

AĞIZ MUKOZASI MELANOMLARI

Dr. Cihat BORÇBAKAN*

Dr. İmad HAYDERİ**

Ö Z E T

Bu yazıda melanoma etyolojisi, pigmente nevis ve pigmente nevis hücre kaynakları, nevis ile melanoma arasındaki ilişki tartışıldı ve 8 ağız melanoması geniş olarak anlatıldı.

Çok malign olan ağız mukoza melanomaları nevis hücrelerinden (melanoblastlardan) oluşur. Ağız mukozasında gelişen melanomalar, derinin diğer bölgelerinde oluşanlardan çok daha enderdir. Genel kaniya göre melanomalar jonksiyon nevislerden oluşurlar. Yaklaşık olarak hastaların 2/3'sinde daha önce pigmente lezyonlar ve bu lezyonlarda son zamanlarda bir takım değişiklikler saptanır. Her ne kadar nevislerin maligniteye dönüşmeleri bu gün bile tam açıklığa kavuşmamışsa da, hormonal aktivite, güneş ışınları ve kronik iritasyonlar kabul edilen etyolojik nedenlerdir.

Sekiz olgumuzun özeti şöyledir: hastaların üçü erkek ve yaş ortalaması 33, diğerleri kadın ve yaş ortalaması 44'tür. Tümör yerleşimi üç olguda damak, iki olguda jinja bir olguda dudak ve yanak mukozasıdır. Bütün olgular cerrahi girişimle tedavi edilmiştir. En uzun izleme süresi 6 yıl olup, bir olgu yerel nüks nedeni ile iki kez ameliyat edilmiştir. Sadece bir olgu herhangi bir karmaşa olmadan 5 yıl izlenmiştir. Son iki olgu henüz 3-4 aylık olup yerel nüks olmaksızın halen izlenmektedir.

G i r i ş

Vücutta melanin yapan hücrelerden oluşan tümörlere melanoma adı verilir (1, 10, 11). Kaynaklar karıştırıldığında bu tümörlere melanoepitelyoma, melanokarsinoma, nevokarsinoma, melanosarkoma, melanoma veya malign melanoma adları verildiği görülür (8, 11). Bu

*) Ankara Üniversitesi Tıp Fak. K.B.B. Kliniği, Prof. Dr.

(**) Ankara Üniversitesi Tıp Fak. K.B.B. Kliniği.

tümörleri yaratan melanoblastların orjinleri tartışmalı olduğundan, bu gün artık bunları malign melanoma adı altında toplamak güncel olmuştur.



Melanomaların etyolojisi hakkında kesin bir şey söyleme olanağımız yoktur. Bu konuda bildiklerimizin başında, bazen pigmente nevüslerin melanomaların başlangıcını oluşturduğu gelmektedir. İnsan vücudunun değişik yerlerinde bulunan nevüsler doğmalık veya doğumdan bir kaç yıl sonra oluşan renkli malformasyonlardır (3). İnsan vücudunda pek çok nevüs olmasına karşılık melanomalar oldukça az görülmektedir.

Nevüsler genellikle beyaz ırkta siyah ırka oranla daha çok görülmektedir. Oppenheim'e göre Filipin'liler veya Japon'larda nevüs, Amerikalılara oranla daha çok görülmektedir (8). Bu iki ülkede kişi başına ortalama 14 nevüs saptanmıştır. Yine Sidney Üniversitesi öğrencileri arasında yapılan bir araştırmada kişi başına ortalama 16 nevüs bulunmuştur.

Melanomaların ağız mukozasında görülmeleri daha da enderdir. Fack ve arkadaşları 1917 ve 1946 yılları arasında rastladıkları 862 melanoma olgusunda ancak %1,6 oranında ağızda yerleşim saptamışlardır (6).

