



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**MALİN MELANOMDA BRESLOW KALINLIĞI İLE SENTİNEL LENF
NODU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Buğçe TOPUKÇU

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nahide ONSUN

İSTANBUL-2015



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**MALİN MELANOMDA BRESLOW KALINLIĞI İLE SENTİNEL LENF
NODU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Buğçe TOPUKÇU

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nahide ONSUN

İSTANBUL, Eylül 2015



REPUBLIC OF TURKEY

BEZMIALEM VAKIF UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT OF DERMATOLOGY AND VENEROLOGY

**THE RELATION BETWEEN BRESLOW THICKNESS AND SENTINEL
LYMPH NODE IN MALIGNANT MELANOMA**

MASTER THESIS

Dr. Buğçe TOPUKÇU

Department of Dermatology and Venerology

Supervisor

Prof. Dr. Nahide ONSUN

ISTANBUL-2015

Tez Onay Formu

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Programın seviyesi : Uzmanlık (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Deri ve Zührevi Hastalıklar
Tez Sahibi : Dr. Buğçe Topukçu
Tez Başlığı : Malin Melanomda Breslow Kalınlığı İle Sentinel Lenf Nodu Arasındaki İlişki

İmza

Jüri Bşk. (Danışman) Prof. Dr. Nahide ONSUN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Üye Doç. Dr. Özlem SU KÜÇÜK

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Üye Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU

İstanbul Üniversitesi

Üye

.....

Üye

.....

Bu tez, Sağlık Bakanlığı Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Nahide ONSUN

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanı

Beyan Formu

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İmza

Buğçe Topukçu

Tarih:

TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektörü Sayın **Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu**'na, Tıp Fakültesi Dekanı Sayın **Prof. Dr. Ali İhsan Taşçı**'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca ilmi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, tezimin gerçekleştirilmesinde hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, yanında çalışmaktan onur ve gurur duyduğum, değerli hocam, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. Nahide Onsun**'a,

Bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, uzmanlık eğitimin boyunca desteğini esirgemeyen Sayın **Doç. Dr. Özlem Su Küçük**'e,

İhtisas sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın **Yrd. Doç. Dr. Dilek Bıyık Özkaya**'ya ve Sayın **Yrd. Doç. Dr. Anıl Gülsel Bahalı**'ya

Tezime katkı sağlayan, çalışmaktan keyif aldığım ve birlikte çalışmayı özlediğim **Uz. Dr. Alkım Ünal Çakıter**'e

Tezimin gerçekleşmesinde yardımlarını esirgemeyen Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. Mehmet Aydın**'a, istatistiksel analizlerinde bana yardımcı olan Sayın **Yrd. Doç. Dr. Ömer Uysal**'a

Rotasyonum süresince çalışma imkanı bulduğum Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. Dilek Sema Arıcı**'ya ve İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın **Prof. Dr. Cüyan Demirkesen**'e, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. Turan Aslan**'a, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. Reha Erkoç**'a, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. Ethem Güneren**'e, Sayın **Prof. Dr. Selma Sönmez Ergün**'e ve tüm Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi ekibine,

İlk başladığım günden itibaren her zaman yanımda olan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, çok sevdiğim arkadaşım **Dr. Didem Dizman**'a, birlikte uyum içinde çalıştığım **Dr. Kadriye Sallahoğlu**'na, kliniğimiz tüm hemşire ve personeline

Bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman sabır ve özveriyle beni destekleyerek yanımda olan sevgili anne ve babam **Hatice Topukçu ve Sadettin Topukçu**'ya, varlığı ile hayatıma renk katan canım kardeşim **Can Topukçu**'ya

Bu süreçte bana anlayış gösteren, yoğun çalışma temposu içinde bana her zaman destek olan, nişanlım **Buğra Dizman**'a

Sonsuz Teşekkürler

Dr. Buğçe Topukçu

ÖZET

Malin melanom (MM), melanositlerden kaynaklanan ve çoğunlukla deriden köken alan malin bir tümördür(1). Tümörün vertikal kalınlığı (Breslow kalınlığı), primer kütanöz melanomda en önemli lokal prognostik faktördür (2-4). Malin melanom en sık lenfatik yolla metastaz yapar ve ilk drene olduğu lenf nodu sentinel lenf nodu olarak adlandırılır.

Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), melanom hastalarında lenf nodlarının tutulumunu saptamak amacıyla kullanılan bir evreleme prosedürüdür. Elektif lenf nodu diseksiyonu ile kıyaslandığında komplikasyon riski çok daha azdır. SLNB, Breslow kalınlığı 1 mm'den az olan melanomlarda önerilmemektedir(5).

Sentinel lenf nodu pozitifliği ve prognozda en önemli histopatolojik parametre olan Breslow kalınlığı arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılan çalışma sayısı az olduğu için bu çalışmada Breslow kalınlığı ile sentinel lenf nodu tutulumu arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Uzmanlık tezi çalışması için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı. Çalışma, 1995-2015 yılları arasında Vakıf Gureba Eğitim Araştırma Hastanesi ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğine başvuran, histopatolojik olarak Breslow kalınlığı ölçülen ve sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan 74 hasta üzerinde retrospektif ve prospektif olarak yapıldı.

Breslow kalınlığı, mitoz sayısı ve lenfatik invazyon ile sentinel lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$). Breslow kalınlığı 1.00 mm altında olan hastalarda sentinel lenf nodu tutulumu saptanmazken, en sık sentinel lenf nodu tutulumu Breslow kalınlığı 4.00 mm ve üzeri hastalarda saptandı.

Sentinel lenf nodu biyopsisi evreleme, prognoz tayini ve tedavi belirlenmesi için gerekli bir işlemdir (75). Literatürde Breslow kalınlığı 1mm ve üzeri olan tüm hastalara sentinel lenf nodu biyopsisi önerilmektedir. Ancak 2009 yılında güncellenen AJCC kılavuzuna göre T1b olan yani Breslow kalınlığı 1.00 mm'den az olsa bile ülserasyon olan veya mitoz sayısı $\geq 1/\text{mm}^2$ olan melanom hastalarına sentinel lenf nodu biyopsisi önerilmelidir.

Anahtar Sözcükler: malin melanom, breslow kalınlığı, mitoz sayısı, sentinel lenf nodu

ABSTRACT

Malignant melanoma(MM) is the tumor of melanocytes which mostly originates from the skin(1). Vertical thickness of the tumor (Breslow thickness) is the most important prognostic factor in primary cutaneous malignant melanoma (2-4). MM generally spreads by lymphatics and the first lymph node that it drains to is named as sentinel lymph node.

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is a staging procedure done for finding out if the tumor has spread to the lymph nodes. This procedure has less complications when compared to the elective lymph node dissection. SLNB is not recommended to melanomas which have Breslow thickness less than 1.00 mm.

We aimed to find out the relation between the sentinel lymph node positivity and Breslow thickness in this study.

Approval was obtained from Ethics Council of Bezmialem Vakif University for the master thesis. The study was achieved retrospectively and prospectively on 74 patients who were admitted to Bezmialem Vakif University Medical Faculty Hospital, Dermatology Department and Vakif Gureba Hospital, Dermatology Clinic between the years 1995-2015. The relation between the sentinel lymph node positivity and Breslow thickness and the other histopathologic parameters were statistically calculated.

Breslow thickness, mitosis count and lymphatic invasion were significantly related to sentinel lymph node positivity ($p<0.05$). The sentinel lymph node was negative in the patients who had Breslow thickness less than 1.00 mm and most of the SLN positivity was found in the patients who had Breslow thickness more than 4.00 mm.

Sentinel lymph node biopsy is a procedure that is done for staging and for estimating the prognosis and it also helps us to decide about the treatment(75). In the literature, although SLNB is recommended only to the patients who have Breslow thickness more than 1.00mm, according to the AJCC guidelines(updated in 2009), it should be recommended to stage T1b patients whose Breslow thicknesses are less than 1.00mm with ulceration or mitosis count more than $1/\text{mm}^2$.

Key words: malignant melanoma, breslow thickness, mitosis count, sentinel lymph node biopsy, lymphatic invasion

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
KAPAK	
İÇ KAPAK	
ONAY SAYFASI	
BEYAN SAYFASI	
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Malin melanom.....	2
2.1.1.Epidemiyoji	2
2.1.2.Etyoloji ve patogeneZ	4
2.1.3.Klinik özellikler	7
2.1.4.Tanı.....	9
2.1.5.Histopatoloji.....	10
2.1.6.Evreme	13
2.1.7.Prognoz.....	15
2.1.8.Tedavi.....	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM	21
4.BULGULAR	25
5.TARTIŞMA	31
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	34
7.KAYNAKLAR	36
ÖZGEÇMİŞ	43

SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ

Malin Melanom	:MM
Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	:SLNB
Elektif Lenf Nodu Diseksiyonu	:ELND
Sentinel lenf nodu	:SLN
Dünya Sağlık Örgütü	:DSÖ
Bazal Hücreli Karsinom	:BCC
Skvamöz hücreli karsinom	:SCC
Ultraviyole	:UV
Psoralen ultraviyole A	:PUVA
Melanokortin-1 reseptörü	:MC1R
Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A	:CDKN2A
Tirozinaz	:TYR
Tirozinaz ilişkili Protein 1	:TYRP1
Deoksiribonükleik asit	:DNA
Melanositik nevüs	:MN
Atipik melanositik nevüs	:AMN
Solar lentijin	:SL
Lentigo malin melanom	:LMM
Akral lentijinöz melanom	:ALM
Hematoksilen & eozin	:H&E
İnterferon- alfa	:IFN- α
Laktat dehidrogenaz	:LDH
American Joint Commitee on Cancer:	:AJCC

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kütanöz malin melanomda mikroevreleme

Şekil 2. Malin melanomda Clark seviyesi ve Breslow kalınlığı ölçümü

Şekil 3. Breslow kalınlığı ile mitoz sayısı arasındaki ilişki

Şekil 4. Breslow kalınlığı ile sentinel lenf nodu tutulumunun ROC analizi

Şekil 5. Mitoz sayısı ile sentinel lenf nodu tutulumunun ROC analizi

TABLULAR LİSTESİ

- Tablo 1** Kütanöz melanom gelişiminde risk faktörleri
- Tablo 2** Primer melanom tipleri ve özellikleri
- Tablo 3** Melanom tanısında histopatolojik tanı kriterleri
- Tablo 4** Kütanöz malin melanomda TNM evrelemesi
- Tablo 5** Kütanöz melanomda evreleme ve sağkalım
- Tablo 6** Malin melanomda prognostik faktörler
- Tablo 7** Primer kütanöz malin melanomun cerrahi tedavisi

RESİMLER LİSTESİ

- Resim 1.** Sırttaki bir malin melanomun drene olduğu sentinel lenf nodlarının lenfosintigrafik olarak tespiti
- Resim 2.** Ensede mevcut olan bir melanomun lenfosintigrafik olarak tespiti
- Resim 3.** Plantar bölgede malin melanomu olan bir hastanda sentinel lenf nodu biyopsisi için inguinal bölgeye yapılan insizyon
- Resim 4.** Eksize edilen lenf noduna intraoperatif gamma prob uygulaması
- Resim 5.** Nodüler malin melanom ve primer lezyonun total eksizyonu
- Resim 6.** Frontal bölgede lentigo malin melanom ve dermoskopik görüntüsü
- Resim 7.** Sağ ayak lateralinde akral lentiginöz melanom ve dermoskopik görüntüsü
- Resim 8.** Sırtta yüzeyel yayılan malin melanom ve dermoskopik görüntüsü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Malin melanom (MM), melanositlerden kaynaklanan ve çoğunlukla deriden köken alan malin bir tümördür. Mukozal yüzeylerde (ağız, konjunktiva, vajina), gözün üveal traktı, leptomeninkslerden de köken alabilir. Melanomların çoğu kahverengi-siyah renktedir ancak bazıları deri rengi, pembe-kırmızı renkte olabilir ve bunlar amelanotik melanom olarak adlandırılırlar(1).

Tümörün vertikal kalınlığı (Breslow kalınlığı), primer kütanöz melanomda en önemli lokal prognostik faktördür (2-4). Melanom kalınlığı, epiderminin (veya ülser mevcutsa ülser tabanından) granüler tabakasının üst sınırından, tümörün ulaştığı en derin noktaya kadar oküler mikrometre ile milimetrik olarak ölçülür (1).

Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), melanom hastalarında lenf nodlarının tutulumunu saptamak amacıyla kullanılan bir evreleme prosedürüdür. Elektif lenf nodu diseksiyonu ile kıyaslandığında komplikasyon riski çok daha azdır. SLNB, Breslow kalınlığı 1 mm'den az olan melanomlarda önerilmemektedir(5). Teknesyum sülfür kolloid ve vital mavi boya kullanımı ile lenfatik haritalama yapılarak, sentinel lenf nodu %99 oranında tespit edilebilir. SLNB, klinik olarak lenf nodu metastazı saptanmayan melanom hastalarında en önemli prognostik faktördür. SLNB ile lenf nodunda mikrometastaz saptanması, tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu için endikasyon doğurur(6).

