

NODÜLER MELANOMDA DOKUZ YILLIK UYGULAMA VE SONUÇLARIMIZ

Ufuk BİLKAY, Özgür ERDEM, Cüneyt ÖZEK, Bülent KARABULUT, Cenk TOKAT, Tahir GÜRLER, Erdem GÖKER, Yalçın AKIN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Bu çalışmada 1990-1999 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniğinde opere edilen 87 malign melanomlu olgu incelenmiştir. Opere olan 87 olgunun yapılan histolojik incelemesinde 41 tanesini agresif klinik seyir izleyen nodüler malign melanomlu hastalar oluşturmaktaydı. Histolojik incelemeye göre yapılan evrelemeleri sonucunda % 51,2'si evre 3 ve 4 olarak tespit edildi. % 21,95'inde başvuru sırasında bölgesel lenf bezlerinde metastaz saptanırken, operasyon sonrası değişik zamanlarda %34,1'inde lokal nüks ve bölgesel lenf bezlerine metastaz görülmüştür. Bu çalışmada, nodüller malign melanomlu olguların primer lezyonları 22'sinde 3 cm, 19'unda ise 5 cm salim doku sınırı ile eksize edilmiştir. Bu eksizeyon sınırları ile elde edilen nüks ve metastaz oranları her iki grupta da yaklaşık % 36 olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nodüler M.M., eksizeyon sınırı, tedavi

GİRİŞ

Tüm vücut kanserlerinin % 2'sini oluşturan ve her yıl tüm dünyada tanı sayısı %5 oranında artan malign melanom, melanin üretebilen tüm hücrelerden gelişebilmekte ve deri kanserleri içinde 3. sıklıkta görülmektedir¹⁻³. Melanom terimi ilk olarak 1812 yılında Laennec tarafından sonucu önceden belirlenemeyen hastalığı tariflemek için kullanılmıştır¹. Günümüzde ise melanoma tanısı yerini agresif karakterinden dolayı malign melanoma bırakmıştır. Malign melanom, genelde açık tenli, mavi gözlü, sarışın veya kızıl saçlılarda ve 35-55 yaş grupları arasında görülse de tüm ırk ve yaş grupları içinde ortaya çıkabilmektedir. Kadın erkek oranı birbirine yaklaşık olarak eşit olup kadınlarda daha erken yaşta ve daha çok alt ekstremitelerde, erkeklerde daha çok sırtta, çocuklarda ise nadiren görülmektedir¹⁻⁵. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kalıtımın ve güneş ışınlarına maruz kalışın etkileri bugün artık kesin olarak bilinmekte, genellikle kendini görünümde değişiklik olan ve 6 mm çapı aşmış pigmente lezyon şeklinde

SUMMARY

Our Procedure and Results on Nodular Malign Melanoma in Nine Years Period

In this study, 87 cases with malignant melanoma were investigated who were operated in Aegean University Medicine Faculty, Plastic and Reconstructive Surgery Department between 1990-1999. In histological examination, 41 of cases shown nodular malignant melanoma type that is the more aggressive type of malignant melanoma. According to the histological type, 51,2 % of cases in stage 3 and 4 were shown. At the admission, 21,95 % of cases had regional lenf nod metastasis with primer tumour was found, in the follow-up period after operation 34,1 % of cases had local recurrent and regional lenf nod metastasis was found. In this study, we excised the lesions with 5-cm free margin in 22 patients and 3-cm in 19 patients. With these excision margins we have determined approximately % 36 of local recurrent and metastasis in two groups.

Key Words: Nodular M.M., excision, therapy

göstermektedir¹⁻³. Bu çalışmada farklı sınırlarda eksize edilen 41 nodüler malign melanom hastası sunulmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 1990-1999 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi polikliniğine başvuran 41 nodüler malign melanomlu hasta sunulmaktadır

1990-1995 yılları arasında opere edilen 22 hastanın lezyonları 5 cm. salim doku sınırı ile beraber eksize edilirken, 1996-1999 yılları arasında opere edilen 19 hastada ise lezyonlar 3 cm. çevre salim doku sınırından eksize edilmiştir. Hastaların; 23'ü kadın (% 56,1), 18'i erkekti (% 43,9). Ortalama yaş 49.92 (5y-78y), ortalama takip süresi 29.4ay (1-120 ay) olarak saptanmıştır.

