

**T.C.**  
**KAMU HASTANELER BİRLİĞİ GÜNEY SEKRETERLİĞİ**  
**KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**MELANOMDA**  
**YENİ BİR BİYOBELİRTEÇ OLARAK**  
**NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ**  
**PROGNOSTİK ÖNEMİ**

(UZMANLIK TEZİ)

**DR. GÖZDE KURTEL**  
**TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. AHMET ALACACIOĞLU**

İZMİR 2015

## **TEZ ONAYI**

## **BEYAN**

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

Gözde KURTEL

## İTHAF

Tüm sevdiklerime...

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında çalışmamın iskeletini oluştururken ve her aşamasında desteğini esirgemeyen, tez danışmanım sayın Doç. Dr Ahmet ALACACIOĞLU'na

Başta çalışmam sırasında yol gösteren ve her konuda yardımcı olan Dr. İbrahim Vedat BAYOĞLU olmak üzere tüm Onkoloji Kliniği uzman doktorlarına

Birlikte çalıştığımız süre boyunca bilgi, deneyim, disiplin ve mesleki prensiplerinden yararlandığım İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Servet AKAR'a

Asistanlığımın ilk yıllarında mesleğimin onurlu töresini öğreten, dürüstlüğü ve araştırmacı ruhuyla çok şey öğrendiğim Sayın Doç Dr. Bülent SÖZMEN'e

Asistanlığım süresince bilgi, tecrübe ve ağabeyliği ile sürekli yol gösteren Uzm. Dr. Mehmet SONBAHAR'a

Çalışmalarım sırasında yardım ve desteklerini hiç eksik etmeyen sevgili arkadaşlarım Dr. Ezgi YILMAZ ve Dr. Pınar ÜZGEÇ'e

Hayatım boyunca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem Hatice KURTEL, babam Kazım KURTEL ve kardeşim Özge KURTEL'e

Her mutlulukta ve zorlukta yanımda olduğunu bildiğim Çağlar KOÇHAN'a

Teşekkürü bir borç bilirim...

## İÇİNDEKİLER

---

<b>TEZ ONAYI.....</b>	<b>i</b>
<b>BEYAN.....</b>	<b>ii</b>
<b>İTHAF.....</b>	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>v</b>
<b>TABLolar VE RESİMLER DİZİNİ.....</b>	<b>vii</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ.....</b>	<b>viii</b>
<b>1.GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
2.1.Melanom.....	4
2.1.1.Epidemiyoloji.....	5
2.1.2.Risk Faktörleri.....	5
2.1.3.Moleküler Faktörler.....	5
2.1.4.Genetik.....	6
2.1.5.Korunma Ve Tarama.....	7
2.2.Nevüsler.....	8
2.2.1.Atipik Nevüsler.....	9
2.2.2.Konjenital Nevüsler.....	9
2.2.3.Spitz Nevüsler.....	9
2.3.Klinik Belirtiler.....	10
2.4.Tanı.....	11
2.5.Morfotipler.....	11
2.5.1.Yüzeysel Yayılan Melanom.....	11
2.5.2.Nodüler Melanom.....	12
2.5.3.Lentigo Malign Melanom.....	12
2.5.4.Akral Lentiginöz Melanom.....	12
2.5.5.Desmoplastik Melanom.....	12

2.6.Breslow derinliği.....	13
2.7.Ülserasyon.....	14
2.8.Lenfoid ve Dendritik Hücre Konak Cevabı.....	15
2.9.Evreme.....	15
2.10.Hasta Değerlendirme.....	19
2.11.Tedavi.....	20
2.11.1.Primer Melanom.....	20
2.11.2.Bölgesel Lenf Nodlarına Yaklaşım.....	20
2.11.3.Klinik Olarak Büyümüş Bölgesel Lenf Nodlarına Yaklaşım.....	21
2.11.4.Adjuvan Tedavi.....	21
2.11.5.İleri Evre Melanomun Seyri ve Tedavisi.....	21
2.11.6.Güncel Yaklaşım Ve Hedefe Yönelik Tedavi.....	22
2.12.Gözlem ve Takip.....	23
2.13.Yeni Bir Biyobelirteç olarak Nötrofil/Lenfosit Oranı.....	24
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>27</b>
<b>4.SONUÇLAR.....</b>	<b>29</b>
4.1.Tüm Hastalar Değerlendirildiğinde.....	31
4.2.Adjuvan Alan Hastalar Değerlendirildiğinde.....	33
4.3.Metastatik Hastalar Değerlendirildiğinde.....	36
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>37</b>
<b>6.ÖZET.....</b>	<b>40</b>
<b>7.ABSTRACT.....</b>	<b>41</b>
<b>8.KAYNAKLAR.....</b>	<b>42</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

KISALTMA	AÇIKLAMA
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>APACHE 2</b>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
<b>ARF</b>	Alternative Reading Frame
<b>BRAF</b>	B RAF Protoonkogen
<b>BT</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>CDK</b>	Cyclin Dependent kinase
<b>CTLA-4</b>	Cytotoksik T Lenfosit Antijen-4
<b>DC</b>	Dentritik hücre
<b>EMA</b>	Euopen Medicines Agency
<b>GSK</b>	Genel sağkalım
<b>HSK</b>	Hastalıksız sağkalım
<b>LDH</b>	Laktat dehidrogenaz
<b>LN</b>	Lenf nodu
<b>M</b>	Uzak metastaz
<b>MIA</b>	Melanom İnhibitör Aktivitesi
<b>MR</b>	Manyetik rezonans
<b>N</b>	Lenf nodu tutulumu
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NLR</b>	Nötrofil lenfosir oranı
<b>PET</b>	Pozitron emisyon sintigrafi
<b>SOFA</b>	Sepsis-related Organ Failure Assessment
<b>T</b>	Tümör boyutu
<b>UV</b>	Ultraviyole
<b>UVA</b>	Ultraviyole A
<b>UVB</b>	Ultraviyole B



## TABLolar DİZİNİ

---

**Tablo 1:** Melanom TNM klasifikasyon

**Tablo 2:** Melanom evreleme

**Tablo 3:** Hastaların genel özellikleri

**Tablo 4:** Hastaların medyan genel sağkalım verileri

**Tablo 5:** Tüm hastaların genel sağkalımı üzerine NLR etkisi

**Tablo 6:** Adjuvan tedavi alan hastalarda GSK üzerine NLR etkisi

**Tablo 7:** Adjuvan tedavi alan hastalarda HSK üzerine NLR etkisi

**Tablo 8:** Metastatik hastalarda GSK üzerine NLR etkisi

## RESİMLER DİZİNİ

---

**Resim 1:** Melanom clark level şematik gösterimi

**Resim 2:** Roc eğrisi

**Resim 3:** Tüm hastaların medyan genel sağkalım eğrisi

**Resim 4:** NLR'ye göre medyagenel sağkalım eğrisi

**Resim 5:** Adjuvan tedavi alan hastalarda NLR'ye göre medyan GSK eğrisi

**Resim 6 :** Adjuvan tedavi alan hastalarda NLR'ye göre medyan HSK eğrisi

**Resim 7:** Metastatik hastalarda NLR'ye göre GSK eğrisi

## 1-GİRİŞ

Melanom melanositlerden köken alan bir tümördür. Genellikle malign melanom olarak söylenelemiştir. Ancak benign melanom olmadığı ve “malign” sözcüğü gereksiz bulunduğu için çoğunlukla sadece melanom tabiri kullanılmaktadır. Değişik çalışmalarda melanom insidansı 5-50/100.000 arasında değişmektedir. Melanom çok eski çağlardan beri bilinmektedir. Milattan önce 5. yy.’da Hipokrat, metastaz yapan ölümcül siyah tümörlerden bahsetmiştir. Bir hastalık olarak melanomu ilk kez 1806’da Paris’te Faculté de Médecine’de yaptığı konuşmasında, Fransız hekim René Laennec tanımlamıştır. Yazılı metinde de melanom sözcüğünü ilk kez yine Laennec kullanmıştır.[1] İnsidansı ve hasta mortalite oranları son yıllarda gittikçe artmaktadır. Melanom, tüm deri kanserleri içinde en fazla ölüme neden olan tiptir. Genç erişkinlerde görülme sıklığı da diğer kanser tiplerine oranla daha hızlı artış göstermektedir. Bu nedenlerle melanom önemli bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır.[2]

Melanomda en önemli prognostik faktör tümör kalınlığı olarak karşımıza çıkmaktadır. Ölüm oranını azaltmak ve hastalara kür şansı ancak erken tanı ile mümkündür. Bu yüzden erken tanı, tedavide en kritik basamağı oluşturmaktadır. Kemoterapi ve immünoterapideki gelişmelere rağmen ileri evre melanomda tedavi başarısı halen sınırlıdır. Melanom bilincinin geliştirilmesi için düzenlenen kampanyalar ve düzenlenen eğitim programları ile güneşten korunma ve kontrol amaçlı periyodik muayenenin önemi anlaşılıp, uygulandıkça melanomun erken tanısı ve sonuçta kür şansı artacaktır. [3,4]

Son yıllarda inflamasyonun ve inflamatuvar durumu yansıtan biyobelirteçlerin birçok hastalıktaki ilişkisi araştırılmıştır. Enflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt; nötrofil sayısında artış yani nötrofili ve buna eşlik eden relatif lenfosit sayısında bir düşüş yani lenfopeni şeklindedir. Bundan dolayı bu iki alt grubun birbirine (nötrofil/lenfosit) oranının basit bir inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir. [5-7]

İnflamatuvar yanıtın belirteci APACHE 2 ( Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) gibi skorlarla

değerlendirildiğinde nötrofil/lenfosit oranı (NLR) hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve buna nötrofil-lenfosit stres faktörü adı verilmiştir. [7,8]

Artmış NLR'nin kardiyovasküler girişim geçiren hastalarda kötü prognozun bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda NLR'de yükselmeye birlikte, akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir. Nötrofili, akut myokard infarktüsü ile çabuşuran hastalarda, akut dekompanze kalp yetmezliği ile ilişkili olup buna ek olarak relatif lenfopeninin kalp yetmezliği ve mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir. [9-11] Yine gastroözefagial reflü, iskemik inme, akut apendisit, gibi hasta gruplarında da prognostik biyobelirteç olarak kullanılmasına yönelik literatürde araştırmalar mevcuttur.

Bir tümörde T lenfositlerin bulunması bu tümöral lezyona karşı gelişmiş immün yanıtın göstergesidir. Son yıllarda onkolojik araştırmaların en önemli konularından biri immün sistem ve bunun kanserli hücreler arasındaki ilişkisidir. Bu ilişkiyi inceleyen ve immün sistemi hedefleyen birçok yeni molekül tanımlanıp kullanıma girmiştir. İmmün sistem yanıtı her ne kadar tüm kanserli hastalarda önemli olsa da bu yanıtın, hem prognoza etkisinin olduğu hemde tedavide kullanıldığı birkaç onkolojik hastalık vardır. Bunların en başında renal hücreli karsinom (RCC) ve melanom gelmektedir. Metastatik renal hücreli karsinom hastalarında hedefe yönelik tedavi uygulamaları öncesi bakılan bazal NLR'nin prognostik açıdan anlamlı olduğu görülmüştür. [12]

Yeni veriler bir kolorektal tümörde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Preoperatif NLR'nin kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür. [13]

Yine metastatik mide kanseri nedeni ile takip edilen hastalarda NLR ve hematolojik parametrelerin tedavi öncesi prognoz ilişkisi incelenmiş ve NLR'nin prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. [14,15]

Metastatik meme kanseri olan hastalarda NLR'nin sağkalım ile olan ilişkisi araştırılmış ve prognostik faktör olarak kullanılabilmesi saptanmıştır. Aynı şekilde over, tiroid, mesane, testis gibi birçok malignite ile çeşitli araştırmalar yapılmıştır.[14,15]

Periferik kandan kolaylıkla bakılabilen, hesaplanması oldukça pratik ve noninvaziv bir belirteç olan NLR'nin melanom gibi özellikle immun tedavilerin etkili olduğu bir hastalıktaki önemi net olarak incelenmemiştir. Bu konuda literatürde sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu çalışma ile son yıllarda insidansı ve mortalite oranları hızlı artış gösteren ve bir halk sağlığı sorunu haline gelen melanom olgularında NLR'nin prognostik faktör olup olmadığı ve hastalığın seyri ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1. Melanom

Melanom, insidansı hızla artan ve mortalite oranı oldukça yüksek olan bir tür deri kanseridir.[16] Hastalığın prognozu, tanı sırasında hastalığın evresine ve dolayısıyla ilk tedavisine bağlıdır. Erken dönemde tanındığında yalnızca cerrahi uygulama yeterli olurken, ileri evrede yapılan tedaviler hastalık seyrine fazla etki etmemektedir. Tüm deri kanserleri arasında değerlendirildiğinde %3'lik bir dilime sahip olan melanom deri kanserlerinininine bağlı ölümlerin %65'ini oluşturmaktadır.[17] Melanom insidansı son yıllarda oldukça artış göstermektedir. Bu artışın, güneş ışığına maruz kalma ve bronz tenliliğin moda olması ile doğru orantılı olduğu bilinmektedir.[18] Kızıl veya sarışın, açık tenli olan, minimal düzeyde güneşe maruz kaldıkları halde ciddi güneş yanığı geliştiren kişiler, esmer tenli kişilere göre daha yüksek oranda melanom riski taşımaktadırlar. Melanomun %10'u kalıtsal nitelik taşımakta ve bu hastalığı taşıyan ailelerde hastalık dominat geçiş göstermektedir. Aile bireylerinde melanom öyküsü bulunan hastaların lezyonları, sporadik olgulara göre daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve bu kişiler çok sayıda primer tümör odağı geliştirmektedirler.[19] Melanom, embriyonel dönemdeki nöral tüpten derinin dermal-epidermal bölgesine göç eden melanositlerin malign dejenerasyonu sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır.[20] Melanom hücreleri radyal ve vertikal olmak üzere iki farklı biyolojik büyüme ile gelişmektedirler. İlk olarak gerçekleşen radyal fazda, malign hücreler bazal lamina boyunca yatay planda gelişim göstermekte ve metastaz geliştirme potansiyeli taşımamaktadır. Radyal büyüme, melanom tipine bağlı olarak, farklı zaman diliminde vertikal büyüme karakteri kazanmakta ve bu durumda dermis malign hücreler tarafından invaze edilmektedir. İşte bu dönem, metastazın başladığı dönemdir.[21]

