

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**



**SENTİNEL LENF NODU TUTULUMU OLMAYAN, ERKEN EVRE, MALİGN  
MELANOM HASTALARINDA SAĞKALIMININ ARAŞTIRILMASI VE PROGNOSTİK  
BELİRTEÇLERİN SAĞKALIMA ETKİSİ**

**Dr. Kıvanç Emre DAVUN**

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

**2019**

**KOCAELİ**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**SENTİNEL LENF NODU TUTULUMU OLMAYAN, ERKEN EVRE, MALİGN  
MELANOM HASTALARINDA SAĞKALIMININ ARAŞTIRILMASI VE  
PROGNOSTİK BELİRTEÇLERİN SAĞKALIMA ETKİSİ**

**Dr. Kıvanç Emre DAVUN**

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

**Tez Danışmanı**

**Dr.Öğr. Üyesi Emrah Kağan Yaşar**

**Etik Kurul Onayı : Karar No: KÜ GOKAEK 2018/15.20**

**Proje No : 2018/281**

**2019**

**KOCAELİ**

## **TEŞEKKÜR**

Saygın Hekimlik mesleğini tercih etme nedenim olan, Plastik Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahi bölümünün asistanlık eğitimini tamamlayıp, bilgi ve tecrübelerime durmaksızın yenilerini katmak üzere, asistanlık sürecimin sonuna gelmiş bulunmaktayım,

Bu süreçte ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanımda çalışmaktan onur duyduğum, bize bir abi gibi şefkatli yaklaşan ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam **Prof. Dr.M. Şahin Alagöz'e** ;

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bir hocadan ziyade bir arkadaş gibi yaklaşan, desteğini hep yanımda **hissettiğim Uzm. Dr. Öğr. Üyesi. Emrah Kaan Yaşar** ve **Uzm. Dr. Öğr. Üyesi.Can İlker Demir'e** ;

Her zaman yanımda olan, dostluklarını ve sevgisini benden esirgemeyen asistan arkadaşlarım ve kliniğimizin tüm hemşire ve personeline;

Berber çalışmaktan zevk aldığım ameliyathane ekibime;

Bugünlere gelmemde her türlü fedakarlıkta bulunan, her zaman sevgisini ve desteğini hissettiğim sevgili annem **Ayşe Gökcan'a**, canım babam **İskender Davun'a**, varlığı ile hayatıma renk katan kardeşim **Şeyma Davun'a**

Bu süreçte anlayışını ve inceliğini eksik etmeyen, kendisinden daha çok zaman ayırdığım mesleğimde bana hep destek olan sevgili eşim ; **Selin Davun'a**

Henüz hayatımıza giren, mucizem, oğlum **Toprak Aren Davun'a**

Sonsuz Teşekkürler

**Dr. Kıvanç Emre Davun**

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

SAYFA

KAPAK.....	
İÇ KAPAK .....	
TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
RESİMLER LİSTESİ.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Maling melanom Epidemiyolojisi.....	3
2.2. Etiyoloji ve patogenez.....	4
2.2.1.Konjenital melanositik nevus	
2.2.2.Atipik(Displastik) nevus	
2.2.3.Lentigo maligna	
2.2.4.Pediyatrik melanom	
2.2.5.Gebelikte melanom	
2.2.6.Çoklu primer melanom	
2.3. Klinik özellikler.....	11
2.3.1. Yüzeysel yayılan malign melanom	
2.3.2. Nodüler tip melanom	
2.3.3. Lentigo maligna	
2.3.4. Akral lentigöz melanom	
2.4.Tanı.....	13
2.5. Mikroevreleme .....	14

2.6. Evreleme .....	17
2.7. Prognoz.....	20
2.8. Tedavi.....	22
2.8.1. Tedavi zamanı	
2.8.2. Cerrahi marj	
2.8.3. Sentinel lenf nodu	
2.8.4. İleri ve metastatik melanom tedavisi	
2.8.5. İleri melanom için adjuvant terapi	
2.8.6. Transit metastaz tedavisi	
2.8.7. Uzak metastazların tedavisi	
2.8.8. Beyin metastazının tedavisi	
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>26</b>
<b>4.BULGULAR .....</b>	<b>28</b>
4.1. Demografik veriler	
4.2. Diğer parametric veriler	
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>36</b>
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>40</b>
<b>7.ÖZET .....</b>	<b>42</b>
<b>8.ABSTRACT .....</b>	<b>44</b>
<b>9.KAYNAKLAR.....</b>	<b>46</b>

## SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ

Malign Melanom	:MM
Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	:SLNB
Elektif Lenf Nodu Diseksiyonu	:ELND
Sentinel Lenf Nodu	:SLN
Ultraviyole Işın	:UV
Melanokortin 1 Reseptörü	:MC1R
Çoklu Mol Melanom Sendromu	:FAMMM
Melanom Astrositom Sendromu	:MAS
Siklin Bağımlı İnhibitör 2A	:CDKN2A
Siklin Bağımlı Kinaz 4	:CDK4
Nodüler Melanom	:NM
İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü	:HIV
Mitojenle Etkileşen Protein Kinaz	:MAPK
Nörofibromatozis 1	:NF 1
Konjenital Melanositik Nevüs	:KMN
Yüzeyel Yayılan Malign Melanom	:YYMM
Laktat Dehidrogenaz	:LDH
Amerikan Kanser Ortak Komitesi	:AJCC
T Lenfosit İlişkili Antijen	:CTLA
Programlı Ölüm Reseptörü	:PD
Programlı Ölüm Ligandı	:PDL
Mitojen Aktive Olan Kinaz	:MAK

Alıcı İşletim Karakteristiđi

:ROC



## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Cilt tabakaları ve dermis epidermis bileşkesindeki MM tanısı için gösterimi gerekli olan, atipik melanositik hücreler
- Şekil 2.** Cilt tipleri ve bazı özellikleri
- Şekil 3.** Malign melanoma subtipleri
- Şekil 4.** Malign melanoma uyarıcı ABCDE kriterleri
- Şekil 5.** Malign Melanom Mikroevreleme sistemleri
- Şekil 6.** Tanı konulduktan sonraki, hastaların genel yaşam sürelerinin grafiksel değerlendirilmesi
- Şekil 7.** Tanı konduktan sonraki yaşam sürelerinin cinsiyet ile ilişkisi
- Şekil 8.** Breslow ile mitoz sayısı arasındaki ilişki
- Şekil 9.** Lenfositik yanıt ile yaşam süresi arasındaki ilişki
- Şekil 10.** Breslow kalınlığının ROC analizi
- Şekil 11.** Breslow kalınlığının ROC analiziyle bulunan kesim değerinin altında ve üstünde, yaşam sürelerinin değerlendirilmesi



## **TABLolar LİSTESİ**

- Tablo 1** Konjenital Melanositik Nevüs Boyut Bazlı Sınıflandırılması
- Tablo 2** Pediatrik Malign Melanomun, Çocuk ve Adolesanlarda Karşılaştırılması
- Tablo 3** Malign Melanoma Evreleme
- Tablo 4** Malign Melanom Evreleme ve Prognostik Sağkalım Süreleri

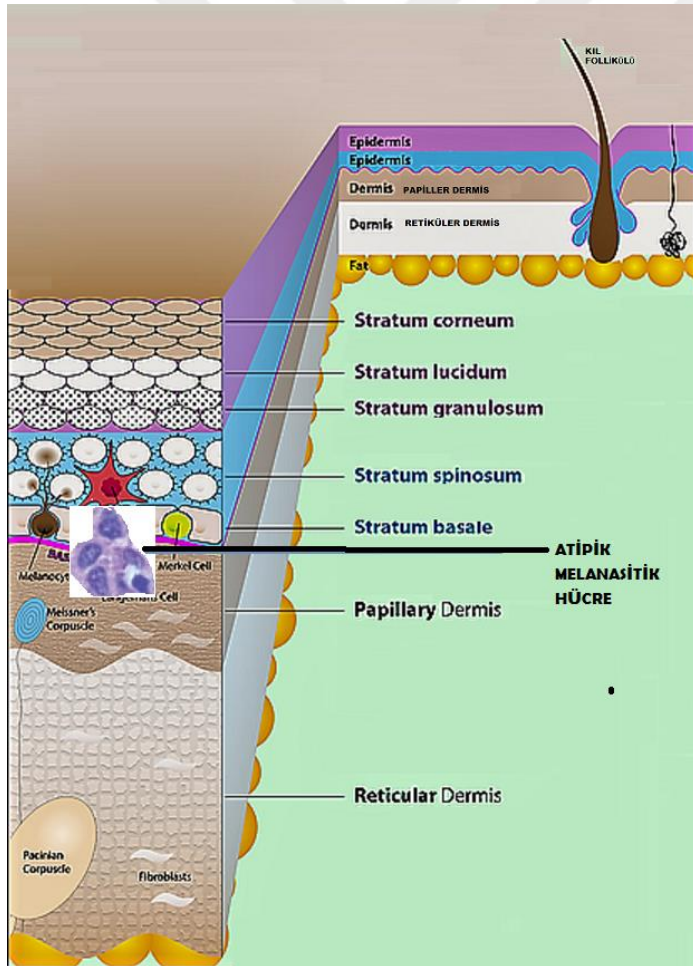
## **RESİMLER LİSTESİ**

- Resim 1.** Sırt Bölgesinde Yüzeysel Yayılan Malign Melanoma
- Resim 2.** Sağ Frontal Bölge de Nodüler Melanoma
- Resim 3.** Sol Göz Lateralde Nodüler Melanoma

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ:

Melanom, düz veya nodüler, eritemli ya da kanamalı olarak görülebilen malign bir cilt kanseri tipidir. Histopatolojik incelemede, en erken belirteç, dermis ile epidermis bileşkesinin üzerindeki kıl folikülleri ve ekren kanalların üzerinde atipik melanositlerin görülmesidir. Melanom, düz veya nodüler olarak eritemli kanamalı şekilde bir lezyon olarak görülebilir. Histolojik incelemede en erken lezyon dermis-epidermis bileşkesinin üzerindeki kıl folükülleri ve ekren kanalların üzerinde atipik melanositlerin görülmesidir.<sup>1,2</sup>

Bu değişiklikler in situ melanoma için tipiktir. Tanıyı doğrulamak için S100 ve HMB45 özel boyaları gerekebilir, fakat epidermis dermis bileşkesinde tek bir atipik melanosit bile olsa tanı melanomdur.<sup>3</sup>



**Şekil 1: Cilt tabakaları ve dermis epidermis bileşkesindeki MM tanısı için gösterimi gerekli atipik melanositik hücreler**

Malign Melanom (MM) cilt kanserlerinin küçük bir yüzdesini (%3) teşkil etmesine rağmen ezici bir çoğunlukla, mortalite oranları en yüksek deri kanseridir.(%65)<sup>4</sup>

MM'nin iki türlü büyüme fazı vardır. Daha çok perifere doğru olan radial(yatay) büyüme fazındaki lezyonların, vertikal büyümesi ile devam eden tümörün ulaştığı en derin nokta, yani Breslow kalınlığı, en önemli lokal prognostik faktördür.<sup>5</sup> Hastalığın prognozu birçok faktöre bağlıdır. Sağ kalımı etkileyen en önemli parametre ise lokal lenf nodu tutulumudur.<sup>6</sup>

Yapılan kapsamlı, çok merkezli çalışmalarda sağkalım ve nüksü etkileyen faktörler arasında; ülserasyon, lezyon içindeki mitotik oran, hastanın yaşı ve cinsiyeti, birincil lezyon bölgesi ve melanomun morfolojik tipi vardır.<sup>7,8</sup>

Sentinel lenf nodu biyopsisi(SLNB) melanom hastalarının evrenlenmesinde çok önemli yer teşkil etmektedir. Bu işlem sayesinde, morbiditesi daha yüksek olan elektif lenf nodu diseksiyonu(ELND), gün geçtikçe yerini SLNB ye bırakmaya başlamıştır.

Yapılan son çalışmalar ile, Breslow'u 8 mm'den büyük olan lezyonlarda, SLNB'nin yapılması önerilmektedir.<sup>9</sup> Metilen mavisi ve kolloid boylarıyla yapılan lenfatik haritalama ile %99 başarı oranıyla sentinel lenf nodu bulunabilmektedir.<sup>10</sup> Son zamanlarda malign melanom farmakoterapisindeki gelişmeler, SLN'nin daha çok merkezde standart prosedür haline gelmesi, erken tanı ve yeni medikal tedaviler gibi gelişmeler sayesinde, hastaların, sağ kalım sürelerinde iyileşmeler sağlanmaktadır.

Çalışmamızda hastalarımızın yaşam sürelerinin değerlendirilmesi ve Breslow, mitoz oranı ülserasyon, lenfositik infiltrasyon, subtipler, cinsiyet farklılıkları gibi prognostik değişkenlerin yaşam sürelerine etkisinin araştırılmasını amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER:

### 2.1 Malign Melanom Epidemiyoloji:

Dünya çapında kutanöz melanom insidansı her yıl diğer kanser türlerine göre, daha hızlı bir oranda artar.<sup>11</sup> Dünya çapında en sık görülen kanserler arasında olan malign melanoma, 2012 yılında 232.000 yeni vaka eklendi ve dünya çapında MM nedenli 55.000 ölüm kaydedilmiştir.<sup>12</sup> Kutanöz melanom insidansı ülkeler arasında büyük farklılıklar gösterir. Bu durum ırk farklılıkları, cilt fenotipinin yanı sıra güneşe maruz kalmadaki farklılıklara bağlanmaktadır. Ayrıca, diğer tümörlerden farklı olarak, melanom çoğunlukla gençleri ve orta yaşlı bireyleri etkiler. Tanı anında ortalama yaşı 57 olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.

MM insidansı 25 yaşından sonra doğrusal olarak artarken, 50 yaşından sonra ve kadın cinsiyetinde azalır. Cinsiyete göre insidans verilerinin analizinde, kadınlarda genç yaş gruplarında daha sık görülürken, erkeklerde 55 yaşından sonra daha sık görülür.<sup>13</sup>

Güneş ışığına bağlı artan melanom riski ultraviyole ışın (UV) seviyesi ve özellikle UVB spektrumu ile doğrudan ilişkilidir.<sup>14</sup> Ayrıca, güneşe maruz kalma modelleri ile artan melanoma riski bir dizi çalışma ile ilişkilendirilmiştir. Daha çoğunlukla aktinik keratoz ve melanoma dışı deri kanserleri, yoğun ve aralıklı güneşe maruz kalma (güneş yamığı hikayesi tipik), kronik olarak güneşe maruz kalmaktan daha yüksek risk ile ilişkilidir.<sup>2,15</sup>

Konjenital melanositik nevüs sayısı, genetik yatkınlık ve aile hikayesi gibi konak risk faktörleri melanom gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır.<sup>16 17</sup> Melanom olgularının yaklaşık % 25'i önceden var olan nevüste ortaya çıkmaktadır.<sup>18</sup> Bu bağlamda, sadece nevüslerin toplam sayısı değil, aynı zamanda nevüsün boyutu ve tipi de, bireysel olarak artan melanom riski ile ilişkilidir.<sup>19,20</sup>

Malign melanoma oluşumunda genetik risk faktörleri de mevcuttur. Melanokortin 1 reseptörü (MC1R) geninin polimorfizmleri, insan ten rengi farklılıkları ve fenotiplerinden sorumludur. Özellikle kıvılcık saçlı, ten ve göz rengi açık bireyler düşük pigmentasyon sergiler ve UV maruziyetinde artan bir hassasiyet söz konusudur.<sup>21</sup>

Melanom olgularının yaklaşık % 7–15'i, aile öyküsü olan hastalarda ortaya çıkmaktadır.<sup>22</sup> Geçtiğimiz yıllarda, genel olarak belirli malignite modellerine eğilimli, çoklu mol melanom sendromu (FAMMM sendromu) ve varyantı, melanom astrositom sendromu(MAS) olan ailelerde melanomun ortaya çıktığı bulunmuştur.<sup>23</sup>

