

DERİ DIŞI MALİGN MELANOMLARIN PATOLOJİSİ

Doç. Dr. Gülşen ÇORUH*

Malign melanomların büyük çoğunluğu deride yerleşmekle beraber deri dışında da görülmeleleri söz konusudur. Deri dışında yerleştiği organlar normalde melanositlerin bulunabildiği mukozalar, meninks ve kendine özgü pigmentli hücreleri bulunan uveal traktustur (24,32,42). Ançok çok ender olarak safra kesesi ve ürogenital sistem gibi organlarda da karşımıza çıkabilmektedir (3,23). Bu organlarda görülmesi bazı melanositlerin nöral krestten epidermise taşınması sırasında mezansim içerisinde kalması ve daha sonra beklenmeyen bölgelere gidişleri ile açıklanmaya çalışılmaktadır (26).

Deri dışı malign melanomların görülme sıklığı bölgelere göre bazı farklılıklar göstermekte ise de genel popülasyonda görülme oranı 0,7/100.000, deri melanomlarına oranı ise yaklaşık 1/6 şeklinde verilmektedir. Deri pigmentasyonunun daha fazla olduğu ve deri melanomlarının nispeten az görüldüğü ülkelerde deri dışı melanomlar daha sık görülmektedir (12,14,15).

Kürsümüzde 1959-1985 Ekim dönemine kadar olan süre içerisinde 215 primer deri malign melanomu ve 86 deri dışında yerleşmiş malign melanom olgusu saptanmış olup, oran yaklaşık 2.5/1 şeklindedir.

Göz malign melanomları: Göz, malign melanomların deriden sonra ikinci sıklıkta yerleştiği bölgedir ve deri dışı melanomların büyük çoğunluğu bu organda karşımıza çıkar (20,29). Scotto (34) 432 olguluk serisinde göz melanomlarını % 79 oranında bulmuştur. Malign melanom göz küresi içinde uveal traktusta göz küresi dışında konjonktiva ve göz kapagında lokalize olur. Göz küresi içinde uveanın pigment yapan ya da pigment yapma yeteneğinde olan hücrelerinden kaynaklanır. En sık koroidea nadiren corpus ciliare ya da iristen gelişir (16-42).

Tümörler makroskopik olarak koroideadan vitreusa doğru kabaran disk, küre şeklinde veya mantara benzer bir kitle oluştururlar. Bazan da koroid boyunca diffüz yayılım göstererek skleral kanallar boyunca göz dışında yayılabilirler. Bazı olgularda tümör dokusu içerisinde kanama ve nekroz hastanın endoftalmit veya glokom tablosu içerisinde hekime başvurmasına neden olabilir (28).

Histolojik incelemede başlıca üç tip hücre ile karşılaşılır. Bunlar, epitelioid hücreler ile A ve B tipi iğ hücrelerdir. Epitelioid hücreler diğer organ malign melanomlarında görülenlere benzerlik gösterir. A tipi iğ hücreler iğ şeklinde koyu, kromatini ortada yoğunlaşmış benign görünümlü hücrelerdir. B tipi iğ hücreler ise daha büyükçe ovoid nüveye sahiptir ve nükleolus belirgindir. İğ hücreler genelde kısa demetler oluştururlar (20,42).

Bazı tümörler tek tip hücreden oluşabilirse de çoğu zaman bu hücre tiplerinin ikisi ya da üçü bir arada bulunur.

Göz malign melanomlarında ayırıcı tanı sorunları şu şekilde toparlanabilir:

- 1- İriste küçük lezyonların benign nevuslardan ayırdedilmesi güçlük gösterebilir.
- 2- Apigmenter epitelioid tümörlerin epitelial tümör metastazlarından ayırımı güç olabilir.

- 3- Amelanotik iğ hücreli tümörler nörofibrom, nörolemmom ve korpus ciliare'de lokalize ise leiomyomlardan ayrılmasına dikkat edilmesi gerekir.

Göz malign melanomlarında prognozu etkileyen faktörler şu şekilde sıralanabilir (10,11,16,18).

- 1- Hücre tipi: Epitelioid hücrelerden oluşan tümörlerin prognozu kötüdür ve hastaların büyük çoğunluğu beş yıl içerisinde kaybedilir. Epitelioid ve iğ hücreleri bir arada bulunan tümörlerde beş yıllık yaşam şansı % 50 oranındadır. Özellikle A tipi iğ hücrelerden oluşan tümörlerin ise prognozu son derece iyidir ve büyük çoğunluğu beş yıllık yaşam şansına sahiptir.

- 2- Tümörün çapı: Büyük çaplı tümörlerde prognoz kötüdür ve büyük çaplı tümörlerin çoğunluğunu da epitelioid hücreler oluşturmaktadır.

- 3- Tümör nekrozu bulunduğu takdirde prognoz açısından olumsuz etkiye sahiptir.