#### 2.1.1 Epidemiyoloji

Dünya genelinde her yıl melanom olgularının sayısı %5 oranında artış göstermektedir. Yaşamları boyunca her 75 kişiden birine melanom tanısı konduğu tahmin edilmektedir. Melanom tüm yaş gruplarını etkiler; medyan tanı yaşı 50'dir. Melanom daha çok beyazların hastalığı olup Afrika kökenli Amerikalılarda, Asyalılarda

ve İspanyollarda insidansı oldukça düşüktür. Dünya genelinde beyazlardaki melanom insidansı enlemlerle ters korelasyon gösterir; ekvatora yakın yerlerde insidans yüksek iken, kutuplara yaklaştıkça insidans azalmaktadır.[22]

### **2.2.2 Risk Faktörleri**

Güneş ışınlarına özellikle de ultraviyole radyasyona (UV) maruziyet melanom gelişimine neden olan en önemli faktördür. Melanom ağırlıklı olarak epidermisin bazal tabakasındaki melanositlerden gelişir. Melanositler UV hasarına karşı koruyucu etki sağlayan melanin pigmentini (tirozin kinaz kullanarak) sentezlerler. Açık renk tenli, sarı ya da kırmızı saçlı, mavi gözlü ve çilli kişiler güneşe maruz kaldıklarında bu kişilerde melanom gelişme riski daha fazladır. Güneşe maruziyetin şekli de önemlidir; aralıklı olarak yoğun maruziyet, nispeten uzun süreli maruziyete göre melanom gelişimi açısından daha yüksek risk taşır. Örneğin özellikle çocukluk çağında su toplamış güneş yanığı artmış melanom riskiyle ilişkilidir. Tipik ya da benign nevüs (melanositik nevüs) sayısı fazla olan kişilerde melanom riski artmıştır. Melanomların %18-85'i melanositik nevüsten gelişir. Atipik benler ya da displastik nevüsler melanom için prekürsör lezyonlardır ve artmış melanom riski vardır. Örneğin bir kişideki displastik nevüsün tüm yaşamı boyunca melanoma dönüşme riski %6 iken, eğer bu kişide ailede melanom öyküsü varsa bu risk %80'e çıkmaktadır. Toplumdaki kişilerin %5'inde en az bir tane displastik nevüs vardır. Melanom için diğer risk faktörleri ailede melanom öyküsü, kişinin daha önceki melanom ve diğer cilt kanserleriyle ilgili öyküsü olmasıdır.[22]

### **2.2.3.Moleküler Patogenezi**

Epidemiyolojik çalışmalar melanom gelişiminde genetik yatkınlık ve güneş maruziyetinin rolünü ortaya koymuştur. Hücre siklus kontrolü ve transkripsiyonel kontrol mekanizmalarının kaybının hastalık patogenezi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Melanom gelişiminde tutulan majör gen 9p21 (CDKN2A = INK4a/ ARF)' dir. Bu gen, hücre siklusu ilerleyişinin negatif düzenleyicileri olan p16 ve p14ARF ( "alternative reading frame" ) isimli 2 farklı ürünü kodlar. CDKN2A mutasyonu ile p16 fonksiyonu kaybedilir ve mutajenik DNA, bölünme öncesi onarımdan kaçır. p14ARF ise melanosit gelişimini p53 yolundaki etkileri ile regüle eder. p14ARF fonksiyonunun kaybı sonucu artmış p53 destrüksiyonu ile hücrenin yaşamı durdurulamaz. Ailesel melanom

vakalarında p16 anormalliği % 30-50, sporadik melanomlarda % 25-40 olarak bildirilmiştir. Daha az sıklıkla görülen genetik değişiklikler CDK4 genini, Ras protoonkogenini, p53 tümör supresör genini tutabilir. Son zamanlarda üzerinde durulan apoptoz efektörü Apaf-1' in inaktivasyonu da p53 üzerinden etki ederek apoptozu inhibe eder ve melanom gelişimine katkıda bulunur. [23]

#### **2.1.4. Genetik**

Melanom hastalarının %10'unda ailede melanom öyküsü vardır. Bazı olgular ailesel atipik ben ya da melanom sendromu olarak bilinen displastik nevüs sendromu ile ilgilidirler. Bu sendrom, bir ya da daha fazla sayıda birinci veya ikinci derece akrabada, bazıları displastik özellik gösteren çok sayıda ben (sıklıkla>50) varlığıyla karakterizedir. Bu sendromun bulunduğu kişilerde melanom riski oldukça yüksek olup, %55-100 oranında risk artışı vardır. Ailesel olgularda mevcut prekürsör lezyonlar uzun yıllar araştırılmıştır. Birçok ailesel olguda atipik görünümlü lezyonlar tespit edilmiş ve üzerinde çalışılmıştır. [24]Displastik nevüs sendromu otozomal dominant geçişli, melanom gelişmesinde yüksek riske sahip bir hastalıktır. [25]Bu sendrom ilk olarak tanımlayan araştırmacıların baş harfleriyle adlandırılmıştır; B-K Nevüs Sendromu. Atipik nevüsler genellikle gövdede bulunur ve güneş maruziyetiyle pek ilişkisi yoktur. Bu sendroma sahip kişilerde melanom gelişme riski 70 yaşında %100'e ulaşmaktadır.[26] Herhangi bir prekürsör lezyondan çok daha kompleks bir risk göstermektedir. Atipik nevüslerin tamamen çıkartılması, melanom gelişim riskini ortadan kaldırmamaktadır. Bu sendromun varlığı kişide melanosit gelişim basamaklarında mevcut bir bozukluğu işaret etmektedir. CDK4 (12q14), CDKN2A (9p21), CDKN2B genlerinde meydana gelen tekil mutasyonların melanom insidansındaki artışla ilişkili olduğu tespit edilmiştir.[27]CDKN2A gen mutasyonu ile atipik nevus sendromlu aile bireyleri arasında ilişki bulunmuştur. Bu gen mutasyonları klinik olarak karşımıza, anormal sayıda ve alışılmamış vücut bölgelerinde nevüsler olarak çıkmaktadır; kalçalarda, ayaklarda 100'den fazla veya 2'den fazla atipik nevüs görülebilir.[24,27]

Primer ya da metastatik melanomda somatik mutasyonlar primer olarak mitojen aktive edici protein kinaz yolaklarını içermektedir. Melanomların %30-60'da B-RAF ve %10-15de N-RAS mutasyonu vardır. Primer melanomlarda buldukları anatomik

lokalizasyon ve güneşe maruziyetin derecesine bağlı olarak genetik değişiklikler farklı paternler gösterir. Bu genetik mutasyonlar melanom tedavisinde yeni ilaçlar için potansiyel hedefleri oluşturmuşlardır.[22]

### **2.1.5. Korunma Ve Tarama**

Son 40 sene içerisinde melanom insidansındaki artış, etkili tarama programlarına ilgiyi arttırmıştır.[28] Primer melanom olgularının %93'nün gözle görülebilir olması nedeniyle invaziv olmayan cilt muayenesiyle tarama programları kolaylıkla yapılmaktadır. Mukozal yüzeylede, gözle görülen ve primer yeri bilinmeyen olgular da geri kalan yüzdeyi oluşturmaktadır. [29] Birçok primer cilt lezyonunun aylar-yıllar süren radyal büyüme fazı vardır ki bu süre hekimlerin, ailenin ya da hastanın kendisinin lezyonu erken farketmesine ve vertikal büyüme fazına geçmeden etkili cerrahi tedavinin yapılmasına olanak sağlamaktadır. [30] 0.76 mm den daha az derinliğe sahip melanomların 10 yıllık sağkalım oranlarının %95'ten fazla olması nedeniyle, taramadaki amaç lezyon derinliğinin vertikal büyüme fazına geçmeden yakalanması ve uzun süreli sağkalım başarısına ulaşılmasıdır.[31]

Melanom gelişiminde bir risk faktörü olarak bilinen ultraviyole ışınlarına karşı toplumu bilinçlendirme ve koruma amaçlı çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Saat 10 ila 16 arasında güneşe çıkmaması, güneş koruyucularının, koruyucu kıyafetlerin ve şemsiye gibi gölge yapıcı bariyerlerin bilinçli bir şekilde kullanılması gerekmektedir. Özellikle 10-19 yaşları arasında bülü yanıkların melanom riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle özellikle çocukların güneşten korunması son derece önemlidir. Güneş koruyucu kremlerin en az 15SPF (güneş koruyucu faktör) olması gerekmektedir. Bu tip ürünlerin melanom dışı cilt kanserlerini önlediği kanıtlanmıştır, ancak melanomya karşı koruyuculukları hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.[32] Güneş kremleri içerisinde bulunabilen "Psoralen maddesi" ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Psoralen, yetersiz UVB koruma faktörü içeren, kolay bronzlaşmayı sağlayan bir maddedir. Psoralenli güneş kremi kullanan kişilerde diğer güneş koruyucuları kullananlara oranla melanom gelişme riski 4,5 kat artmaktadır.[33] Ayrıca birçok ürünün içerisinde yüksek UVB koruyucusu bulunmakla birlikte, bronzlaşmayı arttırmak amacıyla düşük UVA koruyucusu bulunmaktadır. Oysaki yapılan çalışmalarda UVA ışınlarının UVB ışınlarına göre daha derin tabakalara ulaşarak DNA hasarı oluşturduğu bildirilmiştir.



Son yıllarda sıkça bahsedilen ozon tabakasında meydana gelen hasarın, melanom gelişimi ile direk ilişkisi mevcuttur. Ozon tabakasında meydana gelen her %1'lik incelmeye, melanom insidansını %1 arttırmaktadır. Bir başka popüler konu da solaryumdur. Birçok çalışma, solaryum salonlarının fazla kullanılmasının melanom riskini arttırdığını göstermiştir.[34] Ayrıca bu salonlara uzun süreli gidilmesi, ciltte yaşlanmayı, katarakt gelişimini ve melanom dışındaki diğer cilt kanserlerinin oluşumunu arttırdığı bilinmektedir.

Yüksek risk altındaki kişiler kendi kendilerini muayene etmeleri konusunda bilgilendirilmelidirler. Basit kontroller yapan kişiler, doktorların çok daha erken bir evrede teşhis koymalarını sağlayabilirler.[22]

Melanom hikayesi olan ve atipik nevüsleri olan hastalarda bu nevüslerin eksize edilmesi melanom gelişimi önleyici bir girişimdir. Ancak bilindiği gibi ailesinde displastik nevüs sendromu olan kişilerde bile melanom de-novo oluşmaktadır. Bu nedenle tüm atipik nevüsler eksize edilse bile melanom riski ortadan kalkmamaktadır. Büyük konjenital nevüsler ise mümkünse çıkartılmalıdır. Eğer eksize edilemeyecek kadar büyükse sık çekilen fotoğraflarla ve şüpheli görülen bölgeden biyopsi alınması koşuluyla bu kişiler yakın takibe alınmalıdır. Dermabrazyon ya da buna benzer yüzeysel eksizyon, tıraşlama yöntemlerinin melanom oluşum riskini azaltmada etkisi yoktur.[22]

Korunma ve tarama programları, son yıllarda insidansı artan bu kanser türü için çok etkili ve anlamlıdır. Erken teşhisin prognoz üzerinde çok büyük etkisinin olması, tarama programlarının sadece gözlem ve fizik muayeneye dayanması, yüksek maliyetler gerektirmemesi nedeniyle desteklenmesi ve yaygınlaştırılması gerekmektedir.[34]

## **2.2. Nevüsler**

Yaygın olarak görülen tipik nevüsler küçük, düzgün sınırlı, pigmente lezyonlardır. Nevüslerin sayısı melanom gelişiminde önemlidir. 5'ten fazla 5 mm'den geniş nevüs ya da 50'den fazla 2mm'den geniş nevüse sahip olmak melanom gelişim riskini 3 kat arttırmaktadır.[25]

### 2.2.1. Atipik Nevüsler

Atipik melanositik nevüsler histopatolojik olarak displazi göstermektedirler. İlk olarak Reimer ve arkadaşları tarafından tarif edilen [35] bu lezyonlar histopatolojik inceleme yapılmaksızın fizik muayene ile değerlendirildiklerinde atipik nevüs olarak adlandırılırlar.[36] Histolojik olarak tarif edildiğinde ise özel sitolojik yapısı nedeniyle displastik nevüs adını alırlar. [37] Atipik nevüs klinik olarak 5mm'den geniş düz makül olarak tarif edilir. Tipik nevüsten ayırt edilmesi için pigmentasyon değişikliği, düzensizlik, asimetri, ve sınırlarda belirsizlik özelliklerinden en az ikisine sahip olmalıdır. [38] Atipik lezyonlar aile hikayesi olmayan kişilerde genellikle güneşe maruz kalan bölgelerde görülür. Melanom olgularının büyük bir çoğunluğu sporadiktir. Atipik nevüse sahip sporadik melanom olguları ailesel melanom olgularından klinik olarak ayırt edilemez. Atipik nevüsler beyaz toplumlarda %2-%7 oranında görülür, melanom hastalarında ise %25-%40 oranında saptanır. [25,38] Atipik nevüsler melanom gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Atipik nevüs varlığı, melanositlerin büyüme fazında instabilite göstergesidir. Bu nevüslerin varlığında ortaya çıkan risk oranının hesaplanması çeşitli çalışmalarda değişkenlikler göstermektedir. Atipik nevüse sahip kişilerde melanom gelişme olasılığı, Kraemer ve arkadaşları tarafından ailede ya da kişinin kendisinde melanom hikayesinin varlığına göre hesaplanmıştır. Melanom gelişme riski kişide ve ailede atipik nevüs ve/veya daha önceden geçirilmiş melanom varlığıyla ilişkilidir. Eğer ailede bir kişide atipik nevüs mevcut ise kişide normal popülasyona göre melanom gelişme riski 27 kez artmaktadır.[37-39]

