

1. GİRİŞ

Malign melanom, genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan bir deri kanseridir. Derinin diğer malign kanserleri göz önüne alındığında, görülme sıklığı daha az olmasına rağmen, mortalite oranı daha yüksektir¹⁻⁴. Birincil kutanöz melanom görülme sıklığı hızla artmaktadır. Malign melanom sıklığı son 50 yıldır Avustralya, Yeni Zelanda, Kuzey Amerika ve Avrupa'da sabit şekilde artış göstermiştir^{1,5}. Görülme sıklığındaki bu artış ile çağımızın önemli toplumsal sağlık problemlerinden biri olmuştur.

Skuamöz hücreli karsinom ikinci sıklıkta görülen deri kanseridir. Uzak metastaz yapma yatkınlığı melanomlar kadar olmasada, bu deri kanseri türünde de erken cerrahi tedavinin önemi büyüktür^{2,6-9}. Toplumdaki malign melanom ve diğer deri kanserli hastaların erken tesbiti, prognozunu iyileştirilmesi ve yaşam oranının artırılması amacıyla önemli bir hal almıştır.

Lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi, klinik olarak negatif bölgesel lenf nodu ile beraber olan birincil malign melanomun ve son zamanlarda, diğer deri kanserlerinin de uygun cerrahi girişimi olarak çok uygulanır hale gelmiştir^{6,9,10-13}. Lenfatik haritalama ve operasyon anında gama prob yardımı ile yapılan lenf adenektomi hastanın prognozunu iyileştirmek için radikal lenf disseksiyonu yerine, morbiditeyi azaltmak amacıyla geliştirilmiştir¹⁴⁻²³. Metastazın saptanabileceği sınırlı sayıda lenf nodu eksizyonu, gereksiz büyük cerrahi girişimleri azaltmıştır. Bunun yanında, uygun cerrahi sınırlar içinde primer lezyonun eksizyonu ile beraber bölgesel lenfadenektominin tedavideki rolü tartışmalıdır³. Malign melanomlu hastalarda önemli prognostik etmenler hastanın yaşı, cinsiyeti, melanomun kalınlığı, ülserasyon, vertikal büyüme fazı ve lenfovasküler invazyondur. Bunun yanında, prognostik etmenler içinde en değerli olanı ise bölgesel lenf nodunun durumudur^{1,5,14-22,24-27}. Gerçekten, lenf nodunun metastazı tek başına, diğer etmenlerden bağımsız olarak hastanın 5 yıllık yaşam süresini %40 azaltmaktadır²⁸.

Bu çalışmada, gama prob yardımı ile sentinel lenf nodun belirlenmesi ve biyopsisinin deri kanseri olan hastalarda prognoza ve morbiditeye olan etkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Derinin Anatomisi ve Fizyolojisi

Deri vücudun dış yüzeyini saran, içteki organların travmalara, ultraviyole ışınlarına, aşırı ısılara, toksin ve bakterilere karşı koruyucu bariyer görevi gören, fonksiyonel bir organdır. Koruyucu özelliğinin yanında ısı düzenlemesi, metabolik, immunolojik gözetim ve duyu algılama görevleri de bulunmaktadır. Epidermis ve dermis olmak üzere başlıca iki tabakadan oluşur^{11,29,30}.

Derinin tüm yapıları ektoderm ve mezodermden kaynaklanır. Embriyolojik gelişimin 4. haftasında, tek hücre tabakasından oluşan kalın ektoderm ile altındaki mezoderm çoğalmaya ve değişime başlar. Epidermisin büyüme ve olgunlaşması dermisten önce olmaktadır. Derideki kıl ve kıl folikülleri, sebace, apokrin ve ter bezleri gibi özellikli yapılar yaklaşık gelişimin bu periyodunda oluşmaya başlar. Derinin gelişimindeki bu organogenez dönemini takiben, 3 ay ile doğum arasında geçen fetal dönemde büyüme ve farklılaşma gerçekleşir^{11,29}.

Deri, daha içteki tabakaların hayat boyu devamlı yenilemesi ile değişime uğrayan dış tabakaya sahip dinamik bir organdır. Deri aynı zamanda anatomik lokalizasyon, seks ve yaşa bağlı olarak değişik kalınlıkta görülür. Derinin en kalın olduğu yerler avuç içi ve ayak tabanı iken en ince olduğu yerler göz kapağı ve kulak arkasıdır. Erkek derisi karakteristik olarak tüm anatomik yerleşimlerde kadın derisine göre daha kalındır¹¹.

Epidermis kan damarları içermemektedir ve beslenmesinde, artıkların atılmasında, dermoepidermal bileşke üzerinden sağlanan difüzyon ile bütünüyle dermise bağlıdır. Epidermis birincil olarak, derinlerden yüzeye doğru aşamalı değişimlerden geçerek olgunlaşan keratonisitleri içeren tabakalı skuamöz epitelyumdur. Bu tabakalar bazal membrandan yüzeye doğru stratum bazale veya diğer adı ile stratum germinativum, stratum spinozum, stratum granulozum ve en dış yüzeyde stratum korneumdur. Bazal tabakadaki keratonisitler tek sıra halinde prizmatik veya kuboid dizilirler. Melanositler bazal tabakada yer alırlar. Nöral krest hücrelerden türemiş melanositlerin birincil fonksiyonu, güneşin ışıyan enerjisini emerek, deriyi

ultraviyolenin zararlı radyasyon etkilerinden koruyan melanin pigmentini üretmektedir. Ortalama 10 keratonisite 1 melanosit şeklinde dizilim olmaktadır. Melanin pigmenti sentezlendikten sonra keratonisitlerde depolanır. Melaninler küme oluşturup melanozomları oluşturur ve granuller şeklinde etraf keratonisitlere transfer olurlar. Melanositler saç foliküllerine ek olarak retina, uvea ve leptomeninkslerde bazal tabakada bulunurlar. Bu bölgeler melanomanın köken aldığı yerlerdir ^{11,29}.

Güneşe açık anatomik bölgelerde melanositlerin keratonisitlere oranı 1/4'tür. Solar radyasyona maruz kalmayan bölgelerde bu oran 1/30'a kadar düşmektedir. Melanozomların kesin sayısı ırk ve sekse göre değişmektedir. Kişiler arası pigmentasyon farklılığı hücre sayısından çok melanozomların boyutuyla ilgilidir. Güneş ışınları, melanosit sitümüle hormon, adenokortikoid hormon, östrojen ve progesteron melanin üretimini artırır. Yaşla beraber kişinin derisinde melanosit popülasyonunda azalma olur. Melanositler nöral krest hücre kökenli olduklarından tekrar çoğalma özelliğine sahip değildirlir ²⁹.

Stratum spinosumda keratonisitler poligonal biçimde bulunurlar ve daha çok ortalama 5 ile 10 sıra halinde yer alırlar. Keratonisitlerin birbirlerinden ayrılmasına engel olan hücreler arası köprücükler vardır. Genellikle bu tabakada, yine epiderminin dentritik hücrelerinden olan Langerhans hücreleri vardır. Bu hücreler kemik iliği kökenli olup epiderminin granuler ve bazal tabakalarında da bulunurlar. Langerhans hücreleri antijen sunan hücrelerdir. Yabancı antijenleri küçük peptid parçaları halinde toplarlar ve bunları bağışıklık sistemini aktive eden lenfositlere sunarlar ^{11,30}.

Daha üstte stratum granulozum bulunur. Stratum granulozumda keratonisitler elipsoid biçimlidirler ve 1 ile 3 sıra halinde bulunurlar. Uzun eksenleri deri yüzeyine paraleldir. Sitoplazmalarında keratohiyalin granülleri içerirler.

Derinin en dış kısmını stratum korneum oluşturur. Keratinden oluşan bu tabakada hücreler çekirdeklerini kaybederler ve korneosit adını alırlar. Bu tabaka sürekli bir şekilde dökülür. Epidermal transit zamanı, bir keratositin bazal tabakadan stratum korneuma kadar gelip vücut dışına atılmasına kadar geçen süreyi kapsar. Anatomik kesimlere göre 28, 45 ve 46 gün arasında değişir. Epidermis ile dermis arasında bazal membran zonu içerisinde bazal membran yer alır. Epiderminin dermise yaptığı çıkıntılara rete çıkıntıları, iki rete arasında kalan dermal bölgeye de papilla adı verilir ^{11,29}.

Dermisin birincil görevi epidermisi güçlendirmek ve destelemektir. Dermis, derinde retiküler dermis, yüzeyde papiller dermis olmak üzere iki tabakadan meydana gelen, daha karmaşık bir yapıdır. Dermis bağ doku lifleri ile kaplıdır. Bu liflerin çoğunu kollajen lifleri oluşturur. Papiller dermis daha ince, kapiller, elastik ve retiküler fiberler ile bazı kollajenleri içeren gevşek bağ dokudan meydana gelir. Retiküler dermis yüzeye paralel kollajen bandlar, ağ gibi birbirine geçmiş elastik fiberler, geniş kan damarları içeren daha yoğun bağ dokudan oluşur²⁹.

Dermisteki bağ dokusu liflerinin arasını bağ dokusu ara maddesi doldurur. Bu ara madde bol mukopolisakkarid ve bunun yanında kondrotin sülfat, glikoprotein içerir. Gerek bu maddeyi, gerekse kollajen lifleri fibroblastlar sentezler. Retiküler tabakada fibroblastların haricinde mast hücreleri, sinir sonlanmaları, lenfatikler ve epidermal ekler bulunur. Fibroblastlar dermisteki majör hücre tipidir. Bu hücreler prokollajen ve elastik fiberi üretilip sekresyonunu yaparlar. Prokollajen proteolitik enzimlerce parçalanıp kollajeni oluşturur. Kollajen dermisin ağırlığının %70'ini yapar. Tip I kollajen tüm kollajenin %85'ini; tip III kollajen ise %15'ini oluşturur²⁹.

Dermiste derinin ekleri bulunur. Bu eklerin en önemlisi kıl folikülüdür. Kıl folikülünün bulbus pili kısmı dermisin alt kesiminde yer alır. Yine her bir kıl folikülü bir ya da birkaç tane sebace glandla birleşir. Bir de bunları muskulus erektör pili adı verilen düz kas çevirir. Kıl folikülü derinin salgı yapmayan bir ekidir. Derinin salgı yapan ekleri ise sebace, ekrin ve apokrin bezleridir¹¹.

2.2. Derinin Malign Tümörleri

Deri kanserleri Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 800 bin beyaz Amerikalıyı etkilemektedir. Sadece melanom dışı deri kanserlerine maruz kalan insan sayısı dünya genelinde yılda 2.75 milyonu bulmaktadır⁶. Genellikle 60 yaş üstünde görülmektedir. Deri kanserleri asıl olarak ultraviyole ışınlarına fazla maruz kalan açık tenli insanlarda oluşma eğilimindedir. Asıl olarak 3 tipi bulunmaktadır: Bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve melanomadır. Melanoma da dahil tüm deri kanserleri eğer erken tedavi edilirse çok iyi prognoza sahiptirler. Bazal ve skuamöz hücreli kanserlerin klinik olarak erken tanısı daha kolaydır ve sıklıkla bunlarda erken safhada eksizyon ile tedavi sağlanabilir^{2,31-33}.

Ultraviyole ışınları ile güneşin ciltte yarattığı hasar, kanseröz ve prekanseröz oluşumların ilerlemesinde temel mekanizma olarak gösterilmiştir. 280-320 nm dalga boyları arasındaki Ultraviyole B band (UV-B) karsinogenezis için daha risklidir. UV-B güneş yanığından sorumludur. Mor ötesi ışın veren lambalar ve bronzlaştırıcı yapay ışık kaynakları da bu tip kanserlere neden olabilirler. Deri kanserlerinin görülme sıklığı, açık havada güneşe daha fazla maruz kalan ve güneşten koruyucu olarak vücutlarını kapatmayan insanlarda daha fazladır. Diğer risk grublarını ise deride kolayca çillenme olan, çok fazla sayıda ve şekil, boyutta nevüse sahip, ailesinde deri kanseri öyküsü bulunan, uzun yıllar iyileşmeyen açık yaraları olan, kimyasal karsinojen maddelere kronik şekilde maruz kalan insanlar oluştururlar (Tablo 1). Yaş, meslek ve oturlan coğrafya diğer risk faktörleri arasındadır^{2,31-33}.

Deri kanserlerinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber çoklu etmene bağlı olduğu düşünülmektedir. Karsinogenezin çok adımlı hipotezi kabul edilebilir bir açıklamadır. Bu hipoteze göre, ilk olarak kişi genomunda sürekli değişikliğe yol açacak genetik mutasyon başlar. Transformasyon için tek başına bu değişiklik yetmemektedir. Sonrasında hücre içi ortamındaki epigenetik oluşumlar tüm hücelere geniş bir mitojenik özellik kazandırır. Genetik dengesizliğin neden olduğu bu değişiklikle sonuçta, kontrolsüz büyüme ve malign görünüm oluşur³³.

Tablo 1. Deri kanserlerinde etyolojik faktörler²

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Güneş ışınları• Radyasyon dermatiti ile beraber radyoterapi hikayesi• Kimyasal karsinojenler• Kronik ülserasyon ve enflamasyon• Genetik yatkınlık• Kseroderma pigmentozum• Bağışıklık sistemin baskılanması |
|---|

Ultraviyole ışınları Deoksiribonükleik asitteki (DNA) karakteristik değişikliği yaparlar. DNA tamir mekanizmasında aksaklık olur. Tamir mekanizmasındaki bozukluk çoğalma ile yeni hücelere aktarılır. Ultraviyole ışınlarına bağlı değişiklikler, P53 tümör supresör genin mutasyonu ile ilgilidir. P53 proteinin varlığı bazal hücreli karsinomalarda invazif tümör göstergesidir. Genom üzerindeki direkt etkisinin yanında, ultraviyole ışınlarının kişiler üzerinde immünite baskılayıcı etkisi de bulunmaktadır. Bunu da epidermisteki langerhans hücrelerinde sayıca azalma oluşturarak ve supresör T-hücrelerinin subpopulasyonunda üretimi arttırarak yapar^{2,29}.

Maligın deri tümörlerinde ana hedef, hastalığı ortadan kaldırmak (primer ve uygunsuz metastaz alanı) ve en iyi fonksiyonel ve kozmetik sonucu almaktır. Cerrahi tedavinin diğer tedavi seçeneklerine üstünlüğü vardır. Avantajları içinde yüksek tedavi oranı (örneğin bazal hücreli karsinomada başarı oranı % 98'leri bulmaktadır), genellikle tek bir seans cerrahi yeterli olabilmesi, tanı için eksizyonun histolojik araştırmaya olanak vermesi ve ayrıca cerrahi tedavide hastalığın yayıldığı bölgesel lenf nodlarının çıkarılabilmesini sağlaması sayılabilir^{2,31-33}.

2.2.1. Bazal Hücreli Karsinom

Bazal hücreli karsinom (BHK) en sık görülen deri kanseridir. Epitelyumun bazal tabakası veya kıl foliküllerinin kök kılıflarından ortaya çıkar. Oluşum, direkt olarak güneş ışınlarının zarar verici etkisinden kaynaklanır. Bazal hücreli karsinom en sık pilosebase foliküllerin yoğun olduğu yerlerde oluşur ve çoğunlukla baş ve boyunda görülür. Bazen pigmentli bir görünümle malign melanomadan güçlükle ayrılabilir. Özellikle kuzey Avrupa soyundan gelen kişilerde görülür ve neredeyse hiç metastaz yapmaz^{11,31-33}.

Bazal hücreli karsinomun histopatolojisine bakacak olursak karakteristik hücre; büyük, oval veya uzun çekirdekli ve göreceli küçük sitoplazmaya sahiptir. Bu hücreler epiderminin bazal hücrelerine benzeyebilirler, fakat neoplastik formlarda hücreler arası köprüler eksiktir. Bağ dokusu tümör kitlesinin etrafında stroma çoğalması ile bir yığın oluşturur. Stroma sıklıkla musinözdür. Tümör adasının stromadan ayrılması tanısız görünüme yardımcı olur^{11,31-33}.

Birkaç klinik tipi vardır. Nodüler veya nodüloülseratif tip en sık karşılaşılan şeklidir. Bu tip klasik olarak ayrı, deriden kabarık, pembemsi, plak şeklindedir ve üzerinde kapiller ağ bulunur. Tümörün boyutu büyüdükçe santral bölgesinde ülserasyon gelişir ve tipik bir görünüm alır (Rodent ülseri). Bazal hücreli karsinomun bu tipi kolayca tanınabilir ve en iyi prognoza sahiptir. Bu lezyonun bir varyantı kistik BHK'dur. Bu da plak şeklinde, iyi sınırlanmıştır ancak daha kistik görünümündedir. Yüzeysel BHK kabuklu, düzensiz sınırlı, skarlı veya atrofik olarak görülürler. Baş-boyunda göreceli olarak nadirdirler ve daha sık olarak gövdede ve ekstremitelerde görülürler^{11,31-33}.

BHK' un en tehlikeli formu morphea tipi sklerozan veya fibrotik BHK'dur. Bu tümör lokal skar dokusuna veya minimal ülserasyona benzeyebildiğinden uzun süre tanı konamayabilir. Makuler, beyazımtrak veya sarımtrak plaklardan oluşur. Lezyonun sınırlarını tayin etmek kolay olmadığından tam eksizyonu zordur.

Bazal hücreli karsinoma tedavisindeki en iyi yöntem 0,5 – 1,5 cm çevreden yapılan basit eksizyondur. Gerekirse greft veya fleple defekt kapatılır. İkinci tedavi seçeneği radyoterapidir ancak kistik BHK radyoterapiye oldukça dirençlidir^{31,33}.

2.2.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli diğer adı ile epidermoid karsinomun başlangıcı deri veya mukoza epitelidir. Deri kanserleri arasında ikinci sıklıkta ve özellikle erkeklerde daha fazla görülür. Deri malignansilerinin %20'sini oluşturur. Epidermisteki keratonisitlerden kaynaklanır. İlk olarak 1755 yılında Pott tarafından, baca temizleyicilerinde, kronik baca isine maruz kalma sonucu ortaya çıkan deri malignansisi olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda bu tanımlama ile deri kanseri oluşumundaki çevresel nedenler ilk olarak ortaya konmuştur^{2,9}. Bu tip deri kanseri en çok baş ve boyun, el sırtı gibi güneş ışınlarına maruz kalan yerlerde görülür. Baş ve boyunda güneş ışınlarına bağlı oluşan kanserlerin yaklaşık %60'ını oluşturur. Bunun yanında iklim koşulları, ırklar, mesleki koşullar gibi etmenlere bağlı olarak anatomik lokalizasyonlarda değişkenlik de gösterir^{2,31-33}.

Epidemiyolojisine bakıldığında geçtiğimiz 50 yıl içinde değişiklikler gözlenmiştir. Kanserinin görülmesinde mesleki durumların öneminde azalma ve buna karşılık güneş

ışınlarına bağlı oluşma oranında artış belirlenmiştir ^{2,9}. Bugün, bu tür kanserlerin oluşmasındaki en büyük rolün güneş ışınlarında olduğu kabul edilmektedir. Ultraviyole A gibi daha uzun dalgalı ultraviyole ışınlarının da deneysel olarak kanser yapıcı etkiye sahip oldukları bilinmektedir. Uzun süre için meslekleri gereği fazla güneş ışığına maruz kalan çiftçi, denizci, inşaat işçisi, arkeolog gibi mesleklerde çalışanlarda bu tip kanser gelişmesi her zaman olasıdır ^{2,11,32-34}.

Bunlara ek olarak, organ nakillerinde bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavilerdeki ilerlemeler, kanserin gelişiminde giderek yükselen oranlarda rol oynamaya başlamıştır. Renal nakil yapılan hastalarda skuamöz hücreli karsinomun 18 ile 36 defa daha fazla görülebildiği belirlenmiştir ^{2,9}. Solar radyasyona ek olarak kimyasallar, kronik ülserler, sitotoksik ilaçlar, hidradenitis süpurativa, diskoid lupus da gelişiminde önemli paya sahiptir. Ağız yolu ile alınan arsenik, tütün ve diğer buna benzer maddelerin alınması ise oral skuamöz hücreli karsinomun oluşumu için kolaylaştırıcı etmenlerdir ^{2,7,9,34}.

Bazı kalıtsal hastalıklar da skuamöz hücreli karsinom oluşumuna neden olmaktadır. Kseroderma pigmentozum, okulakutanöz albinizm bu tür herediter hastalıklara örnektir ^{2,11}. Kseroderma pigmentozumlu çocuklarda erken yaş gruplarında ciddi skuamöz hücreli karsinom görülebilmektedir. Bu gibi hastalarda eksizyon sonrası rekonstrüksiyonlarda, özellikle flep cerrahisinde derinin normal esnekliğini kaybetmesinden dolayı zorluklarla karşılaşılabilir ^{9,35}.

2.2.2.1. Sıklık ve Dağılım

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom asıl olarak beyaz popülasyonun hastalığıdır. Beyaz olmayan popülasyonda görülme insidansı az olsada etyoloji, prognoz ve anatomik yerleşimlerdeki değişikliklerle beraber yine bu grup insanlarda da deri kanserleri arasında sık görülür. Afrika ırkı ve Amerikalı Afrikalılarda kutanöz malignansinin fizyopatolojisini etkileyen etmenlerin başında travma, albinizm, yanık skarları, iyonize radyasyon, kronik enflamasyon ve kronik diskoid lupus eritematozus gelmektedir ^{9,35,36}. Güneşi az gören kuzey ülkelerinden ekvatora yaklaştıkça popülasyondaki görülme sıklığı artar ve ekvatora yaklaşıırken, her 8–10 derece enleme beraber katlanarak yükselme gösterir ^{9,35}.

Özellikle Avustralya'da açık tenli popülasyonda, güneş ışınlarına fazla maruz kalmaktan dolayı dünyadaki en yüksek skuamöz hücreli karsinom görülme oranı izlenmektedir⁹. Avustralya'daki görülme sıklığı dünyanın diğer yerlerinde olduğu gibi artış göstermektedir. Sadece 1985 ile 1990 yılları arasındaki artış %51 olmuştur. Bu yıllar arasında erkeklerdeki artış %62, kadınlardaki artış ise %34 olarak kaydedilmiştir. Miller ve Weinstock Amerika Birleşik Devletleri'nde 1977 ve 1978 yıllarında yapılan geniş popülasyon tabanlı taramanın ardından 1994 yılındaki insidansın hızını belirleme çalışmalarında, artışın %80 - %150 arası olduğunu tahmin etmişlerdir. İskandinav ülkelerinde 1985 yılında bir çalışmada her 100 bin erkeğin 5,6 ile 10,2'sinde; her 100 bin kadının 2,5 ile 4,6'ında skuamöz hücreli karsinoma rastlanıldığı belirtilmiştir⁸. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yeni 100-150 bin arası olgu kaydedilmektedir^{8,9,34,35}. Ülkemizde skuamöz hücreli karsinom malign deri kanserlerinin yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktadır¹¹.

2.2.2.2. Histopatoloji

Skuamöz hücreli karsinom herhangi bir epitelyumdan gelişebilir ve derideki davranışı gerçekte solunum yolları veya diğer yerlerdeki davranışı ile benzerlik gösterir. Patolojik gelişimi bir çok etmene bağlıdır. Deri iyi bir şekilde gözlemlenebildiğinden, kanser öncesi lezyonlar kolay bir şekilde kansere dönüşmeden fark edilip, takip edilebilirler.

Patolojik oluşumunda skuamöz hücreli karsinom hem iç hem de dış nedenlerden etkilenmiş olabilir. Net bilinen, ultraviyole ışınlarının DNA'da nokta mutasyona yol açan primidin dimerlerinin formasyonunu azalttığıdır. Skuamöz hücreli karsinomlu olguların %90'ında p53 tümör supresör geninde mutasyon vardır ve bu mutasyon sonucunda ultraviyole ışınları tümör aktive eden bir etki göstermektedir^{34,35}.