Renkli ırkta melanoma daha çok ayak tabanı gibi az pigmentli yerlerde görülmektedir. Melanomaların melanosit veya melanoblastlardan oluştuğu bilindiğine göre, bu hücrelerin bulunduğu epidermin bazal katında, müköz zarlarda, gözde ve durada melanomanın olu-

şabileceğini kabul etmek gerekir (3, 4). Vücutta pigmentasyon yapan hücreler melanoblastlardır. Poligonal, yuvarlak bir şekilde olan bu hücrelerin melanozom denilen özel korpüskülleri vardır. Bunlar, gerekli enzim ve fermentler karşısında (DOPA, 3-4 dihydroxyphenylalanine) renkli melanine dönerler. Deneysel olarakta melanoblast taşıyan dokular %1 DOPA içine konulacak olursa renksiz olan melanoblast korpüskülleri melanine dönerek renkli bir hal alırlar (8).

Melanoblastların kaynağı bu gün bile tartışılmaktadır. Bir kısım yazarlara göre sinirsel (Masson), diğerlerine göre ise epidermal kaynaklıdır (Willis) (10). Bununla beraber melanoblastların epidermal kaynaklı olduğunu kabul edenler bile bir kısım hücrelerin sinirsel kaynaklı olabileceğini kabul etmişlerdir. Melanomaların oluşabilmesi için bazı faktörlere gereksinime olduğu ileri sürülmüştür. Bunlar arasında en önemlisi güneş ışınlarıdır. Güneş ışınlarının melanoma etyolojisinde rolü olduğu ilk olarak 1952 yılında McGovern tarafından ileri sürülmüştür (8). Burada etki şekli değişik olarak açıklanmaktadır, Black ve arkadaşlarının araştırmalarına göre insan derisine rastlayan ultraviyole ışınları fotooksidasyonla bir takım kolesterol ürünleri oluşturulur ki bu ürünler fareler üzerinde kanserojen etki gösterirler (8).

Yine bazılarına göre, tyrosine, tyrosinase enzimi karşısında DOPA'ya dönmektedir. Bu enzim protein birleşimi olup normal deride etkisiz bir halde bulunur. Güneş ışını veya ultraviyole karşısında etkili hale geçer. Aynı faktör pigmente nevüslerde de bulunur ve bunların aktivasyonu malign melanomların oluşumuna neden olabilir (8).

Cawley 1952 yılında ilk defa, malign melanomaların oluşumunda güneş ışımından başka ailevi görünümünden de söz edilmiştir. Gerçekten, kaynaklarda ailevi olarak görülmüş bazı olgular bulunmaktadır (8).

Melanomaların genellikle 40-50 yaşlar arasında kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmesi etyolojide hormonal etkenlerin ileri sürülmesine neden olmuştur (2, 8).

1892'de Hutchinson kendi adı ile anılan lentigosunu tanımlayıncaya kadar bütün melanomların daha önce bulunan bir nevüsten ürediği kanısı vardı (1, 6). Fakat bu gün anlaşılmalıdır ki melanomaların oluşumunda kesin kez bir nevüse gerek yoktur. İstatistiklere göre deri ve mukozalarda gelişen melanomaların, %25 olguda nevüslerden veya Hutchinson lentigosundan, %75 olguda ise sağlam mukoza ve deriden oluştuğu bildirilmiştir (8).

Melanomaların yerleştikleri anatomik bölgeler tedavi ve prognozu etkiler. Bazı yazarlar histolojik görünümleri bakımından melanomaları iğ hücreli ve ovoid hücreli diye iki gruba ayırırlar ki bun-

lar prognoz bakımından farklılık gösterirler. Ovoid hücreli melanomalar daha çabuk büyüyerek yerel ve uzak doku yayılımı yaparlar. Buna karşılık iç hücreli olanların, daha çok yerel kalmaya meyilli oldukları ve tedaviye iyi cevap verdikleri saptanmıştır (10, 11). Gerçekten, bizde gözlemlerimizde bazı melanomaların hızlı şekilde seyrettiğini, bazılarının ise yıllarca sürdüğünü gördük. Son yayınlar bizim bu görüşümüzü kanıtlar doğrultudadır (3, 8, 9). Başlangıç döneminde bu iki klinik şekli birbirinden ayırmaya olanak bulunmadığından, malign melanomalar korkulu bir düş halinde kalmaktadır.