### 2.2.2. Konjenital Nevüsler

Çocukluk çağında melanom nadir görülür, ancak bebeklerde bile bildirilmiş olgular vardır. Bu olgular özellikle dev konjenital nevüslerle ilişkilidir. Büyük konjenital melanositik nevüse sahip kişilerde melanom gelişme riski yüksektir. Bu lezyonlar kabarık, düzensiz kenarlı ve düzensiz pigmentasyona sahip lezyonlardır. Büyük konjenital nevüsler 1/1000- 1/20.000 yenidoğanda görülür. Büyük vücut yüzeylerini kaplayan (örneğin tüm sırtı) dev konjenital nevüsler ise yenidoğanlarda 1/500.000 oranında gözlenir. Büyük konjenital nevüslerden kaynaklanan melanom olgularının % 50'si ilk dekada gelişir. Bu nedenle tarama ve cerrahi müdahale işlemlerinin erken programlanması gerekmektedir. Bu lezyonlarda erken melanom teşhisi oldukça zordur;

genellikle lezyonun derin planlarında gelişmeye başlar, yüzeyde değişiklik meydana gelmesi genellikle geç dönemde ortaya çıkar. [26,40]

### 2.2.3. Spitz Nevüsler

Spitz nevüsler çocukluk çağında gözükten klinik olarak melanom ile karıştırılan benign lezyonlardır. Genellikle 1 cm'den küçük lezyonlardır. Böyle bir lezyon görüldüğünde patolojik inceleme yapılarak melanomdan ayırte edilmesi gerekmektedir. 10 yaşından daha geç teşhis edilmesi, 1 cm'den büyük olması, ülserasyon göstermesi ve mitotik aktivitenin 6/mm<sup>2</sup>'dan fazla olması maligniteyi düşündürmelidir. [26,40]

## 2.3. Klinik Belirtiler

Melanomun erken tanısı ve saptanması sağkalımı iyileştirmenin anahtarıdır. Melanomun erken belirtileri; pigmente lezyonun görüntüsünde, renginde veya önceden var olan benign yüzeyinde değişiklik meydana gelmesidir. Çoğu hasta melanomun olduğu bölgede daha önceden ben bulunduğunu bildirmektedir. Melanom sıklıkta lokal rahatsızlıklara neden olmasa da pigmente lezyonda yanma, kaşıntı ve ağrı şüphe uyandırmalıdır. İlerlemiş melanomlarda kanama ve ülserasyon görülür. Melanomların çoğu kahverengi tonlardadır, ancak siyah, mavi ya da pembe renkte de olabilirler. [41]

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

A: Asimetri

B: "Borders" düzensiz kenarlar

C: "Color" renk değişikliği

D: "Diameter" çapın 5 mm'den geniş olması

E: "Enlargement" lezyondaki çap artışı

Kanama ve ülserasyon lokalize melanomlarda %10 oranında, gecikmiş olgularda ise %54 oranında gözlenir. Kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir [41].

## 2.4. Tanı

Melanom olduğundan şüphe edilen lezyon varlığında, lezyondan 1-2 mm genişlikte normal cilt dokusu ve bazen subkutan dokuyu da kapsayacak şekilde tam eksizyonel biyopsi yapılmalıdır. Lezyon tam eksizyonel biyopsi için çok büyükse, insizyonel biyopsi yapmak gerekebilir. Melanom şüphesi olan lezyonlarda yüzeysel kazıma şeklinde biyopsiler, kürete etmek, kriyocerrahi, lazer ve elektrodiseksiyon yapılması kontraendikedir. Mavi nevüs, pigmente bazal hücreli karsinom, seboreik keratoz ve hemanjiomlar melanomla karışabilen lezyonlardır.

İnvazyon derinliği, tutulan lenf nodu sayısı, ülserasyon varlığı, yüksek mitotik oran, mikroskobik satellit lezyon kötü prognostik faktörlerdir. Ekstremiteden gelişen melanomlarda prognoz daha iyidir. Kadınlarda prognoz erkeklere göre daha iyidir.[22,41]

## 2.5. Morfotipler

Melanom morfotipleri, lezyonun prognozu hakkında bilgi verse de, breslow kalınlığı, ülserasyon varlığı melanomun biyolojik davranışını belirleyen en önemli verilerdir. Lezyonun morfolojisi bu verilerden bağımsız bir prognostik faktör değildir. Eskiden melanom morfotipinin prognostik faktör olduğu düşünülürken, günümüz evreleme sisteminde yer almamaktadır. Morfotip klinikte hastalığın seyri ile ilgili hekime fikir vermek açısından önem taşımaktadır. Nodüler tip daha agresif vertikal büyüme göstermekte ve yüzeysel yayılan tipe göre daha kötü prognoz göstermektedir. Aynı şekilde akral lentiginöz tip, lentigo maligna melanoma göre daha kötü prognozludur. [41]

### 2.5.1. Yüzeysel Yayılan Tip

Asimetrik yassı ya da hafifçe kabarıklık, siyah kahverengi gölgeli renk değişiklikleri içeren makül olarak karşımıza çıkar. Depigmente alanlar içerebilir. En sık görülen melanom tipidir. (%60-70) [41] Bu lezyonlar hızlı büyüme fazından yıllar öncesinde varolabilirler. [25] Radyal büyüme fazında, çap genişlemesiyle birlikte, lezyonun üzerinde düzensizlikler meydana gelebilir. Vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya

çıkabilir. Kadınlarda daha çok alt ekstremitelerde, erkeklerde ise sıklıkla gövdede görülürler.

#### 2.5.2.Nodüler Tip

Genellikle uniform, lacivert-siyah ya da mavimsi kırmızı renklere nodüler görünümlü lezyonlardır. %5 oranında amelanotik olabilirler. [25] İkinci en sık görülen melanom tipidir. (%15-30) Genellikle hızlı ortaya çıkar. [41] Nodüler melanomların breslow kalınlıkları fazladır. Hızlı vertikal büyüme gösterirler. Kadınlardan daha çok erkeklerde görülürler. Özellikle gövdede, baş ve boyun bölgesinde görülürler.

#### 2.5.3.Lentigo Malign Melanom

Tipik olarak yüzde, büyük, ten renginde, yassı lezyonlardır. Kahverengi renk değişiklikleri görülebilir. Nadiren amelanotik olabilirler. Lentigo maligna lezyonlarının yaklaşık yarısı atipik melanositik proliferasyon ile karakterize, seneler içinde melanoma dönüşme potansiyeline sahip prekürsör lezyonlardır. Melanom hastalarının %5'inde bu tip lezyonlar görülmektedir. [41]

#### 2.5.4.Akral Lentiginöz Melanom

Nadir görülürler. Genellikle avuç içi ve ayak tabanında ve tırnak altında (subungal bölge) görülür. Bu bölgelerde görülen tüm lezyonlar akral lentiginöz melanom değildir. El ve ayaklarda görülen bu melanomlar, tüm melanomlar içinde %5 gibi bir oranda görülmektedir. Genellikle koyu tenli kişilerde ve zencilerde görülür. [42] Afro-amerikanlarda görülen melanomların %70'i, asyalılarda ise %46'sı bu tip melanomlardır. Genellikle kahverengi-siyah renklere maküler lezyonlardır. Lezyon kenarları düzensizdir. Akral melanomlar total vücut nevüs sayısı ile direkt ilişkilidir. Sıklıkla topukta bulunur. El ve ayaklarda meydana gelen kesici alet yaralanmaları, zirai kimyasal maddeler ile temas, bu lezyonların oluşum riskini arttırmaktadır. [41] Bu lezyonlar geç ortaya çıkar ve prognozları kötüdür.

#### 2.5.5.Desmoplastik Melanom

Klinik ve mikroskopik olarak zor teşhis edilen, lokal olarak agresif seyreden, nadir görülen tiptir. Tüm melanomların %1,7'sini oluşturur. Bu tümörlerin çoğu yaşlı kişilerin

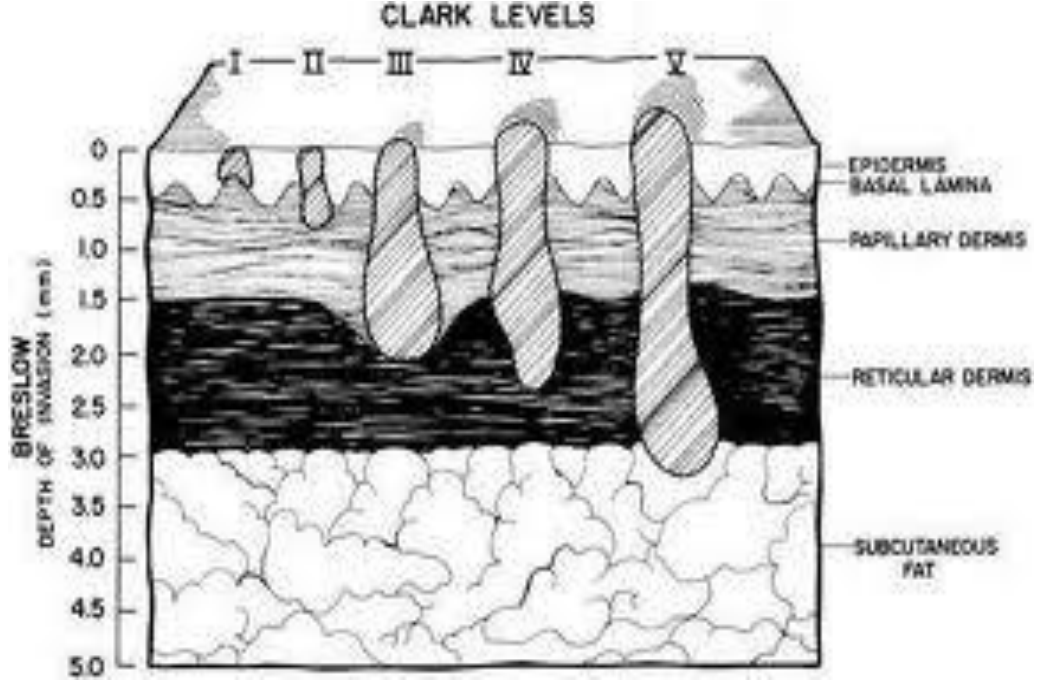
baş ve boyun bölgesinde görülür. Yaklaşık yarısı amelanotiktir. S-100 ile kuvvetli olarak boyanırlar.[41]

## **2.6.Breslow Derinliği**

Tek başına en önemli prognostik faktör lezyonun invazyon derinliğidir (breslow kalınlığı). Epidermisin üstünden alttaki dermis tabakasına doğru milimetrik olarak ölçülen kalınlıktır.

Hastalığın tekrarlaması ve melanomya bağlı ölüm riski, primer melanomda her 1 mmlik breslow derinliğinin artmasıyla ciddi olarak artmaktadır. 1 ile 6 mm arasında derinliğe sahip primer tümörlerde nüks olasılığı lineer olarak artmaktadır. 6mm'den daha fazla Breslow derinliğine sahip tümörlerde, her 1mmlik invazyonla meydana gelen nüks ve ölüm oranları, daha az derinliğe sahip tümörlere göre artmaktadır. Hastalığın prognozu ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda T1/EvreIa (0,76mm'den küçük), T2/Evre Ib (0,77-1,50 arası), T3/Evre Iıa (1,51-4mm arası) ve T4/Evre Iıb (4mm'den büyük) şeklinde evreler belirlenmiştir. Bu kategorilerdeki hastalarda risk, çok kesin sınırlarla olmamakla birlikte Breslow derinliğiyle doğru orantılı olarak artmaktadır. 2000 yılında AJCC tarafında önerilen yeni evreleme sisteminde daha önce 0.76, 1.50, 4 mm olarak belirlenen sınırlar 1,2 ve 4mm olarak değiştirilmiştir. [43-45] 2014 yılındaki güncellemede de sınırlar yine 1,2 ve 4 mm olarak kullanılmaya devam etmektedir.[56]

**Resim1:** Clark level



## 2.7.Ülserasyon

Lokalize primer melanomlarda ülserasyon %21-%60 oranlarında bulunmaktadır. Ülserasyon varlığı 5-10 yıllık hastaliksız sağkalımı 1/3'den fazla azaltmaktadır. Her derinlikteki lezyonlarda ülserasyon meydana gelmekle birlikte, derin tümörlerde daha sık gözükmemektedir. Ülsere olmayan melanomların ortalama derinliği 0,8 mm iken, ülserasyonlu melanomların ortalama derinliği 2,6 mm'dir. Ülserasyon diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak lokal nüks ve rejyonel hastalık riskini artırmakta, sağkalımı azaltmaktadır. [45] Ülserasyon saptanan olgularda rejyonel lenf nodu metastazı, ülsere olmayan olgularla karşılaştırıldığında %10 oranında artmaktadır. AJCC tarafından belirlenen 2000 evrelemesinde EvreI ve EvreII melanomda ülserasyon, Breslow kalınlığından sonra en önemli bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmiş, a harfi nonülsera tümörler için, b harfi ise ülsere tümörler için belirteç haline getirilmiştir. [45,46]

## **2.8.Lenfoid ve Dendritik Hücre Konak Cevabı**

Yapılan çalışmalarda, primer melanom bölgesinin lenfositler tarafından infiltrasyonunun hastalığın daha iyi bir seyir göstermesiyle ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Boston Collaborates of Melanom Study yoğun lenfosit infiltrasyonuna uğramış melanom olgularının daha iyi prognoza sahip olduklarını göstermiştir. Metastatik hastalıklarda lenfoid cevabın, primer hastalığa göre daha az sıklıkta gözlenmesi terapötik anlamda immünolojinin dikkatini bu konuya çekmiştir. Ayrıca diğer immün mediyatörlerin infiltrasyonu ile iyi prognoz arasında ilişki tespit edilmiştir. Güçlü antijen sunucu hücreler olan dendritik hücrelerde (DC) melanom spesimenlerinde saptanmıştır. DC infiltrasyonu tümör kalınlığı ile ters orantılıdır. DC, anjiyogenezin düzenlenmesi, tümör apoptozisi gibi önemli biyolojik olaylarda mediyatör olarak rol oynamaktadır.

