

Kutanöz Malin Melanomlarda Prognostik Faktörler

Nur Büyükpınarbaşı*, Cuyan Demirkese*, Oya Oğuz**, Gültekin Kaner*

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Kutanöz malin melanom (MM) insidansı tüm dünyada artış göstermektedir. Son iki dekattan beri metastaz riski ve sürvi tahminlerinde klinik ve patolojik prognostik faktörlerin önemi vurgulanmıştır. Biz bu çalışmamızda kutanöz malign melanomlarda prognostik faktörleri ve sürvi üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

Bu retrospektif çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1992- 2000 yılları arasında tanı almış 93 adet takipli kutanöz malin melanom olgusu prognostik faktörler göz önüne alınarak yeniden değerlendirilmiştir. Bu prognostik faktörler yaş, cinsiyet, anatomik lokalizasyon, Breslow kalınlığı, invazyon derinliği, ülserasyon, mitotik aktivite, histolojik subtip, tümörü infiltre eden lenfositler (TIL), tümör çevresi lenfositik infiltrasyon, büyüme fazı, regresyon, lokal nüks, mikroskopik satellit, in-transit metastaz, kan damarı, lenfatik ve perinöral invazyon, zeminde nevus varlığı, lenf düğümü ve organ metastazıdır.

Olgularımızda hafif erkek ve histolojik subtip olarak yüzeysel yayılan malin melanom üstünlüğü görülmektedir. Serimizde malin melanomun erkeklerde daha çok gövde, kadınlarda ise ekstremitelere lokalizasyonlu olduğu izlendi. Cox regresyon analizi uygulandığında Breslow kalınlığının bağımsız ve en önemli prognostik faktör olduğu saptandı. Breslow kalınlığı yaş, ülserasyon, invazyon derinliği, mitotik aktivite ile doğru yönde, TIL ile ters yönde korelasyon göstermekteydi. Ülserasyonun ise ikinci önemli bağımsız prognostik faktör olduğu ve daha ziyade baş-boyun ve ayak tabanı yerleşimli tümörlerde görüldüğü tespit edildi. Sürviyi etkileyen en önemli faktörler ise Breslow kalınlığı, ülserasyon, invazyon derinliği, mitoz, TIL ve tümör çevresi lenfositik infiltrasyon olarak bulundu. Olgularımızda en sık metastaz görülen organlar ise deri, subkutan yağlı doku, karaciğer ve akciğer idi.

Anahtar Kelimeler: Kutanöz malin melanom, prognostik faktör

Büyükpınarbaşı N, Demirkese C, Oğuz O, Kaner G. Kutanöz malin melanomlarda prognostik faktörler. TÜRKDERM 2002; 36: 115-124.

Summary

Background and design: The incidence of cutaneous malignant melanoma is increasing in the world. Over the past two decades, the principal clinical and pathologic prognostic factors of melanoma that predict the risk of metastasis and survival rates have been delineated. In our study, we evaluated prognostic factors and their effect on survival rates in cutaneous malignant melanoma.

Materials and Methods: In this retrospective study, we analyzed HE stained slides of 93 cases which were diagnosed at Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Pathology Department between the years 1992-2000. We have evaluated 21 prognostic parameters which were sex, age, anatomic location of the primary lesion, tumor thickness, level of invasion, ulceration, mitotic activity, histologic subtype, tumor infiltrating lymphocytes (TIL), peritumoral lymphocytes, growth phase, regression, local recurrence, microscopic satellitosis, in-transit metastasis, invasion of blood vessel, lymphatic and perineural tissue, pre-existent naevus, nodal metastases and organ metastases.

Results: In our study we have found mild male predominance and superficial spreading malignant melanoma preponderance. In our study cutaneous malignant melanomas were more frequently located on the extremities in females and on the trunk in males. By Cox regression analysis, Breslow thickness was the most important and independent prognostic factor. Breslow thickness was correlated with age, ulceration, level of invasion, mitotic activity. On the other hand, there was an inverse correlation between thickness and the amount of the TIL. The second independent prognostic factor was ulceration. Cutaneous malignant melanomas that located on head-neck and plantar arches were more frequently ulcerated in our study.

Conclusion: Breslow thickness and ulceration, level of invasion, mitotic activity, TIL, peritumoral lymphocytes were found as the most important predictors of survival. In our study, the skin, subcutaneous tissues, liver and lung were the most common sites of metastases.

Key Words: Cutaneous malignant melanoma, prognostic factor

Büyükpınarbaşı N, Demirkese C, Oğuz O, Kaner G. The prognostic factors in cutaneous malignant melanoma. TÜRKDERM 2002; 36: 115-124.

Alındığı Tarih: 01.03.2002 **Kabul Tarihi:** 24.05.2002

Yazışma Adresi: Doç Dr Cuyan Demirkese, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji ABD, 34303, Cerrahpaşa/ İstanbul

Derinin melanositik sisteminden kaynaklanan primer kutanöz malin melanom (MM) dünyadaki kanser ölümlerinin %1-2' sini oluşturmaktadır¹. MM' un son yıllarda insidansı artmakta ve her 10 yılda sıklığı ikiye katlanmaktadır². İnsidansının artmasına paralel olarak yeni evreleme ve tedavi yaklaşımları geliştirilmektedir³. Prognostik faktör araştırmaları ilaçla tedavi veya cerrahi tedavinin planlanmasına ve bu konuda yapılan çalışmalara öncülük etmektedir. Diğer bir deyimle prognostik faktörlerin belirlenmesindeki amaç, metastaz riski yüksek grubu saptamak ve gerekli tedaviye erken başlamaktır. 1992 yılında Amerikan Kanser Komitesi Birliği (AJCC) TNM sisteminin kullanılmasını önermiş³, 2000 yılında bu sistemde yenilemeye gitmiştir⁴ (Tablo I ve II). Primer kutanöz malin melanomlarda prognostik faktörler evrelere göre incelenmektedir³. Çalışmamızın amacı Anabilim dalımızda 1992-2000 yılları arasında tanı almış ve takip edilmiş 93 kutanöz MM olgusunu prognostik faktörler açısından değerlendirmek ve bu faktörlerin hasta sürvileri üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Patoloji ABD' nda 1992-2000 yılları arasında tanı almış ve takipleri bulunan 93 adet kutanöz malin melanom ol-

gusu çalışma grubunu oluşturmaktadır. 93 adet olguya ait parafin tespitli hematoxilen-eosin (HE) yöntemiyle boyanmış tüm lamlarda halen anabilim dalımızda kutanöz malin melanomlar için kullanılan parametreler, histolojik tip, invazyon derinliği (Clark Level), Breslow kalınlığı, büyüme fazı, ülserasyon, mitotik aktivite, tümör çevresi ve tümörü infiltre eden lenfositik infiltrasyon, kan damar, lenfatik ve perinöral invazyon, regresyon bulguları, zeminde nevüs varlığı, mikroskopik satellit yeniden değerlendirilmiştir. Klinik prognostik parametre olarak yaş, lokalizasyon, cinsiyet ve bunlara ek olarak lokal nüks, in-transit metastaz, lenf düğümü ve organ metastazı bu listeye eklenmiş olup hastaların 6 aylık periyodlar şeklinde patolojik evrelerindeki değişiklikler belirlenmiştir.