Potansiyel kanser öncesi durumlar aktinik keratozis, Bowen hastalığı ve lökoplakiyi içerir. İnvazif skuamöz hücreli karsinom atipik keratonisitlerin dermal bazal membrana ulaştığı ve dermisi invaze ettiği zaman başlar. Bu ayrım daha çok malign keratositlerin yapısal değişikliği ile ortaya konabilir. Atipik hücreler mikroskop altında büyüklük, yapı özellikleri ve mitoz bakımından birbirlerine benzememeleri ve farklı davranışları ile tanınırlar. Hücrelerdeki çeşitlilik kese şeklinde nükleusa sahip büyük

poligonal, iyi diferansiye yapıdan, bazofilik sitoplazması ile köken aldığı hücreye hiç benzemeyen atipik hücresel yapıya kadar değişebilir. Bazı kanserler dikensi çıkıntıları olan dev hücrelerle karakterize olabilir. Hücre çekirdekleri hiperplazik ve hiperkromatiktir. Olgunlaşan hücreler epidermal kökenli olduklarından keratinleşme belirtileri gösterirler. Tek tek keratinleştikleri gibi gruplar halinde de keratinleştikleri görülebilir².

Birçok tümör tek bir tip ve orta derece mitotik aktivite gösteren hücrelere sahiptir. Bu atipik hücreler dermisteki inflamatuvar reaksiyonu aktive ederler. Kapiller patern farklılaşır ve vasküler sayıda artış olur. Anaplazideki artış hiperkromatik çekirdek, eozinofilideki azalma ve sitoplazmadaki tonofibril formasyonla ve hücreler arası yapışmada azalma ile ilişkilidir. Bu hücrelerin etrafı iğsi çıkıntılarla kaplanır, mitotik figürler sıklaşır ve anormal mitozlar oluşabilir^{8,11}.

2.2.2.3. Histolojik alt tipler

Skuamöz hücreli karsinomun en çok görülen subtipleri Bowen hastalığı, invazif skuamöz hücreli karsinom, adenoid (akantolitik), adenoskuamöz, verrüköz, iğ hücreli skuamöz hücreli karsinom ve keratoakantomadır^{9,35}.

İnvazif skuamöz hücreli karsinom en sık görülen tiptir. Bu tip histolojik olarak dermis ve derin yapılara invaze atipik görünüşlü keratonisit topluluğundan oluşur. Adenoid tümörler histolojik olarak yalancı glandular görünüme sahiptirler. Güneş gören yerleşimlerde ülser nodüller şeklinde olabilirler. Metastaz oranları %3-%19 arasında değişir. Adenoskuamöz tip histolojik olarak, Goldman'nın tariflediği gibi, yüzeyde skuamöz derinde ise glanduler görünümündedir. Çok nadirdir. Verrüköz tip çok yavaş ilerler ve metastaz yapmaz. Karakteristik lokalizasyonu oral kavite, ayak ve genitalerdir^{9,35}.

Keratoakantomanın karakteristik bir görünümü ve büyüme paterni vardır. Bu lezyonlar tipik olarak hızlı ve merkezde keratin bir tıkaç, yumuşak bir nodül şeklinde büyürler. İğ hücreli skuamöz hücreli karsinomda klinik olarak ülseratif nodüller görülebilir. Histolojik yapısında, iğsi yapılarıyla az diferansiye atipik hücre topluluğu karakteristiktir. Kötü huyludur ve metastaz oranı % 25'lere kadar çıkar. Lokal yayılım hızlıdır ve sinir etrafına yayılıma yatkındır^{9,35}.

2.2.2.4. Klinik

Derinin skuamöz hücreli karsinomu, klinik olarak çok özellikli bir görünüme sahip olamamasına rağmen, lezyonlarının çoğu üzeri kurutlu, ülser olabilen, pembe nodül veya plak tarzındadır. Premalign lezyon üzerinden gelişen tümörler erken dönemde ülserleşmeye eğilimlidirler. Bunlarda lezyonlar neoplastikten çok enflamatuvar görünümündedirler. Kendine özel bir görünüme sahip olmadığından özellikle güneş gören yerleşimlerinde tanıda şüphelenilmelidir. Ayrıca güneş görmeyen yerlerde de oluşabileceği unutulmamalıdır^{8,32,34}.

Lezyon 0,5–1,5 cm çapına ulaştığı zaman genelde klinik olarak farkedilirler. Ama ne yazıkki lezyonların hepsi bu aşamada karşımıza gelmez, bazıları tanı konduğu anda aşırı ilerleme göstermiş, etraf dokulara yayılmıştır. İnvazif karsinomada klinik aktinik keratozisle karışabilir. Ayırıcı tanı biyopsi ile konur, sitolojik atipi invazif karsinomada izlenir. Lezyonun anatomik lokalizasyonuna bağlı olarak klinik görünüm değişebilir. Örneğin genital bölgedeki lezyonlar maserasyon ve bakteriyel enfeksiyon ile beraberdir².

2.2.2.5. Prognoz

Hücreler arası benzerlik derecesi, yerleşim, tümör boyutu, derinliği, sinir çevresine yayılım, hızlı büyüme ve tekrar oluşum skuamöz hücreli karsinomun prognostik etmenleridir^{9,11}.

Dış kulak ve dudaklar bu tümörler için riskli yerleşimlerdir. Dudaktaki oluşumların metastaz olasılığı yüksektir ve %10–%14 arası metastaz oranı vardır. Yine saçlı deri ve burundaki tümörlerin metastaz olasılıkları dudaktakiler gibi yüksektir ve %11'leri bulmaktadır. Penis derisinin skuamöz hücreli karsinomu, %40 gibi yüksek lokal tekrar oluşum yüzdesine sahiptir. Tırnak yatağı yerleşimli karsinomalarda yüksek lokal tekrar oluşum görülebilmekle beraber, düşük metastaz oranı dikkati çekmektedir^{66,69}. Tümörün boyutu diğer bir önemli prognostik göstergedir. TNM (tümör–nod–metastaz) sınıflandırmasına göre, T3 ve T4 düzeyindeki tümörlerin metastaz oranları %13'ü geçmektedir. Tümör boyutu 2 cm'den fazla olan karsinomalarda, 2

cm'den daha az olanlara kıyasla lokal tekrar oluşum oranı 2 kat, metastaz oranı da 3 kat daha fazladır^{2,11,35}.

Tümöral lezyonlarda artmış derinlik yüksek metastaz oranı ile beraberdir. Bazı klinisyenlere göre derinlik metastaz riskini belirleyen en önemli göstergedir^{2,9,31,32,35}. Breuninger ve ark.⁹ derinliği 2mm'den az olan karsinomların metastaz yapmadığını, derinliği 6mm'den fazla olanlarda metastaz oranının % 15 olduğunu bulmuştur. Motley ve ark.⁷ Tümöral lezyon derinliğinin 4 mm'den fazla olan karsinomalarda yüksek rekürrens ve metastaz riski olduğunu bildirmiştir.

Sinir çevresine invazyon, nörotropizm olarak da bilinir, özellikle yaşlı hastalarda, baş ve boyun lokalizasyonlu karsinomlarda görülmektedir. Sinir çevresine invazyon skuamöz hücreli karsinomalar içinde %2.4 - %14 arası oluşabilir. Hem rekürrens hem de metastaz açısından kötü bir prognoz işaretidir ve eksizyon sonrası radyoterapinin alınması gerektiğinin göstergesidir. Fokal sinir çevresine invazyonlu çoğu hasta asemptomatiktir. Bunun yanında nörolojik bulgular aşırı hastalıklarda görülebilir^{2,9,31,32,35}.

Skuamöz hücreli karsinoma yüksek metastaz yüzdesi ile seyreder. Metastaz tek başına tedavide dikkat edilmesi gereken bir göstergedir. Metastaz riski veya varlığı cerrahi tedavi ve sonrasında verilebilecek radyasyon tedavisinin şeklini belirler. Enflamatuar ve dejeneratif değişikliklere ikincil gelişen, tekrar oluşumun görüldüğü karsinomalarda metastaz oranı %40'lara çıkabilmektedir. Bağışıklık sistemi baskılayan tedaviler veya sonradan kazanılan hastalıklardan sonra gelişen karsinomalarda yine metastaz oranı çok yüksektir. Metastaz birincil olarak bölgesel lenfatiklere olma eğilimindedir. Hastayla ilk karşılaşıldığında lokal lenf nodlarının muayenesi çok önemlidir. Alın, göz kapakları, yanak ve kulaklardaki lezyonların metastazları daha çok parotid lenf nodlarına olmaktadır, bunun yanında ağız çevresi tümörler submental, submandibuler ve yukarı servikal nodlara metastaz yaparlar^{2,9,31,32,35}.

2.2.2.6 Tedavi

Derinin skuamöz hücreli karsinomunda lokal tedavinin başarısı önemli derecede metastaz ve tekrar oluşumun yüksek veya düşük riskte olmasına bağlıdır. Bir dizi tedavi seçeneği olmakla beraber bunların kombine olarak kullanılması da olasıdır. İlk olarak

plastik cerrahi, onkolojik cerrahi, dermatoloji ve radyasyon tedavisini içerecek bir tedavi disiplini benimsemek gerekmektedir^{7,9,35}.

Sınırları belirgin, boyutları küçük, metastaz çok az olan lezyonlarda kriyoterapi ve küretaj özellikle dermatologlar tarafından yapılmaktadır. Bu tedavi yöntemlerinin bu tür hastalarda başarı oranları yüksektir.

Hastanın medikal durumu bir ameliyatı kaldıramayacak şekilde ise tek başına lokal radyasyon tedavisi küçük (T1) tümörlerde verilebilir. Küçük lezyonlarda tedavi oranı yüksektir. Büyüdükçe tedavi şansı azalır. Ayrıca radyasyon tedavisi, eksizyon sonrası destekleyici tedavi olarak ve metastazın kontrolü açısından uygulanabilir. Radyasyon tedavisi genellikle operasyon sonrası ilk 8 hafta içinde verilir ve bu metod yüksek etki düzeyine sahiptir^{9,35}.

Cerrahi eksizyon plastik cerrahların çoğu tarafından kabul edilen ve uygulanan bir yöntemdir. Motley ve ark. Derinin skuamöz hücreli karsinomunda cerrahi eksizyonun asıl tedavi seçeneği olduğunu belirtmiştir. İdeal olan eksizyon mutlaka tümör sınırlarını tamamen içine almalı, normal dokuya da taşmalıdır. Eksizyon cilt altı yağ dokusunu da içermelidir. Yüzde ve boyunda olduğu gibi, göğüs ön duvarı ve ekstremitelerdeki küçük lezyonların bu cerrahi uygulama ile eksizyonları sıklıkla tedavideki kesin başarıyı getirmektedir⁹.

Modern cerrahi teknikler cerrahi sonuçları ideal kılmıştır. Tecrübeli ellerin gerçekleştirdiği operasyonlar sonrası tümörün tekrarlama oranı azalmakta, metastaz görülme sıklığı düşmektedir. Cerrahi sınırın lezyona olan uzaklığı sıklıkla tartışılan bir konu olmuştur. Broadland ve Zitelli⁹, düşük riskli lezyonlarda yeterli eksizyon sınırının lezyonun 4 mm etrafından, yüksek riskli olanlarda 6 mm etrafından olması gerektiğini bildirmişlerdir. Operasyon sırasında frozen çalışılması cerrahi sınırların belirlenmesinde, eksizyon alanının onarılmasından önce faydalı olabilmektedir^{7,9,11,35}.

2.2.3 Malign Melanom

Malign melanom, dünya genelinde görülme sıklığı giderek artan, derinin en kötü huylu kanseridir. Deri dışında, mukozalar, göz ve santral sinir sistemi gibi diğer melanosit içeren alanlarda da görülebilmektedir. Malign melanom, dermoepidermal bileşkedeki melanositlerden, atipik veya konjenital nevüsleri oluşturan

nevomelanositlerden köken almaktadır³¹⁻³³. Diğer deri kanserlerine göre daha nadir görülür. Tüm deri malignensilerin %4'ünü oluşturmakla beraber, deri kanserlerine bağlı ölümlerin %79'undan sorumludur. Amerika'da, 2006 yılında 62.190 kişiye kutanöz melanoma tanısı konulduğu ve 7000'den fazla kişinin bu hastalıktan öldüğü tahmin edilmektedir^{1,28,37,38}. Kutanöz melanom tanısı, 1950'den 2000 yılına kadar yaklaşık %600 artmıştır. Avrupa birliği ülkelerinde, her yıl 17000 yeni melanoma olgusu tanısı konulmakta ve 5000 kişi bu hastalıktan ölmektedir. Batı Avrupada yılda yaklaşık 80/1.000.000 kişi bu kanserden etkilenmektedir².

Diğer deri kanserlerinde olduğu gibi, güneş ışınları DNA hasarı oluşturarak melanom oluşumunda rol oynar. Açık deri rengine sahip kişilerin aşırı güneş ışınına maruz kalmaları melanomun gelişimi açısından risk oluşturmaktadır. Aralıklı ve yoğun olarak UV ışınlarına maruz kalmak ve güneş yanıkları önemli bir risk faktörüdür. Ozon tabakasının hasarlanması, güneş ışınlarının yoğun olarak yeryüzüne ulaşmasına neden olmaktadır. Tüm dünyada melanom insidansının artmasında bu hasarlanmanın, kolaylaştırıcı bir etmen olduğu düşünülmektedir^{1,2,11}.

Melanom, genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan bir kanserdir. Tüm malign melanomlu hastaların yaklaşık %10-15'ini ailesel melanomalı hastaların oluşturduğu tahmin edilmektedir. Birinci derece yakınlarında melanom öyküsü olan hastalarda bu kanserin gelişme riski 8-12 kat artmıştır. Bu hastalarda melanomun ortaya çıkışı daha erken yaşlarda olmaktadır. Ailesel olmayan olgularla karşılaştırıldığında, ailesel olgularda primer melanomların ve displastik nevüslerin sıklığı artmıştır. Ailesel olgularda yapılan genetik çalışmalarda 9p21 kromozomu üzerinde CDKN2A geni (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*) saptanmıştır. Melanom riskini arttıran diğer gen CDK4 genidir (12. kromozom üzerinde). Aile öyküsü bulunan melanomalı hastaların %10-30'unda bu CDKN2A geninde mutasyon bulunur. Bu gen tümör supresör gen gibi çalışıp hücre siklusünde, hücrelerin G1 fazına girmesini kontrol eder, hasarlanmış hücrelerin bu faza girmesine engel olur. Bu gendeki bir mutasyon hasarlı hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile sonuçlanır^{1,2}.

Puberte öncesinde melanom oldukça nadirdir. Melanoma insidansı 30'lu ve 40'lu yaşlarda artar. Yeni saptanan melanomaların yaklaşık %1-4'ü 20 yaş altı hastalarda ve %0,3-0,4'ü puberte öncesi çocuklarda görülür. Melanom gelişimi transplasental ve

konjenital nevüs üzerinden olabilir. Bildirilen tüm puberte öncesi olguların tahminen yarısı dev konjenital nevüsler üzerinden gelişmektedir ^{1,2}.

Beyaz kadınlarda bacakların alt kısımları (diz altı), erkeklerde göğüs ön duvarı melanomanın sık görülen yerleşim yerleridir. Esmer ırkta avuç içi, ayak tabanı, tırnak yatağı ve mukoz membran lokalizasyonu en sık olarak gözlenir^{1,2}.

2.2.3.1. Malign Melanom Tipleri

Clark 1969 yılında klinik ve patolojik özellikleri kombine ederek malign melanomayı, yüzeysel yayılan melanoma, nodüler melanoma ve lentigo malign melanom olmak üzere 3 alt tipe ayırmıştır. Akral lentiginöz veya palmoplantar malign melanomayı 4. asıl alt tip olarak 1975 yılında Reed ve ark. bu gruba eklemiştir ⁷¹. İn situ olanlar ise Lentigo maligna in situ, yüzeysel (veya lateral) yayılan melanoma in situ ve akral lentiginöz melanoma in situdur. İnvazif olanlarda yukardaki 4 subtipin yanında subungual, desmoplastik ve önceden var olan bir nevüs üzerinde gelişen melanom da literatürde geçmektedir ^{1,2,31,33}.

2.2.3.1.1. İn situ Melanomlar

Lentigo maligna in situ güneş gören deri sahalarında oluşan, uzun bir epidermal faz geçiren bir melanom cinsidir. Bu tümörün invazif şekli ise lentigo maligna melanomadır. Lezyonlar kahverengi tonlarda yavaş gelişen oluşumlardır. Büyüklükleri birkaç cm'den 10-15 cm'ye kadar olabilir. Sınırları belirsizdir ve üzerindeki renklerde değişik tonlarda olabilir. Histopatolojisi oldukça tipiktir. Epidermis zaman zaman bir atrofiyi andırırcaasına düzleşir ve dermoepidermal bölümde melanosit sayısı normale oranla çok artmıştır ^{1,2}.

Yüzeysel (veya Lateral) Yayılan Melanoma in situ, aynen yukarıda anlatılan lentigo maligna in situ gibi, kendisinin invazif formu olan yüzeysel (veya lateral) yayılan melanomanın, epidermis içine doğru gelişen bir fazıdır. Aralarındaki en önemli fark, lentigo maligna in situ güneş gören yerlerde ortaya çıkarken, yüzeysel (veya lateral) yayılan melanoma in situ'nun gövdenin kapalı bölgelerinde gelişmesidir. Bazen tam tersi de görülebilmektedir. Ağız mukozasında bile bu lezyona rastlanabilir. Buradaki

lezyonlar klinik olarak daha ufak çapta (örneğin 1-3 cm) olup, yine tam tersine keskin sınırlıdırlar².

Akral Lentiginöz Melanoma in situ, çoğunlukla avuç içi ve ayak tabanlarında oluşur. Ayrıca tırnak altı ve çevresinde sıkça tutulan lezyon yerleşim yerleridir. Lezyonların üzeri düzensiz, renkli, kenarları belirsizdir. Tırnak çevresinde yerleşenlerde, özellikle tırnak altı lezyonu olanlarda, tırnak ucuna doğru mavi veya kahverengi bir bant saptanır. Histopatolojik olarak erken evrelerde iyi huyludur, ilerlemiş olan tümörlerde hücreler iğ şeklindedir ve epiderminin yüzeyel katlarını işgal edebilir (Lentigo malignada daha alt katlarda^{1,2}).

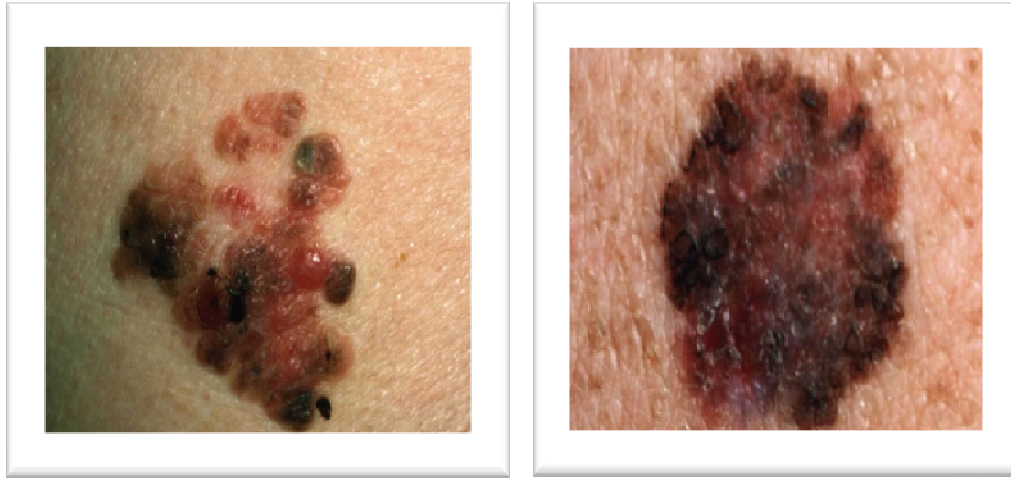
2.2.3.1.2. İnvazif Melanomlar

Lentigo maligna melanoma lentigo maligna in situ'dan gelişir. Lezyonlarında bariz noduler görünüm vardır. Bu nodüller bazen ileri derecede büyüyerek ekzofitik bir karakter gösterirler. Sayı olarak bir veya birkaç adet olabilirler. Ancak yavaş büyümeleri ve metastaz yapmaları, bu metastazların en çok yakın lenf bezlerine olmasından dolayı sağ kalım oranları % 90-94 gibi oldukça yüksektir².

Yüzeyel (veya lateral) yayılan melanoma (Şekil 1), başlangıcını aldığı yüzeyel (veya lateral) yayılan melanoma in situ'ya klinik benzerlik gösterir. Dolayısı ile aynı yerleşim yerlerinde tipik görünüme ek olarak üzerinde daha infiltrate lezyon, nodül ve plaklar şeklinde izlenirler. Burada yer yer siyah-kahverengi bölgeler (pigment artımının fazla olduğu yerler), eritemli bölgeler (enflamasyona uyan yerler) ve renksiz bölgeler (tümörün gerileme gösterdiği yerler) vardır. Açık deri rengine sahip hastalarda en sık rastlanan melanom türüdür. Tüm melanomların yaklaşık %70'ini oluşturur. Sıklıkla kadınlarda bacaklarda, erkeklerde ise sırtta yerleşir. Ancak herhangi bir yerde de ortaya çıkabilir. Lezyon koyu pigmente bir makül veya plak şeklindedir. Lezyonda koyu kahverengi, siyah, mavi-gri, pembe, gri beyaz renkler göze çarpar. Lezyon kenarları düzensiz, çentiklidir. Lezyonun beş ana özelliği vardır: Asimetri, düzensiz kenar, alacalı renk, büyük çap ve kabarıklık^{1,2}.

Akral Lentiginöz Melanoma bütün malign melanomaların % 8'ini oluşturur, kısa bir zamanda ülsere olur ve metastaz yapar. En sık görüldüğü yerler avuç içi, ayak tabanı, el ve ayak parmakları, tırnak altlarıdır.

Nodüler Melanoma (Şekil 2), açık deri rengine sahip hastalarda ikinci sıklıkta görülen melanom türüdür. Tüm melanomların yaklaşık %15-30'unu oluşturur. En kötü prognoza sahiptir ve vertikal büyüme gösterir. Radyal büyüme fazı yoktur. Geç lezyonlarda lateral büyüme de görülebilir. Altı ay içinde süratli bir büyüme gösterebilir. Kısa bir zamanda böğürtlene benzer bir lezyon oluşur ve kısa sürede kabuklanma ve ülserleşme görülür. Çoğunlukla koyu renkli olmakla beraber bazen açık renkli olabilir. Bu açık renkli olanlara "amelanotik malign melanoma" denir. Bazen mukoza içine de yerleşebilir. Metastaz olarak ilk belirtisi özellikle eksizyon yerinde yeni pigmentli lezyonların oluşmasıdır. Yayılma çoğunlukla lenfatik yolla olur. En çok metastaz yaptığı yer deridir ve yüzlerce lezyon gözlenir. Polipoid tarzda da olabilir^{1,2}.



Şekil 1: Yüzeyel yayılan melanom.



Şekil 2 : Nodüler melanoma

Subungual melanoma, Akral lentiginöz melanomanın bir varyantı olarak kabul edilir. El ve ayak başparmaklarında tutulum sıktır. Benign melanositik lezyonlar, subungual hemoraji, pyojenik granuloma, persisten paronişi, fungal enfeksiyon, subungual siğiller ile karıştırıldığından geç tanı konur. Tırnak yatağındaki herhangi bir pigmentasyon çok dikkatle incelenmelidir. Tırnağın uzunluğu boyunca tutulum varsa ve bu tutulum tırnak kıvrımını da içeriyorsa, buna ‘Hutchinson işareti’ denir ^{1,2}.

Mukozal melanoma nadir görülür. Lezyonlar mukozalarda yaygın, düzensiz maküler pigmentasyon şeklinde gözlenir. Kanama ile kendine belli edebilir. Oral, nazal, genital mukoza ve perianal bölgeye yerleşir.