- 4- Ekstra oküler yayım bulunduğu takdirde prognozda olumsuz etkiye sahiptir.

- 5- Lokalizasyon özellikle tümörün erken tanısı yönünden önem taşımaktadır. İriste

lokalize lezyonlar hasta ve çevresi tarafından kısa sürede farkedilip tedavi edilebilmekte ve bu nedenle çok iyi bir prognoz göstermektedirler.

Konjonktiva ve göz kapağına yerleşen malign melanomların yaş, cins ve histolojik özellikleri deri malign melanomlarına benzerlik gösterir (24). Konjonktiva ve göz kapağı lezyonlarında ultraviyole etkisi üzerinde durulmaktadır. AFIP'de (28) konjonktiva malign melanomu olgularının % 65'inin sol gözde lokalize olduğu dikkati çekmiş ve araba kullanan kişilerde sol gözün egzost gazları gibi zararlı maddelerle daha yüksek oranda karşılaşmasının bundan etkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak direksiyonu sağda olan İngiliz trafiğinde bunun aksi olup olmadığı konusunda bir henüz bir gözlem ortaya konmamıştır.

Anorektal bölge malign melanomları: Malign melanomlar anal kanal malign tümörleri içerisinde 0.25-1.25 oranında görülür (24). Bu bölge malign melanomları tüm malign melanom olguları içerisinde ise % 1-3'lük bir orana sahiptir (34). Kürsümüzde 300 primer malign melanom olgusu içerisinde 21 anorektal melanom saptanmış ve malign melanomlar içerisindeki oranı % 7 olarak hesaplanmıştır.

Tümör çoğu zaman skuamöz müköz membranda yerleşmiştir. Kloakojenik epitelle örtülü transisyonel zonda ve çok ender olarak da rektum mukozasında yerleşebilir (1,17,19,41). Büyük çaplı tümörlerde kesin lokalizasyonu belirlemek olanaksızdır. Anal orifisten 4 cm. ya da daha yukarıda yerleşen lezyonların primer rektum malign melanomu olduğu kabul edilebilir.

Makroskopik olarak tümör, polipoid bir kitle şeklindedir. Kanama ve kaşıntı olabilir ve anal orifise yakın lezyonlar hasta ve hekim tarafından hemoroid şeklinde değerlendirilebilir (27,36,41).

Histolojik incelemede diğer bölge malign melanomlarına benzer özellikler saptanır (30). Junotonal aktivite saptanabilir. Ancak ülserasyon erken dönemde geliştiğinde pek az olguda görülebilmektedir. Nodüler, ALMM* ve SSMM**'a benzer özellikler görülebilir (13). Anal kanal malign melanomları erken dönemde kan ve lenf yoluyla metastaz yaptığından prognoz oldukça kötüdür ve beş yıl yaşayabilen olgular son derece azdır (1,24).

Baş-boyun mukozalı malign melanomları: Malign melanomlar baş-boyun bölgesi malign tümörleri içinde 1/1000'den azdır. Moore ve Martin tüm malign melanom olguları içerisinde % 1.7 oranında bulmuşlardır (4). Anabilim dalımızda 11'i ağız boşluğu ve dördü üst solunum yollarında yerleşmiş 15 olgu saptanmış olup, tüm malign melanom olgularımız içerisindeki oranı % 5'dir.

Ağız boşluğu malign melanomlarının büyük çoğunluğu üst çenede (% 80) yerleşir. Bunun dışında alt çene, yanak, dil ve ağız tabanında da görülebilirler (7,9,38).

Makroskopik olarak pigmentli ağrısız ülseröz bir kitle şeklindedir. Histolojik incelemede junctional aktivite saptanabilir (22). Hücre özellikleri diğer bölgelerdeki malign melanomlara benzer (24).

Erkeklerde kadınlardan iki kat daha sıktır. En sık görülme yaşı 60-70 yaş grubudur. Kaynaklarda 531 ağız boşluğu, 189 burun boşluğu primer malign melanomu bildirilmiştir (4). Mukozalı malign melanomları daha önce nevus ya da melanozis odağından gelişebildiği gibi öncül lezyon olmaksızın da ortaya çıkabilir. Burun boşluğunda yerleşen malign melanomlar genellikle burun tıkanıklığı dışında belirtisizdir ve büyük boyutlara ulaşabilir. İlk belirtiler hassasiyet, şişlik, kanama şeklinde olabilir (4,9).

Mukozalı malign melanomlarında tedavi geniş lokal eksizeyon ve post-operatif radyoterapidir. Beş yıllık yaşam şansı % 20, ortalama yaşam süresi 1 yıl civarındadır (4,9,24).

Genital bölge malign melanomları: Erkek genital sisteme göre kadınlarda daha sık olarak karşımıza çıkar. Tüm malign melanom olguları içerisinde % 1.5 oranında kadınlarda genital bölge malign tümörleri içerisinde % 3 oranında görülür (23,24). Kaynaklarda kadın genital sistemde lokalize 164 olgu bildirilmiştir. Lezyonların çoğu mukozalarda çok az bir kısmı labia majorada yerleşmiştir.

