

**T.C**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**HEREDİTER MELANOMDA**  
***CDKN2A* VE *MC1R***  
**GERMLİNE GEN MUTASYONLARININ**  
**ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Aysel ÇAKIR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**  
**2018**

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**HEREDİTER MELANOMDA**  
***CDKN2A* VE *MC1R***  
**GERMLİNE GEN MUTASYONLARININ**  
**ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Aysel ÇAKIR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Gonca ELÇİN**

**ANKARA**  
**2018**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Uzmanlık tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.


**o Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)

**o Tezimin/Raporumun .....tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.**

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

**o Tezimin/Raporumun.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

...../...../.....  
  
Dr. Aysel ÇAKIR

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, tez danışmanının Prof. Dr. Gonca ELÇİN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.



*Dr. Aysel ÇAKIR*

(İmza)

## TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecimin her aşamasında katkılarını benden esirgemeyen ve desteklerini her zaman benimle paylaşan bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım çok değerli hocam Prof. Dr. Gonca Elçin'e;

Asistanlığım süresince eğitimimde çok büyük emeği olan Prof. Dr. Nilgün Atakan'a, Prof. Dr. Ayşen Karaduman'a, Prof. Dr. Sibel Ersoy Evans'a ve Doç. Dr. Sibel Doğan Günaydın'a;

Asistanlığımın ilk birkaç yılını geçirdiğim asistanlık eğitimimin alt yapısının oluşmasını teşkil eden ve eğitimimde çok büyük emeği olan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki çok değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Ali Gürer'e, Prof. Dr. Ayla Gülekon'a, Prof. Dr. Nilşel İlter'e, Prof. Dr. Ahmet Burhan Aksakal'a, Prof. Dr. Murat Orhan Öztaş'a ve Prof. Dr. Esra Adışen'e;

Tezimin Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda yapılan basamaklarındaki katkıları için Yrd. Doç. Dr. Zihni Ekim Taşkiran'a;

Ayrıca bugünlere gelmemde desteğini hiç esirgemeyen ve her zaman yanımda olan canım aileme sonsuz teşekkür eder ve şükranlarımı sunarım.

Bu uzmanlık tez çalışması, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (HÜTF BAP) Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Aysel ÇAKIR

Haziran 2018

## ÖZET

**Çakır A., Herediter Melanomda *CDKN2A* ve *MC1R* Germline Gen Mutasyonlarının Araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2018.** Kutanöz melanom derideki melanositlerden köken alan malign bir tümördür. Melanom gelişiminde açık tenli ve renkli gözlü olmak gibi fenotipik özellikler ve ultraviyole başta olmak üzere çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır. Melanomların %5-%10'u ise genotipik özellikler nedeniyle gelişir ve genotipik özellikler nedeniyle gelişen melanomlar herediter melanom olarak tanımlanır. Dünya genelindeki herediter melanomların %40'undan *CDKN2A* mutasyonu sorumludur. *MC1R* genindeki mutasyonlar *CDKN2A* penetrasyonunu artırmaktadır. Türkiye'deki melanom hastalarında genetik özellikleri araştıran çalışmalar eksiktir. Bu çalışmanın amacı herediter melanomu sporadik melanomdan ayıran fenotipik ve genotipik özellikleri belirleyebilmektir. Bu amaçla, modifiye bir skorlama sistemi kullanılarak herediter melanom atama kriterlerini karşılayan 31 ve bu kriterleri karşılamayarak sporadik melanom grubuna atanan 12 hastaya ait detaylı fenotipik özellikler ve Sanger dizileme yöntemi ile tespit edilen *CDKN2A* ve *MC1R* germline gen mutasyonları araştırıldı. Fenotipik özelliklerden açık göz rengine sahip olmak ile sporadik melanom arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptandı. ( $p=0.000$ ) *CDKN2A* mutasyonu herediter melanom grubuna atanan hastalardan sadece birinde (%3.2) sporadik melanom grubundaki hastaların ise hiçbirinde izlenmedi. Herediter melanom grubuna atanan 31 hastanın 25'inde (%80.6) *MC1R* mutasyonu saptandı iken, sporadik melanom grubunda bu oran %41.7 olarak saptandı. ( $p=0.024$ ) Elde edilen sonuçlar sporadik melanomda en önemli fenotipik risk faktörünün açık göz rengi olduğunu ortaya koymuştur. Türkiye'de baskın melanom yatkınlık geninin *CDKN2A* olmayabileceğini düşündürmüştür. *MC1R* mutasyonları açısından 2 grup arasında fark bulunması herediter melanomun belirlenmesinde *MC1R* genetik testinin kullanılabileceği fikrini desteklemiştir.

**Anahtar kelimeler:** Melanom, herediter melanom, *CDKN2A*, *MC1R*, germline mutasyon

Destekleyen kuruluş: HÜTF BAP Destek Birimi, proje no: 16087

## ABSTRACT

**Çakır A., *CDKN2A* and *MC1R* Germline Gene Mutations in Hereditary Melanoma, Hacettepe University Faculty of Medicine, Skin and Venereal Diseases, Master's Thesis, Ankara, 2018.** Cutaneous melanoma is a malignant tumor that originates from the melanocytes of the skin. Phenotypical features such as fair skin and eye color and environmental factors, primarily ultraviolet play important role in the development of melanoma. Approximately 5-10% of melanomas develop due to genetic factors and these types of melanomas are called hereditary melanomas. *CDKN2A* mutations are responsible for 40% of hereditary melanoma cases worldwide. Mutations in *MC1R* gene increase the penetration of *CDKN2A*. There is a lack of data concerning the genetic features of melanoma patients in Turkey. The aim of this study was to define the phenotypical and genotypical features that differentiate hereditary melanomas from sporadic melanomas. For this purpose, using a modified scoring system, 31 patients who were designated to the hereditary melanoma group, and 12 patients who were designated to the sporadic melanoma group were included in this study. All patients were evaluated dermatologically in detail for phenotypical features, and *CDKN2A* and *MC1R* germline gene mutations were detected with Sanger sequencing method. Concerning phenotypic features, a statistically significant difference was found between the fair eye color and the sporadic melanoma ( $p=0.000$ ). *CDKN2A* mutation was detected in only one patient in the hereditary melanoma group (3.2%); whereas no patient in the sporadic melanoma group had *CDKN2A* mutation. *MC1R* mutations were found in 25 out of 31 (80.6%) in the hereditary melanoma group, whereas this ratio was 41.7% in the sporadic melanoma group ( $p=0.024$ ). The results of this study revealed that the most significant phenotypical risk factor for sporadic melanoma was the fair eye color. The results also suggested that *CDKN2A* might not be the dominant melanoma predisposition gene in Turkey. The difference between the two groups in terms of *MC1R* mutations supports the idea that *MC1R* genetic testing might be utilized to determine hereditary melanoma.

**Key Words:** Melanoma, hereditary melanoma, *CDKN2A*, *MC1R*, germline mutation

Supporting foundation: Hacettepe University Faculty of Medicine, Scientific Search Projects Support Unit, project number: 16087

## İÇİNDEKİLER

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iii
ETİK BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	4
2.1. Melanom	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Melanom Risk Faktörleri	7
2.1.5. Primer Melanom Alt Tipleri Klinik ve Histopatolojik Özellikleri	15
2.1.6. Diğer Melanom Alt Tipleri ve Klinik ve Histopatolojik Özellikleri	19
2.1.7. Çocukluk Çağı Melanomu	25
2.1.8. Melanomda Tanı	26
2.1.9. Melanoma Yaklaşım	30
2.2. Melanom Gen İlişkisi	42
2.2.1. Ailesel –Hereditör Melanom ve Germline Mutasyon İlişkisi	42
2.2.2. Yüksek Penetrasyon Gösteren Genler	44
2.2.3. Orta Dereceli Penetrasyon Gösteren Genler	47
2.2.4. Düşük Dereceli Penetrasyon Gösteren Genler	53
2.2.5. Hereditör Melanom Sendromları	53
2.2.6. Hereditör Melanomun Genetik Tanısı	58
2.2.7. Hereditör Melanom Tanılı Bireylerin Takibi	62
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	64



3.1. Hasta Seçimi	64
3.2. Hasta Değerlendirme	66
3.2. Kan Örneklerinin Alınması	67
3.3. Kullanılan Yöntemler	68
3.3.1. Periferik Kandan Genomik DNA İzolasyonu ve DNA Kalite Analizi	68
3.3.2. Sanger Yöntemiyle DNA Dizi Analizi	69
3.4. İstatistiksel Yöntem	70
3.5. Etik Kurul Onayı	71
<b>4. BULGULAR</b>	<b>72</b>
4.1. Hastaların Tümüne Ait Özellikler	72
4.2. Hereditör ve Sporadik Melanom Gruplarına Ait Özellikler	85
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>91</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>101</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>103</b>
<b>8. EKLER</b>	
Ek-1. Genetik Araştırmalarda Aile Bireyleri İçin Aydınlatılmış Onam	
Ek-2. Hereditör Melanom Kriterleri Skorlaması	
Ek-3. Anket Formu	
Ek-4. Muayene Formu	
Ek-5. Etik Kurul	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACD	: Adrenokortikal displazi
AJDD	: Amerika Kanser Komitesi
$\alpha$ -MSH	: Melanosit stimüle edici hormon alfa
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
anti-CTLA-4	: Sitotoksik T-lenfosit antijen 4 antikor
anti-PD-1	: Programlı hücre ölüm protein 1 antikor
anti-PD-L1	: Programlı hücre ölüm protein 1 Ligand antikor
ARF	: Alternative reading frame
ASIP	: Aguti sinyal protein
BAP1	: Meme kanser geni ilişkili protein 1
BRAF	: V-RAF mürin sarkom viral onkogen homolog B1
BRCA1	: Meme kanser geni 1
cAMP	: Siklik adenosin monofosfat
CD	: Cluster of differentiation
CDK4	: Siklin bağımlı kinaz 4
CDK6	: Siklin bağımlı kinaz 6
CDK4I	: Siklin bağımlı kinaz 4 inhibitör
CDKN2A	: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A
dbUVB	: Dar band ultraviyole B
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EDNRB	: Endotelin reseptör tip B
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FGFR2	: Fibroblast büyüme faktörü 2
GenoMEL	: Melanom Genetik Konsorsiyumu
GSTM1	: Glutatyon S transferaz M1
GSTT1	: Glutatyon S transferaz T1
HIF1- $\alpha$	: Hipoksi ile indüklenebilen faktör 1-alfa
HMB-45	: Human melanoma black 45

HDM2	: Human double minute 2
IL-2	: İnterlökin-2
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LED	: Işık yayan diyot
MAPK	: Mitojen ile aktive olan protein kinaz
MBAITs	: Melanositik <i>BAP1</i> mutad atipik intradermal tümörler
MC1R	: Melanokortin 1 reseptör
MEK	: Mayotik kinaz
MITF	: Mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü
MÖ	: Milattan önce
MSLT-I	: Çok Merkezli Seçici Lenfadenektomi Çalışması-I
MTS1	: Multipl tümör süpresor 1
Myc	: Avian myelocytomatosis viral oncogen homolog
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NF1	: Nörofibromin
NRAS	: Nöroblastom <i>RAS</i> viral onkogen homolog
OCA2	: Okülökutanöz albinizm tip 2
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
POT1	: Telomeraz koruyucu 1
PTEN	: Fosfataz ve tensin homolog
PUVA	: Psoralenli ultraviyole A
Rb	: Retinoblastom
RHC	: Red head color
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and Results
SLNB	: Sentinel lenf nodu biyopsisi
TNM	: Primer tümör, bölgesel metastaz ve uzak metastaz
TERF2F	: Telomerik tekrar bağlayıcı faktör-2
TERF2IP	: Telomerik tekrar bağlayıcı faktör-2 ilişkili protein
TERT	: Telomeraz revers transkriptaz
TVEC	: Genetik olarak modifiye edilmiş onkolitik herpes virüs ile intralezyonel tedavi
TYR	: Tirozinaz

TYRP1	: Tirozinaz ilişkili protein 1
TYRP2	: Tirozinaz ilişkili protein 2
VDR	: Vitamin D reseptör
XP	: Kseroderma pigmentozum
XPA	: Kseroderma pigmentozum grup A
XPB	: Kseroderma pigmentozum grup B
XPC	: Kseroderma pigmentozum grup C
XPD	: Kseroderma pigmentozum grup D
XPE	: Kseroderma pigmentozum grup E
XPF	: Kseroderma pigmentozum grup F
XPG	: Kseroderma pigmentozum grup G
XRCC3	: X ışını onarım çapraz tamamlayıcı 3

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
4.1. Melanom hastalarının dağılımı	72
4.2. Melanom hastalarının doğduğu coğrafik bölgelere göre dağılımı	73
4.3. Melanom hastalarının en uzun süre yaşadıkları bölgelere göre dağılımı	74
4.4. Melanom yerleşim yerlerinin dağılımı	82



**TABLolar DİZİNİ**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Melanomun dermatoskopik ipuçları ve ilişkili histopatolojik değişiklikler	29
2.2. T Sınıflaması	35
2.3. N Sınıflaması	35
2.4. M Sınıflaması	36
2.5. Klinik ve Patolojik Evreleme	36
3.1. Herediter melanom kriterleri skorlaması	65
4.1. Hastalara ait bazı demografik bilgiler ve herediter melanom kriterleri skorlamasına göre aldıkları puanlar	79
4.2. Hastalarda normal dağılım göstermeyen sayısal verilerinin ortanca, en küçük, en büyük, 25. yüzdilik, 75. yüzdilik, N değerleri	88
4.3. Herediter melanom grubundaki hastaların normal dağılım göstermeyen sayısal verilerinin ortanca, en küçük, en büyük, 25. yüzdilik, 75. yüzdilik, N değerleri	89
4.4. Sporadik melanom grubundaki hastaların normal dağılım göstermeyen sayısal verilerinin ortanca, en küçük, en büyük, 25. yüzdilik, 75. yüzdilik, N değerleri	90

## 1. GİRİŞ

Kutanöz melanom derideki melanositlerden köken alan, mortalitesi oldukça yüksek olan malign solid bir tümördür.

Melanom tüm deri kanserlerinin yaklaşık %2-5'ini oluşturmakla beraber deri kanserlerine bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Melanom insidansı ve genel mortalite oranı son yıllarda hızla artmaktadır ve insidanstaki bu artış dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır.