Amerikan Kanser Komitesinin kabul ettiği evreleme sistemine göre yapılan evrelemede 2' si IA (%5), 6' sı IB (%14,5), 9' u IIA (%22), 3' ü IIB (%7,3), 16' sı III (%39) ve 5' i IV (%12,2) olarak saptanmıştır¹⁻⁶.

Fizik muayenede; bölgesel lenf nodu saptanmayan 32 hastaya sadece tümör eksizyonu ve greftleme operasyonu yapılırken, olguların 9'unda (% 21.95) palpabl lenf nodu tespit edildiğinden, aynı seansta tümör eksizyonu ve bölgesel lenf nodu disseksiyonu yapılmıştır.

31 olguya (% 73,18) post-operatif dönemde BCG aşısı ve Ketrax'dan oluşan kombinasyonla immunoterapi uygulanmıştır.

Evre 3 ve 4' deki malign melanomalı hastalara Onkoloji Kliniğinde adjuvant interferon alfa 2b tedavisi uygulanmıştır. Bu proje dahilinde 23 hastaya (% 56,1) post-op dönemde interferon tedavisi uygulandı. Bu hastaların 12 tanesi 3 cm, 11 tanesi 5 cm salim sınırla eksizyon uygulanan hastalardan oluşmaktaydı.

14 hastaya (% 34,1) ise post-operatif dönemde ve metastaz sonrası DTIC ve CVD (Cisplatin-Vinblastin-Dakarbazin) protokolü uygulanmıştır. 5 hasta (%12,2) ise kemoterapi programına dahil edilmemiştir.

BULGULAR

Hastaların 14' ünde (% 34,1) lokal nüks ve metastaz gelişirken (8 tanesi 5, 6 tanesi 3 cm salim doku sınırı ile eksize edilmiştir) 27' sinde (%65,9) lokal nüks ve metastaz görülmemiştir (14 tanesi 5, 13 tanesi 3 cm salim doku sınırı ile eksize edilmiştir). Olgular polikliniğimize başvurularından itibaren en az 1, en fazla 120 ay olmak üzere ortalama 29,4 ay takip edilmiştir.

Sadece tümör eksizyonu ve greftleme yapılan olguların 15'inde (%36.58) lokal nüks ve bölgesel metastaz gelişmediği için 2. operasyona gerek kalmamış ve poliklinik kontrolüne bağlanmıştır. Onyedii hastada (%41,46) ise ilk operasyonlarının ardından yapılan takiplerinde bölgesel lenf bezlerine metastaz saptanmış ve bölgesel lenf bezlerine radikal disseksiyon operasyonları uygulanmıştır⁷⁻⁹. Altı hastada (3 tanesi 5, 3 tanesi 3 cm salim doku sınırı ile eksize edilmiştir) ise takip döneminde uzak organ metastazına rastlanmıştır. İzlem dönemi boyunca 3 hasta ex olmuştur.

TARTIŞMA

Clark 1969 yılında lezyonun cilt katmanlarına yaptığı invazyonu kriter olarak 5 seviyeli bir sınıflama ortaya koymuş ve makroskobik ve mikroskobik görünümüne dayanarak malign melanomları; yüzeysel yayılan tip, nodüler tip, acral tip, lentigo melanoma olarak 4 gruba bölmüştür^{1,4,10}. Breslow ise 1970 yılında lezyonun invazyon yaptığı alan içinde tümör kalınlığını ölçerek 4 dereceli bir sınıflama ortaya koymuştur^{1,5,11}.