Genital bölge malign melanomların yaş, klinik özellikler ve histolojik özellikleri, diğer bölge malign melanomlarına benzerlik gösterir. Tedavi için radikal cerrahi girişim ve bölgesel lenf düğümü diseksiyonu önerilmektedir (24).

Erkek genital sistem malign melanomları çok enderdir. Kürsümüzde peniste uretra

* Akral lentiginöz malign melanom.

** Superfisyel spreading malign melanom.

ağzında yerleşmiş bir olgu saptanmıştır. Epiteloid, iğ hücreler ve bol miktarda dev hücrelerinden oluşan tümör mukozada ülserasyona, korpus kavernozumda tümör trombüslerine neden olmuştur.

Santral sinir sistemi malign melanomları: Melanositler normalde pia mater'de özellikle medulla alt bölümünün ventral yüzünde bulunur (26). Bu hücreler neninkslerde basit pigment artımından diffüz-invaziv malign melanomlara kadar değişen lezyonlara kaynak oluşturabilir (32). Primer santral sinir sistemi melanomları enderdir ve Bergdhal (1972), Wirchow (1859)'dan bu yana kaynaklarda 100 olgu saptanmıştır (25).

Familyal lezyonlar leptomininkste diffüz pigmentasyon ve deride pigmentli nevuslarla birlikte dir.

Non-familyal primer meningeal melanomlar ise deride nevuslarla ve periferik nörofibromlarla birlikte olabildiği gibi tek başına da karşımıza çıkabilir (32).

Makroskopik incelemede leptomeninksleri tutan diffüz bir tümör dokusu ile karşılaşılabilir, bazan tümör dokusu nispet en iyi sınırlı ve benign görünüşlüdür, ancak tümör tüm serebrospinal sıvıya yayılır. Daima meninks kökenlidir. Ancak bazan intraserebral bir kitle şeklinde karşımıza çıkabilir. Özellikle bu tür lezyonlarda primer malign melanomdan söz edebilmek için muhtemel primer odak açısından hastanın ya da otopsinin çok iyi taranması gerekir (2).

Santral sinir sisteminin primer malign melanomları deriye oranla daha genç yaşlarda (30-39) görülür. Ayırıcı tanıda pigmentli meningiomlar ve melanotik schwannomlar gözönüne alınmalıdır (6).

Ender görülen organ malign melanomları: Özofagus, tükrük bezi, akciğer, mesane, safra kesesi bu grup içerisinde sayılabilir. Kaynaklarda özofagusta lokalize primer malign melanom olgusu 75, safra kesesinde yerleşen primer malign melanom olgusu ise 9 tanedir (5,37). Endodermal kökenli organlarda malign melanomların görülüşü ya nöral krestten melanositlerin taşınması sırasında bu organlara gelmeleri, ya da bu dokulardan melanositlerin diferansiye olması ile açıklanmaya çalışılmaktadır (26,38). İç organlarda lokalize malign melanomlar büyük polipoid bir kitle şeklinde karşımıza çıkar. Histolojik özellikleri diğer organ malign melanomları ile tamamen benzerdir (24).

Deri dışında yerleşen malign melanomlarda ya da metastatik lezyonlarda melanin pigmenti bulunmadığı ya da az olduğu zaman ayırıcı tanı büyük sorun yaratmaktadır (3,13,35). Bu nedenle konuşmanın sonunda malign melanomların tanı kriterlerini ana hatları ile ele almak istiyorum. Tanı kriterleri ya da tanıya yardımcı histolojik histokimyasal ve elektronmikroskopik özellikler şu şekilde sıralanabilir:

- 1- Tümör hücre özellikleri
- 2- Dizilim özellikleri
- 3- Çevre dokularla ilişki
- 4- Melanin pigmenti-melanozom
- 5- Melanin sentezinde etkili enzimler
- 6- İmmunohistokimyasal yöntemler.

Bunları ayrı ayrı sırasıyla ele alalım.