Melanom erken dönemde tanı alırsa tedavi edilebilir ve geç dönemde ortaya çıkabilecek morbiditelerin ve mortalitenin önüne geçilebilir (1). Melanom nedeniyle ölüm diğer solid tümörlere göre daha erken yaşta gerçekleşir. Bu nedenlerle melanom gelişimi açısından yüksek risk taşıyan grupların belirlenmesi oldukça önemlidir.

Melanom gelişiminde rol oynadığı düşünülen başlıca risk faktörleri çevresel faktörler, fenotipik özellikler ve genetik faktörler olmak üzere temelde 3 ana başlık altında toplanmıştır. Açık deri fototipi, açık saç ve göz rengi, çil, multipl solar lentigo, güneş yanığı olmaya eğilim ve bronzlaşamama fenotipik risk faktörlerini oluşturmaktadır. Aralıklı yoğun güneş maruziyeti, kronik güneş maruziyeti, ekvatoryal bölgelerde yaşama, solaryum hikayesi, iyatrojenik ve kazanılmış immünsupresyon ise çevresel risk faktörlerini oluşturmaktadır. Kişisel ve/veya ailede melanom hikayesinin melanom için risk yarattığı bilinmektedir. Ebeveynlerden biri melanom tanısı almışsa o kişide melanom gelişme riskinin yaklaşık 2 kat arttığı, kardeşlerden biri melanom tanısı almış ise bu riskin yaklaşık 3 kat arttığı, hem bir ebeveyn hem de kardeş melanom tanısı almış ise bu riskin yaklaşık 9 kat arttığı gösterilmiştir (2).

Melanom hastalarında nadir olmayarak ailede melanom öyküsü olabilir, ancak gerçek genetik geçişli herediter melanomun, melanomların, yaklaşık %5-10'unu oluşturduğu tanımlanmıştır (3). Eşey hücrelerindeki genetik mutasyon ve polimorfizm, kişileri melanoma yatkın hale getirebilir. Tutulan genler; melanomdan sorumlu olan yüksek penetranslı nadir genlerden, açık tenli bireylerde melanoma rölatif eğilim yaratan, çok sık rastlanan orta penetranslı pigmentasyon genlerine

kadar uzanır. Eşey hücrelerindeki genetik mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkan melanomlar herediter melanom olarak isimlendirilir.

Herediter melanomu sporadik melanomdan ayıran bazı özellikler mevcuttur. Melanom sıklıkla 50'li yaşlardan sonra başlama eğilimine sahipken, herediter melanom 50'li yaşlardan daha erken başlamaktadır. Herediter melanomlu hastalarda sporadik melanomlu hastalardan farklı olarak birden fazla primer melanom daha sıklıkla izlenebilir. Herediter melanomlu hastaların ailelerinde melanom izlenen bireyler sayıca çok olabilir ve bunlar ailenin bir kolunda yığılma gösterirler. Buna ek olarak herediter melanomlu hastaların kendilerinde ve/veya ailelerinde diğer organ kanserleri ile birliktelik sıklıkla izlenebilir. Çünkü herediter melanomlar, ailesel multipl ben-melanom sendromu, *BAP1* tümör sendromu veya melanom-renal hücreli karsinom sendromunu gibi "ailesel melanom sendromları" nedeniyle oluşabildikleri gibi, buna ek olarak herediter meme-over kanser sendromu, Li-fraumeni sendromu, Kseroderma pigmentozum (XP), fosfataz ve tensin homolog (*PTEN*) hamartom tümör sendromu gibi "çoklu kanser sendromları"nın bir komponenti olarak karşımıza çıkabilirler (4).

Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A (*CDKN2A*), ailesel melanom tanılı bireylerde ilk tanımlanan, yüksek derecede penetrasyon gösteren tümörsüpresör bir gen dir ve 9.kromozom kısa kolunun 21. bölgesinde yerleşim göstermektedir. Bu genin germline mutasyonları sonucunda ailesel melanom olguları ortaya çıkmaktadır. Ailesel melanomda *CDKN2A*'nın rolünü araştıran en kapsamlı çalışmalar Avrupa, Güney Amerika, Avusturalya ve Orta Doğu'dan 20 merkezin bir araya gelerek kurdukları Melanom Genetik Konsorsiyumu (GenoMEL) tarafından yapılmaktadır (5). Bu merkez tarafından desteklenen Goldstein ve arkadaşlarının (6) 2006 yılında 466 yüksek riskli melanom ailesinden 2137 melanom tanılı hastayı dahil ettiği çalışmasında, hastaların %40'ında *CDKN2A* geninde germline mutasyon saptanmıştır.

Melanom gelişimine yol açtığı bilinen diğer bir gen ise orta derece penetrasyon gösteren pigmentasyondan sorumlu olan melanokortin 1 reseptör (*MC1R*) genidir. Bu gen melanosit hücre yüzeyinde bulunan membranı 7 kez geçen transmembran G-protein ilişkili reseptörün kodlanmasından sorumludur. *MC1R*, saç



ve deri rengini belirleyen ana gen olmakla birlikte, hem pigment ilişkili hem de pigment ilişkili olmayan yollar üzerinden melanom gelişimine yol açabilmektedir (7). Melanom tanılı hastalar sağlıklı kontrollere göre daha fazla *MC1R* varyantına sahiptirler. Bir *MC1R* varyantı taşıyan bireylerde melanom gelişme riski 2.2-3.9 kat artış gösterirken, iki *MC1R* varyantı taşıyan bireylerde melanom gelişme riski 4.1-4.8 kat artış göstermektedir. *MC1R* varyantları *CDKN2A* mutasyonunun penetransını %50'den %84'e yükseltirken, melanom gelişme yaşını 20 yaş öne çekmektedir (8).

Bu bilgiler ışığında Anabilim Dalımızda melanom hastalarını takip ederken dikkat çekici bir gözlem bu çalışmanın temelini oluşturmuştur. Bu gözlem takibimiz altındaki melanom hastalarının azımsanmayacak bir kısmının esmer olması, beklenenden az güneş maruziyeti öyküsü vermesi, buna karşılık sık sık aile öykülerinde diğer organ kanserlerine ait öykü olmasıydı. Bu durum ülkemizde fenotipik özelliklerden daha önde gelen bir neden olarak genetik risk faktörlerinin melanom gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmüştür. Ülkemizde melanom gelişimine neden olan gen mutasyonlarını araştıran çalışmalar eksiktir. Bu çalışma *CDKN2A* ve *MC1R* mutasyonlarının ülkemizde herediter melanomdaki rolünün belirlenmesini sağlamayı amaçlamıştır. Elde edilen veriler literatürdeki boşluğu doldurarak ülkemizde melanomdaki genetik faktörlerin dağılımı ile ilgili bir fikir edinmememizi sağlayacaktır. Bu çalışma ayrıca en sık görülen bu iki mutasyonu taşımayan fakat herediter melanom tanı kriterlerini karşılayan melanom hastalarının ailelerinde yeni gen araştırılması ile ilgili Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri'nden destek alan ikinci ve daha ayrıntılı bir çalışmaya veri akışı sağlayacaktır. Bu 2 çalışmaya ait veriler büyük olasılıkla herediter melanomda henüz aydınlatılmamış genetik mutasyonların ve bu mutasyonlara ait fenotipik özelliklerin tanımlanmasına katkı sağlayacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Melanom

#### 2.1.1. Tanım

Kutanöz melanom derideki melanositlerden köken alan malign bir tümördür. Malign tümör olmalarına rağmen benign tümörlerin isimlendirilmesinde kullanılan “oma” son ekiyle biten melanom, seminom, sinoviyom, meningiyom, mezotelyoma, lenfoma ve hepatoma gibi kanserler yanlış olarak benign karakter taşıyormuş gibi algılanabilirler. Buna rağmen dermatolojide malign melanom yerine tek başına “melanom” teriminin kullanılması yaygın kabul görmüştür. Melanom derideki melanositler dışında uvea, retina pigment epiteli, gastrointestinal sistem epiteli, iç kulak, mukozalar ve leptomeninkslerde yerleşim gösteren melanositlerden de gelişebilmektedir. Melanom, köken aldığı melanositlerin yerleşim gösterdikleri organlara göre kutanöz melanom, uveal melanom, koroidal melanom veya iris melanomu gibi isimlendirilmektedir. Erken evrede tanı aldığında prognozu sıradan melanositik nevüsün prognozundan farklı olmayan melanom, geç evrede tanı alırsa lenf nodlarına, uzak organlara metastaz yaparak mortal seyretme eğilimindedir. Geç evresinde melanom derinin en öldürücü kanserlerinden biridir.

#### 2.1.2. Tarihçe

Melanom terimi Yunanca “melas” (kara) ve “oma” (tümör) kelimelerinden köken almıştır. Melanoma ait tarihteki ilk veriler, milattan önce (MÖ) V. yüzyılda Hippocrates’ın Cos Ada’sındaki yazılarına dayanmaktadır, bu yazılar Efesli Doktor Rufus tarafından gün yüzüne çıkarılmıştır (9,10).

1820 yılında William Norris tarafından melanomun herediter bir hastalık olabileceği öne sürülmüştür (9,11).

Melanom prognozunu değerlendirmede histopatolojik incelemenin gerekliliği ilk kez 1966 yılında Wallace Clark tarafından vurgulanmıştır. Tümör boyutunun, tümör kalınlığının ve tümörün invazyon derecesinin melanomun prognozunu değerlendirmede önemli olabileceği ilk olarak 1970 yılında Alexander Breslow tarafından ileri sürülmüştür (9).

1970'li yılların sonlarında Wallace Clark ve Henry Lynch birbirlerinden bağımsız olarak ailesel melanom ve atipik nevüslerle seyreden Herediter Melanom Sendromu'nu tanımlamışlardır. Bu sendrom daha sonra B-K Mol Sendromu, Familyal Atipik Multipl Mol Melanom Sendromu, Displastik Nevüs Sendromu, Familyal Atipik Mol Melanom Sendromu ve Klasik Atipik Multipl Mol Sendromu gibi literatürde kafa karışıklığına yol açabilecek farklı isimlerle adlandırılmıştır (12). Melanom ailelerinde yapılan çalışmalar sonrasında, 1994 yılında birbirinden bağımsız olarak Cannon-Albright ve arkadaşları, Hussussian ve arkadaşları, Kamb ve arkadaşları tarafından *CDKN2A* germline mutasyonlarının melanoma neden olduğu bildirilmiştir (13). Valverde ve arkadaşları (14) 1996 yılında *MC1R* geninin bazı varyantlarının melanomlu bireylerde kontrol grubuna göre daha sık görüldüğünü ve bu ilişkinin melanom ve deri fototipi arasındaki ilişkiden daha fazla olduğunu bildirmiştir. 2003 yılında Hayward (15) ve 2008 yılında Lin ve arkadaşları (12) *CDKN2A* germline mutasyonlarını ailesel melanom vakalarının bir kısmından sorumlu olan mutasyon olarak belirlemişlerdir.

Melanomun medikal tedavisiyle ilgili gelişmeler 70'li yılların ortalarında başlamıştır. 1975 yılında alkilleyici bir ajan olan dakarbazinin evre IV melanom hastalarının medikal tedavisinde kullanılması için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onay verilmiştir (9,16). 2002 yılında Davies tarafından kutanöz melanomda V-RAF mürin sarkom viral onkogen homolog B1 (*BRAF*) mutasyonu gösterilmiştir. Bu gelişmeyle birlikte 2011 yılında BRAF kinaz enzim inhibitörü olan vemurafenib evre IV melanom tedavisinde kullanılmak için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onay almıştır (9,17)

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Melanom tüm dünyada insidansı en hızlı artan kanser türlerinden biridir. İnsidanstaki bu hızlı artış önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Dünyada 1960-2016 yılları boyunca melanom insidansının arttığı saptanmıştır, en yüksek artış ise gelişmiş ülkelerde görülmüştür. Gelişmiş ülkelerdeki insidanda izlenen bu artış kişilerin doktora başvurma davranışlarındaki değişikliklerin yanı sıra, hasta izlemindeki gelişmelere de bağlanmıştır (18). Genel popülasyonda beklenen yaşam süresinde artış olması nedeniyle melanom insidansındaki artış özellikle yaşlı

popülasyonu etkilemektedir (19). Melanom insidansında hızlı bir yükselme görülmesine rağmen, mortalite oranları bu hıza paralel olarak artmamaktadır. Melanom insidansı artarken mortalite oranlarının benzer şekilde artmamasının nedeni ya erken lezyonların yanlış melanom tanısı alması ile insidansın yanlış olarak artıyormuş gibi görünmesiyle ya da lezyonların erken evrede tanınıp tedavi edilmesine bağlı olarak mortalitenin gerçekten azalmasıyla açıklanmaya çalışılmıştır (20).

Yaş spesifik insidans analizlerine göre, kutanöz melanom 54 ve 74 yaşlarında olmak üzere iki kez pik yapmaktadır. Gövde yerleşimli kutanöz melanomlar daha erken yaşlarda görülürken, yüz ve kulak yerleşimli melanomlar daha geç yaşlarda görülmektedir (18).

Dünya genelinde melanom vakalarını değerlendiren çok sayıda epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yeni melanom vakası erkeklerde her 100,000 kişide 10.2, kadınlarda her 100,000 kişide 9.3, daha az gelişmiş ülkelerde ise erkeklerde her 100,000 kişide 0.8, kadınlarda ise her 100,000 kişide 0.7 olarak bildirilmektedir (21). Melanom insidansı dünyada ırklar arasında farklılık göstermektedir. Dünyada en düşük melanom insidansı Hindistanlı kadınlarda her 100,000 kişide 0.2, en yüksek melanom insidansı ise Queensland'ta yaşayan Avusturalyalı erkeklerde her 100,000 kişide 55.8 olarak bildirilmiştir (18).

Melanoma bağlı ölümler yaşanan ülkeye, cinsiyete ve yaşa bağlı değişiklik göstermektedir. Yaşlı erkeklerde mortalite oranları yüksek iken, kadınlarda ve genç erkeklerde mortalite oranları daha düşüktür. Melanoma bağlı ölüm oranı dünyada gelişmiş ülkelerde erkeklerde her 100,000 kişide 2, kadınlarda her 100,000 kişide 1.2, daha az gelişmiş ülkelerde ise erkeklerde her 100,000 kişide 0.4, kadınlarda ise her 100,000 kişide 0.3 olarak bildirilmektedir (21).

*Surveillance, Epidemiology, and Results (SEER)* çalışmasının sonuçlarına göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de melanom insidansı beyaz erkeklerde her 100,000 kişide 28, beyaz kadınlarda her 100,000 kişide 17.8 olarak bildirilmiştir (22). ABD'de erkeklerde en sık görülen 5. kanser, kadınlarda ise en sık görülen 6. kanser melanomdur (23).