Sentinel lenf nodu pozitifliği ve prognozda en önemli histopatolojik parametre olan Breslow kalınlığı arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılan çalışma sayısı az olduğu için bu çalışmada Breslow kalınlığı ile sentinel lenf nodu tutulumu arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Malin Melanom

2.1.1 Epidemiyoloji

Son yıllarda, dünya genelinde malin melanom (MM) insidansında bir artış mevcuttur. Tüm deri kanserlerinin yalnızca %3'ü melanom olmasına rağmen deri kanseri sebebiyle görülen ölümlerin %65'i melanom nedeniyle gerçekleşmektedir (6,7). Nerdeyse tüm melanom vakaları beyaz ırklarda görülür, Afrika, Asya ve Latin kökenli koyu tenli toplumlarda insidansı çok düşüktür(1). Son yıllarda beyaz ırkta melanom görülme sıklığında artış saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yılda 132.000 yeni melanom vakası geliştiğini düşünmektedir, bu rakam ülkeler arasında değişiklik gösterebilir. En çok melanom vakası Avustralya'da görülmektedir. Avustralya'da görülme sıklığı 40/100.000 kişi iken, solar radyasyonun daha düşük olduğu Kuzey Avrupa ülkelerinde 5/100.000 kişidir. Tüm Avrupa'da ise melanom insidansı 12/100.000'dir.

Yaşam süresince melanom gelişme riski, Avustralya'da %4 iken, Amerika ve Avrupa toplumlarında %0.5 ile %1 arasında değişmektedir. Tüm kanserler arasında, kadınlarda %4, erkeklerde ise %5 oranında melanom görülür.

Türkiye'de ise 2011 yılında yapılan istatistiklere göre erkeklerde 1.7/100000, kadınlarda 1.6/100000 oranında görülmektedir (8). Solar radyasyonun daha düşük olduğu bölgelerde kadınlarda daha az görülür. Ancak Avustralya gibi melanomun sık görüldüğü bölgelerde erkek kadın oranı eşittir (9).

Melanom dışı deri kanserleri, melanomdan 18-20 kat daha sık görülmektedir; en sık bazal hücreli karsinom(BCC) , ikinci sıklıkta skuamoz hücreli karsinom(SCC) görülür ve BCC sıklığı SCC'den 4 kat daha fazladır(10).

Melanom insidansı yaşla birlikte artış göstermesine rağmen nispeten genç yaşlarda (20-45 yaş arası) doruk noktasına ulaşır. Konjenital nevüslerden gelişen melanom çocuklarda daha sık görülürken, lentigo malin melanom yaşlılarda daha sık görülür. Melanom tiplerinden yüzeysel yayılan melanom ve nodüler melanom 30-50 yaş arası (ortalama 37), lentigo malin melanom ve akral lentiginöz tip 65 yaşlarında görülmektedir(11).

Kadınlarda prognoz erkeklere göre daha iyidir. Kadınlarda sıklıkla yüz ve alt ekstremite, erkeklerde ise gövde tutulur. Melanom tanısı konulduğunda erkeklere göre kadınlarda daha ince melanoma yakalanmaktadır. Kadınlarda alt ekstremitenin daha çok tutulması ve erkeklere göre kendilerini daha çok incelemeleri melanomun erken farkedilmesini sağlar. Östrojenin de koruyucu etkisi mevcuttur.

Sağkalım ile tümör kalınlığının çok sıkı bir ilişkisi vardır. Erkeklere göre kadınlarda 5 yıllık yaşam süresi daha iyidir (erkeklerde %78, kadınlarda %91). Genel olarak ne kadar erken tanı konulursa, prognoz da o kadar iyi olur.

Melanom insidans artışı vücutta yerleştiği bölgeye göre değişkenlik göstermektedir. Anatomik bölgelere göre dağılım, yaşa göre farklılık göstermektedir; bu dağılım çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Yaşlılarda sürekli güneşe maruz kalan bölgelerde daha çok görülürken, genç yaşlarda aralıklı olarak güneşe maruz kalan bölgelerde daha çok görülmektedir. Bazı ülkelerde, özellikle erkeklerde baş ve boyun bölgesinde artış yerine azalma görülmesine rağmen gövdeye lokalize melanom insidansında artış vardır. Avrupalı kadınlarda alt ekstremitelerde, Avustralya ve Kuzey Amerika'da yaşayan kadınlarda ise gövdede artış vardır (12). İleri yaş gruplarında melanom, erkeklerde baş ve boyun bölgesinde kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Bu, ileri yaştaki erkeklerin saç kaybına bağlanmaktadır.

Son yıllarda tümörün anatomik bölgesindeki değişiklik ile birlikte ilk çıkarılan tümörün kalınlığında da farklılıklar vardır. Yakın zamanlarda, 1.5 mm'den ince çıkarılan melanomların sayısı artmış, kalınlığı 1.5mm'den fazla olanların sayısı azalmıştır.

Melanom sıklığı diğer birçok kanser türüne kıyasla daha nadir olmasına rağmen yüksek mortalite oranları sebebiyle büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle melanomun önlenmesi ve erken tanı ile potansiyel tedaviye hızlı erişimin sağlanması için yapılacaklar önemlidir (13).

2.1.2.Etiyoloji ve patogenezi

Malin melanom etiyojisiinde rol oynayan başlıca risk faktörleri (Tablo 1); deri fototipi (Fitzpatrick I ve II, kızıl saç), çevresel faktörler (ultraviyole maruziyeti), genetik zemin (CDKN2A gen mutasyonu, ailede melanom), toplam melanositik nevüs sayısı, displastik nevüs varlığı ve özgeçmişte veya soygeçmişte melanom olmasıdır (14). Bunlar haricinde genel risk faktörleri içinde sayılmayıp, takip sırasında önemli olan bazı durumlar da risk oluşturmaktadır; immünsüpresyona yol açan durumlar, çocukluk çağında kanser öyküsü, melanokortin-1 reseptör (MC1R) gen varyantları, kseroderma pigmentozum ve suni ultraviyole ışınlarına (solaryum, PUVA) maruz kalmak diğer riskler olarak kabul edilir. Fakat bazı melanomlu hastalarda hiçbir risk faktörüne rastlanmaz (15).

Ailesel melanom ile ilişkili olan gen CDKN2A'dır ve yaklaşık kütanöz melanomların %2'si bu gende germ hattı mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir(16). Yakın zamanda MC1R gen mutasyonu ile BRAF mutant melanom gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca tirozinaz (TYR), tirozinaz ilişkili protein 1 (TYRP1) ve SLC45A2 genlerinde tek nükleotid polimorfizmlerinin de melanom gelişme riskiyle alakalı olduğu saptanmıştır (17).

Melanom gelişiminde en güçlü bağımsız risk faktörleri hem genetik yatkınlığı hem de çevresel faktörleri yansıtan durumlardır; bunlar banal melanositik nevüsler, atipik melanositik nevüsler, efelidler ve solar lentijinlerin varlığıdır. Banal melanositik melanosit sayısındaki edinsel artış, iki şekilde risk faktörü oluşturur; 1) UV maruziyeti ve DNA hasarının göstergesi, 2) melanom prekürsörü olma ihtimali. (18,19).

Kütanöz Melanom Gelişiminde Risk Faktörleri
<p>Genetik faktörler</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ailede kütanöz melanom öyküsü ➤ Açık ten ➤ Yanmaya eğilimli olmak, bronzlaşmamak ➤ Kızıl saç ➤ DNA onarım bozuklukları (ör. kseroderma pigmentozum)
<p>Çevresel faktörler</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Aralıklı yoğun güneş maruziyeti ➤ Devamlı güneş maruziyeti ➤ Ekvatoryal bölgelerde yaşamak ➤ PUVA ➤ Özellikle 35 yaş altında solaryum öyküsü ➤ İyatrojenik veya edinsel immüsupresyon
<p>Gen ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda gelişen fenotipik özellikler</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Melanositik nevüsler ve solar lentijinler: <ul style="list-style-type: none"> -Edinsel melanositik nevüs(MN) sayısında artış -100 MN, yaklaşık 8-10 kat artmış risk -Atipik melanositik nevüsler (AMN) -5 AMN, yaklaşık 4-6 kat artmış risk -Birden çok solar lentijinler (SL) yaklaşık 3-4 kat artmış risk <p>Relatif riskler çarpılabilir; kişide >100 MN + >5 AMN + birden çok solar lentijin varsa $\sim 10 \times 5 \times 3 =$ yaklaşık olarak 150 kat artmış riski var demektir</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Kişisel melanom öyküsü

Tablo 1. Kütanöz Melanom Gelişiminde Risk Faktörleri (Jean L. Bologna MD, Joseph L. Jorizzo MD, Julie V. Schaffer MD. *Melanoma. Dermatology* 2012. Elsevier'den esinlenmiştir)

2.1.2.1 Banal Melanositik Nevüsler

Açık tenli kişilerde, koyu tenli kişilere göre daha çok melanositik nevüs vardır. 50 veya daha fazla melanositik nevüsü olanlarda melanom riski artmıştır, bu risk ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Güney İspanya’da rölatif risk 6.9 iken, İskoçya’da 53.9’lara kadar çıkmaktadır(20, 21). Yüksek banal melanositik nevüs sayısı yüzeysel yayılan melanom ve nodüler melanom ile alakalı bulunmuştur (22).

2.1.2.2. Atipik Melanositik Nevüsler

Atipik melanositik nevüsler klinik olarak değerlendirildiğinde genellikle 5mm’den geniş, renk farklılıkları mevcut olan, asimetrik, sınırlarında ve kendi içinde düzensizlik kriterlerinden en az ikisine sahip olan nevüslerdir. Histopatolojik olarak displazi mevcuttur(23).

Atipik nevüs sendromu otozomal dominant geçişli, melanom gelişme riski oldukça yüksek bir sendromdur(24). Atipik nevüsler genellikle gövdede bulunur ve güneş maruziyetiyle pek alakalı değildir. Atipik nevüs sendromu olan kişilerde melanom gelişme riski 70 yaşında %100’e ulaşmaktadır. Atipik nevüslerin tamamıyla eksize edilmesi, melanom gelişme riskini ortadan kaldırmayacaktır(25).

Atipik nevüs sendromu için birçok tanımlama mevcuttur, en kapsamlı olan Newton ve ark. oluşturduğu skora göre atipik nevüs sendromu diyebilmek için aşağıdaki bulgulardan en az üçüne sahip olmak gerekir; 1) 2 veya daha fazla atipik nevüs, 2) 20-50 yaş arasındaki hastalarda sayıca 100’den fazla nevüs, 3) 20 yaş altındaki veya 50 yaş üzerindeki hastalarda sayıca 50’den fazla nevüs, 4) kalçalarda veya ayağın üzerinde birden fazla nevüs, 5) saçlı deri anteriorunda nevüs, 6) iriste 1 veya daha fazla pigment lezyon varlığı (26).

Atipik nevüs sendromlu hastalarda kütanöz melanom gelişme riski rölatif olarak 500 kat artmıştır(27). Kişide 10 veya daha fazla atipik nevüs mevcutsa 32 kata kadar artmış melanom gelişme riski bildirilmiştir(28). Ailesel melanom olgularında, atipik nevüslerin varlığı artmış melanom riskinin göstergesidir(29, 30).

2.1.2.3. Melanom ve Gebelik

Gebelik sırasında melanositleri uyaran hormonların ve büyüme faktörlerinin artmasıyla bazı kadınlarda pigmentasyon artışı görülür. %10’dan fazla kadında gebeliğin ilk

3 ayında melanositik nevüslerde koyulaşma görülür (31). Ancak gebelik sırasındaki hormonal değişiklikler ile melanom gelişimi veya önceden mevcut olan melanomda prognozun kötüleşmesi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır(32). Gebe kadınlarda transplental metastazlar nadir olmakla birlikte bildirilen vakalar mevcuttur(33).

Yüksek melanom riski olan kadınlar, gebe kalmak için tanıdan sonra 2 yıl beklemelidirler, çünkü nükslerin 2/3'ü bu dönemde gerçekleşmektedir. Son olarak hormonal kontrasepsiyonun melanom gelişimine etkisi olduğunu gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır(34).

2.1.2.4. Çocukluk Çağı Melanomu

Çocukluk çağında melanom çok nadirdir. Melanomların yaklaşık %2'si 20 yaşından küçüklerde, %0.3'ü ise 14 yaşından küçüklerde görülür. Risk faktörleri erişkinlerle aynıdır. Kseroderma pigmentozum ve dev konjenital kıllı nevüsler puberte öncesi melanom gelişimi için risk oluştururlar. Histopatolojik olarak erişkin hastalardaki melanomla benzerlik gösterir ancak bu yaş grubunda Spitz nevüs bulguları daha sık gözlenir. Melanom ile atipik Spitz nevüs ve derin penetrasyon gösteren nevüs ayrımı yapmak patologlar için zorlayıcı olup, bu belirsizlik nedeniyle bazen yanlış çocukluk çağı melanom tanıları konulduğu düşünülmektedir. Sağkalım ve prognoz erişkinlerle benzerdir(35-39).

2.1.3.Klinik Özellikler

Primer kütanöz melanom, büyüme şekline göre dört alt gruba ayrılmıştır (Tablo 2). Bu farklı büyüme şekilleri tümörün erken fazdaki gelişimini gösterir, fakat prognozu belirlemez (1).

2.1.3.1.Yüzeyel Yayılan Melanom

Açık tenli kişilerde en sık görülen kütanöz melanom tipidir. En sık 40-60 yaş arası tanı konulur. Vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkan tüm melanomların %60-70'ı yüzeyel yayılan melanomdur. En sık intermitan güneş gören bölgelerde; kadınlarda daha çok alt ekstremitelerde, erkeklerde ise sıklıkla gövdede görülürler. Yüzeyel yayılan MM, de novo veya önceden bulunan nevüs üzerinden gelişebilir. Nevüsten gelişen melanomları çoğu bu tiptedir. Yüzeyel yayılan MM'de klinik öykü tipik olarak 1-5 yıl içinde yavaş değişiklik gösteren, asemptomatik, renk farklılıkları içeren, kenarları düzensiz, kahverengi-siyah makül veya yama varlığıdır. Epidermiste sınırlı yavaş bir yatay (radial) büyüme evresinden sonra

hızlı seyreden vertikal faza geçer ve klinik olarak lezyon üzerinde papül veya nodül gelişimi görülür. Lezyonların yaklaşık 2/3'ünde klinik olarak gri-beyaz alanlar olarak görülen regresyon alanları mevcuttur(40).

