



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MALİGN MELANOM HASTALARINDA BRESLOW
KALINLIĞI VE POZİTRON EMİSYON
TOMOĞRAFİSİ/BİLGİSAYARLI TOMOĞRAFİ (PET/BT)
İLE TESPİT EDİLEN UZAK ORGAN METASTAZI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Harun YILMAZ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Erkan ORHAN**

GAZİANTEP – 2019

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MALİGN MELANOM HASTALARINDA BRESLOW
KALINLIĞI VE POZİTRON EMİSYON
TOMOGRAFİSİ/BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (PET/BT)
İLE TESPİT EDİLEN UZAK ORGAN METASTAZI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Harun YILMAZ

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Erkan ORHAN

GAZİANTEP – 2019

TEZ ONAY SAYFASI

T.C
GÄZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİMDALI

MALİGN MELANOM HASTALARINDA BRESLOW KALINLIĞI VE
POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ/BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
(PET/BT) İLE TESPİT EDİLEN UZAK ORGAN METASTAZI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Harun YILMAZ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Y. Zeki ÇELEN

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Dr.Öğretim Üyesi Abdullah Erkan ORHAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Dr.Öğretim Üyesi Abdullah Erkan ORHAN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ :

1. Doç. Dr. Serdar ALTUN.....
2. Dr. Öğretim Üyesi Abdullah Erkan ORHAN.....
3. Dr. Öğretim Üyesi Anıl Arif OLGUNER.....

I. ÖNSÖZ

Bu tezin belirlenmesinde ve yazım aşamasında en az benim kadar emeği geçen hocam ve ağabey olarak gördüğüm Dr.Öğretim Üyesi Abdullah Erkan Orhan'a, cerrahi gelişimime katkıda bulunan yine bir ağabey gibi birlikte çalıştığım Dr. Öğretim Üyesi Anıl Arif Olguner hocama, daha önce birlikte çalışma şansım olan ve kendilerinden çok şey öğrendiğim Prof. Mehmet Mutaf ve Dr. Öğretim Üyesi Mustafa Nihat Koç hocalarıma, tez çalışmam sırasında destek olan ve yardımlarını esirgemeyen nükleer tıp anabilimden Doç.Dr.Ertan Şahin'e asistanlık süresince birlikte çalıştığım Dr. Saffet Ulutaş, Dr. Serdar Kara ve Dr. Berat Çiğdem'e, kliniğimizde sürekli arkadaş ortamı içinde çalıştığım tüm hemşirelerimize ve personellerimize teşekkür ederim.

En kötü ve zor zamanımda yanımda olan, hayatımda beni en çok mutlu eden insan ve kendisinden çok şey öğrendiğim sevgili eşim Yurdanur Yılmaz'a teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en çok faydası olan, her türlü maddi manevi konuda yardımlarını esirgemeyen hayatı öğrendiğim annem Zeynep Yılmaz'a, babam Şeyho Yılmaz'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Harun YILMAZ

Gaziantep - 2019

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	VIII
VIII. RESİM LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemioloji	3
2.2. Etiyoloji ve Patogenez	5
2.2.1. Banal Melanositik Nevüsler.....	7
2.2.2. Atipik Melanositik Nevüsler.....	7
2.2.3. Konjenital Nevüsler	7
2.2.4. Spitz Nevüsler.....	8
2.2.5. Ailesel Atipik Nevüs Sendromları.....	8
2.2.6. Transplantasyon Hastaları ve Diğer İmmünsüpresif Hastalarda Melanom.....	9
2.2.7. Gebelik ve Melanom.....	9
2.3. Klinik Özellikler	9
2.3.1. Yüzeye Yayılan Malign Melanom.....	10
2.3.2. Noduler Malign Melanom	10
2.3.3. Lentigo Malign Melanom	10
2.3.4. Akral Lentiginöz Melanom.....	11
2.3.5. Diğer Tipler.....	11
2.4. Tanı	11
2.5. Histopatoloji	12
2.6. Evreleme	13
2.6.1. Histopatolojik Evreleme	13

2.6.1.1. Breslow Kalınlığı.....	13
2.6.1.2. Clark İnvazyon Derinliği	14
2.6.2. Klinik Evreleme	14
2.7. Prognostik Faktörler	18
2.8. Malign Melanomda Tedavi	21
2.8.1. Erken Evre (Evre I ve II) Melanomda Tedavi	21
2.8.2. Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu Olan Melanoma Yaklaşım (Evre III)....	22
2.8.2.1. Bölgesel Lenf Nodu Diseksiyonu ve Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi.....	22
2.8.2.2. Adjuvan Tedavi.....	23
2.8.3. Uzak Metastazı (Evre IV) Olan Melanomda Tedavi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR.....	27
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin İstatistiksel Veriler.....	27
4.2. PET/BT Sonucunda Lenf Nodu Tutulumu Saptanan ve Saptanmayan Gruplara Göre Olguların İstatistiksel Analiz.....	29
4.3. PET/BT Sonucunda Lenf Nodu Tutulumu Taptanan ve Saptanmayan Grupları Ayırt Etmede Belirleyici Olabilecek Etkenlerin İstatistiksel Analizi	31
4.4. PET/BT Sonucunda Uzak Metastaz Saptanan ve Saptanmayan Gruplara Göre Olguların İstatistiksel Analizi.....	32
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
7. KAYNAKLAR	48

III. ÖZET

MALİGN MELANOM HASTALARINDA BRESLOW KALINLIĞI VE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ/BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (PET/BT) İLE TESPİT EDİLEN UZAK ORGAN METASTAZI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Harun YILMAZ

Uzmanlık Tezi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.D.

Tez Danışmanı: Dr.Öğretim Üyesi Abdullah Erkan ORHAN

Haziran - 2019, 68 Sayfa

Deri kanserleri dünyada en sık görülen kanser türlerinden birisidir. Malign melanom deri kanserleri arasında mortalitesi en yüksek olanıdır. Malign melanom için prognostik faktörler arasında en önemlisi patoloji raporunda belirtilen Breslow kalınlığıdır.

Malign melanomda metastaz taraması için birçok görüntüleme yöntemi mevcuttur. Bu yöntemlerden en önemlisi Nükleer Tıp tarafından uygulanan PET/BT'dir. Bu görüntüleme tekniği ile vücuttaki metastazların hemen hemen tamamı tespit edilebilmektedir.

Biz bu çalışmamızda malign melanom hastalarında en önemli prognostik faktör olan Breslow kalınlığının PET/BT ile tespit edilen uzak metastaza etkisini göstermeyi amaçladık. Bununla beraber patoloji raporunda belirtilen Clark seviyesi, ülserasyon varlığı ve mitoz sayısında uzak metastaza etkisini göstermek istedik. 2012-2017 yılları arasında kliniğimizde malign melanom nedeniyle tedavi olan, patoloji raporunda Breslow kalınlığı belirtilen ve PET/BT çekilen hastaları retrospektif olarak inceledi. PET/BT sonucunda uzak metastaz saptanmayan gruba göre uzak metastaz saptanan grupta Breslow kalınlığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.025$).

Bu çalışmamızda Breslow kalınlığının uzak metastaza etkisini göstererek tedavi seçenekleri oldukça az olan metastatik melanomların erken teşhis ve tedavisinde önemini göstermek istedik. Ayrıca prognoz belirlemede Breslow kalınlığına göre önemini yitiren Clark evrelemesinin halen önemli ve dikkate alınmaya değer olduğunu belirledik.

Anahtar Kelimeler: Malign Melanom (MM), Breslow kalınlığı, PET/PT.

IV. ABSTRACT

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN BRESLOW THICKNESS AND DISTANT ORGAN METASTASIS DETERMINED BY POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY/COMPUTED TOMOGRAPHY (PET/CT)

Harun Yılmaz, M.D

Residency Thesis, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery

Supervisor: Abdullah Erkan ORHAN, MD. Asst. Prof

June - 2019, 68 Pages

Skin cancer is one of the most frequent types of cancer in the world. Malignant melanoma is a type of cancer with the highest mortality among skin cancers. The most important prognostic factor for malignant melanoma is the Breslow thickness specified in the pathology report.

Many imaging methods are available for metastasis screening in malignant melanoma. The most important one of these methods is PET/CT applied by nuclear medicine. Almost all metastases in the body can be detected by this imaging technique

In this study, it was aimed to demonstrate the effect of the Breslow thickness, which is the most significant prognostic factor in patients with malignant melanoma, on distant metastasis detected by PET/CT. Nevertheless, we also intended to observe the effects of Clark's level, the presence of ulceration, and the number of mitoses specified in the pathology report on distant metastasis. The patients who were treated for malignant melanoma in our clinic between 2012 and 2017 and had PET/CT and whose Breslow thickness was mentioned in the pathology report were retrospectively examined. As a result of PET/CT, the Breslow thickness was found to be statistically significantly higher in the group with distant metastasis compared to the group without distant metastasis ($p=0.025$).

In this study, it was aimed to demonstrate the importance of the Breslow thickness in the early diagnosis and treatment of metastatic melanomas with very few treatment options by demonstrating its effect on distant metastasis. Furthermore, we determined that Clark staging, which lost its importance compared to the Breslow thickness in determining the prognosis, was still important and worth considering.

Keywords: Malignant melanoma (MM), Breslow thickness, PET/CT.

V. KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BCC	: Bazal Hücreli Kanser
BRAF	: Baton Rouge Area Foundation
HIV	: Human İmmündeficiency Virus
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
MM	: Malign Melanom
MR	: Manyetik Rezonans
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi
PUVA	: Psoralen Ultraviyole A
SCC	: Skuamöz Hücreli Kanser
UV	: Ultraviyole

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Malign Melanom Gelişiminde Risk Faktörleri.....	60
Tablo 2. Melanomda ABCDE Kriterleri.....	12
Tablo 3. Breslow Kalınlığının 5 Yıllık Sağkalım ile İlişkisi	13
Tablo 4. Primer Tümörün Evrelemesi (T evrelemesi)	15
Tablo 5. Lenf Nodu Tutulumuna Göre Evreleme	16
Tablo 6. Uzak Metastaz Durumuna Göre Evreleme	17
Tablo 7. Erken Evre Malign Melanomda Cerrahi Tedavi.....	21
Tablo 8. Cinsiyete Göre Başvuru Sayısı	28
Tablo 9. PET Sonucunda LN Tutulumu Saptanan ve Saptanmayan Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	29
Tablo 10. Pet Sonucunda Lenf Nodu Tutulumu Saptanan ve Saptanmayan Grupları Ayırt Etmede Belirleyici Olabileceği Düşünülen Etkenlerin Birlikte Etkilerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile İncelenmesi	31
Tablo 11. PET/BT Sonucunda Uzak Metastaz Saptanan ve Saptanmayan Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	32
Tablo 12. PET/BT Sonucunda Uzak Metastaz Saptanan ve Saptanmayan Grupları Ayırt Etmede Belirleyici Olabileceği Düşünülen Etkenlerin Birlikte Etkilerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile İncelenmesi	34

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Malign Melanomda Breslow Kalınlılığı ve Clark Seviyesi Ölçümü	14
Şekil 2. Lenf Nodu Tutulumunu Öngörmede Breslow Kalınlılığına Ait ROC Eğrisi.....	30
Şekil 3. Uzak Metastaz Gelişimini Tahmin Etmede Breslow Kalınlılığına Ait ROC Eğrisi.....	33



VIII. RESİM LİSTESİ

- Resim 1.** Sağ ayak 4 ve 5. Metatarsal Plantar Bölgedeki Malign Melanoma Ait FDG-PET/BT Füzyon Görüntüsü 45
- Resim 2.** Bir Önceki Resimdeki Olguya Ait FDG-PET/BT (MIP) Görüntüleri 45
- Resim 3.** Aynı Hastanın Sağ İnguino-femoral Bölgedeki Lenf Nodu Metastazına Ait FDG-PET/BT Füzyon Görüntüsü 46
- Resim 4.** Karaciğer Metastazlı Bir Olgunun FDG-PET/BT Füzyon Görüntüleri 46
- Resim 5.** Karaciğer Metastazlı Olgunun FDG-PET/BT (MIP) Görüntüleri 47



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Malign melanom, derinin epidermis tabakasında bulunan melanosit hücre kaynaklı bir tümördür. Melanin pigmenti üreten bu hücrelerin görevi deriye rengini vermek ve bazal hücre çekirdeklerini ultraviyole (UV) ışın hasarına karşı korumaktır. Malign melanom çoğunlukla deri kaynaklı olmasına rağmen, mukozal yüzeylerde (ağız, konjunktiva, vajina), gözün üveal traktı, leptomeninkslerden de köken alabilir (1).

Yapılan çalışmalarda malign melanomda prognozu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında Breslow kalınlığı, ülserasyon varlığı, mitotik indeks, serum LDH düzeyleri ve BRAF mutasyonu bulunmaktadır.

Deri kaynaklı malign melanomda en önemli lokal prognostik faktör Breslow kalınlığıdır. Breslow kalınlığı tümörün vertikal kalınlığını gösterir. Melanomun kalınlığı, epidermin üst sınırından, tümörün ulaştığı en derin noktaya oküler mikrometre ile milimetrik olarak ölçülür (2).

Malign melanom cerrahi eksizyon tedavisi ile uzun süre sağkalımı olan bir tümördür. Metastatik hastalarda yeni yapılan biyolojik çalışmalara rağmen çok az etkili tedavi seçeneği mevcuttur ve bu tedaviler hastalığın seyrini değiştirmek için genellikle yetersiz kalmaktadır (3).

Malign melanomda lezyonların erken teşhisi ile son yirmi yılda 5 yıllık sağ kalım oranında %82'den %91'e artış sağlamıştır. Metastatik olgularda tedavi seçeneklerinin yetersiz olması ve erken tedavinin çok etkili olması sebebiyle uluslararası kuruluşlar hastalığı önleyici ve erken teşhis için tarayıcı yöntemler üzerine yoğunlaşmışlardır (4).

Özellikle metastazı bulunan malign melanomlu hastaların takiplerinde birçok görüntüleme ve laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında en çok kullanılanları beyin MR, toraks-abdomen-pelvik BT, PET/BT ve serum LDH değeridir (5).

Biz bu çalışmamızda malign melanomda en önemli prognostik faktör olan Breslow kalınlığının, PET/BT ile belirlenen uzak metastaza etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Ayrıca patoloji raporundaki Clark seviyesi, ülserasyon varlığı ve mitoz sayısının PET/BT'deki uzak metastaza etkisini Breslow kalınlığıyla karşılaştırmak istedik. Bu çalışma ile tedavi seçenekleri oldukça az olan metastatik malign melanomlu olgularda Breslow kalınlığı ile PET/BT ilişkisinin , hastalığın seyri ve prognozu hakkında bilgi sağlayarak tedavi seçiminde ve hastalığın takibindeki önemini göstermeyi hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

Malign melanom, melanosit hücrelerden köken alan bir deri kanseridir. Melanositler derinin epidermis tabakasında bulunur ve epidermis hücrelerinin %10'nunu oluşturur. Nöral krestten kaynaklanan bu hücreler içerdiği melanozom granülleri sayesinde melanin üretirler. Daha sonra keratonositlere aktarılan bu pigmentler deriye rengi verir, aynı zamanda bazal tabaka çekirdeklerini ultraviyole ışınlarının zararlarından korur (6).

Malign melanomun 4 histolojik alt tipi vardır; yüzeysel yayılan, nodüler, akral lentiginöz ve lentigo maligna melanom. Amelanotik melanom ve dezmoplastik melanom daha az görülen 2 ayrı alt tipidir. Yüzeysel yayılan malign melanom en sık görülen tiptir ve malign melanom vakalarının %70'ini oluşturur. Lentigo maligna alt tipi radial olarak büyüme gösterir ve genellikle daha önce vücutta bulunan nevüslerden gelişir. Nodüler malign melanom ise bunun tersi olarak vertikal büyüme patterni gösterir ve daha agresif gelişir. Akral lentiginöz malign melanom ise akral, plantar ve subungal yüzeylerde ortaya çıkar. Beyaz ırkta az görülürken Afrikan-Amerikan ve Hispanik ırkında en sık görülen malign melanom tipidir (6-9).

Malign melanom çoğunlukla deri kaynaklı olmasına rağmen mukoza yüzeylerde, gözün üveal traktı ve leptomeninkslerde de nadiren görülebilir. Mukozal melanomlarda tanı genellikle geç konur ve agresif seyredir. Oküler melanom ise görmede sorun oluşturduğu için daha erken farkedilir ve sık olarak karaciğere metastaz yapar (9).