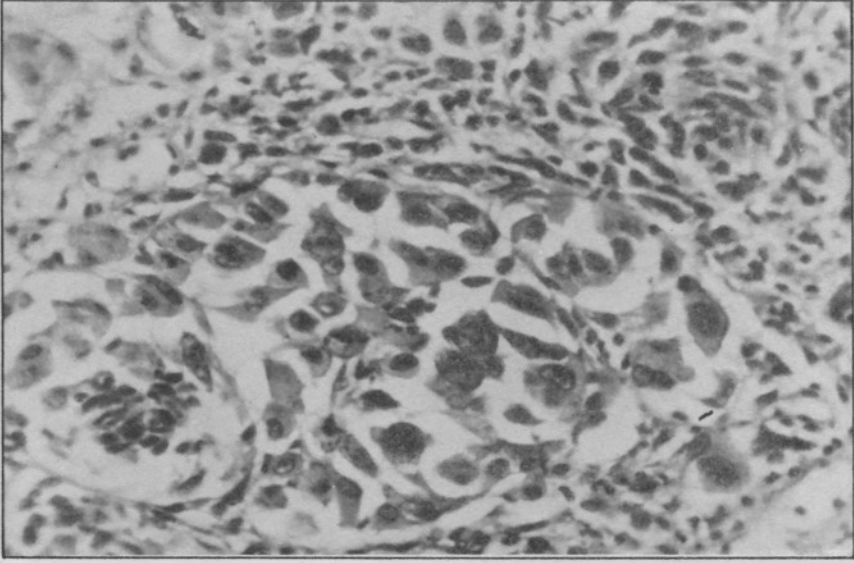
1- Malign melanomlarda karşılaşılabileceğimiz hücre tipleri şunlardır:

- 1- Epiteloid hücreler
- 2- İğ hücreler
- 3- Küçük nevoid hücreler
- 4- Dev hücreler
- 5- Dendritik hücreler
- 6- Balon hücreler.

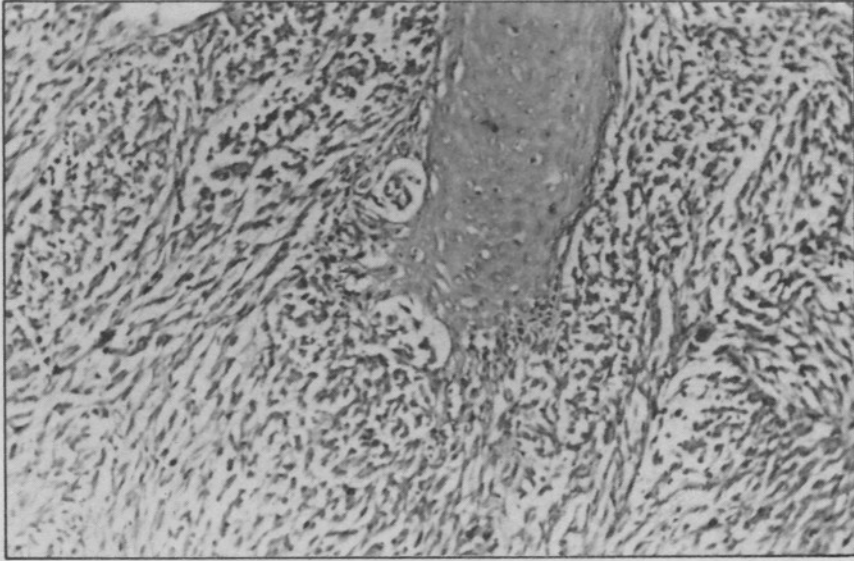
Epiteloid hücreler: Geniş, sınırları düzenli soluk sitoplazmaya ve iri veziküler nüveye sahiptir. Kromatin periferde toplanmıştır. Nükleolus büyük belirgin ve bazan birden fazladır (Resim 1).

İğ hücreler: Bipolar (iki kutuplu) sitoplazmaya sahiptir. Nüve veziküler olabilir. Bu takdirde nükleolus belirgindir. Kompakt kromatinli olabilir, bu durumda nükleolus seçilemez. İğ hücreler epiteloid hücreler ile küçük nevoid hücreler arasında yer alır (Resim 2).

Küçük nevoid hücreler: Yuvarlak kompakt kromatinli neklaus ve dar sitoplazmaya sahiptir. Benign nevus hücrelerinden neklauslar arasındaki plemorfizm ve tümör kitlesi içinde düzensiz dağılımları ile ayrılırlar. Nevuslarda küçük hücreler lezyonun derin kısım-



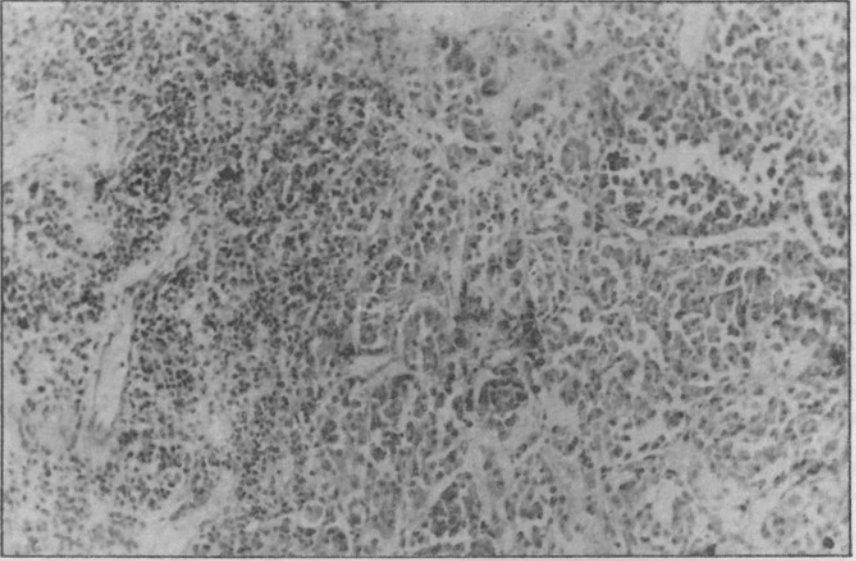
Resim 1: Konjunktiva MM olgusunda epiteloid hücreler (H.E. 440 X)