GLOBOCAN 2008 verilerine göre Avrupa’da en yüksek melanom insidansı İsviçre’de her 100,000 kişide 19.2, en düşük melanom insidansı ise Romanya’da her 100,000 kişide 2.8 ve Yunanistan’da her 100,000 kişide 2.2 olarak tahmin edilmektedir. En yüksek mortalite oranı Norveç’te her 100,000 kişide 3.2, en düşük mortalite oranı ise Romanya’da her 100,000 kişide 1.0 ve Yunanistan’da her 100,000 kişide 0.9 olarak saptanmıştır (24).

Ülkemizde melanomla ilişkili epidemiyolojik çalışmalar sınırlı sayıdadır. En son yayınlanan 2014 yılı T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Birleşik Veri Tabanı verilerine göre ülkemizde melanom insidansı, erkeklerde her 100,000 kişide 1.8, kadınlarda ise her 100,000 kişide 1.2 olarak bildirilmiştir (25). Taş (19) 1988-2007 tarihleri arasında İstanbul Onkoloji Enstitüsü’nde melanom tanısı almış 1131 kişiyi değerlendirdiği çalışmasında ortalama tanı yaşının 52 olduğunu bildirmiştir.

#### **2.1.4. Melanom Risk Faktörleri**

Melanom var olan genetik faktörler ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimi ile ortaya çıkan multifaktöriyel bir kanserdir (26). Melanom erken dönemde tanı alırsa tedavi edilebilir ve geç dönemde ortaya çıkabilecek morbiditelerin ve mortalitenin önüne geçilebilir (1). Bu nedenle melanom gelişimi açısından yüksek risk gruplarının belirlenmesi oldukça önemlidir.

#### **Ultraviyole ve Melanom İlişkisi**

Ultraviyole, 20. yüzyılın başından bu yana deri kanserlerinin önemli bir nedeni olarak bilinmektedir (27). Ultraviyole elektromanyetik spektrumda görünür ışık ile iyonizan radyasyon arasındaki ışık dalga boylarını kapsar. Dalga boyuna göre ultraviyole A (320-400 nm), ultraviyole B (290-320 nm) ve ultraviyole C (290-200 nm) olmak üzere üçe ayrılır. Dalga boyu arttıkça ışığın penetrasyon seviyesi artarken mevcut enerjisi azalmaktadır. Yeryüzüne ulaşan güneş kaynaklı ultraviyolenin %90-95’ini ultraviyole A oluştururken, %5-10’unu ultraviyole B oluşturmaktadır, ultraviyole C atmosfer ve ozon tabakasında absorpsiyona uğradığı için yeryüzüne ulaşmamaktadır (28).

Epidemiyolojik çalışmalarda ultraviyolenin deoksiribonükleik asit (DNA)’da hasara yol açarak melanom patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Ultraviyole A

ve ultraviyole B farklı mekanizmalar aracılığıyla DNA hasarı yaparlar. Ultraviyole A temel olarak kromoforları uyararak ve reaktif oksijen radikalleri üretilmesini tetikleyerek DNA'da indirekt hasara yol açarken, ultraviyole B siklobütan primidin dimerleri ve nonsiklobütan dipirimidinler (pirimidin (6-4) pirimidon) oluşturarak direkt DNA hasarına yol açmaktadır (29). Ultraviyolenin indüklediği DNA hasarını onaran enzimlerde bozukluk olan XP tanılı hastalarda melanom gelişiminin normal popülasyona göre yüksek olması da melanom gelişiminde ultraviyolenin rolünü desteklemektedir (30). Ultraviyole melanom ilişkili genlerde de mutasyona yol açmaktadır. Birkaç çalışmada *CDKN2A* veya *P16* olarak da bilinen *INK4A* geninde ve fibroblast büyüme faktörü 2 (*FGFR2*), nöroblastom *RAS* viral onkogen homolog (*NRAS*) ve *BRAF* genlerinde ultraviyole kaynaklı mutasyon olduğu gösterilmiştir (31,32). Ultraviyole, DNA hasarının yanı sıra immünsüpresyon, immünmodülasyon ve inflamasyona neden olarak melanom gelişimine neden olmaktadır (28).

Atilasoy ve arkadaşlarının (33) yaptığı bir çalışmada, insan derisi grefti yerleştirilmiş immüntoleran farelere 7,12-dimetil(a)benzantrasen uygulandıktan sonra haftada 3 kez 500 J/m<sup>2</sup> ultraviyole B uygulandığında melanom gelişimi gözlenmiştir. Ultraviyole A'nın melanom gelişimine yol açtığı Amerika keseli sıçanında ve pigmentli *Xiphophorus* hibridi balıklarda gösterilmiştir (34,35).

Güneş maruziyeti, aralıklı, kronik ve kümülatif güneş maruziyeti olmak üzere üçe ayrılır (18). 1977 yılında ABD'li bilim adamları Fears, Scotto ve Schneiderman aralıklı, kısa süreli, yoğun güneş maruziyetinin melanom gelişimine yol açacağını ileri süren bir hipotez geliştirmişlerdir (27). Whiteman ve arkadaşları (36) 2003 yılında "Divergent Pathway" hipotezini ileri sürmüşlerdir. Bu hipotez, yüz gibi melanosit proliferasyon eğiliminin düşük olduğu bölgelerde melanomun sıklıkla lentigo malign melanom formunun geliştiğini, bu kişilerin ise genetik olarak daha az nevüse sahip ve kronik olarak güneş maruziyeti olan daha yaşlı kişiler olduğunu savunmaktadır. Buna karşılık gövde ve bacak gibi aberran melanogenezisin gözlenebildiği bölgelerde melanomun sıklıkla yüzeysel yayılan melanom formunun geliştiğini ve bu kişilerin daha fazla nevüse sahip ve aralıklı, kısa, yoğun güneş maruziyeti olan daha genç kişiler olduğunu ileri sürmektedir. Sonuç olarak hem aralıklı hem de kronik güneş maruziyetinin melanomun farklı klinik alt tiplerinin gelişimi ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir.

### **Psoralenli Ultraviyole A (PUVA) ve Dar band Ultraviyole B (dbUVB)**

Archier ve arkadaşlarının (37) 2012 yılında yayınladığı kronik plak psoriazisli hastalarda PUVA ve dbUVB tedavisinin karsinogeneze etkisinin değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında 1980-2010 yılları arasında PUVA tedavisi ile ilgili yayınlanmış 6 çalışma değerlendirilmiştir. ABD kaynaklı olan 3 çalışmanın 2'si aynı prospektif çalışmanın devamı niteliğindedir ve bu iki prospektif çalışmanın sonucunda düşük dozlarda bile olsa 200 seanstan fazla PUVA tedavisi alan ve ilk PUVA tedavisinden sonra 15 yıldan daha fazla süre geçmiş hastalarda hem *in situ* melanom hem de invazif melanom gelişme riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir. Aynı meta-analizde değerlendirilen Avrupa kaynaklı 3 çalışmada ise PUVA tedavisi ile melanom riskinde artış gösterilmemiştir. ABD ve Avrupa arasında izlenen bu farkın Avrupa'daki hastaların daha kısa süre takip edilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Aynı meta-analiz çalışmasında 1980-2010 yılları arasında dbUVB tedavisi ile ilgili dört çalışma değerlendirilmiştir. Bu dört çalışmada da dbUVB tedavisi almış hastalarda deri kanseri gelişimi izlenmediği gösterilmiştir.

### **Solaryum**

Artifisyonel ultraviyole kaynağı olan solaryumun melanom gelişiminde rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Solaryumlar ultraviyole A, ultraviyole B ve hem ultraviyole A hem de ultraviyole B ışığı yayabilen cihazlardır. 1998-1999 yıllarından 2008 yılına kadar olan süreçte ultraviyole A ışığı yayan solaryum cihazlarının kullanımları artmıştır (38). Melanom gelişimi ile solaryum ilişkisinin değerlendirildiği 31 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde solaryumun melanom gelişme riskini 1.16 kat artırdığı gösterilmiştir. Aynı meta-analizde 10 seanstan fazla solaryum maruziyetinin melanom gelişimiyle ilişkili olduğu ve 25 yaşından önce solaryum maruziyetinin ise melanom gelişme riskini 1.35 kat artırdığı gösterilmiştir (39).

### **Güneş Yanığı Öyküsü**

Güneş yanığı ultraviyoleye fazla maruz kalmanın ani ve en iyi gözlenebilen belirtisidir. Herhangi bir yaşta geçirilen güneş yanığı öyküsü melanom gelişimi için bilinen bir risk faktörüdür. Özellikle çocukluk döneminde geçirilmiş güneş yanığı öyküsü mevcutsa bu risk daha da artmaktadır. Çeşitli çalışmalarda yılda %55-72

çocuğun güneş yanığı geçirdiği gösterilmiştir (40). Erişkinlerde melanom gelişimi için en yüksek riskin her 10 yılda 5 güneş yanığı öyküsü olduğu bilinmektedir (41).

### **Fenotipik Özellikler**

Deri rengini büyük ölçüde melanositlerde üretilen melaninin tipi ve melanositlerde ve keratinositlerdeki melaninin miktarı belirlemektedir. Vücudumuzda feomelanin ve ömelanin olmak üzere iki çeşit melanin üretilmektedir. Melanin üretiminden sorumlu ana gen *MC1R*'dir. Okülokutanöz albinizm tip 2 (*OCA2*) geni de melanin üretiminden sorumlu diğer bir gendir. Melanom daha çok mavi, yeşil veya ela gibi açık göz rengi, sarı veya kırmızı gibi açık saç rengi, açık deri rengi olan çillenmeye yatkın, kolay güneş yanığı gelişen ancak bronzlaşmayan, deri fototipi I-II kişilerde görülmektedir.

### **Melanositik Nevüsler**

Melanom genellikle sağlam deriden gelişmekle birlikte hastaların yaklaşık %25-33'ünde var olan nevüslerden gelişmektedir. Fazla sayıda nevüse sahip olan kişilerde bu risk %50'ye kadar çıkabilmektedir (42). Fazla sayıda nevüse sahip olmak melanom riskini artırsa da, Ribero ve arkadaşlarının (43) 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada 50'den fazla nevüsü olan melanom tanılı hastalarda prognozun daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Toplam nevüs sayısı ile melanom gelişme riski arasında pozitif, doğru orantılı bir ilişkinin olduğu epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (44). Total nevüs sayısı melanom gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Argenziano ve arkadaşları (45) yaptıkları bir çalışmada kollarda 20 ve daha fazla nevüsü olan kişilerin melanom gelişimi açısından yüksek riske sahip olduklarını göstermişlerdir.

Kadınlarda ve erkeklerde bir nevüsten melanom gelişme riski farklılık göstermektedir ve erkeklerde daha yüksektir. Kadınlarda bir nevüsten yaşam boyu melanom gelişme riski 1/11.000 iken, erkeklerde bu risk 1/3000'dir (46).

Gövde ve bacaklar gibi aralıklı güneşe maruz kalan alanlarda yerleşen nevüslerden daha çok melanom gelişmektedir. Bu bölgelerde yerleşen nevüslerden köken alan melanomlar ise daha çok yüzeysel yayılan melanom morfolojisindedir. Yüz ve boyun gibi kronik güneşe maruz kalan alanlarda gelişen melanomlar ise daha



çok *de novo* gelişirler, yani sıklıkla nevüslerden köken almazlar (47,48). Bastian ve arkadaşları (48) kronik ve aralıklı güneşe maruz kalan alanlarda gelişen melanomların farklı gen mutasyonları sonucu geliştiğini savunmaktadırlar. Kronik güneşe maruz kalan alanlarda gelişen melanomlarda daha çok nörofibromin (*NFI*) ve *p53* mutasyonları görülürken, aralıklı güneşe maruz kalan alanlarda gelişen melanomlarda daha çok *BRAF* ve fosfataz ve *PTEN* mutasyonları görülmektedir.

Displastik nevüs sayısı ile melanom gelişme riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilse de, displastik nevüs varlığı melanom gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul görmektedir (49). Displastik nevüsleri olan hastalarda melanom daha çok *de novo* gelişmektedir.

Konjenital melanositik nevüsler boyutlarına göre küçük, orta ve dev konjenital melanositik nevüs olarak üçe ayrılmaktadır. Melanom gelişimi, gövdede orta hatta yerleşim gösteren, 40-60 cm boyutlarında ve çok sayıda satellit nevüsün eşlik ettiği konjenital melanositik nevüslerde daha çok gözlenmektedir. Konjenital melanositik nevüslerden gelişen melanomların yarısı hayatın ilk 5 yılında gelişmektedir. Küçük ve orta boy konjenital melanositik nevüslerden yaşam boyu melanom gelişme riski %1'den az iken, dev konjenital melanositik nevüslerden melanom gelişme riski yaklaşık % 5'dir (50).

### **Meslek**

Kronik mesleki güneş maruziyeti bulunan çalışanlar arasında fenotipik özellikler arasında farklılıklar mevcutsa melanom riski kişiler arasında farklılıklar gösterebilmektedir (18). Espinosa Arranz ve arkadaşlarının (51) yaptığı bir çalışmada İspanya'da yaşayan inşaat işçilerinde çiftçilere göre daha fazla melanom gelişme riski olduğu gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda arsenik, poliklor bifenil bileşikleri, bazı pestisid ve herbisidlerin melanom gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir (18).

### **Diyet**

Son zamanlarda kahve tüketimi ile melanom gelişimi arasındaki ilişki değerlendirilmektedir. Yew ve arkadaşlarının (52) 2016 yılında yaptıkları bir meta-analizde düzenli olarak kahve tüketiminin melanom gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir. Wang ve arkadaşlarının (53) 2016 yılında yaptıkları meta-analizin sonuçları Yew ve arkadaşlarının meta-analiz sonuçlarına benzerdir. Malagoli ve arkadaşlarının (54) 2015 yılında İtalya’da yaptığı bir çalışmada hipertansiyon hastası kadınlara verilen diyetin melanom riskini azalttığı gösterilmiştir. Bagnardi ve arkadaşları (55) 2014 yılında yaptıkları bir meta-analizde alkol tüketimi ile melanom gelişimi arasında ilişki olabileceğini ancak kesin sonuca ulaşmak için daha fazla çalışma gerektiğini bildirmiştir.

