

# MALİGN MELANOMDA RİSK FAKTÖRLERİ

Can Baykal

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı*

Melanositlerin malign tümörü olan malign melanom (MM) %90-95 oranında deriden kaynaklanmakla birlikte %5-10 oranında göz, ağız içi, burun mukozası, gastrointestinal ve ürogenital sistem, menenksler, büyük damarların periadventisyel dokusu ve nadiren de kas fasyaları gibi iç organlardan da primer olarak çıkabilmektedir<sup>(1)</sup>. Derinin MM'ları %21-30 oranında çeşitli nevus hücreli nevus varyantlarından, geri kalan kısmı sağlam deriden çıkmaktadır<sup>(2)</sup>. MM insidensi tüm dünyada hızla artmaktadır. Beyaz ırktaki sıklığı en hızla artan malign tümördür<sup>(3)</sup>. İnsidansi ABD'de beyazlar için 1/10000'e, Avustralya'da 4/10000'e ulaşmıştır<sup>(4)</sup>. Öte yandan, son yıllarda hastalığın mortalite ve morbiditesinde azalma vardır. İnsidansteki artış olası risk faktörlerinin artışına bağlanırken mortalite ve morbiditedeki azalma erken tanı kriterlerinin belirginleşmesine bağlanmaktadır<sup>(5)</sup>. Özellikle MM'un sık görüldüğü ülkelerde halkın bu konuda bilinçlendirilmesiyle erken evrelerdeki başvurular da artmaktadır. Geç evrelerde prognozu çok kötü bir hastalık olan MM'un erken evrelerinde 5 yıllık sürvi %90'ın üzerine çıkmıştır<sup>(4)</sup>. Hastalığın risk faktörlerinin belirlenmesi ve toplumun MM konusunda bilgilendirilmesi hastalığın yol açtığı zararların en aza indirilmesine yol açacaktır.

## Risk Faktörleri

MM etyolojisinde çeşitli risk faktörleri üzerinde durulmaktadır (Tablo I). Bunlar içinde özellikle Tip I deri tipi, çeşitli şekillerde güneş ışınlarına aşırı maruz kalma, genetik meyil ve istatistikî olarak malign transformasyon riski yüksek bazı nevusların (öncü lezyonlar) bulunması en önemlileridir. Bu faktörlerden

birkaçının birarada olması riski arttırabilmektedir<sup>(6,7)</sup>.

**Tablo I:** Malign melanomda risk faktörleri

- 1- Tip I deri
- 2- Güneş ışını
- 3- Heredite
- 4- Öncü lezyonlar
- 5- Xeroderma pigmentozum
- 6- Endokrin faktörler
- 7- İmmunosüpresyon
- 8- Diğer

Tip I deri her zaman yanan ancak bronzlaşmayan deri tipidir. Bu kişiler açık tenli, sarı veya kırmızı saçlıdır ve çillenmeye meyil gösterirler. Bu tip insanlarda deriyi güneş ışınlarından koruyucu pigment azaldığı için MM riski yükselmektedir<sup>(7,8,9)</sup>. Zencilerde ise MM oranı çok düşük olup, beyaz ırktan farklı olarak akrallentiginöz malign melanom en sık görülen formudur.

MM etyolojisinde güneş ışınlarının rol oynadığı iyi bilinmekle birlikte bunun hangi mekanizma ile gerçekleştiği açıklanamamaktadır<sup>(10)</sup>. Beyaz ırktan insanlarda yaşadıkları bölge olarak ekvatora yaklaştıkça ultraviyole şiddetinin artışına bağlı olarak MM insidansi da artmaktadır<sup>(9)</sup>. Öte yandan, güneş ışınları ile ilişkisi iyi bilinen bazal hücreli karsinom ve spinal hücreli karsinom ile MM'un klinik özellikleri önemli farklılıklar gösterirler. Bazal hücreli karsinom ve epidermoid karsinom<sup>(5)</sup> uzun yıllar güneşe maruz kalmanın kümülatif etkisine bağlı olarak ileri yaşlarda görülürler ve sıklıkla baş boyun gibi en çok güneş alan yerlerde lokalize olurlar<sup>(8)</sup>. MM ise daha erken

yaşlarda görülmekte ve başlıca gövde ve ekstremitelerde yerleşmektedir<sup>(8)</sup>. Son yıllarda erkeklerde gövde kadınlarda ise ekstremitelerde MM'larının artması, özellikle son 50 yıl içinde tatil amaçlı güneşlenme alışkanlığının artışına bağlanmaktadır<sup>(11)</sup>. Sosyoekonomik düzeyi yüksek kişilerde bu tip güneşlenmeler arttığı için<sup>(8,11)</sup> üst sosyoekonomik düzeyde MM için risk faktörü olarak öne sürülmektedir<sup>(12)</sup>. Diğer deri kanserlerinin ise üst sosyoekonomik düzey ile ilişkisi sözkonusu değildir<sup>(11)</sup>.