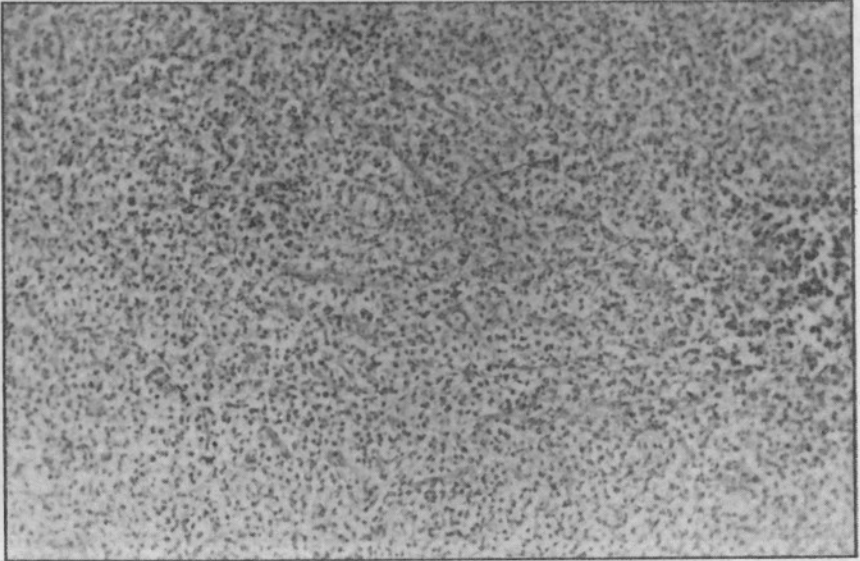
Resim 2: Ağız boşluğu MM olgusunda iç hücre ve junctional aktivite (H.E. 110 X)

larında lokalizedir. Ayrıca bu hücrelerin malign lenfoma ve diğer yuvarlak hücreli sarkomlardan ayırımı zor olabilir (Resim 3).

Dev hücreler: Oldukça acaip büyük tek nüveli ya da çok nüveli olabilirler. Nüve veziküllerdir. İnklüzyon şeklinde büyük nükleuslar bulunur. Nüvelardaki benign dev hücrelerinin nükleusları üniformdur, para dizisi şeklinde dizilmiştir.



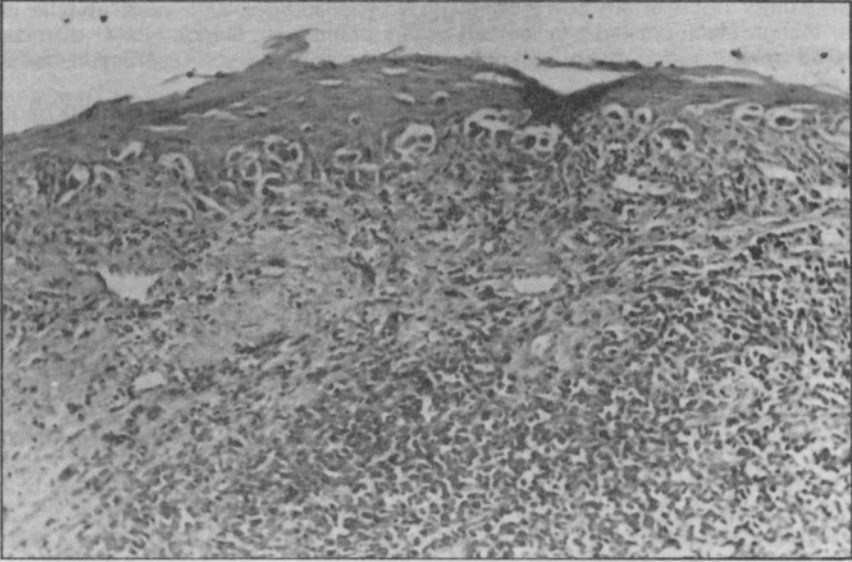
Resim 3: Konjunktiva MM olgusunda küçük nevoid hücreler (H.E. 110 X)



Resim 4: Anal MM olgusunda balon hücreler (H.E. 110 X)

Dendritik hücreler: Malign blue nevus dışında malign melanomlarda görülmez. Varlığı daha önceden mevcut benign melanositik lezyonu düşündürür.