İstatiksel analizlerde prognostik parametreler arasındaki ilişkiler ki-kare, Mann-Whitney U ve Spearman testleriyle araştırılmıştır. Tüm prognostik faktörlerin sürvi ile ilişkisi Kaplan-Mayer yöntemi ile gösterilmiş, Log-rank testi ile hesaplanmıştır. Yaşam olasılığı ile takip sürelerini gösteren grafikler Kaplan-Mayer yöntemi ile çizilmiştir. Prognostik faktörler içerisinde sürviyi etkileyen bağımsız faktörler ise Cox regresyon modeli ile saptanmıştır.

Tablo I: 2000 Yılında AJCC tarafından yenilenen TNM Klasifikasyonu⁴.

T Klasifikasyonu:		
T1	< veya = 1,0 mm	a:ülserasyonsuz b:ülserasyonlu veya Clark Level IV veya V
T2	1,01-2,0 mm	a:ülserasyonsuz b:ülserasyonlu
T3	2,01-4,0 mm	a:ülserasyonsuz b:ülserasyonlu
T4	> 4,0 mm	a:ülserasyonsuz b:ülserasyonlu
N Klasifikasyonu:		
N1	Tek lenf nodu	a:mikrometastazlı b:makrometastazlı
N2	2-3 lenf nodu	a: mikrometastazlı b:makrometastazlı c:metastatik lenf nodu bulunmadan in-transit metastaz/ satellit
N3	4 veya > metastatik lenf nodu, Pake yapmış lenf nodları, veya In-transit metastaz/satellit kombinasyonu, Veya ülsere melanom ve metastatik lenf nodu	
M Klasifikasyonu:		
M1	Deri, subkutan, veya uzak lenf nodu metastazı	Normal LDH
M2	Akciğer metastazı	Normal LDH
M3	Bütün diğer viseral veya uzak metastazlar	Normal LDH
		Yüksek LDH

Bulgular

93 olgumuz cinsiyetlerine göre ele alındığında 41'i (%44,1) kadın, 52'si (%55,9) erkekti. Kadın/erkek oranı 1/1,2 bulundu. Olguların yaşları 18 ile 85 arasında değişmekte olup genel yaş ortalaması 51,60 idi. Kadın olgular 41-50 ve 51-60 yaş gruplarında, erkek olgular 51-60 ve 61-70 yaş gruplarında daha fazla görülmekteydi (Şekil 1).

Olgular 65 yaşın altında ve 65 yaş ve üzerinde olmalarına göre değerlendirildiğinde 73'ü (%78,5) 65 yaşın altında, 20'si (%21,5) 65 yaş ve üzerindedir. 65 yaş altında ve üzerindeki olgularda hafif erkek üstünlüğü görülmekte idi. Ancak yaş grupları ile cinsiyet karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlam bulunamadı (Spearman $r_s = 0,1199$ $p = 0,3$ ki-kare $p = 0,15918$).

Primer tümörün anatomik lokalizasyonu gözönüne alındığında sıklık sırasına göre yerleşimleri Tablo III'de görülmektedir. Malin melanom erkeklerde daha çok gövde lokalizasyonlu (21 olgu), kadınlarda ise daha çok ekstremitelerde lokalizasyonlu (16 olgu) idi. Ancak istatistiksel olarak cinsiyet ile yerleşim arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (ki-kare $p = 0,2486$, Mann-Whitney U $p = 0,9288$).

Olguların 8'i (%8,5) in situ malin melanom özelliğinde idi. Bu 8 olgu haricindeki 85 olguda Breslow kalınlıkları Tablo IV'de görülmektedir. Yaş grupları ile Breslow kalınlıkları ilişkisine bakıldığında 65 yaş ve üzerindeki olgularda, 2 mm üzerindeki malin melanom oranı (olguların %71,4'ü) artmaktaydı. İstatistiksel olarak yaş ile Breslow kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu (Spearman $r_s = 0,2472$ $p = 0,008$, ki-kare $p = 0,01656$). Olgularımızın invazyon derinlikleri Level I (in situ) 8 olgu, Level II 5 olgu, Level III 4 olgu, Level IV 64

Tablo II: Patolojik Evrelendirme⁴.

0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1a	M0
IIIB	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2a	M0
IIIC	Herhangi bir T	N2b, N2c	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	Herhangi bir M

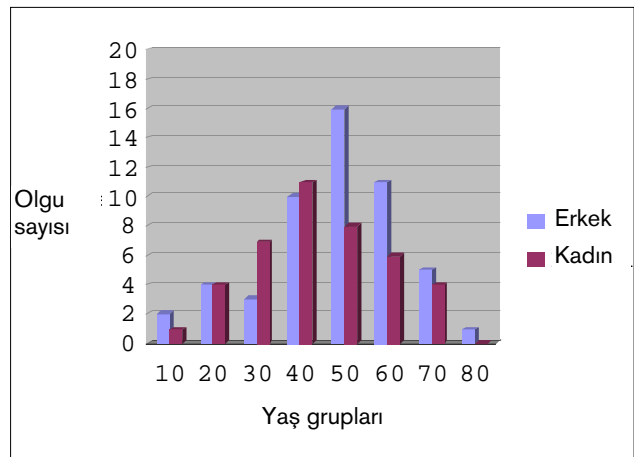
Tis: İn situ Melanom

Tablo III: Olguların primer tümörün anatomik lokalizasyonuna göre oranları

Baş-boyun	: 22 olgu (%23,7)
Ayak tabanı	: 17 olgu (%18,3)
Şirt	: 15 olgu (%16,1)
Üst ekstremiteler	: 9 olgu (%9,7)
Omuz	: 8 olgu (%8,6)
Toraks	: 6 olgu (%6,5)
Bacak	: 6 olgu (%6,5)
Karın	: 5 olgu (%5,4)
Saçlı deri	: 5 olgu (%5,4)

Tablo IV: Olguların Breslow kalınlığına göre oranları

≤1 mm	: 20 olgu (%21,5)
1,01-2 mm	: 13 olgu (%14)
2,01-4 mm	: 26 olgu (%28)
>4 mm	: 26 olgu (%28)



Şekil 1: Yaş grupları-cinsiyet ilişkisi

olgu, Level V 12 olgu şeklinde dağılım göstermekteydi. Breslow kalınlığı ile invazyon derinliği arasında doğru yönde bir korelasyon mevcut olup (Spearman $rs=0,4834$ $p=0,0001$), olgularımızın %81,7' sini Clark Level IV ve V tümörler oluşturmaktaydı. Bununla birlikte istatistiksel olarak cinsiyet ve anatomik lokalizasyon ile Breslow kalınlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (ki-kare $p=0,3981$, ki-kare $p=0,14497$). Ancak ayak tabanı yerleşimli olguların %82,3'ü 2 mm üzerinde kalınlık göstermekteydi.