Fibrozis ve santral depigmentasyon ile karakterize lezyon regresyonu literatürde bildirilmiştir. Böyle lezyonlarda eksizyon sonrasında beklenenden daha az Breslow derinliğiyle karşılaşmak, hastalığın daha düşük evrelenmesine yol açarak, gerçek prognozun beklenenden daha kötü olmasını sağlayabilir. Primeri bilinmeyen melanomların da, regrese olmuş lezyonlardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.[45,46]

## **2.9.Evreleme**

Melanomun evreleme sistemi ve prognozu TNM sistemine dayanmaktadır. T tümörü, N lenf nodunu, M ise metastazı göstermektedir. Evre I veII klinik olarak lokalize melanomu, evre III bölgesel tutulum (lenf nodları ya da direkt metastaz) olan melanomu, evre IV bölgesel lenf nodları dışına yayılmış metastatik hastalığı(akciğer, karaciğer, beyin...v.s) göstermektedir.[22]

1992 yılında AJCC tarafından düzenlenen evreleme sistemi prognostik değerlendirmeyi, tümörün penetre olduğu cilt katmanları esasına göre düzenlenmiş olan clark sisteminden vazgeçip, tümörün milimetrik penetrasyon esasına dayanan breslow



sistemine göre düzenlemiştir. Breslow derinliğinin, clark seviyesine göre özellikle küçük tümörlerde çok daha doğru prognostik değer verdiği ortaya çıkarılmış ve breslow derinliği prognozu belirleyen en önemli faktör olarak benimsenmiştir.[46] Böylelikle bu yeni evreleme sisteminde Evre I ve evre II melanomun prognostik değerlendirmesinde breslow derinliği ve ülserasyon esas alınmıştır. [47] Breslow derinliği 1mm'den az olduğunda primer lezyonun clark seviyesi analizlerde ancak sekonder bir özellik olarak yer almaktadır. T1 lezyonu olan ve clark evre IV ya da daha fazla olan hastalarda nodal yayılım ihtimali %10 iken, T1 lezyonlu ve clark evresi IV'den az olan hastalarda nodal yayılım ihtimali sadece %2'dir. İnce tümörlerde clark evrelemesinin önemi nedeniyle 1 mm'den az breslow kalınlığı olan tümörlerde clark evre IV ve V T1b olarak belirlenmiştir. [55,56]

580 hasta ile yapılan bir çalışmada sentinel lenf nodu pozitifliğinin, breslow derinliğinden sonra en kuvvetli prognostik değer olduğu ortaya çıkmıştır. Evre I ve II hastalarda sentinel lenf nodu durumunun bilinmesi, lezyonun lokalizasyonu, yaş ve cinsiyetten daha önemli bir prognostik faktör olmuştur. [48, 49]

LDH metastatik hastalık belirteçidir, özellikle de karaciğer metastazlarının belirteçidir. Yüksek LDH değerinin önemi birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmalarda elde edilen ortak sonuç LDH'nin önemli bir prognostik faktör olmasıdır. Üzerinde çalışılmış diğer belirteçler MIA (melanom inhibitör aktivitesi) ve polipeptit S-100β'dir. AJCC 2000 düzenleminde LDH yüksekliği kötü prognostik belirteç olarak evrelemeye katılmıştır. [50]

**Tablo 1.**

<b>MELANOM TNM KLASİFİKASYON</b>		
<b>T Klasifikasyon</b>	<b>Kalınlık</b>	<b>Ülserasyon Statüsü</b>
T1	≤ 1 mm	a: Ülserasyon yok ve mitoz yok b: Ülserasyon var ya da mitoz ≥ 1/mm <sup>2</sup>
T2	1.01-2 mm	a: Ülserasyon yok
T3	2.01-4 mm	a: Ülserasyon yok b: Ülserasyon var
T4	> 4 mm	a: Ülserasyon yok b: Ülserasyon var
<b>N Klasifikasyon</b>	<b>Metastatik Lenf Nodu Sayısı</b>	<b>Nodal Metastatik Kitle</b>
N1	Tek nod	a: Mikrometastazlar * b: Makrometastazlar †
N2	2-3 nod	a: Mikrometastazlar * b: Makrometastazlar †
N3	4 yada daha fazla metastatik nod ya da metastatik nodla birlikte direkt metastazlar satelitler	c: Metastatik nod olmaksızın direkt metastaz / satelitler
<b>M Klasifikasyon</b>	<b>Site</b>	<b>Serum Laktat Dehidrogenaz</b>
M1a	Uzak cilt, subkutan ya da nodal Metastazlar	Normal
M1b	Akciğer metastazları	Normal
M1c	Diğer tüm viseral metastazlar	Normal
	<b>Herhangi bir uzak metastazlar</b>	<b>Yükselmiş</b>
* Mikrometastazların tanısı sentinel ya da elektif lenfadenektomi sonrası konur		
† Makrometastazlar klinik olarak saptanan metastazlar olup terapötik lenfadenektomi veya nodal metastazın ekstrakapsüler yayılımı ile doğrulanır.		

**Tablo 2.**

**EVRELEME**  
(NCCN Guidelines Version 1.2014)

<b>Klinik Evreleme</b>			
<b>Evre 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Evre IA</b>	T1a	N0	M0
<b>Evre IB</b>	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
<b>Evre IIA</b>	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
<b>Evre IIB</b>	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
<b>Evre IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>Evre III</b>	T	≥N1	M0
<b>Evre IV</b>	T	N	M1

<b>Patolojik Evreleme</b>			
<b>Evre 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Evre IA</b>	T1a	N0	M0
<b>Evre IB</b>	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
<b>Evre IIA</b>	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
<b>Evre IIB</b>	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
<b>Evre IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>Evre IIIA</b>	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
<b>Evre IIIB</b>	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a	N2c	M0
<b>Evre IIIC</b>	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	T1-4b	N2c	M0
	T	N3	M0
<b>Evre IV</b>	T	N	M1

## 2.10.Hasta Değerlendirmesi

Melanomlu hastanın ilk değerlendirmesi kişisel öykü, aile öyküsü, tüm cildin muayenesi ve bölgesel lenf nodlarının palpasyonunu içermelidir. Tanımlanmış risk faktörlerinin varlığı, metastaz semptom ve bulgularının varlığı, displastik nevüs ve ilave melanomların varlığına odaklanmalıdır.[41]

T1 lezyonu olan asemptomatik hastalara BT,MR ya da sintigrafi yapılmasının gereği ya da yararı yoktur. Evre IB ve daha geç evrelerde rutin akciğer grafisi yapılmalıdır. Evre III, IV ya da şikayetleri olan hastalara karaciğer fonksiyon testleri (özellikle LDH) ve radyolojik testlerin yapılması gerekmektedir.[22]

Primer lezyonu 1 mm'den derin olan tüm hastalardan akciğer grafisi rutin olarak istenmelidir. Evre II veya III melanomda beynin manyetik rezonans ile görüntülenmesi, akciğer, batin ve pelvis bilgisayarlı tomografilerinin çekilmesi gerekmektedir. Son yıllarda görüntüleme tekniklerinde meydana gelen gelişmeler, primer ve metastatik odakların belirlenmesini kolaylaştırmıştır. En önemli gelişmeler hiç kuşkusuz Pozitron Emisyon Tomografi (PET), melanoma affinitesi olan radyonukleid maddeler ve lenfosintigrafidir. Lenfosintigrafi sentinel nodun belirlenmesinde ve biyopsi yapılmasında çok büyük kolaylık sağlamıştır. [9,49] PET'in geliştirilmesiyle, melanom evrelendirilmesinde güvenilir sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Rinnie ve arkadaşları yaptıkları prospektif bir çalışmada, 100 hastada konvansiyonel görüntüleme yöntemlerini (BT, MR), tüm vücut PET ile karşılaştırdılar. Teşhis sırasında yapılan evrelemede PET % 100 spesifik iken, konvansiyonel yöntemler % 84 spesifik idi. Takip hastalarında ise PET sensitivitesi %92, spesifitesi %94, konvansiyonel yöntemlerin ise sensitivite ve spesifitesi % 58 ve % 45 idi. PET servikal lenf nodu ve abdominal metastazların tespit edilmesinde daha duyarlı iken, BT ise küçük akciğer odaklarının yakalanmasında daha duyarlı bulundu. Bu çalışmada manyetik rezonans yönteminin daha üstün olduğu beyin görüntülenmesi dışında tüm vücut PET görüntülemesinin malign melanomda diğer görüntüleme yöntemlerinin yerini alması gerektiği konusunda önerilerde bulunulmuştur.[22,41]

## 2.11.Tedavi

### 2.11.1.Primer Melanom

Melanom tanısı ilk konulduğunda standart tedavi cerrahi eksizyondur. Cerrahinin genişliği primer lezyonun kalınlığına bağlıdır. En geniş eksizyon primer onarımla kapatılabilmelidir. İn-situ melanomda 0.5 cm'lik normal cildin de dahil edildiği eksizyon yeterlidir. Kalınlığı <1 mm olan melanomlarda 1cm'lik sağlam cerrahi sınır önerilmektedir. Kalınlığı 1-4 mm olan lezyonlarda 2cm'lik cerrahi sınır önerilmektedir. Kalınlığı >4mm olan melanomlardaysa 2cm'lik sağlam cerrahi sınırla birlikte alttaki subkutan dokunun fasyaya kadar çıkarılması önerilmektedir. Yüksek riskli olgularda 3cm'lik sağlam cerrahi sınır bırakılması 1cm'lik cerrahi sınırla karşılaştırıldığında lokal rekürrens riskinde önemli oranda azalma sağlamaktadır. Kozmetik açıdan hassas bölgeler(yüz v.b) ya da anatomik olarak zor bölgelerde (kulak, el) istenen sınırlar elde edilemeyebilir, fakat en azından mümkünse 1 cm'lik sınır sağlanmalıdır.[22,41]

### 2.11.2.Bölgesel Lenf Nodlarına Yaklaşım

Klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan hastaların %15-20'sinde lenf nodlarında mikroskobik metastazlar vardır. Mikroskobik lenf nodu metastazı riski tümörün kalınlığı ile artmaktadır. Randomize çalışmalarda, klinik olarak lenf nodu negatif hastalarda, profilaktik yada elektif lenf nodu diseksiyonu yapılmasının sağkalıma katkısı olduğu gösterilmemiştir.

Sentinel lenf nodu haritalaması ya da biyopsisi bölgesel lenf nodlarında gizli metastaz varlığını doğru bir şekilde değerlendiren bir tekniktir. Bu teknikte, primer melanom bölgesine mavi boya ve/veya radyonüklid işaretli kolloid enjeksiyonu uygulanmaktadır. Beş dakika sonra lenf nodu bölgesine insizyon yapılarak mavi lenfatik kanalların ulaştığı ilk sentinel nod tanımlanarak cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Eğer radyonüklid işaretli kolloid kullanılırsa sentinel nodun saptanması için intraoperatif gama dedektörlerin kullanılması gerekir. Her iki yöntem birlikte kullanıldığında hastaların %98'inde sentinel nod saptanabilmektedir ve sentinel lenf nodu biyopsisi melanomun lenf nodu metastazı yapıp yapmadığını kesin olarak göstermektedir. Sentinel lenf nodu tekniği materyalin az olması nedeniyle daha dikkatli histopatolojik inceleme yapmayı da geliştirir.

Sentinel lenf nodu biyopsisi orta dereceli kalınlığı (1,2-3,5mm) olan melanomlarda metastazların erken saptanmasını ve erken lenfadenektomi yapılmasını ve bu sayede sağkalımda iyileşme elde edilmesini sağlar. Lezyon kalınlığı <1mm'den az olan melanomlarda bu tekniğin kullanılması tartışmalıdır. Sentinel lenf nodu negatif haritalaması ve biyopsisi genellikle primer tümörün geniş eksizyonu ile aynı zamanda yapılır. Eğer sentinel lenf nodu negatif ise daha ileri lenfadenektomi yapılması gereksizdir. Eğer sentinel lenf nodunda melanom metastazı saptanırsa tam bir lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilmektedir.[22,41]

### 2.11.3.Klinik Olarak Büyümüş Bölgesel Lenf Nodları

Klinik olarak büyümüş bölgesel lenf nodu olan ancak uzak metastazı olmayan hastalarda tam bir lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Hedef uzun süreli hastaliksız sağkalımı sağlamaktır. Cerrahiyle hastaların %20-25'inde kür sağlanabilmektedir. [22,41]

### 2.11.4.Adjuvan Tedavi

Cerrahi sonrası rekürrens riski yüksek olan hastalarda (melanom kalınlığı >4mm ya da lenf nodu pozitif) adjuvan tedavi yapılması düşünülebilir. Bu hastalarda melanoma bağlı ölüm riski en az %50-75'dir. Yüksek doz interferon-alfa2 hastaliksız sağkalımı uzatabilmekte ve tüm sağkalımda belirgin iyileşme sağlayabilmektedir. Tedavi 1 yıl sürdürülmelidir. Toksisitesi oldukça fazladır. Çeşitli aşı çalışmaları devam etmektedir fakat henüz deneysel aşamdadır. [22,41]

### 2.11.5.İleri Evre (Evre IV) Melanomun Seyri ve Tedavisi

Metastatik malign melanomda tedavi palyatiftir. Metastatik melanomda sağkalım üzerine herhangi bir etkisi olduğuna dair kanıt yoktur. Metastatik melanomda sağkalım 11-15 ay arasında olup medyan sağkalım 8,5 aydır. Soliter metastazlarda cerrahi rezeksiyon, dakarbazin, temozolamid, sisplatin, karboplatin, vinka alkaloidleri, taksanlar gibi ilaçlarla tek ajan kemoterapi, kombinasyon kemoterapisi, immunoterapi (aşılar, interlökin-2, interferon) yada kombine immunoterapi metastatik hastalıkta uygulanabilecek tedavi seçenekleridir. Melanom özellikle akciğer, cilt, karaciğer ve beyine metastaz yapmakla birlikte hemen hemen tüm organlara metastaz yapabilir. [22,41]

### 2.11.6.Güncel Yaklaşım Ve Hedefe Yönelik Tedavi

Melanom yaklaşık 30 yıldan bu yana özellikle ileri evresinde tıbbi bir gelişmenin yaşanmadığı bir tümör iken, son 5 yılda baş döndürücü bir serüvenin yaşandığı kanser türü olmuştur. Güncel araştırmalar bize melanomun genel sağkalımının arttırılabildiğini göstermiştir. Özellikle, tedavi algoritması uzun yıllar sadece interferon ve temozolamid arasına sıkışmış iken, hem farklı sitotoksikler hem de patogeneze önemli rol oynayan yolları hedefleyen yeni biyolojik ilaç kombinasyonları ile kayda değer ilerlemeler sağlanmıştır.