Bazen yüzde bir güzellik belirtisi gibi görülen nevüsler hakkında da burada kısa bir bilgi vermeyi yararlı gördük. Nevüsler küçük bir çıkıntı veya geniş bir alanda yayılmış renkli plaklardan oluşur ve bir çok çeşitleri vardır. Bunlar displazik domunun şekline göre düz veya çıkıntılı oluşlarıdır. Lezyonun rengi, içerdiği melanin pigmenti yoğunluğuna bağlı olarak değişir. Pigmentasyon oranı ile malignite arasında kesin bir ilişki yoktur. Nevüslerin dış yüzü düz veya pütüklü kılıh veya kılsız olabilir. Histolojik muayenede bir papillom görünümü verebilir. Papillomdan farkı, dermis tabakasında kümeler halinde pigmentli veya pigmentli poligonal yuvarlak hücreler bulunmasıdır.

Genellikle vücutta görülen pigmentli nevüsler şunlardır: (1)



1 — Çiller:

Bunlar maküler pigmentte toplanmalar olup, esmerden koyu kahverengiye kadar değişen, 1-2 mm. çapında sık veya seyrek lezyon-

lardır. Genellikle yüz ve el gibi, dış etkenlerle karşılaşan yörelerde oluşurlar. Yaz aylarında güneş ışını etkisi ile koyulaşır, kışın hafiflerler. İyi huylu lezyonlardır. Mikroskopik olarak, derinin bazal katında pigmentasyon artması ile karakterizedir; epidermis ve dermis normaldir.

2 — Lentigolar:

Bunlar pigmente maküller olup, puberte sonrası dönemde düzgün olmayan bir leke halinde ortaya çıkarlar, yuvarlak olarak büyürler ve 2-2,5 cm çaplara ulaşabilirler. Vücudun her yerinde bulunabilirlerse de genellikle yüzde yerleşirler. Ağızda, özellikle damakta bulunan şekilleri de vardır. Histolojik olarak, bazal katta ağ şeklinde kümelenmiş ve hiperpigmentasyona uğramış bir takım hücreler halinde görülürler. "Clear cell" denilen bu hücreler koyu çekirdekli ve parlak stoplamalı melanositlerdir. Juvenil lentigolar, küçük mercimek iriliğinde lekeler olup, bazal katta melanosit hiperplazisinden olmuştur. Lentigolar, her zaman iyi huylu olmadıklarından Hutchinson'un malign lentigosu adını da alırlar. Bunların bir kısmı kendiliğinden kaybolabilir. Bir kısmı da üzerinden yıllar geçtikten sonra dahi bazı yerlerde yeniden aktivasyon gösterirler. Genel görüşlere göre bu cinslerin malignitesi fazla değildir ve lenf yollarını geç olarak sararlar. Bazı yazarlara göre bu şekilde ayak tabanında, el ayasında ve genital bölgede görülen lentigolar, koruyucu olarak puberteden önce çıkarılmalıdır.

3 — Mongol Lekesi:

Bu sınırlı pigmentasyon, deri yüzeyinde kabarıklığı ve sertliği olmayan, genellikle sakral bölgede yerleşen 2-10 cm çapında esmer bir lekedir. Bazılarına göre bu lekenin dağılması vücuda esmerliği veren etkidir. Çünkü çok defa 4-5 yaşlarına doğru bu leke kaybolur.