2.1.3.2.Nodüler Tip

Nodüler MM, açık tenli kişilerde, ikinci en sık görülen MM tipidir ve tanı sırasında hastalar çoğunlukla 50-60 yaş arasındadır. Nodüler tip, tüm MM'lerin %15-30'unu oluşturur. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. En sık gövde, baş-boyun bölgelerinde ortaya çıkar. Genellikle aylar içerisinde hızlı büyüyen, mavi-siyah, bazen pembe-kırmızı ülsere veya kanamalı nodül olarak prezente olur. Nodüler melanom yatay (radial) büyüme fazı olmaksızın, de novo olarak vertikal büyüme fazı olarak başlangıç gösterir. Tanı sırasında daha kalın ve ileri evrede olurlar, bu da kötü prognozla ilişkilidir(1).

2.1.3.3.Lentigo Malin Melanom

Lentigo malin melanom (LMM) tüm melanomların %10'unu oluşturur ve genellikle 60-70 yaş arasındaki kişilerde görülür. Yüz gibi, özellikle burun ve yanak, kronik güneş hasarı almış deride oluşurlar. LMM genellikle yavaş büyüyen, asimetric, farklı renkleri içeren, düzensiz sınırlı, kahverengi-siyah bir makül olarak görülür. İnvaziv LMM öncül lezyon olan lentigo maligna (güneş hasarlı deride *in situ* melanom) üzerinde gelişir. %5 lentigo maligna vakasının LMM'e dönüştüğü düşünülmektedir (41).

2.1.3.4. Akral Lentiginöz Melanom

Akral lentiginöz melanom (ALM), kutanöz MM'lerin yaklaşık %5'ünü oluşturur ve genellikle 60-70 yaş arasında görülür. Tipik olarak ellerin palmar, ayakların plantar bölgeleri ve tırnak(subungual) çevresinde oluşur. Genellikle kahverengi-siyah renklerde maküler lezyonlardır, lezyon kenarları düzensizdir. Daha pigmente deriye sahip olan Afrika (%70) ve Asyalılarda (%45) en sık görülen MM alt tipi olmasına rağmen aslında tüm ırk ve etnik gruplarda ALM insidansı benzerdir. Ancak koyu tenli bireylerde güneşle alakalı diğer melanom tipleri sık görülmediğinden, UV maruziyetiyle ilişkili olmayan ALM oranı siyah ırklarda daha fazla olarak bulunmuştur (1). ALM vücuttaki toplam nevüs sayısı ile direkt ilişkilidir. El ve ayaklarda meydana gelen fiziksel veya kimyasal travmayla melanom gelişim riskinde artış gözlenir(42). Daha geç yaşlarda ortaya çıkarlar ve prognozları kötüdür. Diğer

melanom tiplerine göre farklı genetik mutasyonlar içerirler. Ekson 11,13 ve 17'deki KIT mutasyonu, tümörün KIT- inhibe edici ilaçlara karşı yanıt vermesini sağlar (ör. imatinib) (43).

2.1.3.1.5. Diğer Tipler

Bu klasik alt tiplerin dışında MM'lerin klinikopatolojik varyantları arasında amelanotik, dezmoplastik, malin mavi nevus, berrak hücreli sarkom (yumuşak dokunun melanomu), oküler melanom, mukozal melanom tipleri vardır.

2.1.4. Tanı

Melanomda erken tanı sağkalımı artıran en önemli faktördür. Kütanöz melanom, inspeksiyon ve dermoskopiyle klinik olarak teşhis edilebilir. Pigmente bir lezyonda aylar veya yıllar içinde meydana gelen renk, şekil ve boyut değişikliği melanom için klinik bir bulgu olabilir ve bu değişiklikler hasta tarafından fark edilebilir (44).

Primer Melanom Tipleri ve Özellikleri				
Melanom tipi	Sıklık (%)	Yerleşim	Radial büyüme	Özellikler
Yüzeysel yayılan melanom	60-70	Kadınlarda alt ekstremitelerde, erkeklerde gövde ağırlıklı olmak üzere tüm vücut	Var	Daha pagetoid, daha az solar elastoz
Nodüler melanom	15-30	Gövde, baş, boyun ağırlıklı olmak üzere tüm vücut	Yok	Vertikal büyüme gösteren nodül
Lentigo malin melanom	5-15	Yüz, özellikle burun ve yanak	Var	Güneş hasarlı deri, yıllar içinde yavaş ilerler
Akral lentiginöz melanom	5-10	Ellerde palmar, ayaklarda plantar bölge, subungual yerleşim	Var	Koyu tenli kişilerde en sık görülen tip

Tablo 2. Primer Melanom Tipleri ve Özellikleri (Jean L. Bologna MD, Joseph L. Jorizzo MD, Julie V. Schaffer MD. *Melanoma. Dermatology* 2012. Elsevier'den esinlenmiştir)

Melanom teşhisinde, lezyonun tanımlanmasında önemli olan klinik özellikler ABCDE harfleriyle belirtilmiştir.

A: Asimetri

B: “Border irregularity” kenar düzensizliği,

C: “Color” renk farklılıkları,

D: “Diameter” çapın 5 mm’den büyük olması,

E: “Evolving” yeni bir lezyon gelişmesi veya mevcut lezyondaki boyut artışı veya renk değişimi.

Kanama ve ülserasyon ince melanomlarda %10 oranında, kalın melanomlarda ise %54 oranında gözlenir. Kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir(42).

Bu tipik ipuçlarıyla tüm melanomlara tanı konulamayacağı akılda tutulmalıdır. Yalnızca inspeksiyon ile tanı koyma ihtimali %75 iken dermoskopi kullanımı ile bu oran %90'lara kadar çıkmaktadır (45).

Tanı koymak için eksizyonel, insizyonel, shave veya punch tekniği ile deri biyopsisi yapılmalıdır. Tüm prognostik faktörlerin değerlendirilebilmesi için mümkünse lezyonun tamamı total eksizyon tekniğiyle çıkarılmalıdır.

2.1.5. Histopatoloji

Melanom tanısında histopatoloji altın standarttır. Kütanöz melanom, tipik olarak asimetric, kötü sınırlı, epidermiste bulunup birbirleriyle eşit mesafede olmayan, boyut ve şekil olarak değişkenlik gösteren, odaksal olarak birleşen, yuva yapıları oluşturan melanositler ile karakterizedir. Melanomun histopatolojik tanısında önemli olan kriterler Tablo 3’de verilmiştir. H&E boyası ile tanı konulamayan bazı melanomlarda immunhistokimyadan yardım alınabilir. Melanom tanısında HMB45(gp100), tirozinaz, Melan-A/MART-1, S100 boyaları en sık kullanılan boyalardır. Melanom iki farklı büyüme şekline sahiptir ve bu büyüme şekli prognozu belirler. İlk faz, radial (horizontal) büyüme şekli olup, bu fazda neoplastik melanositlerin epidermis içine yatay olarak yayılması ve papiller dermiste fokal olarak soliter melanositlerin veya melanosit yuvalarının olması sözkonusudur. Vertikal büyüme fazında ise, epidermis içerisindeki melanositlerden sitolojik olarak farklı olan ve büyük dermal nodüller oluşturan melanositler mevcuttur. Vertikal büyüme fazında tümör artık metastaz yeteneği kazanmıştır (1).

2.1.5.1. Histopatoloji raporunda olması gerekenler

Histopatoloji raporunda belirtilen parametreler prognozu belirler. Melanom tanısı, tümör kalınlığı (Breslow kalınlığı), ülserasyon, mitoz/ mm² (≤ 1 mm melanomlar için), sınırlar mutlaka belirtilmesi gerekenler parametrelerdir. İsteğe göre, melanomun histopatolojik alt tipi, eğer mitotik aktivite belirlenememişse (T1 melanomlarda) invazyon derecesi (Clark), regresyon, tümörü infiltre eden lenfositler, plazma hücrelerinin varlığı, vasküler invazyon, mikroskopik satellitler, zeminde nevüs varlığı belirtilebilir.

MELANOM TANISINDA HİSTOPATOLOJİK TANI KRİTERLERİ
MİMARİ MODEL
<ul style="list-style-type: none">• Asimetri• İntraepidermal melanositik bölümün zayıf sınırlandırılması• Tümör tabanı silüetinin düzensiz olması (nevroid melanom hariç)• Melanositlerde matürasyon kaybı ve dermise doğru uzanmaları• Epidermisteki melanosit yuvalarının birbirleriyle eşit uzaklıkta olmaması• Melanosit yuvalarının boyut ve şekil değişkenliği• Bazı melanosit yuvalarının birleşmesi• Dermo-epidermal bileşke üzerinde dağınık melanositler• Epidermiste soliter melanositlerin yuva yapılarına göre çoğunlukta olması• Yuva yapılarındaki melanositlerin birleşmemesi• Melanositlerin adneksial epitele uzanması• Dermiste melanosit şeritleri• Lezyonların tabanındaki yuva yapılarının genellikle büyük olması
SİTOMORFOLOJİ
<ul style="list-style-type: none">• Atipik melanositler (pleomorfik nükleusların mevcut olduğu)• Mitotik figürler• Nekrotik melanositler
DİĞER BULGULAR
<ul style="list-style-type: none">• Regresyon bulgusu• Aktinik elastozis• Tümör hücreleri içinde melanin ‘tozu’• Melaninin dağınık dağılımı• Lezyon tabanında plazma hücreleri

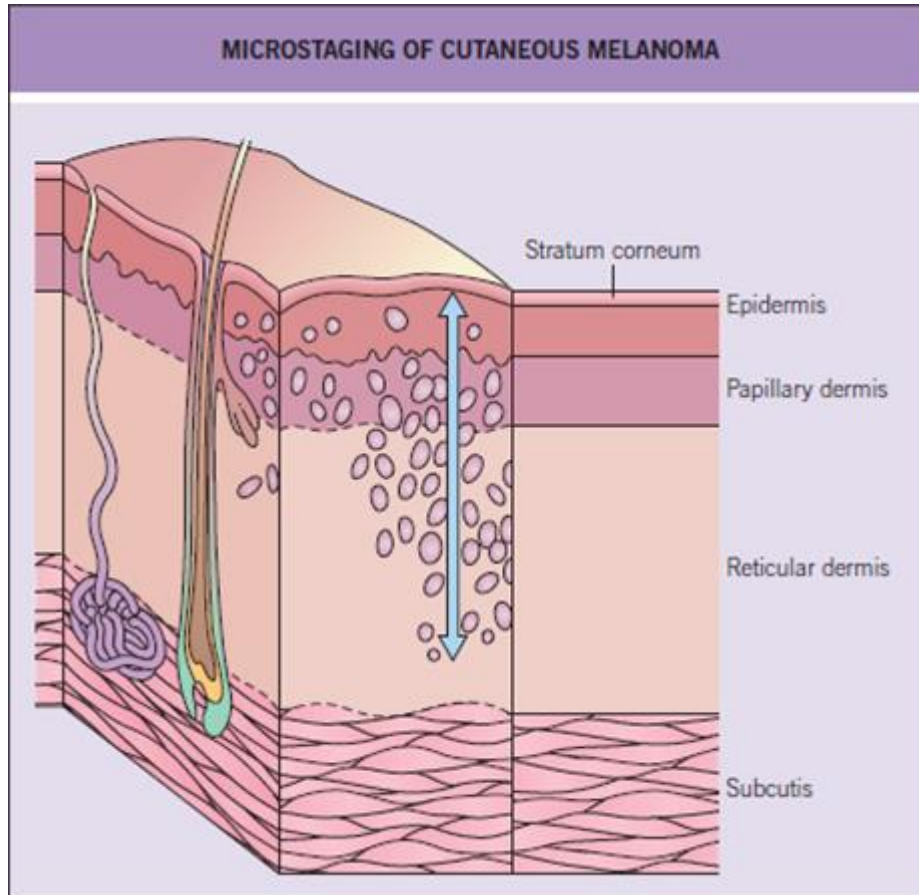
Tablo 3. Melanom tanısında histopatolojik tanı kriterleri. (Ackerman A, Cerroni L, Kerl H. Pitfalls in Histopathologic Diagnosis of Malignant Melanoma. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994 adlı yayından esinlenmiştir)

2.1.5.2. Mikroevreleme

Tümör invazyon derinliği iki farklı şekilde ölçülebilir; 1) Milimetrik olarak ölçülen Breslow kalınlığı, 2) Derinin tabakalarına göre basamak basamak ölçülen Clark seviyesi (Şekil 1,2).

2.1.5.2.1. Breslow kalınlığı

1970 yılında patoloji uzmanı Dr. Alexander Breslow'un ismini verdiği (46), kütanöz melanomda histolojik parametrelerden biri olan, tümörün invazyon derinliğini belirten Breslow kalınlığı, AJCC evreleme kılavuzlarına göre melanomda sağkalımın en güçlü belirleyicisidir. Melanom kalınlığı, epidermisin (veya ülser mevcutsa ülser tabanından) granüler tabakasının üst sınırından, tümörün ulaştığı en derin noktaya kadar oküler mikrometre ile milimetrik olarak ölçülür(1).