93 olgumuzdan 50' sinin (%53,8) ülser olduğu görüldü. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde Breslow kalınlığı ve invazyon derinliği ile ülserasyon arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Tümör kalınlığı ve invazyon derinliği arttıkça ülserasyon görülme oranı artmaktaydı (ki-kare $p=0,000001$, Spearman $rs=0,5482$ $p=0,0001$, Spearman $rs=0,5160$ $p=0,0001$).

Ülserasyon ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bakıldığında kadınların %46,3, erkeklerin %59,6 oranında ülser tümörlere sahip olduğu görüldü. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gerek cinsiyet gerekse primer tümörün anatomik yerleşimi ile ülserasyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (ki-kare $p=0,2024$, ki-kare $p=0,2384$). Ancak baş-boyun (%22) ve ayak tabanı (%28) yerleşimli tümörler ülser olguların %50' sini oluşturmaktaydı.

Olgularımızın 47'si (%55,3) $6/mm^2$ altında (düşük mitotik aktivite), 38'i (%44,7) 6 ve $6/mm^2$ üzerinde (yüksek mitotik aktivite) mitotik aktivite göstermekteydi. İstatistiksel olarak Breslow kalınlığı ve ülserasyon ile mitotik aktivite arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttu. Breslow kalınlığı arttıkça mitotik aktivitenin yükseldiği görüldü (Spearman $rs=0,5246$ $p=0,0001$, Spearman $rs=0,4013$ $p=0,0001$).

Olguların histolojik subtiplere göre dağılımı Tablo V'de görülmektedir. En sık rastlanan histolojik tip yüzeysel yayılan malign melanom (YYMM) idi. İstatistiksel olarak Breslow kalınlığı ve cinsiyet ile histolojik subtip arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (Ki-kare $p=0,15092$, Spearman $rs=$

$0,0017$, $p=0,9$, ki-kare $p=0,5432$). Ancak ALMM %50 ve NMM %43,8 oranında 4 mm üstü kalınlık göstermekteydi. Polipoid malign melanom olgularının hepsi 2 mm üzerinde kalınlıktaydı. LMM' lu olguların %42,8' i 1 mm ve altı kalınlığa sahipti. 65 yaş ve yukarılarında NMM, 65 yaş altında ise YYMM en sık görülen histolojik subtipti. YYMM, LMM, polipoid malign melanomda erkek üstünlüğü, NMM' da kadın üstünlüğü bulunmaktaydı.

Olgularımızın 47' sinde (%50,5) tümörü infiltre eden lenfositlerin (TİL) bulunmadığı, 27 olguda (%29) hafif yoğunlukta, 8 olguda (%8,6) orta yoğunlukta, 11 olguda (%11,8) ise yoğun TIL bulunduğu saptandı. Breslow kalınlığı ile TIL ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösteriyordu. Breslow kalınlığı arttıkça tümörü infiltre eden lenfositlerin oranı düşmekteydi (Spearman $rs= -0,3605$ $p=0,001$). Ülserasyon ile TIL arasındaki ilişkiye bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Ki-kare $p=0,2492$).

Olgularımızın 5 (%5,4)' inde tümör çevresini infiltre eden lenfositlerin bulunmadığı, 39 (%41,9)' unda hafif derecede, 26 (%28)' sinda orta derecede, 23 (%24,7)' ünde yoğun lenfositik infiltrasyon saptandı. Ancak Breslow kalınlığı ile tümör çevresini infiltre eden lenfositler arasında istatistiksel açıdan bir korelasyon saptanmadı (Spearman $rs= -0,1727$ $p=0,09$).

Olguların 80'i (%86) vertikal büyüme fazında, 13'ü (%14) radial büyüme fazında idi. Bu 13 vakanın 3'ü lentigo maligna, 3'ü LMM, 5'i in situ YYMM, 1'i YYMM, 1'i ALMM' dan oluşuyordu.

Olgularımızdan 28 tanesi (%30,1) parsiyel regresyon gösteriyordu. Breslow kalınlığı ile regresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Ki-kare $p=0,234$, Spearman $rs= -0,2006$ $p=0,06$).

Olgularımızdan 2 olgu (%2,2) damar invazyonu, 6 olgu (%6,5) lenfatik invazyon, 2 olgu (%2,2) perinöral invazyon

Tablo V: Olguların histolojik subtipler açısından oranları.

Yüzeysel yayılan malign melanom (YYMM)	: 39 olgu (%41,9)
İn-situ yüzeysel yayılan malign melanom	: 5 olgu (%5,4)
Nodüler malign melanom (NMM)	: 16 olgu (%17,2)
Lentigo maligna (LM)	: 3 olgu (%3,2)
Lentigo malign melanom (LMM)	: 7 olgu (%7,5)
Akral lentiginöz malign melanom (ALMM)	: 16 olgu (%17,2)
Polipoid malign melanom (PMM)	: 3 olgu (%3,2)
Malign mavi nevus (MMN)	: 1 olgu (%1,1)
Nevoid malign melanom	: 2 olgu (%2,2)
Verrüköz malign melanom	: 1 olgu (%1,1)

gösteriyordu. Damar invazyonu gösteren 2 olgunun 2'sinde de (%100) organ metastazı mevcuttu. Bu iki vakanın da Breslow kalınlıkları 4mm' nin üzerindeydi. Perinöral invazyon gösteren 2 olgudan 1' inde 10 ay sonra lokal nüks gelişti. Lokal nüks gösteren olgunun Breslow kalınlığı 2,01-4 mm arasında (orta kalınlıkta MM), diğer vakanın ise 4 mm üzerindeydi (kalın MM). Lenfatik invazyon gösteren 6 olgunun 3'ü 2,01-4 mm arasında, 3'ü ise 4 mm' nin üzerinde Breslow kalınlığı gösteriyordu.

Olgularımızdan 3'ünde (%3,2) mikrosatellit, 7' sinde (%7,5) lokal nüks, sadece 1' inde (%1,1) in-transit metastaz, 19' unda (%20,4) zeminde nevüs varlığı saptandı.

