

Derinin Malign Melanomaları

125 Vakanın Histopatolojik Özellikleri

Dr. Cemil Ekinci* / Dr. Fehmi Aksoy**

Melanositler nöral krestten gelişen hücrelerdir.¹⁶ Negro embriyolarında yapılan ışık mikroskopu çalışmaları, melanositlerin dermisde ilk kez onuncu haftada görüldüklerini ortaya koymuştur. Bu hücreler 11. haftada epidermise göç ederler. 12-14 üncü haftalarda epidermal melanositlerin sayısında artma görülür. Doğumda ise melanositler dermisde ancak birkaç sahada, özellikle sakrokoksigeal bölgede bulunurlar.²³

Bu hücreler epidermisin bazal hücreleri arasında, koyu nükleuslu, geniş şeffaf stoplazmalı dendritik hücreler halinde görülürler, bazal hücreler arasında 1/10 oranda bulunurlar.⁸

Melanozomlar, melanositlerin Golgi kompleksinde meydana gelerek buradan ayrılıp, dendritik uzantılara doğru ilerlerler. Melanozomların bazal keratinositlere ve saç korteksi hücrelerine geçişi, bu hücrelerin, melanositlerin dendritik uzantılarını fagosite etmeleri ile gerçekleşir.¹¹ Melanositlerde melanin, bilindiği gibi tirozinden sentez edilir.¹⁰

Melanositlerin nevus hücreleri ile aynı kökenli oldukları kabul edilmektedir. Masson'un "dual origin" teorisine göre üst dermisdeki nevus hücreleri epidermal melanositlerden, alt dermisdekiler ise Schwann hücrelerinden köken alırlar.¹⁷

Mishima ise nevus hücrelerinin ne melanositlerden, ne de Schwann hücrelerinden gelişmediğini, nöral krest kökenli nevoblast denilen prekürsör bir hücreden geliştiğini ileri sürmüştür.²¹

Nevus hücreleri, melanositlerden, gruplar halinde bulunuşları, daha büyük oluşları ve ışık mikroskobunda dendritik uzantılarının görülme-yişi gibi morfolojik özelliklerle ayrılmakta iseler de Gottliab¹⁶ ve arka-

* A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Uzman Asistanı.

** A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Uzman Asistanı.

daşları, nevus hücrelerinin elektronmikroskopik olarak psödopod şeklinde uzantılar gösterdiklerini, bu uzantıların dermal melanositlerin dendritik uzantıları ile analog olduklarını açıklamıştır.¹²

Thorne²² ve arkadaşları, alt dermisdeki nöroid görünümlü nevus hücrelerinin de melanozomlara ve Dopa oksidaz aktivitesine sahib olduklarını göstermişlerdir. Nöroid görünümdeki nevus hücreleri elektronmikroskopda Schwann hücre karakterini göstermemektedir.

Buna göre birçok araştırmacı, nevus hücreleri ve melanositlerin aynı kökenli olduğu görüşünde birleşmektedirler.

Malign melanomalar, epidermal melanositlerden köken alan tümörlerdir. Başlangıç, seyir, histolojik özellikler, biyolojik davranış ve prognoza göre başlıca 3 tipe ayrılırlar: Lentigo Maligna Melanoma (LMM), Superficial Spreading Melanoma (SSM) ve Nodular Melanoma (NM).^{5,19,20}

LMM, daha çok yaşlılarda, derinin güneş gören yerlerinde ve en sık yüzde görülür, iyi bir prognoza sahiptir. SSM, daha çok orta yaşlarda, 50 yaş civarında görülür. NM ise hemen her yaşda görülür, prognozu en kötü olan tipdir.⁵

Tümörde hakim hücreler, genellikle LMM'de spindle, diğer iki tipde epitelioid hücrelerdir.^{5,16} Arada yer yer küçük hücreler, şeffaf hücreler, tümör dev hücreleri ve lenfositden zengin iltihabi infiltrasyon bulunabilir.