Nodüler malign melanom % 10-20'lik oranla 2. sıklıkta görülen malign melanom tipidir¹⁻⁴. Diğer tiplerin aksine horizontal büyüme fazı göstermemektedir. Tüm malign melanom tipleri içinde en agresif seyreden tip olan nodüler malign melanom, daha önce var olan bir nevüsten gelişme gibi bir özelliği ile diğerlerinden de ayrılmaktadır¹⁻⁵. Lezyon tipik olarak koyu pigmente

bir nodül veya papül şeklinde kendini gösteren nodüler malign melanom horizontal yayılım göstermez ve çevre salim dokudan keskin sınırla ayrılır. Bu tip sıklıkla orta yaş grubundaki erkeklerde görülmektedir¹⁻⁵.

Bu iki araştırmacının çalışmalarından sonra malign melanom tedavi kriterlerinde değişimler gözlenmiştir. Yüzyılın başında tarif edilen ve halen bazı merkezlerde kabul gören 5 cm salim doku ve lenf akımı yönüne 7 cm'lik salim doku eksizyon sınırı ile tedavi, yaygın olarak kullanılmaktaydı. Veronesi ve arkadaşları 1988 yılındaki çalışmalarından sonra yeni ekizyon marjinleri öne sürmüşlerdir. Buna göre 0,76 mm' e kadar olan lezyonlar 1 cm salim doku sınırından eksize edilirken, 3 mm kalınlığındaki lezyonlar 2 cm, 3 mm kalınlığın üzerindeki ise 3 cm salim doku sınırı ile eksize edilmeye başlanmıştır^{12,13}. Balch ve arkadaşları da tümör kalınlığına göre ekizyon sınırlarını ortaya koyan çalışmalar yapmışlardır¹⁴.

Malign melanoma, biyolojik davranışı önceden tahmin edilemeyen bir tümördür. Tümör kalınlığı fazla olan hastalarda erken nüksler izlenirken, tümör kalınlığı düşük olan hastalarda 10 yılı aşan sürelerde nüksler saptanabilmektedir^{15,16}. Bu nedenle tam şifa tanımı genel olarak kabul görmemektedir. Günümüzde orta ve yüksek riskli hastalarda, muhtemel olarak tümör kalınlığına bağlı değişkenlik gösteren 5 yıllık sağkalım %30-70 olarak bildirilmektedir¹⁷⁻²⁰.

Malign melanomalı hastalarda cerrahi sonrası adjuvant tedavi yaklaşımları üzerine yoğun araştırmalar devam etmektedir. Başta BCG olmak üzere pek çok immunomodülatör ajan ve dacarbazin gibi kemoterapi ajanları araştırılmıştır²¹. Ancak sonuçlar tatmin edici bulunmamıştır. Son yıllarda, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) tarafından tamamlanan E1684 çalışması adjuvant tedavi yaklaşımlarına farklı bir boyut kazandırmıştır¹⁷⁻²⁰. Bu çalışmada yüksek riskli hastalara cerrahi sonrası yüksek doz interferon alfa 2b uygulanmıştır. Çalışma sonucunda tümörün ilerlemesinin durdurulması ve toplam yaşam süresi üzerine olumlu etki elde edilmiştir. 5 yıllık sağkalım, interferon grubunda %46 bulunurken gözlem grubunda %37 olarak bildirilmektedir^{15,17,22,23}. Ancak çalışmanın en önemli dezavantajı, yüksek dozlar nedeni ile yan etki insidansının da yüksek olmasıdır. İnterferonun etkinliği kabul edilmekle birlikte standart doz ve şema belirlenmemiştir²².

Metastatik malign melanomada 30' un üzerinde kemoterapi ajanı araştırılmış ve sadece bir ilaçta etkinlik elde edilebilmiştir. Bu araştırmalarda tek ajan olarak en etkin ilaçlar Dacarbazin (DTIC), Carnustine, Lomustine, Fetomustine ve cisplatin olarak bildirilmiştir^{23,24}. Bu monoterapilerde objektif yanıt oranları %10-20 arasında değişmektedir. Tam yanıt oranları ise %5' in altındadır. Tüm bu araştırmalar sonucunda dacarbazinin standart bir kemoterapi rejimi olduğu kabul edilmektedir^{23,24}. Tek

ajan olarak yanıt oranı %15-25, tam yanıt oranı %2-5 , hastaliksız survival ise 3-6 ay olarak bildirilmiş, ancak uzun dönemde yaşam süresi üzerine olumlu bir katkı sağlamadığı görüşü kabul görmektedir²¹⁻²⁴.