Ani ve kısa süreli güneşe maruz kalmanın, MM'un özellikle süperfisiyel yayılan (SSMM) ve nodüler (NMM) tiplerinin insidansını, uzun süreli ve kronik güneşe maruz kalmaya göre daha çok artırdığı kabul edilmektedir<sup>(8)</sup>. Az güneşli kuzey ülkelerinde yaşayan ancak tatillerde yoğun güneş alan kişilerde MM insidansı yıl boyu düzenli güneş alan koyu tenli insanlara göre çok yüksektir. Özellikle çocukluk veya adolosan çağında büllerle seyreden şiddetli güneş yanıklarına maruz kalma sayısı en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır<sup>(4,6)</sup>. Avusturalya'da göçmenlerde yapılan bir çalışmada ülkeye çocukluk çağında gelmenin ülkede kalma süresine göre daha önemli bir risk faktörü olarak bulunması bu görüşleri destekleyici olarak değerlendirilmiştir<sup>(8)</sup>. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, erken yaşlarda şiddetli güneşe maruz kalma ile nevus gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır<sup>(13)</sup>.

Hayvan deneylerinde ultraviyole ile MM oluşturulamamıştır<sup>(8)</sup>. Floresanlı ortamlarda bulunma ile MM oluşumu arasındaki ilişki araştırılmış ve bir çalışmanın sonuçlarıyla erkeklerde MM riskini arttırdığı öne sürülmüştür<sup>(4)</sup>. Ozon tabakasındaki incelmeye maruz kalan ultraviyolenin şiddetini arttırıcı etkisi dolayısıyla önümüzdeki yıllarda MM insidansında artışa yol açması beklenmektedir<sup>(14)</sup>.

MM'lu olguların yaklaşı %10'unu ailevi olgular oluşturmaktadır. Tüm MM'lu olguların yaklaşık %46'sında 9.kromozomda defekt saptanmıştır<sup>(4)</sup> ve bunun malign transformasyonun erken basamakları ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür<sup>(15)</sup>. Displastik nevuslu ailelerde MM görülme riski artmaktadır<sup>(16)</sup>. Ailevi MM'lu olgularda displastik nevus bulunma oranı %90'a çıkmaktadır. En az iki bireyinde displastik nevus

zemininde MM görülmüş ailelerin diğer displastik nevuslu bireylerinde de MM gelişme riski %100'e varmaktadır<sup>(12)</sup>. Ailevi MM'lularda birden fazla primer lezyon olabilmektedir<sup>(7)</sup>. Çok sayıda primer MM saptanan olgularda ailenin başka bireylerinde de MM bulunma oranı %46 olarak bildirilmiştir.

MM olgularının yaklaşık %21-30'unun nevus hücreli nevuslardan (NHN) çıktığı ve hemen hemen her insanda çeşitli tiplerden az veya çok sayıda NHN bulunduğu göz önüne alındığında bunlardan MM öncüsü olabileceklerin ayırılması önem kazanmaktadır. Doğumda veya yaşamın ilk yılında ortaya çıkan NHN'lar konjenital nevus olarak adlandırılır. Boyutlarına göre küçük (1,5 cm'den küçük) orta boy (1,5-20 cm) ve dev (20 cm'den büyük) formları vardır. Küçük boyutlu olanlarda MM'a dönüşme riski oldukça düşükken dev konjenital nevuslarda bu oran ortalama %7,8'e çıkmaktadır<sup>(17)</sup>. İmmunhistokimyasal boyama yöntemleriyle progresyon asosiyel melanom antijeni (PAMA) gösterilen konjenital nevuslarda MM'a dönüşme riski artmaktadır<sup>(17)</sup>. Dev konjenital nevuslardan çıkan MM'lar bu tür NHN'dan çıkarlardır<sup>(17)</sup>. MM'un tümoral kitlesinin genellikle derin dermiste yer alan nevus hücrelerinden köken alması, nevusun yüzeyinin genellikle kıllarla kaplı ve papillomatöz görünümü olması maligniteye dönüşümün geç farkedilmesine yol açmaktadır<sup>(17)</sup>.