Şekil 1. Kütanöz malin melanomda mikroevreleme (Jean L. Bologna MD, Joseph L. Jorizzo MD, Julie V. Schaffer MD. Melanoma. Dermatology 2012. Elsevier'den alıntıdır)

2.1.5.2.1. Clark seviyesi

Clark seviyesi I: Epidermisi sınırlı tümör (*in situ*)

Clark seviyesi II: Papiller dermisi invaze eden tümör

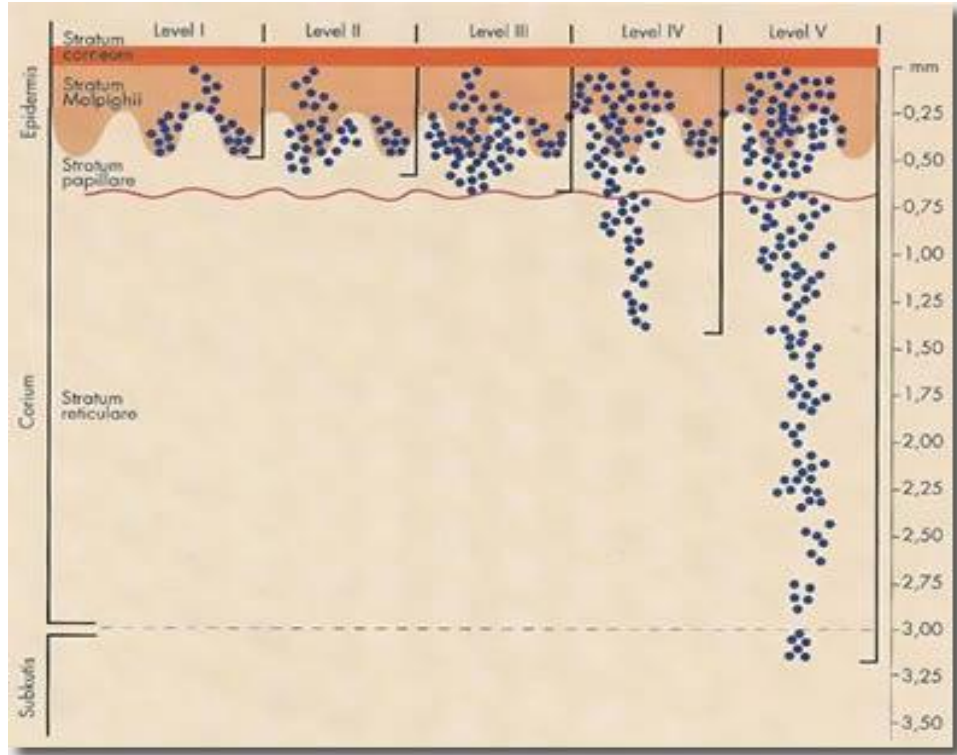
Clark seviyesi III: Yüzeysel retiküler dermise kadar tüm papiller dermisi dolduran tümör

Clark seviyesi IV: Retiküler dermisi invaze etmiş tümör

Clark seviyesi V: Yağ dokusuna kadar invaze olmuş tümör

2.1.6. Evreleme

Melanom evrelemesi için 2000 yılında, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tümör-nod-metastaz (TNM) evreleme sistemini oluşturdu ve 2009 yılında bu evreleme sistemi revize edildi(Tablo 4). Evre 0 *in situ* melanomu temsil eder. Evre I ve II, düşük risk evre I (Breslow kalınlığı <1mm) ve yüksek risk evre II hastalar (>2mm veya >1mm + ülserasyon) arasında farklılıklar olsa da lokalize hastalığı temsil eder. Evre III ise bölgesel nodal ve/veya intralenfatik metastazların görüldüğü evredir. Evre IV’de uzak metastazlar mevcuttur.



Şekil 2. Malin melanomda Clark seviyesi ve Breslow kalınlığı ölçümü. (<http://www.nzmu.co.nz/pathology> sitesinden alınmıştır)

Tablo 4. Melanom TNM evrelemesi					
T sınıflaması	Kalınlık	Ülserasyon durumu /mitoz	N sınıflaması	Metastatik nod sayısı	Nodal metastatik yük
Tis	Yok	Yok	N0	0	Yok
T1	≤1.0mm	a:ülserasyon yok ve mitoz≤1/mm ²	N1	1 nod	a:Mikrometastaz*
		b:ülserasyon var veya mitoz≥1mm ²			b:Makrometastaz**
T2	1.01-2.0mm	a:ülserasyon yok	N2	2-3 nod	a:Mikrometastaz*
		b:ülserasyon var			b:Makrometastaz**
T3	2.01-4mm	a:ülserasyon yok	N3	4 veya daha fazla metastatik nod, veya metastatik nodlarla in-transit met(ler)/satellit(ler)	c:Metastatik nod olmaksızın in-transit met(ler)/satellit(ler)***
T4	≥4.0mm	a:ülserasyon yok			
		b:ülserasyon var			
			M sınıflaması	Boyut	Serum laktat dehidrogenaz
			M0	Uzak metastaz yok	Yok
			M1a	Uzak deri, subkutan veya nodal metastaz	Normal
			M1b	Akciğer metastazı	Normal
			M1c	Diger iç organ metastazları	Yüksek
				Herhangi bir uzak metastaz	

*Mikrometastazlar sentinel veya elektif lenf nodu diseksiyonu sonrası tespit edilirler.

** Makrometastazlar klinik olarak tespit edilebilen ve lenfadenektomi sonrası doğrulanan lenf nodlarıdır veya nodal metastaz lenf nodu kapsülünün dışına yayılım gösterirse makrometastaz olarak kabul edilir.

*** In-transit metastazlar primer tümörden >2cm uzak ama bölgesel lenf nodlarının uzak olmayan metastazlardır, satellitler ise primer tümörün 2cm etrafında olurlar.

Tablo 4. Kütanöz malin melanomda TNM evrelemesi (Balch, C. M., et al. (2009). "Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification." J Clin Oncol 27(36): 6199-6206'den uyarlanmıştır)

KÜTANÖZ MELANOMDA EVRELEME VE SAĞKALIM							
EVRE	SAĞKALIM (%)	KLİNİK EVRELEME			PATOLOJİK EVRELEME		
		T	N	M	T	N	M
0		Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	97	Tia	N0	M0	Tia	N0	M0
IB	93	T1b T2a	N0	M0	T1b T2a	N0	M0
IIA	82 79	T2b T3a	N0	M0	T2b T3a	N0	M0
IIB	68 71	T3b T4a	N0	M0	T3b T4a	N0	M0
IIC	53	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III		Herhangi bir T	N1 N2 N3	M0			
IIIA	78				T1-4a T1-4a	N1a N2a	M0
IIIB	59				T1-4b T1-4b T1-4a T1-4a T1-4a	N1a N2a N1b N2b N2c	M0
IIIC	40				T1-4b T1-4b T1-4b Herhangi bir T	N1b N2b N2c N3	M0
IV	9-27	Herhangi bir T	Herhangi bir N	Herhangi bir M	Herhangi bir T	Herhangi bir N	Herhangi bir M1

Tablo 5. Kütanöz Melanomda Evreleme ve Sağkalım (Balch, C. M., et al. (2009). "Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification." *J Clin Oncol* 27(36): 6199-6206'den uyarlanmıştır)

2.1.7. Prognoz

Melanom hastasındaki prognoz tanı sırasındaki evreye bağlıdır. Lokalize primer kütanöz melanom ve nodal veya uzak metastazı olmayan hastalarda (evre I veya II) prognoz genellikle iyidir. Evre IA'daki melanom hastalarında ortalama 10 yıllık sağkalım >%95'tir,

öte yandan kalın (>4mm) ve ülserasyonu mevcut olan melanom hastalarının 10 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %50'dir. Mikroevreleme değişkenlerine ek olarak, evre I/II'de yaş, cinsiyet ve anatomik bölge gibi klinik değişkenler de prognozda önemli rol oynamaktadır. Örnek olarak evre I/II bir kadın hastanın prognozu aynı evredeki bir erkekten daha iyidir. Gövde, baş ve boyunda melanomlar da ekstremitelere göre daha kötü prognoza sahiptirler. Evre III melanom hastalarının prognozları metastaz risklerine göre değişkenlik gösterir. Ülsere olmayan ve tek lenf nodunda mikrometastazı olan hastaların, ülser, dört veya daha fazla klinik olarak tespit edilen lenf nodu metastazı olan melanom hastalarına kıyasla 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %70 ile %39 arasında değişir. Bu grupta önemli prognostik faktörler; metastatik lenf nodu sayısı ve tümör yüküdür. Lenf nodu metastazlarının klinik olarak palpabl olan makrometastazlar veya sentinel/elektif lenf nodu diseksiyonuyla saptanan mikrometastazlar olması tümör yükünü yansıtır. Evre IV hastalarda, en önemli prognostik faktör, uzak metastazların olduğu bölgedir; viseral organlardaki metastazın prognozu daha kötüdür (Tablo 6). Evre IV hastaların ortalama sağkalım süresi 9 aydır ve kanda LDH düzeyi yükseldiği zaman tahmini 5 yıllık sağkalım oranı %10'dur(1).

Malin Melanomda Prognostik Faktörler	
Tümör kalınlığı	≤1mm. düşük risk, >1mm. yüksek risk
Ülserasyon	Varsa daha kötü prognoz
Yaş	İleri yaş daha kötü prognoz
Mitotik aktivite	≥1mm'den fazla mitoz daha kötü prognoz
Cinsiyet	Yalnız lokalize hastalık için, erkeklerde daha kötü prognoz
Anatomik bölge	Gövde, baş ve boyun yerleşiminde ekstremitelere göre daha kötü prognoz
Tutulan lenf nodu sayısı	1, 2-3, ≥4 lenf noduna göre gittikçe kötüleşir
Bölgesel lenf nodu tümör yükü	Makroskopik (palpabl) nodal metastazda mikroskopik (non-palpabl) metastaza göre daha kötü prognoz
Uzak metastaz yeri	Viseral metastazda non-viseral (deri,subkütan, uzak lenf nodu) metastaza göre daha kötü prognoz

Tablo 6. Malin melanomda prognostik faktörler (Jean L. Bologna MD, Joseph L. Jorizzo MD, Julie V. Schaffer MD. *Melanoma. Dermatology* 2012. Elsevier'den esinlenmiştir)

2.1.8. Tedavi

2.1.8.1 Primer melanoma yaklaşım (Evre I ve II)

Histopatolojik tanı konulduktan sonra ,primer kütanöz melanomun olduğu bölge Breslow kalınlığına uygun sınırla re-eksize edilmelidir (Tablo 7). Eksizyon için belirlenen sınırlar, melanom hücrelerinin, tümörün başlangıç yerinden uzağa göç edebilme yeteneklerinin olması nedeniyle geniş tutulmuştur. Amaç, hastalığın persiste etmesini ve lokal nüksünü önlemektir.

İn-situ melanom için belirlenen eksizyon sınırı 0.5cm olmasına rağmen, yüzdeki lentigo maligna (özellikle eğer lezyon çapı 1.5-2cm'den büyükse) 1cm sınırla çıkarılmalıdır veya Mohs mikrocerrahisi ya da radyoterapi uygulanmalıdır; operasyon sonrasında sıklıkla topikal imikimod kullanılır. Akral bölgedeki ve yüzdeki melanomlarda Mohs mikrocerrahisi gerekebilir.

Primer Kütanöz Malin Melanomun Cerrahi Tedavisi	
Tümör kalınlığı	Eksizyon sınırları (cm)
<i>İn situ</i>	0.5
≤1mm	1.0
1.01-2mm	1.0-2.0
>2mm	2.0

Tablo 7. Primer kütanöz malin melanomun cerrahi tedavisi (Sladden MJ, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD004855. adlı yayından esinlenmiştir)

Ekstremitelerin distali, müköz membranlar ve yüz gibi bazı zor anatomik bölgelerde belirtilen geniş eksizyon sınırları uygulanamayabilir. Bu nedenle, bazen cerrahi girişimler hastaya göre şekillendirilmelidir. Örnek olarak, yüzdeki bir lentigo malin melanomda Mohs cerrahisi uygulanıp, sınırlar daha dar tutulabilir. Akral lentiginöz ve mukozal melanomların ise sınırları çoğunlukla belirgin değildir ve genellikle multifokal olup klinik sınırlarla histolojik sınırlar arasında çelişki olur. Bu tip melanomlarda nüks sık görülür. Bu nedenle, tümör çıkarılırken sağlam deri sınırları daha geniş (en az 1 cm) tutulmalıdır.

2.1.8.2. Bölgesel Metastatik Melanoma Yaklaşım (Evre III)

%70 hastada melanomun yayılımı bölgeseldir, yani primer melanom bölgesine ve drene olduğu lenf nodlarında sınırlı kalır. Bölgesel metastazlar farklılık gösterebilir; klinik olarak saptanmayan mikrometastazlar, hızlı büyüyen klinik olarak belirgin makrometastazlar veya in-transit metastazlar görülebilir.

2.1.8.2.1. Elektif lenf nodu diseksiyonu ve sentinel lenf nodu biyopsisi

1mm'den fazla derinliği olan, tanı sırasında klinik ve radyolojik olarak nodal yayılım saptanmayan yaklaşık %20 kütanöz melanom hastasında mikroskopik olarak lenf nodu tutulumu mevcuttur (47).

Önceden, orta-yüksek riskli tüm hastalara bölgesel tüm lenf nodlarının diseke edildiği elektif lenf nodu diseksiyonu (ELND) yapılırdı. Ancak ELND artı geniş re-eksizyon ile yalnız geniş re-eksizyonun karşılaştırıldığı, çok merkezli, randomize, prospektif çalışmalarda ELND'nin sağkalıma bir katkısı olmadığı saptanmıştır (48).

