



Can Baykal,
Algün Polat Ekinci

Malign Melanom: Risk Faktörleri ve Temel Klinik Özellikler

Malign Melanoma: Risk Factors and Major Clinical Findings

Özet

Malign melanom (MM) insidansı en hızlı artan kanser türlerinden biridir ve deri kanserlerine bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Buna karşın deri melanomu hastanın erken dikkatini çekerek hekime ulaşması durumunda çoğunlukla erken aşamada ortadan kaldırılır ve hastanın normal yaşamını sürmesi sağlanabilir. Melanom herkeste görülebilmekle birlikte açık ten rengi, yoğun ultraviyole maruziyeti, belirli bir genetik zemin (CDKN2A gen mutasyonu) bulunması, çok sayıda melanositik nevus bulunması ve displastik nevus varlığı başta olmak üzere bazı risk faktörleri olanlarda daha sıktır. Risk faktörleri olan hastalara farklı bir yaklaşım sergilenmesi ve bu hastaların hekime düzenli ve hızlı ulaşmalarının sağlanması melanomun morbiditesinin azaltılması açısından önem taşır. Hastanın hayatta kalması öncelikle erken tanı konarak metastazın önüne geçilmesi ile ilişkilidir. Günümüzde biyopsi öncesi melanom şüphesinde hekimlere yardımcı olan bazı görüntüleme yöntemleri olmakla birlikte ilk melanom kuşkusunu hastalığın evresine göre değiştirmekte olan temel klinik özelliklere dayanmaktadır. Bu makalede ilk önce deri melanomunun risk faktörlerine değinilecek, sonrasında erken klinik tanı için bazı ipuçları üzerinde durulacaktır.

Anahtar kelimeler: Malign melanom, risk faktörleri, klinik özellikler, displastik nevus, konjenital melanositik nevus, regresyon

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Abstract

Malignant melanoma (MM) shows rapid increase in the incidence and it is the most common cause of death due to skin cancer. On the other hand, MM can completely be removed in patients noticing the lesions early and applying to physicians on time. Thus the life expectancy of these patients is not altered. Although MM can occur in every individual, it is more common in patients with some of the established risk factors such as fair skin, increased sun exposure, genetic basis (CDKN2A mutation), and existence of increased number of melanocytic nevi and/or dysplastic nevi. A specialized care of patients with risk factors and their regular follow-up is critical to lower the mortality and morbidity in MM. Early diagnosis of MM prevents metastasis and decreases mortality rate. Nowadays, there are many newly developed imaging methods to help the clinicians before biopsy. However, the suspicion of MM should initially be based upon major clinical findings of the lesion subject to changes during the evolution of the tumor. In this review, risk factors of MM will be summarized and clues for early diagnosis of this dangerous tumor will be discussed.

Key words: Malignant melanoma, risk factors, clinical findings, dysplastic nevus, congenital melanocytic nevus, regression

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

İstanbul Üniversitesi İstanbul
Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Algün Polat Ekinci,
İstanbul Üniversitesi İstanbul
Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
E-posta: algunekinci@yahoo.com
Geliş Tarihi/Submitted: 19.01.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 20.01.2015

@Telif Hakkı 2015 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2015 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Giriş

Melanositler ve nevus hücrelerinin malign tümörü olan malign melanomun (MM) en önemli yerleşim yeri deridir (1,2). Nadiren mukozalar, meninksler, göz ve iç organlardan da kaynaklanabilir (2). MM tüm deri kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturmakla beraber deri kanserlerine bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (3).

Melanom tüm dünyada insidansı en hızlı artan kanser türlerinden biridir. Dünyada her yıl 160,000 yeni melanom tanısı konmaktadır (4). Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre 1950-2007 yılları arasında melanom insidansı erkeklerde 17 kat (1,9/100.000'den 33,5/100.000'e), kadınlarda 9 kat (2,6/100.000'den 25,3/100.000'e) yükselmiştir (5). Avrupa'da 2008 yılında 20.000'den fazla sayıda melanoma bağlı ölüm bildirilmiş ve bunların %35,5'inin Orta ve Doğu Avrupa'da olduğu belirtilmiştir. Avustralya ve Yeni Zelanda'da ise melanom insidansı en yüksek olup günümüzde 40-60/100.000'dir (5). Bu ülkelerdeki hastaların büyük çoğunluğu beyaz ırktandır.