Bu çalışmada kürsümüz materyelindeki, deride malign melanoma tanısı alan vakaları inceleyerek histopatolojik özelliklerini saptamayı ve bulguları literatürün ışığı altında tartışmayı amaçlamış bulunuyoruz.

Gereçler ve Yöntem

1946-1975 yılları arasında A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsünde deride malign melanoma tanısı alan vakalara ait preparatların yeniden incelenmesi sonucunda saptadığımız tanı kriterlerine uygun olan 125 Malign Melanoma vakasının bulunduğu görüldü. İlk tanısı malign melanoma olan 26 vaka ise, ileri tetkikler sonucunda bir kısmının malign melanoma olmadığına karar verilerek veya deri ile ilişkisi bulunamadığından, bir kısmının da lenf nodülünde metastatik malign melanoma olduğu görülerek çalışma dışı bırakıldı. 125 vakanın 6'sı metastatik, geri kalan 119'u ise primer malign melanoma olarak kabul edildi.

Vakalara ait Hematoksilen-Eozin preparatları incelendi, gerek görülen vakalarda yeni kesitler hazırlanarak Masson-Fontana boya yöntemi uygulandı. Vakaların lokalizasyonu, yaş ve seks dağılımı incelen-

di, tümörleri oluşturan hücre tipleri, bu hücrelerin dizilme özellikleri, invazyon dereceleri, iltihabi infiltrasyonun bulunup bulunmadığı, lateral epidermal invazyonun olup olmadığı, pigmentasyon, ülserasyon, nekroz gibi özelliklerin varlığı araştırıldı.

Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle klinik bilgiler her vakada elde edilemedi. Bu nedenle vakaların hepsinde kesinlikle tiplendirme olasılığı bulunamadı.

Bulgular

Seks dağılımı 68 erkek (% 57.15), 51 kadın (% 42.85) şeklinde idi. 6 vakada seks öğrenilemedi. Yaş ve cinsiyeti bilinen vakaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı Tablo I de gösterilmiştir. 14 vakada yaş öğrenilememiştir. Tablo I de görüldüğü gibi 111 vakanın 68 i (% 61) 5-7. dekadlarda yer almaktadır. Yaş ortalaması 51,9 olarak bulunmuştur. Erkeklerde yaş ortalaması 51, kadınlarda yaş ortalaması ise 53 olarak bulunmuştur. Vakaların en genci 6, en yaşlısı ise 80 yaşında idi.

TABLO I
111 Vakanın Yaş ve Cins Dağılımı

Yaş Grubu	Vaka Sayısı		Toplam	%
	E	K		
0- 9	1	—	1	0.9
10-19	1	—	1	0.9
20-29	2	4	6	5.5
30-39	9	7	16	14.5
40-49	16	5	21	18.3
50-59	12	12	24	21.8
60-69	12	11	23	20.9
70-79	8	8	16	14.5
80-89	2	1	3	2.7
	63	48	111	100.0

Vakaların lokalizasyonları incelendiğinde Tablo II de görüldüğü gibi 43 vakanın baş-boyun, 15 vakanın üst ekstremité, 37 vakanın alt ekstremité, 4 vakanın gövde, 10 vakanın da anal bölge lokalizasyonu gösterdiği, 3 vakanın multipl olduğu görülmektedir. Multipl nodüllerden oluşan 3 vakanın birinde kafada, birinde el ve yüzde, bir diğerinde ise vücudun çeşitli yerlerinde lezyonlar bulunmaktadır. 13 vakada lokalizasyon bilinmemektedir.