Balon hücreler: Nüvesi ortada asılı gibi duran, hücre membranı belirgin şeffaf hücrelerdir. Glikojen, yağ-mukopolisakkarit içermezler. Çoğu zaman diğer hücreler arasında odaksal olarak karşımıza çıkar. Nadiren tümör bu hücrelerden ibaret olabilir. Bu takdirde



Resim 5: Ağız boşluğu MM olgusunda pagetoid yayım (H.E. 110 X)



Resim 6: Konjunktiva MM'unda yoğun melanin pigmenti (H.E. 44 X)

şeffaf hücreli karsinom ve tendon tümörlerinden ayırım gerekir (Resim 4).

II- Dizilim özellikleri: Çoğu melanom olgularında yukarıda belirttiğimiz hücre tiplerinden birkaçını birarada görürüz. Epiteloid hücreler diffüz tabakalar küçük gruplar ya da alveolar dizilim gösterir. İğ hücreler değişik yönlerde giden kısa demetler oluşturur. Küçük nevoid hücreler ise, stroma içersinde diffüz bir dağılım gösterir.

III- Tümör hücrelerinin çevre dokularla ve özellikle çok katlı yassı epitelle ilişkisi primer malign melanom tanısı açısından büyük önem taşır. Deride NMM* dışında tüm olgularda görebildiğimiz bu bulgu mukoza lezyonlarında erken ülserasyon nedeniyle daha az bulunur.

Junctional aktivite: Tümör hücrelerinin epidermis içinde ya da epidermisle bağlantılı yuvalar oluşturmalarıdır. Malign melanomlarda nevüslerden farklı olarak junctional hücre yuvaları daha büyüktür, değişik boyutlardadır ve grupları oluşturan hücreler arasında kohezyon kaybı belirgindir. Ayrıca atipi kriterleri tanıya yardımcı olabilir.

Pagetoid yayım: Tümör hücrelerinin yassı epitelin üst hatlarına kadar yayılmasıdır (Resim 5). Özellikle sınır olgularda malignite kararına götüren önemli bir özelliktir. Paget hücrelerinden MPS** negatif oluşları ile ayırdedilir (13,24).

Malign melanom hücrelerinin stroma ile ilişkileri: Malign melanom hücrelerinin stroma ile ilişkileri, üzerinde çalışılan konulardan biridir. Malign melanomların benign nevüslerden farklı olarak fibriler ara madde içermediği ve retikulumdan fakir olduğu üzerinde durulmaktadır. Ancak desmoplastik malign melanom, sınır tümörlerine benzer dizilim yapan malign melanomlar ve periferik sınırlarda yoğun invazyon bu ip uçlarının değerli olmadığı lezyonlardır (24).

IV- Melanin pigmenti ya da E.M. incelemede melanozomların varlığı malign melanom tanısında en güvenilir kriter olarak görülmektedir (3,8,13,35).

Melanin miktarı tümörden tümöre ve aynı tümörde bir alandan diğerine büyük farklılıklar göstermektedir (Resim 6). Pigmentin minimal olduğu olgularda histokimyasal yöntemlere başvurulmaktadır. Melanozomların tam oluşmadığı lezyonlardan E.M. inceleme ile premelanozomların saptanması yoluna gidilmektedir.

Ancak hiç melanin pigmenti ya da premelanozom bulunmaması malign melanom tanısını kesinlikle ekarte etmediği gibi bazı malign melanom dışı lezyonlarda da melanin pigmenti bulunabilir. Buna örnek olarak epidermoid karsinomlar, malign melanositik schwannom, şeffaf hücreli tendon tümörleri, pigmentli meningiomlar sayılabilir.

V- Melanin sentezinde etkili olan enzimlerin frozen kesitleri ya da doku kültürlerinde saptanması tanıya yardımcı bir diğer yöntemdir.

Dopa reaksiyonu: Taze dokudan hazırlanan frozen kesitlerinin dopa (dihidroksifenil alanin) ile inkübe edilmesi esasına dayanır. Dopa-hücredeki tirozinaz enzimi ile okside olarak siyah renk alır ve hücre sitoplazmasında ışık mikroskopunda görülebilir (13).

5- S. Cysteinly dopa (5-S-CD): Melanositler için spesifik bir enzimdir ve melanom hücre kültürü sıvısında biyokimyasal yöntemle saptanması kesin sonuca götürebilir (31).

VI- İmmunohistokimyasal yöntemler: Frozen ya da parafin kesitlerine uygulanabilen immünperoksidoz yöntemleridir (21,33,39,40). Melanom hücrelerinin antijenik özelliklerini tanıyan antikorlar hazırlanarak kullanılmaktadır. Monoklonal antikorlar ile bu konuda yoğun çalışmalar yapılmakta ve tanıya yardımcı olduğunu gösteren olumlu sonuçlar alınmaktadır. Ancak bu konudaki çalışmalar henüz oturmamıştır ve uygulama için ileri teknik imkanları ya da rutine konamayacak büyük masrafları gerektirmektedir.