Melanom tedavisiz kaldığında, oluşma süresi tiplerine göre değişmekle birlikte, büyük çoğunlukla metastaz yaparak ölümle sonuçlanır. Öte yandan deri melanomu hastanın erken dikkatini çekerek hekime ulaşması durumunda çoğunlukla erken aşamada ortadan kaldırılır ve hastanın normal yaşamını sürmesi sağlanabilir. Melanoma bağlı ölümlerin önemli bölümü önlenemez olduğundan bu konuda ilgili dal hekimlerinin doğru yaklaşımı çok önemlidir. MM tanısında gecikme başlıca hastaların pigmente tümörlerin riski konusundaki bilgisizliğine veya ihmalkarlığına, bazen de genel tıpla uğraşan hekimlerin şüpheli lezyonları olan hastaları konunun uzmanlarına sevk etmekte gecikmelerine bağlıdır (6). MM birçok tıp dalının ortak yaklaşımını gerektiren bir hastalıktır. Hastalıkla mücadele; oluşmasını önleme, erken tanı koyma, tanıyı kesinleştirme, gizli odakları araştırma, lezyonu yok etme, nüksü önleme veya erken saptama ve geç dönemdeki iç organ tutulumu olan hastaların ömrünü uzatmaya çalışma şeklinde özetlenebilir. Deri ve Zührevi Hastalıklar uzmanları bu mücadelenin birçok aşamasında görev alırlar. Öncelikle hastalığın oluşumunu kolaylaştıran risk faktörleri konusunda halkı bilinçlendirme gibi bir görevleri vardır. Ayrıca bilinen risk faktörleri olan hastalara farklı bir yaklaşım sergilenmesi ve bu hastaların hekime düzenli ve hızlı ulaşmalarının sağlanması melanomun morbiditesinin azaltılması açısından önem taşır.

Günümüzde metastatik dönemdeki melanomlu hastalara yönelik tedavi seçenekleri giderek artmakla birlikte halen bu dönemde sağkalım süresi sınırlıdır. Dolayısıyla, hastanın hayatta kalması öncelikle erken tanı konarak metastazın önüne geçilmesi ile ilişkilidir. MM'nin klinik tanısı büyük çoğunlukla dermatologlar tarafından konmaktadır. Deri ve Zührevi Hastalıklar uzmanları günlük pratiklerinde pigmente tümör için başvuran çok sayıda hastayı muayene etmekte ve öncelikle klinik özelliklere dayanarak önemli kararlar vermektedir. Gerekli durumlarda dermoskopi gibi uygulaması kolay bir yöntem ile klinik tanıları desteklemek ve şüpheli durumlarda biyopsiye başvurmaktadır. Hekimlerin MM'nin klinik özelliklerini çok iyi bilmesi biyopsi endikasyonunun doğru konması açısından büyük önem taşır. Dermatocerrahi ile uğraşan hekimler tümörün eksizyonunda görev alırlar. Metastazla tanı konmuş hastalarda gizli kalmış bir primer deri odağını araştırmak, tedavisi tamamlanmış hastaları nüks, deri

metastazı ve ikinci bir primer lezyon açısından izlemek de Deri ve Zührevi Hastalıklar uzmanlarının görevleri arasındadır. Bunun dışında dermatologlar hastalığın evrelendirilmesine yönelik incelemeler ve onkolojik tedavi endikasyonları konusunda da bilgi sahibi olmalı ve gereğinde geç dönemdeki hastaları yönlendirebilmelidir. Bu makalede ilk önce deri melanomunun risk faktörlerine değinilecek, sonrasında erken klinik tanı için nelere dikkat edilmesi gerektiği özetlenerek anlatılacaktır.

Risk Faktörleri

Dünyada melanom ile ilgili coğrafik bölgelere göre değişen risk faktörleri tanımlanmıştır. Ancak genel olarak MM gelişiminde rol oynadığı düşünülen başlıca risk faktörleri; deri tipi (açık ten), çevresel faktörler (ultraviyole maruziyeti), genetik zemin (CDKN2A gen mutasyonu), önceden var olan melanositik nevus sayısı, displastik nevus varlığı ve geçirilmiş melanom öyküsüdür (7). Bunlar dışında genel risk faktörleri içinde olmamakla birlikte, takip açısından varlığı önem taşıyan bazı durumlar da risk olarak kabul edilmektedir. İmmünsüpresyon, çocukluk çağında kanser geçirme öyküsü, melanokortin-1 reseptör (MC1R) gen varyantları, Parkinson hastalığı, kseroderma pigmentozum ve yapay ultraviyole kaynaklarına (solaryum, PUVA) maruz kalma bunlar arasında sayılabilir (5). Ancak melanomlu hastaların bir bölümünde herhangi bir risk faktörü bulunmaz.