Sonuç olarak, bölgesel lenf nodlarındaki metastazı saptamak amacıyla daha az travmatik bir yöntem olan sentinel lenf nod biyopsisi (SLNB) uygulanmaya başlandı (49).

Sentinel (bekçi) nod, metastatik hücrelerin bölgesel olarak gittiği ilk lenf nodudur, SLNB bu bulguya dayanarak yapılmaktadır. Operasyon öncesi Nükleer Tıp bölümü tarafından lenfosintigrafi yapılarak sentinel lenf nodunun yeri yaklaşık olarak tespit edilir ve deri üzerine işaret konulur. Operasyon sırasında, geniş lokal eksizyon yapılırken melanomun eksize edildiği bölgedeki deriye teknisyum sülfür ve mavi boya enjekte edilir. Önceden, sentinel nod üzerine işaretlenmiş deriye küçük bir insizyon yapılır ve gama prob ve inspeksiyonla "sıcak, mavi" sentinel lenf nodu veya nodları tespit edilir. Bu lenf nodlarından biyopsi alınır ve H&E ile kombine immünohistokimyasal boyalarla (S100, HMB45) seri kesitler yapılır.

Eğer melanom mikrometastazları saptanırsa, bölgesel lenf nodlarının tamamen diseke edilmesi önerilir. Fakat yapılan çalışmalarda, bölgesel lenf nodlarının tamamen diseksiyonunu tedavi edici etkisi gösterilememiştir, bu sebeple mikrometastaz saptandıktan sonra total lenf nodu diseksiyonu ve lenf nodlarının ultrasonografi ile takibini karşılaştıran çok merkezli iki çalışma başlatılmıştır, bu çalışmalar halen devam etmektedir.

Sentinel lenf nodu biyopsisini takiben pozitif sentinel lenf nodu çıkması halinde total lenfadenektomi, ≥ 1 mm melanomlarda, evreleme ve prognoz tayini için standart bir işlem

haline gelmiştir. Birçok yayın sentinel lenf nodu durumunun, sağkalımda prognozu ve nüks ihtimali belirleyen en önemli faktör olduğunu belirtmektedir (50-52).

2.1.8.2.2. Deri Satellitleri ve In-transit Metastazlar

Deri metastazları cerrahi olarak eksize edilirler fakat yaygın ve sayıca çok metastaz varsa sistemik tedavi düşünülmelidir. Ekstremiteye sınırlı, birden çok tümör mevcut olan hastalara melfalan perfüzyonu uygulanabilir. Satelit lezyonu veya in-transit metastazı olan evre III hastalarda bu işlem küratif olabilir. Alternatif olarak kriyoterapi, lazer uygulanabilir veya intralezyonel/topikal IL-2 uygulaması, elektrokemoterapi, miltefosin, interfeon-alfa, imikimod kullanımı deneysel tedaviler kullanılabilir (53).

2.1.8.2.3. Adjuvan Tedavi

Adjuvan tedavinin amacı klinik olarak saptanamayan mikrometastazların yok etmektir. Adjuvan tedavinin hedef kitlesi eksize edilmiş yüksek riskli evre II/III melanom hastalarıdır. Bu tedavide en sık interfeon- alfa (IFN- α) olmak üzere, rekombine biyolojik cevap modifiye edici ajanlar kullanılır. IFN- α , 1 ay boyunca haftada 5 gün intravenöz 20MIU/m² infüzyon, sonrasında 11 ay boyunca haftada üç kez subkutan olarak 10MIU/m² enjeksiyon olarak yüksek doz veya haftada üç kez 3MIU subkutan enjeksiyon olarak düşük doz verilebilir (54-56).

2.1.8.3. Uzak Metastazlara (Evre IV) Yaklaşım

Uzak metastaz yapmış melanomun prognozunda yeni tedavi yöntemlerine rağmen bir değişiklik olmamıştır. 5 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %10 olup ortalama yaşam süresi 9 aydır. Eğer birden çok organ tutulumu, LDH yüksekliği ve hastanın daha yaşlı olması prognozu daha da kötüleştirir. Eğer tek organ veya yalnızca birkaç organ tutulumu mevcutsa, metastazların cerrahi veya diğer ablatif yöntemlerle alınması düşünülebilir. Tümör cerrahiyle çıkarılamayacak gibiyse radyoterapi denenebilir.

Eğer birçok yerde uzak metastaz varsa, kemoterapi, immünoterapi ve kombine biokemoterapi yöntemleri uygulanabilir. En sık kullanılan tekli kemoterapi ajanı dakarbazindir. Kombinasyon kemoterapide ise CVD (sisplatin, vinblastin, dakarbazin) ve BOLD (bleomisin, vinkristin, lomustin, dakarbazin) kullanılır.

İmmünoterapide yüksek doz interleukin-2 tedavisi, CTLA-4 blokajı, kanser aşıları ve adaptif T hücre transferi gibi yöntemler mevcuttur. Bunlara ek olarak, moleköl hedefli tedaviler (ör. BRAF inhibitörleri, KIT inhibitörleri) de umut vericidir(57).

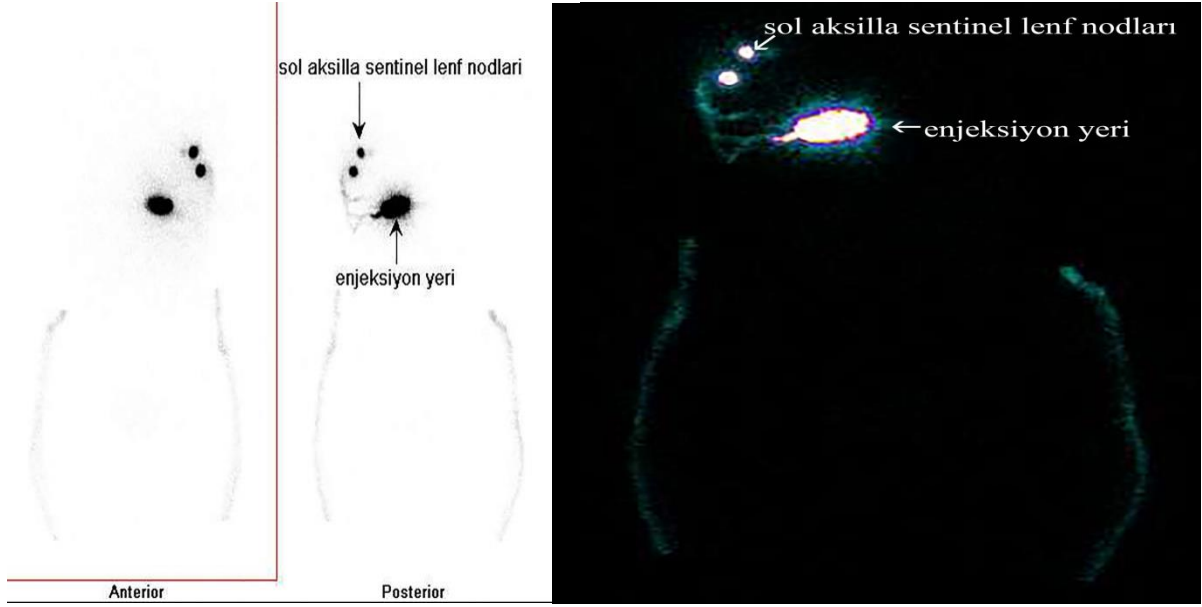
3.GEREÇ VE YÖNTEM

Uzmanlık tezi çalışması için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı. Çalışmaya toplam 74 hasta dahil edilmiş olup,1995-2010 yılları arasında Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2011-2015 yılları arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğine başvuran, histopatolojik olarak malin melanom tanısı konulan, sonrasında sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan 26 hasta üzerinde retrospektif olarak, yeni melanom tanısı alıp sentinel lenf nodu biyopsisi için Nükleer Tıp bölümü ve Plastik Cerrahi bölümüne yönlendirilen 48 hasta üzerinde prospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

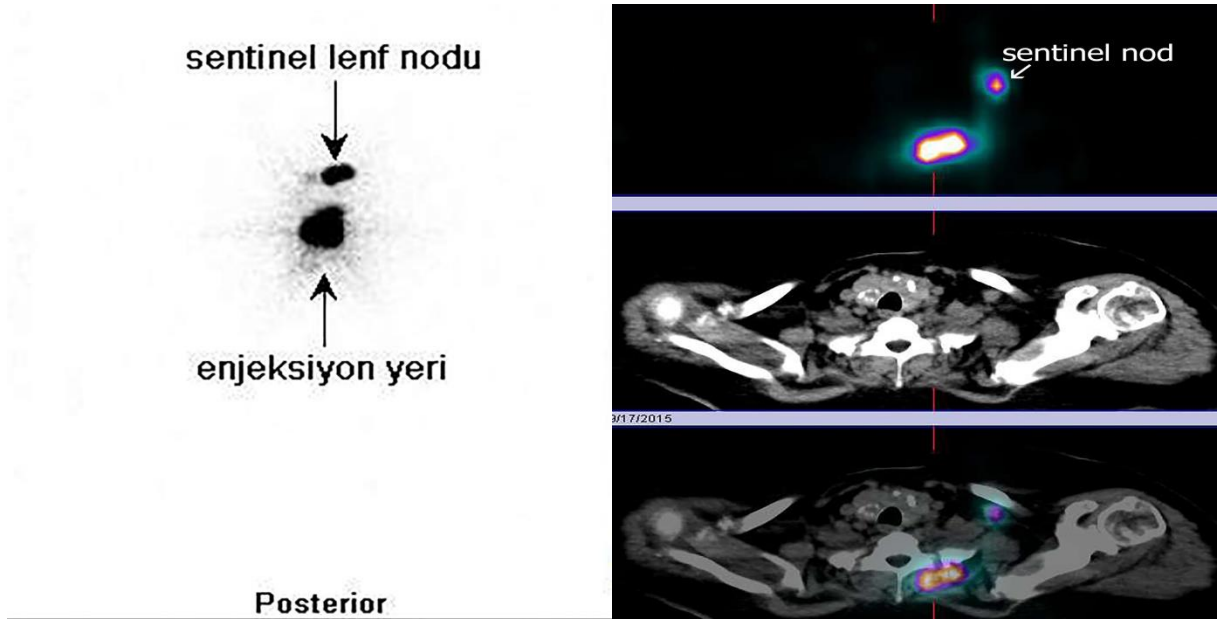
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğine başvuran, histopatolojik olarak malin melanom tanısı konulan, Breslow kalınlığı ölçülen, sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalar çalışmaya alınmıştır. Klinik ve histopatolojik olarak incelenen verilerde eksiklik olan hastalar çalışmadan çıkartılmıştır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, melanomun teşhis edildiği anatomik bölge, melanomun histopatolojik alt tipi, Breslow kalınlığı, Clark seviyesi, ülserasyon varlığı, regresyon varlığı, mitoz sayısı, lenfatik invazyon ve sentinel lenf nodu durumu değerlendirildi.

Histopatolojik olarak yeni primer kütanöz melanom tanısı alan ve Breslow kalınlığı ölçülen hastalar, lenfosintigrafik olarak sentinel lenf nodu işaretlenmesi için Nükleer Tıp bölümüne yönlendirildi. Hastalara operasyondan 12-24 saat önce Teknesyum-99m (Tc-99m) non-kolloid enjekte edildi. Eksize edilen melanomun anatomik bölgesi gövdeyse; eksizyon alanının 1cm çevresine dört enjeksiyon, ekstremitte veya baş-boyun ise iki enjeksiyon uygulandı. Enjeksiyon sonrasında, dinamik ve geç lenfatik haritalama için hastalar sintigrafiye alındı (Resim 1,2).



Resim 1. Sırttaki bir malin melanomun drene olduğu sentinel lenf nodlarının lenfosintigrafik olarak tespiti. (Sırt lokalizasyonlu bir melanom aksilla veya inguinal bölgeye drene olabileceğinden lenfosintigrafik görüntü geniş tutulur. Bu hastada sentinel lenf nodları sol aksillada tespit edildi).



Resim 2. Ensedeki mevcut olan bir melanomun lenfosintigrafik olarak tespiti. (Ensedeki melanomun aksiller bölgeye drene olması beklenirken bu hastada sentinel lenf nodu sol supraklavikular bölgede tespit edilmiştir).

Sintigrafi ile tespit edilen lenf nodları deri üzerinden işaretlenmiş hastalar 12-24 saat içerisinde Plastik Cerrahi tarafından geniş re-eksizyon ve eş zamanlı sentinel lenf nodu biyopsisi için ameliyata alındılar. Operasyon sırasında lenfosintigrafik yöntemle işaretlenen deri küçük insizyonla açıldı (Resim 3). İntraoperatif gamma prob kullanımı (Resim 4) ile

radioaktif maddeyi tutmuş sentinel lenf nodu veya lenf nodları tespit edilerek lenf nodlarına eksiyonel biyopsi yapıldı ve histopatolojik olarak sentinel lenf nodlarında mikrometastaz olup olmadığı değerlendirildi.



Resim 3. Plantar bölgede malin melanomu olan bir hastanda sentinel lenf nodu biyopsisi için inguinal bölgeye yapılan insizyon.



Resim 4. Eksize edilen lenf noduna intraoperatif gamma prob uygulaması.

Tanımlayıcı istatistiksel olarak ortalama standart sapma (SD) ve yüzde kullanıldı. Bulguların birbirleri ile olan uyumları Mann-Whitney U testi, student T testi, Ki-Kare testi ile saptandı. Tamı testi ölçütleri olarak da duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değerleri ayrıca da toplam doğruluk oranları ele alındı. İstatistiksel analizler IBM SPSS 19 ve Excel analiz programı ile yapıldı. Anlamlılık seviyesi olarak $p=0.05$ kabul edildi.