Birincil kaynağı belli olmayan ikincil melanomlar kutanöz melanomların %5’ini teşkil eder. Sıklıkla izole, pigmentasyonu olmayan, subkutanöz veya dermal nodül tarzında, birincil tümörün kaynağının görülmediği lezyonlar şeklinde olurlar ⁷¹. Birincil tümörün okuler veya mukozal kaynaklı olabileceği düşünülmelidir. Diğer bir olasıda primer lezyonun kendinden regresyona uğradığıdır. Deride regresyona gitmiş birincil melanom ikincil melanoma uzak bir lokalizasyonda pigmentasyonu gitmiş bir alan olarak karşımıza çıkabilir².

2.2.3.2. Histopatoloji

Primer kutanöz melanomanın tanısı için önemli patolojik özellik, sitolojik olarak malign melanositlerin dermisteki istilasının olmasıdır. Dermo-epidermal kavşakta çoğalmayla beraber dermisin derinlerinde atipik hücre varlığı malign melanoma yönünde tanı koydurur. Maligniteyi düşündüren sitolojik karakter, hücre çekirdeğinin sitoplazmaya olan yüksek oranıdır. Anormal mitotik aktivite, çevre hücrelerden çekirdeğin çap olarak değişik olması ve yoğun hücre çekirdeği malign hücrelerde izlenir⁷¹. Histopatolojik olarak melanom hücreleri uzamış ileri derecede fibrotik bir stroma içine gömülmüşlerdir. Epidermisin yukarı bölümlerinde tek veya hücre grupları halinde melanositlerin varlığı görülür. Epidermis içi veya bazal kat melanositlerinin lateral yayılmalarından dolayı keskin bir sınır belirlenemez. Bu lateral yayılma en çok lentigo maligna melanoma, yüzeysel (veya lateral) yayılan melanoma ve akral lentiginöz melanomalarda olup, noduler melanomalarda yoktur¹.

Atipik melanositlerin teşkil ettiği tümör adalarının baskısı ile epidermisin incilmesi, lezyonun çevresindeki rete çıkıntılarının içeri doğru dönüşler göstermesi, epidermis içindeki atipik melanositlerin altta dermiste bulunan tümör kitlesinden çevreye doğru yayılma yapmaması metastatik melanomların histopatolojik özellikleridir^{1,2}.

Yüzeysel yayılım gösteren melanomada, dermisi istila etmiş malign melanom hücrelerinin yanında komşu epidermiste in situ malign değişiklik vardır. Bu değişiklik, epidermisin bazal tabaka üzerinde tek tek veya kümeleşmiş atipik melanositlerin varlığını içerir. Histopatolojik görünümü memenin Paget hastalığına çok benzediğinden, pagetoid melanoma terimi de kullanılır².

Noduler melanomada, invazif nodülün her iki tarafında da morfolojik olarak komşu epidermiste bir anormallik izlenmez. Histopatolojik özelliği, dermisteki invazif melanoma hücrelerin hemen üstündeki epidermistle direk ilişkide olmalarıdır. Tanımlanabilir komşuluğunda in situ lezyon veya horizontal büyüme fazı yoktur. Diğer bir deyişle, dermis içi veya bazal kat melanositlerinin lateral yayılımları yoktur. Bu lezyonlar sıklıkla çok hızlı büyürler. Yanlış olarak, genellikle her görülür nodüle sahip primer melanomaya nodüler melanoma tanısı koyma eğilimi vardır.

Lentigo malign melanoma uzun bir preinvazif veya horizontal büyüme fazına sahiptir. Bu faz sırasında, bazal keratonisitlerle atipik melanositler lentiginöz yer değişimi içindedirler ve kendini dermal kollojenin aktinik hasarı ile gösterir. Bu fazda lezyon lentigo maligna ismini alır. Sıklıkla kıl folikülü epitelyumunda aşırı atipik melanosit kolonizasyonu vardır. Değişebilir bir dönemden sonra, erken fazda lenfosit infiltrasyonu ile giden, atipik melanositlerin dermal invazyonu görülür. Bariz dermal invazyonun saptandığı bu dönemde lezyon lentigo malign melanom ismini alır².

Akral lentiginöz melanomada önemli patolojik özellik, invazif odak etrafındaki epidermisteki lentiginöz değişikliktir. Epidermis atrofik değildir. Sıklıkla lentiginöz alan kolaylıkla saptanırken, invazif odak küçüktür ve zor bulunur. Birçok patolojik kesitler alınmalıdır. Diğer bir önemli özelliği etraf epidermise sıçramış, kendini buralarda lentiginöz değişiklikle gösteren lezyonların varlığıdır. Tanıda bu özelliğinden yararlanmak için lezyonun tümünün eksize edilmesi gerekmektedir.

Birçok patolojik özellik prognoz hakkında bilgi verebilir. Alexander Breslow tarafından tümör kalınlığı çok değerli bir prognostik rehber olarak gösterilmiştir. Tümörün kalınlığı boyunca alınan kesitler incelenir ve okuler mikrometre ile epidermal granuler tabaka ile derinde invazyon alanının en uç noktası arası mesafe ölçülür. Milimetre cinsinden hesaplanan Breslow tümör kalınlığı tüm primer melanoma patoloji raporlarında verilmelidir. Breslow'un 4 dereceli sınıflamasında: evre I'de tümör kalınlığı 0–0,75 mm arasında; evre II'de tümör kalınlığı 0,76–1,5 mm arasında; evre III'de tümör kalınlığı 1,51–4,0 mm arasında; evre IV'te ise 4,0 mm ve üzerindedir^{1,2}.

Clark evrelendirmesi (Tablo 2), mikroskobik değişiklikler ve invazyon derinliği esasına dayalı bir sistemdir. Dermise olan invazyon evrelenmiştir. Evre I klinik olarak benign bir lezyondur. Buna melanoma in situ veya melanositik hiperplazi de denir. Evre II'de mortalite oranı %8,2'lerdeyken, evre V'de %52'lere çıkmaktadır. Breslow'un sınıflaması prognostik özellik anlamı ile Clark sınıflamasından daha değerlidir².

Tablo 2 : Clark evrelendirmesi²

- Evre I: Tümör hücreleri bazal membran üzerinde, epidermiste.
- Evre II: Tümör hücreleri membranı geçmiş, papiller dermise uzanmış.
- Evre III: Tümör hücreleri retiküler dermise kadar papiller dermisi doldurmuş.
- Evre IV: Tümör hücreleri retiküler dermiste.
- Evre V: Tümör hücreleri retiküler dermisi geçmiş, subkutan yağ dokusuna ilerlemiş.

2.2.3.3. Tanı

Melanomun erken tanısı prognozu iyi yönde etkilemesi bakımından çok önemlidir. Melanoma kuşkusu halinde anamneze dayalı klinik değerlendirme ve fizik muayene dikkat edilmesi gereken hususlardır.

Tanıda ayrıca öncü lezyonun ne hızla seyrettiği ve tanının konulmasına kadar geçen zamanın ne olduğunun bilinmesinde yarar vardır. Lezyon büyüklüğünün artması, kaşıntı, duyarlılık, ülserasyon, kanama ve renk değişiklikleri tanıda yararlı olabilir. Genellikle, erken evredeki kaşıntı, duyarlılık melanomlar için geçerlidir. Kaşınma hariç diğer belirtiler ilerlemiş hastalık için uyarıcı niteliktedir. Geçmişte mevcut bir melanom anemnezi melanom gelişim riskini 9 kez artırır. Ailede melanom öyküsü gelişim riskini 8 kez arttıran bir etmendir^{1,2,33}.

Tanının kesinleştirilmesi, tümörün çıkartılmasından sonra histopatolojik incelenmesiyle gerçekleşmektedir. Tüm şüpheli lezyonlarda bu değerlendirme yapılmalıdır. Tercih edilen yöntem total eksizyonel biyopsidir³⁹. Bazı özel durumlarda immunolojik yaklaşım (S-100 proteini, HMB-45, NK1-3) tanıya yardımcı olur⁴⁰. Tanının kesinleştirilmesi esasında bazı detaylar mutlaka araştırılmalıdır. Bunlar: melanom tipi, Clark invazyonu, Breslow kalınlığı, regresyon belirtileri, ülserasyon varlığıdır.

Fizik muayenede lezyon lokalizasyonu, lezyon yeri, lezyon çapı mutlaka kaydedilmelidir. Nevusun boyutunda, renginde (özellikle kırmızı, beyaz veya mavi pigmentasyonun çevre dokuya yayılması), yüzey karakterinde, şekil veya kıvamında değişiklik olması ve çevresindeki deride inflamasyon bulgularının olması, nevusun malignleşme bulgularıdır. Pigmentasyonda azalma melanositlerin tahribi ile birlikte immünolojik yanıtı düşündürür. Bölgesel lenf nodülleri palpe edilmelidir. Displastik veya konjenital nevus öncü lezyonlardır ve ikinci bir primer melanom varlığı riskini arttırlar.

Eksizyonel biyopside dikkat edilmesi gereken bazı hususlar bulunmaktadır. Lokal anestezi lezyonun içine değil çevresine verilmelidir. Eksizyon materyali cilt altı yağ dokusunu ve lezyon çevresindeki 1–2 mm sağlam alanı mutlaka içermelidir. Total eksizyonel biyopsisinin avantajları vardır. Lezyon benign ise tüm işlem tamamlanmış olacaktır ve histopatolojik tanıda kuşkuya düşülecek olursa, patoloğun eksizyon biyopsisi ile tüm lezyonu inceleme şansı olacaktır³⁹.

Hastaya uygulanacak tedavi ile tümörün kalınlığı arasında ilişki olduğundan insizyonel biyopsiye karşı çıkılmaktadır. Tümörün total eksizyonel biyopsi için fazla büyük olması veya lokalizasyonun uygun olamaması gibi özel durumlar dışında insizyonel biyopsi teknik olarak önerilmez. Biyopsinin lezyonun en kabarık yerinden, eğer düz ise en koyu yerinden alınması uygundur. Tanı insizyonel biyopsi ile konulsa bile, prognozun belirlenmesi için yine total eksizyon gerekecektir^{1,2,5}.

2.2.3.4. Prognoz

Malign melanomda lezyonun vertikal ve lateral yayılımı, lenf bezlerinin durumu, lokalizasyonu, büyüme oranı, cinsiyet, klinik evreleme, yaş, ve ırk prognozu tayin eden etmenlerdir^{2,28,41}. Bütün bunların yanında bölgesel sentinel lenf nodlarının durumu en önemli prognostik etmendir. Sentinel lenf nodu metastazı insidansı düşünülenin aksine, yaşla beraber doğru orantılı artmaz. Metastaz sıklığı yaşla azalır^{2,5,11,14,42-44}.

Melanomda mortalite oranı yaşla beraber artar. Bu da yaşlı insanlarda daha kalın, ülser lezyonların daha fazla görülmesi ile alakalıdır. Yaş gibi, artmış Breslow kalınlığı, ülserasyon ve regresyon insidansı, erkek cinsiyet melanomada kötü prognozu

gösterir. Yanlız bunların hiçbiri lenf nodlarının durumu kadar prognozda belirleyici etmenler değildirler^{11,14,22,28,38,42,44}.

Sınıflandırma şemaları kanserler için çok değerlidir çünkü hastaların gelişimsel yüksek riskleri hakkında bilgi verir, tedavi planlamasını ve tedaviler arası kıyası mümkün kılar ve en önemlisi de prognozu hakkında hastaya ve hasta yakınlarına çok önemli bilgi sunar. Tüm hastalar için sağ kalım süresini önceden tahmin etmek için evreleme sistemlerinin, büyüyen birincil lezyonun ve metastazının anatomik, biyolojik ve histolojik özelliklerini hesaplar tarzda olması gerekmektedir. 1997 AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) melanoma evreleme sistemi (Tablo 3) bu ihtiyaca yönelik olarak ortaya çıkmıştır³⁴.

1997 AJCC melanoma evreleme sisteminin ana çatısını, Breslow'un primer tümör kalınlığı ve Clark invazyon seviyesinin oluşturduğu mikro evreleme oluşturmaktadır. Bu evreleme sisteminin özellikleri içinde primer tümörün 2 cm satellitleri T4b olarak sınıflandırılmış, lenf nodunun durumunu değerlendirmede en büyük çaplı lenf nodu dikkate alınmıştır. Ek olarak, primer tümörden 2 cm daha fazla cilt veya cilt altı dokuyu içeren, bölgesel lenf nodlarının dışına çıkmamış metastaz 'transit metastaz' olarak adlandırılmıştır ve T4 yerine N2'de sınıflandırılmıştır^{34,39}.

Melanoma araştırmalarındaki ilerlemeler ve son yıllarda artan teknik destekle melanoma tümörlerinin daha detaylı incelenmesi mümkün hale gelmiştir. Primer lezyonun ülserasyonunun değerli bir prognostik faktör olması ve yeni gelişen lenfatik haritalama ve sentinel nod biyopsisi 1997 melanoma evrelenmesini yetersiz kılmıştır. Daha detaylı bir prognostik gösterge olarak 2002 yılında yeni bir sistem geliştirilmiştir (Tablo 4). Bu sistem 5 önemli değişiklik içermektedir. Bunlar: 1- Clark'ın tümör invazyon evrelendirmesi yerini tümör kalınlığına bırakmıştır. Tümör kalınlığı sağ kalımı daha doğru göstermektedir; 2- ülserasyonun varlığı sisteme eklenmiştir ve T evrelendirmesinde alt grupları oluşturmuştur; 3- lenf nodunun boyutu değil de lenf nodu sayısı ön plana çıkmıştır; 4- lenf nodlarında mikrometastaz ve lenfatik haritalama ile hastaların klinik ve patolojik evrelemesi mümkün olmuştur; 5- metastazın anatomik yerleşimi ve yükselmiş serum LDH seviyesi evre IV temelini oluşturmuştur^{34,45}.

Primer melanomada ülserasyon varlığı ülser olmayan lezyonlara göre kötü prognostik özellik taşır. Birçok çalışma ülserasyon varlığı ile beraber tümör kalınlığının prognozda belirleyici faktörler olduklarını göstermiştir^{28,34,39}. Bir çalışmada 1mm'den

az kalınlıktaki malign melanoma vakalarında 5 yıllık sağkalım %100; 1,1–2 mm arasındakilerde %83; 4 mm'den kalın olanlarda %55 bulunmuştur⁵.

Lenf nodu metastazı diğer çok önemli göstergedir. Yeni sistemde nodal sınıflandırmada 6 alt grup kullanılmıştır. Eski sisteme göre evre III hastanın 10 yıllık sağ kalım oranı %12-%69 gibi geniş aralıkta yorumlanırken şimdi bu aralık daraltılmış ve daha spesifik hale getirilmiştir. Sentinel lenf nodu haritalaması ve biyopsisindeki gelişme ile daha anlamlı bilgiler elde edilebilmiştir. Klinik yönden lenf nodu palpe edilememiş ama mikrometastaz sonrası elektif lenf disseksiyonuna giden hastalarda prognoz klinik olarak, pozitif lenf noduna sahip olupta lenf disseksiyonuna giden hastalardan daha iyidir. Eğer sentinel lenf nodu negatif ise 3 yıllık sağ kalım oranı % 93 iken, pozitif olduğunda % 67 olmaktadır³⁴.

Tablo 3 : 1997 AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) evreleme sistemi³⁴.

Klasifikasyon	Kriterler
Primer tümör (pT)	
pT0	Primer tümör ile ilgili kanıt yok
Ptis	Melanoma in situ (atipik melanositik hiperplazi [Clark's level I] invaziv lezyon yok)
pT1	Papiller dermise yayılmış (level II) veya 0.75 mm veya daha az kalınlıkta
pT2	Papiller-retiküler dermise yayılmış (level III) veya 0.76 mm ile 1.5 mm kalınlıkta
pT3	Retiküler dermise yayılmış (level IV) veya 1.51 mm ile 4.0 mm kalınlıkta
pT3a	Tümör 1.51 ile 3.0 mm kalınlıkta
pT3b	Tümör 3.01 ile 4.0 mm kalınlıkta
pT4	Cilt altı dokuya yayılım (level V) veya 4.0 mm den kalın veya birincil lezyondan 2 cm satellit
pT4a	Tümör>4.0 mm ve/veya subkutan dokuyu istila etmiş
pT4b	Birincil tümörün 2 cm satellitleri
Nodal tutulum (N)	
N0	No bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Metastazın çapı 3 cm veya daha az
N2	Herhangi bir bölgesel lenf nodu ve/veya intransit metastaz Metastaz 3 cm den daha büyük
N2a	Metastaz 3 cm den büyük
N2b	<i>İn transit</i> metastaz
N2c	N2a ve N2b
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel nodlardan başka cilt veya cilt altı doku veya lenf nodunda metastaz var
M1b	Uzak organ metastazı

Metastaz sınıflamasına uzak veya sistemik metastatik melanomu olan hastalar dahil edilmiştir. Bu ileri evrede prognozu belirleyen 3 önemli etmen vardır. Bunlar, metastaz yeri, metastaz bölgelerinin sayısı ve serum LDH seviyesidir. Yapılan çalışmalarda deri, deri altı ve uzak lenf nodlarını içeren metastazı bulunan hastalarda sağ kalımın, akciğer veya diğer iç organlara metastazı olan kişilerden daha iyi olduğu gösterilmiştir³⁴.

Yeni evreme sistemi M sınıflandırmasını 3 alt kategoriye ayırmıştır. M1, uzak deri, deri altı veya lenf nodu metastazını; M2, akciğer metastazını; M3, tüm diğer iç organ veya uzak metastazları içermektedir. Artmış LDH seviyesi kötü prognozu gösterir.

Eski TNM sınıflandırması 3 genel kategoride incelenirdi. Lokalize melanoma (Evre I ve II), bölgesel hastalık (Evre III) ve uzak metastatik hastalık (Evre IV). Sentinel lenf nodu disseksiyonu ile yeni evreleme sistemi ile TNM sınıflaması (Tablo 5) klinik ve patolojik olarak 2 temel kategoride incelenmiştir. AJCC melanoma evreleme komitesi mümkünse, nodal sınıflamanın mutlaka yapılmasını önermektedir. Erken dönemde (I ve II) lokalize melanomada lenf nodu metastazı olmadan T sınıflaması temel alınır. Ülsere lezyona sahip hastalar, aynı zamanda T3 lezyonda IIc olarak kategorize edilirler ve lenf nodu metastazı olmadan, birçok metastatik lenf nodu bulunan hastalarla eşit prognoza sahiptirler³⁴.

Lokalize hastalık (Evre III) bölgesel lenf nodlarını içerir. Mikroskobik lenf nodu metastazının varlığı patolojik evrelemeye tabi tutulmuştur. Alt grup hastalarda, tek bir mikro metastatik lenf nodu varlığında prognoz, ülsere primer tümör ile beraber fazla lenf nodu metastazı durumuna göre çok daha iyidir. Son grup hastalar yeni sistemde evre IIIc'de incelenirler. Benzer olarak satellit veya transit metastazı olan hastalar da kötü prognoza sahiptirler ve yeni sistemde evre IIIb'de incelenirler. Evre IV her iki sistemde aynıdır ve uzak metastazı gösterir³⁴.

Tablo 4 : Revize edilmiş AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) evreleme sistemi ³⁴.

Klasifikasyon	Kriterler
Birincil tümör (pT)	
T1 ≤ 1.0 mm	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var veya evre IV veya V
T2 1.01-2.0 mm	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
T3 2.01-4.0 mm	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
T4 > 4.0 mm	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
Nodal tutulum (N)	
N1 1 lenf nodu	a: mikrometastaz b: makrometastaz
N2 2-3 lenf nodu	a: mikrometastaz b: makrometastaz c: metastatik lenf nodu olmadan, <i>in-transit</i> metastaz(lar) / satellit(ler)
N3 >4 lenf nodu	Metastatik lenf nodları veya <i>in-transit</i> metastaz(lar) / satellit(ler) ve metastatik lenf nodları
Uzak metastaz (M)	
M1 Uzak cilt, cilt altı veya lenf nodu metastazı	Normal LDH
M2 Akciğer metastazı	Normal LDH
M3 Tüm diğer iç organ veya herhangi uzak metastaz	Normal LDH Artmış LDH

Tablo 5 : Malign Melanomda klinik evreleme ³⁴.

EVRE	KLİNİK EVRELEME			PATOLOJİK EVRELEME			5 YILLIK SAĞKALIM ORANI
	T	N	M	T	N	M	
0	T in – situ	N0	M0	Tis	N0	M0	>%90
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0	
IB	T1b T2a	N0	M0	T1b T2a	N0	M0	
IIA	T2b T3a	N0	M0	T2b T3a	N0	M0	%70
IIB	T3b T4a	N0	M0	T3b T4a	N0	M0	
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0	
IIIA	Herhangi T	N1, N2, N3	M0	T1-4a T1-4a	N1a N2a	M0	%35
IIIB	Herhangi T	N1, N2, N3	M0	T1-4b	N1a	M0	
				T1-4b	N2a	M0	
				T1-4a	N1a	M0	
				T1-4a	N2a	M0	
IIIC	Herhangi T	N1, N2, N3	M0	T1-4a/b	N1b	M0	
				T1-4b Herhangi T	N2b N3	M0 M0	
IV	Herhangi T	Herhangi N	Herhangi M	Herhangi T	Herhangi N	M1	<%2

2.2.3.5. Tedavi

Malın melanoma için primer tedavi cerrahidir. Geniş cerrahi eksizyonun melanoma tedavisindeki önemi geniş bir şekilde kabul görmektedir. Handley, lezyonların 5 cm çevresini kapsayacak şekilde eksizyonunu önermiş ve 1970'li yıllara kadar bu yöntem tercih edilmiştir. Bu yıllarda Breslow ve Macht ince melanomlarda cerrahi rezeksiyon sınırıyla lezyon tekrarı ve metastaz sıklığı arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir^{39,46}. Yapılan benzer çalışmalarda da eksizyon sınırının daraltılmasının risk oluşturulmadığı belirtilmiştir. Veronesi ve arkadaşları 1988 yılında yaptıkları araştırmalarından sonra yeni eksizyon sınırları öne sürmüşlerdir. Bundan sonra lezyonlarda 0.76 mm'e kadar olanlarda eksizyon 1 cm normal doku sınırından yapılırken, 3 mm kalınlığındaki lezyonlar 2 cm, 3 mm kalınlığının üzerindeki ise 3 cm normal doku sınırı ile eksize edilmeye başlanmıştır^{3,39,46}.

Geniş eksizyonun nedeni lokal lezyon tekrarının önlenmesidir. Birçok merkezde uygulanan teknik, rezeksiyon sınırlarının mümkün olduğunca dar tutulması ve rezeksiyon genişliğine tümör kalınlığına göre karar verilmesidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre kalınlığı 1mm'nin altında olan melanomlarda 1 cm'lik rezeksiyon sınırı yeterli olabilmektedir⁴⁶. Kalınlığı 1 mm üzerinde olan melanomların ortalama rezeksiyon sınırlarının ne olacağı netlik kazanmamıştır. Mevcut çalışmalar doğrultusunda 2 mm altında kalınlığı olan melanomlarda 1 – 2 cm rezeksiyon sınırı yeterli olabilmektedir. Daha kalın (>3 mm) melanomlarda 3 cm'den fazla rezeksiyon sınırı bile klinik bir değer taşımamaktadır. Rezeksiyon en azından cilt altı yağ dokusuna kadar inmelidir^{3,46}.

Melanomalar klasik olarak radyoterapiye dirençli kabul edilirler. Radyoterapi cerrahiye uygun olmayan lentigo maligna melanoma ile kemik ve beyin metastazı yapmış melanomların palyatif tedavisinde kullanılabilir. Yanıt oranı tümör hacmi ile ters orantı göstermektedir¹.

Metastatik hastalarda cerrahi yöntemin uygulanışı tartışmalıdır. Bu hastalarda kemoterapi, immunoterapi ve bunların kombinasyonları kullanılabilir. Tüm bu seçeneklere rağmen tedavi palyatif amaçlıdır ve sağkalıma katkıları son derece sınırlıdır. Metastatik malın melanomda daha etkili tedavi seçenekleri arayışı hala sürmektedir^{37,39,41}.