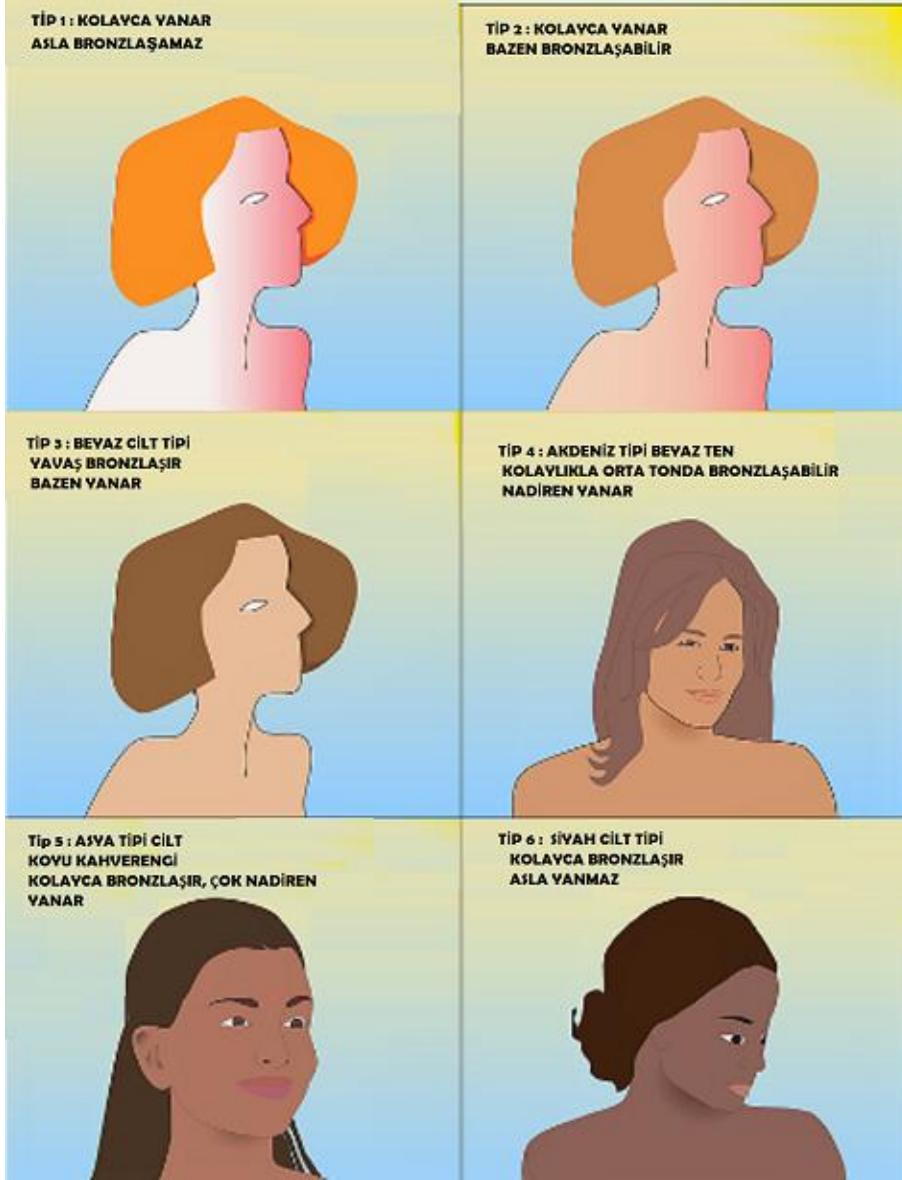
Ailesel olarak en yaygın olarak bilinen düşük penetranslı gen MC1R'dir.<sup>24</sup> Bu ailelerde tanımlanan en sık görülen genetik anormallikler, siklin bağımlı inhibitör 2A (CDKN2A veya p16) ve daha az yaygın sikline bağımlı kinaz 4 (CDK4) genindeki mutasyonlardır.<sup>23,25</sup>

Melanom gelişmesi riskinin artması ile ilişkili diğer kalıtsal durumlar, kseroderma pigmentosum, ailesel retinoblastoma, Lynch sendromu tip II ve Li Fraumeni sendromlarıdır.<sup>22</sup>

## **2.2 Etiyoloji ve patogenezi:**

MM çevresel faktörler ve genetik değişimler arasında birçok farklı yolla ortaya çıkar ve dinamik olarak bu faktörlerden karşılıklı etkilenir. MM'nin klinik ve onkolojik özelliklerini önemli ölçüde etkileyen çeşitli faktörler belirlenmiştir.

Bu faktörler esas olarak UV ışınlarına maruz kalmak, açık renkli cilt (özellikle fitz tip 1-2)<sup>26</sup> ve saç rengi gibi bazı fenotipik özelliklere sahip olmak , solaryum kullanımı, aile ve kişisel melanom öyküsüdür. Melanom gelişimi için, UV radyasyona maruz kalma, bilinen en önemli çevresel risk faktörüdür. UV radyasyona maruz kalmanın kutanöz melanomların % 70'inden fazlasına neden olduğu düşünülmektedir.<sup>27</sup>



**Şekil 2 : Cilt tipleri ve bazı özellikleri**

© TIPS in Plastic Surgery 2016 John K Dickson

UV spektrumunun etkisi UV bileşenleri arasında farklılık gösterir, UVA'ya (320-400 nm), UVB (280-320 nm) 'ye ve UVC (100-280 nm) olarak dalga boylarına göre bölünmüştür. UVC ozon tarafından bloke edilir ve yeryüzüne ulaşmaz, UVB ve UVA esas olarak UV kaynaklı deri hasarından sorumludur. Farklı elektrofiziksel özellikleri nedeniyle, UVB direkt DNA hasarına neden olurken, UVA da reaktif oksijenlerin salınımı yoluyla dolaylı DNA hasarına neden olur.<sup>28</sup>

Hastalığa ait gözlemler, uzun süre doğal veya yapay güneş ışığına maruz kalan popülasyonda ve sporadik olarak maruz kalan güneş yanıklı bireylerde, UV radyasyonunun etkisiyle insidans da artış olduğunu belirlemiştir.<sup>29</sup>

UVA (320–400 nm), solaryumlarda iç mekan kaynağıdır ve MM riskinin artışıyla ilişkilidir. Son veriler daha genç yaşta ve uzun süre solaryum kullanımının yüksek MM riskine neden olduğunu tespit etmiştir. Avustralya da cilt kanserlerden korunma için kapsamlı bir bilinçlendirme kampanyası yapılmış ve solaryum kullanımının engellenmesini sağlayan kanunları ülke çapında yürürlüğü koymuştur.<sup>30</sup>

Epidemiyolojik veriler, MM oluşumunda iki ana yolu destekler. Güneşe duyarlı insanlardaki melanoma gelişen bölgenin kümülatif güneş maruziyeti, veya erken yaşta güneş maruziyeti ve nevus transformasyonu ve aralıklı güneş maruziyeti veya bunların tümü olarak gösterilebilir. MM %25-33 lük kısmı benign melanositik nevüslerden kaynaklanır.<sup>18,31</sup>

Güneşe maruz kalan deride melanom gelişiminde, güneş maruziyeti şeklinde ve anatomik yayılımında farklılıklar tanımlanmıştır. Artan sayıda melanositik nevüsü olan, nevüs oluşumuna yatkın olan hastalarda, melanoma daha erken yaş ve aksiyel bölgelerde oluşurken, daha az nevüslü ve nevüs oluşumuna dirençli hastalarda daha ileri yaşlarda ve güneşe daha çok maruz kalan yerlerde, melanoma gelişimi olur.<sup>32</sup>

Kronik güneş maruziyetine bağlı zarar görmüş ciltte oluşan melanoma daha yüksek mutasyon yüküne sahiptir. Daha ileri yaşta, özellikle baş ve boyun bölgelerinde ortaya çıkar.<sup>33</sup> Kronik güneş maruziyetine bağlı zarar görmemiş MM'li hastalar daha düşük mutasyon yüküne sahiptir. Daha erken yaşta ve gövde gibi orta düzey güneşe maruz kalan yerlerde karşımıza çıkar.<sup>33</sup>

Yüzeysel yayılan melanomanın aksine, nodüler melanom (NM) ve mukozal melanomun oluşumu, UV maruziyetinden bağımsız görünmektedir. Fakat NM oluşumu literatürde tartışmalıdır. Bazı çalışmalar güneşe maruz kalan ciltlerde yüksek NM sıklığı belirtse de, bazı çalışmalarda kronik güneş hasarı olmayan gövde ve koyu tenli kişileri de etkilediğini belirtmektedir.<sup>34,35</sup>

MM riski artışında çevresel risk faktörlerine ek olarak fenotipik ve genetik faktörler de etkilidir. Son zamanlarda yapılan gözlemsel bir çalışmada, genç ve güneş hasarı olmayan bireylerde, pozitif aile öyküsünün artmış melanom riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>36</sup> Doğumda büyük ve dev konjenital melanositik nevusü olan bireyler de, nevusün büyüklüğü arttıkça artan bir melanom gelişim riski mevcuttur.<sup>37,38</sup>

Cilt tipi ve UV maruziyeti ile birlikte atipik(displastik) nevus sayısı da artmış riske katkıda bulunur. 6mm çapından büyük ve düzensiz şekil ve renkteki asimetrik nevusler bir bireyde 50 den fazla ise buna; naevi sendromu denir. Bu durum, MM riskini beş kat artırır.<sup>26</sup> Ayrıca daha önce melanom öyküsü olan hastalarda bir sonraki melanom riskinde 10 kat artış vardır.<sup>39</sup> Ek olarak, bağışıklık sistemi baskılanmış organ nakli hikayesi, hematolojik malignensisi olan, HIV enfeksiyonu hastalarında ve immunsupresif ilaç kullanan hastalarda da melanom daha fazla görülmektedir.<sup>40</sup>

Son yıllarda MM koruyucu ve tedavi edici araştırmalar, fenotipi belirleyen genetik analizlerde yoğunlaşmıştır. Genetik mutasyonların melanomla sonuçlanması çeşitli tedavi ve önleme stratejilerine ışık olmakta ve geliştirilmeye açık bir şekilde çalışmalara devam edilmektedir. Yapılan genom ve ekzon taralamaların da cilt kanserleri en çok mutasyona uğramış kanserler olarak tanımlanmıştır.<sup>41</sup>

Yapılan çalışmalarda tüm melanomlar için evrensel bir mutasyon saptanmamıştır. Fakat onkogen ve tümör baskıyıcı genlerdeki mutasyonlar neredeyse her zaman mitojenle etkileşen protein kinaz (MAPK) yolu ile etkinleştiği görülmüştür.<sup>42,43</sup> Melanomdaki en yaygın iki mutasyon MAPK yoluyla etkili BRAF ve NRAS onkogenleri ve RAS aktivasyonunu düzenleyen nörofibromatozis 1(NF1) tümör baskılayıcı genidir.<sup>44</sup>



### 2.2.1.Konjenital melanositik nevüs

KMN lerin boyut bazlı sınıflandırılması yapılan büyük çalışmalarla standartlaştırılmıştır. Bu sistem KMN ü dört gruba ayırmaktadır.<sup>45</sup>

KÜÇÜK	< 1.5 cm	
ORTA	M1 1.5cm-10 cm	M2 10 cm-20 cm
BÜYÜK	L1 20-30 cm	L2 30-40 cm
DEV	G1 40-60 cm	G2 >60 cm

**Tablo 1: Konjenital Melanositik Nevüs Boyut Bazlı Sınıflandırılması<sup>45</sup>**

KMN, klasik olarak doğumda mevcut olarak tanımlanmaktadır. Küçük ve orta KMN nispeten yaygın olmasına rağmen (%2-3), büyük veya dev KMN, sadece 20.000'de 1 görülür.<sup>46</sup> Küçük ve orta boy KMN içerisindeki melanom gelişim riski, yaşam boyu %1'den azdır.<sup>47,48</sup>

Büyük ve dev KMN lerden, küçük ve orta KMN lerin aksine daha sık melanom gelişir ve subkutan dokuda daha derin yerleşimli olduklarından tanısı zor olabilir. Yapılan büyük çalışmalarda dev KMN den melanom oluşma riski %5 den azdır.<sup>48</sup>

### 2.2.2.Atipik(Displastik) Nevüs

Atipik melanositik nevüsler klinik ve patolojik olarak genellikle 5mm'den geniş, renk farklılıkları mevcut olan, asimetrik, sınırlarında ve kendi içinde düzensizlik kriterlerinden en az ikisine sahip olan nevüslerdir.<sup>49</sup> Atipik nevüs varlığı genel olarak artmış melanoma riski ile ilişkilidir.<sup>50</sup>

### 2.2.3. Lentigo Maligna (Hutchinson Çili)

Hutchinson çili düz, kahverengi, makulalı bir lezyondur. Çeşitli oranlarda büyüyebilir ve farklı pigmentasyon tonları oluşturabilir. Bu lezyon genellikle orta ve ileri yaşlarda, yüz, boyun ve diğer güneşe maruz kalanlarda görülür. Histolojik incelemede, epidermis dermis kavşağındaki melanositlerin aşırı büyümesi olarak ortaya çıkar. Bu lezyon in situ melanoma olmasına rağmen, Hutchinson çilinde invaziv melanoma gelişebilir ve buna lentigo maligna melanomu denir.<sup>51</sup>

### 2.2.4. Pediatrik Melanom

Pediatrik melanoma nadir bir hastalık olup 21 yaş altındaki çocuklardaki insidansı milyonda 5-6'dır.<sup>52,53</sup> Tüm melanoma vakalarının % 1-4'ünü ve tüm pediatrik malignitelerin % 1-3'ünü temsil eder.<sup>54</sup> Pediatrik melanom etkilenen yaş grubuna göre yenidoğan, ergen ve genç yetişkin melanoma olarak üç tipe ayrılabilir. Bu ayrım, farklı yaş gruplarında risk faktörlerinin değişmesi nedeniyle önemlidir.

	ÇOCUK	ADOLESAN
<b>Epidemiyoloji</b>	Çocuklarda nadir İnsidansı stabil	Puberteden sonra insidans artar Güneş maruziyetine bağlı olarak insidansı azalır artar
<b>Kadın/Erkek</b>	E=K	K>E
<b>İrk</b>	Beyaz >>Beyaz olmayan	Beyaz
<b>Lokasyon</b>	Baş ve boyun, Ekstremiteler	Gövde
<b>Risk Faktörleri</b>	Büyük konjenital nevüslü çocuklarda, artmış risk  Aile hikayesi önemli	Küçük ve orta konjenital nevüslü adolesanlarda artmış risk  Aile hikayesi önemli >100 nevi ve displastik nevide yüksek risk Çevresel risk faktörleri(>3 güneş yanığı)

	<b>ÇOCUK</b>	<b>ADOLESAN</b>
<b>Klinik Özellikleri</b>	Amelanotik>pigmente, nodüler lezyonlar	Amelanotik ve aynı oranda pigmente nodüler
<b>Breslow derinliği</b>	Kalın	Genel olarak daha az kalın
<b>Histolojik Tipi</b>	Noduler, Spitz >YYT	En çok yüzeysel yayılan tip(YYT)
<b>Stage</b>	Nodal metastaz yaygın	Nodal metastaz daha az yaygın
<b>Sağ kalım</b>	Çocukda daha iyi	

**Tablo 2 : Pediatrik Malign Melanomun, Çocuk ve Adolessanlarda Karşılaştırılması**  
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.06.002>

### 2.2.5. Gebelikte melanom

Melanom, gebelikte en sık rastlanan kanserlerden biridir ve veriler melanom tanısı alan kadınların% 35'inin doğurganlık çağında olduğunu göstermektedir.<sup>55</sup> Avustralya kaynaklı çalışmalarda gebelikte melanom insidansı 100 000 de 45 tir.<sup>56</sup> Gebelikte melanoma tanısı nispeten nadirdir. Günümüzde, melanomun hamilelik ile ilişkili olduğunu gösteren kesin bir kanıt yoktur.<sup>57</sup> Malign melanom, plasenta metastazlarının % 30'unu temsil eder, plasenta ve fetusa en sık metastaz yapan tümördür.<sup>58-61</sup> Hastaların planlanmasında kişileştirilmiş bir yaklaşım ve doğum sonrası yenidoğan ve plasenta histopatolojik incelemesinin yapılması önerilmektedir.

### 2.2.6.Çoklu Primer Melanomlar

Melanom hastalarının % 3'ünde çoklu primer melanomlar olduğu bildirilmiştir.<sup>62</sup> Bir melanoma sahip bir hastada ikinci bir melanom oluşma riski % 4-5 dir.<sup>63</sup> Çoklu primer melanom için en önemli risk faktörü pozitif bir aile öyküsüdür ve %10 dan fazladır.<sup>64</sup> Her ne kadar bu tablo ağır gibi görünsede bir sonraki melanomların yarısı, in situ ve kalanların çoğunluğu, 1 mm den az olduğu için tedavi oranlarında anlamlı değişiklik yapmamaktadır.<sup>65</sup>

### **2.3.Klinik Özellikler:**

Morfolojik veya histolojik alt tip melanomun klinik davranışıyla ilişkili değildir. Alt sınıflandırma patoloji ve tanı için önemlidir. Melanom, morfolojik olarak dört ana büyüme paternine sınıflandırılabilir: Lentigo maligna, yüzeysel yayılan, nodüler ve akral lentiginous tipleridir.