Melanom tedavisinde kullanılmak üzere EMA (European Medicines Agency) 2011 yılında İpilimumab (Yervoy adı ile pazarlanmaktadır), 2012 yılında da Vemurafenib (Zelboraf adı ile pazarlanmaktadır) ilacını onayladı. İpilimumab aktive T lenfositlerin hücre yüzeyinde eksprese olan inhibitör CTLA-4'ü (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) hedefleyen bir monoklonal antikordur ve melanom tedavisinde immunoterapötik etki gösterir. Evre III ve IV hastalarla yapılan bir Faz III çalışmada İpilimumab tedavisinin median sağkalımı (10,1 ay) peptid aşya kıyasla (6,4 ay) yükselttiği gösterilmiştir. Bir başka çalışmada İpilimumab+Dakarbazin ile yalnızca Dakarbazin tedavisi verilen gruplar kıyaslandığında da sağkalım sırasıyla 11,2 ay ve 9,1 ay bulunmuştur. Vemurafenib ise BRAF V600E kinaz inhibitörüdür. Melanom tümörlerinin yaklaşık %60'ında BRAF gen mutasyonu olduğu düşünülmektedir. Vemurafenib, mutasyona uğramış BRAF'ın potent selektif bir inhibitörüdür. Çok merkezli bir çalışmada Dakarbazin tedavisine kıyasla sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. İpilimumab ve vemurafenib gibi ajanlarla sağkalım oranlarında önemli iyileşme sağlanmasına karşın, ileri dönemlerde gelişen direnç, tedavinin etkinliğini sınırlandırmaktadır. Bu nedenle direncin üstesinden gelmek adına kombinasyon stratejilerine ağırlık verilmektedir. Melanomda hastalığın patogenezinde rol oynayan moleküler sinyal yollarının aydınlatılması ve melanom biyolojisinin anlaşılması ile hastalığın tedavisinde çok önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Umut veren bu yeni tedavilerin etkisine ve maliyet etkinliğine ilişkin verilerin birikmesine ihtiyaç bulunmaktadır.[51,56]

## 2.12.Gözlem ve Takip

Hastalar melanomun klinik özellikleri, güneşten korunmanın ve ayda bir kendi kendine muayene yapmanın önemi konusunda eğitilmelidir. Hastalar lokal ya da bölgesel rekürrens, uzak metastaz ve ikinci primer tümör gelişimi açısından düzenli olarak izlenmelidir. Takip sıklığı, araştırmaların genişliği, tümörün kalınlığına bağlıdır. Tümör kalınlığı fazla olan hastalarda rekürrens riski yüksektir. Bu nedenle daha sık takip viziti yapılmalıdır.

Düşük riskli melanom (<1mm) hastalarında ilk 2 yıl boyunca 6ayda bir, sonra yılda bir ziyaret yapılması önerilmektedir. Yüksek riskli hastalar ilk 2 yıl 3-4 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir değerlendirilmelidir. Sonraki 5 yıl ise hastalar yılda bir kez görülmelidir. Hastalar genellikle 10 yıl izlenirler. Displastik nevüs ya da aile öyküsü olanlarda ise yıllık kontrollere devam edilmelidir. Pratik uygulamada her ziyarette öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Akciğer grafisi ve laboratuvar testlerinin periyodik olarak yapılması tedavi eden doktorun takdirine bağlıdır. Fizik muayene tüm cildim muayenesini kapsamalıdır. Çünkü hastaların %3'de ilk 3 yılda yeni melanom lezyonları gelişmektedir. Bölgesel lenf nodları muayene edilmelidir. Özellikle de hastaya lenf nodu cerrahisi yapılmamışsa ihmal edilmemelidir. Muayenenin geri kalan kısmında akciğer, karaciğer ve beyine sık metastaz gelişebildiği akılda tutulmalıdır. Takipte tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerini içeren biyokimya testleri yapılabilir. Laktat dehidrogenaz düzeylerinin yükselmesi metastatik hastalık varlığına işaret edebilir. Periyodik akciğer grafisi sıklıkla alınır fakat rutin olarak BT ya da MR ve kemik taraması yapılması gerekli değildir.[22,41]



### 2.13. Yeni Bir Biyobelirteç Olarak Nötrofil/Lenfosit Oranı

İnflamasyon, organizmanın endojen veya eksojen uyarılara karşı başlattığı, yaşamın devamı için gerekli fakat spesifik olmayan yanıttır. Bu yanıtın biyolojik amacı, uyarının neden olduğu hücresel yaralanmayı tamir etmek, hücre ve yabancı cisim atıklarını temizlemek, bakteri ve/veya uyarıyı sınırlandırarak organizma üzerine olan zararlı etkileri engellemektir. İnflamasyonun tetiklenmesi gerek enfeksiyöz, gerekse enfeksiyöz olmayan birçok farklı mekanizma ile olsa da bu uyarılara verilen cevap aynıdır. İnflamasyonun şekillenmesinde vücudumuzdaki beyaz kan hücreleri kilit rol oynamaktadır. Lökositlerin herhangi bir uyarı ile teması yani aktivasyonu bu hücrelerden inflamasyonda önemli rol alan mediatörlerin salgısına neden olur.[57,58]

Dolaşımda polimorf nükleer lökositler olarak da isimlendirilen nötrofiller beyaz kan hücrelerinin çoğunluğunu oluşturmakta ve enflamatuar reaksiyonların erken fazını oluşturmaktadır. Spesifik granüller lizozim, kollagenaz ve elastaz, azurofilik granüller ise enzimler, defensin ve katelisidin gibi mikrobiyal granüller içermektedir. Antimikrobiyal aktivitenin yanısıra farklı hücrelerden sitokin ve kemokin üretiminin modülasyonu ve efektör hücrelere kemoatraktan özellik sağlamaktadır.[59]

Lenfositler farklı antijenik determinantlara klonal olarak çeşitlilik gösteren, antijen reseptörleri ekspresyon eden edinsel immün yanıtın hücreleridir. Her bir lenfosit klonu tek bir hücreden köken almakta ve tek bir spesifiliteye sahip antijen reseptörü taşımaktadır. Lenfositlerin farklı fonksiyon, yüzey reseptörleri ve sitokin salınımlarına göre farklı alt tipleri bulunmaktadır. B lenfositleri antikör üretiminden sorumludur ve olgunlaşmalarının erken evreleri kemik iliğinde gerçekleşmektedir. Hücresel immunitenin yapı taşı olan T lenfositleri kemik iliğinden köken almakta ve timusta olgunlaşmaktadır.[60,61]

Son yıllarda inflamasyonun ve inflamatuvar durumu yansıtan biyobelirteçlerin birçok hastalığındaki ilişkisi araştırılmıştır. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan, bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. [62,65]

Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salgırlar. İnflamatuar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin

oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. NLR inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir.[66,69]

NLR'nin prognostik faktör olarak en yaygın kullanıldığı alanlardan biri kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır. Lökosit sayısı ve alt tiplerinin oranları kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyonun bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Buna paralel olarak kalp yetmezliğinde, stabil angina pectoriste, akut koroner sendromlarda prognozun bağımsız bir belirteci olduğu ortaya konulmuştur. [70,71] Relatif lenfopeninin prognostik faktör olarak kullanılmasından sonra koroner arter by-pass grefti ve kronik kalp yetmezliğinde NLR kullanılmaya başlanmıştır.[72,75]

NLR'nin prognostik faktör olarak kullanıldığı bir diğer hasta grubu akut iskemik inme nedeni ile izlenen hastalardır. Nötrofil sayısında ve NLR'de artış, özellikle büyük damar hastalığı alttıpi ve inme şiddeti için iyi bir gösterge olarak kabul görmüştür. [76] Yapılan çalışmalarda parankimal lezyonu olan, serebral ven trombozlu hasta grubunda, erken dönem nötrofil değerleri ile NLR, kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek saptanmıştır. Buna göre serebral ven trombozu olan hastalarda başvuru sırasındaki inflamasyonun düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki saptanmış ve bu ilişki tedavi ve prognoz açısından yol gösterici olarak değerlendirilmiştir.[77,78]

Benzer şekilde kronik obstüktif akciğer hastalığında da NLR'nin atak şiddeti, asidoz durumu, solunum fonksiyonları ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiş, prognostik faktör olarak kullanıma girmiştir.[79,80]

Yine literatürde ankilozan spondilit, gastroözefajial reflü, sekonder açık açılı glokomun en sık nedeni olan psödoeksfolyasyon sendromu gibi hastalıklar üzerinde NLR'nin prognostik değeri açısından çalışmalar yapılmış. Ancak bu hastalık gruplarında prognostik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Yeni araştırmalarda bağışıklık sisteminin önemli üyelerinden olan lenfosit sayısının azlığının kanser sonuçlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir.[81] Araştırmalarda NLR yüksek olan kanser hastalarında tedavi sonuçlarının daha kötü olduğu, yaşam sürelerinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle lenfositlerin güçlendirilmesi için bazı yaşamsal değişiklikler ve desteklerden yardım alınması

konusunda çalışmalar başlatılmıştır. NLR'nin birçok klinik durumda sağkalım tahmininde yararlı olduğunu gösteren kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır.

Bir tümörde T lenfositlerin bulunması lezyona karşı belirgin bir immün yanıtın göstergesidir. Yeni veriler bir kolorektal tümörde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Preoperatif NLR'nin kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür.[82] Yine NLR akciğer, over, böbrek, mesane ve hepatoma için karaciğer nakli uygulanmış malignite olgularında araştırılmış ve kansere özgül ve toplam yaşam süresiyle orantılı olduğu saptanmıştır.[83,84]

Periferik kanda NLR inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi veren bir parametre olarak kullanılmaktadır. Özellikle immün süreçlerin aktif olduğu ve immuniteye bağlı spontan regresyonların saptandığı melanom, renal hücreli karsinom gibi hastalıklardaki rolü araştırma konusudur. Bizde bu amaçla melanom hastalarındaki tanıda NLR'nin önemini araştırmayı amaçladık.

### **3-GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Çalışmamızda hastanemiz Tıbbi Onkoloji kliniğinde 2006-2014 yılları arasında melanom tanısıyla takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların tanı anındaki nötrofil, lenfosit değerleri tespit edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, TNM evrelemesi, clark level, ülserasyon durumu kaydedildi. Serum nötrofil, lökosit değerinde artışa neden olabilecek ilaç kullanımı, eşlik eden enfeksiyon, hematolojik hastalığı, romatolojik hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Tüm verilerine ulaşılan 94 hasta çalışmaya dahil edildi.

#### **3.1.İstatistiksel Yöntem**

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi, 'SPSS 20,0 for Windows' paket programı kullanılarak yapıldı. Grup ortalamalarının karşılaştırılmasında 'Mann-Whitney U testi', gruplar arası oranların karşılaştırılması için 'Pearson ki-kare testi',bağımlı değişkenleri etkileyen bağımsız değişkenlerin arasındaki ilişki 'Lojistik regresyon analizi' ile değerlendirildi. GSK; tanı anından ölüme kadar geçen süre, HSK; operasyon tarihinden, ilk lokal ve/veya uzak rekürensini tespit edildiği tarihe veya takibe gelmeyen hastalarda son görüldüğü tarihe kadar geçen süre olarak hesaplandı. Sağkalım analizlerinde 'Kaplan-Meier metodu' kullanıldı ve grupların sağkalımı log-rank ile karşılaştırıldı. Nötrofil/lenfosit oranına göre tümör ve hasta karakteristiklerinin kıyaslanmasında 'Cox orantılı risk regresyon modeli' kullanıldı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların ile tanı anındaki hemogramları baz alınarak n6trofil sayısının lenfosit sayısına oranı hesaplandı. Roc eğrisine g6re cut off değeri belirlendi. Cut off değeri 2,1 olarak saptandı. T6m hastalar NLR oranı 2,1 e g6re y6ksek ve d6ř6k olarak iki gruba ayrıldı.