Bu konudaki çalışmaları iki gruba ayırmamız mümkündür.

Aşıkır malign olduğunu bildiğimiz tümörlerin malign melanom olup olmadığını araştırmak, bu amaçla melanom tanıyıcı antikorlar geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Anti S-100

Anti NsE (nöron spesifik enolaz)

NKI/C, ile malign melanomlarda olumlu sonuçlar alınmış ise de nöroendokrin tümörler ve bazı indifferansiye tümörlerin de reaksiyon verdiği gözlenmektedir.

Diğer grup çalışmalar ise benign ve malign melanositik lezyonların ayırımına yöneliktir. I. ve II. sınıf major histo-kompatibilite kompleksi antijenlerine karşı hazırlanan monoklonal antikorlar ve PAL-MI ile ümit verici sonuçlar bildirilmektedir (21, 33).

Bu yöntemle malign lezyonlarda pozitif sınır lezyonlarda kısmen pozitif ve benign olgularla negatif sonuç alınmaktadır.

Malign melanom görülme oranı arttıkça bu konudaki çabalar da sürecek ve mutlaka daha olumlu sonuçlar da elde edilecektir.

* Nodüler malign melanom.

** Mukopolisakkarit

KAYNAKLAR:

- 1- ALEXANDER, R.M., CONE, L.A.: Malignant Melanoma of the Rectal Ampulla. *Dis Col an Rect.* 20: 53 (1977).
- 2- AMER, M.H., AL SARRAF, M., BAKER, L.H., and VAITKEVICIUS, V.K.: Malignant Melanoma and Central Nervous system metastases. *Cancer* 42: 660, (1978).
- 3- AZAR, H.A., ESPINOZA, C.G., RICHMAN, A.V., SABA, S.R., and WANG, T.-Y.: Undifferentiated Large cell Malignancies: An Ultrastructural and Immunohistochemical study. *Hum Pathol* 13:323 (1982).
- 4- BERTHEISEN, A., ANDERSEN, A.P., JENSEN, S., HANSEN, A.S.: Melanomas of the Mucosa in the Oral Cavity and Upper Respiratory Passages. *Cancer* 54: 907 (1984).
- 5- BORSA, S.R., MEYER, W.R., CAHILL, J.P.: Malignant Melanoma of the Gallbladder. Report of a case *Cancer*. 54: 929 (1984).
- 6- BOTTICELLI, A.R., VILLANI, M., ANGARI, P., PESERICO, L.: Meningeal Melanocytoma of Meckel's Cave Associated with Ipsilateral ota's Nevus-Cancer 51: 2304, (1983).
- 7- CABRERA, A., PAVA, S., PICKREN, J.W.: Primary Malignant melanoma of th oral Cavity *Oral Surg Oral Med and Oral Path.* 18: 77, (1964).
- 8- COSTA, J., ROSAI, J., PHILPOTT, G.W.: Pigmentation of "Amelanotic Melanoma" in culture. *Arch Pathol* 95: 371, (1973).
- 9- ENEROTH, C.M., LUNDBERG, C.: Mucosal Malignant Melanomas of the Head and Neck. *Acta Otolaryngol* 80: 452 (1975).
- 10- GAMEL, W.J.: Computerized Histologic Assesment of Malignant Potential: A. method defermining the Prognosis of uveal Melanomas. *Human Pathol* 10: 893, (1982).
- 11- LANG, J.R.: The Prognostic Significance of Lymphocytic infiltration in Malignant Melanoma of the Choroid. *Cancer* 40: 2388, (1977).
- 12- LEE, J.A.H.: Current Evidence About the Causes of Malignant Melanoma. *Prog. Clin. Cancer* 6: 151, (1975).
- 13- LEVER, W.F., SCHAUMBURG-LEVER, G.: Histopathology of the Skin. J.B. Lippincott. 6 th S: 707 (1983).
- 14- MACDONALD E.J.: Epidemiology of Melanoma. *Prog. Clin. Cancer* 6: 151, (1975).
- 15- Mac KIE, R.M.: The Epidemiology of Melanoma *Ruiter. D.S. Welvaart. K., Ferrone. S'nın yazdıkları Cutaneous Melanoma and precursor Lesion's adlı kitaptan. Martinus Nijhoff Publishers S: 181 (1984).*
- 16- MANSCHOT, A.N.: Uveal Melanoma, Location, Size, Cell type and enucleation as risk factors in Metastasis. *Human Pathol* 10: 1147 (1982).
- 17- MASON, J.K., HELWIG, E.B.: Anorectal Melanoma *Cancer* 19: 39, (1966).