#### **2.3.1.Yüzeysel yayılan Malign Melanom (YYMM) :**

Yüzeysel yayılan MM tüm alt tiplerin %50-80 ini içerir. Vertikal büyüme evresine gelmeden, yıllarca radial büyüme evresinde kalabilir. YYMM erkeklerin sırtlarında ve bacaklarında daha yaygın iken kadınlarda herhangi bir yerde ve her yaşta, genellikle de ergenlikten sonra oluşabilir.<sup>66</sup>

#### **2.3.2.Nodüler Tip:**

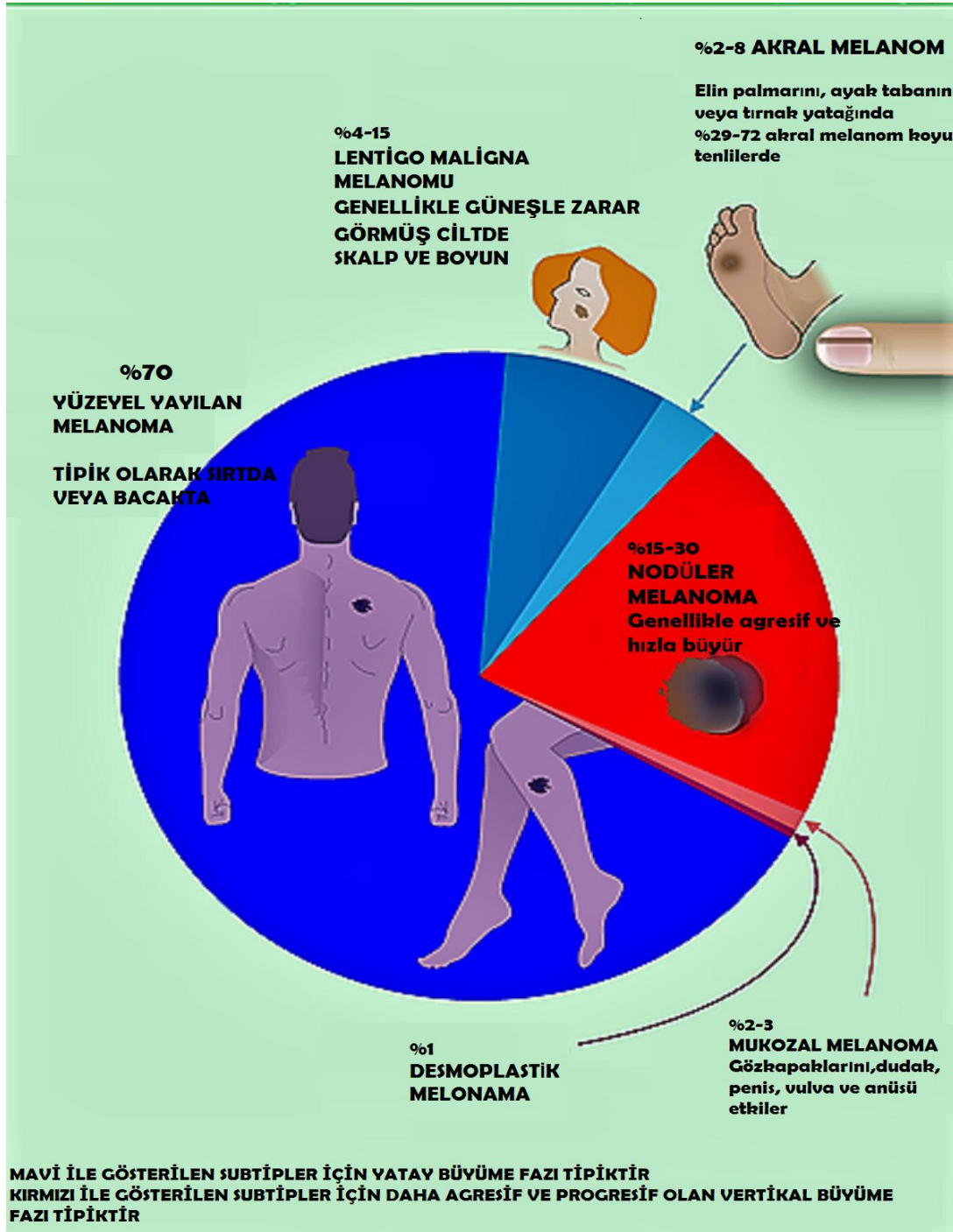
Nodüler tip melanoma, melanomların %15-30 unu oluşturur. Bu YYMM'den daha kısa klinik başlangıçlı, agresif bir tümördür. Nodüler melanom tipik olarak, önceden varolan bir nevustan ortaya çıkmaz. Nodüler melanomlar erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Genellikle orta yaşta ve sıklıkla gövde, baş ve boyunda bulunur.

#### **2.3.3.Lentigo Maligna:**

Diğer tiplere göre güneş ışığına maruz kalma ile daha ilişkilidir ve lezyonlar cildin güneşe maruz kalan bölgelerinde daha sık meydana gelir.<sup>67</sup> El, yüz ve sırt gibi güneş maruziyeti olan yerlerde daha sık oluşur. Kadınlarda erkeklerden daha sıktır. İnvaziv hale gelmeden önce yıllarca tipik olarak in situ olarak kalır.

### 2.3.4.Akral lentigöz melanom:

Melanomların %2-8 ini oluşturur. Sıklıkla subungual, tabanlar, ve avuç içi gibi yerleşim yerleri nedeniyle geç tespit edilir. En çok etnik gruplarda görünürler. Tanı aldıkları yaş genellikle 60 civarındadır. Subungual melanom, genellikle ayak başparmağı veya başparmağın tırnak yatağını içeren belirgin bir varyanttır.<sup>68-70</sup>



Şekil 3 : Malign melanoma subtipleri

© TIPS in Plastic Surgery 2016 John K Dickson

## 2.4.Tanı:

Değişik morfolojik şekillerde klinisyenlerin karşısına çıkabilen MM için tecrübe ve şüphe son derece önemlidir. Uzun süreli varolan pigmentli bir cilt lezyonunun rengi, şekli, boyutu değişmeye başlayınca MM u ayırıcı tanıda düşünmek gereklidir. Erken tanıda klinisyene yol gösterecek bazı ipuçları mevcuttur.

Bu durum ABCDE kriterleri olarak değerlendirilmektedir.<sup>24</sup>

**A:** Asimetri

**B:** “Border irregularity” kenar düzensizliği,

**C:** “Color” renk farklılıkları,

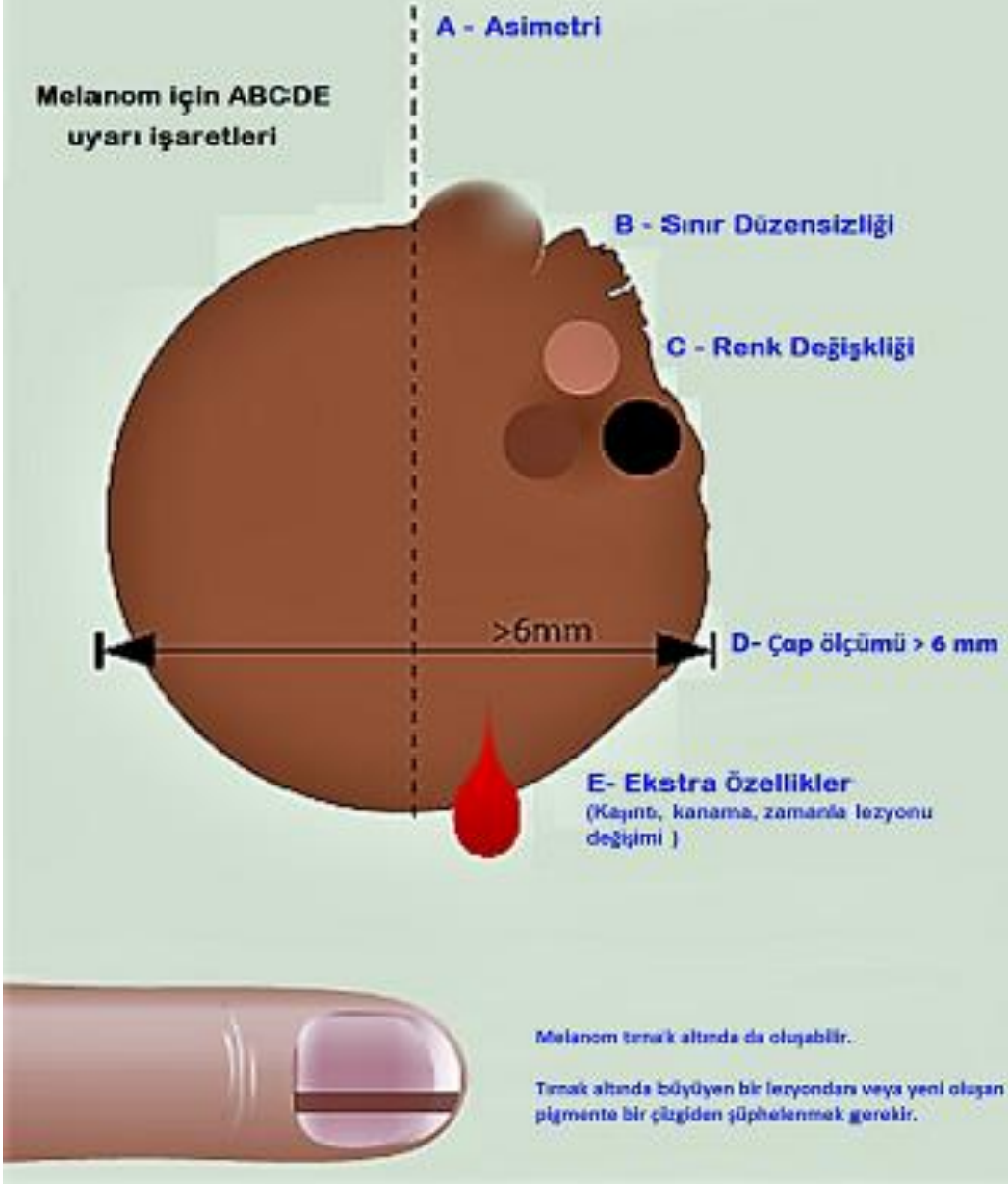
**D:** “Diameter” çapın 6 mm’den büyük olması,

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

Son zamanlarda cilt lezyonlarını değerlendirmesine yardımcı olmak için akıllı telefon uygulamaları tanıtıldı. Benign ve malign dokular arasındaki elektriksel farklılıklara dayanan elektriksel empedans spektroskopisi, melanomları yüzde 97’lik bir duyarlılık ve 34 özgüllük ile tanımayı başardı.<sup>71-73</sup> Her ne kadar bu teknolojiler yaratılmış olsa da yüksek duyarlılığa sahip olmak, özgüllükleri eğitimli bir profesyonelinkinden daha düşüktür. MM erken tanı prognoz da çok etkilidir.

Melanomun patolojik tanısında immünohistokimya, en yaygın olarak kabul edilen tanı aracı olmaya devam etmektedir.<sup>74,75</sup> Buna karşılık, moleküler düzeyde, myPath Melanoma (Myriad Genetic Laboratories, Salt Lake City, Utah), benign ile malign lezyonları ayırt etmek için yüzde 90’lık bir duyarlılık ve yüzde 91’lik bir özgüllük ile son zamanlarda popülerlik kazanmıştır.<sup>76</sup>

## MELANOM İÇİN UYARI İŞARETLERİ



Şekil 4 : Malign melanoma uyarıcı ABCDE kriterleri

© TIPS in Plastic Surgery 2016 John K Dickson

## 2.5.Mikroevreleme

Tümör invazyon derinliğini ölçmede 2 farklı sistem kullanılabilir.

- 1) Milimetrik olarak ölçülen Breslow kalınlığı,
- 2) Derinin tabakalarına göre ölçülen Clark seviyesi

### **Breslow kalınlığı**

1970 yılında patoloji uzmanı Breslow'un kutanöz melanomda histolojik parametrelerden biri olan, tümörün invazyon derinliğini belirten Breslow kalınlığı, Melanom kalınlığı, epidermisin granüler tabakasının üst sınırından, ülser mevcutsa ülser tabanından, tümörün ulaştığı en derin noktaya kadar oküler mikrometre ile milimetrik olarak ölçümünü ifade eder.<sup>10</sup>

### **Clark Seviyesi :**

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

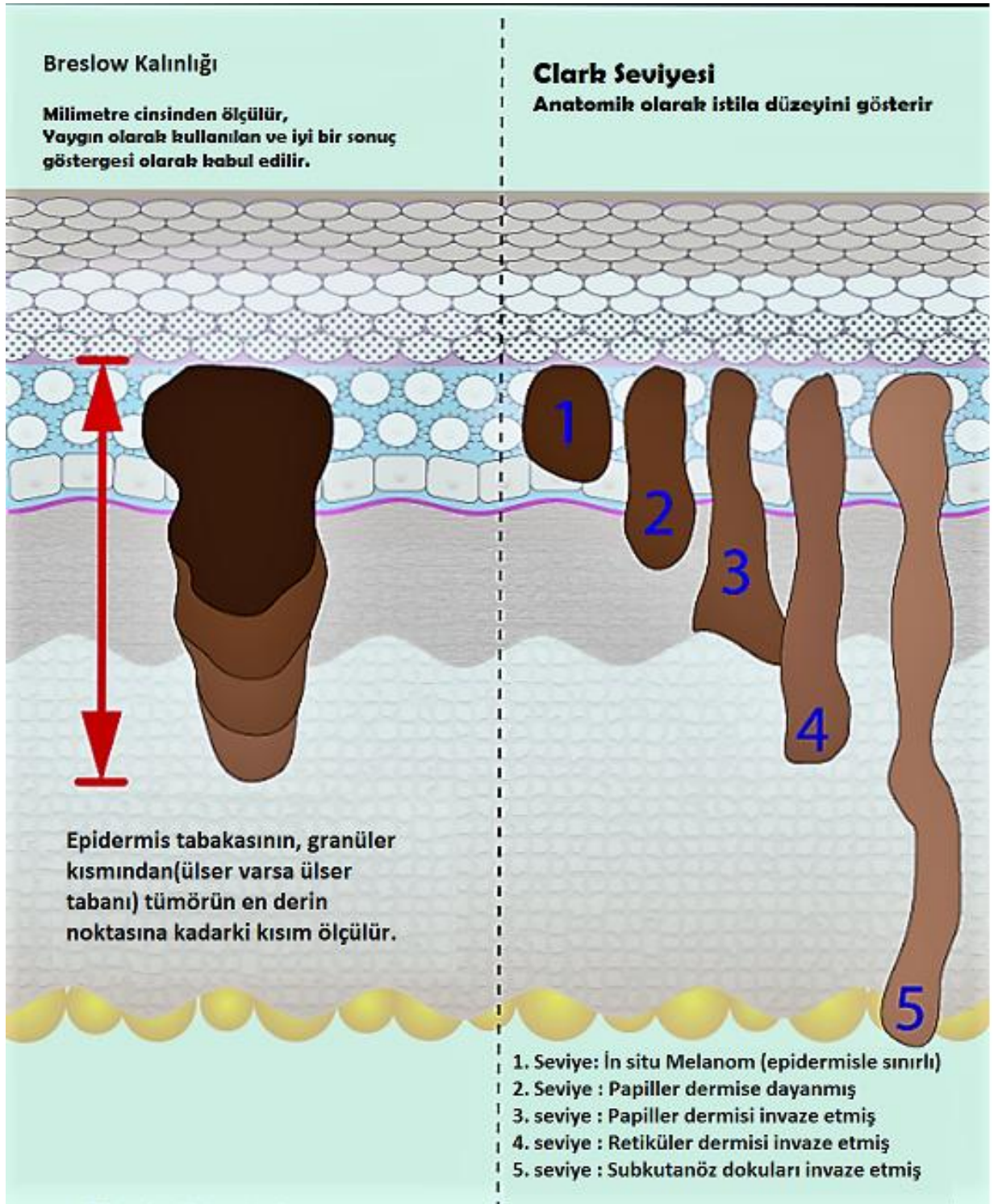
Clark seviyesi II: Papiller dermisi invaze eden tümör