4.BULGULAR

Hastaların yaşı 14 ile 89 arasında değişkenlik gösterip yaş ortalaması 56.59 ve standart sapması ± 15.4 idi. Hastaların 43'ü (%58,1) kadın, 31'i (%41,9) erkek olmak üzere çalışmaya toplam 74 hasta alındı.

74 hastanın 71'inde melanomun anatomik bölgesi belirtilmişti. En sık görülen anatomik bölge ekstremitelerdi (n=37, %50), bunu sırasıyla gövde (n=22, %29,7) ve baş-boyun (n=12, %16,2) izledi.

Histopatolojik olarak melanomun alt tipi belirtilen 68 hastada, en sık görülen tip yüzeysel yayılan malin melanom (n=30, %44), ikinci sıklıkta akral lentiginöz melanom (n=15, %22), üçüncü sıklıkta nodüler melanom (n=14, %21), dördüncü sıklıkta lentigo malin melanom (n=4, %6) olarak saptandı, geriye kalan hastalar regrese malin melanom (n=2, %3), spitzoid malin melanom (n=2, %3) ve verrüköz malin melanom (n=1, %1) olarak raporlandı.



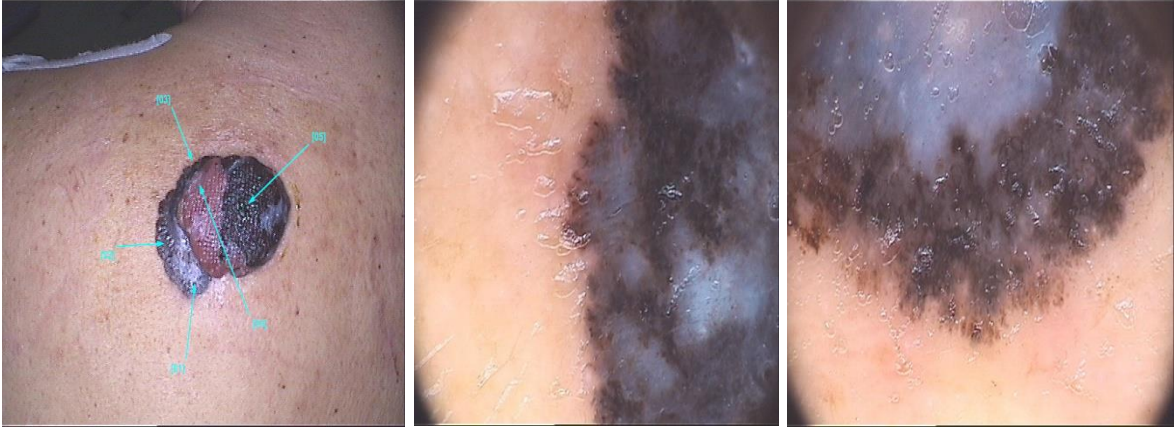
Resim 5. Nodüler malin melanom ve primer lezyonun total eksizyonu.



Resim 6. Frontal bölgede lentigo malin melanom ve dermoskopik görüntüsü.



Resim 7. Sağ ayak lateralinde akral lentiginöz melanom ve dermoskopik görüntüsü.



Resim 8. Sırtta yüzeyel yayılan malin melanom ve dermoskopik görüntüsü.

74 hastanın 44'ünde (%59,4) sentinel lenf nodu (SLN) negatif, 30'unda (%40,1) ise pozitif olarak bulundu. Sentinel lenf nodu negatif olarak saptanan hastalardaki ortalama Breslow kalınlığı 4,10mm iken, sentinel lenf nodu pozitif saptanan hastalardaki ortalama Breslow kalınlığı 7,61 mm olarak tespit edildi ve Breslow kalınlığı ile sentinel lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki çok yüksek düzeyde anlamlı ($p<0.001$) bulundu.

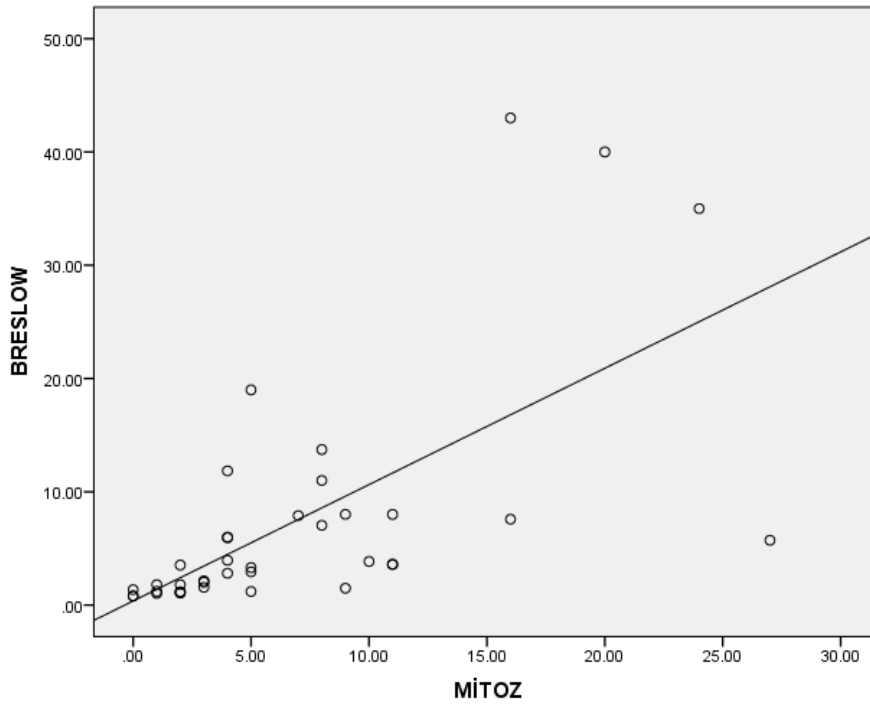
Çalışmamızda, Breslow kalınlığı 0.5 mm altında olan hiç hasta yoktu. Breslow kalınlığı 0.5-1mm arasında olan 3 hasta (%4.1), 1-1.5mm arasında olan 12(%16.2) hasta, 1.5-2mm arasında olan 8 (%10.8) hasta, 2-4mm olan 23 (%31) hasta ve 4mm üzeri 28 (%38) mevcuttu. Breslow kalınlığı 0.5- 1mm arasında olan 3 hastada sentinel lenf nodu tutulumu saptanmadı. Breslow kalınlığı 1-1.5mm arasında olan 12 hastanın 2'sinde (%16.7), 1.5-2mm arasında olan 8 hastanın 2'sinde (%25), 2-4mm arasında olan 23 hastanın 9'unda (%39), 4mm üzeri olan 28 hastanın 17'sinde (%61) sentinel lenf nodu tutulumu saptandı.

Sentinel lenf nodu pozitif çıkan hastaların yaş ortalaması 57.25 (± 14.73) olup, SLN negatif olan hastaların yaş ortalaması 55.63 (± 16.61) olarak bulundu ve yaş ile SLN tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.661$).

Cinsiyet ve sentinel lenf nodu tutulumu arasındaki ilişkiye bakıldığında, 43 kadın hastanın 16'sında (%37.2) SLN tutulumu görülürken, 31 erkek hastanın 14'ünde (%45.2) SLN tutulumu görülmüştür ancak bu ilişki anlamlı bulunmamıştır ($p=0.492$).

Histopatoloji raporlarında mitoz sayısı belirtilen 38 hastada, sentinel lenf nodu tutulumu olmayan 23 hastanın ortalama mitoz sayısı 5.04 iken, SLN tutulumu olan 15 hastanın ortalama mitoz sayısı 9.40 olarak bulunmuştur; mitoz sayısı ile sentinel lenf nodu tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.009$).

Breslow kalınlığı ile ortalama mitoz sayısı arasında Spearman's rho ile yapılan non-parametrik korelasyon hesaplamalarında $p<0.001$ olarak bulunmuş, Breslow kalınlığı ile ortalama mitoz sayısının çok yüksek düzeyde anlamlı olduğu saptanmıştır.



Şekil 3. Breslow kalınlığı ile mitoz sayısı arasındaki ilişki.

Anatomik bölge belirtilen 71 hastada, melanomun mevcut olduğu anatomik bölge ile sentinel lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki bakıldı. Baş- boyun lokalizasyonlu 12 melanom hastasının 4'ünde (%33.3), gövde lokalizasyonlu 22 melanom hastasının 11'inde (%50), ekstremiteler lokalizasyonlu 37 hastanın 15'inde (%40.5) sentinel lenf nodu tutulumu gözlenmiş olup, $p=0.614$ olarak bulundu ve anatomik bölge ile sentinel lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı.

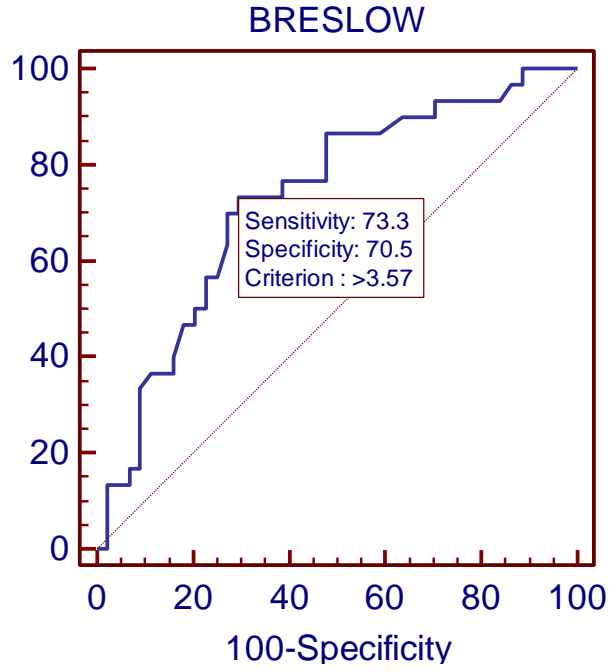
Yüzeyel yayılan melanom alt tipine sahip 30 hastanın 8'inde (%26.7), 14 nodüler melanom hastasının 11'inde (%78.6), 15 akral lentiginöz tip melanom hastasının 6'sında (%40), 4 lentigo malin melanom hastasının 2'sinde (%50), regrese malin melanom olarak raporlanan 2 hastanın 1'inde (%50) ve spitzoid melanom olan 2 hastanın 1'inde (%50) sentinel lenf nodu tutulumu saptandı, verrüköz melanom alt tipine sahip olan tek hastada SLN tutulumu saptanmadı. Alt tipler ile sentinel lenf nodu tutulumu arasında değerlendirme yapmak için yeterli hasta sayısına ulaşılamadığından p değeri hesaplanamadı.

Histopatoloji raporunda ülserasyon durumu belirtilen 62 hastanın 33'ünde (%53) ülserasyon mevcut olup 29'unda (%47) ülserasyon saptanmadı. Ülserasyon mevcut olan 33 hastanın 16'sında (%48.5) sentinel lenf nodu tutulumu saptandı; $p>0.05$ olup ülserasyon varlığı ile sentinel lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı.

Histopatoloji raporunda regresyon durumu belirtilen 60 hastanın 23'ünde (%38) regresyon mevcut olup 37'sinde (%62) regresyon saptanmadı. Regresyon mevcut olan 23 hastanın 9'unda (%39.1) sentinel lenf nodu tutulumu saptandı; $p>0.05$ olup regresyon varlığı ile sentinel lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı.

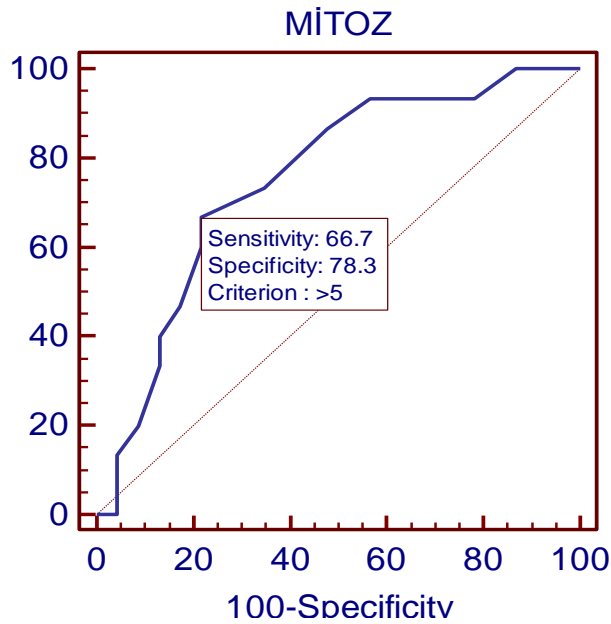
Histopatoloji raporunda lenfatik invazyon durumu belirtilen 39 hastanın 6'sında (%15) lenfatik invazyon mevcut olup 33'ünde (%85) lenfatik invazyon yoktu. Lenfatik invazyon mevcut olan 6 hastanın 5'inde (%83.3) sentinel lenf nodu tutulumu saptandı; $p<0.05$ olup lenfatik invazyon ile sentinel lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki anlamlı bulundu.

ROC analizi ile yapılan değerlendirmede Breslow kalınlığı 3.57mm'den büyük olan hastalarda sentinel lenf nodu pozitifliği saptandı (sensitivite=%73.3, spesifisite=%70.5). ROC eğrisi altında kalan alan 0.730, $p<0.001$ olup bu ilişki yüksek düzeyde anlamlı bulundu.