Özellikle baş, boyun ve arka hatta yerleşen, dev (%66) veya diğer boyutlarda (%34) konjenital nevuslara, leptomenenkslerde melanositik proliferasyon ve çeşitli nörolojik semptomların eşlik ettiği nörokutane melanozis tablosunda leptomenengeal melanom gelişme oranı %66 olarak bildirilmektedir<sup>(18)</sup>.

Klasik edinsele NHN'lar klinik ve patolojik özellikleriyle jonksiyonel, kompond (bileşik) ve intradermal nevus şeklinde 3 gruba ayrılmaktadır. Uzun yıllar jonksiyonel komponenti bulunan NHN'ların MM riski en yüksek lezyonlar olduğu görüşü üzerinde durulmuştur. Ancak günümüzde total NHN sayısının yüksek olması en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir<sup>(8)</sup>. Kadınlarda ekstremitelerde, erkeklere ise gövdedeki total NHN sayısının kişinin MM'a yakalanma riskini etkilediği düşünülmektedir<sup>(4,19)</sup>. MM'lu

hastalarda total NHN sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur<sup>(19)</sup>. Klasik NHN'larda ABCD kriterlerinin varlığı (Tablo II) MM'a dönüşü şüphe ettirecek en önemli bulgular olarak kabul edilmektedir.

**Tablo II:** "ABCD" kriterleri

A (asymmetry) = asimetrik yüzey
B (border irregularity) = sınır düzensizliği
C (colour variability) = renk alacası
D (diameter) = çapın 6 mm'den büyük olması

Edinsel NHN'ların MM'a dönüş riski yüksek olan bir varyantı ise displastik nevustur<sup>(20)</sup>. Sporadik veya ailevi olarak ortaya çıkabilen bu lezyonların ailevi olanları displastik nevus sendromu, BK mole sendromu, FAMMM (familial atypical mole Melanoma syndrome) ve atipik mole sendromu şeklinde de adlandırılmaktadır<sup>(21)</sup>. Displastik nevus tanısı öncelikle klinik özellikler ile düşünülür. Lezyonların genellikle 10 yaşından sonra ortaya çıkması, sayıca fazla olmaları, atipik görünüşleri ve kısmen ABCD kriterlerini gösterebilmeleri tanıda önem taşır. Histopatolojik açıdan ise irregüler nestler, büyük nukleuslu melanositler, belirgin jonksiyonel proliferasyon ve dermal lenfositik infiltrasyon en önemli kriterlerdir<sup>(22)</sup>. Klinik bulgular ile displastik nevus düşünülen hastalarda, histopatolojik bulgular her zaman ön tanıyı doğrulamazken, lezyonlarda maküler komponentin varlığı histopatolojik atipiyi göstermede en önemli kriter olarak kabul edilmektedir<sup>(23)</sup>. Normal erişkinlerde displastik nevus bulunma oranı %1,8-9 arasında bildirilmektedir<sup>(12)</sup>. 452 displastik nevuslu hastanın 27 ay süre ile izlendiği bir çalışmada 16 hastada (%3,5) MM gelişmiştir<sup>(20)</sup>. Displastik nevus gerek ailevi gerek ailevi olmayan MM'lar için risk faktörüdür<sup>(4)</sup>. Aile bireylerinde MM anamnezi bulunduğunda bu risk artmaktadır<sup>(16)</sup>. Güneşin hasarladığı DNA'nın onarıma kusuru ile karakterize kalıtsal bir hastalık olan Xeroderma pigmentozumda sık görülen bazal hücreli karsinom ve epidermoid karsinom gibi tümörlerin dışında yaklaşık %5 oranında MM görülmektedir<sup>(24)</sup>.

Puberteden önce seyrek görülmesi,

kadınlarda erken evre lezyonlarının kısmen daha iyi prognozlu olması, bazı MM'larda östrojen rezöptörlerinin gösterilmesi, oral kontraseptif kullanan hastalarda riskin arttığını öne süren bildirimler olması ve hamilelik ile MM'un sıklık ve şiddetinde artış olduğunun bildirilmesi MM etyopatogenezinde endokrin faktörlerin rol oynayabileceğine işaret eden bulgulardır<sup>(23)</sup>. Hastalığın etyolojisinde rol oynadığı düşünülen faktörlerden biri de immün yetmezliktir. Hodgkinlilerde MM sıklığında artış gösterilmiştir<sup>(12)</sup>. Bir çalışmada immunosüpresif alan renal allograftlı hastalarda özellikle akrall bölgelerde ve sırtta total NHN sayısında aşırı artış saptanmış ve bunun MM riskini yükselttiği öne sürülmüştür<sup>(26)</sup>. Bir diğer çalışmada çocukluk çağında kanser kemoterapisi alanlarda atipik ve akrall nevusların arttığı, bunun da MM riskini yükselttiği bildirilmiştir<sup>(27)</sup>.