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

Clark seviyesi IV: Retiküler dermisi invaze etmiş tümör

Clark seviyesi V: Subkutan dokuya kadar invaze olmuş tümör





**Şekil 5: Malign Melanom Mikroevreleme sistemleri**

© TIPS in Plastic Surgery 2016 John K Dickson

## 2.6. Evreleme

Primer Tümör	<i>Kalınlık ve ülserasyon durumu</i>	Rejyonel lenf nodu(N)		Uzak metastaz (M)	
<b>Tx</b>	Primer tümör değerlendirilemez. (Küretaj, gerileme,vs)	<b>Nx</b>	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor	<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>T0</b>	Primer tümöre ait kanıt yok	<b>N0</b>	Rejyonel metastaz saptanmadı	<b>M1a</b>	Uzak deri, subkutan veya nonrejyonel nodal metastaz
<b>Tis</b>	İnsitu Melanom	<b>N1A</b>	1 lenf nodu(SLN de) Klinik olarak gizli* Transit,satellite, mikrosatellit metastaz yok	<b>0</b>	Normal LDH
<b>T1</b>	≤1	<b>N1B</b>	1 lenf nodu, Klinik olarak var ** Transit,satellite, mikrosatellit metastaz yok	<b>1</b>	Yüksek LDH****
<b>a</b>	< 0.8 mm ülserasyon yok	<b>N1C</b>	Lenf nodu hastalığı yok Transit,satellite, mikrosatellit metastaz var ***	<b>M1b</b>	Akciğer metastazı
<b>b</b>	<0.8 mm ülserasyon var Veya 0.8-1.0mm ülserasyon yok	<b>N2 A</b>	2-3 lenf nodu,(SLN de) Klinik olarak gizli* Transit,satellite, mikrosatellit metastaz yok	<b>0</b>	Normal LDH
<b>T2</b>	1.1-2.0 mm	<b>N2B</b>	2-3 lenf nodu,(SLN de) Klinik olarak var ** Transit,satellite, mikrosatellit metastaz yok	<b>1</b>	Yüksek LDH****

<b>a</b>	Ülserasyon yok	<b>N2C</b>	1 lenf nodu(SLN de veya klinik olarak tespit edilmiş) Transit,satellite, mikrosatellit metastaz var ***	<b>M1c</b>	Diğer iç organ metastazları
<b>b</b>	Ülserasyon var	<b>N3A</b>	4 veya üzeri lenf nodu,(SLN de) Klinik olarak gizli* Transit,satellite, mikrosatellit metastaz yok	<b>0</b>	Normal LDH
<b>T3</b>	2.1-4.0 mm	<b>N3B</b>	4 veya üzeri lenf nodu En az biri klinik olarak tespit edilmiş** Transit,satellite, mikrosatellit metastaz yok	<b>1</b>	Yüksek LDH****
<b>a</b>	Ülserasyon yok	<b>N3C</b>	2 veya fazla lenf nodu(SLN de veya klinik olarak tespit edilmiş) Transit,satellite, mikrosatellit metastaz var***	<b>M1d</b>	Beyin Metastazı
<b>b</b>	Ülserasyon var			<b>0</b>	Normal LDH
<b>T4</b>	> 4.0mm			<b>1</b>	Yüksek LDH****
<b>a</b>	Ülserasyon yok				
<b>b</b>	Ülserasyon var				

**Tablo 3 : Malign Melanoma evreleme (American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th ed. New York)**

***Malign Melanoma Evreleme Tablo 3 Ek Açıklamalar ;***

\* Klinik olarak gizli metastaz; Radyografik kanıt bulunmayan SLN ile tespit mikroskopik durumu tanımlar.

\*\*Klinik olarak saptanan klinik radyografik ultrason muayenesinde bölgesel lenf nodu metastazını tanımlar.

\*\*\*Satellit metastaz primer melanomun 2 cm içinde klinik olarak belirgin kutanöz veya subkutanöz metastaz olarak tanımlanmıştır.

\*\*\*Mikrosatellit metastaz patolojik incelemede primer melanoma bitişik veya derin mikroskopik kutanöz veya subkutanöz metastaz olarak tanımlanmıştır.

\*\*\*Transit metastaz rejyonel lenf nodları bölgesinde primer melanomdan 2 cm den daha uzak mesafede, klinik olarak belirgin kutanöz veya subkutanöz metastazlar olarak tanımlanmıştır.

\*\*\*\*LDH(Laktat Dehidrogenaz); Hedefe yönelik ve immune tedavilere yanıtın değerlendirilmesi, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili klinik olarak anlamlı bir faktördür.



## 2.7. Prognoz

Erken dönemde lokalize melanomların, prognozunu etkileyen en önemli iki değişken Breslow ve ülserasyonun olup olmamasıdır.<sup>77-80</sup> En son yapılan evreleme sisteminde mitozun T1 alt kategori kriterlerine dahil edilmemesine rağmen, T1 melanomlarında mitotik aktivite de artmış SLN metastaz riski ile ilişkili bulunmuştur.<sup>81,82</sup> Bunun yerine melanoma için olumsuz bir prognostik faktör olan ülserasyon evreleme sistemine dahil edilmiştir.<sup>9,83</sup>

Nodal metastazın olduğu, transit, satellite ve mikrosatellit metastaz ile evre 3 e ilerlemiş hastalıktan söz edilir. Bu evre diğer evrelere göre sağkalım açısından daha heterojen bir gruptur. Evre 4 hastalık uzak metastaz varlığı ile tanımlanır. Yapılan son evreleme sistemine, yeni nesil melanoma tedavilerinin de takibinde kullanılan LDH (Laktat Dehidrogenaz) düzeyide eklenmiştir

### Melanom Hastalarında Diğer Prognostik Faktörler

Melanom hastalarında daha kuvvetli ve bağımsız olan prognostik belirteçleri artan tümör kalınlığı, ülserasyon ve artan mitotik orandır.

Sağkalım açısından diğer faktörler kadar bağımsız ve tutarlı olmayan diğer faktörler ise artan yaş, erkek cinsiyet, baş boyun bölgesinde yerleşen tümörler, artan Clark seviyesi, mevcut lenfovasküler invazyon, perinodal tutulum, mevcut regresyon, yüzeysel yayılan MM dışı subtipler ve tümörü infiltrate eden lenfositlerin olmayışıdır.<sup>84</sup>

Tis	N0b	M0	0	5 Yıllık Sağkalım	10 Yıllık Sağkalım
T1a	N0	M0	IA	99	98
T1b	N0	M0	IA		
T2a	N0	M0	IB	99	96
T2b	N0	M0	IIA	96	92
T3a	N0	M0	IIA		
T3b	N0	M0	IIB	93	88
T4a	N0	M0	IIB		
T4b	N0	M0	IIC	82	75
T0	N1b, N1c	M0	IIIB		
T0	N2b, N2c, N3b or N3c	M0	IIIC		
T1a/b– T2a	N1a or N2a	M0	IIIA	91	88
T1a/b– T2a	N1b/c or N2b	M0	IIIB	86	81
T2b/T3a	N1a–N2b	M0	IIIB		
T1a–T3a	N2c or N3a/b/c	M0	IIIC	69	60
T3b/T4a	Any N ≥N1	M0	IIIC		
T4b	N1a–N2c	M0	IIIC		
T4b	N3a/b/c	M0	IIID	32	24
Any T, Tis	Any N	M1	IV		9-27

**Tablo 4 : Malign Melanom evreleme ve prognostik sağkalım süreleri**

Adapted with permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing (modified from: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563–5854).

## 2.8. Tedavi

### 2.8.1. Tedavi zamanı:

Amerikan Ulusal Kanser Veri tabanı 2017 yılında 153.218 melanomlu hastanın çok değişkenli analizinde biopsi sonrası cerrahinin geciktiğini gösterdi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede evre 1 melanom hastalarında 30 gün sonrası yapılan tedavisinin öncesinde yapılan tedaviye göre mortalite riskini arttırdığını ortaya koydu.<sup>85</sup>

### 2.8.2. Cerrahi Marj :

Melanomda cerrahi marjların ölçüsü hala tartışılmaya devam etmektedir. Genellikle heterojenite ile dolu olan klinik veriler, 1mm den küçük Breslow melanomların (T1) 1cm lik marjla çıkartılmasını önermektedir.<sup>86,87</sup> Yapılan en kapsamlı meta-analizde, dar marj ile (1-2 cm) ve geniş marjla (3-5 cm) eksizyon yapılan hastalar, melanoma özgü sağkalım açısından değerlendirilmiş ve lokal nüks, genel mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir.<sup>86-89</sup>

Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı; 1mm den az Breslow kalınlığı olan melanomlar için 1cm lik eksizyon marjı , 1.01-2mm arası kalınlıktaki melanomlar için 1-2 cm eksizyon marjı, 2mm den daha kalın melanomlar içinde 2 cm lik eksizyon marjını önermektedir.

### 2.8.3. Sentinel Lenf Nodu:

SLN biyopsisinin tam lenfadenektomi ile karşılaştırıldığında daha düşük oranda komplikasyonları vardır. Diğer bir avantajı ise sınırlı sayıda lenf nodundan dolayı standart lenfadenektomi örneklerinden daha kapsamlı bir patolojik analiz yapılabilmesidir. Klinik öneme bakıldığında da SLN'nun çıkartılması genel sağkalımı arttırabileceği öne sürülse de, şu anda SLN lerin incelenmesinin amacı bu hastaların prognozunu daha doğru tanımlayabilmek ve daha tutarlı evreleme bilgisi sağlayabilmektir.<sup>90</sup>

Amerikan kanser ortak komitesi'nin (AJCC) 8. baskısının deri melanomların evrelemesini değiştirdiğini vurgulamak önemlidir (1 mm kalınlığında, pT1). ). Sekizinci baskıda, melanomlar <0.8 mm ülserasyon var veya 0.8-1.0 mm ülserasyondan bağımsız, T1b olarak, SLN incelemesi için bir ölçüt olarak düzenlenmiştir. Çok değişkenli analizde, SLN metastazı olması, bozulmuş prognoz ile ilişkili bulunmuştur.<sup>91</sup>

2014 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada SLN pozitif olan hastaların, nodal gözlem ve tamamlanmış lenf nodu disseksiyonu karşılaştırıldı. Tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonunun 10 yıllık metastazsız ve sağkalımı iyileştirdiği gösterildi.<sup>92</sup>

Yapılan başka bir çok merkezli çalışmanın amacı SLN pozitif hastalarda ultrason takibi ve tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonu karşılaştırmaktı. 63 merkez ve 43 aylık takip süresi olan faz 3 bu çalışmada tamamlanmış lenf nodu disseksiyonunun sağkalıma bir etkisinin olmadığını gösterdi.<sup>93,94</sup>

Diğer verilere bakıldığında da tamamlanmış lenf nodu disseksiyonu grubunun %24 ünde görülen lenfödem, gözlem grubunun %6 sında görülmüştür ve tamamlanmış lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalarda önemli ölçüde daha fazla komplikasyon vardı.<sup>95</sup>

Bazı hastaların tamamlanmış lenf nodu disseksiyonundan yararlanma ihtimali daha fazladır. Özellikle baş boyun bölgesinde melanomları olan veya genç yaşta SLN pozitif hastaların melanoma özgü sağkalım açısından tamamlanmış lenf nodu disseksiyonu yapmanın terapötik bir fayda ve daha iyi bir sağkalımı sağladığı gösterilmiştir.<sup>96,97</sup>

#### **2.8.4.İleri ve Metastatik Melanom Tedavisi:**

Son yıllarda kanser immunolojisi ve biyolojisindeki gelişmeler sayesinde ilk kez progresyonsuz ve genel sağkalımı arttıran hedefe yönelik ajanlar ve immunoterapiler geliştirildi.

Bu moleküller daha çok peritümöral ortamda sitotoksik T lenfositlerle ilişkili antijen 4(CTLA-4), programlı ölüm reseptörü 1 (PD-1), programlı ölüm ligandı 1 (PDL-1), tümöre saldıran T hücrelerinin fonksiyonlarını azaltarak etki gören moleküllerdir.



Tedavide ipilimumap<sup>98</sup>, ilimumab((anti-CTLA-4), Nivolumab ve pembrolizumab (anti-PD-1 immünoglobulin) T hücre fonksiyonlarını düzenleyerek progresyonsuz ve genel sağkalımı arttıran yeni ajanlardır. (2011,2014)<sup>99</sup> Bu gelişmelere paralel olarak B-RAF ve mitojen ile aktive olan kinaz(MAK) sinyal yollarının daha iyi anlaşılması ile RAS, RAF, MEK ve ERK gibi molekülleri inhibe eden terapiler geliştirilmiştir. Tümör biopsi örnekleri immunohistokimyasal yöntemlerle BRAF-V600E mutasyonları için rutin olarak değerlendirilmektedir. Tek başına kullanılan BRAF inhibisyonu yan etkiler, tedavi direnci ve sekonder cilt malignensi etkilerini hafifletmek için eşzamanlı olarak kullanılan MEK inhibitörleri ile artmış tümör yanıtı ve diğer yan etkilerinde azalma ile sonuçlanır.<sup>100</sup>

### **2.8.5.İleri Melanom için Adjuvan Terapi**

Adjuvan tedavi ileri melanoma hastalarında rekürrensleri önlemek için verilen ek tedaviyi ifade eder. Bu bağlamda adjuvan ipilimumab ile tedavi edilen evre 3 melanom hastalarının randomize çift kör, faz 3 çalışmasında, 5 yıllık sağkalımı, %65.4 olarak ve plesebonun %54.4 olarak tespit edilmiş, anlamlı derecede sağkalıma etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>101</sup> Diğer bir çalışmada Nivolumab ile 12 aylık nüksüz sağkalım (%70.5)ve ipilimumab ile nüksüz sağ kalım(%60.8)oranında tespit edilmiştir.<sup>102</sup>

Aynı zamanda adjuvant trametinid (MEK inhibitörü) ve adjuvant dabrafenib (BRAF inhibitörü) kombine olarak (COMBI-AD), tümörü rezeke edilmiş evre 3 hastalarda kullanıldı. 3 yıllık genel sağkalımı %86'ya kadar arttırdığı tespit edilmiştir.<sup>103</sup>

### **2.8.6. Transit Metastaz Tedavisi**

Transit metastaz primer melanomdan 2 cm den daha fazla uzakta olmakla birlikte, bölgesel lenf nodlarının ötesinde değildir.

Satellit lezyonlarda genellikle primer tümörün 2 cm'e kadar etrafında bulunurlar. Transit metastaz veya satellite lezyonlar melanomların sadece % 4 ünde mevcut olmasına rağmen tedavisi önemli bir sorundur.<sup>104</sup> İzole transit metastazlar eksize edilerek başarı ile tedavi edilebilir.

Granülosit makrofaj stimüle edici faktör kodlanmış zayıflatılmış Herpes Simpleks 1 virüsü olan ‘Talimogene laherparepvec’ ve ipilimumab kombinasyonu ile yapılan çalışmada hastaların %39 u cevap vermiş ve %52 sinde visseral lezyonlarda azalma gözlenmiştir.<sup>105,106</sup>

### **2.8.7. Uzak Metastazların Tedavisi**

Çok değişken seyirli, heterojen bir tümör olan MM’un uzak metastaz yapması durumunda prognozu kötüleşmekle birlikte yeni tedavi modaritetleri umut verici olmaktadır. Çoğunlukla, tümör mikroevresi ve sağlıklı dokunun tümöre verdiği immünolojik cevap anlaşılmaya çalışılmış ve ilaç tedavisine bu alanda yoğunlaşmıştır. İmmunoterapide ilk büyük keşif ipilimumab ile tedavinin sağkalımı arttırması ile ortaya çıkmıştır.<sup>107</sup>

Kullanılan birçok ajan ve kombinasyonları ile metastatik melanoma tedavisi çalışmaları başarıyla devam etmektedir. Melanom tedavisinde gelecekteki yönler, hücrel sinyalizasyona, tümör mikro çevresine sitokin tedavisine, antitumor immunitésinin up-regülasyonuna ve ilaç uygulamasının optimize edilerek, toleranslarının belirlenmesine odaklanılacaktır.

### **2.8.8. Beyin Metastazının Tedavisi**

MM beyine metastaz yapan en yaygın ikinci kanserdir.<sup>108,109</sup> İleri melanomlu hastaların %30-40 3 yıl içinde melanom beyin metastazı geliştirir.<sup>110</sup>

Melanom beyin metastazları yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilidir.<sup>111</sup>

Radyoterapi melanoma tedavisinde rutin olarak kullanılmaz. Yeni yapılan bir çalışmada stereotaktik radyocerrahi ve ipilimumabın ın birlikte kullanımının, monoterapiye göre, radyasyon nekrozu ve intrakranial kanama olmaksızın sağkalımı arttırdığını göstermiştir.<sup>112</sup>

Melanomun beyin metastazın da Dabrafenib, vemurafenib ve anti-PD-1 immünoterapisi ile umut verici sonuçlar elde edilmiştir.<sup>113-115</sup>

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız için Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurul onayı (KOÜ GOKAEK 2018/281) alındı. Çalışmaya, 2010 Ocak ile 2017 Aralık tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Plastik Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahi Polikliniğine başvuran, histopatolojik olarak malign melanom tanısı konan, klinik olarak ileri evre olmayan ve sentinel lenf nodu biyopsi negatif olan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Plastik Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahi Polikliniğine başvuran, histopatolojik olarak malign melanoma tanısı konulan, Breslow kalınlığı ölçülen, sentinel yapılan ve negatif sonuçlanan ülserasyon, lenfatik invazyon, mitotik oranları belirlenen hastalar çalışmaya alınmıştır. Klinik ve histopatolojik olarak incelenen verilerde eksiklik olan hastalar çalışmadan çıkartılmıştır.