Şekil 4.. Breslow kalınlığı ile sentinel lenf nodu tutulumunun ROC analizi

Mitoz sayısı ile sentinel lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki ROC analizi ile değerlendirildiğinde mitoz sayısı >5 olan hastalarda sentinel lenf nodu tutulumu saptandı (sensitivite=%66.7, spesifisite=%78.3). ROC eğrisi altında kalan alan 0.752, $p < 0.01$ olup bu ilişki anlamlı bulundu.



Şekil 5. Mitoz sayısı ile sentinel lenf nodu tutulumunun ROC analizi

5. TARTIŞMA

Balch ve ark. tariflediği gibi malin melanom, sağkalımda birçok değişkenin rol oynadığı “kaptisli” malin bir neoplazmdır. Klinik olarak hastalığın evresi, cinsiyet, ırk, anatomik bölge, lezyonların büyüklüğü, saç rengi, cerrahi girişimler, gebelik, immüsupresyon, histopatolojik olarak büyüme paternleri, ülserasyon, damar invazyonu veya lenfositik infiltrasyon gibi patolojik parametreler gibi birçok faktör prognozda rol oynamaktadır. Ancak en önemli prognostik faktörlerden biri tümörün kalınlığı olup yaşam süresi ve tümör kalınlığı birbirleriyle ters orantılıdır. Breslow kalınlığı arttık sonra tümörün metastaz yapma ihtimali artar ve dolayısıyla yaşam süresi kısalmıştır(58).

Melanomun en sık lenfatik yolla metastaz yaptığı bilinmektedir. 1898 yılında Dr. Snow günümüzde elektif lenf nodu diseksiyonu (ELND) olarak bilinen “ileriye yönelik beze eksizyonu” çalışmalarını yayınlamış olup, melanom yayılmadan lenf nodlarının çıkarılmasının sistemik hastalığı önleyeceğini ileri sürmüştür(59). Dr.Snow’un bu iddiası mantıklı olsa da yapılan birçok randomize kontrollü çalışmada bu yöntemin sağkalıma veya hastalığın lokal kontrolüne katkısı olmadığı kanıtlanmıştır (60).

1955 yılında Dr. Seaman ve Dr. Power tarafından, kanserin yayılım gösterdiği lenfatik kanalları tanımlamak için radyoaktif olarak işaretlenmiş kolloidal altın kullanılmıştır(61). Gould ve ark. kanserin gittiği ilk lenf nodunu “sentinel (bekçi) lenf nodu” olarak tanımlamış (62) ve son olarak 1992 yılında Morton ve ark. sentinel lenf nodu durumunun kanserin yayılma potansiyelini belirlediğini saptamıştır. Böylelikle sentinel lenf nodundan biyopsi tekniği daha sık kullanılmaya başlanmıştır (63).

ELND ve SLNB tekniklerinin komplikasyonları benzer olup aralarında ciddi bir oran farkı vardır. Sentinel lenf nodu biyopsi tekniğiyle, elektif lenf nodu diseksiyonuna göre daha az komplikasyon görülür. Serpell ve ark. elektif inguinal lenf nodu diseksiyonu sonrası %46, elektif aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası %32 hastada seroma saptarken(64) Cigna ve ark. sentinel lenf nodu biyopsisi sonrası %0.3 oranında seroma tespit etmişlerdir. SLNB işlemi sırasında görülen diğer komplikasyonlar hematoma oluşması, yara yeri enfeksiyonu, lenfödem, keloid oluşumu, post-operatif ağrıdır. ELND sonrası bu komplikasyonlara ek olarak opere edilen alan daha geniş olduğu için yara iyileşmesinde gecikme, yara kenarlarında nekroza

sekonder yara yerinde ayrışma görülebilir. SLNB sonrası toplam komplikasyon oranı %4.26 olarak saptanmış olup ELND sonrası yalnızca seroma oranı %42 olarak bulunmuştur (65,66).

Çalışmamızda Breslow kalınlığı 0.5mm ve üzeri olan tüm hastalara SLNB uygulanmış olup Breslow kalınlığı 1 mm altında olan hastalarda pozitif sentinel lenf nodu olan hasta saptanmadı. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak Breslow kalınlığı ile sentinel lenf nodu tutulumu doğru orantılı olarak saptandı (67). Sentinel lenf nodu pozitif olan hastalarda ortalama Breslow kalınlığı 7.61mm olup, SLN negatif hastalarda 4.10 mm saptandı ($P<0.001$). Breslow kalınlığı 2-4mm arasındaki SLN pozitifliği %20 iken, Breslow kalınlığı 4mm'den kalın olan hastalarda bu oran %51'e yükselmiştir. Yapılan benzer bir çalışmada Breslow kalınlığı 3.0 ve 4.9mm arası olanlarda, mikroskopik bölgesel lenf nodu metastazı en yüksek olup, 1.0mm ve 2.0 mm arası Breslow kalınlığında da benzer bir oran bulunmuştur(73). Hinz ve ark. %27.4 artmış lenf nodu metastazı oranı nedeniyle, yüksek riskli melanom hastalarında, uzak metastaz dışlandıktan sonra dahi SLNB önerilmesi gerektiğini belirtmiştir (68).

Çalışmamızda mitoz sayısı hem Breslow kalınlığı hem de sentinel lenf nodu tutulumu ile doğru orantılı olarak bulundu. ROC analizi ile mitoz sayısı için cut-off değeri $5/mm^2$ olarak hesaplandı. Roach ve ark.'ın 551 kişilik bir hasta grubunda yaptığı çalışmada mitoz sayısı için cut-off değerinin $6/mm^2$ olarak bulunduğu ve mitoz sayısının sentinel lenf nodu tutulumununun zayıf bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (69). Filho ve ark. tarafından bildirilen 23 yaşındaki bir olguda Breslow kalınlığı 0.35mm olmasına rağmen mitoz sayısı $>1/mm^2$ olması nedeniyle SLNB yapıldı ve hastanın sentinel lenf nodlarında metastaz saptandığı belirtilmiştir (70). Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılması gereken hastalar konusunda tam bir konsensus sağlanamamış olsa da 2009 yılında AJCC Melanom Evreleme kılavuzlarına mitoz sayısı ve ülserasyon eklenmiştir. T1b olan, yani Breslow kalınlığı 1mm'nin altında olmasına rağmen mitoz sayısı $>1/mm^2$ olan veya ülserasyon mevcut olan hastalarda SLNB yapılması önerilmektedir (71,72).

Ülserasyon, regresyon, lenfatik invazyon, yüksek mitoz sayısı ve mikrosatellozis olması kötü prognozla ilişkilendirilmiş olup özellikle ülserasyon ve mikrosatellitlerin damar invazyonuna sebep olması ve lenf nodu metastazını kolaylaştırıcı faktörleri tetiklediği düşünülmektedir (73). Munsch ve ark. tarafından 592 malin melanom hastasının dahil edildiği bir çalışmada ülserasyon ve regresyon ile sentinel lenf nodu tutulumu arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olmasına rağmen (74), bizim çalışmamızda yalnızca lenfatik invazyon ile sentinel lenf nodu tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup regresyon ve ülserasyon ile sentinel lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunun sebebi çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda histopatolojik olarak bu parametrelerin belirtilmemiş olması nedeniyle hasta sayısındaki yetersizlik olarak düşünülmüştür.

Sentinel lenf nodunun durumu beş sebep nedeniyle önemlidir; 1) SLNB evreleme için gereklidir, prognozu belirler, tedavi seçimi için önemlidir, 2) Nodal metastazı olan hastalarda erken total lenfadenektomi şansı sağlar, 3) SLNB, adjuvan interferon alfa-2b tedavisine aday hastaları belirler, 4) SLNB, yeni geliştirilen adjuvan tedavi ajanları için uygun hasta popülasyonunu belirler, (75) 5) Lenfosintigrafik olarak sentinel lenf nodunun anatomik olarak tespiti doğru sonuçlar almamızı sağlar.

Sentinel lenf nodu biyopsisi her ne kadar da Breslow kalınlığı 1mm ve üzeri melanomlarda önerilse de, elektif lenf nodu diseksiyonuna göre daha az invaziv ve daha az morbiditesi olması, evreleme, prognoz ve tedavi seçiminde önemli bir rol oynaması sebebiyle, mitoz sayısı ve ülserasyon gibi diğer histopatolojik parametreler de göz önünde bulundurularak *in situ* dışındaki tüm melanom hastalarına önerilmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Malin melanom deri kanserleri arasında en nadir görülen fakat en ölümcül kanser türüdür.

2. Melanom insidansı kadın ve erkeklerde benzer olup, çalışmamızda kadınlardaki insidansı % 58.1, erkeklerde ise %41.9 olarak bulunmuştur.

3. Çalışmamızdaki hastaların yaş aralığı 14 ile 89 arasında olup, ortalama yaş 56.6 olarak hesaplanmıştır.

4. En sık görülen malin melanom histolojik alt tipi literatürle uyumlu olarak yüzeysel yayılan melanom olarak tespit edilmiştir.

5. Çalışmamızda melanomun görüldüğü en sık anatomik bölge ekstremiteler olarak bulunmuştur.

5. Breslow kalınlığı ile sentinel lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir doğru orantı saptanmıştır.

6. Breslow kalınlığı 1mm altında olan hastalarda sentinel lenf nodu tutulumu saptanmamıştır.

7. En fazla sentinel lenf nodu tutulumu Breslow kalınlığı 4mm ve üzeri olan hastalarda saptanmıştır.

8. Breslow kalınlığı ve mitoz sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup, mitoz sayısı ve sentinel lenf nodu arasındaki ilişki de yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

9. Ülserasyon varlığı ile sentinel lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

10. Regresyon varlığı ile sentinel lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

11. Lenfatik invazyon ile sentinel lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

12. Sentinel lenf nodu biyopsisi, elektif lenf nodu diseksiyonuna göre minimal invaziv ve morbiditesi daha az olan bir yöntemdir.

13. Sentinel lenf nodunun lenfosintigrafik olarak işaretlenmesi ve gerçek sentinel lenf nodundan biyopsi alınması doğru sonuçlar almamızı sağlar.

14. Sentinel lenf nodu biyopsisi evreleme, prognoz tayini, tedavi belirlenmesi için gereklidir.

15. Literatürde Breslow kalınlığı 1mm ve üzeri olan tüm hastalara sentinel lenf nodu biyopsisi önerilmektedir. Ancak 2009 yılında güncellenen AJCC kılavuzuna göre T1b olan yani Breslow kalınlığı 1.00 mm'den az olsa bile ülserasyon olan veya mitoz sayısı $\geq 1/\text{mm}^2$ olan melanom hastalarına sentinel lenf nodu biyopsisi önerilmelidir.

7. REFERANSLAR

- (1) Jean L. Bologna MD , Joseph L. Jorizzo MD , Julie V. Schaffer MD. Melanoma. *Dermatology* 2012. Elsevier; 1885-1914
- (2) Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001;19:3622–34.
- (3) Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:3635–48.
- (4) Buttner P, Garbe C, Bertz J, et al. Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark’s level for prognostic classification. *Cancer.* 1995;75:2499–506.
- (5) Mraz-Gernhard S, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M, et al. Prediction of sentinel lymph node micrometastasis by histological features in primary cutaneous malignant Melanoma. *Arch Dermatol.* 1998;134:983–7.
- (6) Uzun H, Bitik O. Malign Melanomda Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi: Güncel Yaklaşımlar Sentinel Lymph Node Biopsy in Malignant Melanoma: Current Approaches Sayfalar 47 – 52
- (7) Dzwierzynski, W. W. (2013). "Managing malignant melanoma." *Plast Reconstr Surg* 132(3): 446e-460e.
- (8) T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri.
- (9) Giblin, A. V. and J. M. Thomas (2007). "Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma." *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 60(1): 32-40.
- (10) Diepgen, T. L. and V. Mahler (2002). "The epidemiology of skin cancer." *Br J Dermatol* 146 Suppl 61: 1-6.
- (11) Özçelik S, Akyol M. Melanom Epidemiyolojisi. *Türkderm* 2 2007; 41 Özel Sayı 2: 1-5

- (12) Marks, R. (2002). "The changing incidence and mortality of melanoma in Australia." Recent Results Cancer Res 160: 113-121.
- (13) Wong, S. L., et al. (2012). "Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline." J Clin Oncol 30(23): 2912-2918.
- (14) Watts CG, Dieng M, Morton RL, et al. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. Br J Dermatol 2015;172:33-47.
- (15) Mayer JE, Swetter SM, Fu T, Geller AC. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. J Am Acad Dermatol 2014;71:599
- (16) Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W, et al. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. J Am Acad Dermatol. 2009;61:677.E1–14
- (17) Bishop DT, Demenais F, Iles MM, et al. Genome-wide association study identifies three loci associated with melanoma risk. Nat Genet. 2009;41:920–5
- (18) Clark WHJ, Reimer RR, Greene M, et al. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. 'The B-K mole syndrome'. Arch Dermatol. 1978;114:732–8.
- (19) Reimer RR, Clark Whj, Greene MH, et al. Precursor lesions in familial melanoma. A new genetic preneoplastic syndrome. JAMA. 1978;239:744–6.
- (20) Rodenas JM, Delgado-Rodriguez M, Farinas-Alvarez C, et al. Melanocytic nevi and risk of cutaneous malignant melanoma in southern Spain. Am J Epidemiol. 1997;145:1020–9.
- (21) Swerdlow AJ, English J, Mackie RM, et al. Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. Br Med J (Clin Res Ed). 1986;292:1555–9.
- (22) Weiss J, Bertz J, Jung EG. Malignant melanoma in southern Germany: different predictive value of risk factors for melanoma subtypes. Dermatologica. 1991;183:109–13.
- (23) Tucker MA, Halpern A, Holly EA, et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. JAMA 1997;277:1439.