4 — Nevüsler:

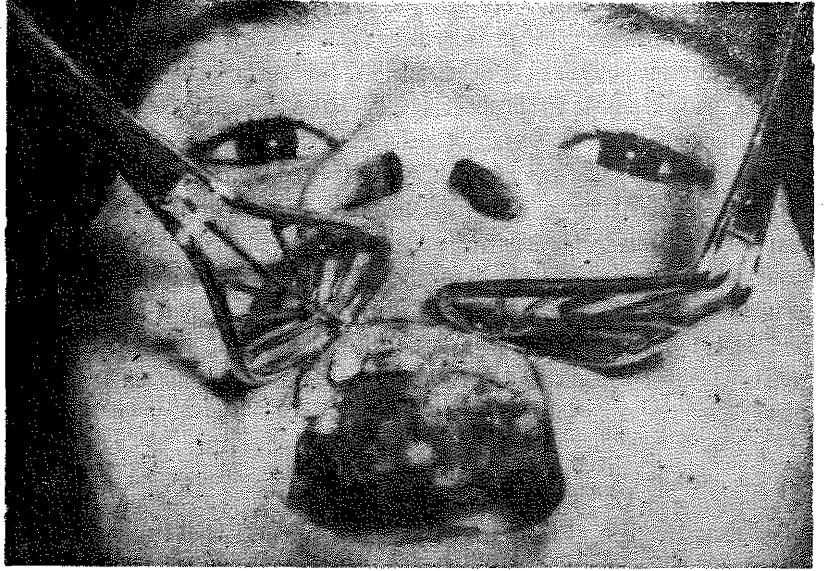
Nevüsler, bir kaç milimetreden bir kaç santim çapa kadar değişen büyüklük gösterirler. Palpabl olmayanlardan, nodüler veya polipoid olanlara kadar değişik görünümündedirler. Yüzeyleri üzerindeki keratinizasyona göre yumuşak veya sert olurlar. Üzerinde bazen kıl bulunabilir. Görünüm ve renkleri de esmerden kahverengiye kadar değişiklik gösterirler. Histolojik olarak yerleşimlerine göre nevüsler değişik adlar alırlar (1, 3).

a — İntradermal nevüsler: Bu nevüs hücrelerinin epidermle ilişkisi yoktur. Dermis içine kümelenmiş, bir takım septalarla ayrılmış

gruplar halinde bulunurlar. Epidermiste papillamatöz bir yapı gösterirler.

b — Jonksiyon nevüsler: Nevüs hücreleri, derinin yüzey katlarında oval ve kübik, daha derinlerde ise histiyosit, Schwann hücresi veya fibroblast görünümünde olabilirler. Çekirdekleri iri, veziküllü, oval veya yuvarlak olup, stoplazmaları homojendir. Bu hücrelerin bir kısmı tüm olarak pigmentsiz olabilirler.

c — Karışık nevüsler: Bir lezyonda hem intradermal ve hemde jonksiyon nevüs birlikte ise bu adı alırlar. Buna dermal epidermal nevüs adı da verilir.



d — Mavi nevüs: Bunlar nodül şeklinde iyice sınırlanmışlardır. Genellikle bir kaç milimetre çapında olup mavi siyah renktedirler. Mavi nevüsler küçük, yassı, hafif yüksek papilloid lezyonlardır. Ağız mukozasında da görülebilir. Genellikle bütün bu nevüslerin melanomaya değişebilme potansiyelleri vardır. Nevüsün büyümesi, hiperpigmentasyonu, ülserasyonu, kanaması ve ağrılı bir hal alması melanomaya dönüşme ölçüsü sayılabilir. Diğer önemli bir kriterde nevüs etrafında yeni bir pigmente bölgenin oluşmasıdır (4, 5).

Melanomalar hakkında bu açıklamayı yaptıktan sonra çok ender görülen ağız melanomalarının anlaşılması kolaylaşacaktır. Genel istatistiklere göre ağız melanomaları bütün vücut melanomalarının

ancak %2'sini oluşturur (8). Ağız mukozası melanomalarının prognozu oldukça kötüdür. Genellikle mukozada beliren siyah veya kahverengi pigmente bir lekede kaynaklanırlar (7).