2.2.3.6. Takip

Melanoma tanısı almış her hastanın uzun süreli klinik takibi gereklidir. Kalın melanoma sahip hastalar başka birincil melanoma gelişmesi açısından risk altındalardır. Metastazın tekrarı sıklıkla 2 yıl içinde oluşurken, lezyonun başlangıcından 30 yıl sonra da bu görülebilmektedir. Evre I ve II melanomalı hastaların %15-36'sı klinik gidişleri boyunca tümör tekrarı ve metastaz gözlenir. Litaratürden lokal tümör tekrarının sıklığını tahmin etmek güçtür^{1,2,5}.

İn-transit metastaz: Bölgesel lenf nodu havuzu ile birincil tümör arasında dermis ve dermis içi lenfatikler içinde küçük tümör embolisidir. Klinik olarak lezyonlar genellikle mavimsi veya amelanotik, multipl, küçük dermal veya subkutan nodüller olarak ortaya çıkar.

Malign Melanom her organa metastaz yapma eğilimindedir. En sık deri, cilt altı doku ve lenf nodlarına metastaz yapar. Organ metastazları akciğerlerde % 18 - 36, karaciğerde % 14 - 20, beyinde % 12 - 20, kemiklerde % 11 - 17, barsaklarda %1-7 oranlarında görülürler. Geç lezyon tekrarı, tanı ve tedaviden 10 yıl veya daha sonra oluşan tekrarlardır ve İnsidansı yaklaşık % 0,93 - 6,7' dir^{1,2}.

Breslow kalınlığı fazla lezyonlarda klinik takip sık yapılmalıdır. Hastaların yine sık aralıklarla kendi deri muayenelerini de yapmaları gerekmektedir. Rutin olarak bu hastalarda tam kan tetkiki ile beraber palpe edilebilir lenf nodu taraması yapılmalı, göğüs direk grafisi çekilmelidir. Hastalar, güneş ışınlarına fazla maruz kalmamaları konusunda uyarılmalıdırlar¹.

2.2.4. Lenfatik Sistem

Lenfatik sistem doku aralıklarından, kapiller kana doğrudan emilimi mümkün olmayan, proteinler gibi büyük çaplı maddeleri uzaklaştıran bir sistemdir. Lenfatik kapillerler doku aralıklarındaki sıvının %10'nun alımını sağlarlar. Geri kalan %90'lık kısım venöz sistem ile alınır¹⁷. Proteinlerin bu alanlardan uzaklaştırılması yaşamsal bir olaydır ve aksadığında yaklaşık 24 saat içinde ölüm görülür. Vücuttaki hemen hemen bütün dokular lenf sistemine sahiptirler⁴⁷.

Lenfatik sistemle ilgili tarihteki ilk bilgi Hippocrates'e dayanır. Hippocrates (MÖ 460) lenfatik sıvıyı beyaz kan olarak tariflemiştir. Aristotle (MÖ 384) ilk lenfatik damarları keşfeden kişidir. Herasistratus MÖ. 280'de, mezenterik lenfatiklerin süte benzer içerik ihtiva ettiğini tariflemiştir. MS 129'da bir başka araştırmacı Galen lenfatik sistemin yemek yedikten sonra görülebilir olduğunu açıklamıştır⁴⁸.

Dinlenme halindeki bir insanda torasik kanaldan saatte 100 mm, diğer kanallardan da 20 mm olmak üzere toplam saatte 120 mm ve günde 2 – 3 litre lenf akımı vardır. Dokular arası sıvı basıncını arttıran herhangi bir etmen, normalde lenf akımını da artırır. Lenfatik damar içindeki kapakçıklar, damar duvarındaki düz kas ve komşu kas grubunun kasılması, solunum hareketleri ve filtrasyon basıncı lenf hareketini sağlarlar. Lenfin lenfatik kapillerdeki akım hızı 4–5 mm/saniye'dir. Kapillerdeki peristaltizm dakikada 10 – 15 arasındadır. Bu peristaltik hareketi nöral mekanizma, dolum basıncı, serotonin, prostoglandin gibi mediatörler düzenlerler. Kapillerdeki dolaşım daha büyük damarlarca devam ettirilir. Büyük damarlar bölgesel ve uzak lenf nodlarına açılırlar⁴⁷.

Lenfatik damarlar, doku sıvı dengesinin devamı ve bağışıklık sisteminin denetimi için kan dolaşımı ile bağlantılı çalışırlar. Lenfatik sistemin venöz orjinli olduğu kabul edilmektedir. Gestasyonel 6. hafta sonunda perivenöz yarıklardan oluşmakta ve venöz sistemden bağımsız bir sistem olarak gelişmektedir¹⁷. Kan damarları gibi kapalı bir dolaşım oluşturmazlar ve birçok doku içine kör sonlanan dallar verip ağaç benzeri bir organizasyon oluştururlar. Lenfatik ağın, damar dışına çıkmış sıvı ve büyük moleküllerinin dokulardan geriye kan dolaşımına hareketini sağlamanın yanında en büyük özelliği direk olarak antijen sunan hücreleri lenf nodlarına getirmeleri ve bağışıklık cevabını sağlamalarıdır⁴⁸.

Deride, dermiste bol miktarda lenfatik kanal bulunurken epidermiste bu oluşumlara rastlanmaz. Dermisteki lenf kanalları, birbirine sıkı sıkıya bağlı papiller ve subpapiller kanalların oluşturduğu yüzeyel ağ ve retiküler dermisi dolduran derin ağ olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Normalde lenfatik akım yüzeyel ağdan derine doğrudur. Cilt altı mesafede, derin ağdaki kanallar geniş toplayıcı lenfatik kanallarla birleşir. Cilt altı ağ ve derin fasiyal ağ fibröz hat boyunca sıkı bir iletişim içindedirler. Bu lenfatik kanlar vücudun çeşitli yerleride farklı yoğunluktadır. Dermisin en üst ¼ 'lük kesimi ciltteki lenfatik kanalların %64 'üne kadarını içerir^{49,50}.

Lenfatiklerin sıklığında vücutta anatomik yerleşimlere göre önemli farklılıklar bulunmaktadır. Lenfatik damar yoğunluğu baş ve boyun bölgesinde yüksekken, ekstremitelerde düşüktür. Bu farklılıktan dolayı baş ve boyun bölgesindeki malign melanomlar diğer anatomik yerleşimdekilere göre daha kötü prognoza sahiptir^{49,51}.

Lenfatik akım periferde daha hızlıdır ve aynı zamanda ekstremitelerde lenf nodları radyokolloidlere daha geçirgendir. Böylece buralarda, sentinel lenf nodundan hemen sonra hızlı bir şekilde ikinci ve üçüncü nodlar görülebilir.

Lenf damarları çok ince duvarlı oluşumlardır ve normal şartlarda çıplak gözle görülemezler. Lenfatik kapillerler tek tabaka endotelyal hücre içerirler. Bu kapillerlerin çapı 10 – 50 µm arasındadır. Bu yüzden görülebilmeleri için boyanmaları gerekir. Lenfatik damar duvarı küçük gözeneklere sahiptir ve buradan küçük moleküller içeri alınır yalnız burada fazla tutulamazlar. Bunun yanında, damarların içinde geri kaçıışı engelleyen sayısız kapakçıklar vardır.

Lenf nodları afferent ve efferent lenfatik dolaşımıyla ilişkili çevresel lenfoid organlardır. Oval, fasulye benzeri nodüler yapı gösteren, 2 – 20 mm arası ölçülerde olabilen, uzunlamasına çapı ortalama 15 mm'i bulan yoğun lenfoid doku içeriği olan yapıları vardır. Normalde lenf nodları elle hissedilemezler. Güçlü immün reaksiyon veya tümör metastazı sonucu palpe edilebilirler. Kesi yüzeyi gri-pembe renkli, yumuşak ve homojenöz görünümündedir. Çapın >3cm olduğu, nodüler ve beyaz renkli kesi yüzeyi açık bir neoplazmi işaret eder. Her lenf nodu grubunun karakteristiği yaşa ve vücut lokalizasyonuna bağlı olarak çeşitlilik gösterir. Örneğin, mezenterik nodlar daha geniş medüller kord ve sinüslere sahipken, çevresel yerleşimli olanlarda, aktif antijenik sitümlasyondan dolayı, daha büyük ve sayıca fazla germinal merkez bulunmaktadır. Periferik nodlar genç insanlarda yaşlılara göre daha fazla sayıdadır ve bu nodlar yeni doğanda bulunmazlar. Normal genç erişkinde 400–450 lenf nodu bulunmaktadır. Anatomik yapısında alıcı lenfatikler, korteks, subkapsular sinüs, trabekül, foliküller, medüller kordlar, medüller sinüs ve verici lenfatikler vardır. Lenf nodlarının fonksiyonları lenf üretimi, lenf filtrasyonu ve antijen sunumudur⁵⁰.

2.2.5. Lenfosintigrafi

Lenfatik damarların görüntülenmesindeki teknik zorluklara rağmen, kanser yayılımının önceden belirlenebilmesi, lenfödem mekanizmasının anlaşılabilmesi için, lenfatik haritalamanın net olarak yapılabilmesi gerekmektedir.

Lenfatik sistem karmaşık bir oluşumdur. Bir organ olmamasına rağmen, küçük lenf kapillerinden daha büyüklerine, lenf nodlarına ve kapakçıklara kadar değişik yapıları içerir. Her bir yapı diğerinden bağımsız görüntülenebilir. Lenfatik sistem, neoplazm ve enfeksiyöz hatalıkları içeren çok çeşitli patolojilerle beraber olabilir. Bu patolojiler lenf akımını aksatabilir ve sıklıkla sadece klinik tanı için yeterli bilgi vermeyebilir¹⁷.

İlk olarak 1692'de, Anton Nuck civa ile lenfatik damarların görünür hale geldiğini bulmuştur ve derinin içine civa verilince çabuk bir şekilde kanalların görünmesini sağlamıştı. Cruickshank, Paolo Mascagni, Sappey ve diğerleri civa ile çalışmışlar ve çok iyi lenfatik sistem atlası oluşturmuşlardır. Sappey'in 1874 yılındaki çizimleri çok tutulmuştur ve yaklaşık 100 yıl bu çizimler atlas görevi görmüşlerdir⁴⁸.

Gerota 1896'da Prusya mavisini civa ile karıştırarak kadavra üzerinde, çevre dokulardan kolaylıkla ayırt edilebilecek şekilde lenfatik damarların renkli görülmesini sağlamıştır. Bartels 1909' da aynı tekniği uygulamış ve lenfatik sistem ile ilgili bir anatomi kitabında çalışmalarını toplamıştır. Bu çalışmalarda yüzeysel lenf kanalları gözle görünür hale getirilmiş ama daha derindekilerin görülebilirliği sağlanamamıştır. Bütün bu çalışmalarda radyografik materyaller kullanılmamıştır⁴⁸.

Lenfosintigrafi çalışmaları enjeksiyon noktasından başlayıp lenf nodlarına doğru akan lenf akımını göstermek için kullanılır. Belirli bir lenf havuzundaki tüm lenf nodlarını gösterir. Hudack ve McMaster, suda çözünen mavi boyayı bularak deriye enjeksiyonu sonrası lenfatik damarların görülebilir olmasını sağlamışlardır. Lenfatik damarları 1952 yılında radyolojik olarak ilk gösteren Kinmonth olmuştur. Bu metod hastayı yaklaşık 2 saat boyunca bekleten, iki aşamalı karmaşık bir uygulamayı içeriyordu ve sonuçları sınırlıydı, tek bir lenf damarını görüntüleyebiliyordu. İlk olarak radyoaktif kolloid maddenin dokular arası mesafeye verilerek yapılan lenforadyografik çalışma Sherman ve Ter-Pogassian'a aittir^{48,52}.

Sentinel lenf nodu fikri ilk olarak Alman patolog Rudolf Virchow'a ait olmasına karşın, sentinel lenf nodu tanımlaması ilk olarak Cabana tarafından, penil karsinomunda penisin lenfatiklerinin drene olduğu spesifik lenf nodu için, bu nod lenfanjiyografi ile gösterilerek kullanılmıştır^{5,15,16,52,53}. Yine ilk olarak Alex ve Krag 1993 yılında, cerrahi lokalizasyon için, lenfatik yolun ve sentinel lenf nodunun görüntülenmesinde, teknesyum-99m sülfür kolloid ile lenfosintigrafiyi operasyon sırasında gama prob ile birlikte kullanmışlardır⁵².

Lenfosintigrafi, günümüzde radyoaktivite kılavuzluğunda yapılan sentinel lenf nodu diseksiyonu uygulamalarının vazgeçilmez bir parçası olarak kabul edilmektedir¹⁵. Cerraha operasyon öncesi bir yol haritası oluşturur, özellikle öğrenme döneminde sentinel nodun çıkarılmasında cerraha yardımcı olur. Birden fazla sentinel lenf nodu varlığını, sayısını, yerini gösterir. Dinamik çekimler sayesinde hangisinin ilk aktiviteyi tuttuğunu ve gerçek sentinel lenf nodu olduğunun saptanmasına yardımcı olur. Çeşitli açılardan yapılan çekimler sayesinde lenf düğümünün derinliği hakkında bilgi verir. Lenfosintigrafi, her hastanın kendine has lenfatik akımın fonksiyonel durumunu belirlememizi sağlar. Bu da bir grup hastadan elde edilen tahmini anatomik dağılımdan çok daha güvenilirdir^{5,51,53,54}.

2.2.6. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Sentinel lenf nodu biyopsisi melanomalı hastalarda bölgesel lenf nodu metastazının belirlenmesi amacıyla geliştirilen bir teknik olmuştur. Sentinel lenf nodu lenfatik havuzda, primer melanomun drene olduğu ilk lenf nodudur^{45,54}. Mikrometastaz varlığının evreleme sisteminde yer alması, prognostik etmen olması ve pozitifliği durumunda sonraki tedavi aşamalarını değiştirmesi önemini arttırmış ve yaygın olarak kabul görmesini sağlamıştır^{28,40,45,55}. Morton 1992'de, mavi boya enjeksiyonu ile lenfatik haritalama ve sentinel lenf düğümü biyopsisini melanomada uygulamıştır^{5,15,16,40,52,53}. Morton'dan sonra Guiliano ve ark. aynı yöntemle ilk kez 1994'te meme kanserinde aksiler sentinel lenf düğümü biyopsisi için kullanmışlardır^{5,15,16,52,53}. Sentinel lenf nodu biyopsisi endikasyonları içinde melanoma ve meme kanseri dışında, kolorektal kanser, baş ve boyun kanserleri, penil ve diğer kanser tipleri de

bulunmaktadır. Prostat kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, nodüler tiroid meoplazmlar için de araştırmalar yapılmaktadır^{6,56}.

Melanoma dışındaki metastaz riski yüksek deri kanserlerinde lenf nodu biyopsisi yapılabilir. ama bununla ilgili sınırlı çalışma yapılmıştır. Alex ve Krag 1996 yılında, merkel hücreli deri kanseri bulunan bir hastada, ilk başarılı sentinel lenfadenektomiye yapmışlardır. Michl⁶, skuamöz hücreli ve merkel hücreli karsinomalı 37 hastada sentinel lenfadenektomiye, lenfosintigrafi yardımı ile uygulamıştır.

Sentinel lenf nodu biyopsisi radyoaktif madde, boya veya ikisinin birlikte kullanımını içeren 3 metod ile yapılır. Sadece boyanın kullanıldığı yöntem radyoaktif bulaşma içermediği ve maliyetinin dūřüklüđünden dolayı geniş kabul gören bir yöntemdir. Boyanın seçimi önemlidir. Bu zamana kadar birçok boya geliştirilmiştir. İzosulfan mavisi, patent mavi ve metilen mavisi bunlara örnektir. Bazı araştırmacılar ini mürekkebi gibi diğer boyaları da denemişlerdir. Hiçbiri standart boya olarak kullanılmamaktadır. Boya maddesi bazı özellikleri taşımalıdır. İlk önce hızlı bir şekilde lenfatik doku tarafından alınabilmeli, lenfatik damar ve lenfatik nodları açık bir şekilde boyamalı; ikincisi sentinel lenf nodunda birikmeli ve yeterli süre orada kalmalı; üçüncüsü toksisitesi olmayıp dūřük maliyetli olmalıdır¹⁶.

Sadece boyanın kullanıldığı teknik daha uzun bir öğrenme eğrisi gerektirir ve başarı yüzdesi %80'ini aşmaz. Sıcak nodların direk olarak görülmesini sağlamasına rağmen boyanan nodların %15'den fazlası sıcak nod değildir. Radyoaktif haritalama ise tek başına %90 başarı sağlarken, operasyon sırasında gama probunda kullanıldığı kombine teknik bu oranı %98'e ıkartmaktadır^{4,55}. Ayrıca gama prob yardımı ile yapılan radyolenfosintigrafi yöntemi cerrahlar için öğrenme eğrisini azaltmaktadır⁵⁴.

Günümüzde sentinel lenf nodu saptamasında birbirinden farklı lenfosintigrafi ajanları bulunmaktadır. İdeal bir radyoizotop enjeksiyon sonrası bölgesel lenf noduna hızlı hareket etmeli ve orada ideal miktarda kalabilmelidir. Bu amaç için, gama prob ile kolay saptanabilen, radyoaktif madde ile işaretlenmiş kolloidler kullanılmaktadır. Kolloidlerin lenf yollarında ilerleme hızı ve yol almaları boyutları ile yakından ilişkilidir. Bu ajanların lenf nodlarında tutulması makrofajların fagositoz özelliğine bağlıdır ve koloidal ajanların büyüklüklerinin 2.5–1000 nm arasında olması gerekir. Küçük koloidal ajanlar kan kapillerine rahatça geçebilirler. Orta büyüklükte olanlar açık

lenfatiklerden geçebilirken, büyük olanların bu geçişi yavaştır ve enjeksiyon yerindeki kaybolma zamanları uzundur^{4,49,52}.

Kullanılan ajanlar arasında koloidal altın, Galyum-67, Teknesyum-99m (Tc-99m) ile işaretli antimon trisülfid kolloid, human serum albumin, koloidal albumin, sülfür kolloid, civa-197 sülfid kolloid, kalay kolloid yer almaktadır. Tc-99m sülfür kolloid Amerika'da en sık kullanılan ajandır. Yaklaşık 3–6 saatte sentinel lenf nodunda birikir. Tc-99m koloidal albumin ve human serum albumin sadece 20 dakikada yeterli yoğunluğa erişir ve bunu 24 saat sürdürebilir. Amerika dışında ve genelde kliniklerde en sık büyüklüğü 4 – 100 nm arasında değişen Tc-99m nankolloid kullanılmaktadır^{4,5,49}.

Malign melanomalı hastada lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu biyopsisi için verilecek radyokolloidin enjeksiyon tekniği konusunda son yıllarda genel kabul gören bir anlayış benimsenmiştir. Bu tümörlerde lenfatik akım papiller ve subpapiller mesafeden daha derindeki retiküler dermise ve cilt altı geniş lenfatik kanallara açılır. Nedeni ise değişime uğramış melanositlerin dermis ile epidermis arasında büyüme göstermesi ve burada yoğunlaşmasıdır^{5,57}. Yaygın olarak kullanılan dermis içi veya dermis altı uygulamanın esasında bu yatmaktadır. Cilt yüzeyinde beyaz bir kabartı oluşturacak şekilde, iğne ile 1–2 mm girilerek, lenfatik kollapsın önlenmesi amacıyla küçük hacimde verilmesi önerilir⁵.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

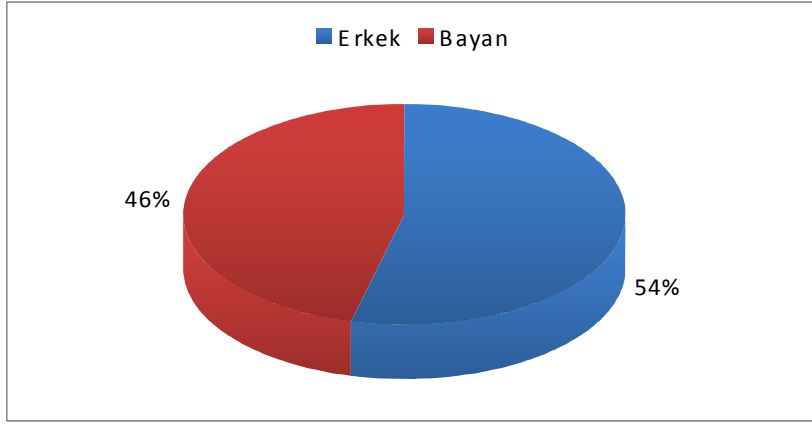
Bu çalışmada, Ocak 2004 – Mart 2007 yılları arasında, hastanemiz Plastik Rekonstrüktif ve Estetik cerrahi kliniğinde, cerrahi tedavilerinde sentinel lenf nodu diseksiyonu yöntemi uygulanan 50 malign melanom ve 21 skuamöz hücreli karsinomlu hasta retrospektif olarak incelendi. Olgular yaş, cinsiyet, lezyonun yerleşimi, histolojik tipi ve evresi, nod tutulum açısından değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 71 hastanın yaşları 17 ile 95 arasında değişmekteydi. Malign melanomlu hastalarda yaş ortalaması 62.7 (Erkeklerde ortalama yaş 67.6, kadınlarda ise ortalama 57.7) , skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda yaş ortalaması 56.7 idi. Malign melanomlu hastaların 21'i 60 yaşın altında, 9'u 70 yaşın üstünde, 20'i 60-70 yaş arasındaydı. Skuamöz hücreli karsinomlu hastaların 13'ü 50 yaşın altında, 4'ü 60 yaşın üstünde, 4'ü 50-60 yaş arasındaydı.

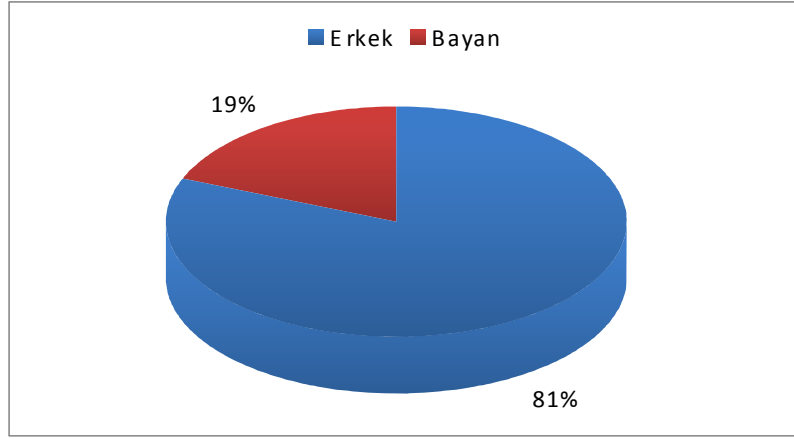
Tüm hastalardan 44 tanesi erkek, 27 tanesi kadındı. Malign melanomlu hastaların % 46'mı kadınlar oluştururken, skuamöz hücreli karsinom tanısı almış hastalarda kadınların yüzdesi %19 olarak belirlendi (Şekil 3, 4). Yıllara göre hasta sayısı dağılımına bakıldığında 2004 yılında 22, 2005 yılında 23, 2006 yılında 20 ve 2007 yılında mart ayına kadar 6 hastaya bu yöntemin uygulandığı görüldü (Şekil 5).

İnsizyonel veya eksizyonel biyopsi ile klinik ve makroskobik olarak, malign melanom ve skuamöz hücreli karsinom tanısı konulan hastaların hiçbirinde lenf nodu yoktu, klinik ve radyolojik olarak nodal metastaz saptanmamıştı.