MM dışı deri kanseri hikayesi bulunması da MM için risk faktörü olarak kabul edilmektedir<sup>(12)</sup>. Yine yapılan çeşitli istatistiki çalışmalarda bazı meslek gruplarında MM sıklığında artış gösterilmiştir. Büro çalışanlarında, öğretmenlerde, matbaa ve basında çalışanlarda, petrokimya ve telekomünikasyon endüstrisinde çalışanlarda<sup>(1)</sup> elektronik endüstrisi, metal endüstrisi, nakliye ve haberleşme endüstrilerinde çalışmış bulunanlarda<sup>(28)</sup> MM diğer meslek gruplarına göre artmış sıklıkta bulunmuştur. Ancak bu sonuçların geçerli kabul edilmesi için ileride desteklenmesi gerekmektedir<sup>(10,28)</sup>.

#### Alınması gereken önlemler

MM insidansını azaltmak için risk faktörlerinin azaltılması gerekmektedir. Bu açıdan, kişinin genetik özellikleri değiştirilemeyeceğine göre, güneş ışınlarının olumsuz etkisinin minimale indirilmesi<sup>(29)</sup> ve öncü lezyonlara en uygun yaklaşımın belirlenmesi amaçlanmalıdır. Çocukluk ve adolösan çağda ani ve şiddetli güneşe maruz kalmalardan kaçınılmalıdır<sup>(8,9)</sup>. Özellikle öğlen saatleri güneşlenme açısından en riskli saatlerdir.

Dev konjenital nevus tanısı konular konmaz hasta cerrahi eksizyon yönünden değerlendirilmelidir<sup>(17)</sup>. Nevus hücrelerinin yaş ilerledikçe daha derin bölgelerde de bulunabileceği göz önüne alınarak cerrahi

eksizyon mümkün olduğunca küçük yaşlarda yapılmalıdır. Küçük ve orta boy konjenital nevuslarda ise rutin olarak cerrahi eksizyon uygulanması konusu tartışmalıdır<sup>(2,17)</sup>. Bugün için kabul edilen görüş ancak MM şüphe ettirecek klinik bulgu gösterenlerin çıkarılmasıdır<sup>(2)</sup>. Lezyonların düzenli aralıklarda kontrolü yeterli olmaktadır. Benign görünümlü stabil edinsel NHN'ların çıkarılması, kişinin MM'a yakalanma riskini önemli ölçüde azaltmayacağı için gerekli değildir<sup>(2)</sup>. Displastik nevuslu hastalarda ise genellikle çok fazla sayıda nevus birarada olduğu için ancak özel olarak MM şüphe edilen veya genital bölge, saçlı deri gibi izlenmesi güç yerleşimdeki lezyonlarda eksizyon önerilir. Bunun dışında, displastik nevus tanısı konulan lezyonlar fotoğraflanarak hasta 4-6 ayda bir kontrole çağrılır. Güneşten korunma öğretilir. Hastanın birinci derece akrabaları displastik nevus ve MM yönünden kontrol edilir.