MM'de melanositlerin, başlıca ultraviyole ışınlarına yoğun maruz kalma nedeniyle neoplastik karakter kazanabildiği düşünülmektedir (8). Açık ten, sarı-kızıl saç, açık göz rengi ve aşırı çillenme gibi ultraviyole hasarının kolay oluşabileceği bir fenotipin varlığı MM riskini arttırdığı en iyi bilinen durumdur (7). Bununla birlikte kutane melanom tiplerinin ultraviyole maruziyeti ile olan ilişkisi farklıdır. Lentigo malign melanom (LMM) büyük çoğunlukla açık tenli, aktinik hasara eğilimli ve uzun süre yoğun güneş ışınlarına maruz kalan kişilerde görülür. Oluşumunda kişinin yaşamı boyunca maruz kaldığı ultraviyole ışınlarının toplam miktarının (kümülatif dozun) rol oynadığı düşünülmektedir. Dolayısıyla açık havada yapılan meslekler risk oluşturabilir. Bu hastalarda ultraviyole hasarı ile ilişkili başka deri sorunları da bulunabilir. Yüzeysel yayılan malign melanom (YMM) ve nodüler malign melanom (NMM) görece olarak daha genç hastalarda görülmekte olup oluşumlarında erken yaşlarda aralıklı (intermitan) fakat şiddetli ultraviyole maruziyeti rol oynar. Bu hastalarda özellikle çocuklukta geçirilmiş ciddi güneş yanığı öyküsü bulunabilir. Güneş almayan bölgelerde yerleşen ve daha çok siyah ırkta görülen akral lentiginöz malign melanomda (ALMM) ise ultraviyole ışınlarının rolü olmadığı düşünülmektedir (8,9). Belirli deri tiplerinde melanomun farklı tiplerinin daha sık ortaya çıktığı bilinmektedir. Dolayısıyla bu durum dünyada coğrafik bölgelere göre farklı melanom tiplerinin ön plana çıkmasına neden olur. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde melanomların %70'den fazlasını YMM oluştururken (10) bu ülkelerde ALMM oranı %3-10 arasında değişir (9). Buna karşın ALMM'nin siyah ırkta en sık görülen tip olduğu bilinmektedir (9). Ayrıca sarı ırkta da ALMM oranı %50'ye yakın olarak bildirilmiştir (11,12).

Ülkemizden melanomun demografik özellikleri ile ilgili bilgi oldukça sınırlıdır. İstanbul Tıp Fakültesi ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji kliniklerinin 1991-1995 yılları arasında tanı konan 31 melanom hastasını incelediği bir

çalışmada 13 lezyon NMM, 7 lezyon LMM, 6 lezyon YYMM, 5 lezyon ise ALMM olarak değerlendirilmiştir (13). Pınarbaşı ve ark.'nın Akdeniz Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda 1994-2003 yılları arasında melanom tanısı alan ardışık 30 hastayı değerlendirdikleri çalışmada 9 hastada saptanan ALMM'nin en sık tip olması dikkat çekici bulunmuştur (14). Hasta sayıları sınırlı olmakla birlikte bu sonuçların Avrupa ülkelerinden farklı olduğu dikkat çekmektedir.

Melanom görülme sıklığının ciddi olarak arttığı bir hastalık kseroderma pigmentozumdur (5,15). Bu genodermatozda epitelial maligniteler kadar sık olmasa da melanom riski bulunur. Hastaların yaygın olarak bulunan efelid ve lentigolar gibi koyu renkli selim lezyonların arasında melanomun erken bir lezyonunu fark etmesi kolay olmadığından, tanı gecikebilir. Bu açıdan kseroderma pigmentozumlu hastaların yakın takibi yaşamsal öneme sahiptir.

MM'nin %8-12 oranında ailesel olduğu eskiden beri bilinmektedir (16,17). Son yıllarda tümörün ilişkili olduğu genler ve moleküler biyolojisi giderek daha iyi anlaşılmağa başlanmıştır. Bir tümör süpresörü olan ve 9q21. kromozomda yer alan CDKN2A geni defekti ve MC1R (melanokortin-1) geni defektlerinin melanoma eğilimi artırdığı gösterilmiştir (5,16). Melanomun ailesel özelliği günlük pratiğimizde tanı konmuş hastaların aile öyküsünün alınması ve birinci derece yakınlarının da muayene edilmesi ve bazı durumlarda yakından izlenmesi zorunluluğu şeklinde yansır. Ailesel melanomların daha erken yaşlarda çıkabildiği göz önünde bulundurulmalıdır. Melanom heterojen bir hastalık olup farklı tiplerinde farklı mutasyonlar tanımlanmaktadır. İntermitan güneş ışınlarının oluşumunda rol oynadığı düşünülen YYMM ve NMM'de BRAF ve NRAS mutasyonları, ALMM'de c-kit mutasyonunun rol oynadığı gösterilmiştir (18,19). BRAF mutasyonu pozitifliği günümüzde metastatik melanomun tedavi seçiminde önemli bir yol gösterici olarak kabul edilmektedir (20,21).