93 olgudan 19' u lenf düğümü metastazı gösteriyordu. Lenf düğümü metastazı gösteren 19 olgunun 17' sinde metastaz tanısı esnasında, 1' i tanıdan sonraki 1 yıl içerisinde, 1' inde ise 1-2 yıl içerisinde saptandı. Bu olguların 8' i (%42,1) 65 yaşın üstünde, 11' i (%57,9) 65 yaşın altındaydı. Cinsiyet bakımından hafif erkek üstünlüğü göstermesine rağmen (E/K:10/9) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (ki-kare $p=0,7466$). 19 olgunun 13' ünün (%68,4) Breslow kalınlığı 4 mm'nin üzerinde, 4'nün (%21,1) 2,01-4 mm arasında, 2'sinin (%10,5) ise 1,01-2 mm arasında olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösteriyordu (ki-kare $p=0,0003$). Breslow kalınlığı 1 mm altında olan olguların hiçbirinde lenf düğümü metastazı gelişmemişti. Lenf düğümü metastazı gösteren 19 olgunun 18' inde (%94,7) ülserasyon mevcuttu. Ülserasyon görülme oranı arttıkça lenf düğümü metastaz oranı artmaktaydı (ki-kare $p=0,00006$). YYMM' lu vakaların %10,2' si (4 olgu), NMM' lu olguların %31,3' ü (5 olgu), ALMM' lu olguların %50' si (8 olgu), polipoid malin melanom' lu olguların %33,3' ü (1 olgu), nevoid malin melanom' lu olguların %50' si (1 olgu) lenf düğümü metastazı göstermekteydi. Lenf düğümü metastazlı ALMM olguları metastazlı olguların %42,1' ini oluşturmaktaydı. LMM' lu vakaların hiçbirinde lenf düğümü metastazı saptanmadı.

Olgularda organ metastazı gelişim süresi 2-36 ay arasında değişiyordu. Organ metastazı gösteren 20 olgunun (%21,5) 11' ini (%55) erkekler, 9'unu (%45) kadınlar oluşturmaktaydı. İstatistiksel olarak cinsiyet ile organ metastazı arasında anlamlı ilişki bulunamadı (ki-kare $p=0,9259$). Bu olguların %65' i (13 olgu) 65 yaşın altındaydı (ki-kare $p=0,0973$). Ancak organ metastazı gösteren olguların hepsi 30 yaşın üzerindeydi. Organ metastazı gösteren olgularda primer tümörün 9' u (%45) ayak tabanı, 4' ü (%20) baş-boyun, 3' ü (%15) gövde, 2' si (%10) üst ekstremité, 2' si (%10) alt ekstremité yerleşimli idi. Organ metastazı görülen olguların %55' ini Breslow kalınlığı 4 mm üzerinde olan olgular oluşturmaktaydı. Organ metastazı gösteren tümör kalınlığı 1 mm altındaki iki vakanın Breslow kalınlıkları 0,76 ve

0,8 mm, invazyon derinlikleri IV ve III idi. İstatistiksel olarak Breslow kalınlığı ile organ metastazı arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,0410$). Tanı ile organ metastazı gelişimi arasındaki süre Breslow kalınlığı 4 mm' nin üzerinde olan olgularda ortalama 12,5 ay, 2,01-4 mm arasında olan olgularda 13 ay, 1,01-2 mm arasında olan olgularda 24,5 ay, 1 mm altında olan olgularda 22 ay olarak belirlendi. Organ metastazı gösteren 20 olgunun 18' i (%90) ülserasyon göstermekteydi. Organ metastazı ile ülserasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu (ki-kare $p=0,0002$). Bu 20 vakanın 8'i (%40) ALMM, 4'ü (%20) YYMM, 4'ü (%20) NMM, 2'si (%10) polipoid malin melanom, 1'i (%5) LMM, 1'i (%5) malin mavi nevüsten oluşuyordu. Olgularımızda en sık metastaz görülen organlar deri, subkutan yağlı doku, karaciğer ve akciğerdi.

Olgularımızın takip süreleri 5-96 ay arasında değişmekteydi. Ortalama takip süresi 33,61 aydı. Tanı anında evre O' daki hasta sayısı (in situ) 8 (%8,6), evre I'deki hasta sayısı 23 (%24,7), evre II'deki hasta sayısı 45 (%48,4), evre III'deki hasta sayısı 17 (%18,3) idi. Tanı anında evre IV'de hasta bulunmuyordu. Finalde ise evre 0'daki hasta sayısı 8 (%8,6), evre I'deki hasta sayısı 20 (%21,5), evre II' deki hasta sayısı 36 (%38,7), evre III'deki hasta sayısı 9 (%9,7), evre IV'deki hasta sayısı 20 (%21,5) idi.

Takip süresinin sonunda toplam 9 (%9,6) olgu kaybedildi. Bu olgulardan 8'i evre IV, 1'i evre II'deydi. Evre IV olguların hepsi metastazın getirdiği komplikasyonlarla kaybedilmişti. Evre II'deki olgumuzun ölüm sebebi kayıtlardan tam olarak belirlenemedi.

Sürvi ile Breslow kalınlığı, invazyon derinliği, ülserasyon, mitoz oranı, TIL varlığı, tümör çevresinde lenfositik infiltrasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı (Log rank $p=0,0371$, $p=0,0369$, $p=0,0062$, $p=0,0188$, $p=0,0352$, $p=0,0209$) (Şekil 2, 3 ve 4) İstatistiksel olarak lenf düğümü metastazı ve organ metastazı ile sürvi arasında da anlamlı bir ilişki mevcuttu (Log rank $p=0,0049$ ve $p=0,00001$) (Şekil 5 ve 6). Ancak organ metastazı yeri ile sürvi ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunamadı (Log rank $p=0,0627$).

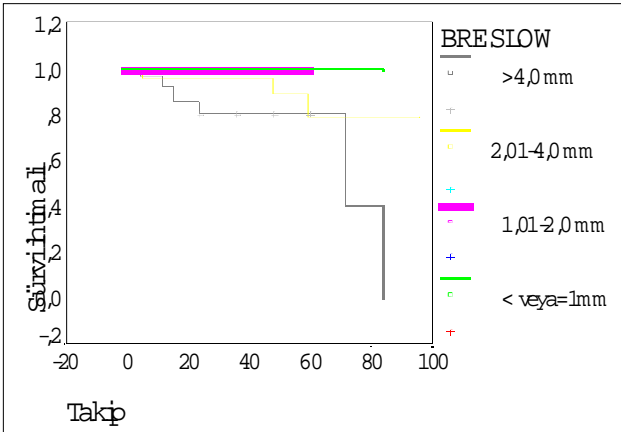
Sürvi ile yaş, cinsiyet, histolojik tip, anatomik lokalizasyon, zeminde nevüs varlığı ve regresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Cox regresyon analizi uygulandığında Breslow kalınlığı tüm prognostik faktörler arasında bağımsız prognostik faktör olarak gözlemlendi ($p=0,02$). Bununla birlikte Breslow kalınlığı gözardı edildiğinde ülserasyon ikinci bağımsız prognostik faktör olarak bulundu.