TABLO II
Malign Melanomaların Lokalizasyonu

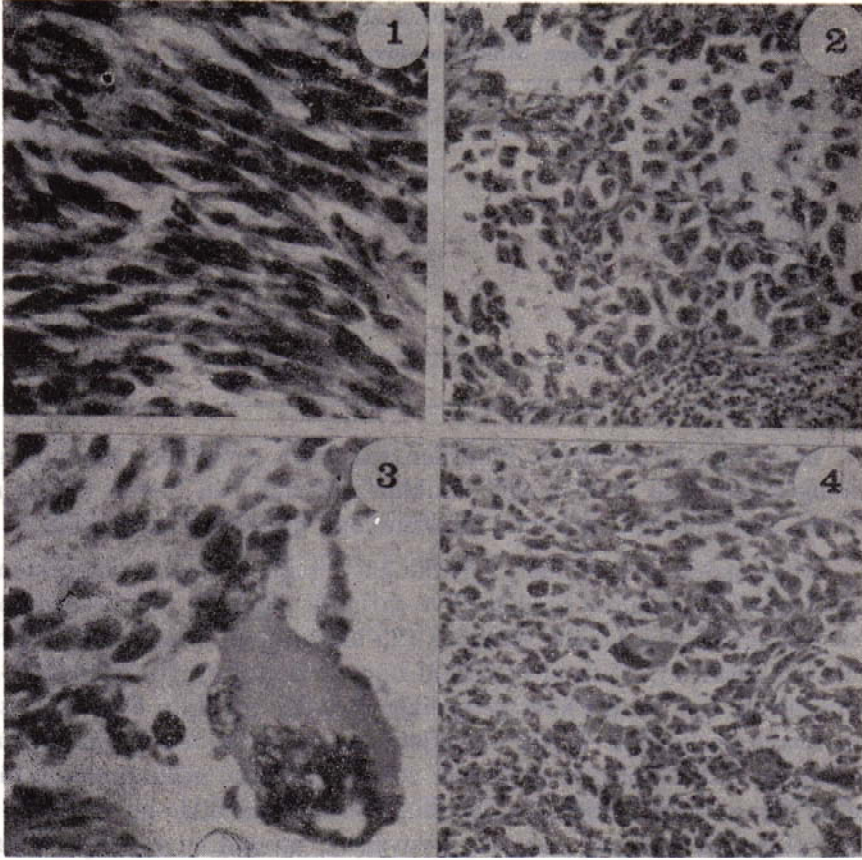
Lokalizasyon	Vaka Sayısı
Baş-Boyun	43
Üst Ekstremité	15
Alt Ekstremité	37
Gövde	4
Anal Bölge	10
Multipl	3
Bilinmeyen	13
Toplam	125

Makroskopik özellikleri bildirilen vakaların genellikle esmer, kahverengi-siyah veya mavi renkli oldukları saptandı. En büyük tümörün 12 cm. çapta olduğu ve boyun lokalizasyonu gösterdiği kaydedildi.

Mikroskopik olarak hücre büyüklüğü ve şekli, kromatin yoğunluğu, atipik mitozlar, dizilme özellikleri ve melanin pigmenti miktarı yönünden pek çok değişik sahalara gösteren 125 tümörün 19'unun spindle hücrelerden (Şekil 1), 57 sinin epitelioid hücrelerden oluştuğu (Şekil 2), 41 tümörün ise her iki tip hücreyi birlikte içerdiği görüldü. 8 vakada ise bu hücrelerle birlikte küçük ve şeffaf hücrelerin bulunduğu saptandı. Ayrıca bu hücre tiplerine ek olarak 20 vakada farklı görünümde tümöröl dev hücrelere rastlandı. Dev hücrelerinin genellikle bir veya daha fazla eksantrik yerleşen, oval veya yuvarlak, kromatinden zengin nükleusa sahip olduğu, stoplazmalarının geniş, eozinofilik görünümde olduğu izlendi. Bazı dev hücrelerinin ise bizar şekilli oldukları, yer yer kanibalizm gösterdikleri dikkati çekti (Şekil 3,4).

11 vakada izole gruplar halinde üniform yuvalanmalar yapan, küçük, oval veya yuvarlak nükleuslu, dar sitoplazmalı, genellikle derinde yerleşen nevus hücreleri görüldü. Bu 11 vakanın 10 unda nevus hücreleri, epitelioid hücrelerle beraberken ancak 1 vakada spindle hücrelerle birlikte idi.