MM çoğunlukla sağlam deriden, hastaların bir bölümünde ise önceden var olan melanositik nevuslardan köken alır. Yüz taneden fazla klasik melanositik nevusu olan kişilerde melanom riskinin 3-10 kat arttığı düşünülmektedir (17). Bununla birlikte bu hastalarda MM'nin sağlam deriden gelişme olasılığı da düşük değildir. MM'nin bir melanositik nevustan gelişmiş olduğu bazen ancak histopatolojik değerlendirme sırasında patoloğlar tarafından fark edilir (4). Kendine özgü klinik ve histolojik özellikleri olan bir melanositik nevus varyantı olan displastik nevus da melanom gelişimi açısından genel bir risk belirteci olarak kabul edilmekte ve özellikle ailesel olduğunda bu hastalarda melanom gelişim riski artmaktadır (17). Bununla birlikte displastik nevusların kendilerinin melanoma dönüşümü ile ilgili bilgiler tartışmalı olduğundan profilaktik eksizyonu önerilmemekte hastaların izlenmesi yeterli görülmektedir. Konjenital nevusların melanomla ilişkisi konusunda boyutları önemli bir belirleyici olarak kabul edilir (22). Küçük ve orta boy olanlarda bu risk oldukça düşük iken 20 cm'den büyük lezyonlarda risk %5 civarında kabul edilmektedir (22,23). Büyük konjenital nevuslarda daha küçük boyutlu olanlardan farklı olarak melanom derin dokulardan kaynaklanabilir ve erken tanı takip altındaki hastalarda bile güçtür (24). Dev boyutta (40-50 cm'den büyük), orta hatta yerleşen, heterojen yüzeyli ve çok sayıda uydusu olan konjenital büyük nevusların bu gruptaki en riskli lezyonlar olduğu kabul edilmektedir. Dolayısıyla bu

lezyonların teknik açıdan eksizyonu mümkün olanlarının profilaktik cerrahisi yararlıdır (24).

Riskli melanositik nevuslarda ortadan kaldırma seçeneği genellikle konjenital nevuslar ile sınırlıdır. Bunun dışındaki riskli olarak kabul edilen nevuslu hastaların belirli aralıklarla dermatolojik takibi önem kazanır. Riskli gruplarda yer alan hastaların lezyonlarının fotoğraflanması sonradan şüpheli bir lezyon ortaya çıktığında hekimin işini önemli ölçüde kolaylaştırmaktadır. Bu hastalar için dijital tüm vücut fotoğraflaması ve dijital dermoskopi kayıtları ile takip yararlıdır. Öte yandan hekimlerin düzenli olarak izleyebileceği hasta sayısı sınırlıdır. Bu hastalara kendi kendine kaba nevus muayenesinin öğretilmesi, nevuslarının fotoğraflanarak hasta tarafından da saklanması takip açısından kolaylık oluşturabilir.

Melanom riskini arttıran bir diğer durum immünsüpresyondur. Özellikle transplantasyon geçiren hastalarda olduğu gibi yaşam boyu immünsüpresif ilaç kullanma gibi durumlarda melanom görülme sıklığı önemli ölçüde artmaktadır (17). Dolayısıyla bu hastaların yaşam boyu düzenli takibi önemlidir. Bununla birlikte günlük pratikte bu duruma çok dikkat edilmemekte ve transplantasyon geçirmiş hastaların bir bölümü düzenli kontrol altında tutulamamaktadır. HIV enfeksiyonu da immünsüpresyona neden olarak melanom riskini artırabilmektedir (7,17).

Melanom ile ilgili birkaç risk faktörünün bir araya gelmesi durumunda doğal olarak tümör gelişme olasılığı daha da artmaktadır. Örneğin transplantasyon geçirmiş bir hastada çok sayıda melanositik nevus bulunması ve bu hastada güneşten korunma önlemlerine uyulmaması durumunda melanom gelişim riski çok yüksektir.