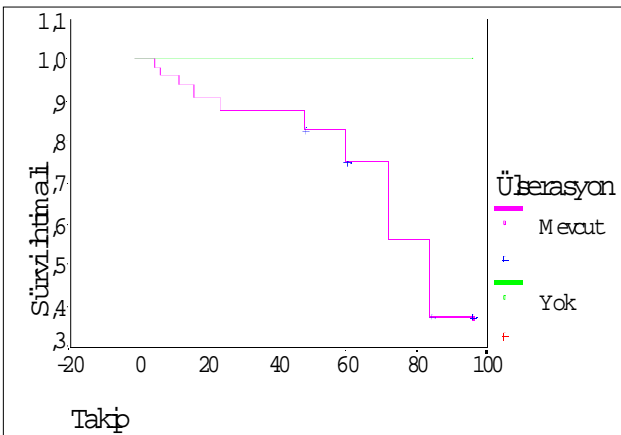
Tartışma

Erişkinde görülen habis deri tümörleri içerisinde önemli bir bölümü oluşturan malin melanom, son yıllarda yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine rağmen biyolojik davranışı açısından hala çözümlenemeyen noktalara sahiptir. Mortalite oranının insidansa paralel olarak artış göstermesi çalışmaların prognostik faktörler üzerine yoğunlaşmasına neden olmuştur.

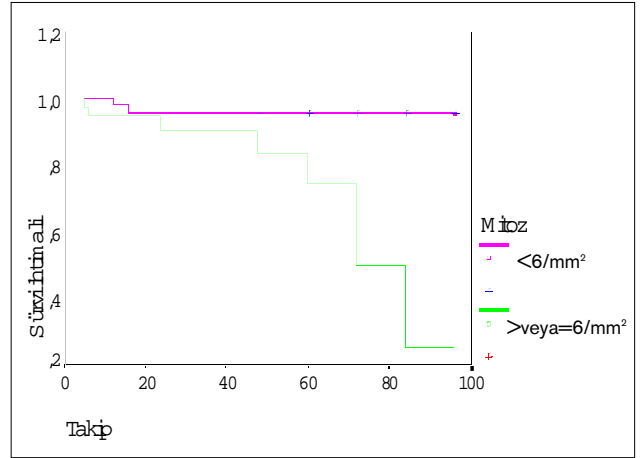
Prognostik faktörleri değerlendirmeyi ve survi ile ilişkilerini ortaya koymayı amaçladığımız bu çalışmada Anabilim Dalımızda 1992-2000 yılları arasında tanı almış 93 adet kutanöz malin melanom olgusundan oluşan serimizde kadın/erkek oranı diğer serilerde olduğu gibi birbirine yakındır^{5,6}. Survî açısından bakıldığında cinsiyetler arasında anlamlı farklılık görülmemesine rağmen kaybedilen 9 olgunun sadece 3'ü kadındır. Yapılan bazı çalışmalarda da kadınların daha uzun survîye sahip olduğu öne sürülmüştür^{6,7,8,9}.



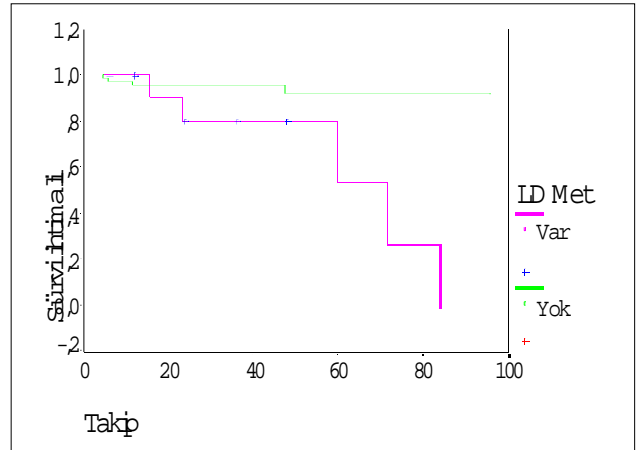
Şekil 2: Breslow kalınlığı-sürvi ilişkisi



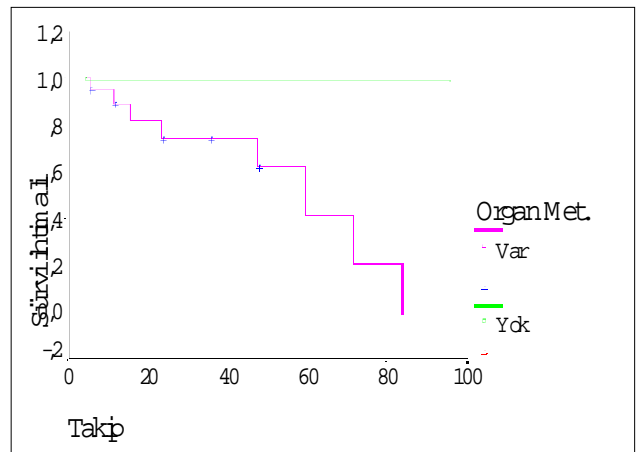
Şekil 3: Ülserasyon ile sürvi ilişkisi



Şekil 4: Mitoz ile sürvi ilişkisi



Şekil 5: Lenf düğümü metastazı ile sürvi ilişkisi (Ld met: Lenf düğümü metastazı)



Şekil 6: Organ metastazı ile sürvi ilişkisi (Organ met: Organ metastazı)

Çalışmamızda yer alan olgularda tümörün anatomik lokalizasyonuna göre en sık yerleşim yeri baş-boyun ve ayak tabanıdır. En son sırada ise saçlı deri yer almaktadır. Olgularımızda cinsiyet ile anatomik lokalizasyon ilişkisine bakıldığında anlamlı bir ilişki görülmemesine rağmen, malin melanomun erkeklerde daha çok gövde lokalizasyonlu, kadınlarda ise ekstremitelerde lokalizasyonlu olduğu saptanmıştır. Literatürde de benzer sonuçlar bildirilmiştir^{6,8}.