### **Yaş ve Cinsiyet**

ABD’de 40 yaş altında kadınlarda erkeklere göre melanomun yaşa bağlı insidansı daha yüksektir. Kırk yaşından sonra ise melanomun yaşa bağlı insidansı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda melanom mortalite oranları erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu ve kadınlarda erkeklere göre melanom prognozunun daha iyi olduğu gösterilmiştir. Meme kanseri gibi melanom, kadınlarda menopoz öncesi dönemde daha sık oranda görülürken menopoz sonrasındaki dönemde melanom insidansı azalmaktadır. Bu ilişki melanom etyopatogenezinde hormonların rol oynayabileceğini düşündürmektedir (18). Buna karşılık yapılan meta-analizlerde oral kontraseptif kullanımının ve hormon replasman tedavisinin melanom gelişimi için bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (56).

### **Gebelik**

Melanom tanısı alan kadınların yaklaşık üçte biri doğurganlık çağında tanı almaktadırlar (56). Gebelik sırasında deri üzerinde birçok bölgede fizyolojik hiperpigmentasyon oluşması gebeliğin melanom seyri üzerine etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle gebeliğin melanomun prognozunu nasıl etkilediğine dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Byrom ve arkadaşlarının (57) 2014 yılında yaptıkları meta-analizde melanom tanısı almış gebe ve gebe olmayan kadınlar arasında sağ kalım açısından önemli bir fark bulunmadığı gösterilmiştir.

## **İmmünsüpresyon**

Solid organ transplantasyonu yapılanlarda, lenfoproliferatif hastalık, lenfoma ve lösemi tanısı alan bireylerde, immünsüpresif tedavi alanlarda ve HIV ile enfekte kişilerde melanom gelişme riskinin arttığı bilinmektedir.

Çeşitli çalışmalarda solid organ transplantasyonu yapılan hastaların melanom gelişimi açısından normal popülasyona göre 2.14-3.16 kat artmış rölatif riske sahip oldukları gösterilmiştir (58). Erkeklerde kadınlara göre melanom gelişimi daha sık olarak gözlenmektedir ve sıklık giderek artmaktadır. Solid organ transplantasyonu sonrasında izlenen melanomların ortalama 5-11 yıl sonra ortaya çıktığı ve ortalama tanı yaşının 54 olduğu tanımlanmıştır (59). Matin ve arkadaşlarının (60) organ nakli sonrası melanom gelişimi ile ilgili yapmış oldukları çok merkezli bir çalışmada Breslow kalınlığı 2 mm ve daha az olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım süresi kontrol grubundaki popülasyonun 5 yıllık sağ kalım süresine benzer olduğunu, T3-T4 evre hastalarda ise 5 yıllık sağ kalım süresini kontrol grubundaki popülasyonun 5 yıllık sağ kalım süresinden daha az olduğunu bildirmiştir.

Melanom, aynı zamanda donör ilişkili en öldürücü kanserlerden biri olarak tanımlanmıştır. Melanomun donörden alıcıya geçebildiği gösterilmiştir. Bu geçişte immün sistemi sağlam kişilerde dorman vaziyette bulunan melanom hücreleri suçlanmaktadır. Bu nedenle donörlerin melanom hikayesi açısından araştırılmaları gerekmektedir. Buna karşılık transplantasyon öncesi melanom tanısı olan hastalarda transplantasyon sonrası melanom rekürrensini genel popülasyona göre artmadığı bilinmektedir (59).

Çeşitli çalışmalarda lenfoma tanısı almış bireylerin melanom gelişimi açısından normal popülasyona göre 1.92-6.17 kat artmış rölatif riske sahip oldukları gösterilmiştir. Melanom tanısı almış kronik lenfositik lösemili bireylerin sağ kalımı 2.6 kat azalmış ve metastatik melanom nedeniyle ölüm riskleri ise 2.8 kat artmıştır (58).

Melanom gelişimi açısından artmış riske sahip immünsüprese bireylerin sık aralıklarla dermatolojik muayenelerinin yapılması, güneşten korunma alışkanlığı edinmeleri ve kendi kendine ben muayenesi açısından eğitilmeleri önemlidir.

### **Çocukluk Çağında Geçirilmiş Kanser**

Çocukluk çağında melanom gelişimi çok nadir olarak görülmektedir. Eğer çocukluk çağında melanom gelişirse bu sıklıkla çocukluk çağı kanserlerini takiben oluşur ve genellikle kötü prognoz gösterir (61). Bununla birlikte çocukluk çağında geçirilmiş kanser öyküsü melanomdan ziyade özellikle bazal hücreli karsinom için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (62).

Braam ve arkadaşlarının (61) yaptığı sistematik değerlendirmede çocukluk çağı kanseri tanısı almış bireylerin %0.14'ünde melanom geliştiği bildirilmiştir. Özellikle çocukluk çağında geçirilen herediter retinoblastom, Hodgkin lenfoma, gonadal tümörler ve yumuşak doku sarkomları ile melanom gelişimi arasında orta-güçlü bir ilişki olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Ancak çalışma sayısı ve dahil edilen hasta sayısı çok az olduğu için risk faktörleri ve diğer tür kanserlerle olan ilişki tam olarak tespit edilememiştir. Çocukluk çağında izlenen kanser çeşitliliğinin fazlalığı ve farklı tedavi yöntemleri uygulanması nedeniyle risk faktörlerini ayırt etmek oldukça zordur. Sekonder melanom gelişimi açısından radyoterapi veya alkilleyici ve antimitotik ajanların kombinasyonu önemli risk faktörleri arasındadır. Ancak herediter retinoblastom düşünüldüğünde buna ek olarak herediter faktörlerin de sekonder melanom gelişimine katkı sağladığı düşünülebilir, çünkü tedavisinde enükleasyon uygulanan, radyoterapi ve/veya alkilleyici ajan kullanmayan herediter retinoblastom hastalarında bile melanom gelişimi izlenmiştir. Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde uygulanan kemoterapotik ajanlar ile displastik nevüs gelişimi de görülmüştür, bu nedenle displastik nevüslerin melanom gelişimi açısından takibi oldukça önemlidir (61).

### **Parkinson Hastalığı**

Günümüze kadar yapılan epidemiyolojik çalışmalarda çoğu kanser türünün Parkinson hastalarında düşük oranda görüldüğü bildirilmiştir. Şaşırtıcı bir şekilde melanom ise Parkinson hastalarında daha sık izlenmektedir (63). Bu nedenle Parkinson hastalığı ve Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan levodopa ile melanom gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yapılmıştır. 1972 yılından günümüze kadar Parkinson Hastalığı tedavisinde kullanılan levodopanın melanom gelişimine neden olabileceğine yönelik çalışmalar yürütülmüştür. Ancak yapılan

randomize kontrollü çalışmalarda ve prospektif çalışmalarda ne Parkinson Hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçların melanoma neden olabileceği ne de melanom Parkinson Hastalığı birlikteliğinin tamamen rastlantısal olabileceği iddiaları doğrulanmıştır. Her iki hastalığın altında yatan ortak çevresel, immünolojik ve genetik anormalliklerin iki hastalığında birlikte görülmesini açıklayabileceği, ancak bu ilişkinin net bir şekilde açıklanabilmesi için daha fazla araştırma gerektiği konusunda fikir birliği vardır (64).

### **Genetik faktörler**

Eşey hücrelerindeki genetik mutasyon ve polimorfizm, kişileri melanoma yatkın hale getirebilir. Tutulan genler; herediter melanomdan sorumlu olan yüksek penetranslı nadir genlerden, açık tenli bireylerde melanoma rölatif eğilim yaratan, çok sık rastlanan pigmentasyon genlerine kadar uzanır.

### **2.1.5. Primer Melanom Alt Tipleri Klinik ve Histopatolojik Özellikleri**

Primer kutanöz melanom klinik görünümüne göre dört ana alt gruba ayrılmıştır. Bunlar şu şekilde sıralanabilir: yüzeysel yayılan melanom, nodüler melanom, lentigo malign melanom ve akral lentiginöz melanom.

#### **Yüzeysel Yayılan Melanom**

Yüzeysel yayılan melanom en görülen melanom alt tipidir ve tüm primer kutanöz melanomların % 60-70'ini oluşturur. Sıklıkla deri fototipi I-II olan bireylerde izlenir ve genellikle 40-60 yaş arasında tanı alır (65).

Yüzeysel yayılan melanom vücudun herhangi bir bölgesinde yerleşebilir, ancak sıklıkla erkeklerin gövdesinde, kadınların ise bacaklarında yerleşim göstermektedir. Klinikte genellikle siyah, kahverengi, gri, kırmızı ve beyaz renkler içeren alacalı görünümde, düzensiz sınırlı, çentikli kenarlara sahip, asemptomatik, boyutları 5 mm'den küçük bir makül veya papül şeklinde karşımıza çıkmaktadır.

Yüzeysel yayılan melanomun erken döneminde malign pigment hücrelerinin epidermise sınırlı olduğu radyal büyüme fazı mevcuttur. Bu faz yüzeysel yayılan melanomda aylar-2 yıl boyunca devam edebilir. Radyal büyüme fazını malign pigment hücrelerinin dermise vertikal invazyonunun gerçekleştiği vertikal büyüme fazı takip eder. Radyal büyüme fazındaki yüzeysel yayılan melanom pigment

farklılıkları nedeniyle klinik olarak tanınabilir ve bu aşamada tanı alan yüzeysel yayılan melanomun kür oranları oldukça yüksektir (66).

Her ne kadar bir nevüsün melanoma ilerleme olasılığı düşük olsa da, yüzeysel yayılan melanom *de novo* olarak oluşabileceği gibi önceden mevcut olan bir nevüs üzerinden de gelişebilmektedir (65,67).

Yüzeysel yayılan melanomun histopatolojik incelemesinde, epidermiste pagetoid yayılım gösteren, dağınık yerleşmiş atipik melanosit yuvalarının yanı sıra epidermiste düzensiz akantoz ve atrofi izlenir (65).

### **Nodüler Melanom**

Nodüler melanom beyazlarda ikinci sıklıkta rastlanan melanom alt tipidir, tüm primer kutanöz melanomların % 15-20'sini oluşturur. Genellikle hastalar 50-60 yaş arasında tanı almaktadırlar (65,67). Nodüler melanom erkeklerde daha sık olarak görülmektedir.

Nodüler melanom vücudun herhangi bir yerinde yerleşebilmekle birlikte, sıklıkla gövde, baş ve boyunda yerleşim göstermektedir. Klinikte haftalar içerisinde hızlı büyüme özelliği gösteren, ülser olabilen veya kanayan, maviden siyaha kadar değişen renklerde olabilen, ancak bazen de pembe-kırmızı renklerde izlenen nodül şeklinde karşımıza çıkmaktadır (67). Nodüler melanom klinik olarak değerlendirilirken diğer melanom tiplerini değerlendirmede kullanılan ABCD kriterleri kullanılmamaktadır, çünkü nodüler melanom simetrik oluşu, sınırların girintili çıkıntılı olmayışı, renk alacasının bulunmaması ve tümör çapının genellikle 6 mm'den küçük olması nedeniyle ABCD kriterlerini karşılayamamaktadır. Nodüler melanomun klinik olarak değerlendirilmesi için EFG kriterleri önerilmektedir. E harfi; İngilizce "*elevation*" kelimesinin baş harfidir ve deriden kabarık lezyon için kullanılmaktadır, F harfi; "*firm on palpation*" tanımlamasının ilk harfidir ve palpasyonda sertlik hissedilmesini tanımlamaktadır, G harfi ise; "*continuous growth for 1 month*" yani lezyonun 1 aydır büyümeye devam etmesini ifade etmektedir (68).

Nodüler melanom, radyal büyüme evresini geçirmeden doğrudan vertikal büyüme evresine geçmesiyle diğer üç ana melanom tipinden ayrılmaktadır (69). Bu nedenle diğer melanom tiplerinin vertikal büyüme fazında görülen nodül etrafındaki hiperpigmente makül nodüler melanomda izlenmemektedir. Nodüler melanomun

dermal kök hücrelerinden kaynaklanması nedeniyle doğrudan vertikal büyüme evresi ile gelişimine başladığı görüşü öne sürülmüştür. Nodüler melanomların yaklaşık %40-50'sinin tümör kalınlığı 2 mm'den daha fazladır (68).

Nodüler melanomun histopatolojik incelemesinde, epidermis ince görünümde, ancak bazen ülserasyon eşlik edebilmektedir, dermiste birbirine sıkıca bağlanmış tümör hücrelerinin oluşturduğu dermal nodüller izlenmektedir, tümör hücreleri genellikle epiteloid karakterlidir, ancak tümörde iğsi veya küçük bazen de canavar (*monster*) hücreler görülebilmektedir.

### **Lentigo Malign Melanom**

Lentigo malign melanom kutanöz melanomların %15 gibi az bir bölümünü oluşturmakla birlikte, yüzde yerleşim gösteren melanomların ilk sırasında yer almaktadır. (67,70). En yüksek insidansa 7.-8. dekatta ulaşmaktadır. Açık deri rengine sahip kadınlarda erkeklere göre daha sık olarak görülmektedir. Kronik güneş hasarına maruz kalan alanlarda oluşmaya meyillidir, özellikle baş ve boyunda yerleşmektedir, ancak üst veya alt ekstremitlerde ve gövde üst kısmında da yerleşim gösterebilir (70). Klinikte genellikle düzensiz, çentikli kenarlı, yavaş büyüyen, asimetric, çeşitli renkler içerebilen, kahverengi siyah bir makül veya yama şeklinde karşımıza çıkmaktadır (67). Lezyonun radyal gelişim evresi 5-20 yıl gibi oldukça uzundur. Klinikte lezyon üzerinde yeni gelişen hiperpigmentasyon, papül veya nodül oluşumu lezyonun artık radyal gelişim evresinden, vertikal gelişim evresine geçiş yaptığını göstermektedir.

Yüzde yerleşim gösteren lentigo malign melanomlara erken dönemde tanı koyabilmek oldukça güçtür. Aynı zamanda yüzde yerleşim gösteren lentigo malign melanomlarda tanı için ABCDE kriterleri uygulanamamaktadır. Bu nedenle erken tanı için dermatoskopik muayene önemlidir (70).

Lentigo malign melanomun histopatolojik incelemesinde epidermiste bazal tabakada yerleşim gösteren atipik melanositlerin yanı sıra epidermiste atrofi, aktinik hasar ve bazal keratinositlerde hiperpigmentasyon, dermiste ise solar elastoz izlenmektedir.