Poliklinik takiplerine gelmeyen, başka merkeze takip olan ve melanom dışı sebeplerle ölen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların survey analizleri için melanoma metastazına bağlı ölüm tarihleri, gün, ay, yıl olarak tespit edilmiş, yaşayan hastaların onkolojik takip, tedavileri incelenmiştir. Hastaların tanı tarihleri, yine aynı şekilde gün, ay, yıl olarak tanıya yönelik cerrahi işlem tarihleri alınarak değerlendirilmiştir.

Hastaların yaşı, melanomun tespit edildiği anatomik bölge, melanomun histopatolojik tipi, mitoz sayısı, Breslow kalınlığı, Clark seviyesi, ülserasyon varlığı ve lenfatik invazyon değerlendirildi.

## **İstatistiksel Analiz :**

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS Ver. 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) Medcalc Ver 14.10.2 (Medcalc Software bvba, Belgium) paket programları ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.th - 75.th persentil), kategorik değişkenler frekans (%) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U Testi, Kruskal Wallis Tek yönlü varyans analizi ve Dunn's Post Hoc test ile, kategorik değişkenler için Fisher ExactKikare, Yates kikare, Monte Carlo kikare testi ile test edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon Analizi ile belirlendi. Breslow değerlerinin ulserasyon görülmesine göre kesim noktaları, duyarlılık ve özgüllüklerinin belirlenmesi amacıyla Receiver operating curve (ROC) analizi yapıldı ve eğri altında kalan alan hesaplandı. Cinsiyete, Lenfosit yanıtı, Breslow Koda (<3.1 ve  $\geq$  3.1) göre Yaşam analizi, Kaplan-Meier yöntemi ile gerçekleştirildi. İki yönlü hipotezlerin testi için  $p < 0.05$  istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Demografik veriler

Çalışmaya toplam 101 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 58'i (%54,4) erkek ve 43'ü (%42,6) kadın hasta idi. Hastaların yaşı 21 ile 91 arasında değişkenlik gösterip yaş ortalaması 59.2 ve standart sapması  $\pm 16.24$  idi.

### 4.2. Diğer Parametrik Veriler

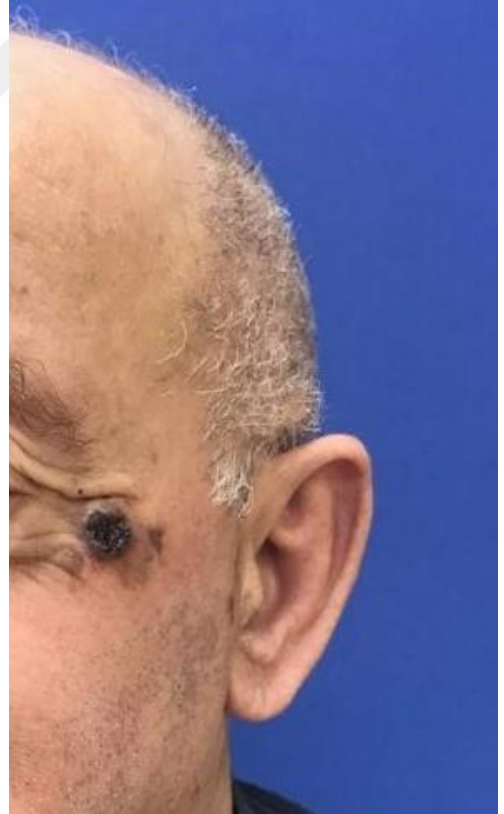
Histopatolojik olarak alt tipi belirtilen 99 hastada, en sık tip yüzeysel yayılan malign melanoma (n=46, %45.5), ikinci sıklıkta nodüler melanoma (n=26, %25,7), üçüncü sırada akral lentiginöz melanoma (n=24, %23.8), dördüncü sıklıkta lentigo malign melanoma (n=3, %3) olarak saptandı.

En sık görülen anatomik bölge el/ayak (n=33, %32,7), bunu sırasıyla gövde (n=29, %28,7), ekstremiteler (n=23, %22,8) ve baş boyun (n=16, %15,8) izledi.

Önemli prognostik faktörlerden olan ülserasyon hastaların 42 (%41.6) sinde, lenfosit yanıt 77 (%66.3) sinde vardı.



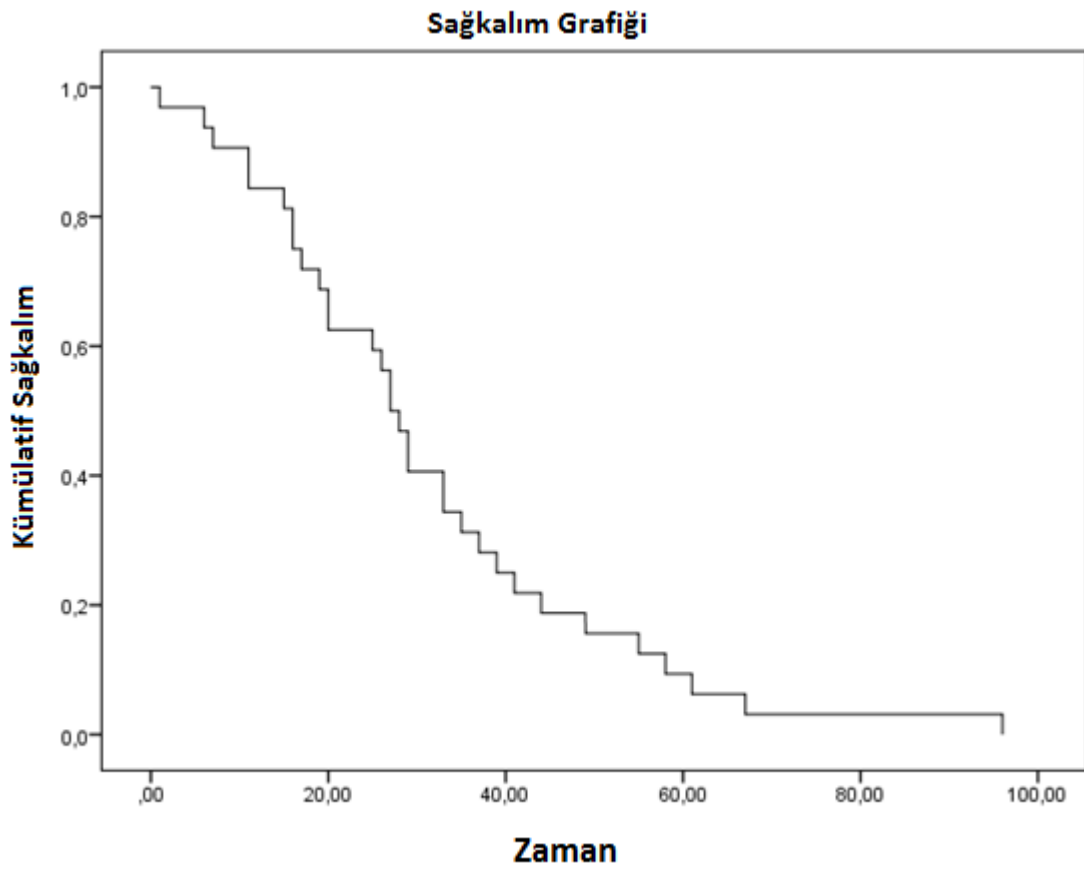
*Resim 1 : Sırt bölgesinde yüzeyel yayılan malign melanoma*



*Resim 2-3: Sağ frontal bölge ve sol göz lateralde nodüler melanoma*

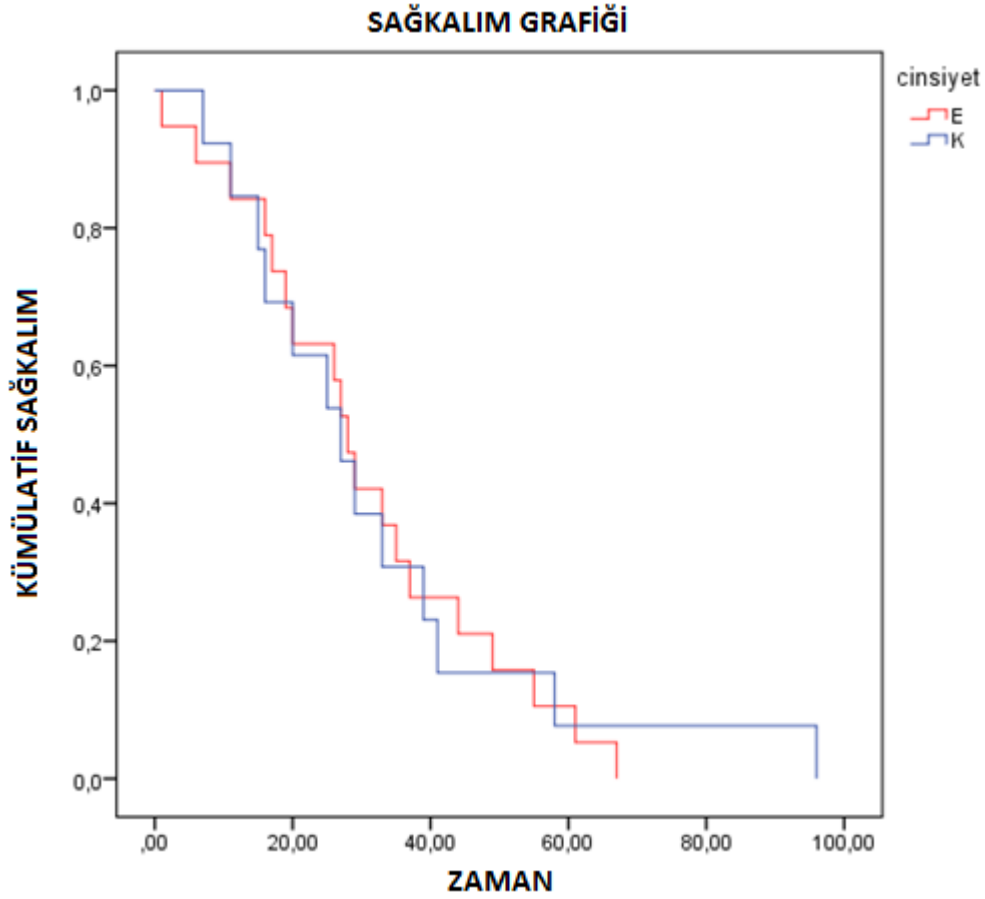
Lokalizasyon ve cinsiyet ilişkisine bakıldığında, erkeklerde en sık gövde (n=20, %34,5),kadınlarda ise el/ayak bölgesinde(n=14, %34.9) görülmüş ancak bu ilişki anlamlı bulunmamıştır. (p=0,477)

Malign melanoma subtipi ve cinsiyet ilişkisine bakıldığında erkeklerde en sık yüzeysel yayılan malign melanoma (n=27, %26,5), kadınlarda da en sık yüzeysel yayılan malign melanoma (n=19, %19.5) tespit edilmiş, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,762)



Şekil 6 : Tanı konulduktan sonraki, hastaların genel yaşam sürelerinin grafiksel değerlendirilmesi

Genel yaşam sürelerine göre değerlendirilen hastaların tanı konulduktan 20 ay sonra sonra yaşama olasılığı %62.5, bu analiz cinsiyet farkları araştırıldığında da erkek cinsiyet için 20 ay sonra %63.2 (Median erkekler için 28.0(23.7-32.2)), kadın cinsiyet için ise %61.5(Median kadınlar için 27.0(16.4-37.6)) hesaplanmıştır.(Tüm karşılaştırmalarda ortak olarak 20 ay görüldüğü için karşılaştırmaları 20 aya göre yapılmıştır) (p=0,919)



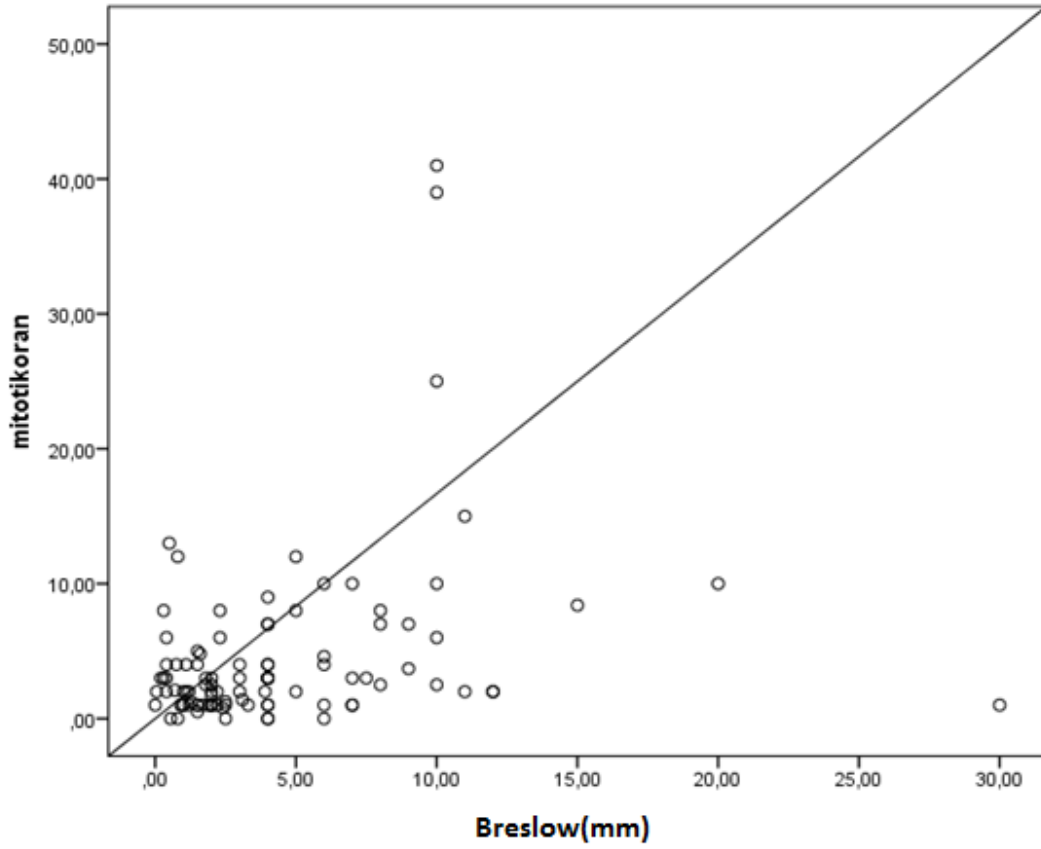
Şekil 7: Tanı konduktan sonraki yaşam sürelerinin cinsiyet ile ilişkisi

Yapılan survey analizinde, yaşam sürelerinin cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında erkek hastaların %32.8 i, kadın hastaların %30.2 si ölmüştür. İstatistiksel olarak önemli bir farklılık yoktur.(p=0.957).