*Dr. Can BAYKAL*

*İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji*

*Anabilim Dalı*

*ÇAPA - İSTANBUL*

#### KAYNAKLAR

1. Peter RU, Landthaler M, Braun - Falco O; Extrakutane maligne Melanome: Klinik und Biologie; *Hautarzt*, 43;535-541,1992.
2. Rivers JK; Management of precursors and primary lesions of melanoma; *Curr Opin Oncol*, 5;377-382, 1993.
3. Sanches JA, Robinson WA; Malignant melanoma; *Annu Rev Med*, 44;335-342, 1993.
4. Goldstein AM, Tucker MA; Etiology, epidemiology, risk factors and public health issues of melanoma; *Curr Opin Oncol*, 5;358-363,1993.
5. Glass AG, Hoover RN; The Emerging Epidemic of Melanoma and Squamous Cell Skin Cancer; *JAMA*, 262;2097-2100,1989.
6. Oesterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM; The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma II. Importance of UV-Light exposure, *Int J Cancer*, 42; 319-324,1988.
7. Oesterland A, Tucker MA, Hou-Jensen K, Stone BJ, Engholm G, Jensen OM; The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma I. Importance of host factors, *Int J Cancer*, 42;200-206,1988.
8. Garbe C; Sonne und malignes Melanom, *Hautarzt*, 43; 251-257, 1992.
9. Osterlind A; Fair complexion and risk of malignant melanoma of the skin based on experience from the Danish Cancer Registry; Recent Results; *Cancer Res*, 128;91-100, 1993.
10. Nelemans PJ, Groenendal H, Kiemeny LA, Rampes FH, Ruiter DJ, Verbeek AL; Effect of intermittent exposure to sunlight on melanoma risk among indoor workers and sun-sensitive individuals; *Environ Health Perspect*, 101;252-255,1993.
11. Gallagher RP, Elwood JM, Yang CP; Is chronic sunlight exposure important in accounting for increases in melanoma incidence?; *Int J Cancer*, 44;813-815, 1989.
12. Barnhill RL, Mihm MC Fitzpatrick TB, Sober AJ; Neoplasms: Malignant Melanoma; Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, *Dermatology in General Medicine*, New York, MC Graw-Hill Inc. 1078-1116,1993.
13. CemşidzadehF, Oğuz O, Kotoğyan A, Aydemir EH; Edinsel melanositik nevusların gelişimini etkileyen faktörle; *Deri Hast Frengi Arş*, 26;25-29, 1992.
14. Schaart FM, Garbe C, Orfanos CE; Disappearance of the ozone layer and skin cancer = attempt at risk assesment; *Hautarzt*, 44; 63-68,1993.
15. Mac Kie RM, Fuerry Du Pont; Melanoma and other skin neoplasms; *Curr Opin Oncol*, 5;353-357, 1993.
16. Tucker MA, Crutcher WA, Hartge P, Sagebiel RW; Familial and cutaneous features of dysplastic nevi: a case control study; *J Am Acad Dermatol*, 28; 558-564,1993.
17. Hohenleutner U, Landthaler M, Braun-Falco O; Maligne Melanome im Kindes-und Jugendalter; *Hautarzt*, 42;545-552,1991.
18. Marghoob AA, Orlow SJ, Kopf AW; Syndromes associated with melanocytic nevi; *J Am Acad Dermatol*, 29; 373-388, 1993.
19. welkovich B, Landthaler M, Schmoeckel C, Braun-Falco O Anzahl und Verteilung von Naevuszellnaevi bei Patienten mit malignem Melanom; *Hautarzt*, 40; 630-635, 1989.
20. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, Friedman RJ, Vinokur AF, Heilman ER, Levenstein M; Dysplastic Nevi. Markers for Increased Risk for Melanoma; *Cancer*, 63;386-389, 1989.
21. Mac Kie RM; Multiple melanoma and atypical melanocytic naevievidence of an activated and expanded melanocytic system; *Br J Dermatol*, 107; 621-629, 1982.
22. De Wit PE, van't Hof Grootenboer B, Ruiter DJ,

- Bondi R, Brocker EB, Cesarini JP, Hastrup N, Hou Jensen K, Mac Kie RM, Scheffer E et al; Validity of the histopathological criteria used for diagnosing dysplastic naevi. An interobserver study by the pathology of the EORTC Malignant Melanoma Cooperative Group; Eur J Cancer, 29A; 831-839, 1993.
23. Roush BC, Dubin N, Barnhill RL; Prediction of histologic melanocytic dysplasia from clinical observation; J Am Acad Dermatol, 29A;831-839, 1993.
24. Mac Kie RM; Cancer-associated genodermatoses; Skin Cancer Singapore, Toppan Printing Company, 28-49, 1989.
25. Sober AJ, Lew RA; Epidemiology of Cutaneous Melanoma; Rigel DS, Dermatologic Clinics Melanoma/Skin Cancer Update, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 617-628, 1991.
26. Smith CH, Mc Gregor JM, Barker JN, Morris RW, Rigden SP, Mac Donald DM; Excess melanocytic nevi in children with renal allografts; J Am Acad Dermatol, 28; 51-55, 1993.
27. Brozena SJ, Fenske NA, Perez JR; Epidemiology of malignant melanoma, worldwide incidence and etiologic factors; Semin Surg Oncol, 9; 165-167, 1993.
28. Nelemans PJ, Scholte R, Groendal H, Kiemeneij LA, Rampen FH, Ruiter DJ, Verbeek AJ; Melanoma and occupation: results of a case control study in Netherlands, Br J Ind Med, 50; 642-646, 1993.
29. Tucker MA, Fraser NC, Goldsetin AM, Elder DA, Guerry D, Organic SM; Risk of melanoma and other cancers in melanoma-prone families, J Invest Dermatol, 9; 165-167, 1993.