1958 yılında Hampel ve Gorli'nin topladıkları 105 olguda (8) sıklık, kadınlarda erkeklere oranla iki kat fazladır. Ağız melanomalarının genellikle başlangıç yeri %80 damaktır. Bundan sonra sırası ile gene ve dil gelmektedir. İlerlemiş olgularda lezyonun başlangıç yerini belirlemek zordur. Siyah ırkta ağız pigmentasyonu genellikle diş etleri ve yanaklarda görülmesine karşılık, melanomanın başlangıç yeri damaktır. İstatistikler mukoza melanomalarının siyah ırkta ender olduğunu göstermektedir (8).

Köpeklerde ağız pigmentasyonunun insanlardan fazla olması nedeni ile melanoma sıklığı da yüksektir. Cotchin'in yayınladığı 101 olguluk köpek melanomasından %15'i ağızda yerleşmiştir (8).

Ağız mukozası melanomalarının oluşunda neden olarak gösterilen travma çok fazla abartılmıştır. Milton'a göre (8) travma, var olan lezyona dikkati çeker. Lezyon genellikle damağın ortasında başlar. Oysaki ağız temizliği sırasında travma daha çok, yanlarda ve alveol üzerindedir. Sirast bir olgusunda melanomanın ağız tabanından başladığını ve bu hastanın bir tür sakız çiğnediğini yayınlamıştır (3).

Ağız melanomalarının klinik seyirleri iki dönemde oluşmaktadır: Birinci dönem üst alveol ve damakta yavaş yavaş büyüyen belirtisiz düz bir pigmentasyon şeklindedir. Bu dönemin bazan 8 yıl devam ettiği konusunda yayınlar vardır (12).

İkinci dönemde yassı pigmentasyon lekesi kızarıp kabarmaya, nodül şeklinde kolay kanayan çıkıntılara dönüşmeye başlar. Leke üzerindeki bu çıkıntıların büyüme hızları değişiktir. Bir kaç haftadan bir kaç yıla kadar devam edebilir. Leke üzerinde değişiklik başladıktan sonra sık sık kanamalar görülür. Bernstein'e göre tümörün bazen pulzatif hal aldığı bildirilmiştir (8). Pigmentasyon bu dönemde daha da artmıştır. Lezyon ender olarak ağrılıdır. Tümör dokuda endürasyon yaptığından enfeksiyonla birlikte olması pek görülmez. Tümör bu şekilde büyümesine devam ederek komşu bulunduğu kemik dokusuna da geçer ve hızla büyümesine devam eder (9).

İlk yayılım belirtisi boyun lenf bezlerinde görülür ki, büyüyen bu lenf bezleri ağrısızdır. Daha sonra tümör bütün vücuda yayılım yapar. Bizim 8 olguluk serimizin 7'sinde yerel nüks görüldü, metastaz saptanmadı. Bir olguda ise daha önce başka bir klinikte yanğından ameliyat edilen ve submental bezlerin şişmesi ile kendisini gösteren bir yayılım görüldü. Kesin tanı biyopsi ile konur. Önleyici olarak damak lezyonlarının cerrahi girişimle çıkarılması önerilmektedir. Lezyonun elektrobistüri ile ve küretajla çıkarılması önerilir. Rad-

yoterapi kemik harabiyetini kolaylaştıracağı nedeni ile pek uygulanmamaktadır.

Olgular:

SEKİZ AĞIZ MUKOZA MELANOMASI OLGUMUZUN DÖKÜMÜ

Olgu	Erkek	Kadın	Yaş	Yerleşim Yeri	Primer	Sekonder
1. olgu	+		26	Üst kanin diş	+	
2. olgu		+	24	Sol alt vestibül	+	
3. olgu		+	28	Damak ön kısmı		Lentigo
4. olgu		+	55	Üst diş eti		
5. olgu	+		35	Alt dudak		Jonksiyon nevüs
6. olgu	+		38	Yanak ve boyun yayımları		+
7. olgu		+	72	Damak		Lentigo
8. olgu		+	40	Damak		Lentigo