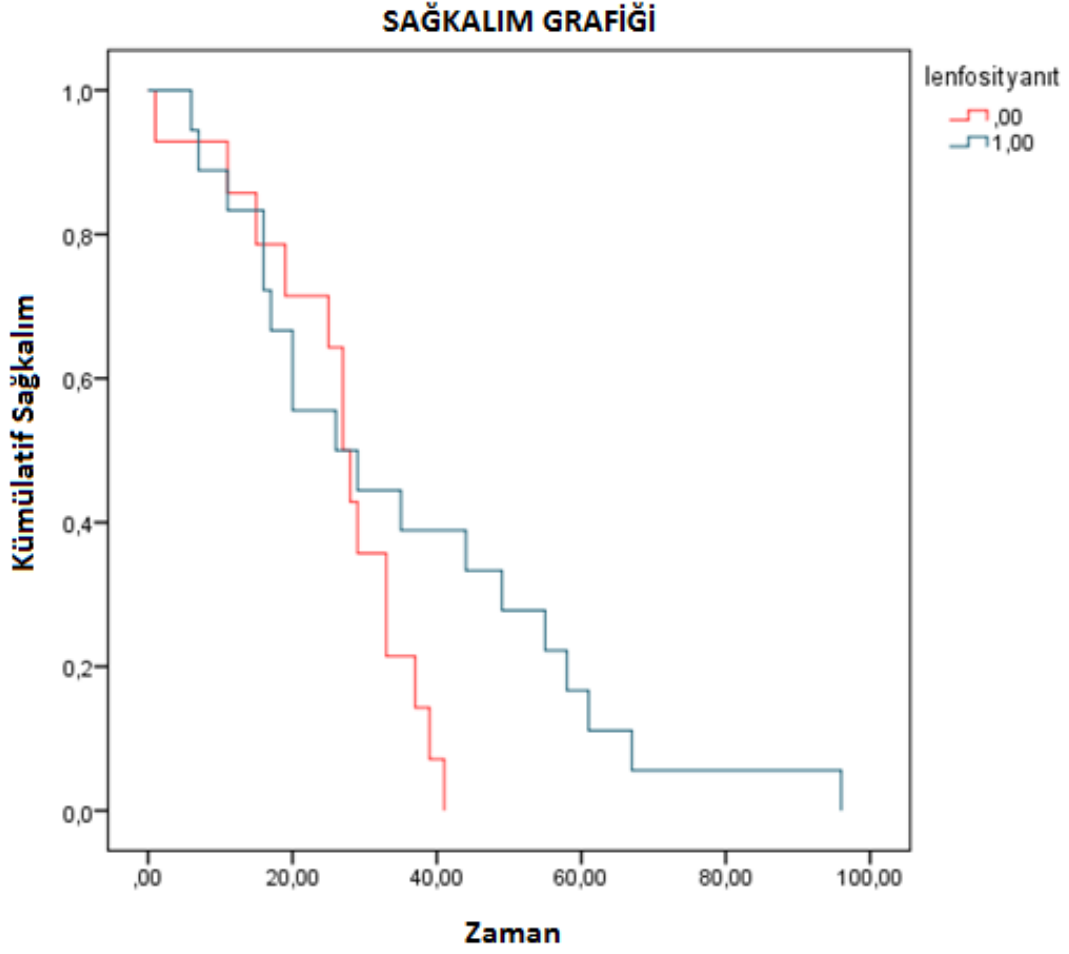
Bölgelere göre genel yaşam sürelerinin karşılaştırılması yapıldı ve anlamlı farklılık olmadığı görüldü.( $p=0.509$ ).

Ülserasyon yaşam süresi ilişkisi için yaşam sürelerinin karşılaştırılması yapıldı ve anlamlı farklılık olmadığı görüldü.( $p=0.325$ ).



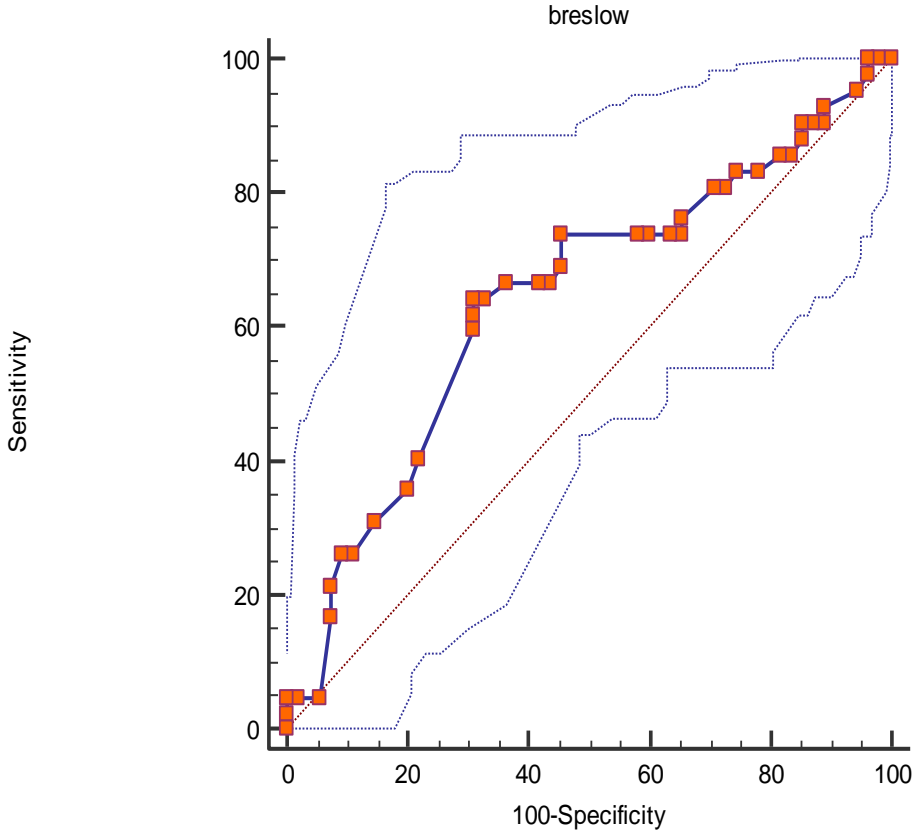
Şekil 8 : Breslow ile mitoz sayısı arasındaki ilişki

Breslow kalınlığı ile ortalama mitoz sayısı Rho ile yapılan nonparametric korelasyon hesaplamalarında  $r=0.273$ ,  $p=0.006$  olarak bulunmuş, Breslow kalınlığı ile ortalama mitoz sayısının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuş ve pozitif ilişki ortaya konmuştur.



Şekil 9 : Lenfositik yanıt ile yaşam süresi arasındaki ilişki

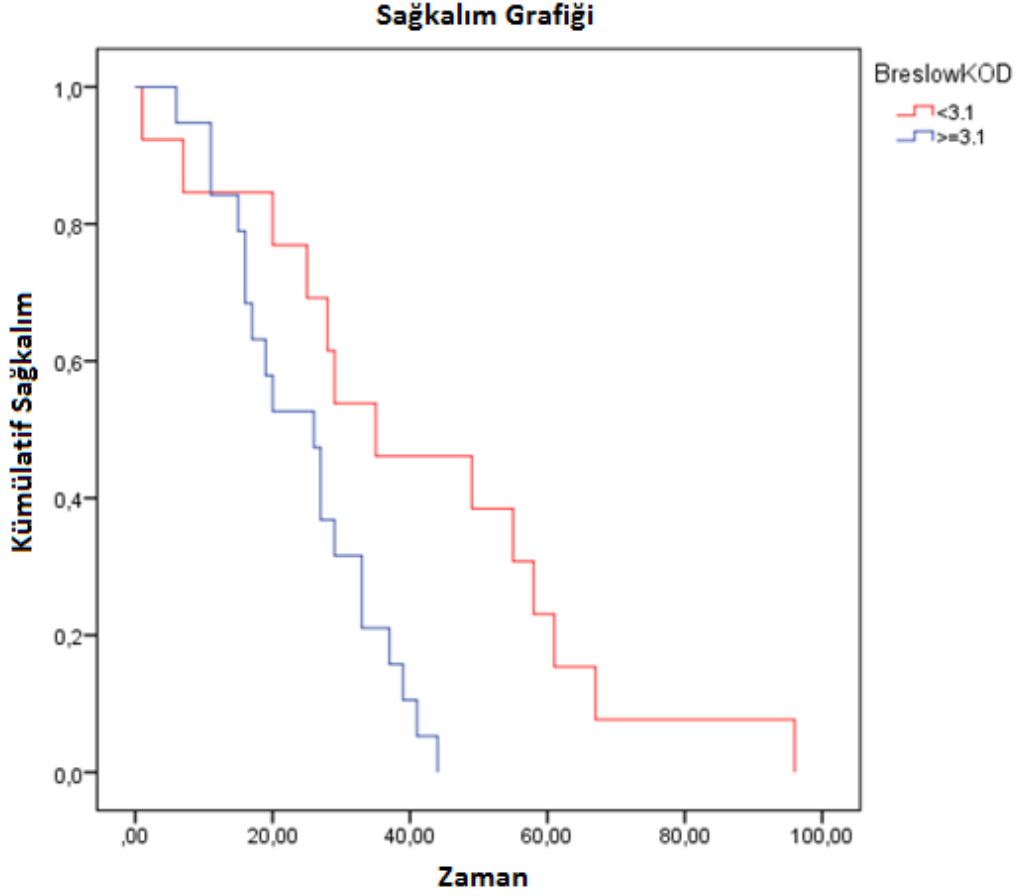
Lenfosit yanıt olup olmasına göre değerlendirilen hastaların lenfosit yanıtı olanların 20 ay sonra yaşama olasılığı %71.4 (Median 27.0(23.3-30.7)), olmayanların ise 20 ay sonra %55.6(Median 26.0(7.3-44.7)), olarak hesaplanmıştır.(Tüm karşılaştırmalarda ortak olarak 20 ay görüldüğü için karşılaştırmaları 20 aya göre yaptık) (p=0,113).



Şekil 10 : Breslow kalınlığının ROC analizi

Ülserasyon değerlerine göre Breslow derinliği için kesim noktası değeri Receiver operating curve (ROC) analizi ile belirlendi. Kesim noktası 3.1 olarak saptandı. (sensitivite=%64,29, spesifisite=%69,09). ROC eğrisi altında kalan alan 0,642,  $p=0.0152$ (Breslow <3.1 olan hastalarda ülserasyon sıklığı artmıştır).

Subtiplerin yaşam sürelerinin karşılaştırılmasında hasta sayısı yetersiz olduğu için Kruskal-wallis uygulanmıştır. Bu testin sonucunda subtiplerin yaşam sürelerinin karşılaştırılması yapılmış ve yüzeysel yayılan melanom ve akrallentigenöz tip arasında yaşam süresi açısından anlamlı bir farklılık bulunmuştur. $p=0.015$  Bu analize göre akrallentigenöz tipin prognozu daha iyi seyretmektedir. Bu analize göre yüzeysel yayılan malign melanoma (median54.0(41.75-67.25)), akrallentigöz tip (median 66.5(56.25-77.75)).



*Şekil 11 : Breslow kalınlığının Roc analiziyle bulunan kesim değerinin altında ve üstünde, yaşam sürelerinin değerlendirilmesi*

Breslow kesim noktası <3.1 olanların 20. Ay sonra yaşama olasılığı %76.9(Median 35.0(10.3-59.6)),  $\geq 3.1$  olanların ise 20 ay sonra, %55.6,(Median 26.0(17.5-34.5)) olarak hesaplanmıştır.(Tüm karşılaştırmalarda ortak olarak 20 ay görüldüğü için karşılaştırmaları 20 aya göre yaptık) (p=0,010).

## 5.TARTIŞMA

Malign melanoma seyri diğerk cilt kanseri tiplerine göre daha ölümcül seyreden ve birçok prognostik faktörden etkilenen, son yıllarda gelişen moleküler çalışmalarla tedavisinde iyi gelişmeler kaydeden, kontrolü zor bir malignitedir. Malign melanoma için riskli bireylerin ve riski lezyonların iyi tespit edilmesi, doğru klinik yaklaşım ile erken tanı kritik önem taşımaktadır.

Geçtiğimiz yirmi yıl boyunca, dünya çapında melanomun taranmasını ve erken teşhisini geliştirmek için sayısız çalışma başlatılmıştır. Genel olarak bu çabaların melanoma mortalitesinin stabilizasyonuna katkıda bulunduğuna inanılmakta ve ileri Breslow kalınlığı ve kötü prognoz azalmaktadır. En önemli ilerleme ve değişiklik, 1988'den 2006'ya in situ melanoma oranında meydana gelen iki katlık artıştır. Yeni tarama yöntemleri, özellikle ilerlemiş Breslow tümör insidansı yüksek olan demografik özellikler için gereklidir. Daha kalın tümörler daha hızlı bir ölümle sonuçlanma eğilimindedir ve tanıdan kısa bir süre sonra meydana gelen ölümler arasında orantısız bir şekilde temsil edilmeleri muhtemeldir.<sup>116</sup>

Yapılan son 8. Kanıta dayalı kanser evreleme kılavuzunda da tümörün Breslow kalınlığı, yani T'si surveyi etkilemektedir. Buna göre T1a (Breslow<0.8) için 10 yıllık sağkalım %98 iken, T4 (Breslow>4mm) de 10 yıllık sağkalım % 75 lere düşmektedir.<sup>9</sup> Çalışmamızda Breslow ile değişen yaşam sürelerinin değerlendirilmesinde, literatürle uyumlu şekilde artan Breslow kalınlığıyla prognozun kötüleştiği ve bunun önemli bir prognostik bir belirteç olduğu tespit edildi.

Malign melanoma subtipleri arasında en sık görülen ve diğer tiplere göre daha erken yaşlarda ortaya çıkan yüzeysel yayılan malign melanoma literatürle uygun şekilde çalışmamızda da subtipleri arasında cinsiyet ve genel dağılıma bakıldığında en sık görülen subtip olarak tespit edilmiştir.<sup>66,117</sup> Yüzeysel yayılan malign melanoma insidansı erkeklerde kadınlara göre daha hızlı artmakta, cinsiyet farkı artmaya devam etmektedir.<sup>118</sup>

Melanomun lokalizasyonu cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. Buna göre en sık erkek cinsiyette gövde, kadın cinsiyette alt ekstremitte olarak sıklığı değişmektedir.<sup>117</sup>

Bizim çalışmamızda erkeklerde en sık gövde ve kadınlarda ise el/ayak bölgesinde melanoma tespit edilmiştir. Bu durumun yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalardan farklı çıkmasının nedeninin ülkemizin sosyokültürel farklılıkları ve iklimsel değişkenlikler nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Yapılan çok merkezli, 110 000 hasta üzerinde bir çalışmada malign melanoma histolojik subtiplerinin survey analizi yapılmış ve süperfisyal yayılan malign melanomun daha iyi prognozlu olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen hastalarda yeni tedavi hedeflerini içeren değişik mutasyonlar bakılarak subtiplerin barındırdığı mutasyonlardan dolayı survey farklılıkları incelenmiştir.<sup>119</sup> Çalışmamızda subtiplerin yaşam sürelerinin ve prognozları değerlendirildi ve akrall lentigenöz tipin daha iyi prognozlu olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda mitoz sayısı Breslow kalınlığı ile doğru orantılı olarak bulundu. Yapılan Receiver operating curve ROC analizi ile cut-off değeri 3.1/mm<sup>2</sup> olarak hesaplandı. Roach ve ark.'ın 551 kişilik bir hasta grubunda yaptığı çalışmada mitoz sayısı için cut-off değerinin 6/mm<sup>2</sup> olarak bulunduğu ve mitoz sayısının sentinel lenf nodu tutulumunun zayıf bir göstergesi olduğu belirtilmiştir.<sup>74</sup>

Son yıllarda yapılan çalışmalarda lenfosit hücreleri tarafından infiltre tümör hücrelerini, primer tümörde, tümör taşıyan lenf düğümlerinde ve sayısız kanser türünün viseral metastazlarında tanımlanmıştır. Tümöre karşı yetenekleri ve prognostik olarak potansiyel rolleri ile birlikte geniş çapta bir kanser topluluğundaki yaygın doğası göz önüne alındığında, kanser immünoterapisi için birincil hedefler olarak kanser araştırmacıları arasında çok fazla dikkat çekmiştir. Böylece tümörün neden olduğu lenfositin fenotipinin ve fonksiyonunun daha iyi anlaşılması yenilikçi ilaçların geliştirilmesine yardımcı olmak ve tedaviye cevap verme olasılığı en yüksek hastaları belirlemede çok değerlidir.

Melanom hastalarında tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı, pozitif bir prognostik faktör olduğunu destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır.<sup>120</sup>

Day ve ark. 1981 yılında primer kutanöz melanomlarda orta ile belirgin lenfosit infiltrasyonu olan hastaların, seyrek ya da hiç lenfosit infiltrasyonu bulunmayan hastalara göre anlamlı derecede daha iyi prognoza sahip olduğunu bildirdi.<sup>121</sup>

Clarc ve ark. yoğun lenfosit infiltrasyonu olan hastalarda 8 yıllık sağkalımın % 88, aktif olmayan lenfosit infiltrasyonu olanlarda %75 ve lenfosit infiltrasyonu olmayan hastalarda da % 59 olarak tespit etti.<sup>122</sup> Benzer şekilde, Clemente ve ark. yaptıkları çalışmada 5 yıllık sağkalımın, canlı lenfosit yanıtına sahip melanom hastalarında % 77 oranında, hızlı yanıt vermeyen lenfosit yanıtı olanlarda %53, ve lenfosit yanıtı olmayanlarda %37 olarak tespit etti.<sup>123</sup> Bu çalışmaların ikisinde de, lenfosit yanıtı bağımsız bir prognostik gösterge idi.