2.1. Epidemioloji

Son yıllarda dünyada malign melanom (MM) görülme sıklığında artış olmaktadır. Malign melanom tüm deri kanserlerinin sadece %3'ünü oluşturmasına rağmen, deri kanserlerinden kaynaklanan ölümlerin %65'ine neden olmaktadır (6,7). Malign

melanom vakalarının çoğunlukla beyaz ırkta görülür. Asya, Afrika ve Latin kökenli toplumlardaise çok daha az sıklıkta görülür (1).

Dünya sağlık Örgütüne göre yılda 132.000 yeni malign melanom vakasının ortaya çıkmaktadır. Dünyada en çok vaka Avustralya'da görülmektedir. Avustralya'da insidansı 40/100.000 kişi iken, Kuzey Avrupa ülkelerinde 5/100.000 kişidir. Tüm Avrupa'da ise melanom insidansı 12/100.000 kişidir.

Yaşam süresince melanom gelişme riski, Avustralya'da %4 iken, Amerika ve Avrupa'daki ülkelerde %0,5 ile %1 arasındadır. Tüm kanserler içinde malign melanom kadınlarda %4, erkeklerde %5 oranında görülür.

Türkiye'de ise 2011 yılında yapılan istatistiksel araştırmalara göre erkeklerde 1,7/100.000, kadınlar 1,6/100,000 oranında görülmektedir (10). Solar radyasyonun daha az olduğu bölgelerde kadınlarda daha az sıklıkla görülür. Ancak Avustralya gibi melanom vakalarının sık görüldüğü ülkelerde kadın erkek oranı hemen hemen aynıdır (11).

Melanom dışı deri kanserleri, melanomdan yaklaşık 20 kat daha sık görülmektedir. En sık bazal hücreli karsinom (BCC), ikinci sıklıkta skuamöz hücreli karsinom (SCC) görülür. BCC, SCC'den 4 kat daha sık görülmektedir (12).

Melanomun görülme sıklığı yaşla birlikte artarken genç yaşlarda (20-45 yaş arası) doruk noktasına ulaşır. Konjenital nevüs kaynaklı melanom çocuklarda daha sıklıkla görülürken, lentigo malign melanom yaşlılarda daha sık görülür. Yüzeysel yayılan malign melanom ve noduler melanom 30-50 yaş arası, lentigo malign melanom ve akrallentiginöz melanom genellikle 65 yaş civarı görülür (13).

Kadınlarda prognoz erkeklere göre nispeten daha iyidir. Kadınlarda çoğunlukla yüz ve alt ekstremitte tutulumu görülürken, erkeklerde gövde tutulumu daha sıktır. Kadınlarda alt ekstremitte tutulumunun fazla olması ve erkeklere göre kendi vücudunu daha çok incelemeleri melanomun kadınlarda daha erken farkedilmesini sağlar. Östrojenin de koruyucu etkisi kadınlarda melanomın daha az görülmesinin sebeplerindendir.

Sağkalım ile tümörün kalınlığı birbiriyle yakından ilişkilidir. Erkeklere göre kadınlarda 5 yıllık sağkalım oranı daha iyidir (erkeklerde %78, kadınlarda %91). Prognoz, tanı ne kadar erken konulursa o kadar iyi olmaktadır.

Melanom insidansı vücutta bulunduğu bölgelere göre değişkenlik gösterir. Vücudun bölgelerine göre dağılımı ise yaşa göre farklılık gösterir. Yaşlılarda sürekli güneşe maruz kalan bölgelerde daha sık görülürken, gençlerde ise aralıklarla güneşe maruz kalan bölgelerde daha sık görülür. Bazı ülkelerde, daha sıklıkla erkeklerde olmak üzere baş ve boyun bölgesinde melanomda artış yerine azalma görülürken gövdeye yerleşen melanomda artış vardır. Avrupalı kadınlarda alt ekstremitelerde, Avustralya ve Kuzey Amerika'da yaşayan kadınlarda ise gövdede artış vardır (14). Yaş ilerledikçe baş ve boyun bölgesindeki melanom erkeklerde kadınlara oranlara daha sık görülmektedir. Bu erkeklerin ilerleyen yaşla birlikte saç kaybının olmasıyla bağlantılı olabilir.

Son yıllarda ilk çıkarılan tümörün kalınlığında da farklılıklar vardır. Yapılan son araştırmalara göre yakın zamanda kalınlığı 1,5 mm'den daha ince çıkarılan tümör sayısı artmış, 1,5 mm'den fazla olanların sayısı azalmış.

Melanom diğer kanser türlerine göre daha az görülürken mortalitesinin yüksek olması nedeniyle çok önemlidir. Bu yüzden melanom için önlemler alınması ve erken tanı ile tedaviye hızlı ulaşmak için yapılan çalışmalar çok önemlidir (15).

2.2. Etiyoloji ve Patogenez

Malign melanom etiyojisinde rol alan risk faktörleri (Tablo 1); deri tipi (Fitzpatrick I ve II, kızıl saç), çevresel faktörler (ultraviyoleye maruz kalma), genetik yatkınlık (CDKN2A gen mutasyonu, aile öyküsü olması), toplam melanositik nevüs sayısı, displastik nevüs varlığı ve daha önceden melanom olmasıdır (16). Bunun dışında önemli risk faktörü olarak görülmeyen fakat takiplerde önemli olan bazı risk faktörleride vardır; 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 hastalarda bu risk faktörlerinden hiçbiri görülmeyebilir (17).

Ailesel melanomlar ile bağlantılı gen CDKN2A'dır ve yaklaşık melanomların %2'si bu gen mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir (16). Son yıllarda MC1R gen mutasyonu ile BRAF mutant melanom arasında önemli bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca tirozinaz (TYR), tirozinaz ilişkili protein 1 (TYRP1) ve SLC45A2 genlerinde tek

nükleotid polimorfizmlerinin de melanom gelişme riskiyle ilgili olduğu saptanmıştır (18).

Melanom gelişiminde en önemli risk faktörleri hem genetik hem de çevresel risk faktörlerini barındıran durumlardır; bunlar banal melanositik nevüs, atipik melanositik nevüs, efelidler ve solar lentijinlerdir. Banal melanositik nevüslerin sayısındaki artış, iki farklı şekilde risk oluşturur. Birincisi ultraviyole maruziyeti ve DNA hasarının göstergesi olarak, ikincisi ise melanom için prekürsör olma ihtimalinden dolayıdır (19,20).

Tablo 1. Malign Melanom Gelişiminde Risk Faktörleri*

Malign Melanom Gelişiminde Risk Faktörleri	
Genetik faktörler	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ailede kütanöz melanomöyküsü ➤ Açıkten rengi ➤ Yanmaya eğilimli olmak, bronzlaşmamak ➤ Kızılsaç ➤ DNA onarım bozuklukları (ör. kserodermapigmentozum)
Çevresel faktörler	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Aralıklı yoğun güneşmaruziyeti ➤ Devamlı güneşmaruziyeti ➤ Ekvatoryal bölgelerde yaşamak ➤ PUVA ➤ Özellikle 35 yaş altında solaryumöyküsü ➤ 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 melanomöyküsü 	

*Jean L. Bologna MD, Joseph L. Jorizzo MD, Julie V. Schaffer MD. Melanoma. Dermatology 2012. Elsevier'den esinlenmiştir

2.2.1. Banal Melanositik Nevüsler

Açık tenli insanlarda, koyu tenli olanlara göre daha fazla melanotik nevüs bulunmaktadır. 50 veya daha fazla melanositik nevüs bulunduranlarda melanom riski artmıştır. Bu risk ülkelere göre farklılık göstermektedir. İspanya’da rölatif risk 6.9 iken, İskoçya’da 53.9’a kadar çıkabilmektedir (21,22). Banal melanositik nevüs sayısının fazla olması yüzeye yayılan melanom ve noduler melanom ile bağlantılı bulunmuştur (23).

2.2.2. Atipik Melanositik Nevüsler

Atipik melanositik nevüsler, 5 mm’den geniş, düz, makül lezyonlar olarak tanımlanır. Tipik nevüsten ayrılabilmesi için pigmentasyon değişikliği, düzensizlik, asimetri ve sınırların belirsizliği gibi özelliklerden en az 2’sini taşımalıdır. Atipik nevüsler histolojik olarak displaz içerir (24).

Atipik nevüslerden gelişen melanom olgularının çoğu sporadiktir. Ailesel melanom olgularından klinik olarak ayırt etmek zordur. Atipik nevüsler beyaz ırkda %2-%7 oranında görülür. Melanom hastalarında ise yaklaşık %25-%40 civarında saptanır (25,26). Melanom gelişme riski kişide veya ailesinde atipik nevüs olması ya da önceden geçirilmiş melanom öyküsünün olması ile ilişkilidir. Eğer ailede bir kişide atipik nevüs varsa kişide normal popülasyona göre melanom gelişme riski 27 kez artmaktadır. Ailede birden fazla kişide atipik nevüs varsa ve da melanom öyküsü de varsa risk 148 kez artmaktadır (27).

2.2.3. Konjenital Nevüsler

Çocukluk çağında malign melanom nadiren görülür. Ancak bebeklerde bile bildirilmiş vakalar vardır. Bu vakalar genellikle konjenital dev nevüslerle ilişkilidir. Dev konjenital melanositik nevüse sahip insanlarda melanom gelişme riski normal popülasyona göre artmıştır. Melanom gelişme riski bu kişilerde %5-7 olarak tespit edilmiştir (28). Bu lezyonlar genellikle deriden kabarık, sınırları düzensiz ve düzensiz

pigmentasyona sahiptirler. Dev konjenital nevüslerden kaynaklanan melanom vakarının %50'si ilk dekatta görülür. Bu yüzden tarama ve cerrahi müdahelenin erkenden belirlenmesi gerekir. Bu lezyonlarda melanomun erken tanısı çok zordur. Çünkü melanom genellikle lezyonun derin planda başlar, yüzeyle değişiklik olması geç dönemde ortaya çıkar.

2.2.4. Spitz Nevüsler

Spitz nevüsler genellikle çocukluk çağında görülen ve melanom ile karışabilen benin lezyonlardır. Genellikle 1 cm'den küçüktürler. Bu şekilde bir lezyon görüldüğünde patolojik incelemeyle melanomdan ayırt etmek gerekir. 10 yaşından geç farkedilmesi, 1 cm'den büyük olması, ülserasyon bulundurması ve mitotik aktivitenin 6/mm² fazla olması maligniteyi düşündürmelidir (29).

2.2.5. Ailesel Atipik Nevüs Sendromları

Melanom ailesel ve sporadik olarak ikiye ayrılır. Ailesel olgularda prekürsör lezyonlar uzun yıllar araştırma konusu olmuştur.

Displastik nevüs sendromu otozomal dominant olarak geçer ve melanom gelişmesinde yüksek riske sahip önemli bir hastalıktır. Atipik nevüsler genellikle gövdede bulunur ve güneşe maruz kalma ile ilgisi yoktur. Bu sendroma sahip insanlarda melanom gelişme riski 70 yaşında neredeyse %100'dür (29). Diğer prekürsör lezyonlardan daha kompleks risk göstermektedir. Atipik nevüslerin tamamen eksize edilmesi, melanom riskini ortadan kaldırmaz. Kişinin bu sendromu bulundurması, melanosit hücre gelişim basamaklarından bozukluk olduğuna işaret eder.

CDK4 (12q14), CDKN2A (9p21), CDKN2B genlerinde meydana gelen mutasyonların melanom insidansındaki artışla ilgili olduğu belirlenmiştir (30). CDKN2A gen mutasyonuna sahip atipik nevüslü aile bireyleri arasında ilişki tespit edilmiştir. Bu gen mutasyonları klinik olarak çok fazla sayıda ve vücudun beklenmedik yerlerinde nevüs olarak karşımıza çıkmaktadır. Kalçalar ve ayaklar gibi bölgelerde 100'den fazla nevüs olması veya 2'den fazla atipik nevüs olması bu gen mutasyonu ilişkili bulunmuştur (30).

2.2.6. Transplantasyon Hastaları ve Diğer İmmünesüpresif Hastalarda Melanom

Solid organ transplantasyonu olan hastalarda, immünesüpresif durumun derecesine bağlı olarak, melanom gelişme riski artar. Melanom dışı cilt kanserlerinin gelişme riski 65 kat artarken, melanom riski bu hastalarda 3 kat artar (31). Konjenital olarak immün yetmezliği olan çocuklarda melanom gelişme riski 3-6 kat artmıştır. Literatürde bildirilen HIV ve melanom vakalarının 1/3'üne tanı konulduğunda metastaz tespit edilmiştir (32). Melanom gelişimi hücrel immün sistemin baskılanması ile doğrudan ilişkilidir. İmmünesüpresif hastalarda melanom, hücrel immün sistem tarafından tanınamayan prekürsör lezyonlardan meydana gelir. İmmünesüpresif hastalarda displastik nevüslere tanı konulması melanom gelişme riskini belirlemek ve takip etmek açısından çok önemlidir (31).

2.2.7. Gebelik ve Melanom

Hamilelikte melanositleri uyaran hormonların ve büyüme faktörlerinin artması bazı kadınlarda pigmentasyon artışı ile kendini gösterir. Kadınların %10'nundan fazlasında gebeliğin ilk trimestirinde melanositik nevüsler daha koyu renge döner (32). Ancak gebelik sırasında hormonal değişikliklere rağmen yeni melanom gelişimi veya önceden varolan melanomun prognozunda kötüleşme tespit edilememiştir (33). Gebe kadınlarda translesantal metastazlar nadir olmasına rağmen bildirilen vakalar literatürde mevcuttur (34).

Melanom için yüksek riskli grupta olan kadınlar, gebe kalmak için tanıdan sonra 2 yıl beklemedirler, çünkü nüks vakaların 2/3'ü bu süreçte olmaktadır. Oral kontraseptiflerin melanoma etkisi olduğunu gösteren herhangi bir çalışma yoktur (35).

2.3. Klinik Özellikler

Derinin malign melanomu 4 ana alt gruba ayrılmıştır. Bu tipler büyüme şekillerine göre farklılık gösterir. Bu farklılıklar tümörün erken büyüme fazında olur ve prognozu etkilemez (1).

2.3.1. Yüzeye Yayılan Malign Melanom

Asimetrik yassı ve deriden hafif kabarık, siyah ya da kahverengi gölgeleri olan makül şeklinde ortaya çıkar. Depigmente alanlar olabilir. Melanomun en sık görülen tipidir. Melanomların %60-70'inin oluşturur (36).

Bu lezyonlar hızlı büyüme fazından yıllar önce varolabilirler. Radyal büyüme fazında, çapın artmasıyla beraber, üzerinde düzensizlikler oluşabilir. Vücudun her bölgesinde ortaya çıkabilir; kadınlarda genellikle alt ekstremitelerde, erkeklerde ise daha çok gövdede görülür (27).

2.3.2. Noduler Malign Melanom

En kötü prognozlu ve erken dönemden itibaren derin dokuya invazyona eğilimi olan tiptir. Tümör hücrelerinin başlangıçtan itibaren dermiste bulunması nedeniyle metastaz riski yüksektir. Çoğunlukla 5. ve 6. dekatta gözlenir. Erkeklerde 2 kat daha sıktır (37).

En sık baş, boyun ve gövdede yerleşir. Ani olarak ortaya çıkan lezyon başlangıcından itibaren papül, nodül veya kabarık bir plak şeklindedir. Kısa sürede 1-3 cm çapına ulaşabilir ve tedavi edilmezse daha da büyüebilir. Radial büyüme fazı olan melanom tiplerinden farklı olarak sınırları daha düzgündür ve göreceli olarak simetrik görümlü olup, renk çeşitliliği ön planda değildir. Ayırıcı tanıda pyojenik granülom, anjiyokeratom, pigmente pilomatritoma, pigmente bazal hücreli karsinom, spitz nevüs ve mavi nevüs gibi lezyonlar düşünülmelidir. Noduler melanom tüm melanom %15-30'unu oluşturur (37).

2.3.3. Lentigo Malign Melanom

Bu alt grup melanomların yaklaşık %10'unu oluşturur ve 60-70 yaş civarında görülür. Yüz, burun ve yanak gibi uzun süreli güneşe maruz kalan bölgelerde görülür. Genellikle yavaş büyüyen, düzensiz sınırlı ve asimetriklerdir. Çoğunlukla kahverengi ve siyah olmasına rağmen nadiren amelanotikde olabilirler. Bu tip prekürsör lezyon olan

lentigo maligna üzerinden gelişir ve %5 lentigo maligna vakasının invaziv melanoma döndüğü tahmin edilmektedir (38).