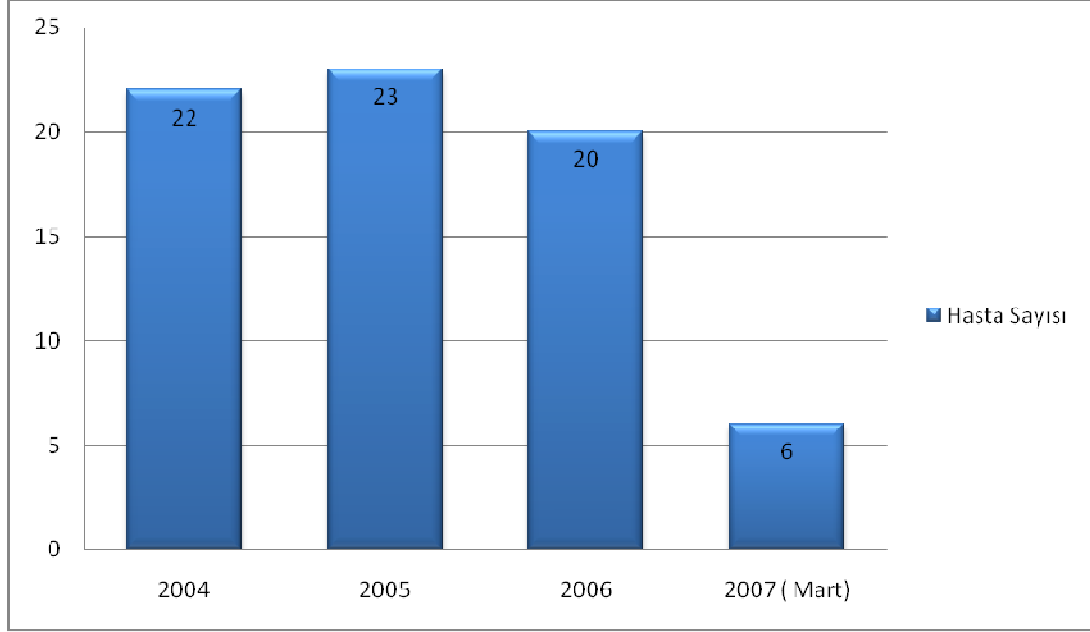
Çalışma içine dahil edilen malign melanomlu hastaların histopatolojik incelemelerinde Breslow kalınlıkları 4 mm'den küçüktü. Breslow kalınlığı > 4 mm olanlar çalışma dışında tutulurken, <1mm kalınlığa sahip melanomlu hastalarda Clark evrelendirmesi III ve yukarısı olanlar çalışmaya dahil edildi. Hastaların histojik incelemeleri tip tayinini ve ülserasyon varlığını da içermekteydi.



Şekil 3: Melanomalı hastalarda erkek ve kadın hasta dağılımı



Şekil 4: Skuamöz hücreli karsinomalı hastalarda kadın ve erkek hastaların dağılımı



Şekil 5: Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastaların yıllara göre dağılımı

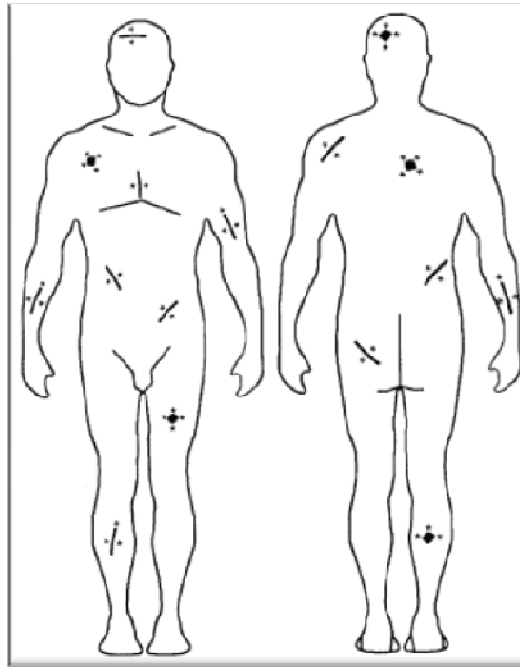
Hastaların hepsi operasyon günü sabahı Nükleer tıp bölümüne götürüldüler. Radyoaktif ajan olarak kullanılan Tc-99 ile işaretli nanokolloid skar veya lezyon sınırından 0.5–1 cm uzağa enjekte edildi. Mevcut tümoral lezyon büyükse veya geniş eksizyon yapılmış ise toplamda enjeksiyon sayısı ve yapılan noktalar arttırıldı. Enjeksiyonlar, iğneler cilt yüzeyine teğet, cilt içerisine birkaç mm girecek şekilde dermis içi veya dermis altı mesafeye yapıldı. Cilt üzerinde beyaz, küçük bir kabartı oluşturacak hacimde radyoaktif ajan verildi. Lenfatiklerin kollapsını önlemek için radyoaktif ajan hacmi küçük miktarda tutuldu. Bu hacim cildin kalınlığına bağlı olarak 0.05 ile 0.2 ml arasındaydı. Dermis içi ve dermis altı mesafede enjeksiyon sonrası oluşan basınç nedeniyle radyoaktif ajanın alandan geri kaçıp bulaşma neden olabileceğinden, iğneyi geri çekmeden önce pamuk ile iğne üzerine bastırıldı (Şekil 6).

Enjeksiyondan sonra 10 dakika içerisinde radyoaktivitede bir ilerleme olmadığında enjeksiyon alanlarına masaj yapıldı veya ekstremitte egzersizi tavsiye edildi. Enflame, endüre veya skar gelişmiş ciltlerde enjeksiyon için başka alanlar seçildi. Alt ekstremitede, ayaktaki lezyonlar ile bacak ve uyluktaki lezyonlar arasında lenfatik drenajlar açısından farklılıklar olduğundan, ayak ve bacakta lezyonlarda sadece lezyonun proksimaline enjeksiyon yapılırken, uyluktaki lezyonlarda olası

popliteal sentinel lenf nodlarını gösterebilmek için lezyonun hem proksimaline hem de distaline radyofarmasötik enjeksiyonu yapıldı (Şekil 7).



Şekil 6: Skar etrafına radyoaktif maddenin enjeksiyonu.



Şekil 7: Vücutta lezyon veya skar lokalizasyonuna göre yapılan enjeksiyon noktaları

Düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatörlü geniş görüşe sahip gama kamera ile Tc-99m'in 140 keV enerji pikinde %10'luk enerji aralığı kullanılarak dinamik ve statik görüntüler alındı. Radyoaktif ajanın enjeksiyonun ardından 20 – 30 dakika dinamik görüntüleme sağlandı. Nodların tam olarak lokalizasyonu ve derinliğinin saptanabilmesi için anterior ve posterior görüntülerine ek olarak gerektiğinde oblik statik görüntüleri de alındı. Başlangıçta sentinel nod tespit edilemediyse statik görüntüler tekrarlandı. Anterior, oblik ve lateral statik görüntüler her biri için 5 dakika olmak üzere alındı. Görüntülenen sentinel nodların izdüşümleri işaretlendi (Şekil 8).

Hastanın yaşı, genel durumu, lezyonunun büyüklüğü, lokalizasyonu dikkate alınarak anestezi şekli seçildi. Ek hastalık varlığı, kalp ve damar hastalıkları olan hastalarda lezyon büyüklüğü ve lokalizasyonu dikkate alınarak genel anestezi tercih edilmedi. Lokal anestezide, lidokain HCl 40 mg/ 2 ml ve epinefrin 0.025 mg/ 2 ml ihtiva eden lokal anestezik kullanıldı.

Tümöral lezyonların cerrahi eksizyonlarında eksizyon sınırının sağlam etraf dokuyu da içerecek şekilde olmasına dikkat edildi. Skuamöz hücreli karsinomada metastaz açısından riskli, özellikle lezyonun 4 mm' den daha fazla çapa sahip, baş – boyun yerleşimli hızlı büyüyen lezyonlar insizyon sınırı normal dokuya en az 6mm taşacak şekilde eksize edildi. Eksizyonlarda cilt altı yağ dokusuna kadar inildi. Baş ve boyun yerleşimi dışında kalan lezyonlarda, düşük risk grubu olarak tanımlanan hastalarda sağlam dokuya en az 4 mm taşacak şekilde eksizyonlar yapıldı. Melanomalarda eksizyon sınırına lezyonun kalınlığına göre karar verildi. Skuamöz hücreli karsinomada olduğu gibi eksizyon derinliğinde cilt altı yağ dokusuna inilmesine dikkat edildi. Lezyonlarda 1 mm kalınlığa kadar eksizyonlar 1 cm normal dokuyu içerecek şekilde yapılırken, 3 mm kalınlığa kadar 2 cm, 3 mm'den fazla kalınlıktaki lezyonlarda yine 2 cm normal dokuyu içerecek eksizyonlar yapıldı.



Şekil 8: Cerraha kılavuzluk etmesi amacıyla, yüksek radyoaktivitenin olduğu yerlerde cilt üzerine koyulan işaretler.



Şekil 9: Hastanemizde kullanılan gama prob cihazı



Şekil 10: Çıkarılan lenf nodunun vücut dışında tekrar gama prob ile sayımının alınması

Tüm hastalara tümöral lezyonun eksizyonu veya skarın reeksizyonu sonrası, operasyon sırasında gama prob uygulandı (Şekil 9). Operasyona başlanırken prob 140 Tc-99m fotopikinde, %20 pencere aralığında, 150 counts/sec/microCi sensitivitede olacak şekilde ayarlandı ve steril bir kılıf içerisinde geçirildi. Skar çevresinden veya lezyon tarafından sentinel noda giden lenf yolunun izlenebilmesi için bazı hastalarda, cilt altı 1 cc metilen mavisi enjeksiyonu yapıldı. Ameliyat masasında hastalara lezyon veya işaretli alanların lokalizasyonuna göre pozisyon verildikten sonra, insizyon öncesi, gama prob ile eksternal sayım yapıldı ve sentinel nodların yerleri tekrar teyid edildi. Cilt üzerine konulan işaret çizgisi dikkate alınarak, onun üzerinden, oluşabilecek skarın da en aza inmesi sağlanacak şekilde vücut çizgilerine paralel ve mümkün olduğunca küçük insizyonlar sonrası gama prob ucu sokularak aktivite yoğunluğuna bakıldı. Aktivite sayımları sırasında enjeksiyon alanındaki aktivitenin karışmaması için proba dikkatli yön verildi, probun ucunun o yöne doğru olmaması sağlandı. Nodun lokalizasyonundan, gama prob yardımı ile emin olunduktan sonra nod disseksiyon ile alındı. Dışarı alınan nod üzerinde tekrar sayım alındı (Şekil 10). Nodların çıkartılmasını takiben probun ucu her yöne bakacak şekilde tekrar operasyon alanı tarandı. Lenfatik yataktaki en sıcak nodun % 20' nin üzerinde sayım alınan her lenf nodu ek sentinel nod olarak kabul edildi. Disseksiyon alanında rezidüel radyoaktivite sayımının rezeke edilen en yüksek aktiviteli nodun aktivitesinin %10 'nun altına düşmesine dikkat edildi. Çıkarılan lenf nodlarının sayıları birden fazlaysa ayrı ayrı numarandırılarak formollü şişelerde Patoloji bölümüne histopatolojik inceleme amacıyla gönderildi. Frozen, melanomalı ilk 5 hastada yapıldı daha sonraki hastalara uygulanmadı.

Eksizyonlar sonrası defekt onarımlarında hastanın durumuna göre seçim yapıldı. Kozmetik kaygısı bulunmayan yaşlı hastalarda, baş – boyun lokalizasyonlu defektlerde tam kalınlıktaki deri greftleri tercih edildi. Defekt lokalizasyonuna uygun, defektin tam kat kapatılmasını sağlayacak boyut ve derinliğe sahip flep seçenekleri, yeterli eksizyon sınırı sağlanmış hastalarda uygulandı. Daha önceden eksizyonel biyopsi yapılan hastalarda patoloji raporlarında cerrahi sınırlarda tümör veya cerrahi sınıra mikroskopik yakınlık yok ise, 3 aylık süre geçmemişse reeksizyon yapılmadı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda, lenfosintigrafi ile tespit edilip izdüşümleri işaretlenmiş sentinel ve sentinel olmayan nodlar operasyon sırasında gama prob yardımı ile çıkartıldı. Hasta başına ortalama 5.3 olmak üzere toplam 265 lenf nodu histopatolojik inceleme için Patoloji bölümüne gönderildi. Melanomalı hastaların eksize edilen tümöral materyalleri de tiplendirme için histopatolojik olarak incelendi.

Tüm malign melanomlu hastalarda lezyon yerleşimine bakıldığında baş ve boyunun birinci sıklıkta, alt ekstremitelerin ikinci sıklıkta olduğu görüldü (Şekil 11). Malign melanomlu kadın hastalarda birincil lezyon daha çok alt ekstremitelerde (%34.7) iken, %21.7'inde (5 hasta) üst ekstremitede, %13'ünde (3 hasta) sırt ve %8.7'inde (2 hasta) baş-boyundaydı (Şekil 12). Erkeklerde birincil lezyon en sık baş boyun bölgesi (%44.4) olmak üzere % 14.8'i (4 hasta) üst ekstremitede ve % 14. 8'i (4 hasta) alt ekstremitede, % 25.9'u (7 hasta) sırt ve sternumda yerleşimliydi (Şekil 13). Malign melanomlu hastalarda ortalama Breslow kalınlığı 3.05 mm olarak belirlendi. Hastaların 4'ünde Breslow kalınlığı >1 mm iken, 46'ında <4 mm idi (Şekil 14). Hastaların % 59.1' i Clark 4, % 17' i Clark 3 ve % 23.9' u Clark 5 evrelerdi. Malign melanomlu hastalarda patolojik incelemeler sonucunda 25 olguda (%50) nodüler melanoma, 20 (%40) olguda yüzeysel yayılan melanoma, 3 olguda (%6) akrall lentiginöz melanoma ve 2 (%4) olguda lentigo melanoma tespit edildi (Şekil 15). Malign melanomlu hastaların %10'unda, erken dönem lezyon ekzisyon bölgesinde ve komşuluğunda tekrar tümöral oluşum görüldü. Bu hastaların hepsinde nodüler tip melanoma mevcuttu ve hepsi erkekti. Nodüler melanoma tespit edilen 25 hastanın 17'i erkek, 8'i bayandı. Bu hastalarda en sık baş-boyun lokalizasyonu görüldü (%36), lezyonlar ikinci sıklıkta sırtta (%20) lokalize idi. Yüzeysel yayılan tipte yaş ortalaması 58 olarak saptandı ve erkeklerde en sık gövde yerleşimliydi.

Nodlardaki metastazın belirlenmesinde kesitler için tüm nodun kullanılmasına dikkat edildi. En az 10–20 kesit alındı. Bazı kesitler hemotoksilen–eozin ile boyanırken bazıları immünohistokimyasal inceleme için S-100 proteini ve HMB-45 antijeni kullanıldı.

Melanomlu hastaların %24'ünde (12 hasta), tekrar tümör oluşumunun görüldüğü 5 hastanın hepsinde ülserasyon mevcuttu. En sık ülserasyon noduler tip melanomla beraberdi. Nodüler lezyonların %43.4'ünde, metastazın görüldüğü 15 melanomlu hastanın 8'inde (%53.3) ülserasyon saptandı.

Malign melanomlu hastaların %30'unda metastaz saptanırken, skuamöz hücreli karsinomlu hastaların %33.3'ünde histopatolojik inceleme sonrasında mikrometastaz saptandı. Malign melanomlu metastaz saptanan hastaların 7'i 60 yaşın altında, 2'i 70 yaşın üstünde, 6'ı 60-70 yaş arasındaydı. Malign melanomlu hasta grubumuzda, 60 yaşın altında olanlarda metastaz oranı %33.3, 60-70 yaş arasında olanlarda bu oran %30 iken 70 yaş üzerinde olanlarda %22 olarak belirlendi.

Metastaz saptanan hastaların 7'sine boyun diseksiyonu, 7'sine inguinal, 8'ine de aksiller diseksiyon uygulandı. Aksiller diseksiyon (%46.6) melanomalı hastalarda daha fazla uygulanırken, boyun diseksiyonu (%71.4) skuamöz hücreli karsinomlarda daha fazlaydı. Hastaların radikal lenf nodu diseksiyon materyalleri de patolojik incelemeye tabi tutuldu. Bu hastaların %22.7'inde metastaza rastlanıldı. Bu oran malign melanomlu hastalarda %26.6, skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda %14.2 idi.

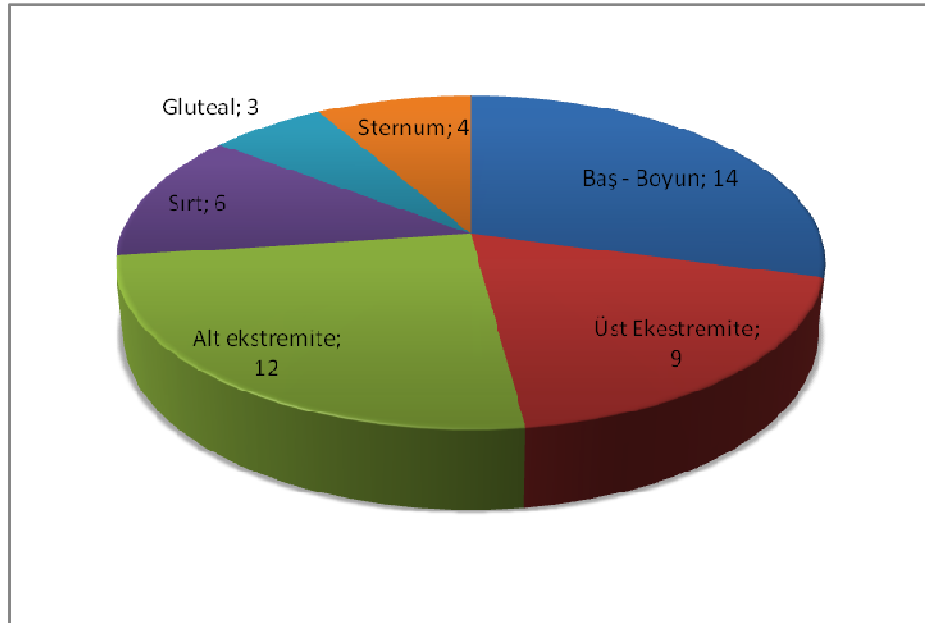
İnce melanomalı hastalarda metastaz saptanmazken, kalın melanomalı hastalarda (1–4 mm) metastaz oranı %32.6 idi. İnce ve orta (1–2 mm) Breslow kalınlığına sahip melanomalı hastalarda negatif nod metastazı sonucunun pozitif oranının 26 / 5, kalın grupta ise bu oranın 24 / 10 olduğu görüldü. Metastazın saptandığı hastalarımızda Breslow kalınlığı ortalama 3.84 mm olarak belirlendi. Kadınlarda metastazın pozitif olduğu olgularda lezyon en çok alt ekstremitte yerleşimliken, erkeklerde üst ekstremitteydi. Melanomlu hastalarda inguinal diseksiyon uygulanan 6 hastanın 5'i kadındı, aksiller diseksiyon yapılan 7 hastanın 6'ı erkekti.

Skuamöz hücreli karsinom tanısı almış 21 hastanın tamamına yakınının kırsal alanlardan geldiği ve çoğunun çiftçilikle uğraştıkları belirlendi. Hastalarda sosyoekonomik düzeyi düşüktü ve yaş ortalaması 60.3'tü. Skuamöz hücreli karsinomlar % 66.6 ile en çok baş ve boyuna yerleşimliydi (Şekil 16).

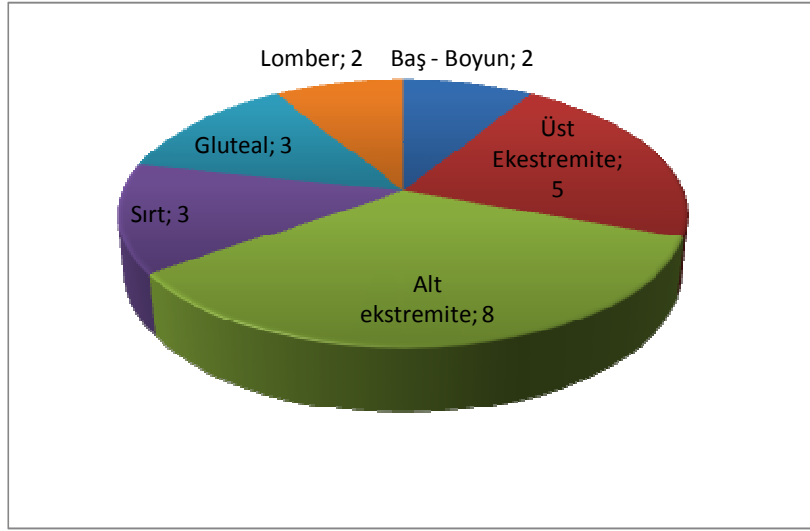
Sentinel lenf nodunda metastaz saptanan 7 Skuamöz hücreli karsinomlu hastada lezyon yine en sık baş-boyun yerleşimliydi (%71.4). Lenf nodunda metastaz görülen 7 hastanın 5'i erkekti ve yaş ortalaması bunlarda 62 idi. Malign melanomlu hastalarda metastaz görülen olguların yaş ortalaması 64'dü ve yine erkeklerin daha fazla olduğu

görüldü. Metastaz saptanan malign melanomlu hastalarda ortalama Breslow kalınlığı 3,84 mm iken %26.6'ı Clark 5, % 60'ı Clark 4 evredeydi.

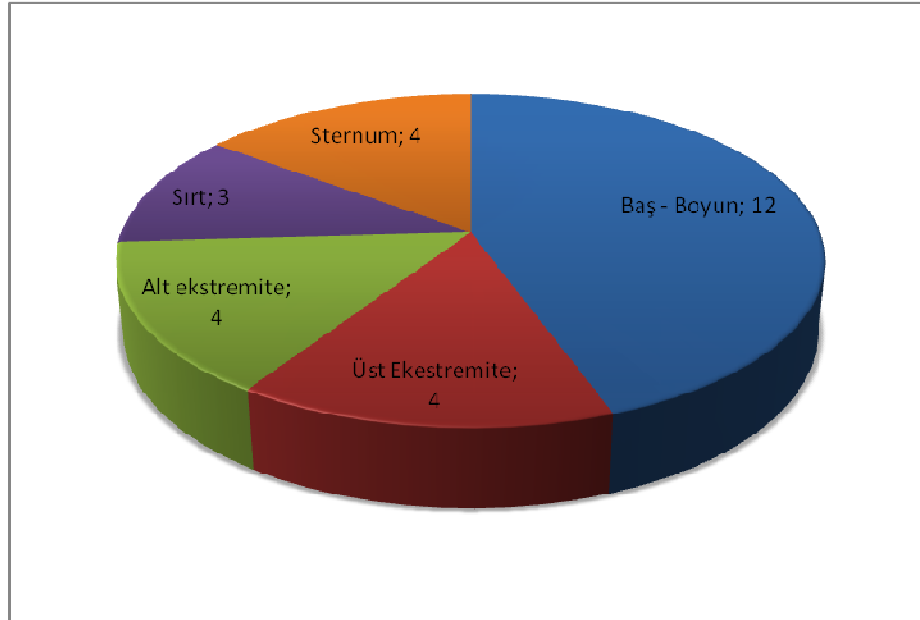
Lokal anestezi alan hastalar aynı gün, genel anestezi alan melanomlu hastalar 2 gün içerisinde, skuamöz hücreli karsinomu bulunan hastalar ise uygulanan rekonstrüksiyona da bağlı olarak ilk 10 gün içerisinde taburcu edildiler. Radikal lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastalarda hastane kalım süresi ortalama 12 gün olmuştur.