### Area Under the Curve

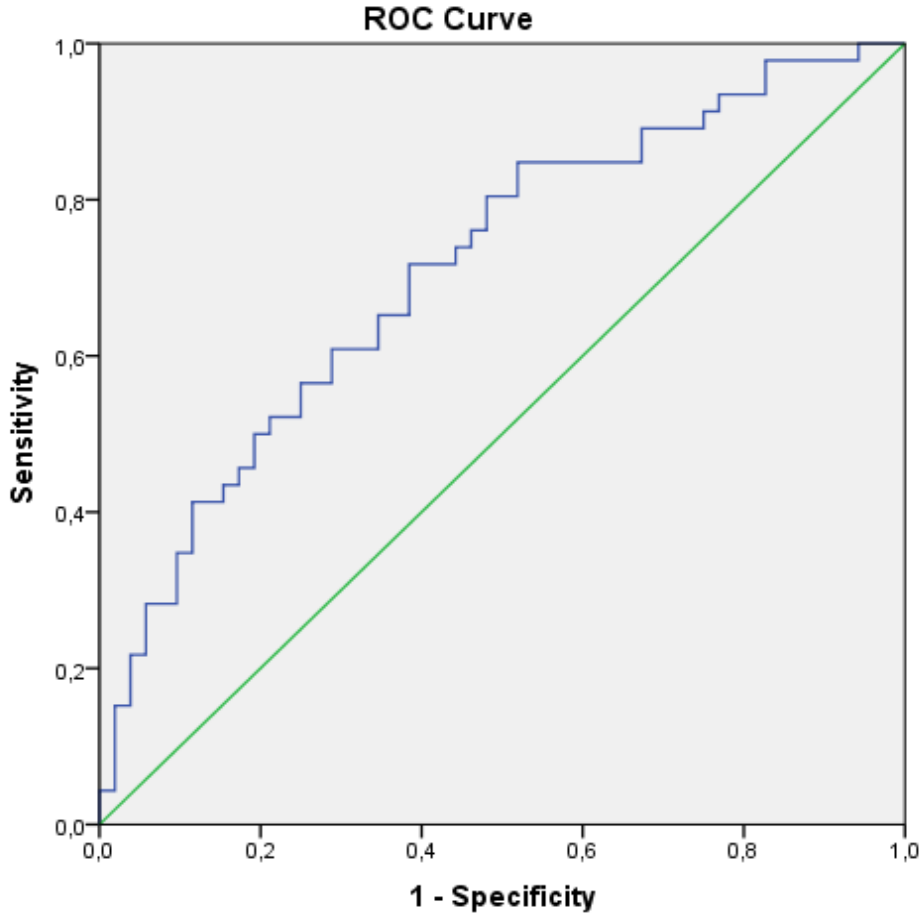
Test Result Variable(s): NLR

Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,712	,052	,000	,611	,814

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

**Resim 2.** Roc eğrisi



NLR BELİRLENEN CUTOFF DEĞERİ : 2.1

#### 4- SONUÇLAR

Çalışmamızda hastanemiz Tıbbi Onkoloji kliniğinde 2006-2014 yılları arasında melanom tanısıyla takip edilen ve tüm verilerine ulaşılan 94 hasta alındı. Bu hastaların 37'si tanı anında metastatik hasta idi. Metastatik olarak tanı alan hastalara ilk sıra tedavi olarak temozolamid/dekarbazin bazlı kemoterapi uygulanmıştı. Metastatik olmayan 57 hastaya ise cerrahi tedavi sonrası adjuvan olarak interferon bazlı tedavi uygulanmıştı. Çalışmamıza dahil edilen olgular tanı anında metastatik olan hastalar ile metastatik olmayıp adjuvan tedavi alan hastalar şeklinde iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Hastaların genel özellikleri tabloda belirtilmiştir. (Tablo 3)

**Tablo 3.** Hastaların genel özellikleri

<b>Özellikler</b>	<b>Hasta sayısı (n)</b>	<b>%</b>
<b>Cins</b>		
Kadın	51	54
Erkek	43	46
<b>Hastalık durumu</b>		
Metastatik	37	39
Adjuvan	57	61
<b>T evresi</b>		
T1	7	7
T2	8	9
T3	18	19
T4	47	50
Bilinmeyen	14	15
<b>N evresi</b>		
N0	37	39
N1	4	4
N2	6	7
N3	29	31
Bilinmeyen	18	19
<b>Ülserasyon</b>		
Evet	40	43
Hayır	17	18
Bilinmeyen	37	39
<b>Clark level</b>		
1	1	1
2	2	2
3	12	13
4	30	32
5	14	15
Bilinmeyen	35	37
<b>Eksitus</b>		
Evet	41	44
Hayır	53	56
<b>NLR</b>		
Düşük	43	46
Yüksek	51	54

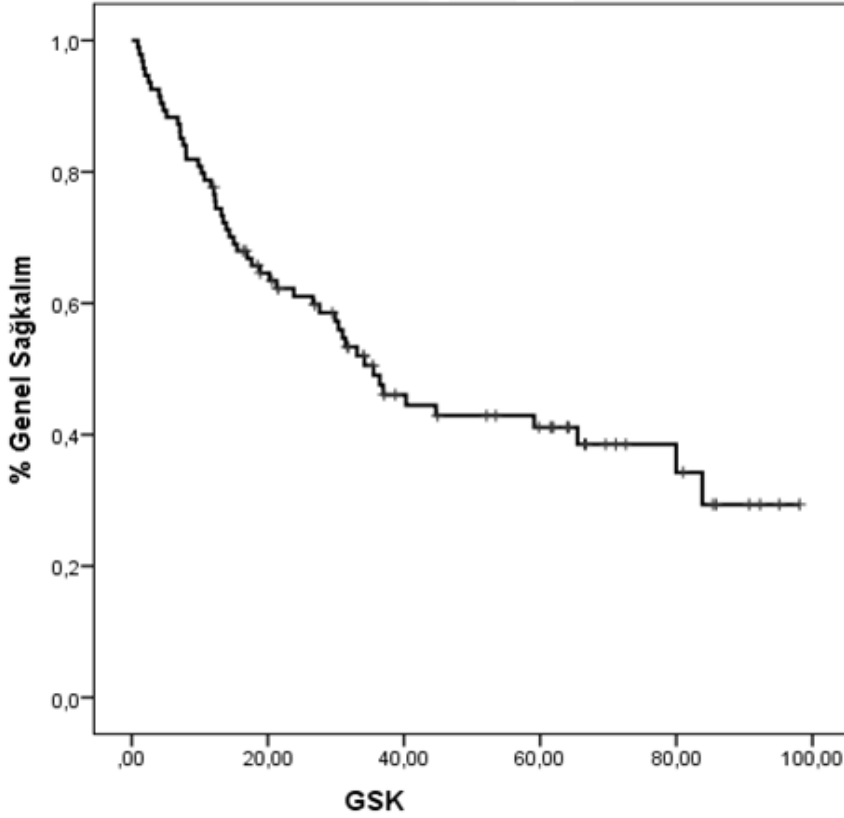
#### 4.1. Tüm Hastalar Değerlendirildiğinde:

Hastaların genel sağkalım analizi yapıldı. Tüm hastaların sağkalım analizinde GSK 35,5 ay (%95CI 26,2-44,7) olarak saptandı.(Resim 3) (Tablo 4)

**Tablo 4.** Hastaların medyan genel sağkalım verileri

	GSK	n
Tüm hastalar	35.5 ay	94

**Resim 3.** Tüm hastaların medyan genel sağkalım eğrisi



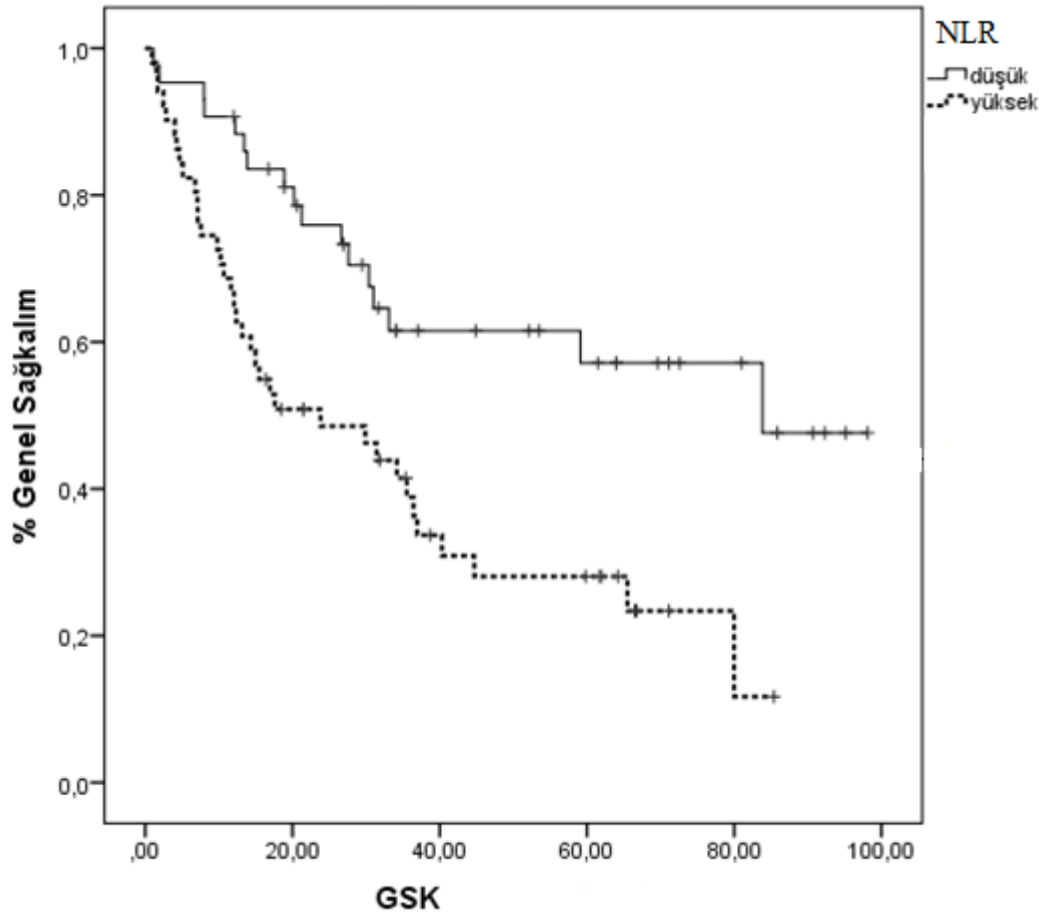


Tüm hastaların genel sağkalımı üzerine NLR etkisi incelendi. NLR düşük olan grupta GSK 83,8 ay (%95 CI NA), NLR yüksek olan grupta GSK 23,8ay (%95 CI 6,1-41,4) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulundu. (Tablo 5) (Resim 4)

**Tablo 5.** Tüm hastaların genel sağkalımı üzerine NLR etkisi:

GSK	Gruplar		p
	NLR yüksek	NLR düşük	
	23.8ay	83.8ay	<b>0.001</b>

**Resim 4.** NLR'ye göre medyan genel sağkalım eğrisi



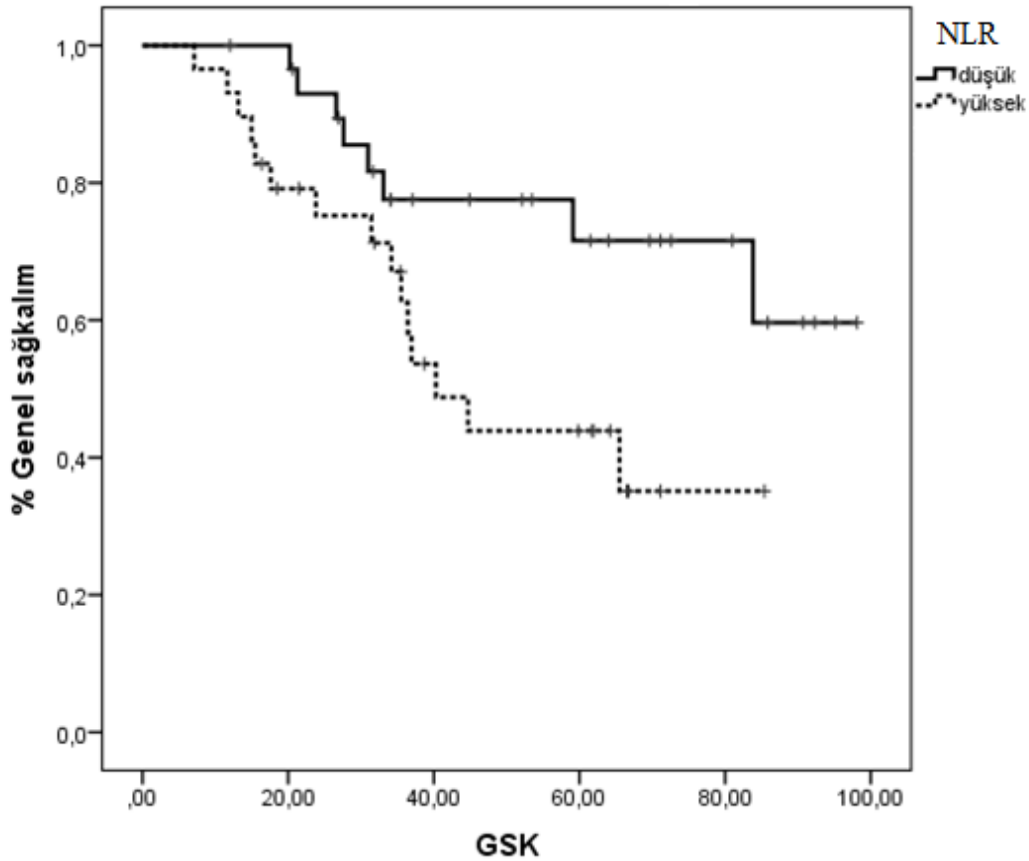
#### 4.2. Adjuvan Tedavi Alan Hastalar Değerlendirildiğinde:

Adjuvan tedavi alan hasta grubunda medyan genel sağ kalım 82,8 ay (%95 CL NA) olarak hesaplandı. NLR düşük olan grupta GSK 70,3 ay (%95 CI NA), NLR yüksek olan grupta 40,2 ay (%95 CI 28,6-51,9) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü.(Tablo 6) (Resim 5)