2.3.4. Akral Lentiginöz Melanom

Melanomların yaklaşık %5'inin oluşturan bu tip nadiren görülür. Genellikle avuç içi ve ayak tabanında ve tırnak altında (subungal bölge) görülür. Çoğunlukla koyu tenli kişilerde ve siyahi ırkta görülür (39). Afro-amerikanlarda görülen melanomların %70'ini, Asya kökenlilerde melanomların ise %46'sını bu tip oluşturmaktadır.

Genellikle düzensiz sınırlı ve siyah-kahverengi makuler lezyonlar şeklinde ortaya çıkar. Bu tip vücuttaki toplam nevüs sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Genellikle topukta görülür. El ve ayaklarda meydana gelen yaralanmalar, kimyasal maddelerle temas, bu lezyonların oluşma riskini artırır. Bu lezyonlar geç ortaya çıkar ve prognozları kötüdür (36).

2.3.5 Diğer Tipler

Bu ana tiplerin dışında amelanotik, dezmoplastik, maling mavi nevus, berrak hücreli sarkom (yumuşak dokunun melanomu), oküler melanom, mukozal melanom gibi çok nadiren görülen tiplerde vardır (40).

2.4. Tanı

Doğru tanı, evrelendirme ve prognostik değerlendirme melanomalı olguya müdahalede zorunlu ilk adımlardır. Her ne kadar dermatoskopinin melanositik lezyonları değerlendirmek için kullanılabilecek noninvaziv bir yöntem olduğu gösterilmiş olsa da klinik olarak şüphelenilen her pigment lezyondan biyopsi yapılmalıdır (41).

Melanom düşündürülen klinik bulgular ABCD kriterleri ile özetlenmiştir (42). Buna göre ABCD kriterlerini taşıyan bir lezyonun melanom olma ihtimali yüksektir. Yapılan çalışmalarda ABCD kriterinin sensitivitesinin %90-100 olduğunu ancak spesifikliğin çok daha düşük olduğu gösterilmiş (43). Nodüler melanom ABCD kuralına

uyumamaktadır. Çünkü düzgün sınırlı, homojen renkli ve genellikle küçük lezyonlar olarak ortaya çıkmaktadır. ABCD kriterleri statiktir, lezyondaki değişiklikleri yansıtmamaktadır. Bu nedenle bazı araştırmacılar ABCD kriterlerine E harfini de eklemektedir. E harfi lezyondaki değişimi yansıtmaktadır (Tablo 2) (44).

Tablo 2. Melanomda ABCDE Kriterleri

ABCDE Kriterleri	Bulgular
A (Asymmetry= Asimetri)	Asimetrik
B (Border= Sınır)	Düzensiz sınırlı
C (Color= Renk)	İki veya daha fazla renk içerir
D (Diameter= Boyut)	>6mm
E (Evolving= Değişim)	Lezyonun renginde ve/veya boyutunda değişiklik

Jean L. Bologna MD, Joseph L. Jorizzo MD, Julie V. Schaffer MD. Melanoma. Dermatology 2012. Elsevier'den esinlenmiştir

Shave biyopsi hiçbir zaman önerilmez. Tümör kalınlığı gibi prognozda çok önemli olan bilgilerin yanlış hesaplanmasına neden olabilir. İnsizyonel biyopsi özellikle anatomik olarak eksizyonun zor yapılacağı bölgelerdeki büyük lezyonlarda denenmelidir. Bununla birlikte 2 mm'lik sağlam dokuyu içerecek şekilde yapılan eksizyon esas yöntemdir. Eksizyonel biyopsi sonucunda lezyon bening olarak saptandığında tüm işlem tamamlanmış olmaktadır (45).

2.5. Histopatoloji

Melanom tanısında histopatolojik inceleme altın standarttır. Kutanöz melanom asimetrik, düzensiz sınırlı,epidermiste birbirine eşit mesafede olmayan, boyutları ve şekilleri farklılık gösteren, yuva şeklinde yapılar oluşturan melanositler içerir. H&E boyası ile tanı konulamayan olgularda immünohistokimyaya başvurulabilir. Melanom tanısında HMB45 (gp100), tirozinaz, Melan-A/MART-1, S100 boyaarı en sık kullanılan boyalardır. Melanom 2 farklı büyüme paterni gösterir ve bu büyüme şekilleri prognozu belirler. İlk faz, radyal (horizontal) büyüme paterni olup,bu fazda neoplastik melanositlerin epidermis içinde yatay olarak yayılması, papiller dermiste bölgesel soliter melanositleri olması ve melanosit yuvalarının varlığı görülür. Vertikal büyüme

fazında ise epidermis içindeki melanositlerden histolojik olarak farklı ve büyük dermal nodüller oluşturan melanositler vardır. Vertikal büyüme fazında tümör metastaz yapabilme potansiyeline sahiptir (1).

2.6. Evreleme

2.6.1. Histopatolojik Evreleme

Yaklaşık 40 yıl önce Clark ve arkadaşları primer tümörün tamamen eksizyonu ile invazyon düzeyini baz alan histolojik sınıflama önerisinde bulunmuştur. Bu sınıflamadaki yetersizlikler yeni arayışlara yol açmış ve Breslow 1970 yılında tümör kalınlığına dayanan yeni bir sınıflama geliştirmiştir. Breslow kalınlığı ve Clark düzeyi uzun yıllardır yapılan tüm evreleme şemaları içerisinde yer bulmuş, tüm patoloji raporlarında belirtmeleri gerektiği dile getirilmiştir. Tümör kalınlığı hastalığın evrelemede en önemli prognostik faktör olarak değerini korurken, Clark invazyon düzeyi halen geçerli evreleme sistemi içerisinde sınırlı bir yere sahiptir (45).

2.6.1.1. Breslow Kalınlığı

Breslow kalınlığı, AJCC evreleme kılavuzuna göre melanomda sağ kalımı gösteren en önemli kriterdir. 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). Breslow kalınlığının 5 yıllık sağkalıma etkisi Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Breslow Kalınlığının 5 Yıllık Sağkalım ile İlişkisi

Breslow Kalınlığı	5 Yıllık Sağkalım
<1 mm	% 95 - 100
1 - 2 mm	% 80 - 96
2.1 - 4 mm	% 60 - 75
>4 mm	% 37 - 50

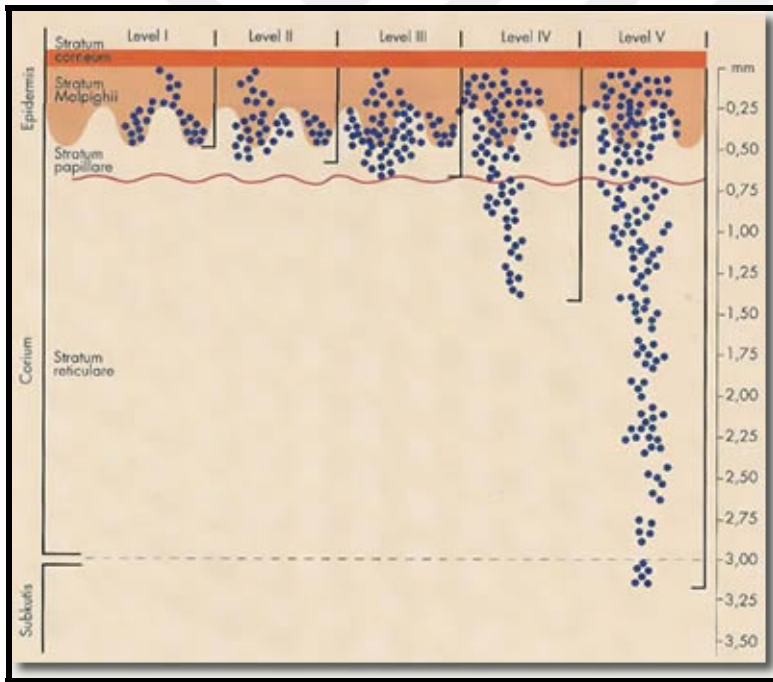
<https://histology blog.com> sitesinden alınmıştır

2.6.1.2. Clark İnvazyon Derinliği

Derinin farklı anatomik bölge tutulumuna göre I'den V'e kadar Clark seviyesi verilir. Clark seviyesi aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

- Clark seviyesi I: Epidermise sınırlı tümör (in situ)
- Clark seviyesi II: Papiller dermisi invaze eden tümör
- Clark seviyesi III: Tüm papiller dermisi dolduran tümör
- Clark seviyesi IV: Retiküler dermisi invaze etmiş tümör
- Clark seviyesi V: Yađ dokusuna kadar invaze olmuş tümör

Clark seviyesi önceki yıllardaki gibi en önemli prognostik faktör olmasa da mitozun ölçülemediği durumlarda önemini korumaktadır (B96).



Şekil 1. Malign Melanomda Breslow Kalınlılığı ve Clark Seviyesi Ölçümü
(<http://www.nzmu.co.nz/pathology> sitesinden alınmıştır)

2.6.2. Klinik Evreleme

Malign melanomda klinik evreleme en son 2018 yılında AJCC tarafından değiştirilmiştir. Bu evreleme sistemi düzenlenirken evre I, II, III VE IV' olan yaklaşık 49,000 hastanın verileri incelenmiş (46). Bu evreleme sistemi bir önceki 2009'daki

evrelme sistemine göre bazı farklılıklar içermektedir. 2018 yılında yapılan yeni evrelme sistemi aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 4. Primer Tümörün Evrelemesi (T evrelemesi)

T evresi	Kalınlık(mm)	Ülserasyon durumu
Tis (melanoma insitu)	İn-situ	Yok
T1	≤ 1.00	Bilinmiyor
T1a	<0.8	Ülserasyon yok
T1b	<0.8 0.8-1.00	Ülserasyon var Ülserasyon var veya yok
T2	>1.0-2.0	Bilinmiyor
T2a	>1.0-2.0	Ülserasyon yok
T2b	>1.0-2.0	Ülserasyon var
T3	>2.0-4.0	Bilinmiyor
T3a	>2.0-4.0	Ülserasyon yok
T3b	>2.0-4.0	Ülserasyon var
T4	>4.0	Bilinmiyor
T4b	>4.0	Ülserasyon yok
T4c	>4.0	Ülserasyon var

Gershanwald, Scolyer at al.Melanoma. In Amin M.B, Edge S.B, Greene F.L et. al. (Eds.) AJCC Cancer staging manual. 8th Ed. New York: Springer 2017' den esinlenmiştir.

Bu tabloda bir önceki evrelme sisteminden bazı değişiklikler yapılmıştır. Örneğin T1 evresinde bir önceki evrelemede mitotik indeks $1/\text{mm}^2$ 'nin altında veya üstünde olması hastalığın evresini T1a veya T1b yapabilmekteydi. Yeni evrelme sisteminde ise mitotik indeks kriteri kaldırıldı. Ayrıca bir önceki evrelemede T1 evresinin alt gruplarını belirlemede tümör kalınlığının önemi yoktu ve sadece ülserasyon varlığı ve mitoz sayısına bakılıyordu. Bu evrelme sisteminde ise T1 alt gruplarını belirlemede 0.8 mm Breslow kalınlık eşiği getirildi. Bir önceki evrelme sisteminde tümör kalınlığından sonra en önemli lokal prognostik faktör mitoz sayısı iken en son yapılan evrelemede ise mitoz sayısının yerine ülserasyon durumu almıştır (46).

Tablo 5. Lenf Nodu Tutulumuna Göre Evreleme

N Evresi	Tümörün invaze olduğu rejyonel lenf nodu sayısı	İn-transit, sattellit veya mikrosattellit metastaz varlığı
N0	Lenf nodu tutulumu yok	Yok
N1	1 tane lenf nodu tutulumu veya lenf nodu tutulumu yokken in-transit,satellit ve mikrosatellit metastaz olması	
N1a	1 tane mikroskobik olarak belirlenen lenf nodu (sentinel lenf nodu)	Yok
N1b	1 tane makroskopik olarak belirlenen len nodu	Yok
N1c	Lenf nodu tutulumu yok	Var
N2	2 veya 3 lenf nodu tutulumu veya 1 lenf nodu tutulumu ile beraber in-transit,satellit veya mikrosatellit metastaz varlığı	
N2a	2 veya 3 mikroskopik lenf nodu tutulumu	Yok
N2b	2 veya 3 lenf nodu tutulumundan en az birinin makroskopik olarak belirlenmesi	Yok
N2c	1 tane mikroskobik veya makroskopik belirlenen lenf nodu	Var
N3	4 veya daha fazla lenf nodu tutulumu veya 2 yada daha fazla lenf nodu tutulumunu, in-transit,satellit mikrosatellit metastazla beraber olması	
N3a	4 veya daha fazla mikroskobik lenf nodu tutulumu	Yok
N3b	4 veya daha fazla lenf nodu tutulumu ve bunlardan en az birinin makroskopik olarak belirlenmesi	Yok
N3c	2 veya daha fazla sayıda mikroskobik yada makroskopik lenf nodu tutulu, yada herhangi sayıda kitlesel lenf nodu	Var

Gershanwald, Scolyer at al.Melanoma. In Amin M.B, Edge S.B, Greene F.L et. al.(Eds.) AJCC Cancer staging manual. 8th Ed. New York: Springer 2017' den esinlenmiştir

Lenf nodu evrelemesinde de bir önceki evrelemeye göre bazı değişiklikler olmuştur. Önceki evrelemeye göre N1a, N1b, N2a, N2b, N3a ve N3b evrelerinde değişiklik yoktur. Bunlara N1c,N2c ve N3c grupları eklenmiştir. İn-transit, sattellit ve mikrosatellit metastazların mikroskobik olarak belirlenmesi bu evrelemede hastalığın evresini değiştirmektedir. Klinik veya radyolojik olarak belirlenen lenf nodu

metastazlarının patolojik olarak doğrulanmasında bu evreleme sisteminde hastalığın evresini değiştirmektedir (46).

Tablo 6. Uzak Metastaz Durumuna Göre Evreleme

M kategorisi	Metastaz olan anatomik bölge	LDH düzeyi
M0	Uzak metastaz yok	Bilinmiyor
M1	Uzak metastaz var	Düşük
M1a	Uzak deri metastazı ve kasta dahil yumuşak dokulara metastaz	Nonspesifik
M1a(0)		Yükselmemiş
M1a(1)		Yükselmiş
M1b	Akciğere metastazı M1a' daki bölgelerle birlikte veya değil	Nonspesifik
M1b(0)		Yükselmemiş
M1b(1)		Yükselmiş
M1c	Santral sinir sistemi dışındaki viseral organlara uzak metastaz M1a ve M1b ile birlikte ve değil	Nonspesifik
M1c(0)		Yükselmemiş
M1c(1)		Yükselmiş
M1d	Santral sinir sistemi metastaz M1a, M1b ve M1c ile birlikte veya değil	Nonspesifik
M1d(0)		Yükselmemiş
M1d(1)		Yükselmiş

Gershanwald, Scolyer at al.Melanoma. In Amin M.B, Edge S.B, Greene F.L et. al.(Eds.) AJCC Cancer staging manual. 8th Ed. New York: Springer 2017' den esinlenmiştir

Uzak metastaz evrelemesinde de bir önceki evrelemeye göre bazı değişiklikler olmuştur. Bir öncekinden farklı olarak diğer uzak metastazlar olsun veya olmasın santral sinir sistemi metastazı olması hastalığın evresini M1d yapmaktadır. Santral sinir sistemi metastazı dışındaki diğer viseral organlara metastaz olması ve bunun yanında başka uzak organ metastazı olması veya olmaması hastalığın evresini M1c yapmaktadır. Bir önceki evrelemede olduğu gibi serum LDH düzeyleri hastalığın evresini M0 veya M1 olarak değiştirebilmektedir (46).

Patolojik evreyi belirlemek için hastadan mutlaka biyopsi alınmalıdır. NCCN kılavuzuna göre lezyonun çevresinde en az 1-3 mm sağlam doku birlikte eksizyonel biyopsi alınmalıdır. Lenfatik haritalama yapılabileceği için ilk eksizyon daha geniş sınırlarla alınmamalıdır. Lezyon çok büyükse veya tamamının çıkarılması mümkün değilse biyopsi tam kat olacak şekilde lezyonun en derin yerinden insizyonel biyopsi olarak alınmalıdır. Shave biyopsi melanom şüphesinin çok az olduğu durumlarda tercih edilebilir, çünkü bu biyopside Breslow kalınlığını belirlemek mümkün değildir (5,47).

Hastanın patoloji raporunda mutlaka belirtilmesi gereken kriterler; Breslow kalınlığı, ülserasyon varlığı, mm²'de bulunan mitoz sayısı, yan cerrahi sınır pozitifliği veya negatifliğidir. Clark evrelemesi 1 mm'den küçük veya 1mm'ye eşit lezyonlar için önerilirken 1 mm'den daha kalın lezyonlar için tavsiye edilmez.