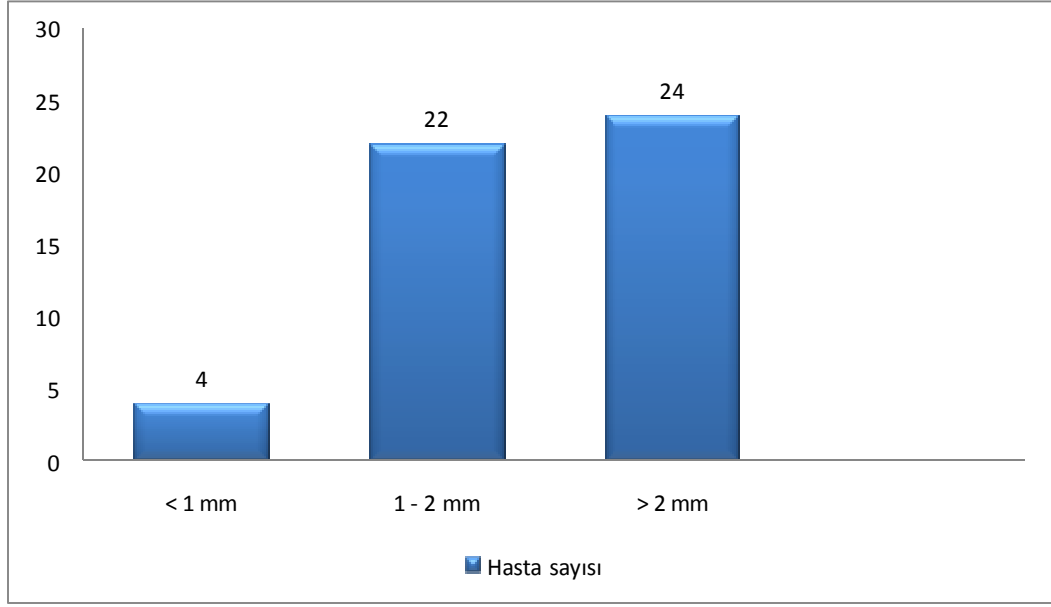
Şekil 11 : Melanomlu hastaların lezyon lokalizasyonuna göre dağılımı



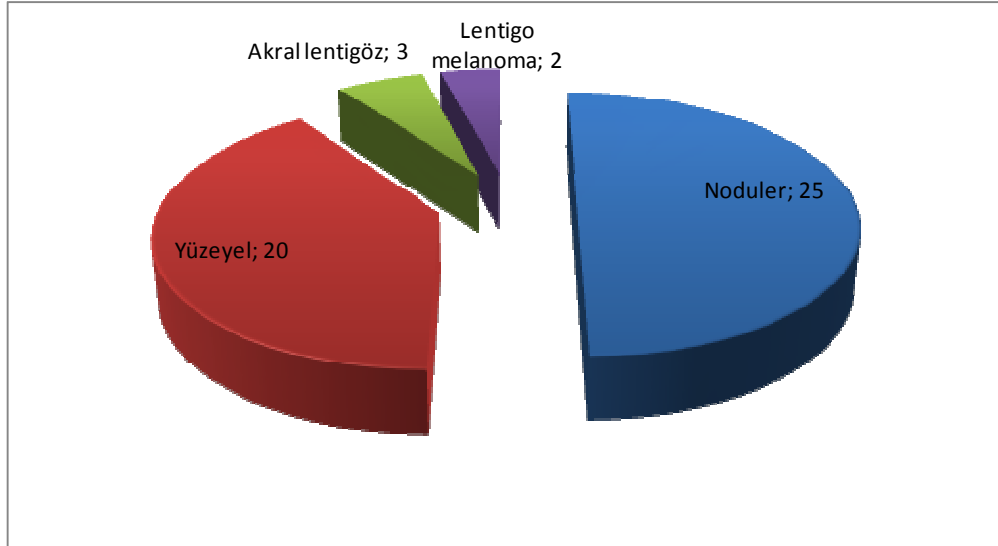
Şekil 12 : Kadın melanomalı hastaların lezyon lokalizasyonuna göre dağılımı



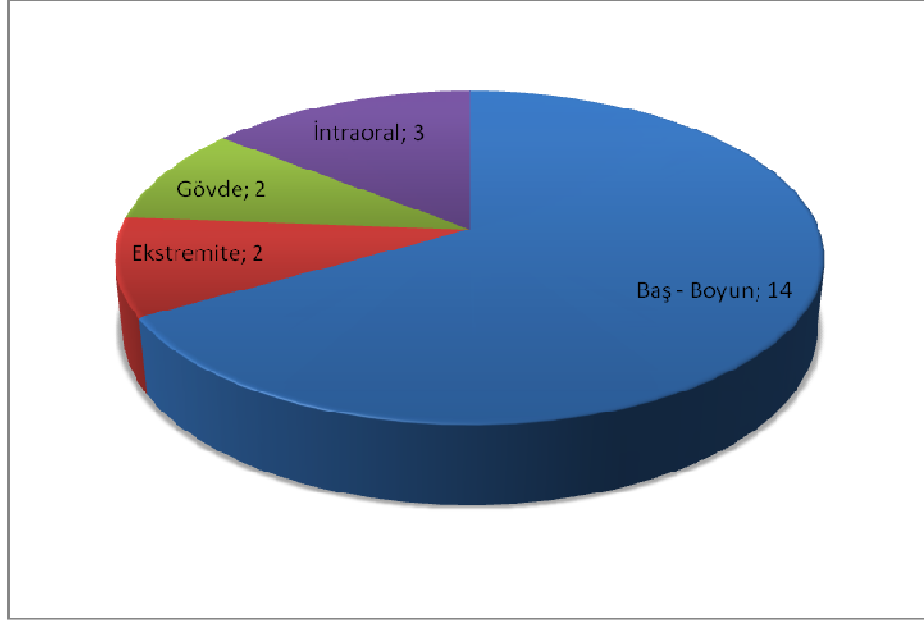
Şekil 13: Erkek melanomalı hastaların lezyon lokalizasyonuna göre dağılımı



Şekil 14: Hastaların Breslow kalınlığına göre dağılımı



Şekil 15: Melanomlu hastaların lezyon tipine göre dağılımı



şekil 16: Skuamöz hücreli karsinomlu hastaların lezyon lokalizasyonuna göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Malign melanom en kötü huylu deri tümörü olup melanin üretebilen hücrelerin malign dönüşümü sonucu gelişmektedir. Malign melanom, kanser ölümlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Birleşik Devletler'de melanomaya bağlı yılda ortalama 7900 ölüm bildirilmektedir³⁷. Deri kanserleri içerisinde 3. sıklıkta görülmekle birlikte sıklığı tüm dünyada artmaya devam etmektedir. 1973 yılından 2002 yılına kadar %270 artış kaydedilmiştir. Birleşik Devletler'de 2006 yılında yaklaşık 62.190 yeni olgunun melanom tanısı aldığı tahmin edilmektedir. Diğer bir epidemiyolojik çalışma 2000 yılında yaklaşık 629.822 melanomlu hastanın Birleşik Devletler'de yaşadığını ortaya koymuştur¹²¹. Sıklıkla açık tenli, mavi gözlü, sarışın veya kızıl saçlılarda ve 33-65 yaş grubu arasında görülse de tüm ırk ve yaş grupları içinde ortaya çıkabilmektedir. Puberteden önce malign melanom görülmesi çok nadirdir. Çocukluk çağında gözlenen malign melanom çoğunlukla büyük doğumsal melanositik nevuslar üzerinden çıkmaktadır^{1,2,58}. Malign melanom nedeni olarak, kalıtımın etkileri ve güneş ışınlarına uzun süre maruz kalışın melanositlerde malign yönde değişime yol açması gösterilmektedir^{1,3,5,39,49}.

Birleşik Devletler'de yapılan çalışmalar, 50-64 arası yaş grubunda malign melanom görülme sıklığının son 30 yıllık zamanda hızlı artış kaydettiğini göstermiştir^{2,27,58}. Son yıllardaki görülme yaşı ile ilgili veri sonuçları bunu desteklemektedir. Özgenel ve ark.³ 30 malign melanomluyu kapsayan çalışmalarında yaş ortalamasını 61; Rossi ve ark.⁵⁹ 1313 hastanın yaş ortalamasını 52; Clary ve ark.⁶⁰ 357 hastanın yaş ortalamasını ise 55 olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda melanomlu hastalarımızın yaş ortalamasının (62.7) literatürde belirtilen yaş aralığında olduğu görülmüştür.

Malign melanom kadınlarda daha erken yaşta ve daha çok alt ekstremitede, erkeklerde ise daha geç yaşta ve en fazla sırtta görülmektedir^{1,2,58}. Kadın hastalarımızdaki yaş ortalamasının (57.7) erkek yaş ortalamasının (67.6) altında olduğu, ve yine bu bilgileri destekleyecek şekilde kadın hastalarda lezyonların en çok alt ekstremitelere yerleştiği görülmüştür. Bunun yanında çalışma grubumuzdaki erkek hastalarda lezyonlar daha çok (%44.4) baş ve boyunda izlenmiş, sadece 11.1'inde (3

hasta) sırtta saptanmıştır. Bunun nedeninin, hastaların çoğunlukla çiftçiliğin yaygın olduğu kırsal alanlardan gelmesi, güneş ışınlarının direk etkisinin yüz bölgesinde melanom oluşumunu arttırdığı ve bu bölge yerleşimli lezyonların sırt bölgesine göre hastalar tarafından daha fark edilebilir olduğu düşünülmüştür.

Malign melanoma olan ilgi yıllar içerisinde gittikçe artmıştır. Bu ilgi, deri kanserleri içerisinde en çok ölüm potansiyeline sahip bu kanser türünün histolojik ve biyolojik özelliklerinin daha iyi tanınmasına olanak sağlamıştır. Tümörün özelliklerinin daha iyi bilinir hale gelmesi de erken tanı olasılığını arttırmıştır.

Şüpheli lezyonlarda tanı amaçlı histolojik değerlendirme şarttır ve tercih edilen eksizyonel biyopsidir. Ancak tümör büyük ise ya da burun, göz çevresi ve parmaklar gibi özel alanları içeriyorsa insizyonel biyopsi de uygulanabilir. İnsizyonel biyopsi tümörün en palpable veya renk olarak en koyu kısmından alınmalıdır^{1,5}. Bununla beraber küçük insizyonel biyopsi örnekleri ile bu alt tip ayırımı yapmak zor olmaktadır¹⁴. Bu amaçla kliniğimize başvuran ve önceden başka merkezde biyopsisi olmayan tüm hastalara eksizyonel biyopsi uygulanmıştır. Alt tip ayırımının yanında, önemli prognostik etmenlerin gösterilmesi amacıyla da lezyonun tamamının histolojik olarak incelemesi gerektiği düşünülmüştür.

Konvensiyonel melanomlar yüzeysel yayılan, nodüler, lentigo ve akrall lentiginöz melanoma olarak sınıflandırılırlar. Malign melanomların histolojik açıdan farklılık gösterebileceğinden her zaman bu sınıflandırma yapılamaz. Bazı çalışmalar melanomanın değişik tiplerinin birbirinden farklı prognoza sahip olabileceklerini göstermiştir. Bu sınıflandırma AJCC evreleme sisteminde yer almamaktadır ama patoloji raporlarında belirtilmektedir^{1,34}.

Nodüler melanoma prognoz bakımından en kötü olanıdır. Sıklıkla 50-60 yaşları arasında ve erkeklerde görülmektedir ve tekrar görülme olasılığı diğerlerine göre daha fazladır. Gövde en sık tutulan yerdir. Makroskobik olarak mavi-siyah renkte nodül görünümündedir. Bizim serimizde, nodüler melanomlu 25 hastanın 17'si erkek, 8'i kadın idi ve yaş ortalaması 58 olarak belirlenmiştir. Birincil lezyon 5 hastada sırtta iken, diğer hastalarda vücudun değişik bölgelerinde yer almaktaydı (baş ve boyun, kol). Tüm malign melanomlar içinde sadece 5 hastada tümöral lezyonda tekrar oluşum tespit edilmiş ve hepsinin histolojik tipinin nodüler melanoma olduğu görülmüştür. Nodüler melanomalar sıklıkla ülserasyonla beraberdir^{1,3}. Bu açıdan da çalışmamızdaki nodüler

melanomlu hastalarda, bu genel bilgileri destekliyecek şekilde, 18 hastada (%72) ülserasyona rastlanılmıştır. Yüzeysel yayılan melanoma en sık görülen melanomadır. Sıklıkla 40–50 yaşları arasında görülür. Kadınlarda daha çok alt ekstremitelerde, erkeklerde sırtta görülmekte ise de vücudun her yerinde görülebilir¹. Bizim serimizde 20 olguda yüzeysel yayılan tip saptanmıştır. Yaş ortalaması 58 ve erkeklerde daha çok gövdede, kadınlarda ise vücudun değişik yerlerinde olduğu görülmüştür. Literatürde belirtilenden farklı olarak hasta serimizde yüzeysel yayılan melanoma ikinci sıklıkta görülmüştür. Lentigo melanoma en çok yaşlılarda görülmektedir. Kadınlarda daha sık olmak üzere yavaş ilerleme gösteren, lokal genişleyen bir tiptir. 2 hastamızda görülmüştür. Hepsisi kadın ve yaş ortalaması 69 olarak belirlenmiştir. Akral lentiginöz melanoma ayak tabanı başta olmak üzere, palmar bölge ve tırnak yatağında yerleşir. Tırnak yatağı yerleşimli olanlarda tanı zor konabilir. Bu tür olgular yanlışlıkla mantar tanısı alabilmekte ve hasta hekime geç zamanda, genellikle metastaz ile başvurmaktadır^{1,3}. Olgularımızda 3 hastada ayak tabanı yerleşimli akral lentiginöz melanoma görülmüş ve bu hastalarda noduler ve uzak metastaz saptanmamıştır.

Skuamöz hücreli karsinom deri malignansileri içinde ikinci sıklıkta ve erkeklerde özellikle güneş ışınlarına fazla maruz kalan açık renkli ciltlerde görülmektedir. Malign melanomdan farklı olarak mesleki ilişkisi daha kuvvetlidir ve daha çok sosyo ekonomik düzeyi düşük yaşlı insanlarda rastlanılır. Lezyonların sıklıkla yerleştikleri bölge % 50–60 oranında baş ve boyundur^{6-8,12}. Skuamöz hücreli karsinom tanısı almış hastalarımızın çoğunluğunun kırsal bölgelerden geldiği ve çiftçilikle uğraştıkları tespit edilmiştir. Tümünün sosyoekonomik düzeyi düşüktü ve yaş ortalaması 60.3'tü. Ayrıca epidemiyolojik bilgileri de destekleyecek şekilde, çalışma grubunda yer alan 21 skuamöz hücreli karsinom tanısı almış hastanın %66.6'ında tümöral lezyon baş ve boyunda yerleşimliydi ve hastaların büyük çoğunluğunu erkekler oluşturuyordu.

Malign melanom ve skuamöz hücreli karsinomada cerrahi sınırlar tartışma konusu olmuştur. Birincil alanın lenfatik akımını değiştirebileceğinden geniş eksizyonlar önerilmemektedir. Tüm cilt kanserlerinde cerrahi sınırın derinde en az yağ dokusuna kadar inilmesi önerilmektedir. Bunun yanında geniş defektlerden rekonstrüksiyonun zorluğu açısından ve bölgesel lenfatik akımına verdiği zarardan dolayı kaçınılmıştır. Melanomalarda geçmişte tercih edilen cerrahi yöntem tümörün

sınırlarının 5 cm çevresini kapsayacak şekilde cerrahi eksizyonu idi. Uzun süre geniş cerrahi eksizyonun avantajları üzerinde duruldu ve savunuldu. Ackerman ve Scheiner 1983' de geniş eksizyonun lokal lezyon tekrarını azalttığını ancak yaşamsal katkı sağlamadığını belirtmişlerdir. Fallowfield ve Cook birincil kutanöz melanomun eksizyonunun avantaj olabileceğinin hiçbir histolojik kanıtla dayandırılmadığını savunmuşlardır. Bu cerrahlara göre, geniş eksizyon lokal lezyon tekrarını azaltabilmekteydi ama melanomların uzak metastaz yapma eğiliminde oldukları da unutulmamalıydı. Diğer çalışmalar da, lezyon etrafından 3-5 cm cilt eksizyonunun yapılmasının uzak metastaza katkısının olmadığını desteklemiştir^{37,39,41,46,58}. Bunun yanında, birincil lezyonun eksizyonu sonrası etraf cilt dokudaki mikrometastazların incelendiği histolojik temeli olan hiçbir araştırma olmamıştır⁴⁶. Eedy'e⁴⁶ göre melanomalarda eksizyon sınırını belirlemeye çalışan 100' den fazla çalışmadan sadece dördü istatistiksel değere sahipti (Tablo 6). Yakın zamandaki bir çalışma, ayrıca tanısal eksizyon ile lokal geniş eksizyon arasındaki interval sürenin 3 aydan daha az olmasının rekürrens oranına ve yaşamsal katkı sağlamayacağını göstermiştir⁴⁶. Melanomlu hastalarımızda, < 1mm kalınlıktaki birincil lezyonlarda 1 cm, > 1mm lezyonlarda 1 – 2 cm, > 4mm lezyonlarda 2 cm eksizyon marjini uygulanmıştır. Daha önceden primer lezyonuna tanısal eksizyon yapılan hastalarda skar dokusu 2 – 3 cm etraf dokudan eksize edilmiştir.

Birincil melanomun cerrahi rezeksiyonunda cerrahi sınırın yanında en çok tartışılan ikinci konu derin fasyanın uzaklaştırılması olmuştur. Birçok cerrah tarafından lezyonun rezeksiyonu yanında fasyadan da ince eksizyon yapılmakta ama yararı gösterilememektedir^{46,58,61}. Olsen 1964 yılında aslında fasyanın anatomik bir bariyer olduğunu ve bu bariyerin kaldırılmasının tümör yayılımına yol açabileceğini bildirmiştir. Olsen⁶¹ 34 hastada geniş bir cerrahi eksizyona fasyayı ilave etmemiş, 31 hastada ise fasyayı da eksizyon materyali içine almıştır. Fasyası alınmayan hastaların sadece ikisinde lenf nodu metastazı saptarken, fasyası alınan hastaların 17'inde lenf nodu metastazı görmüştür. Literatürde fasya eksizyonunun hastaya olan yararı kanıtlanamadığı, eksizyon sınırının derinde cilt altı yağ dokusunu kapsayacak şekilde olmasının yeterli görülmesinden dolayı çalışmamızda melanomlu hastalarda eksizyon materyallerine fasya dahil edilmemiştir.

Tablo 6 : Malign melanomda, zamanımızda kabul edilen eksizyon sınırları⁴⁶.

Tümör kalınlığı	U.K. ÇG	WHO	Avustralya ÇG	Hollanda ÇG
İn situ	2 – 5 mm	5 mm	5mm	2mm
< 1 mm	1 cm	1 cm	1 cm	1 cm
1 – 2 mm	1 – 2 cm	1 – 2 cm	1 cm	1 cm
2.1 – 4 mm	2 – 3 cm	2 cm	1 cm	2 cm
>4 mm	2 – 3 cm	2 cm	2 cm	2 cm

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Healt Organization)

U.K: Birleşik krallık (United Kingdom)

ÇG: Çalışma grubu

Tümörün rezeksiyonu sonrası oluşan defektin, daha önceki cerrahlar erken dönemde lezyon tekrarının gözle görülebilmesi için deri grefti ile kapatılmasını öneriyorlardı. Günümüzde hastaya uygun olan rekonstrüksiyon tekniği benimsenmektedir. Bu da çoğunlukla flep cerrahisi ile mümkün olmaktadır. Birçok merkezde özellikle baş ve boyun lokalizasyonlu tümör cerrahisinde mümkün olduğunca rezeksiyon sınırları dar tutulmaya çalışılmaktadır⁴⁶. Cerrahi tedavide kesin kriterler koymak ve onu genelleştirmek hemen hemen imkansızdır. Önemli olan olguya göre hareket edilmesi olacaktır. Örneğin mitotik aktivitesi yüksek, derin lezyonlarda eksizyon sahası geniş olacak, rekonstrüksiyon seçeneği geniş bir lokal flebe hatta serbest flebe doğru kayacaktır.

Daha başka birçok rekonstrüksiyon seçeneği olduğu için deri greftleri çok nadiren artık seçilmektedir. İkincil iyileşmeye defekti bırakmak önerilmemekle beraber artık kozmetik sonuçlarının yetersizliğinden dolayı deri greftlerinden uzaklaşmaktadır. Estetik kaygısı olmayan özellikle yaşlı hastalarda baş ve boyun cerrahisinde tam

kalınlıktaki deri greftleri bazı cerrahlarca nadiren kullanılmaktadır. Birçok flep prosedürü uygulanmakta olup morbiditeleri deri greftlerinden daha iyidir³³. Özellikle olgularımızda skuamöz hücreli karsinoma lezyonlarından sonra defektin rekonstrüksiyonunda lokal veya uzak fleplere gereksinim duyulmuştur. El sırtı, baş ve boyun lokalizasyondaki melanomalarda eksizyon sonrası yaşlı, kozmetik sorunu olmayan hastalarda tam kalınlıktaki deri grefti ile onarım sağlanmış, hastanın uzun anestezi süresi ve oluşabilecek daha ağır morbiditeden kurtulması amaçlanmıştır. Malign melanomlu hastaların % 60' ında defektin onarımı primer olarak sutürasyonla yapılmıştır. Hiçbir defekt ikincil iyileşmeye bırakılmamıştır. Çalışma grubu içerisindeki alt dudak yerleşimli skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda defektler eğer alt dudağın 1/3'ünden fazla ise lokal fleplerle kapatılmıştır ve mümkün olduğu kadar dudak fonksiyonlarının korunması amaçlanmıştır. Malign melanomlu hastaların % 40' ında tam kalınlıktaki deri grefti ile lokal flepler kullanılmış, serbest flebe ihtiyaç duyulmamıştır. Çok geniş tümöral lezyonların eksizyonu sonrası serbest flep gerekebilmektedir. Özellikle geç gelmiş vakalarda skuamöz hücreli karsinomlarda karşımıza çıkmaktadır. Hasta serimizde hiçbir hastaya serbest flep seçeneği kullanılmadı. Özellikle lokal metastaz riski olan lezyonlarda sentinel lenf nodu disseksiyonuna gidildi. Daha büyük, uzak metastaz riski çok yüksek skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda sentinel lenf nodu disseksiyonu, hastaya ek morbidite getireceğinden tercih edilmedi.

Sentinel lenf nodu biyopsisi, malignitelerde bölgesel lenf bezlerindeki mikrometastazların saptanmasında prognostik özelliği ve tedavideki yönlendiriciliği açısından giderek artan sayıda kullanılan bir yöntem olmuştur^{23, 62-71}. Cabanas penil kanserde lenfanjiografi ile penisin lenfatiklerinin drene olduğu spesifik lenf nodunu göstermiş ve buna sentinel lenf nodu adını vermiştir. Morton ve ark. 1992 yılında mavi boya ile lenfatik haritalamayı ve sentinel lenf nodu biyopsisini ilk olarak melanomda uygulamışlardır^{5,14,70,72}.

Sentinel lenf nodu biyopsisi hem primer lezyonu olan, hem de insizyonel veya eksizyonel biyopsi yapılmış malign melanomalı hastalarda uygulanabilir, invazif olmayan bir yöntemdir. Bunun yanında diğer cilt kanserlerinde, meme kanserinde, prostat kanserinde, internal malignansilerde, baş ve boyunun mukozal kanserlerinde de

prognostik değeri gösterilmiştir^{6,7,12,66,69,73,74}. Deri kanserlerinden BHK'da metastaz görülmediğinden, çalışma grubuza bu hastalar dahil edilmemiştir.

Sentinel lenf nodu biyopsisi, yeni AJCC evreleme sistemi ile beraber gerekli bir yöntem haline gelmiştir^{1,5,34,49,72}. Erken evre lenf nodu metastazının belirlenmesinde mikroskopik lenf nodu evrelemesi, Breslow tümör kalınlığı 1mm'den büyük kutanöz melanomaların rutin cerrahi tedavisinin bir parçası olmuştur. Sentinel lenf nodu biyopsisinde mikrometastaz varlığı kötü prognoz göstergesi olması yanında sonraki cerrahi ve ileri tıbbi tedavinin belirlenmesinde anahtar rol oynamaya başlamıştır. Bununla beraber sentinel lenf nodu biyopsisi ve pozitif nodlu hastalarda sonrasında yapılacak radikal lenfadenektominin uzun sağ kalımla ilişkisi çok netlik kazanmamıştır. Burada açık olan, sentinel lenf nodu biyopsisi ile erken mikrometastazların varlığının bilinebilmesi ve tedavinin çok geç olmadan başlanabilmesiyle, geç kalınmayla daha da azalacak sağ kalımın hastalıktan özgür arttırılmış olmasıdır. Doğrudan yaşamsal katkısı üzerinde geniş araştırma sonuçları henüz yoktur^{5,23,26,37,49,51,62,63,67,69,70,75,76}.