### **Akral Lentijinöz Melanom**

Akral lentijinöz melanom oldukça nadir görülen bir melanom alt tipidir ve çoğunlukla 60-70 yaşları arasında tanı almaktadır. Irklar arasında insidansı farklılık göstermektedir. Akral lentijinöz melanom tanısı alan bireylerin yaklaşık %5-10'unu oluştururken, Asya'lılardaki oranı %45'i, siyahlardaki oranı ise %70'i bulmaktadır. Akral lentijinöz melanom palmoplantar bölgede, tırnak ünitesinde ve etrafında yerleşim gösterebilmektedir (67).

Klinikte genellikle renk varyasyonları gösteren, düzensiz kenarlı, pigmente makül veya papül olarak karşımıza çıkmaktadır (71). Akral lentijinöz melanomun verrü, hematom, ekimoz gibi benign lezyonlardan ayrımı oldukça zordur, özellikle amelanotik olduğunda tanı daha da güçleşmektedir. Ayrıca akral bölgelerde yapılacak cerrahi işlemler morbiditeyi artırabileceği için biyopsi eşiği yükselmektedir bu nedenle genellikle ileri evrelerde tanı almaktadır (67,71).

Akral lentijinöz melanomun histopatolojik incelemesinde, hiperplastik epidermisin bazal tabakasında yerleşim gösteren atipik melanositlerin proliferasyonu, epidermiste atipik melanositlerin oluşturduğu düzensiz yuvalar, stratum korneumda çok sayıda melanosit ve diffüz dağılım gösteren melanin granülleri izlenmektedir (67).

Subungual melanom tırnak matriksinden köken alan akral lentijinöz melanom alt tipidir. En sık el ve ayak başparmak tırnağına yerleşim göstermektedir ve genellikle erişkinlerde görülmektedir. Klinikte tırnakta değişen kalınlıklarda kahverengi, siyah bantlar şeklinde longitudinal melanonişi olarak ve/veya hiponişyumda, tırnak kıvrımlarında Hutchinson işaretini adıyla anılan hiperpigmentasyon şeklinde, ilerlemiş vakalarda ise tırnakta longitudinal yarıлма ve/veya destrüksiyon şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Erişkin bir hastada tek parmak tırnağını tutan melanositik lezyon mevcutsa ve bu durumu açıklayacak tırnak lezyonu yoksa, mutlaka subungual melanom açısından histopatolojik inceleme gereklidir.



## 2.1.6. Diğer Melanom Alt Tipleri ve Klinik ve Histopatolojik Özellikleri

### Amelanotik Melanomlar

Klinik olarak belirgin pigment bulunmayan ya da çok az pigment bulunduran melanomlar “amelanotik-hipomelanotik” olarak isimlendirilmektedir. Amelanotik melanomlar tüm melanomların %2'sini oluştururken, hipomelanotik melanomlar ise %8'ini oluşturmaktadırlar (72).

Hipomelanotik melanomlar, tüm yüzey alanının %25'inden daha az pigmentasyon içeren ya da koyu kahverengi, koyu mavi, siyah renkler dışında tüm yüzey alanının %25'inden daha fazla alanında sadece açık kahverengi, açık mavi veya açık gri pigmentasyon içeren lezyonlar şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Amelanotik melanomlar ise hiç pigmentasyon içermeyen yassı, kırmızı makül veya papül şeklinde görülmektedir (73). Klinikte primer melanom, rekürren melanom ya da pigmente primer melanomların metastazları da amelanotik/hipomelanotik melanomlar şeklinde karşımıza çıkabilirler (72).

Amelanotik melanomların prognozu ya da tedavisi pigmente melanomlardan farklı değildir (67).

### Nevoid melanomlar

Bu melanomlara, klinik olarak tanıtıcı özellikleri bulunmadığından ve Spitz nevüs, edinsel veya konjenital melanositik nevüs gibi nevüslere klinik ve histopatolojik olarak benzerlik göstermelerinden dolayı tanı koymak oldukça zordur (67,74). Klinik tanısı oldukça zor olan bu lezyonların dermatoskopik muayenesi, tanı koymak için bize yardımcıdır. Longo ve arkadaşları (75) nevoid melanomlar için nevüs benzeri, amelanotik ve çok bileşenli olmak üzere dermatoskopik 3 ana patern tanımlamışlardır. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekte ve en sık bacaklarda ve gövdede yerleşim göstermektedirler (75).

Nevoid melanomlara histopatolojik olarak tanı koymak zordur çünkü histopatolojik incelemede melanom tanısı için gerekli kriterleri genellikle bulundurmazlar (74). Histopatolojik incelemede nükleer atipi ve derin dermiste dermal mitoz görülmesi melanom tanısını desteklemektedir (76).

Küçük hücreli melanom da bir nevoid melanom alt tipidir. Histopatolojisinde benign nevüs hücrelerine benzer şekilde hiperkromatik nükleus ve belirgin nükleolus içeren küçük melanositlerden oluşmuş intraepidermal komponenti olmayan dermal yerleşimli büyük yuvalar izlenmektedir (67,77).

### **Spitz Nevüs Özellikleri Taşıyan Melanom (Spitzoid Melanom)**

Spitzoid melanom oldukça nadir görülen, klinik ve histopatolojik olarak Spitz nevüse oldukça benzer özellikler sergileyen bir melanom alt tipidir. Spitz tümörlerin neredeyse tamamı 20 yaşından küçük bireylerde görülmektedir. Özellikle 20-30 yaşlarından sonra Spitz tümör tanısı alan bireylerde malignite olasılığı artmaktadır (74). *De novo* olarak ortaya çıkabileceği gibi Spitz nevüsten de köken alarak ortaya çıkabilmektedir. Ancak Spitz nevüsten köken alan Spitzoid melanomların insidansı bilinmemektedir (76).

Klinikte genellikle 1 cm'den büyük amelanotik nodül şeklinde karşımıza çıkmaktadır (76). Klinik görüntüsü itibariyle benign ve malign lezyonlarla sıklıkla karışmaktadır.

Spitz nevüsün Spitzoid melanomdan ayırımı patolojideki en zor konulardan biridir. Histopatolojik incelemede 10 mm'den daha büyük çapta tümör, ülserasyon, epidermiste asimetric kalınlaşma ve laterale doğru uzanım gösteren pagetoid tümör yuvaları, subepidermal yarıklanmalar, tümörün derin dermise kadar penetrasyonu, Kamino cisimciklerinin izlenmemesi, derin dermiste ve suprabazal tabakada küme şeklinde atipik mitoz varlığı, nükleus sitoplazma oranında artış, vakuoler eozinofilik nükleolus içeren atipik hücreler izlenmesi Spitzoid melanomu düşündürmektedir (78). Yakın zamanda Requena ve arkadaşları (78) 18 Spitzoid melanom olgusunu değerlendirerek “orjinal”, “üniform”, “paketlenmiş”, “polipoid” ve “pigmente” olmak üzere daha önceden tanımlanmamış 5 histopatolojik alt tip daha tanımlamışlardır.

Spitzoid melanomları Spitz nevüslerden ayırt edebilmek için immünohistokimya, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon gibi birçok yöntem mevcuttur. Ancak bu teknikler uygulanırsa bile bazı lezyonlarda kesin histolojik tanıya varılamamaktadır (67).

### **Malign Mavi Nevüs**

Malign mavi nevüs çoğunlukla başta ve özellikle saçlı deride yerleşim gösteren, melanositlerden köken alan nadir bir dermal tümördür (67). Malign mavi nevüsün melanom alt tipi mi yoksa farklı bir antite mi olduğu tartışmalıdır (79). Klinikte 1 cm'den daha büyük çaplı, mavi-siyah, derin yerleşimli bir nodül şeklinde karşımıza çıkmaktadır. *De novo* olarak ortaya çıkabileceği gibi selüler mavi nevüsten köken alarak da ortaya çıkabilmektedir. Histopatolojik incelemede selüler mavi nevüste gözlenebilen benign hücresel mavi nevüs hücreleriyle, melanomda görülen atipik iğ-şekilli ve bipolar dendritik melanositler, atipik mitotik figürler, nekroz, ülserasyon ve melanofajlardan oluşan nodüler alanlar dikkati çekmektedir (67,79). Lezyonda yüksek oranda lokal nüks ve metastazlar görülmektedir.

### **Desmoplastik Melanom**

Desmoplastik melanom primer kutanöz melanomların %4'ünden azını oluşturmaktadır (80). Lezyon klinikte tipik olarak yaşlı bireylerin, çoğunlukla güneş gören alanlarında, ten rengi, kırmızı veya kahverengi-siyah renkte nodül veya plak şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Lezyon *de novo* ya da sıklıkla lentigo maligna olmak üzere akral lentiginöz melanom veya mukozal melanomun radyal gelişim fazı ile bağlantılı bir şekilde ortaya çıkmaktadır (67,80).

Lezyon amelanotik ve dermal komponentten zengin olduğu için erken tanı koymak zordur (80). Tümörün yüzeysel alanları skar dokusunun fibrozisi veya diğer iğ hücreli neoplazmlar ile karışabileceğinden ve diagnostik olmayan bulgular gösterebileceğinden dolayı doğru tanı konulması için derin doku örnekleme gerekmektedir (67).

Desmoplastik melanom saf ve mikst desmoplastik melanom olmak üzere histopatolojik olarak iki alt tipe ayrılmaktadır. Klinik, terapötik ve prognoz açısından desmoplastik melanomun hangi alt tipe ait olduğunu bilmek önemlidir (80).

Saf desmoplastik melanom klinikte sıklıkla pigmentasyon göstermeyen, dermal nodül veya plak şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Histopatolojik incelemede ise hücreden fakir tüm tümör boyunca dağılım gösteren desmoplastik stroma dikkati çekmektedir. Lokal rekürrens ve lenf nodu metastazı mikst tipe oranla daha nadir olarak görülmektedir. Bu nedenle saf desmoplastik melanom için sentinel lenf nodu

biyopsisi (SLNB) şart değildir ancak mikst tip desmoplastik melanom için SLNB yapılması önerilmektedir (80).

Mikst desmoplastik melanom klinikte sıklıkla pigmentasyon gösteren lentigo maligna ve yüzeysel yayılan melanom üzerinden gelişen lezyon olarak ortaya çıkmaktadır. Histopatolojik incelemede hücreden zengin infiltrat mevcuttur, mitotik aktivite artmıştır ve mitotik aktivitedeki artışa sekonder olarak CD117 ile boyanmada artış ve Ki-67 proliferasyon indeksinde yükseklik saptanmaktadır (80).

Lezyon diğer melanom alt tiplerinden farklı olarak lokal invaziftir ve daha az sıklıkta lenf nodu metastazı yapmaktadır, bu nedenle tam olarak eksize edilmeyen tümörlerde lokal rekürrens sık olarak görülmektedir. Lokal rekürrensi önlemek için 2 cm cerrahi sınırla geniş cerrahi eksizyon önerilmektedir. (67,80).

### **Berrak Hücreli Sarkom: Yumuşak Doku Melanomu**

Berrak hücreli sarkom oldukça nadir görülen, agresif gidişatlı bir tümördür. Çoğunlukla adolesan ve genç erişkinlerde özellikle alt ekstremitelerin tendon, fasya, aponöroz gibi derin yumuşak dokularına yerleşim gösterir (81).

Histopatolojik incelemede yoğun bağ doku içerisinde yerleşim gösteren yuvarlak-ışsi küçük agregatlar içeren soluk boyanan tekdüze hücreler ve yer yer dağınık yerleşim gösteren multinükleer dev hücreler izlenmektedir. Berrak hücreli sarkom tanısının doğrulanması için immünohistokimyasal inceleme gerekmektedir. S-100 protein, melan-A, nöron spesifik enolaz, *human melanoma black 45* (HMB-45) ile fokal veya diffüz boyanma özelliği göstermektedir (81).

İmmünohistokimyasal incelemeler, elektron mikroskopunda melanozomların varlığı ve gen profili gibi bir seri delil, berrak hücreli sarkomun melanomun bir alt grubu olarak sınıflamasını desteklemektedir (67).

Bu lezyonların klinik gidişi, yüksek olasılıkla bölgesel ve uzak metastazı olan diğer yumuşak doku sarkomlarına benzemekle birlikte lokal rekürrens, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz sık olarak gözlenmektedir (67,81).

### **Hayvan Tipi Melanom**

Hayvan tipi melanom oldukça nadir görülen melanom alt tipidir. Bu şekilde isimlendirilmesinin nedeni, beyaz veya gri atlarda görülen melanositik lezyonlara histopatolojik olarak benzemesidir (67).

Histopatolojik incelemede, dermiste çok pigmentli epitelooid ve iğsi melanositlerin proliferasyonu dikkat çekmektedir. Pigmentasyon ince, granüler, açık kahverengi depolanmalardan kaba, koyu kahverengi depolanmalara kadar değişmektedir. Sıklıkla periadneksiyal ve periekrin infiltrasyon görülmektedir. Klinikte doğumda var olan ya da çocukluk çağında ortaya çıkan, daha sonra yavaşça büyüyen mavi-siyah, mavi nodüller olarak karşımıza çıkmaktadır (82).

Diğer klasik melanom alt tiplerinden daha iyi prognoza sahiptir. Vyas ve arkadaşlarının (82) yaptığı bir meta-analizde 3 yıllık takipte 190 hayvan tipi melanom tanılı hastanın 5'inde ölüm görüldüğü bildirilmiştir. İki farklı olgu serisinde 5 yıllık takipte 40 hastanın yaşamda kalımı %100 olarak tespit edilmiştir (83,84).

### **Oküler Melanom**

Nispeten nadir olarak görülen primer oküler melanomlar, konjonktiva, uveal traktus (iris, koroidal, silier cisim), göz kapakları ve orbitaya yerleşim gösterirler ve tüm melanomların %5'ini oluştururlar (67,85). Oküler melanomlar içerisinde en sık görülen alt tip uveal melanomdur ve oküler melanomların %85'ini oluşturur, tümör orta-geniş boyutta ise ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. Oküler melanomların %5'i konjonktivada yerleşir ve konjonktivada yerleşen melanomlar genellikle primer akkiz melanozise benzer şekilde görülür. Göz kapağı ve orbitada yerleşen melanomlar ise en az görülen oküler melanom alt tipleridir. Oküler bölge ayrıca melanomun metastazları için de yerleşim yeridir. Melanom metastazları en sık damardan zengin olan uveada görülür. Bunun yanı sıra melanom oküler kaslara da metastaz yapabilmektedir (85,86).