Melanomun etyoloji ve patogenezi ile ilgili bilgiler giderek artmakla birlikte halen birçok konu aydınlatılmamıştır. Günlük pratiğimizde karşımıza çıkan MM'li hastaların bir bölümünde herhangi bir risk faktörü bulunmamaktadır. Dolayısıyla hastalarda bilinen bir risk faktörünün olmaması melanom kuşkusu olan bir lezyonda tanı açısından dışlayıcı bir anlam taşımaz.

Temel Klinik Özellikler

MM bazı bölgelerde daha sık olmak üzere derinin her yerinde yerleşebilir. MM açısından yapılan bir muayenede saçlı deri dahil olmak üzere tüm vücut derisi ile oral ve anogenital mukozalar muayene edilmelidir. Deride melanomun primer ve metastatik lezyonlarına rastlanır. Her ikisinin klinik özellikleri birbirinden farklıdır. Başlıca yerleşim yerinden yola çıkılarak dört farklı primer melanom tipi tanımlanmış olsa da temel klinik özellikler açısından tek evreli (monofazik) ve iki evreli (bifazik) olarak ayırmak daha uygundur. Neoplastik melanositlerin deri içindeki yayılımı, klinik özelliklerin en önemli belirleyicisidir. Tümör doğrudan dermise invazyon görülen (monofazik) NMM dışında iki evreli bir gelişim gösterir. Üç ana primer melanom tipinde neoplastik hücreler başlangıçta sadece epidermis içinde yayılır. Tümörün radyal (yatay) büyüme fazı (in situ dönem) olarak adlandırılan bu ilk evresini neoplastik hücrelerin dermoepidermal bileşkeyi aşarak papiller dermise yayıldığı vertikal (dikey) büyüme evresi (invazif dönem) izler (23). Zaman içinde melanositler retiküler dermise, subkutise ve bazen yumuşak dokuya invazyon gösterebilir. Neoplastik hücreler kapiller ve lenf damarı içermeyen epidermis içinde

bulunduğu sürece MM'nin metastaz potansiyeli çok düşüktür. Hücreler damardan zengin derin dokulara ulaştıkça metastaz riski artar ve prognoz kötüleşir. Bu açıdan tanı ne kadar erken konursa metastaz potansiyeli o kadar azalır. Özellikle iki evreli melanomlara erken tanı koymak daha kolaydır.

Primer deri melanomunun 4 ana tipinin birbirlerinden klinik farkları arasında daha önce değinilen oluşumlarında ultraviyolenin etkisi ile de ilişkili olarak yerleşim bölgeleri öncelikli bir yer tutar. LMM büyük çoğunlukla baş ve boyunda, nadiren de yoğun güneşe maruz kalan diğer bölgelerde yerleşir (25). Burun, alın, yanak ve erkeklerde kulak en tipik yerleşim bölgeleridir. Saçı dökülmüş erkeklerde saçlı deride de rastlanabilir. YMM'nin en sık yerleştiği bölgeler erkeklerde sırt, kadınlarda ise bacaklardır. ALMM başlıca avuç içi, ayak tabanı ve tırnak çevresinde yerleşir. Baş, boyun ve gövde NMM'nin en önemli yerleşim bölgeleridir. Öte yandan yerleşim, klinik tip açısından fikir vermekle birlikte tek belirleyici değildir. Örneğin NMM ayak tabanı, yüz dahil olmak üzere her yerde yerleşebilir.

İki evreli melanomların klinik özellikleri birbirine önemli ölçüde benzer. Tümör genellikle açık kahverengi bir makül şeklinde başlar (Resim 1) ve hafifçe kabarılarak yavaşça çevreye doğru genişlemeye eğilim gösterir. Yuvarlak veya düzensiz şekilli lezyonun sınırları da çoğu zaman girintili çıkıntılıdır (Resim 2). Zaman içinde kahverengi ve siyah renklerin baskın olduğu alacalı renkli, kenarları çentikli bir plak şeklini alır (26). Radyal büyüme fazındaki veya erken invazif dönemdeki bu ince lezyonlar varken tanı konduğunda tam iyileşme sağlanabildiğinden klinik özelliklerin iyi bilinmesi önemlidir. Tümör bir yandan genişlemeyi ve bir miktar kabarılaşmayı sürdürürken bazı bölgelerinde, atipik melanositlere karşı gelişen otoimmün reaksiyon ile ilişkili olarak melanositlerin tahrip olmasıyla hipopigmente veya göreceli olarak çökük alanlar şeklinde "kısmi" regresyon işaretleri ortaya çıkabilir (Resim 3). Zamanla üzerinde önce papüller sonrasında da bunların kısa sürede büyümesiyle nodüller ortaya çıkabilir (Resim 4). Vertikal döneme geçişin işaretleri olan bu lezyonlar genellikle kahverengi, siyah, mavi veya bazen açık renklidir. Bu şekilde tümörün 2 farklı bölgesi tamamen farklı renklerde olabilir. Tümör bir süre sonra özellikle nodüllerin olduğu bölgede ülserleşebilir (Resim 5). Papülonodüler lezyonlar ve regresyon ile ilişkili çökük alanlar bir arada olabildiğinden