Çalışma grubumuzda 4 mm üzerindeki kalın malin melanomlar erkeklerde daha sık görülmesine rağmen cinsiyet ile Breslow kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Şekil 2). Olgularımızda yine cinsiyet ile ülserasyon arasında da anlamlı ilişki bulunmamasına rağmen kadınların erkeklerden daha az ülsera tümörlere sahip olduğu görülmektedir. Bizim serimizde görüldüğü gibi kadınların daha az ülsera ve daha ince melanomlara sahip olduğu çalışmalar literatürde bildirilmektedir^{3,6}.

Bağımsız prognostik faktörü belirlemek amacıyla uygulanan Cox analizi ile tek önemli prognostik faktör olarak Breslow kalınlığı belirlenmiştir. Birçok araştırmacı da tümör kalınlığının sürvi için tek önemli prognostik faktör olduğunu öne sürmektedir^{5,9,10,11,12,13,14}. Yine de literatürde ince melanomların da metastaz yapabileceği bildirilmiştir¹⁵. Bizim olgularımızda ise tümör kalınlığı 0,75 mm altında olan hiçbir melanomda metastaza rastlanmamıştır. Ancak tümör kalınlığı 0,75-1 mm arasında olan iki olgumuzda organ metastazı mevcuttur. Breslow kalınlığı ile sürvi ilişkisine bakıldığında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Literatürde de tümör kalınlığı arttıkça yaşam süresinin azaldığı bildirilmektedir¹⁰.

Çeşitli çalışmalarda prognostik açıdan olumsuz lokalizasyonlar saçlı deri, baş-boyun bölgesi, gövde, avuç ve tabanlar, subungual bölge, genital bölge; prognostik açıdan olumlu lokalizasyonlar ise ekstremitelerin kıllı bölgeleri olarak bildirilmiştir^{9,16,17}. Olumsuz lokalizasyonlar, Day ve ark. tarafından^{18,19} BANS (sırtın üst kısmı, kol dış kısmı, boyun, saçlı deri), Garbe ve ark. tarafından ise²⁰ TANS (toraks, üst kol, boyun ve saçlı deri) bölgeleri olarak adlandırılmıştır. Ne var ki geniş serilerde yapılan araştırmalar göstermiştir ki, primer melanomların anatomik yerleşim bölgesine göre kesin bir prognoz tahmini yapmak mümkün değildir. Yine de el, ayaklar ve saçlı deri yerleşimli tümörlerin kötü prognoza sahip olduğu görüşü yaygın olarak kabul edilmektedir²⁵.

Çalışmamızda da lokalizasyon ve sürvi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Breslow kalınlığı ile anatomik lokalizasyon arasında da anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bizim olgularımız göz önüne alındığında ayak tabanı yerleşimli tümörlerin % 82,3'ünün 2 mm'nin üzerinde olduğu gözlenmiştir. Ancak benzer olarak saçlı deri, toraks, üst ekstremitelerde ve karn

lokalizasyonlarında da orta kalınlıkta ve kalın MM'ların fazla olduğu saptanmıştır. Ülserasyon ile primer tümörün anatomik yerleşimi arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte, çalışmamızda baş-boyun ve ayak tabanı yerleşimli tümörler ülsera olgularının %50'ini oluşturmaktadırlar. Reintgen ve ark.'nın¹⁷ 4185 Evre I hastada yaptığı çalışmada baş-boyun, ekstremitelerde ve gövde yerleşimli tümörlerde ülserasyon oranı karşılaştırıldığında, ekstremitelerde yerleşimli tümörlerin daha yüksek oranda ülsera olduğu görülmüştür. Saçlı deri yerleşimli tümörler de diğerlerine göre daha kalın ve ülsera olma eğilimindedir²¹.

Serimizde tümör kalınlığı ile ülserasyon arasında kuvvetli derecede anlamlı bir ilişki görülmüştür. Balch ve ark. da^{5,22} tümör kalınlığı arttıkça ülserasyon oranının arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ülserasyon ile sürvi arasındaki ilişkiye bakıldığında da anlamlı bir ilişki gözlenmiş, Cox regresyon analizine göre de tümör kalınlığı gözardı edildiğinde ülserasyonun bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır. Balch ve ark. da^{3,23} ülserasyonun tümör kalınlığından sonra ikinci en önemli prognostik değişken olduğunu vurgulamışlardır.

Çalışma grubumuzda Breslow kalınlığı ile invazyon derinliği arasındaki ilişkiye bakıldığında doğru yönde bir korelasyon gösterdikleri görülmüştür. Sürvi ile invazyon derinliği arasındaki ilişki de anlamlı bulunmuştur. Ancak Cox regresyon analizine göre invazyon derinliği bağımsız bir prognostik faktör değildir. Birçok otöre göre de invazyon derinliği, Breslow kalınlığı ile ilintili bir prognostik faktördür¹³. Bununla birlikte literatürde invazyon derinliği ile hasta sürvileri arasında ters orantı mevcut olduğu bildirilmiştir²⁴.

Çalışmamızda Breslow kalınlığı ile mitotik aktivite arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Tümör kalınlığı arttıkça mitoz oranı artmaktadır. Literatürde de benzer yönde saptamalar mevcuttur³. Birçok çalışmada mitotik aktivite melanom progresyonunda bağımsız prognostik faktör olarak bildirilmiştir^{3,9,25}. Prognoza etkili olan mitoz sayısı sınırı için farklı değerler verilmesine rağmen, mm² başına 6 ve üzerinde mitoz bulunan tümörlerde sürvi oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir^{9,26}. Çalışmamızda da mitoz bağımsız bir prognostik faktör olmamasına rağmen, mm² başına 6 ve üzerinde olan mitozun sürvi oranını anlamlı ölçüde düşürdüğü görülmüştür.

Olgularımızın histolojik subtiplere göre oranlarına bakacak olursak yüzeysel yayılan malin melanom (YYMM) %47,3, nodüler malin melanom (NMM) %17,2, akrallentigenöz malin melanom (ALMM) %17,2, Lentigo malina (LM) ve lentigo malin melanom (LMM) %10,7, oranında saptanmıştır. Yüzde 7,6 oranında ise diğer tipler görülmektedir. Literatürde