Primer kutanöz melanomlarda, lenfositlerle infiltre tümör hücrelerinin üzerinde yukarıda belirtilen çalışmalara ek olarak, Mihm ve ark. lenf nodu melanom metastazlarındaki 5 yıllık hastalıksız sağkalımın, canlı lenfosit hücreleriyle infiltre melanomların , canlı olmayan lenfosit hücreleriyle infiltre olan ile benzer şekilde olduğunu tespit etti.<sup>124</sup>

Kruper, Taylor ve ark. lenfosit hücreleriyle infiltre tümör dokusunun bulunmamasının melanomda SLN metastazının bağımsız belirleyicisi olduğunu gösterdi.<sup>125,126</sup>

Ayrıca Donizy ve ark. azalmış lenfosit infiltrasyonunun SLN biopsisi negatif olan hastalarda kötü prognozun öngörücüsü olduğunu tespit etti.<sup>127</sup>

Çalışmamızda iyi prognoz göstergesi olan lenfosit yanıtı da değerlendirildi. Lenfosit yanıtına göre survey analizi yapılan hastalarda, lenfosit yanıtı olan hastaların yaşam süreleri daha uzun olarak tespit edildi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı. Bunun sebebi çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda histopatolojik olarak bu verilerinin belirtilmemiş olması olarak düşünülmüştür.

Christopher ve arkadaşlarının yaptığı 190 hasta üzerinde yaptığı çalışmada mitoz sayısı cut off değeri 4/mm<sup>2</sup> olarak hesaplandı. Progresyonsuz sağkalıma benzer şekilde, tüm kalınlıktaki melanomlar, tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle birlikte değerlendirildiğinde, melanomların > 1.0 mm olanlarında daha iyi sağkalım eğilimi tespit edildi.<sup>128</sup>

Çalışmamızda değerlendirilen Breslow ve ülserasyon ilişkisinde cut off değeri 3.1 olarak saptandı ve 3.1 üzerindeki Breslow kalınlığında ülserasyon görülme sıklığı azaldığı tespit edildi. Kötü prognostik bir belirteç olan ülserasyonunda, Breslow'un artmasıyla azalmasının, tümörün biyolojik davranışıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Kutanöz melanom teşhisi konan kadınların, tümörün davranışı veya seks hormonlarının farklılıkları nedeniyle olduğu varsayılan, erkeklere oranla sağkalım avantajı vardır. Bu avantajın hastalığın yaşına veya evresine bağlı olup olmadığı tartışmalıdır. %45'inin kadın olduğu, 106.511 melanom hastasının dahil edildiği geniş çaplı bir çalışmada lokalize ve bölgesel hastalığı olan tüm yaş gruplarındaki kadınlarda (18-45, 46-54 ve  $\geq 55$ ), aynı yaş grubundaki erkeklere kıyasla melanomdan ölme olasılığı daha düşüktü. Lokalize ve bölgesel melanomalı kadınlarda, tüm yaş gruplarında erkeklerle karşılaştırıldığında ölüm riski azalmıştır.

Ayrıca yapılan bu çalışmanın sonucunda , cinsiyetin sağkalım üzerindeki etkisinin erken evre hastalıkla sınırlı olduğunu, metastatik melanomalı erkekler ve kadınlar arasında sağkalımda farklılık olmadığını göstermektedir.<sup>129</sup>

Bizim çalışmamızda yapılan survey analizinde cinsiyet ve tümörün geliştiği primer bölgeler değerlendirildi. Kadın hastalarda sağkalımın daha fazla olduğu tespit edildi. Ayrıca tümörün primer bölgesinin ve cinsiyet farklılığının sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi.

Çalışmanın bu tespiti yapılan literatür taramasıyla da uyuşmaktadır. Yapılan geniş serili çalışmalarda kadın cinsiyet için malign melanoma, erkek hastalara kıyasla %30 nispi daha iyi prognoza sahipti.<sup>130</sup> Yine Clark ve arkadaşlarının 1969 da gözlemlediği gibi, erkeklere kıyasla kadınlarda biraz daha az malign seyretmektedir.<sup>66</sup>



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER :

Malign melanomanın diğer deri kanserleri arasındaki sıklığı daha az olup, mortalitesi diğer deri kanserlerine göre daha fazladır. Bu durum erken tanının önemini vurgulamakta, risk grubundaki hastaların ve klinisyenlerin şüpheli olmasını gerektirmektedir. Azımsanmayacak ölçüde genç yaş grubunu etkileyen malign melanomumuz bizim çalışmamızdaki yaş grubu 21 ile 91 arasında değişiklik gösterip, yaş ortalaması 59.2 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda melanom hastalarında cinsiyet olarak bariz bir farklılık saptanmamış, toplam hasta sayısının %54,4 ü erkek, %42.6 sıda kadın olarak her iki cinsiyeti de benzer şekilde etkilemiştir.

Vücudun çok çeşitli yerlerinde yerleşimi olabilen malign melanoma, çalışmamızda en sık el/ayak (ekstremiteler) da yerleşim göstermiş ve cinsiyet olarak bakıldığında da erkeklerde en sık gövde kadınlarda ise el/ayak (ekstremiteler) olarak tespit edilmiştir.

Malign melanoma subtipleri arasında en sık karşımıza çıkan, yüzeysel yayılan malign melanom, cinsiyet olarak da değerlendirildiğinde her iki cinsiyette benzer şekilde ve literatürle uyumlu olarak en sık karşılaşılan subtip olarak tespit edilmiştir.

Artan Breslow kalınlığı ile artmasını beklediğimiz ortalama mitoz sayısı değerlendirildi ve istatistiksel olarak da anlamlı olarak tespit edilerek, pozitif ilişki ortaya konuldu.

Bağımsız en önemli prognostik faktör olan Breslow'un artmasıyla yaşam süresinin kısalması yine literatürle uygun olarak tespit edilmiştir.

İyi prognostik bir belirteç olarak lenfositik yanıt çalışmamızda değerlendirilen hastaların survey analizinde kullanıldı ve lenfosit yanıtı olan hastalarda, olmayan hastalara göre survey daha iyi bulunmuştur.

Çalışmamızda subtiplerin yaşam süresi karşılaştırması da literatürle uyumlu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve akrall lentigenöz tipin prognozu daha iyi seyrettiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda ülserasyon ve Breslow ilişkisine de bakıldı. Breslow < 3.1 olan hastalarda ülserasyon sıklığı da artmış olarak bulundu. Yapılan son, Amerikan kanser ortak komitesinin (AJCC) değişiklikleriyle eklenen ve evreyi bir üst basamağa taşıyan ülserasyon da çalışmamızda değerlendirildi. Kötü prognostik bir kriter olan ülserasyon olmasının, yaşam süreleri üzerine etkisinde istatistiksel açıdan bir farklılık bulunamadı.

Lezyonun primer yerleşim yerinin lenfatik metastaz ile yayılan bu tümördeki surveye etkisi de çalışmamızda merak edilen sonuçlar arasındaydı. Melanomun primer anatomik bölgesinin, yaşam süreleri üzerine etkisine bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Erkek ve kadın cinsiyette benzer sıklıklarda görülen malign melanomanın yapılan survey analizinde, erken evre kadın hastalarda, erkek hastalara göre progresyonsuz sağkalım daha fazla ve daha iyi seyirli olarak tespit edilmiştir.

Agresif seyirli bu deri tümörünün erken tespiti çok önemlidir. Sentinel lenf nodu tutulumu bozulmuş prognoz ile ilişkilidir. Yapılan son AJCC (8.) klavuzuna göre evreleme sistemi değişmiş ve Breslow <0.8 mm ülserasyon var veya 0.8-1.0 mm ülserasyondan bağımsız olarak T1b olarak düzeltilmiş evre, sentinel lenf nodu incelemesi için ölçüt olarak kabul edilmiştir.

## ÖZET

Kutanöz malign melanomların büyük çoğunluğu, radyal ve vertikal büyüme fazları boyunca ilerleyebilen intraepidermal melanositlerin çoğalmasından gelişir.<sup>131</sup> Histolojik incelemede en erken lezyon dermis epidermis bileşkesinin üzerindeki kıl folikülleri ve ekrin kanalların üzerinde atipik melanositlerin görülmesidir.<sup>132</sup> Malign Melanom(MM) cilt kanserlerinin küçük bir yüzdesini (%3) teşkil etmesine rağmen ezici bir çoğunlukla, mortalite oranları en yüksek deri kanseridir.(%65)<sup>132</sup> Tümörün vertikal olarak büyümesini temsil eden Breslow en önemli lokal prognostik faktördür.<sup>5</sup> Sağ kalımı etkileyen en önemli parametre ise lokal lenf nodu tutulumudur.<sup>6</sup>

Agresif seyirli bu deri tümörünün erken tespiti çok önemlidir. Sentinel lenf nodu tutulumu bozulmuş prognoz ile ilişkilidir.Yapılan son AJCC (8.) klavuzuna göre evreleme sistemi değişmiş ve Breslow <0.8 mm ülserasyon var veya 0.8-1.0 mm ülserasyondan bağımsız olarak, sentinel lenf nodu incelemesi için ölçüt olarak kabul edilmiştir.

İleri evrede çok heterojen bir sağkalıma süresine sahip MM, erken aşamalardaki prognozu daha ön görülebilir. Ülkemizde, erken evre MM hastalarındaki, prognostik değişkenlerin ve çeşitli faktörlerin prognoza etkisini inceleyen yeterince çalışma olmadığından bu çalışmayı yapma gereksinimi duyduk.

Bu uzmanlık tezi çalışması için Kocaeli Üniversitesi Etik kurulundan onay alındı. Çalışmaya, 2010 Ocak ile 2017 Aralık tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Plastik Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahi Polikliniğine başvuran, histopatolojik olarak malign melanom tanısı konan, klinik olarak ileri evre olmayan ve sentinel lenf nodu biyopsi negatif olan 101 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Malign melanoma subtipleri arasında en sık karşımıza çıkan, yüzeysel yayılan malign melonom, her iki cinsiyette benzer şekilde ve literatürle uyumlu olarak en sık karşılaşılan subtip olarak tespit edilmiştir.

Bağımsız en önemli prognostik faktör olan Breslow'un artmasıyla yaşam süresinin kısalması yine literatürle uygun olarak tespit edildi. Artan Breslow kalınlığı ile artmasını beklediğimiz ortalama mitoz sayısı değerlendirildi ve pozitif ilişki ortaya konulmuştur

İyi prognostik bir belirteç olarak lenfositik yanıt çalışmamızda değerlendirilen hastaların survey analizinde kullanıldı ve lenfosit yanıtı olan hastalarda, olmayan hastalara göre survey daha iyi bulundu.

Çalışmamızda subtiplerin yaşam süreleri karşılaştırmasında, akrall lentigenöz tipin prognozu daha iyi seyrettiği tespit edildi ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu( $p<0.05$ ).

Yapılan son, Amerikan kanser ortak komitesinin (AJCC) değişiklikleriyle eklenen ve evreyi bir üst basamağa taşıyan ülserasyon da çalışmamızda değerlendirildi. Çalışmamızda ülserasyon ve Breslow ilişkisine de bakıldı. Breslow  $< 3.1$  olan hastalarda ülserasyon sıklığı da artmış olarak bulundu. Kötü prognostik bir kriter olan ülserasyonun, yaşam süreleri üzerine etkisinde istatistiksel açıdan bir farklılık bulunamadı.

Erkek ve kadın cinsiyette benzer sıklıklarda görülen malign melanomanın yapılan survey analizinde, erken evre kadın hastalarda, erkek hastalara göre progresyonsuz sağkalım daha fazla ve daha iyi seyirli olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler : Malign Melanom, Survey, Prognoz, Breslow, Cinsiyet, Lenfositik infiltrasyon, mitoz

## ABSTRACT

The majority of cutaneous malignant melanomas develop from the proliferation of intraepidermal melanocytes, which can progress through the radial (including in situ and micro-invasive stages) and vertical growth phases.<sup>131</sup> The earliest lesion on histological examination is the presence of atypical melanocytes on the hair follicles and eccrine channels on the epidermis junction of the dermis.<sup>132</sup> Although malignant melanoma is a small percentage of skin cancers (approximately 3%), it is seen in majority of patients and has the highest mortality rate (approximately 65%).<sup>132</sup> Breslow, which represents the vertical growth of the tumour, is the most important local prognostic factor.<sup>5</sup> Local lymph node involvement is the most important parameter affecting survival.<sup>6</sup>

Early detection of this aggressive skin tumour is highly important. Sentinel lymph node involvement is often associated with impaired prognosis. According to the latest AJCC (8) manual, the staging system has changed and Breslow value of less than 0.8 mm ulceration or between 0.8 mm and 1.0 mm is accepted as a criterion for sentinel lymph node examination regardless of the ulceration.

Furthermore, with a heterogeneous survival time in the advanced stage, the prognosis of MM in early stages can be more predictable. It was necessary to conduct this study in our country, due to the fact that there is not enough studies conducted on prognostic variables and prognostic factors in early stage MM patients.

The approval of the Kocaeli University Ethics Committee was obtained for this thesis study. 101 patients were histopathologically diagnosed with malignant melanoma, which were not clinically advanced and sentinel lymph node biopsies were evaluated retrospectively.

Among the malignant melanoma subtypes, superficial malignant melanoma was observed to be the most common subtype in both sexes, aligning with the current literature. The average number of mitosis that had been expected to increase along with the increasing Breslow thickness was evaluated and a positive relationship was revealed.

With the increase of the most important prognostic factor Breslow, a shorter life span was determined in accordance with the literature. Lymphocytic response as a good prognostic marker was used in the survey analysis of patients evaluated in the conducted

study, and patients with lymphocyte response was found to be better than those patients without lymphocyte response.

In the conducted study, the prognosis of the acral lentiginous type was found to be better in comparison to the survival time of subtypes and was statistically significant( $p < 0.05$ ).

Lastly, in our study the latest addition of the American Cancer Joint Committee (AJCC) was included in the study and the ulcerations were then carried out. In the conducted study, the relation between ulceration and Breslow was also examined, and it was found that the incidence of ulceration was found to be increased in patients with a Breslow value of less than 3,1. There was no statistically significant difference in the effect of ulceration, which is a poor prognostic criterion, in terms of survival.

Malignant melanoma with similar frequencies in male and female genders was found to be better than in male patients with early stage and female sex.

Key words : Malignant melanoma, Survey, Prognosis, Breslow, Gender, Lymphatic infiltration, Mitosis

## 7. KAYNAKLAR

- 1 Malignant AAMaplo, *Dermatol mmmisJ*, 1983;9:615–618. SO.
- 2 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS ve ark. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *European journal of cancer*. 2005;41:28-44.
- 3 Rywlin AM. Malignant melanoma in situ p, melanosis oaim, 1984;6(Suppl):97–99. pAJD.
- 4 Pavri SN, Clune J, Ariyan S, Narayan D. Malignant melanoma: beyond the basics. *Plastic and reconstructive surgery*. 2016;138:330e-340e.
- 5 Sirvan SS, Akgun I, Sevim KZ ve ark. Sentinel lymph node biopsy for skin tumors. Scolyer RA, Murali R, McCarthy SW, Thompson JF. in *Seminars in diagnostic pathology*. 100-111 (Elsevier).
- 7 Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-j ve ark. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology*. 2009;27:6199.
- 8 Urist MM, Balch CM, Soong SJ, Shaw HM, Milton GW, Maddox WA. The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 1985;55:1398-1402.
- 9 Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR ve ark. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67:472-492.
- 10 Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Annals of surgery*. 1970;172:902.
- 11 Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC supplements*. 2013;11:81.
- 12 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R ve ark. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136:E359-E386.
- 13 Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In vivo*. 2014;28:1005-1011.
- 14 Pennello G, Devesa S, Gail M. Association of surface ultraviolet B radiation levels with melanoma and nonmelanoma skin cancer in United States blacks. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2000;9:291-297.
- 15 Nelemans PJ, Groenendal H, Kiemeneij L, Rampen F, Ruitter DJ, Verbeek A. Effect of intermittent exposure to sunlight on melanoma risk among indoor workers and sun-sensitive individuals. *Environmental health perspectives*. 1993;101:252.
- 16 Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment cell research*. 2003;16:297-306.
- 17 Hawkes JE, Truong A, Meyer LJ. in *Seminars in oncology*. 591-597 (Elsevier).
- 18 Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Archives of dermatology*. 2003;139:1620-1624.
- 19 Seykora J, Elder D. in *Seminars in oncology*. 682-687.
- 20 Olsen CM, Zens MS, Stukel TA ve ark. Nevus density and melanoma risk in women: a pooled analysis to test the divergent pathway hypothesis. *International journal of cancer*. 2009;124:937-944.
- 21 Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A, Stratigos AJ. Melanocortin 1 receptor variants: functional role and pigmentary associations. *Photochemistry and photobiology*. 2011;87:978-987.
- 22 Goldstein AM, Tucker MA. Genetic epidemiology of cutaneous melanoma: a global perspective. *Archives of dermatology*. 2001;137:1493-1496.