Resim 1. Bifazik melanomun in situ evresi; hiperpigmente makül şeklinde lentigo maligna

tümörün oldukça düzensiz bir yüzeyi vardır. Özellikle birkaç santimetre çapına ulaşmış lezyonlarda renk çeşitliliği çok belirgindir (Resim 6). MM'nin tipik renkleri olarak siyah ve kahverengi baskın olmakla birlikte mavi, pembe, kırmızı, sarı, gri ve beyaz odaklar da bulunabilir. Mavi renk dermiste yoğun pigment bulunması ile ilişkilidir. Pembe ve kırmızı renkler inflamasyona veya erozyon ve ülserasyon şeklindeki yüzey kaybına bağlı olabilir. Krutla kaplı alanlar sarı renkli olabilir. Gri ve beyaz ise regresyon sonucu ortaya çıkan renklerdir. Tümörün kendisi dışında çevresinde de düzensiz bir halo şeklinde depigmentasyon bulunabilir. Pigmente bir tümörün ana kitlesi dışında düzensiz bir pigmentasyon olması da melanom lehine bir bulgudur. Özellikle ayak tabanı ve tırnak melanomlarında bu görüntüye sık rastlanır (Resim 7). Tırnak melanomlarının önemli bir özelliği de tırnak distrofisi ve değişen şiddette tırnak kaybının eşlik edebilmesidir (Resim 8).

Tek evreli melanom şekli olan nodüler MM, epidermis ile ilişkisi olmaksızın doğrudan dermis içinde yayılması, bir başka deyişle



Resim 2. Bifazik melanomun erken evresi: üç santim çapa ulaşmasına karşın invaziv döneme yeni geçmekte olan, girintili çıkıntılı sınırlı, yüzeyinde yer yer biraz daha koyu odaklar bulunan kahverengi makül şeklinde lentigo maligna melanom



Resim 3. Bifazik melanom seyrinde kısmi regresyon; bir bölgesi tümüyle çökük ve hipopigmente özellik gösteren yüzeyel yayılan malign melanom

radyal evresi olmaksızın doğrudan vertikal büyüme evresine geçmesi ile diğer üç ana MM tipinden ayrılır. Bunun sonucunda çoğunlukla başlangıcından itibaren, çevresinde maküler pigmentasyon olmayan, bir papül veya nodül olarak fark edilir. Kubbe şeklinde, ekzofitik veya düzensiz şekilli nodüller oluşabilir (Resim 9). NMM nadiren saplı, polipoid görünümlü de olabilir. Lezyonlar genellikle kahverengi veya siyah renklidir. Gri, mavimsi siyah, mor veya mavimsi kırmızı renkli tümörlere de rastlanır. Diğer üç ana MM tipinden farklı olarak göreceli tekdüze bir lezyon söz konusudur (27). Buna karşın daha hızlı büyüme özelliğine sahiptir. Klinik görünümün bifazik melanomlar kadar tipik olmadığı bu hastalarda, hasta öyküsü tanı açısından büyük önem taşır (28). Ülserasyon sık ve erken dönemde görülen klinik özellikler arasında olup odaksal (Resim 9) veya geniş bir alanda görülebilir. Tümörün ülser olduğu bölgelerde kendiliğinden kanama olabilir. NMM'lerin tanısı geç konduğunda, birlikte küçük değişik renkli papüller şeklinde uydu metastazlara rastlanması nadir bir durum değildir.



Resim 4. Bifazik melanomun invaziv evresi: merkezinde papülnodüler alanların belirginleştiği yassı plak şeklinde yüzeysel yayılan malign melanom



Resim 5. Bifazik melanomun invaziv evresi: tanısı oldukça gecikmiş bir hastada akral lentijinöz malign melanomun merkezinde tümüyle ülser olmuş bir nodül



Resim 6. Bifazik melanomun invaziv evresi: yüzeysel yayılan malign melanomun asimetrik, farklı renkte bölgeler içeren yüzeysel görünümü



Resim 7. Bifazik melanomun invaziv evresi: akral lentijinöz malign melanomun ana kitlesi dışında pigmente odaklar