- (24) Mansfield pF, Lee JE, Balch CM. Cutaneous Melanoma: Current practice and surgical controversies. *Curr probl Surg* 1994;31:253
- (25) Titus-Ernstoff L, Ernstoff MS, Duray PH, et al. A relation between childhood sun exposure and dysplastic nevus syndrome among patients with nonfamilial melanoma. *Epidemiology* 1991;2:210.
- (26) Silva JH, de Sá BCS, de Ávila ALR, Landman G, Neto JPD. Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: identification of populations at risk for developing melanoma - review article. *Clinics*. 2011;66(3):493-499.
- (27) Kraemer KH, Tucker M, Tarone R, et al. Risk of cutaneous melanoma in dysplastic nevus syndrome types a and b. *N Engl J Med*. 1986;315:1615–6.
- (28) Tucker MA, Halpern A, Holly EA, et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA*. 1997;277:1439–44.
- (29) Greene MH, Clark Whj, Tucker MA, et al. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med*. 1985;102:458–65.
- (30) Novakovic B, Clark WHJ, Fears TR, et al. Melanocytic nevi, dysplastic nevi, and malignant melanoma in children from melanoma-prone families. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:631–6.
- (31) Sanchez JL, Figueroa LD, Rodriguez E. Behavior of melanocytic nevi during pregnancy. *Am J Dermatopathol*. 1984;6(Suppl):89–91.
- (32) Driscoll MS, Grant-Kels JM. Nevi and melanoma in the pregnant woman. *Clin Dermatol*. 2009;27:116–21.
- (33) Pages C, Robert C, Thomas L, et al. Management and outcome of metastatic melanoma during pregnancy. *Br J Dermatol*. 2010;162:274–81.
- (34) Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. The relationship of pregnancy, hormones, and melanoma. *Semin Cutan Med Surg*. 1998;17:167–71.
- (35) Pappo AS. Melanoma in children and adolescents. *Eur J Cancer*. 2003;39:2651–61.
- (36) Barnhill RL. Childhood melanoma. *Semin Diagn Pathol*. 1998;15:189–94.

- (37) Paradela S, Fonseca E, Pita S, et al. Spitzoid melanoma in children: clinicopathological study and application of immunohistochemistry as an adjunct diagnostic tool. *J Cutan Pathol.* 2009;36:740–52.
- (38) Ridha H, Ahmed S, Theaker JM, Horlock N. Malignant melanoma and deep penetrating naevus – difficulties in diagnosis in children. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60:1252–5.
- (39) Saenz NC, Saenz-Badillos J, Busam K, et al. Childhood melanoma survival. *Cancer.* 1999;85:750–4.
- (40) Yuvale FO, Halpern AC. Melanoma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology* (2nd ed). Spain; Mosby Elsevier;2008:1745-69.
- (41) Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol.* 1987;116:303–10.
- (42) De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cutaneous Melanoma.* Cancer. Lippincott Williams and Wilkins. 2001
- (43) Torres-Cabala CA, Wang WL, Trent J, et al. Correlation between KIT expression and KIT mutation in melanoma: a study of 173 cases with emphasis on the acral-lentiginous/mucosal type. *Mod Pathol.* 2009;22:1446–56.
- (44) Psaty EL, Halpern AC. Current and emerging technologies in melanoma diagnosis: the state of the art. *Clin Dermatol.* 2009;27:35–45.
- (45) Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol.* 1996;132:1178–82.
- (46) Breslow, Alexander (1970). "Thickness, Cross-Sectional Areas and Depth of Invasion in the Prognosis of Cutaneous Melanoma". *Annals of Surgery* 172 (5): 902–8.
- (47) Mraz-Gernhard S, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M, et al. Prediction of sentinel lymph node micrometastasis by histological features in primary cutaneous malignant Melanoma. *Arch Dermatol.* 1998;134:983–7.
- (48) Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule EH. Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. *Mayo Clin Proc.* 1986;61:697–

- (49) Morton DL, Chan AD. The concept of sentinel node localization: how it started. *Semin Nucl Med.* 2000;30:4–10
- (50) Kettlewell S, Moyes C, Bray C, et al. Value of sentinel node status as a prognostic factor in melanoma: prospective Observational Study. *BMJ.* 2006;332:1423.
- (51) 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;17:976–83.
- (52) Leiter U, Buettner PG, Bohnenberger K, et al. Sentinel lymph node dissection in primary melanoma reduces subsequent regional lymph node metastasis as well as distant metastasis after nodal involvement. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:129–37.
- (53) Hoekstra HJ. The european approach to in-transit melanoma lesions. *Int J Hyperthermia.* 2008;24: 227–37.
- (54) Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D, et al. Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:939–44.
- (55) Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008;372:117–26.
- (56) Wheatley K, Ives NJ, Eggermont A, et al. Interferon- α as adjuvant therapy for melanoma: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. 2007 ASCO annual meeting proceedings part 1. *J Clin Oncol.* 2007;25:Abstr 8526.
- (57) Lorigan P, Eisen T, Hauschild A. Systemic therapy for metastatic malignant melanoma – from deeply disappointing to bright future? *Exp Dermatol.* 2008;17:383–94.
- (58) Balch CM, Murad TM, Soong S-J, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A Multifactorial Analysis of Melanoma: Prognostic Histopathological Features Comparing Clark's and Breslow's Staging Methods. *Annals of Surgery.* 1978;188(6):732-742
- (59) Balch CM, Murad TM, Soong S-J, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A Multifactorial Analysis of Melanoma: Prognostic Histopathological Features Comparing Clark's and Breslow's Staging Methods. *Annals of Surgery.* 1978;188(6):732-742.

- (60) Sim FH, Taylor WF, Ivins JC, Pritchard DJ, Soule EH. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer*. 1978 Mar. 41(3):948-56
- (61) Seaman Wb, Powers We. Studies on the distribution of radioactive colloidal gold in regional lymph nodes containing cancer. *Cancer*. 1955 Sep-Oct. 8(5):1044-6.
- (62) Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer*. 1960 Jan-Feb. 13:77-8.
- (63) Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992 Apr. 127(4):392-9.
- (64) Serpell JW, Carne PW, Bailey M. Radical lymph node dissection for melanoma. *ANZ J Surg* 2003;7:294-9.
- (65) Ul-Mulk, J. and L. R. Holmich (2012). "Lymph node dissection in patients with malignant melanoma is associated with high risk of morbidity." *Dan Med J* 59(6): A4441.
- (66) Cigna, E., et al. (2012). "Morbidity of selective lymph node biopsy for melanoma: meta-analysis of complications." *Tumori* 98(1): 94-98.
- (67) Freeman, S. R., et al. (2013). "Prognostic value of sentinel lymph node biopsy compared with that of Breslow thickness: implications for informed consent in patients with invasive melanoma." *Dermatol Surg* 39(12): 1800-1812.
- (68) Hinz T, Ahmadzadehfar H, Wierzbicki A et al. Sentinel lymph node status as most important prognostic factor in patients with high-risk cutaneous melanomas (tumour thickness >4.00mm): outcome analysis from a single institution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 1316-25.
- (69) Roach, B. A., et al. (2010). "Does mitotic rate predict sentinel lymph node metastasis or survival in patients with intermediate and thick melanoma?" *Am J Surg* 200(6): 759-763; discussion 763-754.
- (70) Oliveira Filho, R. S. d., et al. (2011). "Mitose como fator prognóstico para biópsia de linfonodo sentinela em melanoma fino." *Anais Brasileiros de Dermatologia* 86: 107-109.
- (71) Puleo CA, Messina JL, Riker AI, Glass LF, Nelson C, Cruse CW, et al. Sentinel node biopsy for thin melanomas: which patients should be considered? *Cancer Control*. 2005;12:230-5.

- (72) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27:6199-206.
- (73) Mraz-Gernhard S, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M, Miller III JR, Leong SL. Prediction of Sentinel Lymph Node Micrometastasis by Histological Features in Primary Cutaneous Malignant Melanoma. *Arch Dermatol.*1998;134(8):983-987
- (74) Munsch, C., et al. (2014). "Breslow thickness, clark index and ulceration are associated with sentinel lymph node metastasis in melanoma patients: a cohort analysis of 612 patients." *Dermatology* 229(3): 183-189.
- (75) McMasters, K. M., et al. (2001). "Sentinel lymph node biopsy for melanoma: controversy despite widespread agreement." *J Clin Oncol* 19(11): 2851-2855.

ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı : Buğçe Topukçu

İletişim Bilgileri

Adres

: Dikilitaş Mah. Yeni gelin Sk. Deniz Apt. No: 20 D:3 Beşiktaş-İstanbul

Telefon

: 0 5383439211

Mail

: bugce11@hotmail.com

2. Doğum Tarihi : 11.03.1986

3. Unvanı : Doktor

4. Öğrenim Durumu

: Asistan Hekim (Tıpta uzmanlık öğrencisi)

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp	Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	2005-2011
Yüksek Lisans	Deri ve Zührevi Hastalıklar	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	2011-2015
Doktora	-	-	-

5. Akademik Unvanlar

-

6. Yönetilen Yüksek Lisans ve Doktora Tezleri

7. Yayınlar

7.1. Uluslar arası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

Su, O., N. Onsun, B. Topukcu, H. K. Ozcelik, A. U. Cakiter and N. Buyukpinarbasili (2013). "Disseminated scar sarcoidosis may predict pulmonary involvement in sarcoidosis." Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat 22(3): 71-74.

Bacaksiz, A., E. Erdogan, O. Sonmez, E. Sevgili, A. Tasal, N. Onsun, B. Topukcu, B. Kulac, O. Uysal and O. Goktekin (2013). "Ambulatory blood pressure monitoring can unmask hypertension in patients with psoriasis vulgaris." Med Sci Monit **19**: 501-509.

7.2. Uluslar arası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceeding) basılan bildiriler

Didem Dizman, Bugce Topukcu, Dilek Biyik Ozkaya, Anil Gulsel Bahali, Ozlem Su Kucuk, Nahide Onsun. Clinical and dermoscopic features of nevi in psoriasis. 4thWorld Congress of Dermoscopy and skin imaging. Vienna, Austria, April 16–18, 2015.

Dilek Biyik Ozkaya, Nahide Onsun, Didem Dizman, Bugce Topukcu, Ozlem Su, Anil Gulsel Bahali, Kadriye Sallahoglu. Adherence in Turkish Psoriasis Patients. 23rd EADV Congress Amsterdam, The Netherlands, P1667. 8-12 October 2014

Dilek Biyik Ozkaya, Ozlem Su, Bugce Topukcu, Didem Dizman, Zeynep Tosuner, Cuyan Demirkesen, Nahide Onsun. Unilateral Rosacea. 23rd EADV Congress Amsterdam, The Netherlands, P039. 8-12 October 2014

Bugce Topukcu, Didem Dizman, Cuyan Demirkesen, Nahide Onsun. Mycosis fungoides concomitant with squamous cell carcinoma: A case report. EORTC CTCL Task force October 24-26, 2014

7.3. Yazılan Uluslar arası kitaplar veya kitaplarda bölümler.

7.4. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

Dilek Bıyık Özkaya, Nahide Onsun, Buğçe Topukçu, Özlem Su, Didem Dizman, Ömer Uysal. Türk toplumunda psoriasisli hastalarda vücut kitle indeksi ve psoriasis alan şiddet indeksi ilişkisi Türkderm 2014; 48: 127-30

Bacaksız, A., A. Tasal, E. Sevgili, E. Erdogan, N. Onsun, O. Sonmez, B. Topukcu, E. Asoglu and O. Goktekin (2014). "Epicardial fat thickness in patients with psoriasis vulgaris." Turk Kardiyol Dern Ars 42(1): 47-54.

Iraz, M., U. Karaman, B. Topukcu and M. Z. Doymaz (2014). "[Intestinal strongyloidiasis in a psoriasis patient with diabetes]." Turkiye Parazitoloj Derg 38(2): 127-130.

7.5. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler

Nahide Onsun, Kadriye Sallahoğlu, Özlem Su, Dilek Bıyık Özkaya, Anıl Gülsel Bahalı, Didem Dizman, Buğçe Topukçu, Yahya Beşkardeş. Deriye Lokalize Sklerotik Hastalıklarda IVIG Kullanımı ve Tedavi Memnuniyeti. 25.Ulusal Dermatoloji Kongresi. 48. 21-25 Ekim 2014 Antalya

Anıl Gülsel Bahalı, Nahide Onsun, Özlem Su, Dilek Bıyık Özkaya, Didem Dizman, Buğçe Topukçu, Ömer Uysal. Psoriasis hastalarında Kaşıntı Sıklığı ve PASİ İlişkisi. 25.Ulusal Dermatoloji Kongresi. 61, 21-25 Ekim 2014 Antalya

Özlem Su, Didem Dizman, Hatice Kutbay Özçelik, Dilek Bıyık Özkaya, Anıl Gülsel Bahalı , Buğçe Topukçu , Cüyan Demirkese, Nahide Onsun. Kutanöz Sarkoidozlu 29 Olgunun Retrospektif Olarak İncelenmesi. 25.Ulusal Dermatoloji Kongresi. P79. 21-25 Ekim 2014 Antalya

Dilek Bıyık Özkaya, Buğçe Topukçu, Özlem Su, Anıl Gülsel Bahalı, Didem Dizman, Zeynep Tosuner, Cüyan Demirkese, Nahide Onsun. Ekrin Siringofibroadenom. 21.Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu.206, 13-17 Kasım 2013

7.6 Diğer Yayınlar

8.Projeler

9.İdari Görevler

10.Bilimsel Kuruluşlara Üyelikleri

Türk Dermatoloji Derneđi