Mikrosatellitosis de patoloji raporunda belirtilmelidir. Mikrosatellitosis CAP (College of American Pathologists) 2013 Melanom Protokolü'nde "Retiküler dermis, pannikülüs veya Breslow kalınlığının ölçüldüğü ana spesimenden en az 0,3 mm'lik fibrozis ya da inflame olmayan normal dokuyla ayrılan ana invazif tümörün altındaki damarlarda bulunan, çapı 0,05 mm'den büyük olan tümör yuvalarının varlığı" olarak belirtilmiştir (5,6,47). Amerikan Dermatoloji Akademisi'nin bu zorunlu faktörler dışında belirtilmesin önerdiği başka faktörlerde vardır. Bunlar içerisinde tümörün yeri, regresyonu, tümörü infiltre eden lenfositlerin (TIL) varlığı, vertikal büyüme fazı, anjiyolenfatik invazyon, nörotropizm, histolojik subtip ve varsa dezmoplazinin saf veya karışık tipte olması bulunmaktadır.

2.7. Prognostik Faktörler

Malign melanomun pronostik faktörleri arasında tümöre ve hastaya ait faktörler bulunmaktadır. AJCC'ye göre lokalize (evreI-II) hastalarda en önemli faktör tümörün Breslow kalınlığıdır. Lenf nodu veya uzak metastazı olmayan hastalarda T1a tümörü olan hastalarda 10 yıllık sağkalım %93-97 arasındayken T4b hastalarda 10 yıllık sağkalımın %39-53 arasında olduğu görülmüştür (47).

Evre I-II hastalarda Breslow kalınlıktan sonra en önemli prognostik faktör mm²'deki mitoz sayısıdır. Lezyonun vertikal büyüme evresini gösteren mitotik indeks Clark evrelemesinin yerini almıştır (5). Mitotik indeks tümör kalınlığıyla doğrudan

ilişkilidir. T1 melanomlarda mm^2 'deki mitoz sayısı liken bu sayı 8 mm'den derin melanomlarda $9.6/\text{mm}^2$ 'dir (48). Ülserasyon göstermeyen T1 melanomlarda mitoz sayısı $1/\text{mm}^2$ 'nin altındayken 10 yıllık sağkalım %95'tir; ancak mitoz sayısı 1 veya üzerine çıktığında bu oran %88'e gerilemektedir (47). Ayrıca lenf nodu mikrometastaz varlığında mitoz sayısının sağkalıma etkisi metastatik lenf nodu sayısından sonra en önemli prognostik faktör olarak gösterilmiştir.

Üçüncü en önemli faktör ise primer lezyonda ülserasyon olmasıdır. Tümörün kalınlığı arttıkça ülserasyonda artmaktadır (49). Ülserasyon varlığı sağkalım için önemli bir parametredir, tümörde ülserasyonun varlığı T evrelemesini a'dan b'ye yükseltmektedir ve belli bir kalınlığın b evresindeki tümörü patolojik evrelemede bir üst kalınlıktaki a evresindeki tümörüyle aynı grup içinde değerlendirilmektedir; yani ülsere bir melanom prognoz açısından bir üst kalınlıktaki tümörle eşdeğerdir. T4a melanomlarda 5 yıllık sağkalım %71 olup birlikte gruplandığı T3b tümörün %68 olan oranına benzerlik gösterirken T4b melanomlarda bu oran %53'e düşmektedir (2,7,45).

Melanomun histolojik alt tiplerinde prognozda önemli olduğu düşünülmüştür. Yüzeye yayılan melanom alt tipinin iyi prognozlu olduğu düşünülse de kalınlık ve ülserasyon gibi önemli prognostik faktörler dikkate alındığında histolojik alt tiplerin prognoza önemli bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (7).

Lenf nodu metastazının olması hastalığın evresini evre III'e yükseltirken prognoz ve sağkalımda önemli düşüşe sebep olur. T evresine bakılmaksızın N1 evresindeki 5 yıllık sağkalım %70'ken, N3 evresinde %39'a düşmektedir (z43). T1a'nın üzerindeki hastalara sentinel lenf nodu biyopsisi yaparak lenf nodu metastazı varlığının saptanması artık tedavi ve evrelemenin standart bir parçası haline gelmiştir. Evreleme ve prognoz açısından metastatik lenf nodlarının büyüklüğünden çok sayısı önemlidir. Bu yüzden evrelemede lenf nodu sayısı lenf nodu büyüklüğünün yerini almıştır (9).

Mikrosatellitosis ya da in-transit metastazlar primer tümörden en az 2 cm uzaklıktaki lezyonları ifade eder ve deri boyunca lenfatik metastazların olduğunu gösterir. Satellit lezyonların varlığı bölgesel lenf nodu metastazı gibi kötü prognozun göstergesidir (6).

Uzak organ metastazının olması diğer tümörlerde olduğu gibi prognozu kötüleştirir. Sadece akciğer metastazının olması diğer uzak organ metastazlarına göre prognoz daha iyi olduğunu gösterir. Bu yüzden akciğer metastazı olan hastalar diğer organ

metastazı olan hastalara göre daha düşük evrede sınıflandırılır. Bazı çalışmalarda metastaz sayısının prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş olsada AJCC veritabanına katkıda bulunan merkezlerin metastaz taramalarındaki yöntemlerin farklılığı nedeniyle bu kriter evreleme sistemine dahil edilmemiştir (47).

Uzak metastaz saptandığı zaman mutlaka serum LDH düzeyine bakılmaz. Çünkü LDH seviyesinin yüksek olması prognozu kötü etkiler. LDH'nin neden yükseldiği ve beraberinde hangi izoenzimlerin yükseleceği konusunda literatürde yeterli bilgi yoktur (47). Buna rağmen evre IV hastaların prognozu kötü olduğundan alt gruplamada LDH seviyesi kullanılmaktadır.

BRAF mutasyonun olması başlangıçta prognozu kötü etkilediği düşünülse de günümüzde BRAF spesifik tedavilerin olması bu gendeki mutasyonun etkisini kaldırmıştır. Literatüre bakıldığında BRAF ve NRAS gen mutasyonları karşılaştırılınca NRAS gen mutasyonlarının sağkalımı BRAF mutasyonuna göre daha olumsuz etkilediği görülmüştür (50).

Tümörün vücuttaki bölgesinin prognoza etkisine bakıldığında ekstremitedeki tümörlerin aksiyel yerleşimli tümörlere göre prognoz daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Baş-boyun bölgesindeki tümörlerin diğer bölgelere daha agresif seyrettiği tespit edilmiştir (51).

Hastaya ait diğer bir faktör ise yaştır. Yaşa bağlı olarak ek hastalıkların artması ve hem hastaların hemde cerrahların morbiditesi daha düşük yöntemlere başvurusu pronozu kötüleştirmektedir (7). Lenf nodu metastazı olan hastalar yaşa göre değerlendirildiğinde 50 yaşından genç hastalar için 5 yıllık sağkalım oranı %74 olarak saptanmışken bu oran 50-69 yaş arasında %65'e, 70 yaş üstünde ise %47'ye düşmektedir (51).

Cinsiyetin melanom prognozuna etkisine dair yapılan çalışmalar tam netlik kazanmamıştır. Bazı çalışmalar kadınlarda hastaliksız geçen süre ve toplam sağkalımın daha kısa olduğunu gösterirken bazı çalışmalar ise lenf nodu ve uzak metastaz oluşma zamanı, genel sağ kalım açısından kadınların erkeklere göre daha avantajlı olduğunu göstermektedir. Kadınların menapoz öncesi veya sonrasında olması bu durumu değiştirebilmektedir (52,53). Kadınların kendilerini daha çok incelemeleri ve sağlık kuruluşlarına daha çok başvurma gibi sebepler, kadınlarda melanomun daha erken farkedilmesini sağlar. Kadınlarda satellit ve in-transit lezyonlar daha çok görülürken

erkeklerde ise doğrudan bölgesel lenf nodu metastazı daha çok görülür (54). Bir çalışmada sentinel lenf nodu örneklemesi yaygın olarak kullanmaya başlandıktan kadın ve erkek cinsiyet arasında prognostik olarak fark azaldığı gösterilmiştir (55).

2.8. Malign Melanomda Tedavi

2.8.1. Erken Evre (Evre I ve II) Melanomda Tedavi

Patolojik olarak tanı konulduktan sonra primer lezyonun bulunduğu bölgeye Breslow kalınlığına göre re-eksizyon planlanmalıdır (Tablo 7). Eksizyon sınırları re-eksizyon için geniş tutulmalıdır. Çünkü lezyondaki tümöral hücreler lezyonun başlangıç yerinden daha uzağa gidebilme yeteneğine sahiptirler. Bu sınırların geniş tutulmasının amacı tümörü tamamen temizlemek ve nüksü engellemektir.

İn-situ melanomlar için eksizyon sınırı 0,5 cm olarak önerilmesine rağmen yüz bölgesinde lentigo malign melanom lezyonları 1 cm sınırla çıkarılmalıdır. Akral ve yüz bölgesindeki melanomlar için Mohs mikrocerrahisi gerekebilir.

Ekstremitelerin distali, mukozal yüzeysel ve yüz gibi kısımlarda bu eksizyon sınırlarını uygulamak zor olabilir. Bu alanlardaki cerrahi işlem hastaya göre seçilebilir. Örneğin yüz bölgesinde bir lezyon için Mohs mikrocerrahisi yapıp eksizyon sınırları daraltılabilir. Akral ve mukoza melanomların sınırları net değildir. Bu yüzden klinik ve patolojik sınırlar arasında genellikle çelişki olur. Bu yüzden bu tip melanomlarda nüks sık görülür. Nüksü engellemek için bu tip melanomlarda cerrahi sınır önerilenden daha geniş tutulabilir.

Tablo 7. Erken Evre Malign Melanomda Cerrahi Tedavi

Breslow Kalınlığı (mm)	Cerrahi Eksizyon Sınırları (cm)
İn-situ	0,5
≤1 mm	1,0
1,01- 2 mm	1,0 - 2,0
>2 mm	2,0

Sladden MJ, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD004855 yayınından alıntı yapılmıştır

2.8.2. Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu Olan Melanoma Yaklaşım (Evre III)

Hastaların % 70'inde melanom, lezyonun bulunduğu bölgeye veya bölgesel lenf nodlarına metastaz yapar. Bölgesel metastazlar klinik olarak saptanamayan mikrometastazlardan çok hızlı büyüyen, klinik olarak tespit edilebilen makrometastazlara kadar değişkenlik gösterebilir.

2.8.2.1. Bölgesel Lenf Nodu Diseksiyonu ve Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

1 mm'den kalın olan ve klinik olarak tespit edilemeyen lenf nodu tutulumu olmayan hastaların % 20'sinde mikroskopik olarak lenf nodu tutulumunun olduğu gösterilmiştir (56).

Melanomda önceleri orta ve yüksek riskli gruptaki tüm hastalara bölgesel lenf nodu diseksiyonu yapılırdı. Yapılan çalışmalarda bölgesel lenf nodu diseksiyonu ile beraber geniş re-eksizyon yapılmasıyla sadece geniş re-eksizyonun sağkalıma etkileri karşılaştırılmıştır. Bölgesel lenf nodu diseksiyonunun sağkalıma etkisinin daha fazla olmadığı görülmüş (57). Bu yüzden lenf nodu diseksiyonu yerine daha az morbiditesi olan sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmaya başlandı (57).

Sentinel lenf nodu metastatik hücrelerin drene olduğu ilk lenf nodudur. Eksizyondan önce Nükleer Tıp tarafından lenfosintigrafi yapılarak lenf nodununyeri tespit edilir ve işaretlenir. Operasyon sırasında geniş eksizyon yapılırken lezyonun bulunduğu bölgeye teknisyum sülfür ve mavi boya enjekte edilir. Önceden işaretlenen bölge insizyon yapılarak açılır ve gama probu veya inspeksiyonla sentinel lenf nodu yada nodları eksize edilir. Bu lenf nodları histopatolojik incelenmeye gönderilir.

Histopatolojik inceleme sonucunda mikrometastaz saptanırsa bölgesel lenf nodu diseksiyonu önerilir. Ancak bölgesel lenf nodu diseksiyonunun tedavi sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Birçok yayında sentinel lenf nodu tutulumunun olup olmaması prognoz ve nüks için en önemli faktör olduğu gösterilmiştir (58-60).

2.8.2.2. Adjuvan Tedavi

Adjuvan tedavi vermenin esas amacı klinik olarak belirlenemeyen mikrometastazları tedavi etmektir. Bu tedavi özellikle yüksek riskli gruptaki evre II-III hastalara uygulanmalıdır. Adjuvan tedavide en çok interferon-alfa (INF- α) ve rekombine biyolojik ajanlar kullanılır (61).

2.8.3. Uzak Metastazı (Evre IV) Olan Melanomda Tedavi

Uzak metastazlı melanom hastalarında birçok yeni tedaviye rağmen 5 yıllık sağkalım oranı %10 iken ortalama yaşam süresi 9 aydır. Uzak organ metastazı birden fazla ise, LDH yüksekliği varsa ve hastanın yaşı ileriye prognoz dahada kötüleşir. Eğer tek organ veya birkaç organ metastazı varsa cerrahi veya diğer ablasyon yöntemleri düşünülebilir. Organ metastazı çıkarılamayacak kadar büyükse radyoterapi açısından değerlendirilmelidir.

Eğer birçok organda metastaz varsa, kemoterapi, immunoterapi ve kombine tedaviler uygulanabilir. En çok kullanılan tekli kemoterapi ajanı dakarbazindir. Kombine kemoterapide ise CVD (sisplatin, vinblastin, dakarbazin) ve BOLD (bleomisin, vinkristin, lomustin, dakarbazin) kullanımı yaygındır.

İmmünoterapide ise yüksek dozda interleukin-2 tedavisi, CTLA-4 blokajı, kanser aşılı ve adaptif T hücre transferi gibi tedavi metodları vardır. BRAF inhibitörleri, KIT inhibitörleri gibi moleküle yönelik tedaviler halen araştırma aşamasındadırlar (62).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Karar No: 2019/59).

Çalışmamızın ana amacı Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında malign melanom nedeniyle tedavi gören hastaların patoloji raporundaki Breslow kalınlığı, Clark seviyesi, mitoz sayısı ve ülserasyon varlığının PET/BT ile değerlendirilen uzak metastaza etkisini araştırmaktır.

Bu çalışmamızdaki amaçlardan biride hastaların yaş, cinsiyet, tümörün lokalizasyonu gibi hastaya ait demografik özelliklerin uzak metastaza etkisini incelemektir.

Çalışmamızın konusunu 2012-2017 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında malign melanom nedeniyle tedavi gören hastalar oluşturmaktadır. Patoloji raporunda Breslow Kalınlığı, Clark seviyesi, mitoz sayısı ve ülserasyon varlığı belirtilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların çalışmaya dahil edilmesi için diğer önemli bir kriter ise hastaya patolojik tanı konulduktan sonra PET/BT çekilmiş olmasıdır. Bu kriterleri karşılayan 139 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tamamına PET/BT aynı yöntemle çekildi. Nükleer tıp anabilimdalı tarafından çekilen bu görüntüleme yöntemi bazı aşamalardan geçerek oluşmaktadır. Bu aşamalar şöyledir: Bütün hastalar hastalar 375-555 fdg i.v enjeksiyonundan 6 saat önce glukoz içermeyen oral hidrasyonlar hariç aç bırakıldı. Enjeksiyon sırasında tüm hastaların kan şekeri düzeyleri kontrol edildi ve 150mg/dl'den daha az olduğu doğrulandı. Tüm hastalar özel, tam halkalı bir PET tarayıcı birleştiren bir PET/BT sistemi (Biograph Lso; Siemens Medical Solutions) kullanılarak incelendi. Çift kesitli sarmal BT tarayıcı (Somatom Emotion; Siemens) ile entegre PET tarayıcı, PET ve BT görüntülerinin bir seansta kaydedilmesini sağladı. PET görüntüleme, enjeksiyondan 60

dakika sonra, verteksten uyluğa kadar 5 ile 8 pozisyon arasında her biri 3 dakika olmak üzere gerçekleştirildi. Tüm hastalara sırt üstü ve kollar abduksiyondayken görüntüleme yapıldı. PET görüntülemesinden 1 dakika önce tüm hastalara aynı pozisyonda BT görüntüleme (130 kV, 30 mA, 5 mm dilim kalınlığı) yapıldı. BT verileri inceltme düzeltilmesi için kullanıldı ve görüntüler standart sıralı alt küme beklenti maksimizasyonu (OSEM) algoritması kullanılarak tekrarlayan 2D rekonstrüksiyon ile yeniden yapılandırıldı.