Resim 8. Bifazik melanomun invaziv evresi: akral lentijinöz melanoma bağlı sınırlı tırnak kaybı ve tırnak çevresinde pigmentasyon

Melanom, hastaların yaklaşık %5'inde, tümörde melanin pigmenti bulunmaması ile ilişkili olarak pembe ve kırmızı tonların baskın olduğu açık renkli lezyonlar şeklinde ortaya çıkar (amelanotik melanom) (Resim 10). Renk dışındaki klinik özellikler MM'nin 4 ana tipinden herhangi biri ile uyumlu olabilir. Bu hastaların önemli bölümünde lezyonun tümü renksizdir. Bazen sadece tümör üzerindeki birkaç bölgede veya çevresinde bulunan kahverengi ve siyah odaklar melanomun akla gelmesi için önemli ipucu oluşturur. Klinik tanı diğer tiplere oranla daha güç olduğundan bu hastalara çoğunlukla biraz daha ileri evrelerde tanı konmaktadır (6).

Sonuç

Melanomdan ölümlerin önlenmesinde Deri ve Zührevi Hastalıklar uzmanlarına büyük görev düşmektedir. Risk gruplarının ve riskli lezyonların iyi bilinmesi, bu lezyonlara farklı bir yaklaşım gösterilmesi ve bu kişilerin konu hakkında bilgi sahibi olmasının sağlanması çok önemlidir. Günümüzde el dermoskopisi, dijital dermoskopi, konfokal mikroskop gibi yöntemler biyopsi öncesi melanom şüphesinde hekimlere yardımcı olmakla birlikte ilk melanom kuşkusu temel klinik özelliklere dayanmaktadır. Ayrıca pigmentle lezyonlarda doğru klinik yaklaşım, gereksiz eksizyonların önüne geçilmesini sağlaması açısından da önem taşır.



Resim 9. Monofazik melanom: sadece kubbemsi koyu renkli bir nodülden oluşan, merkezinde erode bir odak bulunan nodüler malign melanom



Resim 10. Amelanotik melanom; ayak tabanında pembemsi erode nodül şeklinde lezyon

Kaynaklar

1. Skender-Kalneas TM, English DR, Heenan PJ. Benign melanocytic lesions: risk marker or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1995;33:1000-7.
2. Rigel DS. The many faces of melanoma. In: Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, Bystryjn JN, Marks R, editors. *Cancer of the skin*. 1st ed. China Elsevier: Saunders;2005. p.167-73.
3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2014*. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf>. Accessed June 2, 2014.
4. Usher-Smith JA, Emery J, Kassianos AP, Walter FM. Risk prediction models for melanoma: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1450-63.
5. Mayer JE, Swetter SM, Fu T, Geller AC. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:599.
6. Betti R, Vergani R, Tolomio E, et al. Factors of delay in the diagnosis of melanoma. *Eur J Dermatol* 2003;13:183-8.
7. Watts CG, Dieng M, Morton RL, et al. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol* 2015;172:33-47.
8. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997;73:198-203.
9. Reintgen DS, McCarty KM Jr, Cox E, Seigler HF. Malignant melanoma in black American and white American populations. A comparative review. *JAMA* 1982;248:1856-9.
10. Desmond RA, Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 2003;83:1-29.
11. Soong CY, Liu HN, Ger LP, et al. Malignant melanoma: a clinicopathologic study of 22 cases. *J Formos Med Assoc* 1991;90:365-70.
12. Collins RJ. Melanoma in the Chinese of Hong Kong. Emphasis on volar and subungual sites. *Cancer* 1984;54:1482-8.
13. Baykal C, Ergun T, Kavak A. Dermatoloji polikliniklerinin 5 yıllık malign melanom olgularının değerlendirilmesi. *Türkderm* 1996;30:190-6.
14. Pinarbasi A, Savas B, Ciftcioglu MA, Alpsoy E. Cutaneous melanoma cases observed in Antalya from 1994 to 2003: clinical and demographical properties. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:620-1.
15. Norgauer J, Idzko M, Panther E, et al. Xeroderma pigmentosum. *Eur J Dermatol* 2003;13:4-9.
16. High WA, Robinson WA. Genetic mutations involved in melanoma: a summary of our current understanding. *Adv Dermatol* 2007;23:61-79.
17. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol* 2010;49:362-76.
18. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353:2135-47.
19. Smalley KS, Sondak VK, Weber JS. c-kit signaling as the driving oncogenic event in sub-groups of melanomas. *Histol Histopathol* 2009;24:643-50.
20. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694-703.
21. Iliava KM, Correa I, Josephs DH, et al. Effects of BRAF mutations and BRAF inhibition on immune responses to melanoma. *Mol Cancer Ther* 2014;13:2769-83.
22. Sahin S, Levin L, Kopf AW, et al. Risk of melanoma in medium-sized congenital melanocytic nevi: a follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:428-33.
23. Clark WH Jr, Elder DE, van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. *Hum Pathol* 1986;17:443-50.
24. Krengel S, Marghoob AA. Current management approaches for congenital melanocytic nevi. *Dermatol Clin* 2012;30:377-87.
25. Cox NH, Artchison TC, MacKie RM. Extrafacial lentigo maligna melanoma: analysis of 71 cases and comparison with lentigo maligna melanoma of the head and neck. *Br J Dermatol* 1998;139:439-43.
26. Stevenson O, Ahmed I. Lentigo maligna: prognosis and treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:151-64.
27. Chamberlain AJ, Fritschil, Kelly JW. Nodular melanoma: patients perceptions of presenting features for earlier detection. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:694-701.
28. Baumert J, Plewig G, Volkenandt M, Schmid-Wendtner MH. Factors associated with a high tumor thickness in patients with melanoma. *Br J Dermatol* 2007;156:938-44.