Standart tedavide sentinel lenf nodu biyopsisinin cerrahlar tarafından geniş kabul görmesinin 3 temel nedeni vardır. Teknik uygulama aşamasında olgunlaşmış, cerrahi merkezlerin çoğuna yayılmıştır, cerrahlar son zamanlarda sentinel nodu %100'e yakın oranda bulmaya başlamışlardır ve nodun durumunun prognostik önemi artmıştır. Tedavide gereksiz radikal cerrahi girişimi engellemesi, invazif bir yöntem olmaması ve hastaya iyi morbidite sağlaması cerrahların bu tekniğe yönelmelerini kolaylaştırmıştır^{5,23,25,26,37,51,70,76}.

Lenfosintigrafide elde edilen dinamik ve statik görüntüler lenfatik akım yönünü ve sentinel lenf nodlarının sayısını belirlemek, beklenen lenfatik havuz dışındaki sentinel lenf nodlarını görüntülemek ve sentinel olmayan lenf nodlarından ayırmak için gereklidir^{23,51}. Thompson'a¹⁵ göre, baş ve boyun veya gövdede yerleşmiş melanomlarda farklı ve beklemeyen bölgelere lenf akımı olabileceğinden ameliyat öncesi lenfosintigrafi ile lenfatik haritalama özellikle gerekmektedir. Berman ve ark.⁷⁷ bu beklenmeyen akım oranının, başta yerleşen lezyonlarda % 64, boyunda yerleşen lezyonlarda % 73 olduğunu belirtmiş, böylece lenfosintigrafi ile doğru lenfatik akımın belirlenmesi ile hastaların %33'ünde cerrahi uygulamada değişikliğe gidildiğini belirtmişlerdir. Melanomada lenfosintigrafi ile dinamik çekimler lenfatik kanalların görülmesi ve sentinel nodun yerini işaret etmek açısından önemlidir. Birden fazla kanal

görülmesi birden fazla sentinel lenf nodu olabileceğine işaret edebilir. Daha sonraki geç görüntüler 30 dakika ile 2 saat arasında alınabilir. Bu süreyi 18 saate kadar uzatanlar da vardır. Genellikle önerilen, operasyonun enjeksiyondan sonraki 2–3 saat içinde yapılmasıdır. Zamanın uzaması aktivite miktarının azalmasına ve lenf bezinden aktivitenin uzaklaşmasına neden olabilir^{78,79}. Soo ve ark.⁸⁰ 234 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 655 lenf nodu çıkartmışlar, hasta başına düşen ortalama lenf nodu sayısını da 2.9 olarak saptamışlardı. Hasta grubumuzda toplam 265 lenf nodu alınmıştır ve hasta başına düşen ortalama lenf nodu sayısı 5.3 olmuştur. Bizdeki ortalama sayının yüksek oluşunun nedeni, hem melanomalı hem de skuamöz hücreli karsinomalı hastalarımızda lezyonların yerleşim alanlarının sıklıkla baş ve boyunda oluşudur. Özellikle servikal bölgeye olan daha karışık ve hastaya bağlı değişebilen lenfatik kanallar burada rol oynamış, lenfosintigrafinin bu lokalizasyondaki başarısı yüksek ortalamaya katkıda bulunmuştur .

Sadece mavi boya tekniğinin kullanıldığı yöntemde, özellikle baş ve boyun yerleşimli olmak üzere, sentinel lenf nodu gözden kaçabilmektedir. Mavi boya tekniğinde öğrenme eğrisi uzun zaman gerektirir ve başarı oranı lenfosintigrafi ve bunların birlikte kullanıldığı yöntemde göre düşüktür. Birlikte kullanım ile başarı oranı %98 – 100 olmaktadır^{4,5,14,39,49,72}. Ayrıca gama prob operasyonda cerrahi en fazla radyoaktivitenin olduğu alana yönlendirmektedir. Mavi boya tekniği lenf nodunu görünür hale getirmektedir ama bunun yanında yaklaşık %15 oranında sıcak olmayan nodları boyamaktadır. Gama prob ile cerrah ciltte işaretli bölgeden bölgesel insizyonla radyokolloid tutulum gösteren sentinel lenf noduna ulaşmaktadır. Gama prob özellikle derin yerleşimli ve hasta pozisyonunun kritik önem taşıdığı aksiller ve servikal lenf nodlarının saptanmasında yardımcı olmaktadır. Bu birliktelik operasyonun süresini kısaltmakta ve boyanma göstermeyen sentinel lenf nodlarının saptanmasını sağlamaktadır. Lenfosintigrafi ayrıca, birincil tümöral lezyon ile lenfatik havuz arasında yerleşen, metastatik tümöral büyümeyi gösteren in-transit lenf nodlarının gösterilmesini de sağlar^{4,5,51}. Çalışmamızdaki hastaların hepsinde sentinel lenf nodlarının tespitinde lenfosintigrafi ve operasyon sırasında gama prob kullanılmıştır. Cilt insizyonu, lenfosintigrafi sonrası sentinel lenf nodlarının izdüşümlerinin işaretlendiği alan üzerinden, yeterli cerrahi görüş açısını sağlayacak kadar yapılmış, operasyon sırasında

gama probunun yanında mavi boyanın da kullanılması ile tüm hastalarımızda sentinel lenf nodlarına ulaşılmıştır.

Lenfosintigrafide kullanılan radyokolloidler bazı özellikleri taşımaktadır. Kolloidin hızlı hareket edip lenf nodunda istenilen konsantrasyona ulaşabilmesi için çapının ve sayısının önemi vardır. Bu radyokolloidler kolay hazırlanabilmeli, stabil olmalı, yüksek oranda radyoaktiviteye bağlanabilmelidir^{4,5,39,49,52}. Hastanemiz Nükleer tıp bölümünde bu amaçla, Avrupa'da sıkça tercih edilen, belirtilen özelliklere ve uygun çapa sahip Tc99 ile işaretli nanokolloid kullanılmaktadır.

Literatürde tümör kalınlığı, ülserasyon, > II Clark evresi, genç yaş ve aksiyel tümör yerleşiminin pozitif sentinel lenf nodlarının oluşumunu etkilediği belirtilmektedir. Ayrıca sentinel lenf nodu biyopsisinin kendisinin hastalıktan bağımsız bir prognostik gösterge olduğu, sağ kalım hakkında daha fazla bilgi verdiği de kabul edilmektedir. Lenf nodlarındaki metastazların sonucuna göre hasta ve hasta yakınlarına daha isabetli prognostik bilgiler verilebilmekte, hastalığın tedavi şeması yapılırken aynı zamanda tedaviler arası kıyaslamanın da mümkün hale geldiği görülmektedir^{5,14,23,25,26,46,49,69,70,75,76,79,80}. Topping ve ark.⁶⁹ sentinel lenf nodunda metastaz saptanan hastaların mortalite oranlarının, metastaz saptanmayan hastardan 6 kat fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bunun aksini savunan nadir yayınlar da olmuştur. Topar ve ark.⁸¹ 149 melanomlu hastada %33 oranında pozitif lenf nodu saptamışlar ama negatif olan gruptaki hastalık progresyonu ve mortalitesi arasında fark bulamadıklarını savunmuşlardır.

Breslow tümör kalınlığı < 1mm olan melanomlarda % 5'den az mikrometastaz saptanırken, orta kalınlıktaki (1 – 4 mm) melanomlarda bu oran % 20 – 40 arasındadır. Kalın melanomlarda (>4 mm) ise pozitif lenf nodu olasılığı artmakla beraber (% 35 – 60) bu grupta asıl olarak uzak metastaz riski vardır⁸². İnce melanomalarda, Clark evresinin yüksekliği ve ülserasyon varlığı gibi ek bulguların varlığında sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmaktadır²⁷. Genel olarak, primer tümör kalınlığının < 1 mm ve > 4 mm olan olguların sentinel lenf nodu biyopsisinden fayda görmediği kabul edilmektedir^{4,25,27,37,39,46,60}. Klinik evre I melanomlu hastaların % 80'den fazlası bölgesel lenf nodlarında tutulum göstermezken, yapılan çalışmalarda orta kalınlıktaki melanomlarda gizli lenf metastaz insidansının % 40–60 arasında değiştiği bildirilmektedir⁸². Caraco ve ark.⁶⁵ 359 hastayı kapsayan çalışmalarında 4 mm' den

daha fazla kalınlığı olan melanomlu hastaları 3 yıl boyunca izlemişler ve mortalite oranlarında lenf nodu metastazı saptananlar ile saptanmayanlar arasında fark görmemişlerdir. Ülserasyonun bu grupta daha belirleyici bir faktör olduğunu savunmuşlardır. Clary ve ark. ile White ve ark. kalın melanomlarda erken evre uzak metastazın varlığının daha değerli bir prognostik etmen olduğunu, sentinel lenf nodu durumunun tek başına değil diğer faktörlerle beraber önemli olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle, 1 – 4 mm kalınlıktaki melanomu olan ve klinik olarak lenf nodu bulunmayan hastalarda, doğru tedavinin planlanmasında sentinel lenf nodu biyopsisi ile bu nodlarda metastazın araştırılması hastaya yaklaşımda kolaylığı artırır. Çalışmamızda, ince melanomaya sahip olgularda yüksek Clark evresi ve ülserasyon varlığı göz önünde bulundurularak biyopsi yapılmıştır. İnce melanomlarda pozitif lenf nodu sonucumuz yokken, kalın melanomlarda (1 – 4 mm) bu oran % 32.6 olmuştur. Metastazın saptandığı hastalarımızda Breslow kalınlığı ortalama 3.84 mm iken % 26.6'ı Clark 5, % 60'ı Clark 4 evredeydiler. Bu da bize tümör kalınlığı arttıkça metastaz görülme olasılığının arttığını göstermektedir. Yale kanser merkezi melanoma ünitesinin 374 hasta üzerinde yaptığı çalışmada bizim serimizde olduğu gibi % 100 oranıyla sentinel lenf nodlarına ulaşılmış, pozitif lenf nodu % 11, ortalama Breslow kalınlığı ise 1.6 mm olarak belirlenmiştir²³. Bizdeki sonuçlara bakıldığında, Breslow kalınlık ortalamamızın yüksek oluşunun metastaz görülmesini arttırdığı gözlenebilmektedir. Aynı şekilde, Wagner ve ark.⁷⁶ 408 hastada ortalama Breslow kalınlığını, Yale kanser merkezinin vardığı ortalama sonuçtan daha fazla olarak 2.27 mm, pozitif lenf nodu oranını da kalınlığın artışına paralel % 21.4 olarak saptamışlardır.

Hematojen yayılım oranının yüksek olduğu kalın melanomlarda ülserasyon varlığının daha önemli prognostik etmen olduğu kabul edilmektedir⁶⁵. Bunun yanında ülserasyon varlığı, 1–4 mm arası kalınlığa sahip melanomlarda destekleyici bir prognostik etmendir ve nodun durumundan daha az değerlidir. Yee ve ark.⁶² 846 hastanın %23.8'inde ülserasyona rastlamışlardır. Sentinel lenf nodu metastazı saptananlarda 5 yıllık yaşam oranını %56, saptanmayanlarda %90; ülserasyon saptanan hastalarda 5 yıllık yaşam oranını %78, ülserasyonun görülmediği hastalarda bu oranı %94 olarak belirlemişlerdir. Bu bize tek başına ülserasyon varlığının prognostik değer taşımadığını göstermektedir. Buna benzer çalışmalarda ülserasyon varlığının yüksek metastaz olasılığı ile beraber olduğu gösterilmiştir^{5,23,76}. Aynı zamanda, Anderson kanser

araştırma merkezinde yapılan, 1119 hastayı kapsayan çalışmada, ülserasyonun pozitif lenf nodu sayısı ile beraber, rekürrensliği belirleyen etmenlerden biri olduğu ortaya çıkmıştır⁴¹. Sonuçlarımızda bu bilgileri desteklemektedir. Melanomlu hastaların 12'sinde (%24), lezyon tekrarının görüldüğü 5 hastanın hepsinde ülserasyonun mevcut olduğu görülmüştür. Metastazın görüldüğü 15 melanomlu hastanın 8'inde (%53.3) ülserasyon saptanmıştır.

Malign melanomlu hastalarda ölüm yaş ile beraber artarken, ilginç olarak sentinel lenf nodu tutulumu yaş arttıkça azalma gösterir^{27,58}. Sondak ve ark.²⁷ 429 hastayı kapsayan çalışmalarında hastaları 3 gruba ayırmışlar, 35 yaşın altındaki grupta %26.3, 35-60 yaş grubunda %18.6, 60 yaş üstündeki grupta %11.8 metastaz oranı belirlemişlerdir. Malign melanomlu hasta grubumuzda, 60 yaşın altında olanlarda metastaz oranı %33.3, 60-70 yaş arasında olanlarda bu oran %30 iken 70 yaş üzerinde olanlarda %22 olarak görülmüştür. Bu oranlar Sondak ve ark.'nın çalışmasında elde ettikleri oranlara yakındır ve literatürü desteklemektedir.

Sentinel lenf nodu biopsi çalışmalarında yanlış negatif sonuçların değerlendirilmesi, yapılmış, bunun içinde sentinel lenf nodu çıkartıldıktan sonra tamamlayıcı lenfadenektomi uygulanıp detaylı histopatolojik değerlendirme yapılmıştır ve olguların %2' sinden daha azında sentinel lenf nodu negatif iken diğer nodlarda metastaz saptanmıştır^{5,83,84}. Sentinel lenf nodu negatif olan hastalarda uzun dönem tekrarının bazı çalışmalarda yüksek olabileceği gösterilmiştir⁵. Ancak bu çalışmaların çoğunda frozen örnekleme yapılmıştır. Frozen kesit kullanıldığı için ya nodun tamamından kesitler alınamamış ya da immünohistolojik olarak incelenememiştir. Bizim çalışma grubumuzda, ilk 5 hastada frozen uyguladıktan sonra, bu uygulama kesitlerin tam olarak incelenip mikrometastazların saptanabilmesi için, aynı zamanda yanlış negatif sonuçlar görülebileceğinden terk edilmiştir.

Sentinel lenf nodu biyopsisi yönteminden önceki yaklaşımda metastaz olup olmadığına bakılmaksızın bölgesel lenf nodları koruyucu olarak çıkarılmaktaydı. Bu yaklaşım lenf nodu disseksiyonunun yapıldığı alana da bağlı olarak beraberinde hasta için morbidite riski de taşımaktadır. Sentinel lenf nodu yaklaşımı gereksiz disseksiyonları ve onlara bağlı gelişebilen komplikasyonları önlemiştir. Eedy'e⁴⁶ göre lenf disseksiyonuna giden hastalarda, disseksiyon gerektirmeyen hastalara göre %15 – 50 oranında postoperatif morbiditelerinde artış olmaktadır. Soo ve ark.⁸¹ radikal yapılan

diseksiyonlarda komplikasyon oranlarını %25 - %61 olarak göstermişler, lenfödem, yara komplikasyon rislerinin yanı sıra nadir de olsa ikincil malignensilere yol açabileceğini belirtmişlerdir. En sık uygulanan boyun diseksiyonunda hastalar için hastane kalım süresi 7 – 10 gündür ve hastalar özellikle ilk günlerde daha sık ziyaret edilip izlenmektedir. Elektif diseksiyonların hepsinde embolizm, sinir hasarlanma, yara yerinde enfeksiyon ve hematoma riski vardır⁸⁵. Çalışma grubumuzdaki hastaların %31'inde metastaz saptanmıştır. Böylece hastaların %69'u gereksiz bir işlemde kurtulmuşlardır. Lokal anestezi alan hastalar aynı gün, genel anestezi alan melanomlu hastalar 2 gün içerisinde, skuamöz hücreli karsinomu bulunan hastalar ise uygulanan rekonstrüksiyona da bağlı olarak ortalama ilk 12 gün içerisinde taburcu edilmişlerdir. Bu uygulama ile hastaların hastane kalım süresi kısaltılırken, oluşabilecek komplikasyonlar da engellenmiştir.

Nodulde mikrometastaz saptanan hastalar tedavi edici daha radikal lenf diseksiyona giderler. Bu geniş diseksiyonların tedavi süresince morbiditeyi arttırmalarından dolayı sağ kalım üzerindeki etkileri birçok araştırmacı tarafından irdelenmiştir. İleri aşama tümörlerdeki rolleri tartışmalıdır. Kelemen ve ark.⁶³ klinik olarak lenf nodu metastazına sahip, son 26 yılda merkezlerinde tedavi edilen 8200 hastayı incelemişler, bu hastalardaki 10 yıllık sağ kalım oranını %38 olarak bulmuşlardır. Clary ve ark.⁶⁰ 357 hastadan oluşan çalışmalarının sonunda, elektif lenf nodu diseksiyonlarının palpable lenf nodu bulunan hastalardan çok, orta kalınlıktaki tümöral lezyona sahip pozitif sentinel lenf nodu metastazlı hastalarda yararlı olduğunu göstermişlerdir.

Kutanöz melanomalar esas olarak 4 lenf nodu merkezine yayılırlar. Bunlar, intraparotid, servikal, aksiler ve ilioinguinal lenf nodlarıdır. Baş ve boyun yerleşimli melanomalarda şayet intraparotid nodüllerde metastaz gözlenirse boyun diseksiyonu ile kombine yüzeyel parotidektomi yapmak gerekir. Servikal lenf nodlarında yaygın bir metastatik tutulum varsa radikal boyun diseksiyonu tercih edilmektedir. Metastatik yayılım yaygın olmadığında sıklıkla fonksiyonel diseksiyona yönelinir. Yüzün üst yan kısımlarına yerleşimli birincil melanomalı hastalarda yüzeyel parotidektominin dahil edilmesi uygun olacaktır⁵.

Aksiller nodüler metastaz saptanan hastalarda yapılacak aksiller lenfadenektomide, o taraf ekstremitede görülebilecek ödemden dolayı dikkatli olmak

gerekir. İnguinal diseksiyon için bazı araştırmacılar morbiditeyi arttırdığından dolayı derin diseksiyonu önermemektedirler. Bazı çalışmalarda 4 mm'den kalın melanomlarda elektif lenf nodu diseksiyonunun, zaten hematojen yayılım olduğu için anlamlı olmadığı da görülmüştür^{5,60,63}.

Mikrometastazın saptandığı melanomlarda cerrahi tedaviye ek olarak sistemik tedavinin verilmesi tartişmalı bir konudur. Sağ kalımın sistemik tedaviler ile arttırıldığıını gösteren çalışmalar sınırlı sayıdadır. Metastatik melanomlu hastalarda sistemik tedavinin verilmesi birçok etmene bağlıdır. Bunlar, hastanın yaşı, performans durumu, birincil ile metastatik hastalık arasındaki ara dönem ve hastanın istekleridir. Sistemik tedavi kemoterapi, biyoterapi ve aşıları içerir. Tüm bu tedavi seçeneklerinde amaç klinik bulguların hafifletilmesidir. Bunların metastatik melanomanın tadavisinde yaşamı uzattığı yönünde herhangi bir açık delil yoktur^{1,5,37,69,86}.

İnterferon, metastatik malign melanomda sistemik tedavide sık olarak kullanılan bir ajandır. Antitümör ve immunité düzenleyici etkileri mevcuttur. Son yıllarda interferon ile yapılan adjuvan tedavi çalışmalarında; özellikle progresyonsuz sağkalım üzerinde önemli uzamalar sağlanmıştır. Bu sonuçlardan sonra standart adjuvan tedavi protokolu yüksek doz interferon alfa olarak kabul görmüştür. Metastatik malign melanom hastalarında interferonun tek ajan olarak cevap oranı yaklaşık %15–30 civarındadır. İnterferon tedavisinde doz cevap ilişkisi açık değildir. Elde edilen cevapların çoğu kısmi cevap olup tam cevap nadiren gözlenir. İnterferon tek başına kullanılabilindiği gibi diğer sitotoksik ajan ya da immünite düzenleyici tedaviler ile birlikte kullanılabilmektedir. Genellikle tek ajan kemoterapiye interferon eklenmesi ile daha iyi cevap oranları yayınlanmıştır. Cevabın iyileşmesine rağmen, sağkalım uzaması çoğu zaman gösterilememektedir. En önemli dezavantaj, yüksek doz kullanımı nedeni ile yan etki insidansının yüksek olmasıdır. Henüz interferon etki dozu da tam olarak belirlenememiştir^{4,5,37,39}. Coşkun ve ark.⁸⁶ 30 metastatik malign melanomlu hastada interferon alan hasta grubu ile almayanlar arasında sağkalım bakımından istatistiksel olarak fark bulamamışlardır. Sentinel lenf nodu metastazı saptanan hastalarda kemoterapinin verilme şekli erkenden saptanabilecek, belki de ek cerrahi müdahaleye gidilmeden yaşam süreleri uzatılacaktır. Bunun yanında kullanımı kanıtlanmış kemoterapi ajanı ve dozu olmadığından, mikrometastaz saptanan hastalarda cerrahi

tedaviye gidilmeden sistemik tedavinin verilmesi ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Skumöz hücreli karsinomalarda lokal hastalığın ilerlemesini ve metastazı önceden tahmin edebilmek için çalışmalar yapılmıştır. Metastaz açısından yüksek riskli hastaların erken evrede belirleyebilmenin uygun tedavi seçeneklerini saptamada ve sonucunda sağ kalımın üzerinde olumlu etkili olabilmektedir^{7,9,12,35}.

Skumöz hücreli karsinomlar baş ve boyun kanserlerinin %90'ını oluşturmaktadır ve yüksek derecede değişken bir prognoza sahiptir^{9,73}. Skumöz hücreli karsinomlar en sık yine baş ve boyun yerleşimli görülürler. Hasta serimizdeki skumöz hücreli karsinomlu hastalarda da en sık lezyon yerleşimi baş ve boyundu. Bu bölgeden kaynaklanan tümörlerde prognoz hastalığın drene olunan lenfatik tabanda var olup olmamasına bağlıdır. Boyun lenf nodlarına metastaz 5 yıllık sağkalımı % 50 oranında azaltır ve metastazın varlığı tek başına en önemli prognostik etmen halini alır⁷³.

Skumöz hücreli karsinomların metastaz yapabilirliği şüphe götürmez bir gerçektir, ayrıca görülme insidansları da az değildir, buna karşın metastaz oranları yüksek oranlarda görülmez^{8-9,12,35}. Michl ve ark.⁶ metastaz görülme oranını %1'in altında gösterecekler, bu oranın %0.5 ile %14 arasında olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Rowe ve ark.⁸⁷ 1940 ile 1990 arasında yapılmış çalışmalarını araştırmışlar ve bunun sonucunda lokal rekürrens ve metastaz oranlarını etkileyen birtakım etmenler ortaya koymuşlardır. Bunlar tedavi seçenekleri, tekrarlayıcı tümör, lezyon yerleşimi ve boyutu (>2cm), derinlik (>4cm), hücreler arası yetersiz histolojik benzerlik olması ve immün yetmezliktir. Yapılan analizde 4 cm'den küçük lezyonlarda metastaz sıklığı %6.7 iken, daha büyük lezyonlarda bu oranın %45.7 olduğu görülmüştür⁸⁷. Mora ve ark.⁸⁸ zencilerde üst dudakta lezyonu olan hastalardan hiçbirinde metastaza rastlanmazken alt dudakta metastaz oranını %28 olarak bulmuşlardır. Yine aynı araştırmacılar zencilerde ölüm oranını %18 olarak saptamışlardır. Bunlar bize metastaz olaylarında yerleşim yerinin, öncü lezyonun, ırksal durumların rolünün önemini anlatmaktadır. İmmün sistemin hastalık ve yetmezliklerinde kanser sayısı ve metastaz oluşumunda büyük artış olduğunu bildirir araştırma sayısı da gittikçe artmaktadır^{12,35,89}. Michl ve ark.⁶ sentinel lenf nodu biyopsisinin her skumöz hücreli karsinomlu hastaya uygulanamayacağını hatta uygulanmaması gerektiğini bildirmişlerdir. Buna göre,

bölgesel ve uzak metastaz riski yüksek olan hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmalıydı ve TNM kategorisine bakılmalıydı. Onlar da derin ve dudak, kulak yerleşimli tümörlerde yüksek metastaz riski olduğunu göstermişlerdir.