**Tablo 6.** Adjuvan tedavi alan hastalarda GSK üzerine NLR etkisi

GSK	Gruplar		P
	NLR yüksek	NLR düşük	
	40.2 ay	70.3 ay	<b>0.031</b>

**Resim 5.** Adjuvan tedavi alan hastalarda NLR' ye göre medyan GSK eğrisi

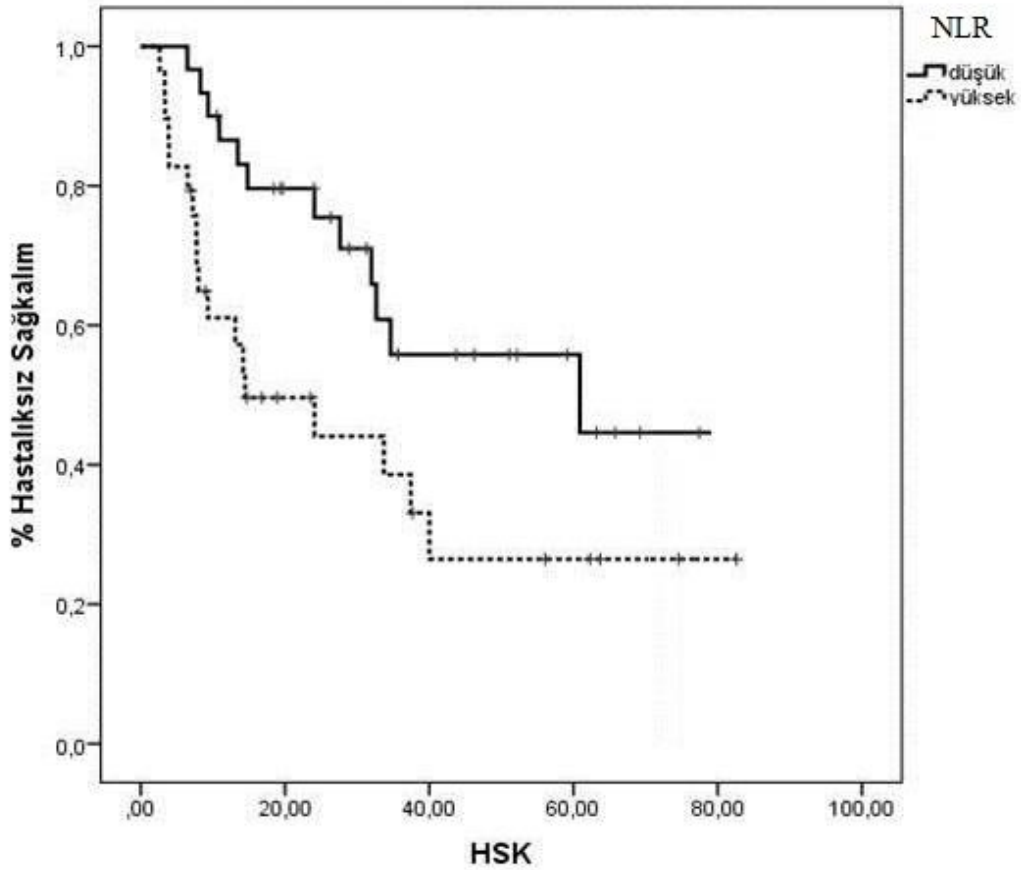


Adjuvan tedavi alan hastaların hastaliksız sağkalım analizi yapıldı. HSK süresi de 34,6 ay (95CI 27,2-41,9) olarak hesaplandı. Bu hastaların hastaliksız sağkalımı üzerine NLR etkisi incelendi. NLR düşük olan grupta HSK 60,8 ay (%95 CI 0,9-120,8), NLR yüksek olan grupta 14,4 ay (%95 CI 0,0- 30,2) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulundu.(Tablo 7) (Resim 6)

**Tablo 7.** Adjuvan tedavi alan hastalarda HSK üzerine NLR etkisi

HSK	Gruplar		p
	NLR yüksek	NLR düşük	
	14.4ay	60.8ay	<b>0.038</b>

**Resim 6.** Adjuvan tedavi alan hastalarda NLR'ye göre medyan HSK eğrisi



Adjuvan tedavi alan hastalarda NLR ile diğer prognostik faktörler olan yaş, ülserasyon, tümör boyutu, tümör lenf nodu tutulumu ayrı ayrı incelendi. Yaşı 60'tan büyük olan olgularda bazal NLR değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. **(p:0.027)** Tümör boyutu (T) durumuna göre hastalar T1-2 ve T3-4 olarak 2 gruba ayrıldı. T3-4 tümörü olanlarda bazal NLR'nin istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın seviyede yüksek olduğu saptandı. **(p: 0,078)** Ülserasyon durumu, cinsiyet ve lenf nodu tutulumu ile ilişkisi incelendiğinde ise anlamlı ilişki saptanmadı.

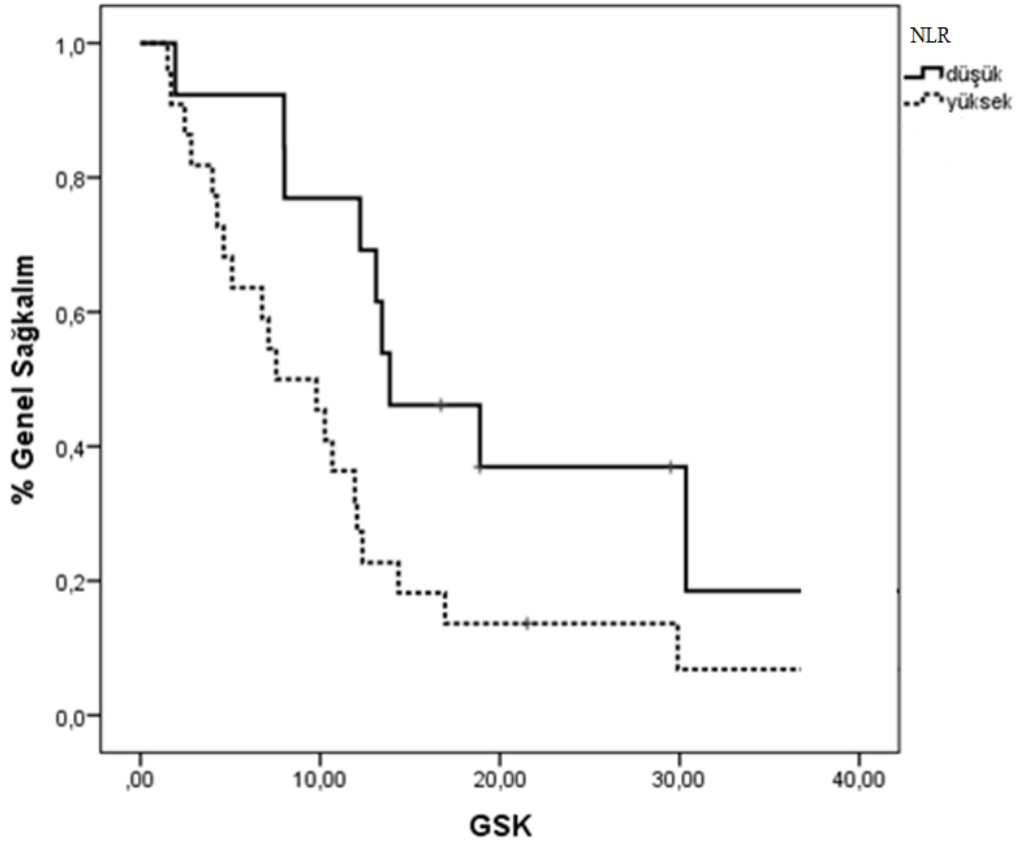
### 4.3. Metastatik Hastalar Değerlendirildiğinde:

Tanı anında metastatik olan hastaların genel sağkalımı üzerine NLR etkisi incelendi. Baştan metastatik olan hasta grubunda median genel sağkalım 11,9 ay (%95 CI 9,1-14,7) olduğu görüldü. NLR düşük olan grupta 13,8 ay (%95 CI 7,4-20,2), NLR yüksek olan grupta ise 7,5 ay (%95CI 3,5-11,5) olarak saptandı ve iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü. (Tablo 8) (Resim 7).

**Tablo 8.** Metastatik hastalarda GSK üzerine NLR etkisi

GSK	Gruplar		p
	NLR Yüksek	NLR Düşük	
	7.5 ay	13.8 ay	<b>0.033</b>

**Resim 7.** Metastatik hastalarda NLR'ye göre GSK eğrisi



## 5-TARTIŞMA

Bu çalışmada melanom hastalarında bazal NLR'nin prognostik değerinin incelenmesi hedeflendi ve yapılan analizler sonucunda bazal NLR'nin tüm hastalarda GSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili olduğu belirlendi. Ayrıca adjuvan tedavi alan hastalarda bazal NLR'nin GSK ve HSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede sağkalım avantajı sağladığı saptandı. Yine metastatik olan grupta GSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili olduğu görüldü.

Prognostik faktör araştırmaları ilaçla tedavi veya cerrahi tedavinin planlanmasına ve bu konuda yapılan çalışmalara öncülük etmektedir. Diğer bir deyimle prognostik faktörlerin belirlenmesindeki amaç, metastaz riski yüksek grubu saptamak ve gerekli tedaviye erken başlamaktır. Bu amaçlarla, tümörü önceden belirleyebilecek, tanıda, takipte kullanılacak ve tedaviyi yönlendirebilecek faktörler üzerine yeni araştırmalar yapılmaktadır. Bu araştırmalar içinde en önemli konulardan biri hastaların daha tanı anında prognozunu gösterebilecek belirteçler ve hedefli tedavilere imkan sağlayacak yeni moleküllerin saptanabilmesidir.

Bizde bu çalışmamızda melanom hastalarında tanı anında basit, ucuz ve neredeyse tüm merkezlerde bakılabilen hemogram verilerinden yola çıkarak ölçülebilecek NLR oranının prognostik değerini inceledik. Hastaların tanı anındaki hemogramları baz alınarak nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı hesaplandı. Roc eğrisine göre cut off değeri belirlendi. Cut off değeri 2,1 olarak saptandı. Literatürde yapılan çalışmalarda da NLR değeri aynı yönlemlerle belirlenmiş olup, çalışmalarda alınan NLR oranı 2-5 arasında değişmektedir.

Bir tümörde T lenfositlerin bulunması lezyona karşı belirgin bir immün yanıtın göstergesidir. Yeni veriler bir kolorektal tümörde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Preoperatif NLR kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür. [82,83] Dirican ve arkadaşları metastatik renal hücreli kanser hastaları üzerinde NLR'nin prognostik önemini araştırmışlar ve anlamlı prognostik faktör olarak değerlendirmişlerdir. [85] Özyalvaçlı ve arkadaşlarının 120 meme kanserli ve 50 benign proliferatif meme hastalığı olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada preoperatif

yüksek NLR oranının malign olguları tahmin etmede yüksek prediktif değeri olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda NLR oranının meme kanseri hastalarında anlamlı prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir.[86] Güzel ve arkadaşları 127 hasta üzerinde yaptıkları çalışma ile NLR'nin gastastonel trofoblastik hastalıkta invazyon açısından anlamlı bir biyobelirteç olduğunu belirtmişlerdir. [87]

Yine NLR akciğer, over, böbrek, mesane ve hepatoma için karaciğer nakli uygulanmış malignite olgularında araştırılmış ve kansere özgül ve toplam yaşam süresiyle orantılı olduğu saptanmıştır.[83,84] Literatürde melanom hastalarında bazal NLR ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Bizde çalışmamız ile düşük NLR oranının melanoma karşı oluşmuş immun yanıtla dolayısıyla daha uzun survey ile birliktelik gösterdiğini söyleyebiliriz.

Melanom immün yönü hakkında üzerinde en çok çalışılan malignitelerden biridir. Yapılan çalışmalarda, primer melanom bölgesinin lenfositler tarafından infiltre olmasının hastalığın daha iyi bir seyir göstermesiyle ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Boston Collaborates of Melanom Study yoğun lenfosit infiltrasyonuna uğramış melanom olgularının daha iyi prognoza sahip olduklarını göstermiştir. Metastatik hastalıklarda lenfoid cevabın, primer hastalığa göre daha az sıklıkta gözlenmesi terapötik anlamda immünolojinin dikkatini bu konuya çekmiştir. Ayrıca diğer immün mediyatörlerin infiltrasyonu ile iyi prognoz arasında ilişki tespit edilmiştir.[45,46]

Rezekte edilen melanomda tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı ve zaman zaman gözlenen spontan regresyonlar melanomu immunoterapi için bir hedef haline getirmiştir. Yakın zamana kadar, aktive olmuş efektör hücrelerin adaptif transferi, hastaların aşularla immunizasyonu ya da interlökin-2 gibi spesifik olmayan immumodülatör ajanların uygulanması gibi yaklaşımlar üzerinde durulurken, sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA4) ve programlı ölüm 1 (PD-1 ve PD-L1) gibi immun kontrol noktalarını bloke eden moleküllerin geliştirilmesi kanser immunoterapisinin seyrini değiştirmiştir. 2011 yılında ipilimumab ve vemurafenibin girişiyle matastatik melanom tedavisinde bir paradigma değişimi olmuştur. [88,89]

Tümöre karşı geliştirilen immun yanıtın dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirilebileceğimiz, hesaplanması oldukça pratik ve noninvaziv bir belirleyici olan NLR'nin melanomda hem GSK hem de HSK'da istatistiksel fark yarattığını

söyleyebiliriz. Bu veriler ışığında bazal NLR'nin melanom hastalarında prognostik açıdan yol gösterici olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Özellikle insidansındaki son yıllardaki hızlı artış ile melanom epidemisi tanımının ortaya çıkmasına neden olan ve ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelen melanom ile bu konuda daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği, alt grup analizlerinin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



## 6- ÖZET

Kurtel, G. (2015). Melanomda yeni bir biyobelirteç olarak nötrofil/lenfosit oranının prognostik önemi. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık tezi. İzmir.