ABCDEF kriterleri iris kaynaklı melanomu iriste yerleşen nevüslerden ayırt etmek için yardımcı olabilir. A harfi; İngilizce "*age young*" tanımlamasının ilk harfidir ve 40 yaş ve daha öncesinde melanom gelişimini tanımlamaktadır, B harfi; İngilizce "*blood in anterior chamber*" tanımlamasının ilk harfidir ve anterior kamara içerisinde kan bulunmasını tanımlamaktadır, C harfi; İngilizce "*clock hour of mass*

*inferiorly*” tanımlamasının ilk harfidir ve inferiorda saat şeklinde kitleyi tanımlamaktadır, D harfi; diffüz dağılımı, E harfi; ektropionu ve F harfi ise; İngilizce “*feathery margins*” tanımlamasının ilk harfidir ve tüysü kenarı ifade etmektedir (86).

TFSOM-UHDD kısaltması ise küçük oküler melanomları koroidal nevüslerden ayırt etmek için kullanılmaktadır. T harfi; İngilizce “*thickness over 2 mm*” tanımlamasının ilk harfidir ve tümör kalınlığının 2 mm’den daha fazla olmasını tanımlamaktadır, F harfi; İngilizce “*fluid*” kelimesinin baş harfidir ve sıvı bulunması tanımlamaktadır, S harfi; semptom varlığını ifade etmektedir, O harfi; İngilizce “*orange pigment*” tanımlamasının ilk harfidir ve turuncu pigment varlığını ifade etmektedir, M harfi; İngilizce “*margin within 3 mm of the optic disk*” tanımlamasının ilk harfidir ve optik diske 3 mm uzaklığı ifade etmektedir, UH harfleri; ultrason görüntüleme boşluk görülmesini, H harfi; halo yokluğunu, D harfi ise; drusen yokluğunu ifade etmektedir. Bu faktörlerden 3’ü pozitif ise hastanın büyük ihtimalle melanom olduğu düşünülür (86).

Uveal melanomun yaşa bağlı insidansı milyonda 4.3 olup, hastaların yaş aralığı 6-100 yaş aralığında değişir. Uveal melanom tümörün yerleşim yerine göre belirti vermektedir. İrise yerleşen melanomlar genellikle hiç klinik belirti vermemektedir (86).

Her ne kadar displastik nevüs oküler melanom ilişkisi tartışmalı olsa da, displastik nevüs sendromlu hastalarda, daha çok sayıda konjonktival ve uveal melanom görülmektedir. Özellikle melanozis okuli yani Ota nevüs tanısı alanlar, Hint-Avrupa kökenli beyaz ırktan olanlar, uveal melanom açısından daha fazla risk taşıyabilirler (67).

Oküler melanomun tedavisi ve prognostik özellikleri, kutanöz tümörlerden farklıdır. Uveal melanom tedavisinde hasta sağ kalımı üzerinde anlamlı etkisi olmayan gözlerin korunduğu tedavi yöntemleri tercih edilmektedir. Oküler melanom tedavisinde enükleasyonun yerini proton ışınlarının kullanıldığı radyoterapi tedavisi almıştır (67).

### **Mukozal Melanom**

Mukozal melanomlar tüm melanomların %4'ünden daha azını oluşturmaktadırlar (67). Primer mukozal melanomlar sıklık sırasına göre baş ve boyun, anorektal bölge, vulvovajinal bölge ve üriner traktusta yerleşim gösterirler (87).

Klinikte en sık düzensiz sınırlı, yaygın hiperpigmente makül olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu lezyonlar skuamöz ve kolumnar epitelin mukokutanöz bileşkelerinde oluşma eğilimindedirler (67). Mukozal melanomlar tanı aldıklarında genellikle invazif dönemdedirler, bu nedenle prognozları oldukça kötüdür (88). Mukozal melanomların %35'inin amelanotik oluşu, zaten zor olan klinik tanıyı daha da komplike hale getirmektedir.

Mukozal melanomlarda sıklıkla *c-KIT* mutasyonu bulunmaktadır. Bu nedenle mukozal melanom tanısı konulan hastalarda *c-KIT* mutasyonu araştırılmalıdır, *c-KIT* mutasyonu saptanan hastalarda tedavide *c-KIT* inhibitörleri kullanılabilir (87).

#### **2.1.7. Çocukluk Çağı Melanomu**

Çocukluk çağı melanomu çok nadir olarak gözlenmektedir. Buna karşılık 15-29 yaş arası adolesanlarda ve genç erişkinlerde en sık görülen ikinci kanser tipi melanomdur (89). Çocukluk çağındaki melanom insidansı tam olarak bilinmemektedir, çünkü histopatolojik olarak çocukluk çağı melanomlarının Spitz nevüsten ayırımı oldukça zordur (77).

Erişkin melanomunun erken tanısı için kullanılan ABCDE kriterleri çocukluk çağı melanomlarını değerlendirebilmek için modifiye edilmiştir. A harfi; amelanotik, B harfi; İngilizce "*bleeding, bump*" kelimelerinin baş harfidir ve kanama ve şişliği ifade etmektedir, C harfi; İngilizce "*color*" kelimesinin baş harfidir ve rengin tek düze olmasını, D harfi; *de novo* gelişen lezyonu ve "*any diameter*" lezyonun herhangi bir çapta olmasını, E harfi; İngilizce "*evolution*" kelimesinin baş harfidir ve lezyondaki değişimi ifade etmektedir (89).

Çocuklarda melanom gelişimine neden olan en önemli risk faktörü ultraviyole maruziyetidir. Çocukluk çağı melanom hastalarının %22'sinde XP, açık deri rengi, genetik yatkınlık, aile hikayesi, nevüs paterni gibi değiştirilemeyen risk

faktörleri mevcuttur (89). Çok ender olarak görülen XP ve dev konjenital melanositik nevüsler, prepubertal melanom insidansına minimal düzeyde katkıda bulunmaktadır (67).

Histolojik olarak çocukluk çağı melanomları klasik melanom, konjenital melanositik nevüs üzerinde gelişen melanom ve Spitzoid melanom olmak üzere 3 alt tipe ayrılmaktadır.

Yaşam süresi ve prognoz, erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da melanom evresine bağlıdır. Ancak 10 yaş altındaki çocuklar ileri evrelerde tanı almaktadırlar. Çünkü 10 yaş altında melanom tanısı gecikmeli olarak konulmaktadır (89). Tedavi erişkinlerle aynı şekilde, primer melanomun rezeksiyonuna dayanmaktadır (67).

### **2.1.8. Melanomda Tanı**

Melanom deri kanseri nedeniyle ölümlerin dörtte üçünden sorumludur. Bu nedenle melanom tanısı koymak değil melanoma erken tanı koyabilmek oldukça önemlidir (90). Erken tanı konulabilen melanomların tedavisi basit nevüs eksizyonundan farksızdır ve erken tanı alan melanomlar çok iyi prognoza sahiptir.

Melanomun erken tanısı için, hastanın hekime zamanında başvurması önemlidir. Erken başvuru için hastaların eğitimi gerekmektedir. Bu amaçla kanser derneklerince hazırlanabilecek eğitici kitapçıklar, özellikle riskli hastaların kendilerini periyodik olarak muayene etmelerini ve nevüslerindeki değişiklikleri fark ettiklerinde hekime derhal başvurmalarını özendirmelidir (90).

Hasta polikliniğe başvurduğunda anamnez ve lezyonun dermatolojik muayenesi melanom tanısı açısından önemlidir. Kutanöz melanoma sadece inspeksiyonla tanı koyabilmek için lezyonun belirli bir boyuta ulaşması veya uzun süredir var olması gerekmektedir. İnspeksiyonla tanı konulabilmesi için ABCDE kriterleri geliştirilmiştir. A harfi; İngilizce “*asymmetry*” kelimesinin baş harfidir ve lezyonun bir yarısının diğer yarısına benzemediği asimetri varlığını ifade etmektedir, B harfi; İngilizce “*border*” kelimesinin baş harfidir ve sınır düzensizliğini ifade etmektedir, C harfi; İngilizce “*color*” kelimesinin baş harfidir ve renk alacısı varlığını ifade etmektedir, D harfi; İngilizce “*diameter*” kelimesinin baş harfidir ve 6mm ve daha büyük çap varlığını ifade etmektedir ve E harfi ise; İngilizce



“*evolution*” kelimesinin baş harfidir ve lezyonun değişimini ifade etmektedir. Bu 5 kriterden 3’ü pozitif ise melanom kuşkusu oluşmaktadır. E kriteri özellikle ABCD kriterlerini tam olarak karşılamayan nodüler melanom tanısı için önemlidir (90). Melanomlar, ABCDE kriterlerine göre asimetrik, düzensiz sınırlı, renk çeşitliliğine sahip, genellikle çapları 6 mm’den büyük ve değişim gösteren lezyonlar olarak tariflenmektedir. Ancak ABCDE kriterlerinde melanositik nevüs üzerinden gelişmeyen melanomların erken aşamasında 6 mm’den küçük olabileceğini göz ardı etmektedir. Ayrıca çok erken dönemde melanom düzenli sınırlara sahip olabileceği, simetrik olabileceği ve homojen renkte görünebileceği için gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle erken tanı için ABCDE kriterleri uygun değildir. Erken evredeki melanomların tanısında ABCDE kriterlerinin yetersizliği nedeniyle melanomun erken evrelerde tanı alabilmesi için fotoğraflama, dermatoskopi, görüntü analizi ve bilgisayar yardımlı tanı, multispektral görüntüleme ve otomatik tanı, konfokal tarayıcı lazer mikroskopisi, radyolojik cihazlar ve elektriksel direnç tarama sistemi gibi yardımcı yöntemler mevcuttur (90,91).

### **Dermatoskopi**

Derinin melanositik lezyonlarının çoğuna, sadece inspeksiyonla doğru tanı koyulabilir ancak bazı lezyonlar inspeksiyonla tanı konulabilecek kadar belirgin özelliklere sahip olmayabilirler. Deri yüzey mikroskopisi ya da epilüminesans mikroskopisi olarak da bilinen dermatoskopi, derideki pigmentli lezyonların çıplak gözle değerlendirilmesinde önemli ek morfolojik ayrıntıları göstererek doğru tanı koymak için yardımcı, basit ve invazif olmayan bir tanı yöntemidir. Klasik dermatoskopik incelemede kullanılan aparatlara dermatoskop adı verilmektedir.

Dermatoskop, odaklanabilir büyütme merceği, ışık yayan diyot (LED) aydınlatma ve saydam bir temas tabakasından oluşmaktadır. Önceki yıllarda dermatoskop parafin yağ, alkol, ultrason jeli veya su gibi ara yüzey sıvısı ile birlikte kullanılmakta idi, ancak bu şekilde yüzey yansımaları yok edilerek ve kornifiye tabaka şeffaflaştığı için epidermis, dermoepidermal bileşke ve yüzeysel dermisteki morfolojik yapıların daha iyi görünür hale getirilebiliyordu. Son yıllarda yüzey temas sıvısına ihtiyaç duymayan dermatoskopi formu geliştirilmiştir. Bu dermatoskoplarda,

yüzey yansımalarını arada sıvı veya direkt deri teması olmaksızın yok eden, polarize ışık kullanılmaktadır.

Derinin pigment lezyonlarının dermatoskopik değerlendirilmesi için Jürgen Kreusch ve Wilhelm Stolz iki basamaklı dermatoskopi algoritması denilen oldukça önemli bir algoritma önermişlerdir. Bu algorithmada ilk basamakta, incelenen lezyonun melanositik orjinli olup olmadığına karar verilir ve spesifik olarak bazı melanositik olmayan tümörlerin tanısı konur. İkinci basamak ise melanomu melanositik nevüslerden ayırt edebilmek için yalnızca melanositik lezyonlara uygulanmaktadır (92). İkinci basamakta ise klinisyene hangi lezyonu biyopsi gerektirdiğine karar vermesine yardımcı olması için patern analizi, Stolz'un ABCD kuralı, Menzies metodu, Argenziano'nun 7 nokta kontrol listesi, 3 nokta kontrol listesi ve CASH algoritması olmak üzere multipl algoritmalar geliştirilmiştir. Ancak bu algoritmalar yüz, mukoza ve el içi-ayak tabanı gibi spesifik yerleşim yerlerinde anlamlı sonuçlar alınmadığı için kullanılmazlar.

Son zamanlarda Harald Kittler tarafından geliştirilen revize edilmiş patern analizi gündemdedir. Revize edilmiş patern analizinde genel kural olarak, herhangi bir pigment mevcutsa, öncelikle pigmentli lezyon algoritması uygulanmalıdır. Pigmentli lezyonların patern analizinde ilk olarak lezyonun tek patern mi yoksa birden fazla patern mi içerdiğine karar verilmektedir. Patern çizgiler, psödopodlar, halkalar, klodlar ve noktalar gibi 5 temel elemandan birinin kümelemesiyle oluşmaktadır. 5 temel patern elamanının görülmediği ya da patern oluşturmayacak kadar az sayıda olduğu patern ise "yapısız patern" olarak adlandırılmaktadır. Eğer lezyon birden fazla patern içeriyorsa paternlerin spesifikliğine göre bir sıra izlenerek, her bir paterne aşamalı olarak bakılmalıdır. Lezyon öncelikle hangi spesifik paterni içeriyor ise o paternin ayırıcı tanıları akılda tutularak lezyonun incelenmesine devam edilmelidir. Patern analizi tamamlandıktan sonra lezyon renk açısından da incelenmelidir. Lezyona tek rengin mi yoksa birden fazla rengin mi hakim olduğu tanı açısından önemlidir. Bu basamak da tamamlandıktan sonra lezyonun simetrisi değerlendirilir ve daha sonra ise lezyonun tanısı açısından yardımcı olacak ipuçlarından yardım alınır.

Dermatoskopik incelemede “Kaos ve İpuçları” yoğun çalışma ortamında hızla her tip maligniteyi saptayabilmek için, tüm pigmentli deri lezyonlarına uygulanmak üzere tasarlanmıştır. Burada lezyonlar ilk olarak yapı ve renk asimetrisi olarak tanımlanan kaos açısından incelenmektedir, eğer kaos saptanırsa klinisyen melanomun 8 ipucundan 1 ya da daha fazlasının varlığını araştırmalıdır. Melanomun dermatoskopik ipuçları ve ilişkili histopatolojik değişiklikler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.1). Melanomun 8 ipucu, lokalizasyonu, histopatolojik tipi, boyutu ve pigmentasyon yoğunluğu ne olursa olsun tüm melanomlar için geçerli kabul edilir. Eğer hem kaos hem de melanomun en az bir ipucu varsa eksizyonel biyopsi endikasyonu vardır. Nodüler lezyonlar, yeni oluşan küçük lezyonlar, değişim gösteren lezyonlar, paralel sırt paterni gösteren akral lezyonlar ve yüzde dermatoskopik olarak gri rengin varlığı dışında kaosun görülmediği lezyonlarda ileri melanom inceleme yapılması gerekmemektedir (93).