Hastaların bilgilerine Enlil Hastane Bilgi Yönetim Sistemi programındaki elektronik hasta dosyaları kullanılarak ulaşıldı. Bu sistemden hastaların patoloji ve PET/BT raporlarına ulaşılarak veriler toplandı. Malign melanom tanısı alan hastalar arasında patoloji ve PET/BT raporları olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların verileri farklı kategorilerde analiz edildi. Bunlardan biri hastalara ait demografik verilerdir. Hastaların cinsiyeti ve patolojik tanı aldıkları yaşı demografik verileri oluşturmaktadır. Tümörün lokalizasyonu baş-boyun, alt ekstremitte, üst ekstremitte ve gövde olmak üzere 4 grupta incelendi. Yaş, cinsiyet ve tümörün yeri gibi faktörlerin lenf nodu tutulumu ve PET/BT'deki uzak metastaza etkisi istatistiksel yöntemlerle test edildi.

Hastaların patoloji raporunda belirtilen Breslow kalınlığı, Clark seviyesi, mitoz sayısı ve ülserasyon varlığı gibi veriler farklı bir kategoride analiz edildi. Yine demografik özelliklerin bulunduğu kategorideki gibi bu özelliklerin lenf nodu tutulumu ve PET/BT'deki uzak metastaza etkisi istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum - maksimum) biçiminde gösterilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi.

Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile incelenirken Breslow kalınlığı, Clark evresi ve mitoz sayısı yönünden farkların önemlilikleri Mann Whitney U testiyle değerlendirildi. Kategorik değişkenler Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare veya Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi kullanılarak incelendi.

Lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz gelişimini tahmin etmede Breslow kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olup olmadığı ROC eğrisi altında kalan alan ve %95 güven aralıkları hesaplanarak araştırıldı. Eğri altında kalan alanların önemli bulunması halinde duyarlılık ve seçicilik düzeyleri toplamının maksimuma ulaştığı noktalar en iyi kesim noktaları olarak kabul edildi. Daha sonra Breslow kalınlıklarına ait en iyi kesim noktalarındaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ile tanısal doğruluk oranları hesaplandı.

Lenf nodu tutulumu saptanan olgularla lenf nodu tutulumu saptanmayan olguları ayırt etmede ve uzak metastaz gelişen olgularla uzak metastaz gelişmeyen olguları ayırt etmede en fazla belirleyici olan etken(ler) çoklu değişkenli lojistik regresyon analizleri ile tespit edildi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0.05$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak regresyon modellerine dahil edildiler. Ayrıca, her bir değişkene ait odds oranı, %95 güven aralıkları ve Wald istatistikleri hesaplandı.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin İstatiksel Veriler

Toplam 139 hastanın verilerine ulaşıldı. Bu hastalar yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, Breslow kalınlığı, Clark seviyesi, ülserasyon varlığı, mitoz sayısı, PET/BT'de lenfnodu tutulumu ve uzak metastaz olup olmamasına göre gruplandırıldı. Çalışmaya dahil olan hastaların yaş ortaması 56.6 ± 12.3 olarak tespit edildi. Verilerine ulaştığımız hastaların 79'u kadın, 60'ı erkekti. Tümör lokalizasyonuna göre hastalar alt ekstremitte, baş-boyun, üst ekstremitte ve gövde olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Bu gruplar içerisinde en fazla hasta %59.7 oranla alt ekstremitte grubu içerisindeydi. Bunu sırasıyla baş-boyun %27.3, gövde %8.6, üst ekstremitte %4.3 ile takip etmektedir. Hastaların ortalama Breslow kalınlığı 3.20 mm olarak bulundu. Clark seviyesine göre en fazla hasta tip IV grubuna dahil olduğu görüldü. Hastaların patoloji raporundaki mitoz sayısı ortalaması 9 iken, ülserasyon ise hastaların %59'unda olduğu görüldü. PET/BT'de 98 hastada lenf nodu tutumu yokken 41 hastada lenf nodu tutulumu tespit edildi. Yine PET/BT'de 38 hastada uzak metastaz varken, 101 hastada uzak metastaz olmadığı görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. Cinsiyete Göre Başvuru Sayısı

	n=139
Yaş (yıl)	56.6±12.3
Cinsiyet	
Erkek	60 (43.2%)
Kadın	79 (56.8%)
Lokalizasyon	
Alt ekstremitte	83 (59.7%)
Baş boyun	38 (27.3%)
Gövde	12 (8.6%)
Üst ekstremitte	6 (4.3%)
Breslow kalınlığı	3.20 (0.20-17.80)
Clark tipi	
I	1 (0.7%)
II	21 (15.1%)
III	26 (18.7%)
IV	71 (51.1%)
V	20 (14.4%)
Mitoz sayısı	9 (0-68)
Ülserasyon	
Yok	57 (41.0%)
Var	82 (59.0%)
PET LN tutulumu	
Yok	98 (70.5%)
Var	41 (29.5%)
PET uzak metastaz	
Yok	101 (72.7%)
Var	38 (27.3%)

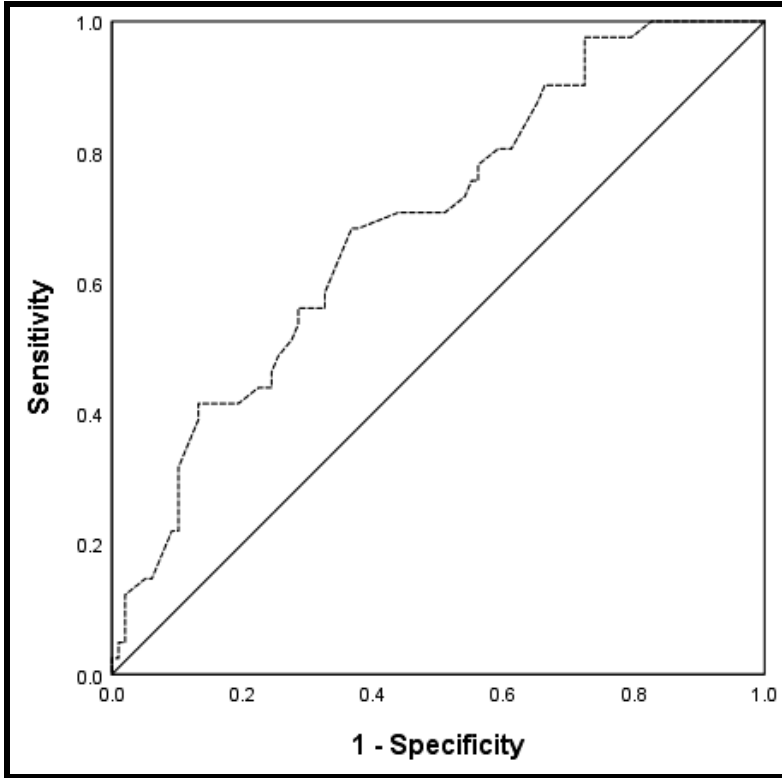
4.2. PET/BT Sonucunda Lenf Nodu Tutulumu Saptanan ve Saptanmayan Gruplara Göre Olguların İstatiksel Analiz

Tablo 9. PET Sonucunda LN Tutulumu Saptanan ve Saptanmayan Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

	LN tutulumu yok (n=98)	LN tutulumu var (n=41)	p-değeri
Yaş (yıl)	57.1±11.7	55.5±13.9	0.488†
Cinsiyet			0.293‡
Erkek	39 (39.8%)	21 (51.2%)	
Kadın	59 (60.2%)	20 (48.8%)	
Lokalizasyon			
Alt ekstremitte	58 (59.2%)	25 (61.0%)	0.995‡
Baş boyun	30 (30.6%)	8 (19.5%)	0.258‡
Gövde	6 (6.1%)	6 (14.6%)	0.181¶
Üst ekstremitte	4 (4.1%)	2 (4.9%)	>0.999¶
Breslow kalınlığı	2.95 (0.20-13.00)	4.30 (1.40-17.80)	<0.001\$
Clark tipi			<0.001\$
I	1 (1.0%)	0 (0.0%)	
II	21 (21.4%)	0 (0.0%)	
III	25 (25.5%)	1 (2.4%)	
IV	41 (41.8%)	30 (73.2%)	
V	10 (10.2%)	10 (24.4%)	
Mitoz sayısı	6 (0-64)	22 (1-68)	<0.001\$
Ülserasyon	56 (57.1%)	26 (63.4%)	0.620‡

† Student's t test, ‡ Continuity corrected Chi-square test, ¶ Fisher's exact test, \$ Mann Whitney U testi.

PET/BT sonucunda lenf nodu tutulumu saptanan ve saptanmayan gruplar arasında sırasıyla; yaş ortalamaları, kadın-erkek dağılımı, lokalizasyon ve ülserasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).



Şekil 2. Lenf Nodu Tutulumunu Öngörmeye Breslow Kalınlığına Ait ROC Eğrisi

PET/BT sonucunda lenf nodu tutulumu saptanmayan gruba göre lenf nodu tutulumu saptanan grupta Breslow kalınlığı istatistiksel anlamı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Ayrıca, PET/BT sonucunda lenf tutulumu saptanan ve saptanmayan grupları ayırt etmede Breslow kalınlığına ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (AUC=0.692, 95% CI: 0.599-0.785 ve $p < 0.001$). PET/BT sonucunda lenf nodu tutulumu saptanan ve saptanmayan grupları ayırt etmede Breslow kalınlığına ait en iyi kesim noktası 3.4 olup Breslow kalınlığının bu noktadaki duyarlılığı 68.3%, seçiciliği 63.3%, pozitif tahmini değeri 43.8%, negatif tahmini değeri 82.7% olup tanısal doğruluk oranı 64.7% olarak saptandı.

PET/BT sonucunda lenf nodu tutulumu saptanmayan gruba göre lenf nodu tutulumu saptanan grupta Clark evrelemesinin istatistiksel anlamı olarak daha yüksek kategorilerde yer aldığı gözlemlendi ($p < 0.001$).

PET/BT sonucunda lenf nodu tutulumu saptanmayan gruba göre lenf nodu tutulumu saptanan grupta medyan mitoz sayısı da istatistiksel anlamı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$).

4.3. PET/BT Sonucunda Lenf Nodu Tutulumu Saptanan ve Saptanmayan Grupları Ayırt Etmede Belirleyici Olabilecek Etkenlerin İstatistiksel Analizi

Tablo 10. Pet Sonucunda Lenf Nodu Tutulumu Saptanan ve Saptanmayan Grupları Ayırt Etmede Belirleyici Olabileceği Düşünülen Etkenlerin Birlikte Etkilerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile İncelenmesi

	Odds ratio	95% Confidence interval		Wald	p-değeri
		Lower limit	Upper limit		
Breslow kalınlığı >3.4	1.405	0.534	3.702	0.475	0.491
Clark tipi	2.421	1.118	5.244	5.031	0.025
Mitoz Sayısı	1.052	1.015	1.090	7.547	0.006

Tablo 10’da PET sonucunda lenf nodu tutulumu saptanan ve saptanmayan grupları ayırt etmede belirleyici olabileceği düşünülen etkenlerin birlikte etkileri çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0.05$ olarak saptanan tüm değişkenler aday risk faktörleri olarak regresyon analizine dahil edildiler. Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda lenf nodu tutulumu saptanan ve saptanmayan grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olan etkenler sırasıyla; mitoz sayısı ve Clark tipi idi.

Diğer faktörlerden bağımsız olarak mitoz sayısı arttıkça lenf nodu tutulumunun görülme ihtimali de istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı (OR=1.052, 95% CI: 1.015-1.090 ve $p=0.006$). Clark tipindeki her bir evrelık artış lenf nodu tutulumu görülme ihtimalini istatistiksel anlamlı olarak 2.421 kat (95% CI: 1.118-5.244) artırmaktaydı ($p=0.025$). Tek değişkenli istatistiksel analizlerde Breslow kalınlığının 3.4’ün üzerinde olmasının lenf nodututulumu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmesine karşın clark tipi ve mitoz sayısına göre düzeltme yapıldığında Breslow kalınlığının 3.4’ün üzerinde olmasının lenf nodu tutulumu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin ortadan kaybolduğu görüldü (OR=1.405, 95% CI: 0.534-3.702 ve $p=0.491$).

4.4. PET/BT Sonucunda Uzak Metastaz Saptanan ve Saptanmayan Gruplara Göre Olguların İstatiksel Analizi

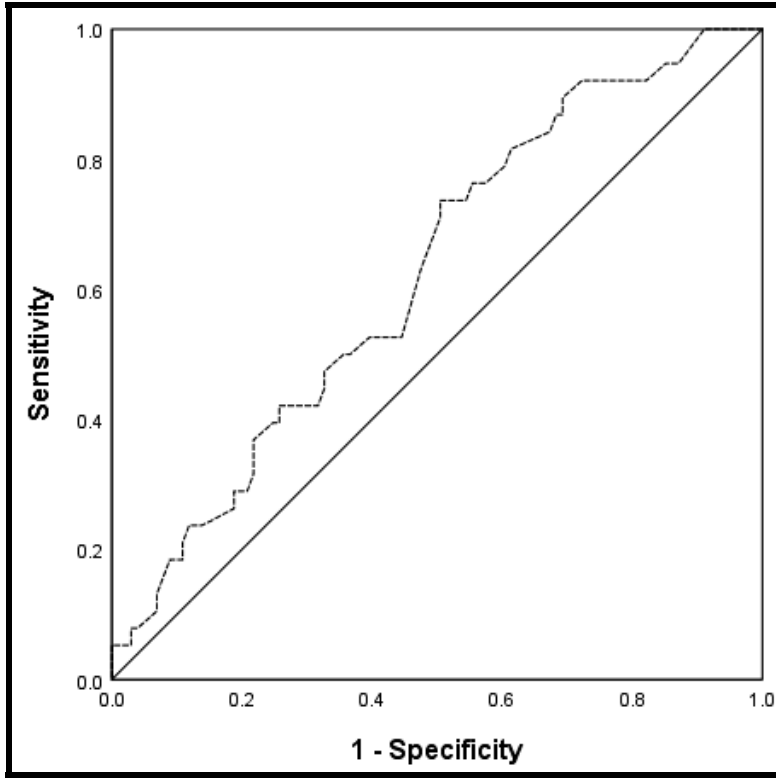
Tablo 11. PET/BT Sonucunda Uzak Metastaz Saptanan ve Saptanmayan Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

	Uzak metastaz yok (n=101)	Uzak metastaz var (n=38)	p-değeri
Yaş (yıl)	56.6±11.8	56.7±13.7	0.955†
Cinsiyet			0.970‡
Erkek	43 (42.6%)	17 (44.7%)	
Kadın	58 (57.4%)	21 (55.3%)	
Lokalizasyon			
Alt ekstremitte	66 (65.3%)	17 (44.7%)	0.044‡
Baş boyun	23 (22.8%)	15 (39.5%)	0.079‡
Gövde	6 (5.9%)	6 (15.8%)	0.089¶
Üst ekstremitte	6 (5.9%)	0 (0.0%)	0.189¶
Breslow kalınlığı	3.00 (0.20-12.00)	3.90 (1.20-17.80)	0.025\$
Clark tipi			<0.001\$
I	1 (1.0%)	0 (0.0%)	
II	21 (20.8%)	0 (0.0%)	
III	26 (25.7%)	0 (0.0%)	
IV	43 (42.6%)	28 (73.7%)	
V	10 (9.9%)	10 (26.3%)	
Mitoz sayısı	6 (0-42)	24.5 (6-68)	<0.001\$
Ülserasyon	49 (48.5%)	33 (86.8%)	<0.001‡

† Student's t test, ‡ Continuity corrected Chi-square test, ¶ Fisher's exact test, \$ Mann Whitney U testi.

PET/BT sonucunda uzak metastaz saptanan ve saptanmayan gruplar arasında sırasıyla; yaş ortalamaları, kadın-erkek dağılımı, alt ekstremitte dışında diğer lokalizasyonların dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

PET/BT sonucunda uzak metastaz saptanmayan gruba göre uzak metastaz saptanan grupta alt ekstremitelerde lokalize olanların oranı istatistiksel anlamı olarak daha düşüktü ($p=0.044$).