Tek ajan tedavilerindeki yetersiz görünen yanıt oranları yanısıra yaşam süresi üzerine olumlu bir etki elde edilememesi, araştırmaları kombinasyon tedavileri üzerine yoğunlaştırmıştır. İlk denenen kombinasyon DTIC-İnterferon'dur. Cisplatin-Vinblastin-DTIC (CVD) kombinasyonu, CCNU-DTIC-Vincristine-Bleomycin (BOLD rejimi) kombinasyonu ve bu rejimlere eklenen interferon şemaları yeni bir alternatif olarak sunulmuştur^{23,24}. Bunlar arasında en ilgi çekici olanı BOLD rejimi olarak göze çarpmakta ve interferon ilave edilen bu rejimin objektif yanıt oranları %62' ye ulaşmaktadır¹⁹. %13 tam yanıt oranı ve uzun hastaliksız izlem süreleri ile ilgi çekici bir çalışmadır. Tüm veriler değerlendirildiğinde metastatik hastalık için ortaya çıkan sonuç, kombine tedavileri daha iyi yanıt oranlarına sahip olduğudur, ancak yaşam süresi üzerine olumlu bir etki gösterilememiş ve hastaliksız yaşam süresi üzerine olumlu etkileri olduğu kabul edilmektedir^{19,23,24}.

Bu çalışma dahilinde 41 nodüler malign melanom tanılı hasta izlenmiştir. 1990-1995 yılları arasında izleme alınan nodüler malign melanomlu hastalar (n=22) ilk operasyonlarında lezyonları 5 cm salim doku ile beraber eksize edilmiş ve bunların 8 tanesinde (%36.4) lokal nüks ve metastaz gözlenmiştir. 1995-1999 yılları arasında opere edilen 19 olgunun lezyonları ise 3 cm salim doku alınarak eksize edilmiştir. Bu grupta ise 6 olguda (%31.5) lokal nüks ve metastaz gözlenmiştir. Yapılan bu retrospektif çalışmada eksizyon sınırları farklı olmasına rağmen her iki grupta nüks oranlarının birbirine yakın olması 3 cm' den daha geniş eksizyonların tedavi sonuçlarına olumlu bir katkısının olmadığını göstermekte ve Veronesi' nin öne sürdüğü eksizyon sınırı kriterlerini haklı çıkarmaktadır. İzlem boyunca evre 1A, 1B ve bir olgu hariç evre 2A seviyesindeki olgularda (%36.58) nüks ve bölgesel lenf bezlerine metastaz saptanmamıştır. Bununla birlikte evre 2B ve daha üstü seviyelerdeki olgularda (%63,42) ise nüks ve bölgesel lenf bezi sahalarına metastaz gözlenmiştir. Evre 3 ve daha üstü olgularda uygulanan immunoterapi programının metastazı önleme yönünde başarı sağlamadığı görülürken post-operatif dönemde interferon tedavisi almayan 5 olgudan 3'ünde (%7.3) izlemin ilk bir yılında metastaz saptanmıştır. Bu sonuçlar lokal nüks ve metastaz oranlarının, daha çok tümörün hangi evrede olduğuna göre değiştiğini göstermektedir.

SONUÇ

Nodüler malign melanomda; tümör kalınlığı belli ise Veronesi ve Balch' in önerdiği eksizyon sınırlarının¹²⁻¹⁴ uygulanması kanısındayız. Ancak bu çalışmaya dahil edilen hastalar da olduğu gibi frozen sonucuna göre

eksizyon uygulananlarda, tümör kalınlığı hakkında fikir sahibi olunamayacağından dolayı, kalınlığı en az 3 mm olarak kabul edip, 3 cm salim doku sınırı ile eksize edilmesinin yeterli olduğu ve daha geniş eksizyonlara gerek kalmadığı kanısındayız.