- 23 Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management: Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74:395-407.
- 24 Orthaber K, Pristovnik M, Skok K, Perić B, Maver U. Skin cancer and its treatment: novel treatment approaches with emphasis on nanotechnology. *Journal of Nanomaterials*. 2017;2017:
- 25 Zuo L, Weger J, Yang Q ve ark. Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nature genetics*. 1996;12:97.
- 26 Simões M, Sousa J, Pais A. Skin cancer and new treatment perspectives: A review. *Cancer letters*. 2015;357:8-42.
- 27 Koh HK, Geller AC, Miller DR, Grossbart TA, Lew RA. Prevention and early detection strategies for melanoma and skin cancer: current status. *Archives of dermatology*. 1996;132:436-443.
- 28 D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *International journal of molecular sciences*. 2013;14:12222-12248.
- 29 Armstrong BK, Cust AE. Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma: A perspective on Fears et al. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *American Journal of Epidemiology* 1977; 105: 420–427. *Cancer epidemiology*. 2017;48:147-156.
- 30 Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American academy of dermatology*. 2014;70:847-857. e818.
- 31 Haenssle HA, Mograby N, Ngassa A ve ark. Association of patient risk factors and frequency of nevus-associated cutaneous melanomas. *JAMA dermatology*. 2016;152:291-298.
- 32 Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment cell & melanoma research*. 2011;24:879-897.
- 33 Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *nature reviews Cancer*. 2016;16:345.
- 34 Demierre M-F, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. *Archives of dermatology*. 2005;141:745-750.
- 35 Lino-Silva LS, Domínguez-Rodríguez JA, Aguilar-Romero JM ve ark. Melanoma in Mexico: clinicopathologic features in a population with predominance of acral lentiginous subtype. *Annals of surgical oncology*. 2016;23:4189-4194.
- 36 Watts CG, Madronio C, Morton RL ve ark. Clinical features associated with individuals at higher risk of melanoma: a population-based study. *JAMA dermatology*. 2017;153:23-29.
- 37 Barysch MJ, Levesque MP, Cheng P ve ark. Coexpression of SOX10/CD271 (p75NTR) and  $\beta$ -Galactosidase in Large to Giant Congenital Melanocytic Nevi of Pediatric Patients. *Dermatopathology*. 2014;1:35-46.
- 38 Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2006;155:1-8.
- 39 van der Leest R, Flohil S, Arends L, de Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29:1053-1062.
- 40 Kubica AW, Brewer JD. in *Mayo Clinic Proceedings*. 991-1003 (Elsevier).
- 41 Lawrence MS, Stojanov P, Polak P ve ark. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013;499:214.
- 42 Sullivan R, Flaherty K. MAP kinase signaling and inhibition in melanoma. *Oncogene*. 2013;32:2373.



- 43 Nissan MH, Pratilas CA, Jones AM ve ark. Loss of NF1 in cutaneous melanoma is associated with RAS activation and MEK dependence. *Cancer research*. 2014;canres. 2625.2013.
- 44 Sullivan RJ. The role of mitogen-activated protein targeting in melanoma beyond BRAFV600. *Current opinion in oncology*. 2016;28:185-191.
- 45 Krengel S, Scope A, Dusza SW, Vonthein R, Marghoob AA. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68:441-451.
- 46 CASTILLA EE, DUTRA MDG, ORIOLI-PARREIRAS IM. Epidemiology of congenital pigmented naevi: I. Incidence rates and relative frequencies. *British Journal of Dermatology*. 1981;104:307-315.
- 47 Alikhan A, Ibrahimi OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: where are we now?: part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67:495. e491-495. e417.
- 48 Kinsler V, Birley J, Atherton D. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988–2007. Part 1—epidemiology, phenotype and outcomes. *British Journal of Dermatology*. 2009;160:143-150.
- 49 Goldsmith LA, Askin FB, Chang AE ve ark. Diagnosis and treatment of early melanoma: NIH Consensus Development Panel on Early Melanoma. *Jama*. 1992;268:1314-1319.
- 50 Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *International journal of dermatology*. 2010;49:362-376.
- 51 Cohen LM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;33:923-936.
- 52 Sanchez PC, Noda AY, Franco DD, Lourenço SV, Sanguenza M, Neto CF. Melanoma in Children, Adolescents, and Young Adults: A Clinical Pathological Study in a Brazilian Population. *The American Journal of Dermatopathology*. 2014;36:620-628.
- 53 Austin MT, Xing Y, Hayes-Jordan AA, Lally KP, Cormier JN. Melanoma incidence rises for children and adolescents: an epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48:2207-2213.
- 54 Kottschade LA, Grotz TE, Dronca RS ve ark. Rare presentations of primary melanoma and special populations: a systematic review. *American journal of clinical oncology*. 2014;37:635.
- 55 Teplitzky S, Sabates B, Yu K, Beech D. Melanoma during pregnancy: a case report and review of the literature. *The Journal of the Louisiana State Medical Society: official organ of the Louisiana State Medical Society*. 1998;150:539-543.
- 56 Bannister-Tyrrell M, Roberts CL, Hasovits C, Nippita T, Ford JB. Incidence and outcomes of pregnancy-associated melanoma in New South Wales 1994–2008. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015;55:116-122.
- 57 Aitken JF, Barbour A, Burmeister B, Taylor S, Walpole E, Smithers BM. Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. 2008;
- 58 Dillman RO, Vandermolen LA, Barth NM, Bransford KJ. Malignant melanoma and pregnancy ten questions. *Western journal of medicine*. 1996;164:156.
- 59 Schwartz JL, Mozurkewich EL, Johnson TM. Current management of patients with melanoma who are pregnant, want to get pregnant, or do not want to get pregnant. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003;97:2130-2133.
- 60 Sebire N, Jauniaux E. Fetal and placental malignancies: prenatal diagnosis and management. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;33:235-244.
- 61 Altman JF, Lowe L, Redman B ve ark. Placental metastasis of maternal melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49:1150-1154.

- 62 Kopf AW, Kripke ML, Stern RS. Sun and malignant melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1984;11:674-684.
- 63 Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R. Evaluation of the risk of multiple primaries in malignant cutaneous melanoma. *Tumori Journal*. 1976;62:127-130.
- 64 Greene M. The hereditary variant of malignant melanoma. *Human malignant melanoma*. 1979;
- 65 Ariyan S, Poo W-J, Bologna J, Buzaid A, Ariyan T. Multiple primary melanomas: data and significance. *Plastic and reconstructive surgery*. 1995;96:1384-1389.
- 66 Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer research*. 1969;29:705-727.
- 67 Elwood J. (LWW, 1985).
- 68 Coleman WP, Loria PR, Reed RJ, Kremenz ET. Acral lentiginous melanoma. *Archives of dermatology*. 1980;116:773-776.
- 69 Cascinelli N, Zurrida S, Galimberti V ve ark. Acral lentiginous melanoma: a histological type without prognostic significance. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1994;20:817-822.
- 70 Reintgen DS, McCarty KM, Cox E, Seigler HF. Malignant melanoma in black American and white American populations: a comparative review. *Jama*. 1982;248:1856-1859.
- 71 Morimoto T, Kimura S, Konishi Y ve ark. A study of the electrical bio-impedance of tumors. *Journal of Investigative Surgery*. 1993;6:25-32.
- 72 Piperno G, Frei E, Moshitzky M. Breast cancer screening by impedance measurements. *Frontiers of medical and biological engineering: the international journal of the Japan Society of Medical Electronics and Biological Engineering*. 1990;2:111-117.
- 73 Malvey J, Hauschild A, Curiel-Lewandrowski C ve ark. Clinical performance of the Nevisense system in cutaneous melanoma detection: an international, multicentre, prospective and blinded clinical trial on efficacy and safety. *British Journal of Dermatology*. 2014;171:1099-1107.
- 74 Abbas O, Miller DD, Bhawan J. Cutaneous malignant melanoma: update on diagnostic and prognostic biomarkers. *The American Journal of Dermatopathology*. 2014;36:363-379.
- 75 Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *Journal of cutaneous pathology*. 2008;35:433-444.
- 76 Clarke LE, Flake DD, Busam K ve ark. An independent validation of a gene expression signature to differentiate malignant melanoma from benign melanocytic nevi. *Cancer*. 2017;123:617-628.
- 77 Kim SH, Garcia C, Rodriguez J, Coit DG. Prognosis of thick cutaneous melanoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 1999;188:241-247.
- 78 Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer*. 1980;45:3012-3017.
- 79 Retsas S, Henry K, Mohammed M, MacRae K. Prognostic factors of cutaneous melanoma and a new staging system proposed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC): validation in a cohort of 1284 patients. *European Journal of Cancer*. 2002;38:511-516.
- 80 Balch CM, Soong S-J, Gershenwald JE ve ark. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of clinical oncology*. 2001;19:3622-3634.
- 81 Murali R, Haydu LE, Quinn MJ ve ark. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Annals of surgery*. 2012;255:128-133.
- 82 Wat H, Senthilselvan A, Salopek TG. A retrospective, multicenter analysis of the predictive value of mitotic rate for sentinel lymph node (SLN) positivity in thin melanomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74:94-101.
- 83 Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Annals of surgery*. 2012;255:1165-1170.

- 84 Bartlett EK, Karakousis GC. Current staging and prognostic factors in melanoma. *Surgical Oncology Clinics*. 2015;24:215-227.
- 85 Conic RZ, Cabrera CI, Khorana AA, Gastman BR. Determination of the impact of melanoma surgical timing on survival using the National Cancer Database. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78:40-46. e47.
- 86 Ross ADM, Haydu LE, Quinn MJ ve ark. The Association Between Excision Margins and Local Recurrence in 11,290 Thin (T1) Primary Cutaneous Melanomas: A Case–Control Study. *Annals of surgical oncology*. 2016;23:1082-1089.
- 87 McKinnon JG, Starritt EC, Scolyer RA, McCarthy WH, Thompson JF. Histopathologic excision margin affects local recurrence rate: analysis of 2681 patients with melanomas ≤ 2 mm thick. *Annals of surgery*. 2005;241:326.
- 88 Lens MB, Nathan P, Bataille V. Excision margins for primary cutaneous melanoma: updated pooled analysis of randomized controlled trials. *Archives of Surgery*. 2007;142:885-891.
- 89 Wheatley K, Wilson JS, Gaunt P, Marsden JR. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: a meta-analysis and Bayesian probability evaluation. *Cancer treatment reviews*. 2016;42:73-81.
- 90 Prieto VG. Sentinel Lymph Nodes in Cutaneous Melanoma. *Clinics in laboratory medicine*. 2017;37:417-430.
- 91 Egger ME, Bower MR, Czystoczon IA ve ark. Comparison of sentinel lymph node micrometastatic tumor burden measurements in melanoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;218:519-528.
- 92 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ ve ark. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;370:599-609.
- 93 Reintgen M, Murray L, Akman K ve ark. Evidence for a better nodal staging system for melanoma: the clinical relevance of metastatic disease confined to the sentinel lymph nodes. *Annals of surgical oncology*. 2013;20:668-674.
- 94 Leung AM, Morton DL, Ozao-Choy J ve ark. Staging of regional lymph nodes in melanoma: a case for including nonsentinel lymph node positivity in the American Joint Committee on Cancer staging system. *JAMA surgery*. 2013;148:879-884.
- 95 Fioranelli M, Roccia MG, Pastore C, Aracena CJ, Lotti T. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *Dermatologic therapy*. 2017;30:e12544.
- 96 Fadaki N, Li R, Parrett B ve ark. Is head and neck melanoma different from trunk and extremity melanomas with respect to sentinel lymph node status and clinical outcome? *Annals of surgical oncology*. 2013;20:3089-3097.
- 97 Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE ve ark. Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: an inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Annals of surgical oncology*. 2014;21:1075-1081.
- 98 Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW ve ark. Association of screening and treatment with breast cancer mortality by molecular subtype in US women, 2000-2012. *Jama*. 2018;319:154-164.
- 99 Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J ve ark. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *New England Journal of Medicine*. 2016;375:1845-1855.
- 100 Peng L, Wang Y, Hong Y ve ark. Incidence and relative risk of cutaneous squamous cell carcinoma with single-agent BRAF inhibitor and dual BRAF/MEK inhibitors in cancer patients: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:83280.

- 101 Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J ve ark. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2015;16:522-530.
- 102 Weber J, Mandala M, Del Vecchio M ve ark. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:1824-1835.
- 103 Long GV, Hauschild A, Santinami M ve ark. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:1813-1823.
- 104 Read RL, Haydu L, Saw RP ve ark. In-transit melanoma metastases: incidence, prognosis, and the role of lymphadenectomy. *Annals of surgical oncology*. 2015;22:475-481.
- 105 Puzanov I, Milhem MM, Minor D ve ark. Talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab in previously untreated, unresectable stage IIIB-IV melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34:2619-2626.
- 106 Long GV, Dummer R, Ribas A ve ark. (American Society of Clinical Oncology, 2016).
- 107 Hodi FS, O'day SJ, McDermott DF ve ark. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363:711-723.
- 108 Sul J, Posner JB. *Brain metastases, basım*, Springer. 2007:1-21.
- 109 Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *Journal of clinical oncology*. 2004;22:2865-2872.
- 110 Chiarion-Sileni V, Guida M, Ridolfi L ve ark. Central nervous system failure in melanoma patients: results of a randomised, multicentre phase 3 study of temozolomide-and dacarbazine-based regimens. *British journal of cancer*. 2011;104:1816.
- 111 Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru A. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *Journal of medicine and life*. 2014;7:572.
- 112 Nguyen SM, Castellon A, Vaidis O, Johnson AE. Stereotactic radiosurgery and ipilimumab versus stereotactic radiosurgery alone in melanoma brain metastases. *Cureus*. 2017;9:
- 113 Long GV, Trefzer U, Davies MA ve ark. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The lancet oncology*. 2012;13:1087-1095.
- 114 McArthur G, Maio M, Arance A ve ark. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Annals of Oncology*. 2016;28:634-641.
- 115 Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A ve ark. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *The lancet oncology*. 2016;17:976-983.
- 116 Criscione VD, Weinstock MA. Melanoma thickness trends in the United States, 1988–2006. *Journal of investigative Dermatology*. 2010;130:793-797.
- 117 Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Molecular oncology*. 2011;5:124-136.
- 118 Singh P, Kim HJ, Schwartz RA. Superficial spreading melanoma: an analysis of 97 702 cases using the SEER database. *Melanoma research*. 2016;26:395-400.
- 119 Lattanzi M, Lee Y, Simpson D ve ark. Primary Melanoma Histologic Subtype: Impact on Survival and Response to Therapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;
- 120 Lee N, Zakka LR, Mihm Jr MC, Schatton T. Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. *Pathology*. 2016;48:177-187.
- 121 Day Jr CL, Sober AJ, Kopf AW ve ark. A prognostic model for clinical stage I melanoma of the upper extremity. The importance of anatomic subsites in predicting recurrent disease. *Annals of surgery*. 1981;193:436.

- 122 Clark Jr WH, Elder DE, Guerry IV D ve ark. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1989;81:1893-1904.
- 123 Clemente CG, Mihm Jr MC, Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 1996;77:1303-1310.
- 124 Mihm JM, Clemente CG, Cascinelli N. Tumor infiltrating lymphocytes in lymph node melanoma metastases: a histopathologic prognostic indicator and an expression of local immune response. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1996;74:43-47.
- 125 Kruper LL, Spitz FR, Czerniecki BJ ve ark. Predicting sentinel node status in AJCC stage I/II primary cutaneous melanoma. Cancer. 2006;107:2436-2445.
- 126 Taylor RC, Patel A, Panageas KS, Busam KJ, Brady MS. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2007;25:869-875.
- 127 Donizy P, Kaczorowski M, Halon A, Leskiewicz M, Kozyra C, Matkowski R. Paucity of tumor-infiltrating lymphocytes is an unfavorable prognosticator and predicts lymph node metastases in cutaneous melanoma patients. Anticancer research. 2015;35:351-358.
- 128 Hale CS, Qian M, Ma MW ve ark. Mitotic rate in melanoma: prognostic value of immunostaining and computer-assisted image analysis. The American journal of surgical pathology. 2013;37:882.
- 129 Enninga EAL, Moser JC, Weaver AL ve ark. Survival of cutaneous melanoma based on sex, age, and stage in the United States, 1992–2011. Cancer medicine. 2017;6:2203-2212.
- 130 Joosse A, Collette S, Suci S ve ark. 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;30:2240-2247.
- 131 Barnhill R, Mihm JM. in *Seminars in diagnostic pathology*. 47-75.
- 132 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS ve ark. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. European journal of cancer. 2005;41:45-60.