Şekil 3. Uzak Metastaz Gelişimini Tahmin Etmede Breslow Kalınlığına Ait ROC Eğrisi

PET/BT sonucunda uzak metastaz saptanmayan gruba göre uzak metastaz saptanan grupta Breslow kalınlığı istatistiksel anlamı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.025$). Ayrıca, PET/BT sonucunda uzak metastaz saptanan ve saptanmayan grupları ayırt etmede Breslow kalınlığına ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (AUC=0.624, 95% CI: 0.524-0.724 ve $p=0.025$). PET/BT sonucunda uzak metastaz saptanan ve saptanmayan grupları ayırt etmede Breslow kalınlığına ait en iyi kesim noktası 2.85 olup Breslow kalınlığının bu noktadaki duyarlılığı 73.7%, seçiciliği 49.5%, pozitif tahmini değeri 35.4%, negatif tahmini değeri 83.3% olup tanısal doğruluk oranı 56.1% olarak saptandı.

PET/BT sonucunda uzak metastaz saptanmayan gruba göre uzak metastaz saptanan grupta Clark evrelemesinin istatistiksel anlamı olarak daha yüksek kategorilerde yer aldığı gözlemlendi ($p<0.001$).

PET/BT sonucunda uzak metastaz saptanmayan gruba göre uzak metastaz saptanan grupta medyan mitoz sayısı da istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$).

PET/BT sonucunda uzak metastaz saptanmayan gruba göre uzak metastaz saptanan grupta ülserasyon görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$).

Tablo 12. PET/BT Sonucunda Uzak Metastaz Saptanan ve Saptanmayan Grupları Ayırt Etmede Belirleyici Olabileceği Düşünülen Etkenlerin Birlikte Etkilerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile İncelenmesi

	Odds ratio	95% Confidence interval		Wald	p-değeri
		Lower limit	Upper limit		
Alt ekstremitte	0.040	0.007	0.223	13.559	<0.001
Breslow kalınlığı >2.85	1.273	0.339	4.773	0.128	0.720
Clark tipi	1.732	0.570	5.268	0.938	0.333
Mitoz Sayısı	1.195	1.103	1.295	18.953	<0.001
Ülserasyon varlığı	3.687	0.969	14.027	3.662	0.056

Tablo 12’de PET/BT sonucunda uzak metastaz saptanan ve saptanmayan grupları ayırt etmede belirleyici olabileceği düşünülen etkenlerin birlikte etkileri çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p<0.05$ olarak saptanan tüm değişkenler aday risk faktörleri olarak regresyon analizine dahil edildiler. Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda uzak metastaz saptanan ve saptanmayan grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olan etkenler sırasıyla; mitoz sayısı ve lokalizasyonun alt ekstremitte dışında olması idi.

Diğer faktörlerden bağımsız olarak mitoz sayısı arttıkça uzak metastaz görülme ihtimali de istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı (OR=1.195, 95% CI: 1.103-1.295 ve $p<0.001$). Lokalizasyonun alt ekstremitte olması ile uzak metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü birliktelik saptandı (OR=0.040, 95% CI: 0.007-0.223 ve $p<0.001$). Tek değişkenli istatistiksel analizlerde Breslow kalınlığının 2.85’in üzerinde olmasının uzak metastaz üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmesine diğer olası risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında Breslow kalınlığının 2.85’in üzerinde olmasının uzak metastaz üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin ortadan kaybolduğu görüldü (OR=1.273, 95% CI: 0.339-4.773 ve

$p=0.720$). Yine tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda Clark tipi ve ülserasyonun uzak metastaz üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkileri görülmesine karşın diğer olası risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında söz konusu anlamlı etkilerin ortadan kalktığı gözlemlendi ($p>0.05$).



5. TARTIŞMA

Deri kanserine bağlı ölümlerin en sık sebebi malign melanomdur. Prognozda en önemli faktörler Breslow kalınlılığı ve lenf nodu tutulumunun olup olmadığıdır. Bunların dışında prognozu etkileyen faktörler ülserasyon varlığı yaşı, cinsiyet, ve tümörün lokalizasyonu prognozu etkileyen diğer faktörlerdir.

Bizim çalışmamızdaki 139 hastanın 60'ı erkek, 79'u kadındır. PET/BT sonucunda lenf nodu tutulumu kadınların %48.8'inde, erkeklerin %51.2'sinde görülmüştür. Erkeklerde daha çok lenf nodu tutulumu olmasına rağmen, PET/BT'de lenf nodu tutulumunun kadın-erkek dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak her iki grupta da lenf nodu tutulumu olan grupta, lenf nodu tutulumu olmayan gruba göre Breslow kalınlığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu konuda literatürdeki genel bilgi kadınlarda prognozun daha iyi seyirli olduğudur (7). Erkek hastalarda tümörün daha çok aksiyel yerleşimli olması ve ileri yaş tümörün saptanması gibi faktörler olsa da cinsiyet bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilebilir. Avrupa'da kadınlarda daha sık görülürken, ABD ve Avustralya'da erkeklerde daha sık görülmektedir (63). Türkiyede ise melanomun erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha fazladır (64-67).

PET/BT sonucuna göre uzak metastaz saptanan ve saptanmayan gruplar arasında bizim çalışmamızda kadın-erkek dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Bu açıdan çalışmamızın sonucu literatürdeki verilerden farklıdır. Sanlorenzo ve Ribero'nun 2014 yılındaki araştırmasında sentinel lenf nodu biyopsisi yapıldıktan sonra erkeklerde uzak organ metastazının daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmaya başlandıktan sonra erkeklerde rekürrens için geçen zamanda erkeklerde daha çok artışın meydana geldiği tespit edilmiştir (55). Mervic'in bir çalışmasında tümörün kadınlarda transit veya satellit lezyonlar şeklinde daha lokal progresyon şeklinde görüldüğü, erkeklerde ise direkt lenf nodu tutulumu veya uzak metastaz şeklinde olduğu, ayrıca kadınlarda erkeklere göre daha geç ve daha

az oranda uzak metastaz görüldüğü belirtilmiştir (68). Son yıllarda yapılan çalışmalarda malign melanom insidansının kadınlarda artış gösterdiği saptanmıştır (69). Ayrıca bazı etnik gruplarda malign melanom insidansının kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (70). Costa ve arkadaşlarının (71) 2001-2011 yılları arasındaki çalışmasında 45 vakada kadın cinsiyet baskınlığı dikkati çekmiştir.

Siegel ve arkadaşlarının (4) 2014 yılında yapmış olduğu çalışmada malign melanom prevalansının 49'dan küçük yaş grubunda kadınlarda, 50 ve üstü yaş grubunda ise erkeklerde artış gösterdiği saptanmıştır. Scoggin ve arkadaşlarının (72) yaptığı incelemede erkek cinsiyetin kötü prognoz ile ilişkisinin olmadığını; ama malign melanom insidansının erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Çalışmamızdaki primer kutanöz malign melanom hastalarının yaşı 27 ile 85 arasında olup yaş ortalaması 56.6 ± 12.3 'dü. Çalışmamızda yaş ortalaması literatürdeki diğer verilerle hemen hemen benzerdir. İran'daki bir çalışmada Farahmand ve arkadaşlarının (73) bulduğu yaş ortalaması $59,33 \pm 14,68$ 'dir. Bradford ve arkadaşlarının (74) yaptığı çalışmada ortalama yaş 58.5'tir. Rachou ve arkadaşlarının 290 vaka içeren çalışmasında hastaların yaşı 5 ile 98 arasında olup ortalama yaş 54 olarak bulunmuştur. Homolak ve arkadaşlarının (75) yaptığı bir çalışmada 844 malign melanom vakasının ortalama yaşı yine 54 bulunmuştur.

Çalışmamızdaki hastalar PET/BT'de lenf nodu tutulumunun olup olmamasına göre değerlendirildiğinde lenf nodu tutulumu olmayan hastaların yaş ortalaması 57.1 ± 11.7 , lenf nodu tutulumu olan hastaların yaş ortalaması ise 55.5 ± 13.9 'dur. Bu açıdan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Yine PET/BT sonucunda uzak organ metastazı olup olmamasına göre incelendiğinde uzak organ metastazı olmayan 101 hastanın yaş ortalaması 56.6 ± 11.8 iken, uzak organ metastazı tespit edilen 38 hastanın yaş ortalaması 56.7 ± 13.7 olarak bulunmuştur. Lasithiotakis ve arkadaşları (76) yaş ve cinsiyetin malign melanom sağkalım süresine olan etkisini araştırmışlar. Araştırma sonucunda ileri yaş erkek hastalarda prognozun daha kötü seyrettiğini bulmuşlar. İleri yaşın kötü prognoza neden olmasındaki literatürdeki yaygın kanı artan yaşla birlikte immün sistemde zayıflaması olduğudur (77-78). Evreleme sistemine katılacak kadar güçlü bir indikatör olmamakla birlikte ileri yaş genelde kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Balch ve ark. (79) yaptıkları bir araştırmada ileri yaş için sınır değerini 70 olarak almışlardır ve 70 yaş üstü hastaların hem melanom karakteristikleri

hem de mortalite açısından daha kötü seyirli olduğunu ortaya koymuştur. Aynı zamanda Balch'ın bu çalışmasında daha agresif tümörlere sahip olmasına rağmen yaşlılarda sentinel lenf nodu pozitifliği gençlere göre daha düşük oranda olduğu görülmüştür. Sonuç olarak yaş ve cinsiyet açısından bulgularımızın literatürdeki verilerden farklı olması çalışmamızda hasta popülasyonunun yetersiz olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda malign melanom %59.2 oranıyla en çok alt ekstremitede görülmüştür. Bunu sırasıyla baş-boyun %30.6, gövde %6.1, üst ekstremitede %4.1 ile takip etmektedir. Tümör lokalizasyonu açısından literatüre baktığımızda Thapa ve arkadaşlarının (80) yaptığı bir çalışmada malign melanom en sık alt ekstremitede görülmüştür. Türkiye'de yapılan 1989-2013 yılları arasında 1157 kutanöz malign melanom vakasının incelendiği bir çalışmada da en sık yerleşim yeri alt ekstremitedir (81).

Yaptığımız çalışmada tümör lokalizasyonunun prognoza etkisi incelendiğinde: PET/BT'de lenf nodu tutulumu olup olmamasına göre tümör lokalizasyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). PET/BT sonucunda uzak metastaz olup olmamasına göre tümör lokalizasyon grupları değerlendirildiğinde ise alt ekstremitede dışındaki gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Alt ekstremitede yerleşimli tümörü olan hastalarda ise uzak metastaz anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0.044$).

Tümör lokalizasyonunun metastaza etkisi açısından literatüre baktığımız zaman bir çalışmada gövdeye yerleşen malign melanomların ekstremitede yerleşimli tümörlere göre daha agresif seyrettiği tespit edilmiştir (82). Başka iki çalışmada da baş-boyun bölgesindeki malign melanomların daha kötü prognozlu olduğu tespit edilmiştir (83,84). AJCC melanomun görüldüğü bölgeleri genel olarak 2 gruba ayırmıştır: aksiyel (baş-boyun ve gövde) ve ekstremitede. Fakat literatüre bakıldığında baş-boyun ve gövde melanomlarının prognozu ve tümörün davranış biçimi farklıdır (85). Tümör kalınlığı açısından bakıldığında baş-boyun melanomları diğer bölgelere farklılık göstermemesine rağmen skalp yerleşimli tümörler daha fazla ülserasyon gösterirler (85). Aksiyel yerleşimli tümörlerin prognozunun daha kötü olması lenfatik drenajlarının fark olmasıyla açıklanmıştır. Ekstremitede tümörlerinde sentinel lenf nodu bölgesi belirli bir sırayı takip ederken aksiyel yerleşimli tümörlerde sentinel lenf nodu görüntüleme olmadan belirlenemez. Fitzgerald ve arkadaşları (86) bu bilgidan yola çıkarak anatomik

bölgeye göre lenf nodu drenaj bölgelerini incelemişlerdir. Baş-boyun yerleşimli melanomlarının %66,7 oranıyla multiple sentinel lenf nodu bölgesiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bunu sırasıyla %26,9 ile gövde, %11,4 ile üst ekstremitte ve %2,4 ile alt ekstremitte takip ettiği görülmüş. Alt ekstremitedeki tümörlerin %88,6'sının tek bir lenfatik bölge ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızdaki tümör lokalizasyonun prognoza etkisi ile alt ekstremitte tutulumu olanlar için literatüre benzer bulgular bulunmuştur. Gövde ve baş-boyun melanomlarının metastaz ve lenf nodu tutulumuna istatistiksel olarak anlamlı bir etki yapmadığı görülmüştür.

Çalışmamızdaki hastaların Breslow kalınlık 0,20 ile 17,8 mm arasında olup ortalama kalınlık 3,20 mm bulunmuştur. PET/BT sonucunda lenf nodu tutulumu olan grupta tutulum olmayan gruba göre breslow kalınlılığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Lenf nodu tutulumu görülen ve görülmeyen hastaları ayırt etmede Breslow kalınlığına ait en iyi kesim noktası 3,4 mm olarak belirlenmiştir. Lenf nodu tutulumu olmayan grubun ortalama Breslow kalınlılığı 2,95 mm (0,20-13,00) iken lenf nodu tutulumu olan grubun ortalama Breslow kalınlılığı 4,30 mm (1,40-17,80) olduğu görülmüştür. Yine PET/BT ile uzak metastaz saptanan grupta uzak metastaz saptanmayan gruba göre Breslow kalınlılığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,025$). Uzak metastaz saptanan ve saptanmayan grupları ayırt etmede Breslow kalınlılığına ait en iyi kesim noktası 2,85 mm olarak bulunmuştur. Uzak metastaz saptanmayan grubun ortalama Breslow kalınlılığı 3,00 mm (0,20-12,00) iken uzak metastaz saptanan grubun ortalama Breslow kalınlılığı 3,90 mm (1,20-17,80) olarak bulunmuştur. Breslow kalınlığının uzak metastaza etkisi konusundaki duyarlılığı 73,7%, seçiciliği 49,5%, pozitif tahmini değeri 35,4%, negatif tahmini değeri 83,3% olup tanısal doğruluk oranı 56,1% olarak saptandı.

Bu açıdan literatüre baktığımız zaman çalışmamızdaki bulgular literatürdeki veriler ile uyumludur. Lages ve arkadaşları (87) yaptıkları çalışmada, 4 mm'den fazla derinlikteki olguların lenf nodu tutulumunun, 4 mm ve daha az derinlikteki olgulara göre daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Yapılan çalışmalarda Breslow kalınlığı $\leq 0,75$ mm olan hastaların %1'inde, 1-2 mm arasında Breslow kalınlığı olanların %15'inde, Breslow kalınlığı > 2 mm ile ≤ 4 mm arasındaki hastaların % 30'unda nodal metastaz

saptanmıştır (88,89). 2016 yılında yapılan bir çalışmada PET/BT’de tutulum olan 167 hastanın ortalama Breslow kalınlılığı 3.63 mm olduğu görülmüştür (90).

Çalışmamızdaki hastalar Clark seviyesi açısından incelendiğinde: hastaların %51.1’inin seviye IV, %18.7’sinin seviye III, %15.1’inin seviye II, %14.4’ ü seviye V, %0.7’ sinin seviye I’de olduğu belirlenmiştir. PET/BT ile lenf nodu tutulumu saptanan grupta saptanmayan gruba göre Clark evreleri anlamlı olarak daha yüksek seviyede olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Ayrıca Clark seviyesinde bir seviye artış lenf nodu tutulumu görülme ihtimalini istatistiksel olarak 2.421 kat artırmaktaydı ($p=0.025$). Yine çalışmamızdaki diğer bir bulgu Clark seviyesi çoklu değişkenli regresyon analizi sonucunda lenf nodu tutulumu olan ve olmayan grupları ayırt etmede mitoz sayısından sonra en fazla belirleyici olan etken olarak tespit edilmiştir.

Clark seviyesiyle ilgili literatürdeki verilere baktığımız zaman çalışmamızı destekler bulgular mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalarda Clark seviyesinin yüksek olması uzak metastaz riskini 4 kat artırdığı gösterilmiştir. Osella ve arkadaşları (91), Clark seviyesi IV ve V olan vakalarda daha yüksek oranda geç rekürrens saptamışlardır. Taş ve arkadaşları (92) ise ileri Clark seviyeleri ile lenfovasküler invazyon arasında ilişki saptamışlardır. Diğer bir araştırmada Clark seviyesi, 1 mm ve altındaki melanomlar için bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Yine bu çalışmada etkili olan Clark seviyeleri I ve IV’tür. Chang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların tanısını aldıkları andaki Clark seviyelerinin III ve V olduğunu göstermişlerdir. Thapa ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada vakaların yarısının Clark seviyesinin IV olduğunu bulmuşlardır. Şahin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tanı anında vakaların çoğunluğunun Clark seviyesinin IV olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak PET/BT’de lenf nodu tutulumu saptanmayan gruba göre tutulum gözlenen grupta Clark seviyeleri Breslow kalınlılığından istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmadaki verileri mitoz sayısı açısından incelediğimizde PET/BT’de lenf nodu tutulumu olmayan grupta ortalama mitoz sayısı 6 (0-64) mm², lenf nodu tutulumu olan grupta 22 (1-68) mm² olduğu belirlenmiştir. Lenf nodu tutulumu saptanan grupta mitoz sayısı lenf nodu tutulumu saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.006$). Ayrıca çalışmamızı çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu açısından incelediğimizde lenf nodu tutulumu saptanan

ve saptanmayan grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olan etkenin mitoz sayısı olduğu görülmüştür.