Spindle hücrelerin demetler ve girdaplar oluşturdukları, nükleuslarının oval, füziform veya küt uçlu oldukları, nükleollerinin belirgin olduğu ve çok sayıda atipik mitoz gösterdikleri saptandı (Şekil 1). Epitelioid hücrelerin solid kümelenmeler, alveoler yapılar oluşturdukları, geniş eozinofilik stoplazmalı, genellikle eksantrik yerleşen koyu, yuvarlak nükleus bulundurdıkları (Şekil 2), küçük hücrelerin ise koyu boyanan küçük yuvarlak nükleuslu, çok dar stoplazmalı oldukları, yer yer ise büyük nükleuslu ve poligonal stoplazmalı oldukları ve bazı sahalarda

**Şekil 1**

Spindle hücrelerin oluşturduğu demet yapıları. 250 X

Şekil 2

Geniş stoplazmalı epitelioid hücrelerin oluşturduğu alveoler yapılar ve bir yanda lenfositler zengin iltihabi infiltrasyon. 250 X

Şekil 3

Malign melanomada bizar dev hücreler. 400 X

Şekil 4

Malign melanomada dev hücreler. Ortada kanibalizm gösteren bir dev hücresi izlenmektedir. 250 X

lenfomayı andırır şekilde dizildikleri saptanmıştır (Şekil 5). Bazı hücrelerin ise küçük yuvarlak nükleuslu, geniş şeffaf sitoplazmalı olduğu görülmüştür (Şekil 6).

67 vakada deride ülserasyon bulunduğu görüldü, bazı vakalarda ise epidermin atrofik olduğu izlendi. Vakaların büyük bir kısmında tümör hücreleri arasında odaklar halinde veya yaygın olarak lenfosit-

ten zengin iltihabi infiltrasyon görüldü (Şekil 2). Vakaların 1/3 ünde (42 vakada) küçük odaklar veya geniş alanlar halinde nekroz izlendi.

İn-situ malign melanoma olarak değerlendirdiğimiz 6 vakanın hiçbirinde invazyon bulunmadığı, tümörün dermo-epidermal bölgede lokalize olduğu görüldü. Diğer vakalarda ise epidermise, dermise veya deri altı dokulara derinliğine invazyon bulunduğu görüldü. 68 vakada epidermise (Şekil 7), 18 vakada dermise, 97 vakada da derin dokulara invazyon tesbit edildi. İnvazyon ile tümörlerin lokalizasyonları arasında bir ilişki kurulamadı.

Histolojik olarak melanin pigmenti içermeyen 16 vakada (% 12.8) Masson-Fontana boya yöntemi uygulandı. Bu yöntemle bütün vakalarda tümör hücrelerinde sitoplazmik kaba granüller veya dağınık ince granüller halinde ya da melanofajlar içinde siyah melanin pigmenti bulundu (Şekil 8).