ise sıklık sırasına göre %39-73,7 oranında YYMM, %13,3-50 oranında NMM, % 1,4-14,2 oranında LMM, %8-12 oranında ALMM görüldüğü bildirilmiştir²⁷. Serimizdeki ALMM oranı literatüre göre daha yüksektir. Breslow kalınlığı ile histolojik subtip ilişkisine bakıldığında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Ancak çalışmamızda yer alan ince MM' ların %75'i YYMM'dur. Ayrıca LMM'lu olguların %42,9'u 1 mm ve altı kalınlıkta iken; ALMM %50 ve NMM %43,8 oranında 4 mm üstü kalınlık göstermektedir. Polipoid malin melanom olguları Breslow kalınlıklarının 2 mm üzerinde olması ise dikkat çekmektedir. Literatürde de öteden beri LMM' ların ince lezyonlara sahip olma eğilimi gösterdikleri bildirilmektedir⁹. Bir kısım araştırmacı ise NMM ve ALMM' un diğer subtiplere göre daha kötü prognozlu olduğunu bildirmişlerdir^{5,27,28}. Polipoid malin melanom'un da çoğunlukla 3 mm'den daha kalın ve ülsere olması nedeniyle daha kötü prognozlu olduğu öne sürülmüştür²⁹. Ancak tümör kalınlığı sabit tutularak yapılan çalışmalarda ise histolojik subtipler arasında sürvi açısından farklılık bulunmamıştır^{27,29,30}. Çalışmamızda da histolojik subtip-sürvi arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Diğer bazı çalışmalarda da histolojik subtiplerin sürvi üzerinde etkili olmadığı yönünde bulgular elde edilmiştir⁹. Bu yönüyle çalışmamız literatürle uyumludur.

Çalışmamızda olguların 13'ü (%14) radial büyüme fazındadır. Bu 13 vakanın 3'ü lentigo malina, 5'i in situ YYMM, 1'i YYMM, 3'ü LMM, 1'i ALMM'dan oluşmaktadır. Lentigo malinadan invaziv melanom gelişimi aylar, yıllar gerektirmektedir. Aynı şekilde yüzeysel yayılan malign melanomların uzun süreli radial büyüme fazına sahip olduklarından sürvilerinin uzun olduğu öne sürülmektedir³. Nodüler malin melanom'un radial büyüme fazı olmadığı veya nodüler gelişim sonrasında kaybolduğu bildirilmektedir^{1,27,31}. Radial büyüme fazında metastaz görülemeyeceği kabul edilir³². Bizim çalışmamızda da radial büyüme fazındaki olgularda metastaz saptanmamıştır. Vertikal büyüme fazındaki olgularımızın sürvilerini saptamada büyüme fazı dışında diğer faktörlerin daha etkili olduğu görülmüştür. Literatürde de vertikal büyüme fazındaki malin melanomlarda sürviyi saptamada tümör kalınlığı, mitoz oranı, dermal inflamatuvar infiltrasyon, regresyon, cinsiyet, anatomik lokalizasyon gibi prognostik faktörlerin çok daha etkili olduğu bildirilmektedir⁹.

Çalışmamızda Breslow kalınlığı arttıkça TIL oranının düştüğü saptanmış, TIL bulunmayan grubun sürvi oranı anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Oysa Breslow kalınlığı ile tümör çevresindeki lenfositik infiltrasyon arasında TIL'e benzer bir korelasyon saptanmamıştır. Yine de sürvi ile tümör çevresindeki lenfosit infiltrasyonu arasında anlamlı ilişki görülmüştür. Ancak her iki parametreye de bağımsız prognostik faktör değildir. Mansson-Brahme ve ark.³³ inflamatuvar reaksiyonun derecesinin

önemli bir prognostik indikatör olduğunu, inflamatuvar reaksiyonun bulunmaması veya hafif olmasının rekürrens riskini dört kat arttırdığını bildirmişlerdir. Ancak bir kısım araştırmacılar da reaksiyonun tipi ne olursa olsun -infiltratif veya peritümöral-inflamasyonun rekürrens riski üzerinde etkili olmadığını bildirmektedirler^{9,33}. Balch ve ark.da⁵ tümör kalınlığı eşitlendiğinde lenfositik inflamatuvar yanıtın prognostik öneminin azaldığı veya kaybolduğunu öne sürmüşlerdir.

Tümörde vasküler invazyonun saptanması metastaza işaret edebileceğinden önemli bir prognostik faktördür. Literatürde vasküler invazyonun bağımsız bir prognostik faktör olmadığı, tümör kalınlığına bağlı bir faktör olduğu bildirilmektedir³⁰. Bizim çalışmamızda kan damar invazyonu gösteren olgulardan ikisinde de organ metastazı görülmüştür. Aynı zamanda her iki olgunun da Breslow kalınlıkları 4 mm üzerindedir. Lenfatik invazyon gösteren 6 olgu ise orta kalınlıkta ve kalın melanomlardır. Perinöral invazyon gösteren 2 olgumuzdan 1' inde 10 ay sonra lokal nüks gelişmiştir. Perinöral invazyon genellikle desmoplastik melanomlarda görülmesine rağmen genel olarak nörotropizm varlığında lokal rekürrens oranının yüksek olduğu belirtilmektedir³⁴.

Olgularımızın 19'unda (%20,4) zeminde nevüs varlığı gözlenmektedir. Ancak gerek Breslow kalınlığı, gerekse sürvi ile zeminde nevüs varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde de zeminde nevüs bulunan hastaların sürvilerinin iyi olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, sürviye etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur^{16,29,30}.

Çalışmamızda ülserasyon ile invazyon derinliği ve mitotik aktivite arasında doğru yönde bir korelasyon bulunmuştur. Ülserasyon olguların %98' ini Clark Level IV ve V olgular oluşturmaktadır. Bağımsız prognostik faktör olan Breslow kalınlığı ile yakından ilişkili olan ülserasyonun, Breslow kalınlığıyla ilintili bir faktör olan invazyon derinliği ile paralellik göstermesi beklenen bir sonuçtur.

Olgularımız içerisinde 19'u bölgesel lenf düğümü metastazı göstermektedir ve beklenildiği gibi lenf düğümü metastazı ile sürvi arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Literatürde de nodal metastaz bulgusunun 5 yıllık sürviyi nodal tutulumu olmayanlara göre %40 azalttığı bildirilmektedir³. Lenf düğümü metastazı gösteren 19 olgunun 17'sinde metastaz tanı esnasında, 1'i tanıdan sonraki 1 yıl içerisinde, 1'inde ise 1-2 yıl içerisinde saptanmıştır. Balch ve ark.'nın⁶ yaptığı çalışmada da 410 lenf düğümü metastazlı hastanın %80'inde metastaz tanı ile aynı anda görülmüştür. Yüzde 20 hastada ise tanıdan sonra 1 ay ile 24 ay üstü süre içerisinde lenf düğümü metastazı gelişmiştir⁶.

