changes in clinical presentation and management of malignant melanoma. Cancer. 47: 2126-2134, 1981.
7. Bukowski RM, S Deodhan, US Hewlett, R Greenstreet: Randomized controlled trial of transfer factor in stage II malignant melanoma. Cancer 51: 269-272, 1983.
8. Callery C, AJ Cachran, DS Roe, et al.: Factors prognostic for survival in patients with malignant melanoma spread to the regional lymph nodes. Ann. Surg. 196: 69-75, 1982.
9. Cassel WA, DR Murray, IIS Phillips: A phase II study on the post-surgical management of stage II malignant melanoma with a Newcastle disease virus oncolysate. Cancer. 52: 856-860, 1983.
10. Day CL Jr, MC JR Mihan, AJ Sober, et al.: Narrower margins for clinical stage I malignant melanoma. N. Eng. F. Med. 306: 479-482, 1982.
11. Day CL, AJ Sober, RA Lew, et al.: Malignant patients with positive nodes and relatively good prognosis. Cancer. 47:955-962, 1981.
12. Gorovay MR, MA Reddis, RE Sucklin: Histamine induced supressor factor inhibition of helper T cell generation and function. J. Immunol. 130: 357-361, 1983.
13. Hersen P, CM Balch: Current states and future prospects for adjuvant therapy of melanoma. Aus N.Z.J. Surg. 54:303-315, 1984.
14. Hersen P, M Bradley E Husic, et al.: Immunological effects of solirium exposure. Lancet 1: 545-548, 1983.
15. Ilolman CJJ, BK Armstrong, PJ Heenon: Cutaneous malignant melanoma in women: Exogenous sex hormones and reproductive factors. Br. J. Cancer 50: 673-680, 1984.
16. Kennedy DE, BW Brown, CM McBride: Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma effection recurrence and survival rates. Surgery 92: 615-618, 1982.
17. Oğuz M, M Dülger, R Yalın: Malign melanoma ve tedavisi. Türkiye Klinikleri 3: 3 19-321, 1983.
18. Reintgen DS, IIF Seigler, US Jr McCorty: Sex related survival differences in instances of melanoma. Surg. Gynecol. Obstet. 159: 367-372, 1984.
19. Roses DF, MN Harris, D Riyel, et al.: Local and intransit metastases following definitive excision for primary cutaneous malignant melanoma. Arch. Surg. 18: 65-69, 1983.

20. Roses DF, JA Provet, MN Harris, et al.: Prognosis of patient with pathologic stage II cutaneous malignant melanoma. *Ann. Surg.* 201: 103-107, 1985.
21. Sober AJ, TB FiUpatrick, AB Cosismi, WC Woud: Adjuvant therapy for melanoma. *Surgery.* 93: 726-727, 1983.
22. Thornes RD, G Lynch, MV Shechan: Cimetidine and coumann therapy of melanoma. *Lancet.* 2: 328, 1982.
23. Wagner DE, RA Cullen: Primary melanoma: Pitfalls in diagnostic biopsy technigues and interpretations. *Am. J. Surg.* 148: 99-102, 1984.