Mitoz sayısının uzak metastaz ile ilişkisini incelediğimizde: PET/BT'de uzak metastaz olmayan grupta ortalama mitoz sayısı 6 (0-42) mm², uzak metastaz olan grupta ise 24,5 (6-68) mm² olduğu görülmüştür. Çalışmamızda uzak metastaz saptanan grupta saptanmayan gruba göre ortalama mitoz sayısının anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p=0.001).

Mitoz sayısının prognoza etkisi ile literatürde çok sayıda çalışma mevcut. Malign melanomlu hastalarda mitoz sayısının önemi ilk defa 1953 yılında Allen ve arkadaşlarının (93) yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir. 10,233 hastanın olduğu bir çalışmada mitotik indeksin tümör kalınlığından sonra en önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (47). Literatürde birçok çalışmada mitoz sayısının malign melanomda prognozu kötüleştirdiği ve sağkalım üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bulunmuştur. Azzola ve arkadaşlarının (94) yaptığı 3661 hastayı içeren bir çalışmada, mitoz görülmeyen hastaların 10 yıllık sağkalımı %95, mitoz oranı 1-4/mm² olan hastalarda sağ kalım %80, mitoz oranı 5-10/mm² olan hastalarda sağkalım %70, mitoz oranı 11/mm² ve üstü olan hastalarda ise %60 olarak görülmüştür. Thompson ve arkadaşlarının (48) yaptığı bir çalışmada ince tümör kalınlığı (1 mm ve altı) olan melanomları incelemiş ve ince melanomlarda kalın melanomlardan (4 mm ve üstü) daha az sayıda mitoz olduğunu tespit etmiştir. Hale ve arkadaşlarının (95) yaptığı bir çalışmada özellikle ince melanomlarda mm²'deki mitoz sayısının önemli bir prognostik faktör olduğunu bulmuşlardır. Başka bir çalışmada artmış mitoz sayısının evre T1 ve T2 hastalarında sağkalıma olumsuz etki gösterirken, evre T3 ve T4'de mitoz mitoz sayısının sağkalımda önemsiz olduğunu görmüşlerdir (96). Peak ve arkadaşları (97) bir çalışmada mitoz sayısı ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. 10 yıllık malign melanom vakalarının incelendiği bir çalışmada mitoz sayısı 3/mm²'den fazla olan hastalarda uzak metastaz anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (98).

Çalışmamızdaki vakaları ülserasyon varlığının lenf nodu ve uzak metastaza etkisi açısından inceledik. Hastaların patoloji raporlarına baktığımız zaman 57 (%41) hastada ülserasyon yokken, 82 (%59) hastada ülserasyon olduğu görülmüştür. PET/BT sonucunda lenf nodu tutulumu olmayan hastaların %57.1'inde ülserasyon varken, lenf nodu tutulumu olan hastaların %63.4'ünde ülserasyon olduğu belirlenmiştir. Lenf nodu

tutulumu olan ve olmayan grupları ülserasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). PET/BT sonucunda uzak metastazı olmayan hastaların %48,5'inde ülserasyon varken, uzak metastazı olan hastaları %86,8'inde ülserasyon olduğu görülmüştür. Uzak metastaz saptanmayan gruba göre uzak metastaz tespit edilen grupta ülserasyon görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Ülserasyon ile literatürdeki genel kanı ülserasyonun varlığının prognozu kötüleştirdiğidir. Le ve arkadaşları (99) yaptığı bir çalışmada pediatrik hastalarda ülserasyonu olan grubun olmayan gruba göre tümör kalınlığının daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Homolak ve arkadaşları (75) ise bir çalışmada ülserasyon olan grupta olmayan gruba göre metastaz görülme ihtimalinin 8.5 kat daha fazla olduğunu bulmuşlar. Başka bir çalışmada ülserasyonu olan melanom hastalarının ülserasyon olmayanlara göre sağkalımını daha düşük bulunmuştur (100). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ülserasyon ile invazyon derinliği ve mitotik aktivite arasından pozitif bir ilişki bulunmuştur (99).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 2012-2017 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında malign melanom nedeniyle tedavi gören ve PET/BT çekilen hastaları bazı klinik ve tümörün patolojik özelliklerine göre retrospektif olarak inceledik.

Çalışmamızın sonucunda PET/BT’de lenf nodu tutulumu olan ve olmayan grupları ayırt etmede çoklu değişkenli istatistiksel analiz sonucu en önemli parametrenin mitoz sayısı olduğu saptandı. Tekli değişkenli istatistiksel analiz sonucunda Breslow kalınlığının 3,4 mm’in üzerinde olması lenf nodu tutulumuna istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olduğu görüldü. Ancak mitoz sayısı ve Clark seviyesine göre düzeltme yapıldığı zaman Breslow kalınlığının 3,4 mm’in üzerinde lenf nodu tutulumuna etkisi ortadan kalkıyor.

Literatürdeki genel kanı lenf nodu tutulumunda en önemli faktörün tümör kalınlılığı olduğudur. Bizim çalışmamız sonucunda da parametreler tek tek değerlendirildiğinde en önemli faktörün Breslow kalınlığının 3.4 mm’in üzerinde olması bulunmuştur. Tüm parametreler birlikte değerlendirdiğinde ise mitoz sayısı ve Clark seviyesi öne çıkmaktadır. Bu açıdan değerlendirdiğimizde çalışmamızın sonucu literatürdeki verilerle uyumludur.

Çalışmamızdaki hastalar uzak metastaz açısından incelendiğinde, PET/BT’de uzak metastaz olan ve olmayan grupları ayırt etmeden Breslow kalınlığına ait en iyi kesim noktasının 2.85 mm olduğu görüldü. Fakat mitoz sayısı ve Clark seviyesinin uzak metastaza etkisi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde Breslow kalınlığından daha yüksek bulundu. Bu açıdan literatüre baktığımız zaman Breslow kalınlığının kesim noktası açısından literatürle uyumlu, mitoz sayısı ve Clark seviyesinin metastaza etkisinin daha anlamlı olması açısından literatürle uyumlu olmadığı tespit edildi.

Yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu gibi faktörlerin PET/BT’de uzak metastaz ve lenf nodu tutulumuna etkisi incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmadı.

Sadece alt ekstremite yerleşimli tümörlerin uzak metastaz yapma ihtimalinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde diğer bölgelerden daha düşük olduğu tespit edildi.

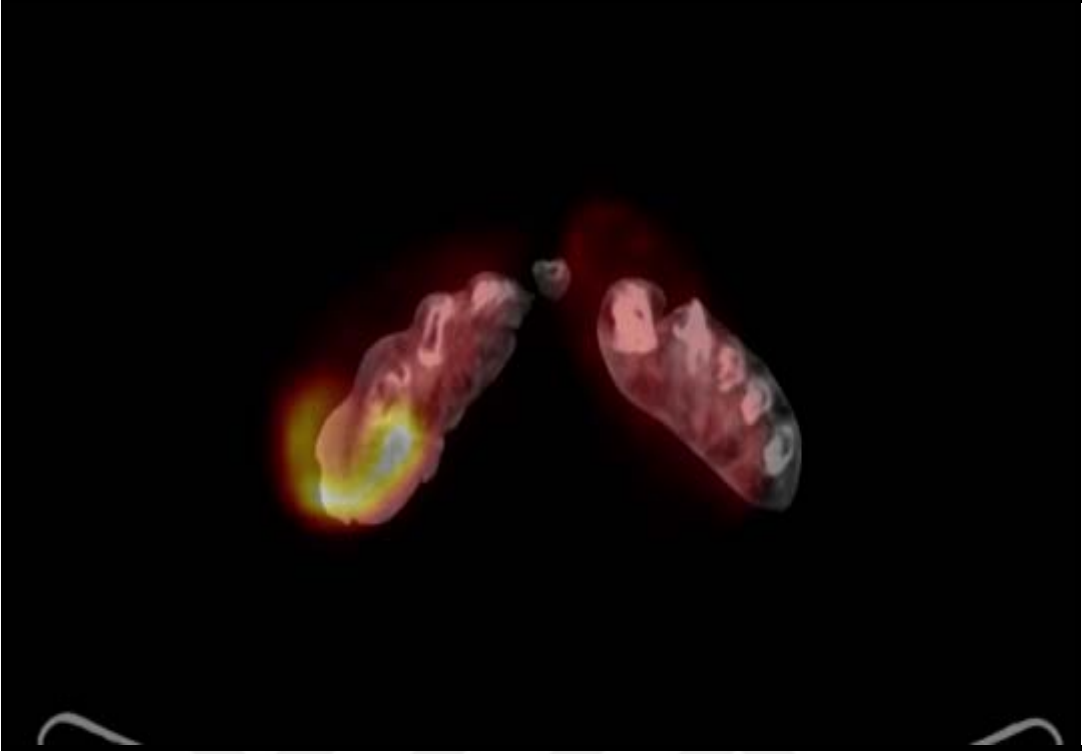
Tümör lokalizasyonu açısından literatüre bakıldığında, baş-boyun ve gövde yerleşimli tümörlerin daha agresif olduğu belirtilmektedir. Ekstremitte yerleşimli tümörlerin ise daha iyi prognozlu olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda alt ekstremitte yerleşimli tümörlerin anlamlı olarak daha iyi prognozlu olmasına rağmen baş-boyun ve gövde yerleşimli tümörlerde anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. Bu konuda çalışmamızın literatürle uyumsuz olmasını çalışmaya dahil edilen hasta sayısının yetersiz popülasyonda olması ile açıklayabiliriz.

PET/BT'nin önemini bu çalışma ile vurgulamak istedik. Özellikle sentinel lenf nodu örnekleme yapılamayan kliniklerde hastanın takip ve tedavisi açısından PET/BT çok önemlidir. PET/BT uzak metastazı olmayan hastalarda tedavi seçeneğini belirlemede, uzak metastaz olan hastalarda ise tedaviye yanıt ve takip açısından mutlaka uygulanmasını gereken bir görüntüleme yöntemidir.

Sonuç olarak malign melanomda en önemli lokal prognostik faktörün Breslow kalınlığı olmasına rağmen mitoz sayısı ve Clark seviyesi ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca hastalara patolojik olarak malign melanom tanısı konulduktan sonra mutlaka PET/BT çekilmesinin önemini vurgulamak istedik.

Çalışmamızın malign melanomda güncel tümör parametrelerinin tartışıldığı ve bunların prognostik faktörlerle karşılaştırıldığı konularda ulusal ve uluslararası tıp literatürüne katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

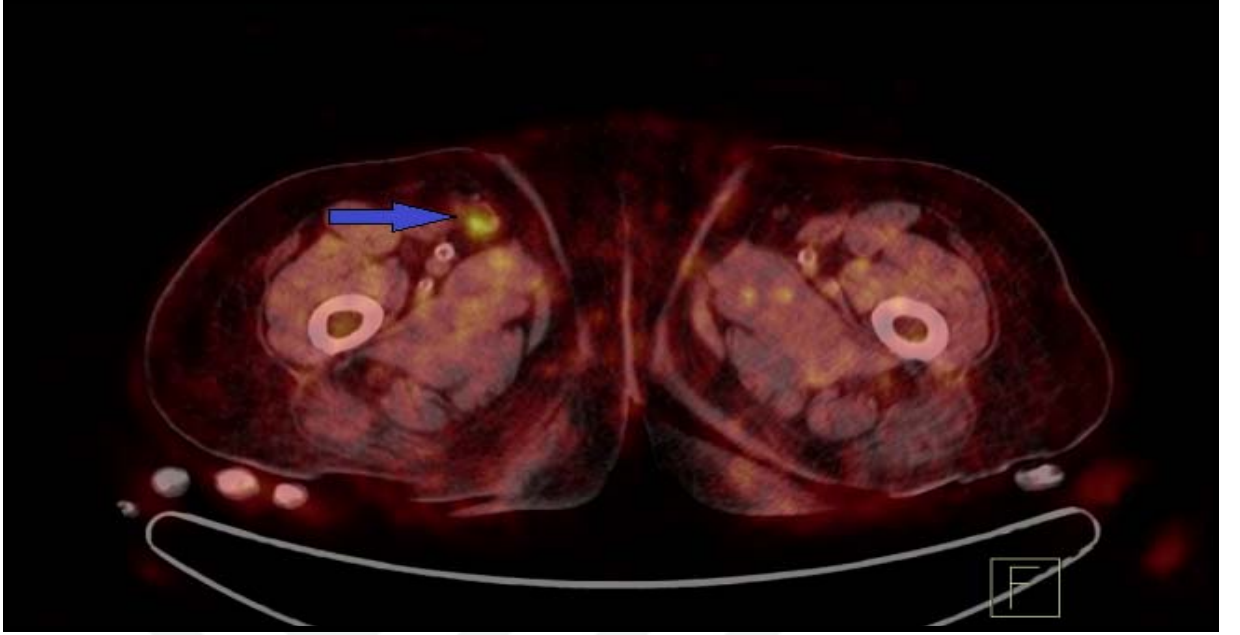
Aşağıdaki resimlerde çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların primer tümöre ve metastaza ait PET/BT görüntüleri mevcuttur.



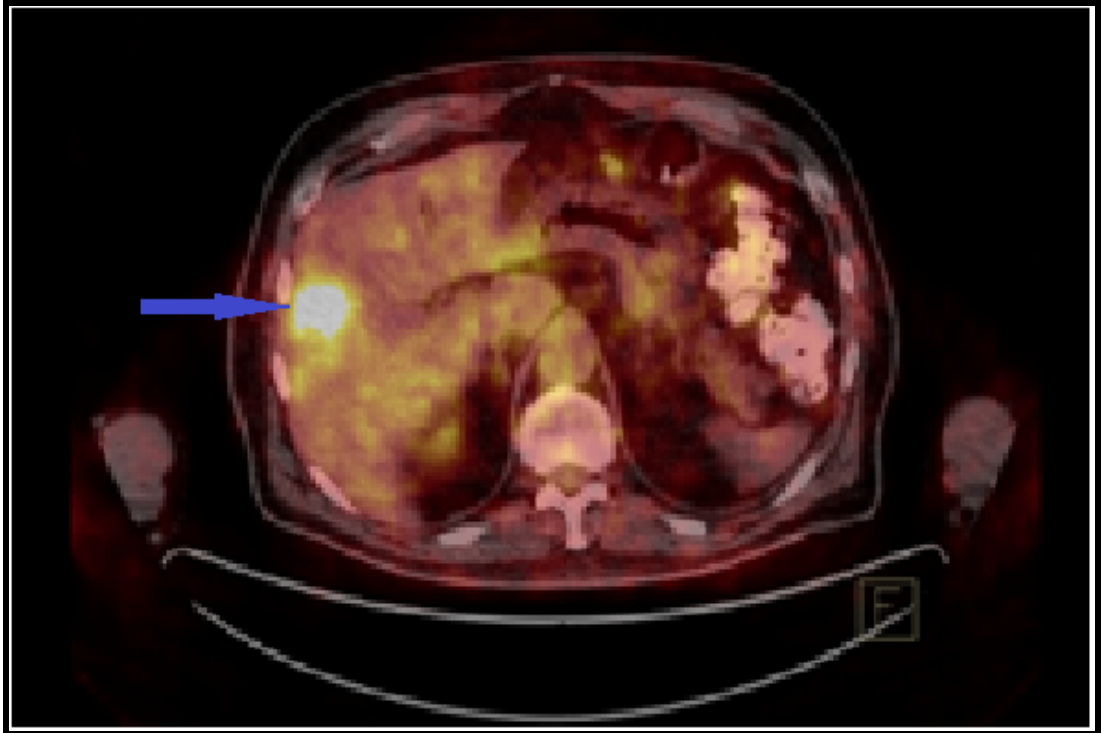
Resim 1. Sağ ayak 4 ve 5. Metatarsal Plantar Bölgedeki Malign Melanoma Ait FDG-PET/BT Füzyon Görüntüsü