Bölgesel lenf düğümü metastazı gösteren olgularımızın %47,3'ünü ayak tabanı yerleşimli olgular oluşturmaktadır. Gövde yerleşimli tümörler %21, alt ve üst ekstremiteler yerleşimli tümörler % 21, baş-boyun yerleşimli tümörler ise %10,5 oranındadır. Balch ve ark.'nın⁶ yaptığı çalışmada ise lenf düğümü metastazlı olgular %56 oranında aksial (gövde, baş-boyun) lokalizasyonludur. Bu çalışmada tüm hastalar içerisinde en büyük payı %35 ile gövde lokalizasyonlu tümörler almaktadır⁶. Bizim çalışmamızda %31,5 oranında aksial lokalizasyon görülmekte olup literatüre göre daha düşük orandadır. Reintgen ve ark.'nın¹⁷ yaptığı bir başka çalışmada ise ekstremiteler lokalizasyonlu olanlar %85,6, gövde yerleşimli olanlar %77,3, baş-boyun yerleşimli olanlar %62,5 oranında lenf düğümü metastazı göstermektedirler.

Lenf düğümü metastazlı olgularımızın %68,4'ünün Breslow kalınlığı 4 mm'nin üzerinde, %21,1'nin 2,01-4 mm arasında, %10,5'inin ise 1,01-2 mm arasında olup tümör kalınlığı arttıkça lenf düğümü metastaz oranı artmaktadır. Literatürde lenf düğümü metastazı göstermeyen hastalardaki tümör kalınlığı ortalama 1,5 mm iken, Evre III' lü hastalardaki ortalama tümör kalınlığı 3,6 mm olarak bildirilmektedir⁶. Balch ve ark.'nın¹¹ yaptığı bir başka çalışmada da tümör kalınlığı arttıkça lenf düğümü metastaz oranının arttığı öne sürülmüştür. Çalışmamızdaki sonuçlar literatürle benzerlik göstermektedir. Ayrıca Evre III'lü hastalarda tümör kalınlığı sürvi açısından da önem taşımaktadır. Tümör kalınlığının 4 mm'den ince veya kalın olmasının prognozda önemli bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir³.

Lenf düğümü metastazı gösteren 19 olgumuzun %94,7'sinde ülserasyon saptanmıştır. Balch ve ark.'nın⁶ yaptığı çalışmada da lenf düğümü metastazı gösteren olgularda %52,4 oranında ülserasyon görülmüştür. Literatürde de belirtildiği gibi ülserasyonun, nodal metastaz riskini gösteren, nodal metastaz gerçekleşikten sonra da sürviyi belirleyen önemli faktörlerden biri olduğu kanısındadır^{5,6}.

Lenf düğümü metastazı gösteren olgulardan en büyük kısmı ALMM' lu olgular oluşturmaktadır. Sıklık sırasına göre NMM, YYMM, polipoid ve nevoid malin melanom' lu olgular gelmektedir. LMM' lu vakaların hiçbirinde lenf düğümü metastazı saptanmamıştır. Balch ve ark.'nın⁶ yaptığı çalışmada ise lenf düğümü metastazı gösteren %64 hastayı NMM' lu hastalar oluşturmaktadır.

Çalışmamızda organ metastazlı grubun sürvi oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Olgularda organ metastazı gelişim süresi 2-36 ay arasında değişmektedir. Remisyon süresi sürvi açısından da önemlidir. Yapılan multivariate analizlerde 12 aydan daha uzun zaman aralığında nüks görülen hastaların daha uzun sürviye sahip oldukları bildirilmiştir⁵.

Organ metastazı gösteren 20 olgunun Breslow kalınlıklarına bakıldığında sadece iki olgunun 1 mm altında (0,76 ve 0,8 mm) kalınlık gösterdikleri ve invazyon derinliklerinin de Level IV ve III olduğu görülmüştür. Ancak 4 mm üzerindeki olgular %55'lik kısmı oluşturmaktadır. Breslow kalınlığı ile organ metastazı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Literatürde de benzer sonuçlar mevcuttur. Balch ve ark.'nın¹¹ 211 hastada yaptığı bir çalışmada tümör kalınlığı 0,76-4 mm arasında olan melanomların %80' e varan oranda bölgesel lenf düğümü ve/veya uzak metastaz gösterdiği bildirilmiştir. Tümör kalınlığı 4 mm üzerindeki tümörlerde ise tanınan %80 oranında gizli uzak metastaz olasılığı öne sürülmüştür¹¹. Slingluff ve ark.³⁵ tümör kalınlığı 0,76 mm'nin altında olan melanomların 3,6 yıl içerisinde %4,8 oranında metastaz geliştirdiklerini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada organ metastazı gösterenlerin %67'sini 1,5-4 mm arasındaki tümörler, %33'ünü ise 4 mm üzerindeki tümörler oluşturmaktadır⁶.

Organ metastazı gösteren 20 olgunun 18'i ülserasyon göstermektedir. Organ metastazı ile ülserasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttur. Balch ve ark.'nın⁶ çalışmasında ülserasyon organ metastazlı olguların %58'inde mevcuttur. Çalışmamızda literatüre göre daha yüksek oranda ülserasyon saptanmıştır. Çalışmamızda organ metastaz yeri ile sürvi ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Log rank p=0,0627). Oysa ki Evre IV melanomlu hastalarda organ metastaz yeri önemli bir prognostik faktör olarak gösterilmektedir^{5,36}. Akciğer metastazlarında ortalama yaşam süresi 11,4 ay; deri, subkutan yağlı doku ve uzak lenf düğümleri metastazlarında 7 ay; beyin, karaciğer ve kemik metastazlarında ise 2-6 ay'dır^{5,36}. 1983 yılında Balch ve ark.'nın³⁷ yaptığı bir çalışmada uzak metastazda tek ya da kombine halde en sık metastaz görülen organlar sırasıyla %38 oranında deri, %36 oranında akciğer, %20 oranında karaciğer, %20 oranında beyin olarak bildirilmiştir. Deri, subkutan yağlı doku ve uzak lenf nodları %59 oranında ilk tutulan organlardır³⁷. Bizim de olgularımızda en sık metastaz görülen organlar sırasıyla deri, subkutan yağlı doku, karaciğer ve akciğerdir.

Sonuç olarak bağımsız prognostik faktör olan Breslow kalınlığı, yaş, ülserasyon, invazyon derinliği, mitotik aktivite ile doğru yönde, TIL ile ters yönde korelasyon göstermektedir. Breslow kalınlığından sonra ikinci bağımsız prognostik faktör olarak saptanan ülserasyon ile invazyon derinliği, mitotik aktivite arasında yine doğru yönde bir korelasyon görülmüştür. Ülserasyon daha çok baş-boyun ve ayak tabanı yerleşimli tümörlerde görülmektedir. Ülserasyon ve Breslow kalınlığı lenf düğümü ve organ metastazını etkileyen en önemli faktörlerdir. Olgularımızda en sık metastaz görülen organlar deri, subkutan yağlı doku, karaciğer ve akciğerdir. Literatüre