Tartışma

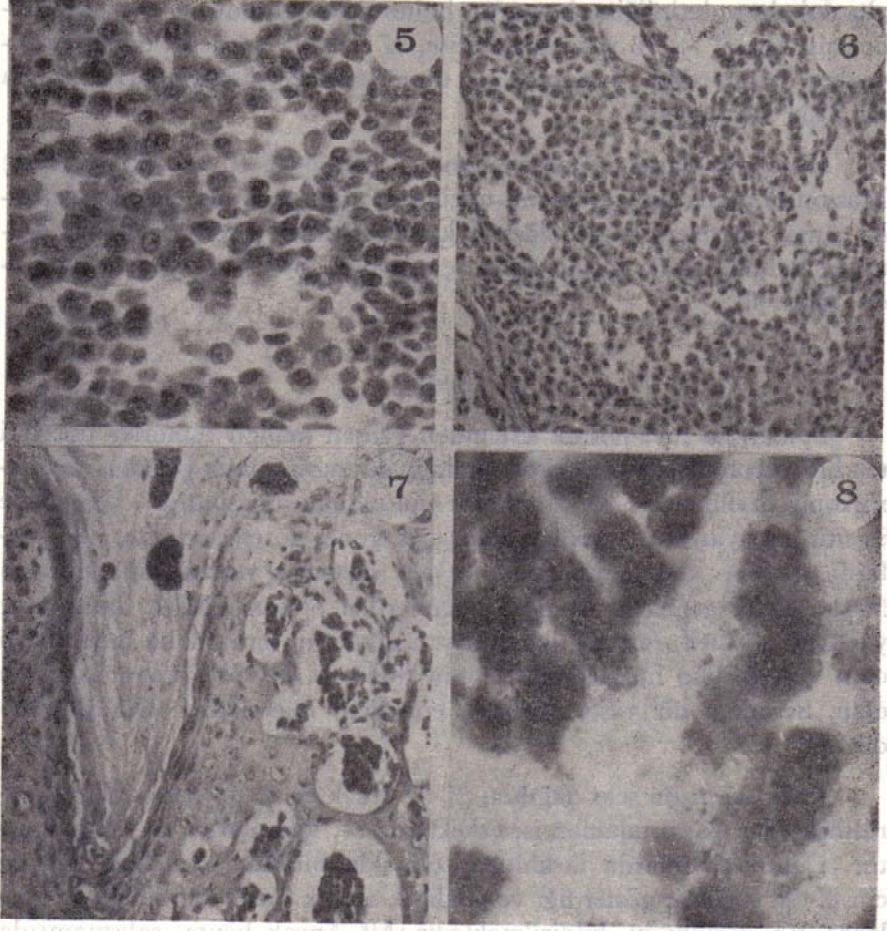
Epidermal melanositik sistemden gelişen malign tümörler önceleri tek bir lezyon olarak bilinirken, biyolojik davranış, klinik görünüş ve mikroskopik özelliklerine göre üç farklı tipi olduğu anlaşılmıştır. Genellikle in-situ başlayan bu lezyonlar, daha çok güneş gören yerlerde, ileri yaşlarda oluşan, yavaş seyirli olan ve geç metastaz yapan, diğerlerinden farklı olarak genellikle spindle hücrelerden oluşan LMM, daha genç yaşlarda görülen, rastgele lokalizasyon gösteren, biraz daha hızlı seyirli olan ve epitelioid hücrelerden oluşan SSM ve en kötü prognoza sahip olan, herhangi bir yaşta görülen, epiteloid hücrelerden oluşan NM dir.^{5,6,16}

Vakalarımızda seks dağılımı % 57 erkek ve % 43 kadın olarak görülmektedir. Yaş ortalaması ise erkeklerde 51, kadınlarda 53 bulunmuştur. Çeşitli yayınlarda farklılıklar olmakla birlikte, genellikle her iki cinsten eşit dağılım gösterdiği ve yaklaşık olarak bizim saptadığımız yaşlarda sık görüldüğü bildirilmektedir.^{1,6,16} Ancak bizim çalışmamızda erkeklerde daha çok vaka tesbit edilmiştir.

Lokalizasyon bakımından baş-boyun bölgesi % 38 oranla ilk sırayı almakta, bunu % 33 oran ile alt ekstremitte, % 13 ile üst ekstremitte, % 10 ile anal bölge ve % 4 ile gövde lokalizasyonu izlemektedir. Çeşitli yayınlarda genellikle ilk sırayı alt ekstremitte almakta, bunu baş-boyun, üst ekstremitte ve gövde takip etmektedir. Oranları ise sıra ile % 27, % 24.4, % 22.4, % 22.3 olarak bildirilmektedir.^{5,13} Bizim serimizde görülen bu farkda, lokalizasyonu bildirilmeyen 13 vakanın etkisi olabi-

leceği gibi yurdumuzun fazla güneş görmesinin de rolü olabilir. Bilindiği gibi malign melanomalar, özellikle LMM güneş gören yerlerde çok görülmektedir.^{5,6,7}

Malign melanoma vücudun çeşitli yerlerinde multipl primer lezyonlar halinde başlayabildiği gibi, sıklıkla yaygın deri metastazları da



Şekil 5

Malign melanomada üniform görünümdeki küçük hücrelerin oluşturduğu lenformayı andırır görünüm. 250 X