**Tablo 2.1.** Melanomun dermatoskopik ipuçları ve ilişkili histopatolojik değişiklikler

Melanom tanısı için ipuçları	İlişkili histopatolojik değişim
Deri rengi dışında herhangi bir renkte ekzantrik yapısız alanlar -Siyah yapısız alan:  -Kahverengi yapısız alan:  -Mavi ve gri yapısız alan:  -Beyaz yapısız alan:	Histolojik karşılığı rengine göre farklılık göstermektedir. -Epidermiste özellikle stratum korneumda yoğun melanin birikimi -Dermoepidermal bileşkede pigmentli melanositlerin düzleşmiş retelerdeki lentijinöz dağılımı -Dermal melanin birikimi ve/veya üzerindeki epidermiste ortokeratoz -Dermisteki fibrozis alanları
Gri halkalar, çizgiler, noktalar ya da klodlar	Dermiste melanofaj birikimi
Periferde siyah noktalar ya da klodlar	Stratum korneumda melanosit yuvaları ya da melanin birikimi
Lezyonu tümüyle çevrelemeyen periferik radyal çizgiler ya da psödopodlar	Dermoepidermal bileşkede merkezden çevreye doğru düzensiz yayılan melanosit demetleri
Beyaz çizgiler	Dermal fibrozis
Kalın kahverengi renkli retiküler çizgiler	Atipik melanositlerle dolu, genişlemiş rete uzantıları
Akral bölgelerde sırtlarda paralel çizgiler	Melanositlerin krista profunda intermedia boyunca proliferasyon göstermeleri
Polimorf damarlar	Dermiste yerleşim gösteren nokta, klod, çizgi, ilmik, kıvrımlı, sarmal ve yumak şeklinde birden fazla damar paterninin bulunması

### 2.1.9. Melanoma Yaklaşım

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) ABD’de, dünyanın önde gelen kanser merkezlerinin bir araya gelerek kurdukları, hasta bakımı, araştırma ve eğitim ile kansere yakalanmış bireylerin yaşam kalite ve etkinliğini artırmak amaçlı kurulmuş organize bir kanser ağıdır. NCCN tarafından oluşturulan kılavuz yeni bilgiler eklendiğinde gereği kadar güncellenmektedir ve Kutanöz Melanom için hazırlanmış olan kılavuz son olarak Ocak 2018’de güncellenmiştir.

Bu kılavuz klinik olarak değerlendirilen ve melanom ön tanısı düşünülen bir hastada sırayla aşağıdaki işlemlerin yapılmasını önermektedir:

1. Eksizyonel biyopsi uygulanması ve alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemeye gönderilmesi
2. Histopatolojik incelemenin sonucu melanom ile uyumlu gelmiş ise gerekirse SLNB ve reeksizyon uygulanması
3. Lenf bezi tutulumu mevcutsa, lenf bezi diseksiyonu ve adjuvan tedavi uygulanması
4. Uzak metastaz mevcutsa, sınırlı veya yaygın tutulum olmasına göre reeksizyon uygulanması ve/veya sistemik tedavi eklenmesi

### Biyopsi

Melanom tanısı konulabilmesi için önerilen biyopsi yöntemi eksizyonel biyopsi yöntemidir. Eksizyonel biyopsi, olası lenfatik haritalamayı bozmaması için 1-3 mm kenar payı ile yapılmalıdır. Melanom tanısı için her ne kadar eksizyonel biyopsi alınması önerilse de her bölgeden eksizyonel biyopsi alınmamaktadır. Avuç içi, ayak tabanı, parmaklar, yüz ve kulak gibi bölgelerde veya lezyonun çok büyük olduğu durumlarda, lezyonun en kalın olduğu bölgeden alınan tam kat insizyonel ya da *punch* biyopsi melanom tanısında kullanılabilir (94). *Punch* biyopsinin tümör hücrelerinin yayılımına neden olduğu görüşü yaygın olsa da bugüne kadar bu görüş ispatlanamamıştır (95). Ayrıca lentigo maligna lezyonlarında biyopsi örneğinin tanıyı yansıtabilmesi için geniş tıraşlama biyopsisi uygulanabilir (94).

### **Histopatolojik İnceleme**

Ackerman ve arkadaşları 1994 yılında melanomun histopatolojik değerlendirmesi için bir takım kriterler belirlemişlerdir. Bu kriterler yapısal patern, hücre morfolojisi ve diğer özellikler olmak üzere 3 ana başlık altında toplanabilir. Asimetri, intraepidermal melanositik komponentin dış hattının zor seçilebilmesi, nevoid melanom hariç melanom alt tiplerinde tümör tabanının zor seçilebilmesi, tümörün dermise progresif invazyon göstermesi ve dermiste yerleşen melanositlerde maturasyon görülmemesi, epidermisteki melanosit yuvalarının eşit uzaklıkta yerleşim göstermemesi, melanosit yuvalarının boyut ve şekil olarak birbirlerinde farklı olması, bazı melanosit yuvalarının iç içe girmesi, dermoepidermal bileşke üzerinde serpilmiş melanositlerin varlığı, epidermis içerisindeki melanositlerin yuvalar halinde değil de daha çok tek başına dizilim göstermeleri, bazı melanosit yuvalarındaki melanositlerde kohezyon kaybı, melanositlerin adneksiyal epitele uzanım göstermesi, dermis içerisinde melanosit tabakalarının varlığı ve lezyon tabanındaki melanosit yuvalarının nadiren genişlemiş olması gibi özellikler melanomun yapısal paternine ait özelliklerdir. Pleomorfik çekirdekli atipik melanositlerin varlığı, mitotik figürlerin bulunması ve nekrotik melanosit varlığı ise melanomun hücre morfolojisine ait özellikleridir. Regresyon belirtilerinin varlığı, solar elastoz varlığı, tümör hücreleri içerisinde tozsu melanin varlığı, melaninin tek düze biçimde dağılmaması ve lezyon tabanında plazma hücrelerinin varlığı ise melanom histopatolojisine ait diğer özelliklerdir (96).

Melanomun histopatolojik değerlendirmesinde, Breslow kalınlığı, lezyonun ülser olup olmadığı ve cerrahi sınırların durumunun mutlaka patoloji raporunda bildirilmesi gerekmektedir. Melanomun histopatolojik alt tipi, tümörde regresyon varlığı, tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı, plazma hücrelerinin varlığı, tümörün vasküler invazyon yapıp yapmadığı, tümörde mikrosatellitlerin varlığı, tümörün nevüsle ilişkisinin olup olmadığı ve tümörde mitoz varlığı da patoloji raporunda bildirilmesi tavsiye edilen özelliklerdir (96).

Histopatolojik incelemeye rağmen melanom tanısı şüpheli olan lezyonlarda genomik hibridizasyon veya floresan *in situ* hibridizasyon yöntemleri de melanom tanısı konulabilmesi için uygulanan yöntemler arasındadır (94).

### **Reeksizyon**

Melanomda reeksizyon sınırları Breslow kalınlığına göre belirlenmektedir. Melanoma *in situ* olgularında 0.5 cm, tümör kalınlığı  $\leq 1$  mm ise 1 cm, 1.01-2 mm ise 1-2 cm, 2.01-4 mm ise 2 cm, 4 mm < ise yine 2 cm kenar payı ile reeksizyon uygulanması önerilmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken bir nokta melanoma *in situ* için önerilen kenar payının 0.5 cm olmakla birlikte, *in situ* melanomun bir alt tipi olan lentigo malignada histolojik olarak negatif sınıra ulaşabilmek için daha geniş kenar payı gerekebilmesidir. Uygun kenar payıyla yapılan reeksizyona rağmen cerrahi sınır pozitifliği gösteren *in situ* lezyonların tedavisinde ek olarak topikal imiquimod veya radyoterapi kullanılabilir. Ayrıca bu kenar payları bireysel anatomik ya da fonksiyonel nedenlerle değiştirilebilmektedir (94,96).

### **Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi**

Tümörü drene eden ilk lenf nodülü sentinel lenf nodu olarak bilinmektedir. Sentinel lenf nodunun durumu tüm diğer bölgesel lenf nodlarının durumunu yansıtmaktadır. Sentinel lenf nodu negatif olarak saptanırsa, diğer bölgesel lenf nodlarının tutulmuş olma ihtimali hemen hemen hiç yok iken, sentinel lenf nodu pozitif olarak saptanırsa ise, bölgesel lenf nodüllerinde metastaz riski mevcuttur ve hepsinin eksizyonu gerekmektedir (97).

SLNB primer melanom alanının drene olduğu ilk lenf bezinin eksizyonu şeklinde uygulanmaktadır. Bu işlemin primer melanomun reeksizyonundan önce yapılması önerilmektedir. Preoperatif tarama amaçlı primer melanomun eksizyon alanına işlemden 2 saat önce 4-5 alandan intradermal enjeksiyonla 0.5-1.0 mCi teknesyum 99m işaretli radyokolloid madde verilir. İşlemden hemen önce ise 1 ml %1 izosülfan mavisi tümör etrafına intradermal enjeksiyonla uygulanır. Operasyon sırasında gamma el probu kullanılarak radyoaktivitenin en yüksek olduğu bölge tespit edilmektedir. Bu iki madde enjeksiyon sonrasında lenf nodlarına ulaşır ve en çok mavi boya ve radyonükleotid tutan lenf nodu histopatolojik olarak incelenmek üzere eksize edilir (94,97-99).

Histopatolojik incelemede Breslow kalınlığı <0.8 mm ve lezyon ülserasyon içermiyorsa yani T1a hastalarda SLNB pozitifliği %5'den daha az olduğu için NCCN kılavuzu tarafından SLNB önerilmemektedir. Ancak Breslow kalınlığı <0.8 mm

olmasına rağmen lezyon ülserasyon içeriyorsa veya Breslow kalınlığı 0.8-1 mm arasında ülser olmamasına rağmen lezyonda, hasta genç ise, tümör yüksek mitotik indekse sahipse, lenfovasküler invazyon gösteriyorsa veya regresyon alanları mevcutsa SLNB pozitifliği ihtimali %5-10 arasında olduğu için NCCN kılavuzu tarafından SLNB kararının hasta ile birlikte verilmesi önerilmektedir. Breslow kalınlığı 1mm'den fazla olan lezyonlarda ise ülserasyon olsun olmasın SLNB pozitifliği %10'dan fazla olduğu için NCCN kılavuzu tarafından SLNB önerilmektedir (98,99).

### **Lenf Bezi Diseksiyonu**

SLNB'si pozitif gelen bireylerde rutin olarak o bölgeyi drene eden lenf bezlerinin tümü çıkartılmaktadır. Ancak yapılan Çok Merkezli Seçici Lenfadenektomi Çalışması-I (MSLT-I) sonuçlarına göre sadece bir tane sentinel lenf nodu pozitifliği olan hastaların %88'inde ilave lenf nodu pozitifliği saptanmadığı için MSLT-II çalışmasının yapılması planlanmıştır (94). 2004 yılı Aralık ayında başlatılan ve 2014 yılı Mart ayında sonlandırılan 63 merkezden 1939 hastanın değerlendirildiği randomize faz III çalışması olan MSLT-II çalışmasında amaç SLNB pozitif hastalarda tüm bölgesel lenf nodlarının diseksiyonu ile bölgesel lenf nodlarının ultrason ile takibini kıyaslamaktır. Bu çalışmada bölgesel lenf nodu diseksiyonunun bölgesel hastalık kontrolünü sağladığı ancak sağ kalımı artırmadığı gösterilmiştir (100).

### **Melanomda Evreleme**

Kanser evrelemesinde amaç, kanser tanısı konulduğunda kanserin vücuttaki yaygınlığını tespit etmektir.

Günümüzde melanom evrelendirmesi Amerika Kanser Komitesi (AJCC) tarafından 2000 yılında oluşturulmuş 2009 ve 2017 yıllarında yeniden düzenlenen "primer tümör, bölgesel metastaz ve uzak metastaz (TNM)" evreleme sistemine göre yapılmaktadır (101).

Buna göre **T** sınıflaması, Breslow kalınlığı ve histopatolojik olarak belirlenen ülserasyonu ifade etmektedir. **T** sınıflamasına ait özellikler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.2). **N** sınıflaması ise metastatik lenf nodu sayısı, klinik olarak saptanabilen ve saptanamayan bölgesel lenf nodu tutulumunun varlığı ve satellit, in-

transit ve mikrosatellit metastazın varlığına göre düzenlemiştir. N sınıflamasına ait özellikler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.3). Metastatik hastalığa işaret eden **M** sınıflaması ise uzak metastazın yeri ve serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi ile yapılandırılmıştır. M sınıflamasına ait özellikler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.4).

TNM evrelemesinde kalınlık ölçümlerinde epidermal granüler tabaka veya ülser mevcutsa ülser tabanının en derin bölgesi ile en derin tümör invazyonu arasındaki mesafe ölçülerek hesaplanan Breslow sınıflaması kullanılmaktadır (94). Oküler mikrometreyle milimetre cinsinden ölçülen bu ölçüm tümörün vertikal kalınlığını gösterir (67).

Melanom çevresinden başlayarak lenf nodlarına, visseral organlara, kemik, beyin ve deriye metastaz yapabilme kapasitesine sahiptir. Lezyon çevresinde, lezyondan direne olduğu ilk lenf bezine kadar olan bölgede ve bölgesel lenf bezinde görülen metastazlara bölgesel metastaz denilmektedir (94). Primer tümörden dermal kollajen ve yağ dokusu ile ayrılan, ana kitleye uzaklığı 0.5 mm ile 2 cm arasında değişen, fakat sadece histopatolojik incelemede saptanabilen 0.5 mm'den büyük hücre kümeleri mikrosatellit metastaz olarak adlandırılmaktadır. Primer tümörden en fazla 2 cm uzak bir bölgede dermis ve subkutise yerleşim gösteren ve klinik olarak fark edilebilen tümöre ait papül ve nodüller ise makrosatellit metastaz olarak adlandırılmaktadır. İn-transit metastaz ise primer tümörden 2 cm'den daha uzak mesafede yerleşmiş ancak bölgesel lenf bezine ulaşmamış primer tümöre ait kitle olarak tanımlanmaktadır (102).