Melanom immun süreçlerin aktif olduğu ve immuniteye bağlı spontan regresyonların saptandığı malign deri tümörüdür. Bu çalışmada, melanom hastalarında bazal nötrofil/lenfosit oranının (NLR) prognostik önemini araştırmayı hedefledik.

Çalışmamıza 2006-2014 yılları arasında melanom tanısıyla takip edilen 94 hasta dahil edildi. Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri ile hemogramları baz alınarak nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı retrospektif olarak hesaplandı. Roc eğrisi ile NLR cut off değeri 2,1 olarak belirlendi. Tüm hastalar NLR oranı 2,1 e göre yüksek ve düşük olarak gruplandırıldı ve istatistiksel inceleme yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 37'si tanı anında metastatik hasta iken, 57 hasta ise metastatik olmayıp adjuvan olarak interferon bazlı tedavi almıştı. Bazal NLR' nin tüm hasta grubunda genel sağkalım üzerine (NLR düşük olan grupta GSK 83,8 ay, NLR yüksek olan grupta GSK 23.8ay olup  $p<0.001$ ) ve Adjuvan tedavi alan hastalarda ise hem GSK hem de HSK üzerine (NLR düşük olan grupta HSK 60,8 ay, yüksek olan grupta 14,4 ay olup  $p<0.05$  -NLR düşük olan grupta GSK 70,3 ay, yüksek olan grupta 40,2 ay olup  $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili olduğu saptandı.

Tümöre karşı gelişen immun yanıtın dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirilebileceğimiz NLR' nin melanomda hem GSK hem de HSK'da anlamlı sağkalım avantajı sağladığı belirlendi. Sonuç olarak bazal NLR melanom hastalarında prognostik açıdan yol gösterici olarak kullanılabilir.

## 7- ABSTRACT

Kurtel, G. (2015). Prognostic significance of neutrophil / lymphocyte ratio as a new biomarker at melanoma. Izmir Katip Çelebi University, Atatürk Training and Research Hospital, Interior Diseases Clinic. Expertise thesis. Izmir.

Melanoma at which especially immune-processes are active and spontaneous regression related to immunity are detected is a malignant skin tumor. In this study, we aimed to investigate the prognostic significance of basal neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) in melanoma patients.

94 patients, followed by melanoma diagnosed between the years 2006-2014, were included in our study. Based on the patients' demographic characteristics and hemograms at the moment of diagnose, the ratio of neutrophils number to lymphocytes number were retrospectively calculated. NLR cut-off value was determined as 2.1 with Roc curve. All patients were classified as high and low with compared to the NLR cut-off value (2.1) and statistical analysis was performed.

37 of the patients in the study were metastatic patients at the moment of diagnose, 57 patients were not metastatic and they had received interferon-based therapy as adjuvant. Basal NLR was found to be statistically significantly effective on overall survival (OS) in all patients ( at NLR low group, median OS was 83.8 months, at NLR high group median OS was 23.8 months and **p<0.001**) and in patients received adjuvant therapy, basal NLR was found to be statistically significantly effective on both overall survival (OS) and on disease-free survival (DFS) ( at NLR low group median DFS was 60.8 months, at NLR high group median DFS was 14.4 months and **p<0.05** – at NLR low group median OS was 70.3 months, at NLR high group median OS was 40.2 months and **p<0.05**)

NLR, which we can evaluate as an indirect indicator of immune response developed against tumor, was determined to provide significant survival advantage both on OS and on DFS in melanoma. As a result, basal NLR can be used as indicator in prognostic aspect in melanoma patients.

## 8- KAYNAKLAR

1. Nestle OF, Kerl H: Melanoma. *Dermatology*. Ed. Horn TD, Mascaro JM, Mancini AJ, Salasche SJ, Saurat J-H, Stingl G. First edition. Edinburgh, 2003, Mosby, 1789-1815.
2. Marks R: Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:459-6
3. Langley R.G.B., Barnhill R.L., Mihm M.C.Jr., Fitzpatrick T.B., Sober A.J.: Neoplasms. Cutaneous melanoma. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K, Austen F, Lowell A. Sixth edition. NY, 2003, The McGraw- Hill Companies Inc, 917-947.
4. Or A.N., Kotoğyan A: Habis tümörler: Malin melanoma. *Dermatoloji*. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. Baskı. 1994, Nobel Tıp Kitabevleri, 666-84.
5. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857-63.
6. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1994;41:471-76.
7. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984;24:869- 75.
8. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts . Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
9. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil- lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008; 395(1-2): 27-31.
10. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, et al. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1998;97:19-22.
11. Acanfora D, Gheorghide M, et al. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2001;142:167-73.
12. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang Pet al(2011). The association of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 48, 202-8.
13. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ: Neutrophil- lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg On- col* 2005, 91:181-4
14. Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T, et al. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *Int J Oncol* 2002;20:361-5.
15. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9.
16. Chin, L., G. Merlino, and R.A. DePinho, Malignant melanoma: modern black plague and genetic black box. *Genes Dev*, 1998. 12(22): p. 3467-81.
17. Miller, A.J. and M.C. Mihm, Jr., Melanoma. *N Engl J Med*, 2006. 355(1): p. 51- 65.
18. Tucker, M.A. and A.M. Goldstein, Melanoma etiology: where are we? *Oncogene*, 2003. 22(20): p. 3042-52.

19. Greene, M.H, et al., Familial cutaneous malignant melanoma: autosomal dominant trait possibly linked to the Rh locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1983. 80(19): p. 6071-5.
20. Boissy, J.J.N.a.R.E., The biology of Melanocytes, in *The Biology of the Skin*, E. R. K. Freinkel and D. T. Woodley, Editor. 2001, Parthenon Publishing: New York, NY, USA. p. 113-131.
21. Tsao, H., M.B. Atkins, and A.J. Sober, Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med*, 2004. 351(10): p. 998-1012.
22. Goldman, Ausiello and Unal, *Cecil Medicine* 2011, 214:p.1526-1529
23. Nestle OF, Kerl H: Melanoma. *Dermatology*. Ed. Horn TD, Mascaro JM, Mancini AJ, Salasche SJ, Saurat J-H, Stingl G. First edition. Edinburgh, 2003, Mosby, 1789-1815.
24. Mc Manamny DS, Moss AL, Pocock PV, Briggs JC. Melanoma and pregnancy: a long term follow-up. *Br j Obstet Gynecol* 1989;96:1419
25. Mansfield pF, Lee JE, Balch CM. Cutaneous Melanoma:Current practice and surgical controversies.*Curr probl Surg* 1994;31:253.
26. Titus-Ernstoff L, Ernstoff MS, Duray PH, et al. A relation between childhood sun exposure and dysplastic nevus syndrome among patients with nonfamilial melanoma. *Epidemiology* 1991;2:210.
27. Flores JF, Pollock PM, Walker GJ, et al. Analysis of the CDKN2A, CDKN2B and CDK4 genes in 48 Australian melanoma kindreds. *Oncogene* 1997;15:2999
28. Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA* 1989;262:2097.
29. Reintgen DS, McCarty KS, Woodard B, Cox E, Seigler HF. Metastatic malinant melanoma with an unknown primary. *Surg Gynecol Obstet* 1983;156:335.
30. Mihm MC Jr, Fitzpatrick Tb. Early detection of malinant melanoma. *Cancer*1976;37:597.
31. Soong SJ, Shaw HM et al. An analysis in 4000 patients with cutaneous melanoma. In: *Cutaneous Melanoma:clinical management and treatment results worldwide*. Philadelphia:Lippincott, 1985:321
32. Gershenwald J, Thompson P, Mansfield PF, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience. The prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I and II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17:976.
33. Liu T, Soong SJ. Epidemiology of malinant melanoma. *Surg Clin North Am* 1996;76:1205
34. Reintgen D, Rapaport D, Tanabe KK, Ross M. Lynphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with malinant melanoma.*J Fl Med Assoc* 1997;84:188.
35. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma.*JAMA* 1997;277:1439.
36. Kraemer KH, Greene MH. Dysplastic nevus syndrome. Familial and sporadic precursors of cutaneous melanoma. *Dermatol Clin* 1985;3:225.
37. Lynch HT, Fusaro RM, Pester J, Lynch FJ. Familial atypical multiple mole melanoma syndrome:genetic heterogeneity and malinant melanoma. *Br J Cancer* 1980;42:58.
38. Di Fronzo LA, Wanek LA, Elashoff R, Morton DL. Increased incidence of second primary melanoma in patients with a previous cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 1999;6:705.
39. Jensen P, Hansen S Moller B et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long -term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177.

40. 24. Mc Manamny DS, Moss AL, Pocock PV, Briggs JC. Melanoma and pregnancy: a long term follow-up. *Br j Obstet Gynecol* 1989;96:1419.
41. De Vita VT Hellman S, Rosenberg SA. *Cutaneous Melanoma. Cancer. Lippincott Williams and Wilkins. 2001.*
42. 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..
43. Bonfrer JM, Korse CM, Nieweg OE, rankin EM. The luminescence immunuassay S- 100:a sensitive test to measure circulating S-100B:its prognostic value in malinant melanoma. *BR J Cancer* 198;77:2210.
44. Lee ML, Tomsu K, Von Eschen KB. Duration of survival for disseminated malinant melanoma: results of a meta-analysis. *Melanoma Res* 2000;10:81
45. Ryan L, Kramar A, Borden E. Prognostic factors in metastatic melanoma. *Cancer* 1993;71:299
46. Drepper H, Biess B, Hofherr B, et al. The prognosis of patients with stage III melanoma. Prospective long-term study of 286 patients of the Fachklinik Horhnheide. *Cancer* 1993;71:1239.
47. Morton DL, Foshag LJ, Hoon DS, et al. Prolongation of survival in metastatic melanoma after specific immunotherapy with a new polyvalent melanoma vaccine. *Ann Surg* 1992;216:463.
48. Curry BJ, Farrelly M, Hersey P. Evaluation of S-100 beta assays for the prediction of recurrence and prognosis in patients with AJCC stage I-III melanoma. *Melanoma Res* 1999;9:557.
49. Balch CM, Houghton AN, Milton GW, eds. *Cutaneous melanoma. Clinical management and treatment results worldwide. Philadelphia Lippincot, 1998.*
50. Finck SJ, Giuliano AE, Morton DL. LDH and melanoma. *Cancer* 1983;51:840.
51. Lacy KE, Karagiannis SN, Nestle FO. Advances in the treatment of melanoma. *Clin Med.* 2012 Apr;12(2):168-71.
52. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):711-23.
53. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M D JW, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, 23 Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2517-26.
54. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA; BRIM-3 Study Group. Improved survivalwith vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2507-16
- 55.8. ESMO Clinical Practice Guidelines: Melanoma, <http://www.esmo.org>
56. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ for Melanoma
- 57.Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil induced parenchymal injury. *J Leukoc Biol* 1997;61:647-53.

58. Tapper H. The secretion of preformed granules by macrophages and neutrophils. *J Leukoc Biol* 1996;59:613-22.
59. Kuby J: Overview of the immune system. Immunology 3rd edition, W. H. Freeman and Company, New York. 1009, 3-24
60. Abbas AK, Lichtman AH. Hümmoral immun yanıtlar: B lenfosit aktivasyonu ve antikor üretimi Çeviri editörleri: Camcıoğlu Y, Deniz G. Temel immünoloji: İmmun sistemin işlev ve bozuklukları. İstanbul Tıp Kitabevi, 2007:123-142
61. Doan T, Melvoid R, Visell S, Waltenbaugh C. Lymphocyte activation. İmmunology. 2. edition. Series Editor Harvey RA Walter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2013:123-140
62. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857-63.
63. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1994;41:471-76.
64. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984;24:869-75.
65. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
66. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem* 2010;56:944-51.
67. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-5.
68. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989;79:549-56.
69. Tousoulis D, Antoniadou C, Koumalos N, Stefanadis C. Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:225-33.
70. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102(6):653-657.
71. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008; 395(1-2): 27-31.
72. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, et al. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1998;97:19-22. 55. Acanfora D, Gheorghide M, et al. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2001;142:167-73.
73. Huehnergarth KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, et al. Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95:1492-5.
74. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2007;154:995-1002.

75. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-7.
76. Beray-Berthat V, Croci N, Plotkine M, Margail I. Polymorphonuclear neutrophils contribute to infarction and oxidative stress in the cortex but not in the striatum after ischemia-reperfusion in rats. *Brain Res* 2003;987:32-
77. Nagai M, Terao S, Yilmaz G et al. Roles of inflammation and the activated protein C pathway in the brain edema associated with cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke*. 2010;41:147- 152.
78. Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL et al. Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke. *Stroke*. 2008;39:355-360.
79. Sin Don D, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation* 2000;107:1511-9.
80. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin Don D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
81. Kanoko M, *Oncology*, 2012;82:261-8.
82. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ: Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005, 91:181-4.
83. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:55-60.
84. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9.
85. Dirican A., Kucukzeybek Y., Erten C., Somali I., Demir L., Can A. Ve diğerleri. (2013) Hematologic Parameters and Prognosis of Renal Cell Carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2101-2105
86. Ozyalvacı G., Yesil C., Kargı E., Kızıldağ B., Kilitci A., Yılmaz F. Diagnostic and Prognostic Importance of the Neutrophil Lymphocyte Ratio in Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014; 10363-10366
87. Guzel A., Kokonali M., Erkilinc S., Topcu H., Oz M., Ozgu E ve diğerleri. Predictive Role of the Neutrophil Lymphocyte Ratio in GTD Invasion. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;4203-4206
88. Monzon JG, Dancy J. Targeted agents for the treatment of metastatic melanoma. *Onco Targets Ther* 2012;531-46
89. Sevinc a, Metastatik Malign Melanomda İmmunoterapi Seçenekleri., *Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji, Melanom Özel Sayısı*. 2014; 66-70