Şekil 6

Malign melanomada şeffaf sitoplazmalı hücreler. 100 X

Şekil 7

Epidermiste ve keratinize tabakada tümör invazyonu. 100 X

Şekil 8

Masson-Fontana boya yönteminde tümör hücrelerinin sitoplazmalarında melanin granülleri. 400 X

gösterebilmektedir.^{3,4,9,15,16,18} Epidermise invazyon göstermeyen, derinde yerleşen ve çevrede lenfosit infiltrasyonu bulundurmeyen, bu kriterlerle metastatik olarak değerlendirdiğimiz 6 vaka (% 4.8) mevcuttur. Ayrıca 3 adet (% 2.4) multipl lokalizasyon gösteren vaka bulunmuştur. Literatürde multipl lezyonların % 1.28 oranda görüldüğü bildirilmektedir.¹⁵

Işık mikroskobunda görülen hücrelerin hiçbirisi malign melanoma için karakteristik değildir. Hücreler, spindle veya polihedral, küçük veya büyük, dar veya geniş stoplazmalı olabilir. Nükleuslar hiperkromatik veya veziküler, nükleoller belirgin veya küçük olabilir. Tümör hücreleri pigmentten yoksun veya aşırı derecede zengin olabilir. Bütün bunlar tek bir lezyonda bulunabilir.^{5,13} Ancak genel olarak 3 tip hücre göze çarpar: Spindle, epitelioid ve küçük hücreler. Bu çeşitli hücre yapılarının yanı sıra hücrelerin dizilişleri de oldukça farklılıklar gösterir. Lenfomaları, osteosarkomayı, fibrosarkomayı, leiomyosarkomayı andırır sahalar veya epidermoid karsinomaya benzer görünümeler bulunabilir.^{1,2,13,16}

Pigmentasyon derecesi tümörden tümöre veya bir sahadan diğerine farklılıklar gösterebilir.^{13,14,15,16} Vakalarımızın 16 sında pigment H.E. boyası ile görülememiş, ancak Masson-Fontana yöntemi ile ortaya konmuştur. % 12.8 oranında tesbit ettiğimiz bu pigmentsiz görünüm, literatürde % 15 olarak bildirilmektedir.⁷

Vakaların bir kısmında lokalizasyon, yaş, lezyonun rengi, büyüklüğü bilinemediğinden ve biopsi materyellerinin çoğunun eksizyonel olduğundan dolayı bir sınıflandırmaya gidemedik. Ancak in-situ malign melanoma olarak değerlendirdiğimiz 6 vakada tümör hücrelerinin dermo-epidermal bölgede lokalize olduğu görüldü ve dermise minimal invazyon gösteren vakalarda tümör hücre kümeleri uzağındaki epidermiste junctional aktivite bulunduğu izlendi. Diğer vakalarda epidermis, dermis veya deri altı dokularda genellikle sınırı iyi görülemeyen derin invazyon tesbit edildi.

Özet

A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsünde 1946-1975 yılları arasında deride malign melanoma tanısı alan vakalar yeniden incelendi ve tanı kriterlerimize uyan 125 vakanın bulunduğu saptandı. Vakaların yaş ve seks dağılımları ile lokalizasyonları incelendi. Histopatolojik olarak tümörlerin daha çok epitelioid hücrelerden veya epitelioid ve spindle hücrelerin karışımından oluştuğu, daha az olarak yalnızca spindle hücrelerin, veya bu hücrelerle birlikte küçük hücrelerin, şeffaf poligonal hücrelerin, dev hücrelerin ve nevus hücrelerinin bulunduğu saptandı. Pigment gö-

rülmeyen 16 vakada Masson-Fontana yöntemiyle hücrelerde siyah granüller halinde melanin görüldü. Bulgular literatürün ışığı altında tartışıldı.

Summary

The cases diagnosed as "Malignant Melanoma of the Skin" in the material submitted to the Department of Pathology of Medical School of Ankara University, between the years 1946-1975 have been reexamined. 125 cases of malignant melanomas have been found which were in resemblance with our diagnostic criterias. Age and sex distribution and the localisations of the cases have been tabulated. Microscopically the tumors were composed mostly of epithelioid cells, or a mixture of epithelioid and spindle cells. Less frequently the tumors were composed of only spindle cells. Also small cells, clear cells, tumor giant cells and nevus cells were observed. Sixteen cases devoid of pigment microscopically, exhibited black melanin granules by the method of Masson-Fontana.