Dr. Ufuk BİLKAY

Ege Üniversitesi Hastanesi

Plastik Cerrahi Anabilim Dalı

31500 Bornova, İZMİR

KAYNAKLAR

1. Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery, Volume 1, 341-351.
2. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1512 melanoma patients with distant metastases. J Am Coll Surg 1995;181(3):193-201
3. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics 1998. CA Cancer J Clin 1998;48:1-29
4. Norris, C. O. Eight Cases of Melanomas with Pathological and Therapeutical Remarks on that Disease. London: Longman, Brown, Green, Longman, and Roberts, 1857.
5. Handley, W. S. The pathology of melanocytic growths in relation to their operative treatment. (I) Lancet 1:927 and 1:996, 1907.
6. American Joint Committee on Cancer. Manuel for staging of cancer. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1988:139
7. Roses, D. F., Harris, M. N., Hidalgo, D., et al. Correlation of the thickness of melanoma and regional lymph-node metastases. Arch. Surg. 117:921, 1982.
8. Balch, C. M., Soong, S. J., Bartolucci, A. A., et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. Ann. Surg. 3:255, 1996.
9. Coates, H. S., Ingvar, C. I., and Peterson-Schaefer, K. Elective lymph node dissection in patients with primary melanoma of the trunk and limbs treated at the Sydney Melanoma Unit from 1960 to 1991. J. Am. Coll. Surg. 180:402, 1995.
10. Clark, W.H, et al. The histogenesis and biological behavior of primer human malignant melanoma of the skin. Cancer Res. 29:705, 1969.
11. Breslow, A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann. Surg. 172:902, 1970.
12. Veronesi, U., and Cascinelli, N. Narrow excision (1 cm margin): A safe procedure for thin cutaneous melanoma. Arch. Surg. 126:438, 1991.
13. Veronesi, U., et al. Thin stage 1 primary cutaneous malignant melanoma: Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. N Engl. J. Med. 318:1159, 1988
14. Balch, C. M., Urist, M. M., Karakousis, C. P., et al. Efficacy of 2 cm surgical margins for intermediate thickness melanomas (1 to 4 mm). Ann. Surg. 218:262, 1993.
15. Richards JM, Mehta N, Ramming K, et al: Squential chemioimmunotherapy in the treatment of metastatic melanoma. J Clin Oncol 10:1338-1343, 1992.
16. Kyahat D, Barel C, Taurani JM, et al: Squential

NODÜLER MELANOM

- chemoimmunotherapy with cisplatin, IL-2, and interferon alpha 2a for metastatic melanoma. *Semin Oncol* 20:27-32, 1993 (suppl 9)
17. Kirkwood, J. M., Strawderman, M. H., Ernstoff, P. S., et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resection cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J. Clin. Oncol.* 14:7, 1996.
 18. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al: Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: ECOG Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 14:7-17, 1996.
 19. Hanka-Kemppinen M, Muhanen T, Virolainen M, et al: Response of subcutaneous and cutaneous metastases of malignant melanoma to combined cytostatic plus interferon therapy. *Br J Dermatol* 132:973-977, 1995.
 20. Cole BF, Gelber RD, Kirkwood JM, et al: A quality-of-life adjusted survival analysis of interferon alpha 2b adjuvant treatment for high risk resected cutaneous melanoma: An ECOG (E1684) *J Clin Oncol* 14:2666-2673, 1996.
 21. Bauer, R., Kopald, K., Lee, J., et al. Long-term results of intralesional BCG for locally advanced recurrent melanoma (abstract). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 9:276, 1990.
 22. Robinson WA, Mughal TI, Thomas MR, et al: Treatment of metastatic malignant melanoma with recombinant interferon alpha 2. *Immunology* 172: 275-282, 1986.
 23. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood J, et al: A Randomised phase III trial of Dacarbazine (DTIC) versus DTIC+interferon alpha 2b versus DTIC+Tamoksifen (TMX) versus DTIC+IFN alpha 2b+TMX in metastatic malignant melanoma: An ECOG Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 15:435, 1996 (abstr)
 24. Legha S, Ring S, Bedikian A, et al: Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (DTIC) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha. *Ann Oncol* 7:827-835, 1996.