Yukarıda görüldüğü gibi olguların 3'ü erkek 5'i kadın olup yaş ortalaması kadınlarda 44 erkeklerde ise 33'tür. İlk iki olgumuz ameliyattan sonra biri 6 diğeri 5 ay sonra kaybedilmiştir. Üçüncü olgumuz 6 yıl yaşamış, fakat son iki yılda damak lezyonu çok büyüdüğünden, nefes alma ve yemek yemeyi kolaylaştırmak amacı ile iki kez daha ameliyat edilmiştir. Dördüncü olgu iki yıl izlenebilmiş, daha sonra hastayı izleme olanağı bulunamamıştır. Beşinci olgumuz 5 yıl izlenmiş ve nüks görülmemiştir. Altıncı olgumuz ameliyattan 3 ay sonra kaybedilmiştir. Son iki olgumuz henüz 3-4 aylık olup izlenmektedir.

Bu konuda bizim düşüncemiz, ağız mukozası melanomalarında gerçekten prognozun iyi olmadığı yönündedir. Tedavi cerrahi olup özellikle elektrobistüri ile lezyon genişlemesine ve derinliğine tüm olarak çıkarılmalıdır.

S u m m a r y

In this paper etiology of melanoma, pigmented nevi and the origin of nevus cell, the relationship between nevi and melanoma are discussed in detail, and eight cases of melanoma of oral mucosa are presented briefly.

Melanoma of the oral mucosa is a very malignant tumor arising from the nevus cell (melanoblast). Melanomas growing on the oral mucosa are rarer than the melanomas growing on the skin. It is generally accepted that melanomas arise from the junctional cell nevus nearly two-thirds of patients state there had been a pre-

existent pigmented lesion and majority of these noted that there had been a recent change in the lesion. Although the reason of the change of nevi into the malignancy is not known yet, it is accepted that hormonal activities, trauma and sunlight or chronic irritation are accepted as etiologic factors.

The eight cases presented are summarized as follow: Three of the cases are male having the average age of 33 years, and the others are females who have the average age of 44. Tumor is localized to the palate in three cases, gingiva in two cases, lower vestibule in one case, lower lip in one case and cheek mucosa in one case. All cases have been treated surgically and three cases were lost in the first 6 months after surgery. The maximum follow up have been six years for one case having surgery for twice because of local recurrence of his palatal lesion. Only one case was followed-up for 5 years without having any relaps during this period. The last two cases still have the history of three of four months after surgery without having local recurrence.

K a y n a k l a r

1. **AKPINAR, Ş.:** Nevüs ve melanomalar. Sermet Matbaası, İstanbul, 1961.
2. **ARTHUR, C. A.:** Malignant Melanoma, *Cancar*, 6:1-45, 1953.
3. **BORÇBAKAN, C.:** Ağız mukozası Kanserleri. *Kanser Mecmuası*. 1:334-344, 1970.
4. **BRENER, M. D.:** Intraoral Blue Nevus, *O.S., O.P., O.M.*, 28:3, 326-330, 1969.
5. **ÇELİKBAŞ, U. HACIHANEFİOĞLU, U.:** Mavi Nevüs. *İst. Tıp Fak. Mecmuası*, 39:340-351, 1976.
6. **CONVERSE, J. M.:** Malignant Melanoma. *Plast. Reconstr. Surg.* Vol. V, Sayfa 2841-2853, W. B. Saunders Comp. Philadelphia, 1977.
7. **DAVID, G.:** Melanoma of Oral Mucosa, *O.S., O.P., O.M.*, 1-15, 1, 1969.
8. **MILTON, G. W.:** Malignant Melanoma of the Skin and Mucosa Membrane. *Churchill-Livington Comp.* London, 1977.
9. **GUNTER, W., KONDRAD, B.:** Das Malign Melanoma. *Deutsches Arts Blatt* 24/37:2211-2216, 1977.
10. **KÖKSAL, M.:** Genel Onkoloji, Yıldız Matbaası, Ankara 1963.
11. **STANLEY, L. R.:** Text Book of Pathology. W. B. Saunders Comp., London 1964.
12. **GRABB, W. C., SMITH, J. W.:** Plastic Surgery. Sayfa: 679-680, Little, Brown and Comp. Boston 1973.