The results have been discussed in respect of the literature.

KAYNAKLAR

1. Ackerman, L. V., Del Regato, J. A.: Cancer. Diagnosis, Treatment and Prognosis. 4th. ed., pp. 149-162, The C. V. Mosby Co., St. Louis, 1970.
2. Ackerman, L. V., Rosai, J.: Surgical Pathology. 5th. ed., pp. 128-139, The C. V. Mosby Co., St. Louis, 1974.
3. Ariel, I. M.: Disseminated melanoma with unique unilateral distribution. *Cancer* 36: 2143, 1975.
4. Brownstein, M. H., Helwig, E. B.: Metastatic tumors of the skin. *Cancer* 29: 1298, 1972.
5. Clark, W. H. Jr., From, L., Bernardino, E. A., Mihm, M. C.: Histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res.* 29: 705, 1969.
6. Clark, W. H. Jr., Mihm, M. C. Jr.: Lentigo maligna melanoma. *Am. J. Path.* 55: 39, 1969.
7. Clinical Oncology. Edited by UICC, pp. 115-120, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New, York 1973.
8. Cochran, A. J.: The incidence of melanocytes in normal skin. *J. Invest. Derm.* 55: 65, 1970.
9. Das Gupta, T., Brasfield, R.: Metastatic melanoma. *Cancer* 17: 1323, 1964.
10. Dogley, S., Nicholson, D. E.: An Introduction to Metabolic Pathways. Blackwell Scientific Publications, p. 234, Oxford and Edinburg, 1970.
11. Fitzpatrick, T. B., Miyamoto, M., Ishikawa, K.: The evolution of concepts of melanin biology. *Arch. Derm.* 96: 305, 1967.
12. Gotliab, B., Brown, A. L. Jr., Winkelmann, R. K.: Fine structure of nevus cells. *Arch. Derm.* 92: 81, 1965.

13. Graham, J. H., Johnson, W. C., Helwig, E. B.: Dermal Pathology. pp. 477-496, Harper and Row Publishers, New York, 1972.
14. Holcomb, B. W., Thigpen, J. T., Puckett, S. F., Morrison, F. S.: Generalised melanosis complicating disseminated malignant melanoma in pregnancy. *Cancer* 35: 1459, 1975.
15. Kahn, L., Donaldson, R. C.: Multipl primary melanoma. *Cancer* 25: 1162, 1970.
16. Lewer, W. F.: Histopathology of the Skin. 5 th ed., pp. 646-681, J. B. Lippincot Co., Philadelphia, Toronto, 1975.
17. Masson, P.: My conception on cellular nevi. *Cancer* 4: 9, 1951.
18. Mastrangelo, M. J., Bellet, R. E., Berkelhamman, J., Clark, W. H.: Regression of pulmonary metastatic disease associated with intralesional BCG thrapy of intracutaneous melanoma metastases. *Cancer* 36: 1035, 1975.
19. Mc Govern, V. J.: The classification of malignant melanoma and its relationship with prognosis. *Pathology* 2: 85, 1970.
20. Mc Govern, V. J., Mihm, M. C. Jr., et al.: The classification of malignant melanoma and its histological reporting. *Cancer* 32: 1446, 1973.
21. Mishima, Y.: Macromolecular changes in pigmentary disorders. *Arch. Derm.* 91: 519, 1965.
22. Thorne, E. G., et al.: Tyrosinase activity in dermal nevus cells. *Arch. Derm.* 104: 619, 1971.
23. Zimmermann, A. A., Becker, S. W. Jr.: Melanoblasts and melanocytes in fetal Negro skin. *Illinois Monographs in Medical Science*. Vol. 6, no. 3, p. 1., Urbana, I 11, Univ. of Illinois Press, 1959.