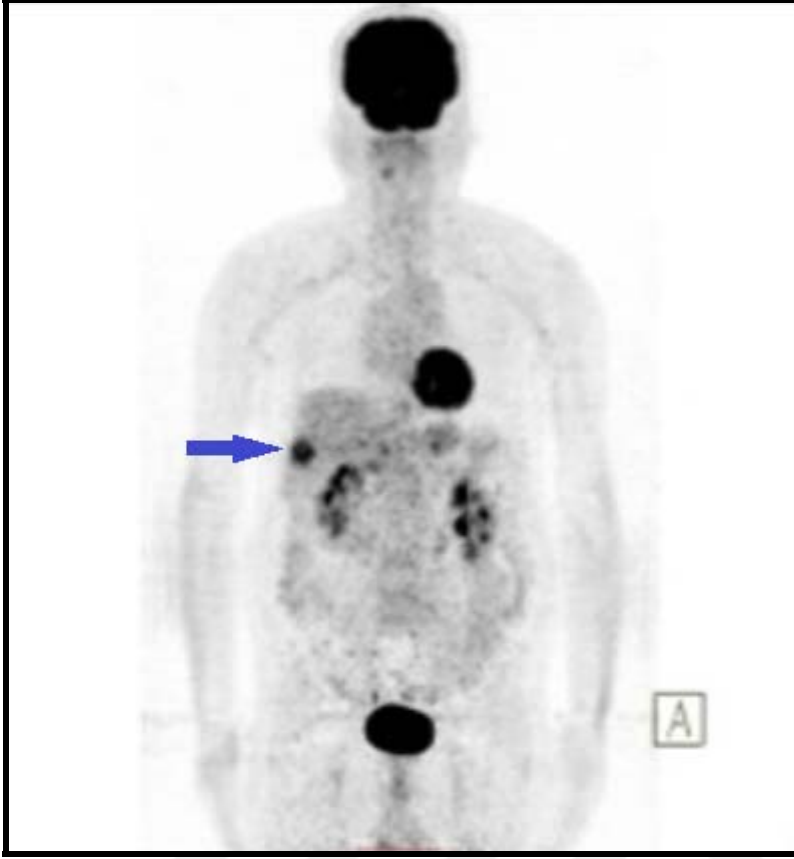
Resim 2. Bir Önceki Resimdeki Olguya Ait FDG-PET/BT (MIP) Görüntüleri



Resim 3. Aynı Hastanın Sağ İnguino-femoral Bölgedeki Lenf Nodu Metastazına Ait FDG-PET/BT Füzyon Görüntüsü



Resim 4. Karaciğer Metastazlı Bir Olgunun FDG-PET/BT Füzyon Görüntüleri



Resim 5. Karaciğer Metastazlı Olgunun FDG-PET/BT (MIP) Görüntüleri

7. KAYNAKLAR

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. Lotze MT. Keystone symposium. Melanoma and the biology of the neural crest. Melanoma Res 1992;2:131.
4. Siegel, R., Zou Z, Jemal A et al., Cancer statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians, 2014. 64(1): p. 9-29.
5. Coit, D.G., et al., Melanoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, 2016. 14 (4): p. 450-73.
6. Ariyan S, B.A., Melanoma, in Plastic Surgery Volume I: Principles, G. GC, Editor. 2013, Elsevier: China.
7. Bartlett, E.K. and G.C. Karakousis, Current staging and prognostic factors in melanoma. Surg Oncol Clin N Am, 2015. 24 (2): p. 215-27.
8. Mydlarz, W.K., R.S. Weber, and M.E. Kupferman, Cutaneous malignancy of the head and neck. Surg Oncol Clin N Am, 2015. 24 (3): p. 593-613.
9. LeBlanc DM, R.S., Wells DD, Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma and Melanoma, in Essentials of Plastic Surgery, J. JE, Editor. 2014, CRC Press Taylor&Francis Group: FL. p. 184-192.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri.
11. Giblin, A. V. and J. M. Thomas (2007). "Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma." J Plast Reconstr Aesthet Surg 60(1): 32-40.

12. Diepgen, T. L. and V. Mahler (2002). "The epidemiology of skin cancer." *Br J Dermatol* 146 Suppl 61: 1-6.
13. Özçelik S, Akyol M. Melanom Epidemiyolojisi. *Türkderm* 2 2007; 41 Özel Sayı 2: 1-5.
14. Marks, R. (2002). "The changing incidence and mortality of melanoma in Australia." *Recent Results Cancer Res* 160: 113-121.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Reimer RR, Clark Whj, Greene MH, et al. Precursor lesions in familial melanoma. A new genetic preneoplastic syndrome. *JAMA.* 1978;239:744–6.
21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. Di Fronzo LA, Wanek LA, Elashoff R, Morton DL. Increased incidence of secondprimary melanoma in patients with a previous cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*1999;6:705.
25. Bliss JM , Ford D, Swerdlow AJ, et al. Risk of cutaneous melanoma associated withpigmentation characteristics and freckling: systemic overview of 10 case-controlstudies. *Int J Cancer* 1995;62:367.
26. Jensen P, Hansen S, Moller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplantrecipients and different long -term immunosuppressive therapy regimens. *J Am AcadDermatol* 1999;40:177.
27. Mansfield pF, Lee JE, Balch CM. Cutaneous Melanoma:Current practice and surgical controversies.*Curr probl Surg* 1994;31:253.
28. Egan, C.L., Oliveria SA, Elenitsas R, et al., Cutaneous melanoma risk and phenotypic changes in large congenital nevi: a follow-up study of 46 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1998. 39(6): p. 923-932.
29. Titus-Ernstoff L, Ernstoff MS, Duray PH, et al. A relation between childhood sunexposure and dysplastic nevus syndrome among patients with nonfamilial melanoma.*Epidemiology* 1991;2:210.
30. Flores JF, Pollock PM, Walker GJ, et al. Analysis of the CDKN2A, CDKN2B andCDK4 genes in 48 Australian melanoma kindreds. *Oncogene* 1997;15:2999.
31. Tseng JF , tanabe KK, Gadd MA, et al. Surgical management of cutaneous melanomasof hands and feet. *Ann Surg* 1997;225:544.
32. Sanchez JL, Figueroa LD, Rodriguez E. Behavior of melanocytic nevi during pregnancy. *Am J Dermatopathol*. 1984;6 (Suppl):89–91.

33. Driscoll MS, Grant-Kels JM. Nevi and melanoma in the pregnant woman. *Clin Dermatol.* 2009;27:116–21.
34. Pages C, Robert C, Thomas L, et al. Management and outcome of metastatic melanoma during pregnancy. *Br J Dermatol.* 2010;162:274–81.
35. Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. The relationship of pregnancy, hormones, and melanoma. *Semin Cutan Med Surg.* 1998;17:167–71.
36. De Vita VT Hellman S, Rosenberg SA. *Cutaneous Melanoma.* Cancer. LippincottWilliams and Wilkins. 2001.
37. Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7th ed. USA: Mc Graw Hill Companies; 2008:1134-57.
38. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol.* 1987;116:303–10.
39. Gershenwald J, Berman R, Mansfield P, Lee J, Ross M. Role of sentinel lymph node biopsy in patient with thin (<1mm) cutaneous melanoma. Presented at the Aociety of surgical Oncology annual meeting. New Orleans, LA, March 2000.
40. Psaty EL, Halpern AC. Current and emerging technologies in melanoma diagnosis: the state of the art. *Clin Dermatol.* 2009;27:35–45.
41. Gökdemir A, Özden MG, Bek Y, et al. Melanositik ve non-melanositik lezyonlarda dermoskopik ve histopatolojik tanı korelasyonu. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2011;21(1):7-16.
42. Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. *Dermatoloji.* 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008; 1791-1823.
43. Paek SC, Tsao H, Mihm MC, Johnson TM. *Cutaneous Melanoma and G.L.* In: Wolf K, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7th ed. New York: Mc Graw-Hill, 2008:1134-57.

44. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarty WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: Revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004;292:2771-6.
45. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004;54(3):131-49.
46. Gershanwald, Scolyer et al. Melanoma. In Amin M.B, Edge S.B, Greene F.L et. al.(Eds.) *AJCC Cancer staging manual*. 8th Ed. New York: Springer 2017.
47. Balch, C.M., et al., Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 2009. 27 (36): p. 6199-206.
48. Thompson, J.F., et al., Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol*, 2011. 29 (16): p. 2199-205.
49. Mrazek, A.A. and C. Chao, Surviving cutaneous melanoma: a clinical review of follow-up practices, surveillance, and management of recurrence. *Surg Clin North Am*, 2014. 94 (5): p. 989-1002, vii-viii.
50. Jakob, J.A., et al., NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*, 2012. 118 (16): p. 4014-23.
51. Balch, C.M., et al., Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol*, 2010. 28 (14): p. 2452-9.
52. Joosse, A., et al., Superior outcome of women with stage I/II cutaneous melanoma: pooled analysis of four European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trials. *J Clin Oncol*, 2012. 30 (18): p. 2240-7.
53. Joosse, A., et al., Sex is an independent prognostic indicator for survival and relapse/progression-free survival in metastasized stage III to IV melanoma: a pooled analysis of five European organisation for research and treatment of cancer randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 2013. 31 (18): p. 2337-46.

54. Dronca, R.S. and H. Dong, A gender factor in shaping T-cell immunity to melanoma. *Front Oncol*, 2015. 5: p. 8.
55. Sanlorenzo, M., et al., Prognostic differences across sexes in melanoma patients: what has changed from the past? *Melanoma Res*, 2014. 24 (6): p. 568-76.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Lorigan P, Eisen T, Hauschild A. Systemic therapy for metastatic malignant melanoma – from deeply disappointing to bright future? *Exp Dermatol*. 2008;17:383–94.
63. MacKie, R.M., A. Hauschild, and A.M. Eggermont, Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol*, 2009. 20 Suppl 6: p. vi1-7.

64. Karasoy A, K.S., Tatlıdere S, et al., Malign melanomada 13 yılda 65 hastadaki deneyimimiz: Retrospektif çalışma. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi, 2004. 12: p. 153.
65. Grubu, M.Ç., Türkiye Melanom Yol Haritası. 2012, TC Sağlık Bakanlığı Melanom Çalışma Grubu: Türkiye.
66. Külahçı Y, Z.F., Öztürk S, Eski M et al., Yetmiş Dokuz Malign Melanoma Olgusunun Retrospektif Analizi. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi, 2008. 16 (1): p. 15-19.
67. Aktürk A, Y.K., Bilen N et al., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesine 1996-2003 Yılları Arasında Başvuran Deri Kanseri Olguları. Türkiye Klinikleri J Dermatol, 2006. 16: p. 44-50.
68. Mervic, L., Time course and pattern of metastasis of cutaneous melanoma differ between men and women. PLoS One, 2012. 7 (3): p. e32955.
69. Reed KB, Brewer JD, Lohse CM, Bringe KE, Pruitt CN, Gibson LE. Increasing incidence of melanoma among young adults: An epidemiological study in Olmsted County, Minnesota. Mayo Clinic proceedings 2012;87:328-34.
70. Wu XC, Eide MJ, King J, Saraiya M, Huang Y, Wiggins C, et al. Racial and ethnic variations in incidence and survival of cutaneous melanoma in the United States, 1999-2006. J Am Acad Dermatol. 2011;65:S26-37.
71. Costa NF, Fernandes NC, Borges MR. Study of the histopathological types of cutaneous melanoma in Palmas-TO from 2001 to 2011. An Bras Dermatol. 2015;90:638-45. 145.
72. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Goydos JS, Beitsch PD, et al. Genderrelated differences in outcome for melanoma patients. Ann Surg 2006;243:693-8.
73. Farahmand AM, Ehsani AH, Mirzaei M, Mohsenian M, Ghanadan A. Patients' Characteristics, Histopathological Findings, and Tumor Stage in Different Types of Malignant Melanoma: A Retrospective Multicenter Study. Acta Med Iran 2017;55:316-323.

74. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: Incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. *Arch Dermatol*. 2009;145:427-34.
75. Homolak D, Šitum M, Čupić H. Clinico-pathological features of patients with melanoma and positive sentinel lymph node biopsy: A single institution experience. *Acta Dermatovenerol Croat* 2015;23:122-9.
76. Lesithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrle M, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2008;112:1795-804.
77. Hegde UP, Chakraborty N, Kerr P, Grant-Kels JM. Melanoma in the elderly patient: Relevance of the aging immune system. *Clin Dermatol* 2009;27:537-544.
78. Tsai S, Balch C, Lange J. Epidemiology and treatment of melanoma in elderly patients. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:148-152.
79. Balch, C.M., et al., Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol*, 2013. 20 (12): p. 3961-8.
80. Thapa S, Ghosh A, Ghartimagar D, Prasad T, Narasimhan R, Talwar O. Clinicopathological Study of Malignant Melanoma at Tertiary Care Centre. *J Nepal Med Assoc* 2017;56:132-6.
81. Abali H, Celik I, Karaca B, Turna H, Kaytan Saglam E, Akman T, et al. Cutaneous melanoma in Turkey: Analysis of 1157 patients in the Melanoma Turkish Study. *J BUON* 2015;20:113741.
82. Homsy J, Kashani-Sabet M, Messina JL, Daud A. Cutaneous melanoma: Prognostic factors. *Cancer Control* 2005;12:223-9.
83. Xie C, Pan Y, McLean C, Mar V, Wolfe R, Kelly J. Impact of scalp location on survival in head and neck melanoma: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:494498.

84. De Giorgi V, Rossari S, Gori A, Grazzini M, Savarese I, Crocetti E, et al. The prognostic impact of the anatomical sites in the “head and neck melanoma”: Scalp versus face and neck. *Melanoma Res* 2012;22:402–405.
85. Hoersch, B., U. Leiter, and C. Garbe, Is head and neck melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702 patients with melanoma. *Br J Dermatol*, 2006. 155 (4): p. 771-7.
86. Fitzgerald, T.L., et al., Patterns of node mapping differ for axial and extremity primary cutaneous melanoma: A case for a more selective use of pre-operative imaging. *Surgeon*, 2016. 14 (4): p. 190-5.
87. Lages RB, Vieira SC, Abreu BAL, Rodrigues INL, Santos LG, Cordeiro NM. Sentinel lymph node biopsy in cases of skin melanoma: Initial experiences at a center in northeastern Brazil. *An Bras Dermatol*. 2011;86:379-82.
88. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastases in patients with melanoma. *Surgery* 2001;130:151-156.
89. Lens MB, Dawes M, Newton–Bishop JA. Tumor thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and stage II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg* 2002;89:1223-1227.
90. Maria Danielsen, Andreas Kjaer , Max Wu, Lea Martineau , Mehdi Nosrati , Stanley PL Leong , et al., Prediction of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) positivity in patients with high-risk primary melanoma, *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016;6(5):277-285.
91. Osella-Abate S, Ribero S, Sanlorenzo M, Maule MM, Richiardi L, Merletti F, et al. Risk factors related to late metastases in 1,372 melanoma patients disease free more than 10 years. *Int J Cancer* 2015;136:2453-7.
92. Tas F, Erturk K. Histological lymphovascular invasion is associated with nodal involvement, recurrence, and survival in patients with cutaneous malignant melanoma. *Int J Dermatol*. 2017;56:166-170.
93. Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* 1953;6:1–45.

94. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: An analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003;97:1488-98.
95. Hale CS, Qian M, Ma MW, Scanlon P, Berman RS, Shapiro RL, et al. Mitotic rate in melanoma: Prognostic value of immunostaining and computer-assisted image analysis. *Am J Surg Pathol* 2013;37:882-9.
96. Donizy P, Kaczorowski M, Leskiewicz M, Zietek M, Pieniazek M, Kozyra C, et al. Mitotic rate is a more reliable unfavorable prognosticator than ulceration for early cutaneous melanoma: A 5-year survival analysis. *Oncol Rep* 2014;32:2735-43.
97. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer* 2007;109: 100-108.
98. Vilanova CM, Lages RB, Ribeiro SM, Almeida IP, Santos LG, Vieira SC. Epidemiological and histopathological profile of cutaneous melanoma at a center in northeastern Brazil from 2000 to 2010. *An Bras Dermatol* 2013;88:545-53.
99. Büyükpınarbaşı N, Demirkesen C, Oğuz O, Kaner G. The prognostic factors in cutaneous malignant melanoma. *TÜRKDERM* 2002;36:115-124.
100. Lino-Silva LS, Domínguez-Rodríguez JA, Aguilar-Romero JM, Martínez-Said H, SalcedoHernández RA, García-Pérez L, et al. Melanoma in Mexico: Clinicopathologic Features in a Population with Predominance of Acral Lentiginous Subtype. *Ann Surg Oncol* 2016;23:4189-4194.