- 18- MIGDAL, C.: Effect of the method of enucleation on the prognosis of choroidal melanoma *Brit. J. Opht.* 67: 385, (1983).
- 19- MORSON, B.C.: Gastrointestinal Pathology Blackwell, S: 749 (1979).
- 20- MORTON, E.S.: Eyes and Ocular adnexa, Ackerman's Surgical Pathology 6th ed. Mosby P: 1645 (1981).
- 21- NATALI, P.G., CAVALIERE, R., MATSUI, M., BURAGGI, G., CALLEGARO, L. and FERRONE, S.: Human Melanoma Associated Antigens Identified with Monoclonal Antibodies. *Ruiter, D.J., Welvaart. K., Ferrone. S'nın yazdıkları Cutaneous melanoma and Precursor lesions adlı kitapta S: 19.*
- 22- NATHAN, A.S., TRAIGER, J.: Compound nevus of the palate. *Oral Surg. Oral Med. Oral Path.* 19: 1741 (1965).
- 23- NOVAK, E.R., WOODRUFF, J.D.: Novak's Gynecologic and Obstetric Pathology. 7 th. ed. W.B. Saunders S: 43 (1971).
- 24- OROPEZA, R.: Melanomas of Special Sites. Andrade, R., Gumport, S.L., Popkin, G.L., Rees, T.D.'in yazdıkları "Cancer of the skin W.B. Saunders" Vol 2 S: 974 (1976).
- 25- PASQUIER, B., COUDERC, P., PASQUIER, D., DANH, M.H., ARNOULD, J.P.: Primary Malignant Melanoma of the Cerebellum. A case witer Metastates outside the nervous system. *Cancer* 41: 344 (1978).
- 26- PINKUS, H.: Anatomy and Embriology of the skin Andrade, R., Gumport, S.L., Popkin, G.L., Rees, T.D.'nin yazdıkları "Cancer of the Skin" adlı kitapta 2. Bölüm. Vol. 2, S: 16, (1976).
- 27- QUAN, S.H. Q.: Anal and Paraanal Tumors. *Surgical clinics of North America* 58: 591, (1978).
- 28- REESE, B.: Tumors of the Eye and adnexa. AFIP, 1956.
- 29- REESE, B.: Tumors of the Eye 2nd. ed. Harper and Row. S: 214, (1963).
- 30- ROSAI, J.: Ackerman's Surgical Pathology. Mosby. Vol I, S: 566 (1981).
- 31- ROUGE, F., AUBERT, C.: A New Approach to the Differential Diagnosis of Human Malignant Melanomas. *Cancer* 44: 189 (1979).
- 32- RUBENSTEIN, L.J.: Tumors of the Central Nervous System. 2nd. series AFIP (1972).
- 33- RUITER, D.J. Van DUINEN, S.G., WARNAAR, S.O.: Immunopatological Aspects of cutaneous melanoma and Precursor Lesions. *Ruiter, D.J., Weelwart, K., Ferrone, S'nın yazdıkları "Cutaneous Melanoma and Precursor Lesions" S: 112 (1984).*
- 34- SCOTTO, R., FRAUMENI, J.F., LEE, J.A.H.: Melanomas of the eye and other noncutaneous sites: Epidemiologic Aspects. *J. Natl Cancer Inst* 56: 489, (1976).
- 35- SHAH, J.P.: Amelanotik Melanoma. *Prog. Clin. Cancer* 6: 195, (1975).
- 36- SPRATT, J.S.: Neoplasms of the Colon, Rectum, and *Ans Saunders, S: 137 (1984).*
- 37- TAKUBO, K., KANDA, Y., ISHII, M., MONOSE, N., SAIDA, T., FUJITA, K., NAKAGAWA, H., FUJIWARA, M.: Primary Malignant Melanoma of the Esophagus. *Hum Pathol* 14: 727, (1983).
- 38- ÜNAL, T., ÇORUH, G., ÖZTÜP, F.: Ağz içi primer Malign Melanomların. III. Ulusal Patoloji Kongresi Kitabı Bornova S: 244 (1978).
- 39- VAN DUINEN, S.G., RUITER, D.J., HAGEMAN, P., VENNEGOOR, C., DICKERSIN, R., SCHEFFER, E.

- RUMKE, P.: Immunohistochemical Tools in the Diagnosis of Amelanotic Melanoma. *Cancer* 53: 1566, (1984).
- 40- WARNER, T.F., C.S. LLOYD, R.V., HAFEZ, G., R. ANGEVINE, J.M.: Immunocytochemistry of Neurotropic Melanoma. *Cancer* 53: 254, (1984).
- 41- YANEK, S.C., UNN, K.K., BREART, R.V.: Malignant Melanoma of the Anorectum. *Dis. Col. and Rect.* 23: 122, (1980).
- 42- ZIMMERMAN, L.E.: Ophthalmic Pathology. Anderson's Pathology 7th ed. Vol II, S: 1171 (1977).