Skumöz hücreli karsinomada bugünkü yaygın mevcut tedavi anlayışında lenf nodu diseksiyonu ve/veya radyoterapi gibi daha ileri bir tedavinin uygulanıp uygulanmayacağına palpable lenf nodlarına bakarak karar verilmektedir. Klinik ve radyolojik olarak metastatik yayılım belirtisi yoksa elektif lenf nodu diseksiyonu genellikle yapılmaz^{6-9,12,35}. Skumöz hücreli karsinomada sentinel lenf nodu diseksiyonu, radyoterapi ve kemoterapiden hangi hastaların yarar görebileceğini ayırt etmemizi sağlar. Bu sayede düşük riskli hastalardaki morbidite en alt düzeylere indirilmiş olur. Bunlara ek olarak klinik olarak tespit edilmiş mikrometastazların alınması terapötik kazanç sağlayabilir.

Teorik olarak sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanan mikrometastazların çıkartılması sağkalım üzerinde olumlu etki yapmaktadır. Topping ve ark.⁶⁹ 347 hastayı kapsayan 5 yıllık serilerinde erken dönemde pozitif lenf nodlarının alınmasının sonraki tümöral yayılımı, ilave sistemik tedavilerle beraber önlediğini belirtmişlerdir. Hasta serimizde, pozitif lenf noduna sahip hastaların radikal lenf nodu diseksiyon sonuçlarında malign melanomlarda %26.6, skumöz hücreli karsinomalarda ise %14.2 oranında diğer metastatik lenf nodlarına rastlanılmıştır. Bu sonuç bu yöntemin prognostik etmen olmasının yanında sağ kalımı da etkileyebileceğini göstermektedir. Çünkü mikrometastazın olduğu sentinel nod çıkartılmış, hastalığın lokal nodlara yayılımı engellenmiştir. Bunun yanında, literatürde bunu daha geniş hasta popülasyonunda, daha uzun bir takip süresi içinde kanıtlayacak her hangi bir araştırma bulunmamaktadır.

Sentinel lenf nodu biyopsinin öğrenme eğrisi nükleer tıp, patoloji uzmanı ve cerrahın birlikte bir takım gibi çalışabilmesi için geçen süreyi yansıtır. Bu tedavi yöntemini uygulayacak takımın yeterli donanımlı ve bilgili olması gerekmektedir^{70,72,90}. Yanlış negatif biyopsilerin nedeni, lenfatik kanalların tümörden dolayı bloke olmasından kaynaklanabileceği gibi, patoloji uzmanının yanlış incelemesinden ve cerrahın deneyimsizliğinden de kaynaklanabilmektedir^{70,72}. Başarıya ulaştıracak asgari operasyon sayısı tam olarak belirlenememiştir. Morton melanomlar için 30–50, meme kanseri için 60–80 arasında olması gerektiğini belirtmiştir⁷⁰. Bass ve ark.⁷⁰ 23 sentinel

lenf nodu biyopsisi gerçekleştiren cerrahi ekipte başarı oranını %90 olarak bulmuş, biyopsi sayısının 53 olduğunda da başarı oranının % 95'e çıktığını gözlemlemişlerdir. Mariani'e⁵ göre bu uygulamayı gerçekleştirecek takımın öğrenme fazını tamamlaması için hastaların en az %97'inde SLN'ları başarıyla tespit edilmiş olması ve kalınlığı 1mm'den fazla olan hastalarda %12 ile %20 arasında metastaz saptanması gerekir. Bizim çalışma grubuzda tüm sentinel lenf nodlarına ulaşılmıştır ve pozitif oranımız %31 olmuştur. Bu da hastanemiz nükleer tıp, patoloji ve plastik cerrahi bölümlerinin bir takım olarak öğrenme fazını tamamladıklarını göstermektedir.

Bu yöntemin bir de radyasyon emniyeti konusu vardır. Lenfosintigrafi ve operasyon sırasında gama prob ile sentinel lenf nodu diseksiyonu çalışmalarında genellikle kısa ömürlü ve enerjisi düşük olan Tc-99m ile işaretli ajanların kullanılması nedeniyle cerrahın, ameliyathane personelinin aldığı radyasyon dozu ihmal edilebilecek ölçüde az olmaktadır. Bir cerrah yılda kabaca 30–60 sentinel lenf nodu cerrahisi gerçekleştirebilir. Buradan aldığı radyasyon dozu, normal yaşamda doğadan aldığı dozdan daha fazla değildir⁵. Patologlar daha iyi doku kesiti alabilmek için genelde gelen materyalleri 1 gün süre ile formolde beklettiklerinden pratik olarak ertesi gün lenf nodunda radyoaktivite oranı yok denecek kadar azdır. Bu nedenle sentinel lenf nodunun patolojik incelemesinde patoloğun ek bir önlem almasına gerek yoktur.

6. SONUÇ

Mavi boya tekniğine ek olarak, lenfosintigrafi yardımı ile sentinel lenf nodunun cerrahi gama prob ile bulunarak çıkarılması, melanomalar başta olmak üzere, deri kanserlerinin tedavisinde son yıllarda, radyasyon güvenirliliği olan popüler bir teknik haline gelmiştir. Sentinel lenf nodu biyopsisi malign deri tümörlerinde mikrometastazı saptaması, olası metastaz yollarını ortadan kaldırması, evreleme ve adjuvan tedaviye yol göstermesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Yöntem belirli bir olgunluğa erişmiş, birçok merkeze yayılmış ve başarı oranının yüksekliği ile genel kabul görmüştür. Melanoma ve skuamöz hücreli karsinoma gibi deri kanserlerinin yanı sıra kolorektal kanseri, penis kanseri, vulvar, endometrial ve serviks kanserlerinde, mesane kanseri gibi iç organ kanserlerinde de yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır.

Lenfosintigrafide elde edilen dinamik ve statik görüntüler cerraha operasyon öncesi yol göstermektedir. Özellikle öğrenme döneminde sentinel nodun çıkarılmasında cerraha yardımcı olur. Enjeksiyon yerinin oluşturduğu difüzyon alanlarını gösterir. Ayrıca radyoaktif bulaşmaları ayırt eder. Birden fazla sentinel lenf nodunun varlığını, sayısını, yerini gösterir. Dinamik çekimler sayesinde hangisinin ilk aktiviteyi tuttuğunu ve gerçek sentinel lenf nodu olduğunun saptanmasına yardımcı olur. Cilde doğru olarak konulan işaret sayesinde cerrahi kesinin boyutunu küçültür, cerrahinin süresinin kısalmasına katkıda bulunur. Çeşitli açılardan yapılan çekimler sayesinde lenf nodunun derinliği hakkında bilgi verir.

Deri kanserlerinde melanomların yanında, yüksek riskli kutanöz skuamöz hücreli karsinomalarda klinik olarak negatif lenf nodlarına sahip olgularda bu yöntemin faydalı olduğuna inanılmaktadır. Mikrometastazların varlığında bunların çıkartılması ile erken müdahale imkanı sağlanmış olur ve hastalar erken müdahaleden kazanç sağlar.

Yeni klinik ve patolojik evreleme sistemi, lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu biyopsisinden elde edilen bilgiler doğrultusunda yapılmaktadır. Mikrometastazları belirleyebildiği gibi, bu pozitif nodların uzaklaştırılmasıyla terapötik etkisinde olduğu düşünülmektedir. Bunun kanıtlanabilmesi için daha geniş serilerin, daha uzun süre hasta takibiyle mümkün olabilecektir. Bu yöntem kullanılmadan yapılan radikal lenf diseksiyonları morbiditeyi arttırmaktadır. Sentinel lenf nodu biyopsisi ile gereksiz

diseksiyonların önüne geçilmiş, morbidite iyileştirilmiştir. Hastaların ayrıca daha kısa hastane kalım sürelerine, daha az yara bakımına ihtiyaç duymalarından dolayı hasta maliyetleri de düşürülmüş olmaktadır.

Lenfosintigrafi ve operasyon sırasında gama prob kullanımı ile yapılacak sentinel lenf nodu diseksiyonu yüksek spesifite ve sensitivite ile deri tümörlerinde rutin olarak uygulanabilir bir yöntemdir.

7. KAYNAKLAR

1. **Markovic SN, Ericson LA, Rao RD, et al.** Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis. *Mayo Clin Proc*, **2007**; 82(3): 364-380.
2. **Burns DA, Breathnach SM, Cox NH, et al.** *Rook's Textbook of Dermatology*. 7nd Ed, New York: Blackwell publisher, **2006**.
3. **Özgenel GY, Kahveci R, Özcan M, et al.** Malign melanomda tedavi prensiplerimiz ve sonuçlarımız. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **2002**; 28(1): 13-16.
4. **Kuwajerwala KN.** Sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. **Erişim:** (<http://www.emedicine.com/ent/topic759.htm>) **2005**. Erişim tarihi: 15.03.2007
5. **Mariani G, Gipponi M, Moresco L, et al.** Radioguided sentinel lymph node biopsy in malignant cutaneous melanoma. *J Nucl Med*, **2002**; 43: 811-827.
6. **Michl C, Starz H, Bachter D, et al.** Sentinel lymphonodectomy in nonmelanoma skin malignancies. *Br J Dermatol*, **2003**; 149: 763-769.
7. **Motley R, Kersy P, Lawrence C, et al.** Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*, **2002**; 146: 18-25.
8. **Marks R.** Squamous cell carcinoma. *Lancet*, **1996**; 347: 735-740.
9. **Rudolph R, Zelac DE.** Squamous cell carcinoma of the skin. *Plast Rekonstr Surg*, **2004**; 114(6): 82-94.
10. **Gershenwald JE, Tseng CH, Thompson W, et al.** Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. *Surgery*, **1998**; 124(2): 203-210.
11. **Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, et al.** *Dermatoloji* 2nd Ed, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **1994**; 652-684.
12. **Civantos FJ, Moffat FL, Goodwin WJ.** Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope*, **2006**; 116: 1-15.
13. **Stadelman WK, Cobbins L, Lentsch EJ.** Incidence of nonlocalization of sentinel lymph nodes using preoperative lymphoscintigraphy in 74 consecutive head and neck melanoma and merkel cell carcinoma patients. *Ann Plast Surg*, **2004**; 52: 546-550.
14. **Bostick P, Essner R, Sarantou T, et al.** Intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma of the head and neck. *Am J Surg*, **1997**; 174: 536-539.
15. **Thompson JF, Uren RF.** Lymphatic mapping in management of patients with primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol*, **2005**; 6: 877-885.
16. **Qinhong CAO, Shui W, Kun XU, et al.** Experimental study of chinese ink as a type of dye tracer in sentinel lymph node biopsy. *The Chinese-German journal of clinical oncology*, **2006**; 5(1): 36-39.

17. **Clement O, Luciani A.** Imaging the lymphatic system: possibilities and clinical applications. *Eur Radiol*, **2004**; 14: 2265-2269.
18. **Tiffet O, Perrot JL, Perret AG, et al.** Sentinel lymph node detection in primary melanoma with preoperative dynamic lymphoscintigraphy and intraoperative gama probe guidance. *Br J Surg*, **2004**; 91: 886-892.
19. **Carlson GW, Murray DR, Thourani V, et al.** The definition of the sentinel lymph node in melanoma based on radioactive counts. *Ann Surg Oncol*, **2002**; 9(9): 929-933.
20. **Maccauro M, Villano C, Aliberti G. Et al.** Lymphoscintigraphy with intraoperative gamma probe sentinel node detection: clinical impact in patients with head and neck melanomas. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, **2005**; 49: 245-251.
21. **Danina AM, Kadlub N, Dalac S, et al.** Reducing the number of sentinel nodes removed in melanoma patient. *Indian J Cancer*, **2006**; 43(3): 132-135.
22. **AlexJC, Krag DN, Harlow SP, et al.** Localization of regional lymph nodes in melanomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg*, **1998**; 124: 135-140.
23. **Carling T, Pan D, Ariyan S, et al.** Diagnosis and treatment of interval sentinel lymph nodes in patients with cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg*, **2007**; 119: 907-913.
24. **Evans HL, Krag DN, Teates D, et al.** Lymphoscintigraphy and sentinel node biopsy accurately stage melanoma in patients presenting after wide local excision. *Ann Surg Oncol*, **2003**; 10(4): 416-425.
25. **Andersen JL, Horn J, Sjostrand H, et al.** Sentinel node biopsy cutaneous melanoma. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, **2006**; 40: 24-31.
26. **Romanini A, Manca G, Pellegrino D, et al.** Molecular staging of the sentinel lymph node in melanoma patients: correlation with clinical outcome. *Ann Oncol*, **2005**; 16: 1832-1840.
27. **Sondak VK, Taylor JMG, Sabel MS, et al.** Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: Lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol*, **2004**; 11(3): 247-258.
28. **McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, et al.** Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery*, **2001**; 130: 151-156.
29. **Revis DR.** Skin, Anatomy.
Erişim: (<http://www.emedicine.com/plastic/topic389.htm>)
2006. Erişim tarihi: 17.03.2007
30. **Schwartz T.** Skin immunity. *Br J Dermatol*, **2003**; 149: 2-4.
31. **Achauer BM, Erikson E, Guyuron B.** *Plastic Surgery*. Vol 1, St Louis: Mosby, **2000**: 325-355.
32. **Aston S, Beasley RW, Thorne CHM.** *Grabb and Smith's plastic surgery*. 5th Ed, Philadelphia: Lippincott-Raven, **1995**: 131-139
33. **McCarty PS.** *Plastic Surgery*. Vol 5, Philadelphia: W.B. Saunders Company, **1990**: 3560-3614
34. **Kim CJ, Reintgen DS, Balch CM.** The new melanoma staging system. *Cancer Control*, **2002**; 9(1): 9-15.
35. **Lohmann CM, Soloman AR.** Clinicopathologic variants of cutaneous squamous cell carcinoma. *Advances in Anatomic Pathology*, **2001**; 8(1): 27-36.

36. **Stadelmann WK, Louisville KY, Javaheri S, et al.** The use of selective lymphadenectomy in squamous cell carcinoma of the wrist: a case report. *J Hand Surg*, **1997**; 22A: 726-731.
37. **Wolchok JD, Saenger YM.** Current topics in melanoma. *Curr Opin Oncol*, **2007**; 19: 116-120.
38. **Dadras SS, Asschenfeldt BL, Velasco P et al.** Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes. *Modern Pathology*, **2005**;18: 1232-1242.
39. **Brochez L, Verhaeghe E, Sales F, et al.** Current guidelines in melanoma treatment. *Dermatology*, **2000**; 200: 160-166
40. **Kucher C, Zhang PJ, Acs G, et al.** Cam elan-a replace s-100 and hmb-45 in the evaluation of sentinel lymph nodes from patients wit malignant melanoma?. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, **2006**; 14(3): 324-327.
41. **Gershenwald JE.** Melanoma. *The Oncologist*, **2001**; 6: 402-406.
42. **Muller SGM, Leuwen PAM, Klerk L et al.** The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer*, **2001**;91: 2401-2408.
43. **Chao C, Martin RCG, Ross MI, et al.** Correlation between prognostic factors and increasing age in melanoma. *Ann Surg Oncol*, **2004**; 11(3): 259-264.
44. **Gamel JW, George SL, Edwards MJ et al.** The long term clinical course of patients with cutaneous melanoma. *Cancer*, **2002**; 95: 1286-1293.
45. **Belhocine TZ, Scott AM, Sapir EE, et al.** Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma. *J Nucl Med*, **2006**; 47: 957-967.
46. **Eedy DJ.** Surgical treatment of melanoma. *Br J Dermatol*, **2003**; 149: 2-12.
47. **Çavuşoğlu H.** *Tıbbi Fizyoloji*. 9th Ed, İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, **1996**: 193-197
48. **Suami H, Taylor GI, Pan WR.** A new radiographic cadaver injection technique for investigating the lymphatic system. *Plast Reconstr Surg*, **2005**; 115: 2007-2013.
49. **Powsner RA, Patriquin LM, Beazley RM.** Sentinel node lymphoscintigraphy in cutaneous malignant melanoma. *The internet Journal of Radiology* (Electronic Journal), **2002**;2(2): 1-11
Erişim: (<http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ijo/vol1n2/lymph.xml>)
50. **Ioachim HL, Ratech H.** *Ioachim's lymph node pathology*. 3th Ed, New York: Lippincott Williams&Wilkins, **2000**: 3-13.
51. **Chao C, Wong SL, Edwards MJ, et al.** Sentinel lymph node biopsy for head and neck melanomas. *Ann Surg Oncol*, **2003**; 10(1): 21-26.
52. **Yudd AP, Kempf JS, Goydos JS, et al.** Use of sentinel node lymphoscintigraphy in malignant melanoma. *RadioGraphics*, **1999**; 19: 343-353.
53. **Thompson JF, Sterch JR, Uren RF, et al.** Sentinel node biopsy for melanoma: where have we been and where are we going?. *Ann Surg Oncol*, **2004**; 11(3): 147-151.
54. **Reintgen DS, Brobeil A.** Lymphatic mapping and selective mymphadenectomy as an alternative to elective lymph node dissection in patients with malignant melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, **1998**; 12(4): 807-821.

55. **Starz H, Balda BR, Kramer KU, et al.** A Micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer*, **2001**; 91: 2110-2120.
56. **Cundiff JD, Wang YZ, Espenan G, et al.** A phase I/II trial of ¹²⁵I methylen blue one-stage sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg*, **2007**; 245(2): 290-296.
57. **Sanli Y, Berberoglu K, Turkmen C, et al.** The value of combined peritumoral and subdermal injection techniques for lymphoscintigraphy in detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Clin Nucl Med*, **2006**; 31(11): 690-693.
58. **Ochsner A, Harpole DH.** Malign melanoma, its pronosis as influnced by therapy. *Ann Surg*, **1962**; 155(5): 629-636.
59. **Rossi CR, Salvo GLD, Trifiro G, et al.** The impact of lymphoscintigraphy technique on the outcome of sentinel node biopsy in 1,313 patients with cutaneous melanoma: an Italian multicentric study. *J Nucl Med*, **2006**; 47: 234-241.
60. **Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, et al.** Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence. *Ann Surg*, **2001**; 233(2): 250-258.
61. **Edwards JM.** Malignant melanoma: surgical aspects of treatment. *Proc. Roy. Soc. Med*, **1972**; 65:140-144.
62. **Yee VSK, Thompson JF, McKinnon JG, et al.** Outcome in 846 cutaneous melanoma patients from a single center after a negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*, **2005**; 12(6): 1-11.
63. **Kelemen PR, Wanek LA, Morton DL.** Lymph node biopsy does not impair survival after therapeutic dissection for palpable melanoma metastases. *Ann Surg Oncol*, **1998**; 6(2): 139-143.
64. **Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al.** Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol*, **1999**; 17: 976-983.
65. **Caraco C, Clentano E, Lastoria S, et al.** Sentinel mymph node biopsy does not change melanoma spesific survival among patients with breslow thickness greater than four milimeters. *Ann Surg Oncol*, **2003**; 11(3): 198-202.
66. **Classe JM, Fiche M, Rouseau C, et al.** Prospective comparison of 3 γ -probes for sentinel lymph node detection in 200 breast cancer patients. *J Nucl Med*, **2005**; 46: 395-399.
67. **Garbe C, Eigentler TK.** Diagnosis ant treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Res*, **2007**; 17: 117-127.
68. **Hettiaratchy SP, O'Toole KG, Allan R, et al.** Sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma: a series of 100 consecutive patients. *Br J Plast Surg*, **2000**; 53: 559-562.
69. **Topping A, Dewar D, Rose V, et al.** Five year of sentinel node biopsy for melanoma. The st george's melanoma unit experience. *Br J Plast Surg*, **2004**; 57(2): 97-104.
70. **Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RAV, Hoefnagel CA, et al.** Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years. *Ann Surg Oncol*, **2003**; 10(6): 681-688.
71. **Penaule AM, Olmo JD, Boan JF, et al.** Incidental findings in negative sentinel lymoh nodes of patients with malignant melanoma: Report of three cases. *Am J Dermatopathol*, **2007**; 29: 104-105.

72. **Wagner JD, Corbett L, Park HM, et al.** Sentinel lymph node biopsy for melanoma: experience with 234 consecutive procedures. *Plast Reconstr Surg*, **2000**; 105: 1956-1966.
73. **Alkureishi LW, Ross GL, MacDonald DG, et al.** Sentinel node in head and neck cancer: use of size criterion to upstage the n0 neck in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*, **2007**; 29(2): 95-103.
74. **Langer I, Guller U, Berclaz , et al.** Morbidity of sentinel lymph node biopsy (sln) alone versus sln and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery, a prospective swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg*, **2007**; 245(3): 452-461.
75. **Wagner JD, Davidson D, Coleman JJ, et al.** Lymph node tumor volumes in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*, **1999**; 6(4): 398-404.
76. **Wagner JD, Ranieri J, Evdokimow DZ, et al.** Patterns of initial recurrence and prognosis after sentinel lymph node biopsy and selective lymphadenectomy for melanoma. *Plast Reconstr Surg*, **2003**; 112: 486-497.
77. **Berman C, Norman J, Cruse CW, et al.** Lymphoscintigraphy in malignant melanoma. *Ann Plast Surg Oncol*, **1992**; 28(1): 29-32.
78. **Mariani G, Gipponi M, Moresco L, et al.** Radioguided sentinel lymph node biopsy in malignant cutaneous melanoma. *J Nucl Med*, **2002**; 43(6): 811-827.
79. **Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, et al.** Complication associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol*, **2003**; 10(6): 676-680.
80. **Soo V, Shen P, Pichardo R, et al.** Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic melanoma by imprint cytology. *Ann Surg Oncol*, **2007**; Feb 9.
81. **Topar G, Eisendle K, Zelger B, et al.** Sentinel lymph node status in melanoma: a valuable prognostic factor?. *Br J Dermatol*, **2006**; 154: 1080-1087.
82. **Aygen M, Mudun A, Kurul S, et al.** Malign melanomda sentinel lenf nodunun saptanmasında gelişen yöntemler. *Türk Onkoloji Dergisi*, **2000**; 15(2): 51-56.
83. **Thompson JF, McCarty WH, Bosch CM, et al.** Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res*, **1995**; 5(4): 255-260.
84. **Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, et al.** Intraoperative radio-lymphoscintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg*, **1996**; 223(2): 217-224.
85. **Samant S.** Neck dissection, classification.
Erişim: (<http://www.emedicine.com/ent/topic501.htm>)
2003. Erişim tarihi: 27.02.2006
86. **Coşkun ŞH, Özlem ER, Eser B, et al.** Metastatik malign melanom hastalarında kemoimmunoterapi sonuçları: retrospektif bir analiz. *Erciyes tıp dergisi*, **2002**; 24(4): 174-179.
87. **Rowe DE, Carroll RJ, Day CL.** Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*, **1992**; 26(6): 976-990.
88. **Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, et al.** The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer*; **1980**; 45(12): 3012-3019.

89. **Kirkham N.** Tumors and cysts of the epidermis. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. *Lever's Histopatology of the skin*. 8th Ed, New York: Lipincott-Raven, **1997**:712-746.
90. **Clarke D, Newcombe RG, Mansel RE.** The learning curve in sentinel node biopsy: the almanac experience. *Ann Surg Oncol*, **2004**; 11(3): 211-215.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: Gökhan ÖZERDEM
Doğum Tarihi ve Yeri	: 07.10.1975 - Adana
Medeni Durumu	:Evlü
Adres Akıay apt. Kat 5 No: 10	:Güzelyalı mah. Turgut Özal Bulv. 12 sok. Kerim Seyhan / Adana
Telefon	:0322 2359985
E-mail	:ozerdemg@yahoo.com
Mezun Olduğu Tıp Fakóltesi	:Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Yabancı Diller	:İngilizce