Sorular**1- Melanom insidansının en yüksek olduğu ülke hangisidir?**

- a) Ekvador
- b) Türkiye
- c) Avustralya
- d) İsviçre
- e) Çin

2- Melanomun tüm deri kanserleri içindeki payı yüzde kaçtır?

- a) %0,5
- b) %2
- c) %5
- d) %10
- e) %33

3- Hangisi melanom riskinin arttığı durumlar arasında yer almaz?

- a) Gorlin sendromu
- b) HIV enfeksiyonu
- c) Kserodema pigmentosum
- d) Parkinson hastalığı
- e) Kişide 100 taneden fazla melanositik nevus varlığı

4- Ultraviyole ışınlarının birikici (kümülatif) etkisi ile ilişkisi belirgin olan melanom formu hangisidir?

- a) Akral lentiginöz malign melanom
- b) Nodüler malign melanom
- c) Akral lentiginöz malign melanom
- d) Yüzeysel yayılan malign melanom
- e) Konjenital nevus üzerinde gelişen malign melanom

5- Melanomun genetik özellikleri ile ilgili hangisi yanlıştır?

- a) Melanomlu hastaların %8-12'sinde ailelerinde 2. bir melanom saptanır
- b) CDKN2A geni ve MC1R geni defektlerinin melanom eğilimini arttırdığı gösterilmiştir
- c) Lentigo malign melanom hastalarının çoğunluğunda c-kit mutasyonu saptanır
- d) Yüzeysel yayılan malign melanomda BRAF ve NRAS mutasyonları rol oynar
- e) Nodüler malign melanomda rol oynadığı bilinen bir mutasyon yoktur

6- Hangisi melanom riskini arttıran durumlar arasında kabul edilmez?

- a) 100 taneden fazla melanositik nevus varlığı
- b) 10 taneden fazla palmoplantar melanositik nevus varlığı
- c) Çok sayıda displastik nevus varlığı
- d) Ailesel displastik nevus sendromu
- e) Konjenital büyük kıllı nevus

7- Aşağıdaki özelliklerden hangisi konjenital büyük nevusların görece olarak riskli olanları arasında yer almaz?

- a) Dev (40-50 cm'den büyük) olanlar
- b) Heterojen yüzeysel olanlar
- c) Çok kıllı olanlar
- d) Orta hatta yerleşenler
- e) Çok sayıda uydu lezyonu bulunanlar

8- Aşağıdaki nevuslardan hangisinde profilaktik eksizyon diğerlerine göre ön plandadır?

- a) Melanonişi striata şeklinde junctional nevus
- b) Palmoplantar junctional nevus
- c) Konjenital büyük boy nevus
- d) Displastik nevus
- e) Papillomatöz nevus

9- Melanomun hangi tipi monofazik (tek evreli) olmasıyla diğerlerinden ayrılır?

- a) Nodüler malign melanom
- b) Yüzeysel yayılan malign melanom
- c) Lentigo malign melanom
- d) Akral lentiginöz malign melanom
- e) Amelanotik melanom

10- Hangisi ileri evredeki melanomlarda ana klinik özelliklerden değildir?

- a) Düzgün kenar
- b) Beyaz çökük bölgeler
- c) Yassı bir plak üzerinde papül ve nodüller
- d) Yassı plakların üzerinde oluşan ülserasyon
- e) Alacalı renk