Evrelemede klinik ve patolojik evreleme yapılmasına göre farklılıklar söz konusudur. Klinik ve patolojik evreleme aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.5). Klinik evreleme, primer tümörün mikroevrelemesi ile klinik veya radyolojik metastaz varlığına göre belirlenirken, patolojik evreleme primer tümörün mikroevrelemesi ile parsiyel veya komplet lenfadenektomiyle çıkarılan lenf nodunun patolojik olarak değerlendirmesiyle belirlenmektedir. Ancak klinik evrelemesi Evre 0 ya da IA olan bireylere patolojik olarak lenf nodu incelenmesi gerekli olmayıp bu bireyler klinik evre ile değerlendirilmektedir.



**Tablo 2.2. T Sınıflaması**

T sınıflaması	Kalınlık	Ülserasyon
Tx <sup>1</sup>	-	-
T0 <sup>2</sup>	-	-
Tis (melanoma <i>in situ</i> )	-	-
T1	≤1.0 mm a: <0.8 mm b: <0.8 mm 0.8-1.0 mm	a: ülser yok b: ülser var ülser var veya ülser yok
T2	1.01-2 mm	a: ülser yok b: ülser var
T3	2.01-4.0 mm	a: ülser yok b: ülser var
T4	4.0 mm<	a: ülser yok b: ülser var

<sup>1</sup> Küretaj uygulandığı için primer tümör kalınlığı değerlendirilememiş

<sup>2</sup> Primeri bilinmeyen veya tamamen regrese olmuş melanom

**Tablo 2.3. N Sınıflaması**

N sınıflaması	Metastatik lenf nodu sayısı	Satellit, in-transit ve/veya mikrosatellit metastaz
Nx	Lenf nodu değerlendirmesi yapılamamış <sup>1</sup>	
N0	0	-
N1	1	a: SLNB ile saptanmış in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz yok b: klinik olarak saptanmış ancak in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz yok c: lenf nodu saptanmamış ancak in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz mevcut
N2	2-3	a: SLNB ile saptanmış in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz yok b: klinik olarak saptanmış in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz yok c: lenf nodu saptanmamış in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz mevcut
N3	4≤	a: SLNB ile saptanmış in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz yok b: klinik olarak saptanmış in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz yok c: lenf nodu saptanmamış in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz mevcut

<sup>1</sup>SLNB yapılmamış veya bölgesel lenf nodları önceden başka bir nedenle çıkartılmıştır.

**Tablo 2.4.** M Sınıflaması

M sınıflaması	Yer	Serum (LDH) <sup>1</sup>
M0	uzak metastaz yok	-
M1a	deri, kas dokusunu da içeren yumuşak doku ve/veya bölgesel olmayan lenf nodu metastazı	a0: normal a1: yükselmiş
M1b	akciğer metastazı	b0: normal b1: yükselmiş
M1c	Santral sinir sistemi hariç iç organ metastazı	b0: normal b1: yükselmiş
M1d	Santral sinir sistemi metastazı	b0: normal b1: yükselmiş

<sup>1</sup>LDH düzeyi kaydedilmemiş ise LDH düzeyine göre evrelemeye gerek duyulmaz.

**Tablo 2.5.** Klinik ve Patolojik Evreleme

	Klinik evreleme			Patolojik evreleme		
	T	N	M	T	N	M
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a/T1b	N0	M0
IB	T1b/T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b/T3a	N0	M0	T2b/T3a	N0	M0
IIB	T3b/T4a	N0	M0	T3b/T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
IIIA				T1a/T1b/T2a	N1a veya N2a	M0
IIIB				T0	N1b, N1c	M0
				T1a/T1b/T2a	N1b/N1c veya N2b	
				T2b/T3a	N1a-N2b	
IIIC				T0	N2b, N2c, N3b veya N3c	M0
				T1a-T3a	N2c veya N3a/b/c	
				T3b/T4a	Herhangi bir N ≥ N1	
				T4b	N1a-N2c	
IIID				T4b	N3a/b/c	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	Herhangi bir T, Tis	Herhangi bir N	M1

### Adjuvan Tedaviler

Adjuvan tedavinin amacı, cerrahi tedavinin tamamlandığı melanom tanılı hastalarda, gizli mikrometastazlara bağlı nüks riskini azaltmaktır (94,96).

NCCN kılavuzu primer, rekürren ve metastatik melanomda evrelere göre farklı adjuvan tedavi önerilerinde bulunmaktadır.

NCCN kılavuzu evre IIB, IIC hastalarda yüksek doz interferon alfa tedavisini 1 yıl süre ile kullanılmak üzere adjuvan tedavi olarak önermektedir. Sentinel lenf nodu pozitif olan evre III hastalarda yüksek doz interferon alfa, 1 yıl süre ile kullanılmak üzere veya peginterferon alfa-2b tedavisi 5 yıl süre ile kullanılmak üzere adjuvan tedavi olarak önermektedir. Sentinel lenf nodu metastazı 1 mm'den büyük olan evre III hastalarda yüksek doz ipilimumab (10mg/kg) tedavisi adjuvan tedavi olarak önerilmektedir, ancak yüksek doz ipilimumab tedavisi nüksüz sağ kalım ve total sağ kalımı artırmakla birlikte yüksek yan etki insidansına sahiptir, hastaların %53'ü yan etkiler nedeniyle tedaviye devam edemezler ve ilaç kaynaklı ölüm oranı %1'dir. Sentinel lenf nodu metastazı 1 mm'den büyük olan evre III hastalarda *BRAF* V600 aktivasyon mutasyonu mevcutsa adjuvan tedavi olarak dabrafenib veya trametinib tedavisi önerilmektedir. Rezeksiyon uygulanmış evre IIIB-IIIC hastalara adjuvan tedavi olarak nivolumab tedavisi önerilmektedir. Klinik olarak lenf nodu pozitifliği olan evre III hastalarda yüksek doz interferon alfa 1 yıl süre ile kullanılmak üzere veya peginterferon alfa-2b tedavisi 5 yıl süre ile kullanılmak üzere veya yüksek doz ipilimumab, dakarbazin, sisplatin, interlökin-2 (IL-2) ve interferon alfa 2b verilerek uygulanan biyokemoterapi veya nivolumab tedavisi adjuvan tedavi olarak önerilmektedir. Klinik olarak lenf nodu pozitifliği olan evre III hastalarda eğer *BRAF* V600 aktivasyon mutasyonu mevcut ise adjuvan tedavi olarak dabrafenib veya trametinib tedavisi önerilmektedir. Klinik olarak satellit ve in-transit metastazı olan evre III hastalarda ise yüksek doz interferon alfa 1 yıl süre ile kullanılmak üzere veya peginterferon alfa-2b tedavisi 5 yıl süre ile kullanılmak üzere veya nivolumab adjuvan tedavi olarak önerilmektedir. Klinik olarak satellit ve in-transit metastazı olan evre III hastalarda eğer *BRAF* V600 aktivasyon mutasyonu mevcutsa adjuvan tedavi olarak dabrafenib veya trametinib tedavisi önerilmektedir (99).

NCCN kılavuzu lokal, satellit ve/veya in-transit rekürrens saptanan hastalarda yüksek doz interferon alfa 1 yıl süre ile kullanılmak üzere veya peginterferon alfa-2b tedavisi 5 yıl süre ile kullanılmak üzere veya nivolumab tedavisini adjuvan tedavi olarak önermektedir. Lokal, satellit ve/veya in-transit rekürrens saptanan hastalarda *BRAF* V600 aktivasyon mutasyonu mevcutsa adjuvan tedavi olarak dabrafenib ve trametinib tedavisi önerilmektedir. Nodal rekkürrensi olan hastalarda yüksek doz interferon alfa 1 yıl süre ile kullanılmak üzere veya peginterferon alfa-2b tedavisi 5 yıl süre ile kullanılmak üzere veya yüksek doz ipilimumab, dakarbazin, sisplatin, IL-2 ve interferon alfa 2b verilerek uygulanan biyokemoterapi veya nivolumab tedavisi adjuvan tedavi olarak önerilmektedir. Nodal rekkürrensi olan hastalarda *BRAF* V600 aktivasyon mutasyonu mevcutsa adjuvan tedavi olarak dabrafenib veya trametinib tedavisi önerilmektedir. Rezeke edilebilen metastatik melanom tanılı hastalarda nivolumab adjuvan tedavi olarak önerilmektedir (99).

NCCN kılavuzuna göre adjuvan radyoterapi cerrahi eksizyonu takiben lokal rekürrens riski düşük olan reeksizyonun uygun olmadığı yakın cerrahi sınırlara sahip invazif melanom tanılı hastalarda ve reeksizyonun uygun olmadığı yakın cerrahi sınırlara sahip ve/veya yaygın nörotropizm izlenen desmoplastik melanom tanılı hastalar gibi seçilmiş vakalarda uygulanmaktadır. Adjuvan radyoterapi için optimal doz içeren bir tedavi rejimi belirlenememiştir, farklı dozlar içeren çeşitli tedavi rejimleri önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda adjuvan radyoterapinin lokal nüksleri engelleme ve sağ kalıma olan olumlu etkisi gösterilememiştir. Potansiyel toksisitesi tartışmalıdır, toksisite açısından diğer adjuvan tedavi ajanlarıyla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmelidir (99).

Genel olarak adjuvan radyoterapiden servikal lenf bezleri aksillere göre, aksiller lenf nodları da inguinal lenf nodlarına göre daha fazla fayda görmektedir (94).

### **Metastatik Melanomda Tedavi**

Metastatik melanom tedavisinde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Tedavi hastalığın rezeke edilebilen, sınırlı ya da rezeke edilemeyen, yaygın olmasına göre farklılık göstermektedir.

Tek bir alanda visseral metastazı olan hastalarda kısa süreli gözlem sonrası ya da sistemik tedaviyi takip eden taramalar yapılmalı ve bu metastaz alanının diğer alanlara metastaz yapma olasılığı dışlanmalıdır. Metastaz olasılığı dışlanan, tek bir alanda sınırlı visseral metastazı bulunan seçilmiş hastalara rezeksiyon önerilmektedir. Eğer metastatik bölge tam olarak rezeke edilmiş ise hastada metastaza dair kanıt yok ise hasta tedavisiz izlenebilmekte ya da klinik çalışma için adjuvan tedavi önerilebilmektedir. Klinik çalışmalar dışında adjuvan interferon alfa monoterapisinin rezeke evre IV metastatik hastalık için uygun olmadığı konusunda görüş birliği mevcuttur. Rezeksiyon sonrasında eğer rezidü tümör kalmış ise bu hastalar yaygın metastatik hastalık gibi tedavi edilmelidir. Alternatif olarak sınırlı metastatik hastalık tedavisinde klinik çalışma kapsamında sistemik tedavi verilebilmektedir (99).

Yaygın metastazları bulunan hastalarda sistemik tedavi, klinik çalışmalarda önerilen tedaviler, genetik olarak modifiye edilmiş onkolitik herpes virüs ile intralezyonel tedavi (TVEC) ve destek tedavisi uygulanabilmektedir. Ek olarak semptomları olan hastalara palyatif rezeksiyon ve/veya radyoterapi uygulanabilmektedir (99).

### **Birinci Basamak Sistemik Tedavi**

Rezeke edilemeyen metastatik hastalıkta immün kontrol noktası inhibitörleri, *BRAF* mutasyonu bulunan hastalarda selektif *BRAF* inhibitör tedavisi veya klinik çalışmalarda önerilen tedaviler uygulanabilmektedir (99).

İmmün kontrol noktası inhibitörleri sitotoksik T-lenfosit antijen 4 antikorları (anti-CTLA-4), programlı hücre ölüm protein 1 antikorları (anti-PD-1) ve programlı hücre ölüm protein 1 ligand antikorları (anti-PD-L1) olmak üzere üç farklı antikor grubunu kapsamaktadır. İpilimumab ve tremelimumab anti-CTLA-4 antikorları oluştururken, nivolumab, pembrolizumab ve pidilizumab ise anti-PD-1 antikorları oluşturmaktadır. Anti-PD-L1 antikorlar ise metastatik melanom tedavisinde kullanılmazken, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, ürotelyal karsinom, metastatik Merkel hücreli karsinom ve PD-L1 pozitif mesane kanserlerinin tedavisinde önerilmektedir (96).

İmmün kontrol noktası inhibitörleri tedavide monoterapi ya da kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılmaktadır. Pembrolizumab ya da nivolumab tek başına monoterapide kullanılırken, nivolumab ve ipilimumab ise birlikte kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılmaktadır. *BRAF* mutasyonunun varlığına bakılmaksızın immün kontrol noktası inhibitörleri metastatik melanomun sistemik tedavisinde kullanılmaktadır (99).

İpilimumab, rezeke edilemeyen ve metastatik melanom tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 2011 yılında onay almıştır (94). İpilimumab, anti-PD-1 antikör monoterapisi ile ipilimumab nivolumab kombinasyon tedavisini karşılaştıran CheckMate 067 çalışmasına göre kombinasyon tedavisi daha etkilidir. Bu nedenle NCCN tarafından birinci basamak tedavide tek başına ipilimumab veya tek başına anti-PD-1 uzun süredir önerilmemektedir (99). İpilimumab monoterapisinin %11'lik cevap oranıyla karşılaştırıldığında ipilimumab ve nivolumab kombinasyon tedavisi %61'lik daha yüksek cevap oranına sahiptir ancak kombinasyon tedavisiyle 3. ve 4. derece yan etkiler önemli oranda artış göstermektedir (103).

*BRAF* mutasyonu bulunan metastatik hastalıkta *BRAF* hedef tedavisinde dabrafenib/trametinib veya vemurafenib/cobimetinib kombinasyon tedavilerini içeren selektif *BRAF* inhibitör/mayotik kinaz (MEK) inhibitör kombinasyonu ve dabrafenib ve vemurafenib monoterapilerini içeren selektif *BRAF* inhibitör monoterapisi önerilmektedir (99). Selektif *BRAF* inhibitörleri olan vemurafenib ve dabrafenib benzer etki ve yan etki oranına sahip olmasına rağmen vemurafenib tedavisi sırasında ultraviyole A'ya bağlı fotosensivite daha yaygın olarak izlenmektedir.

Vahşi tip *BRAF* saptanan keratinositlerde *BRAF* inhibisyonunun mitojen ile aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolağını paradoksal aktivasyonuna yol açarak *RAS* mutasyon gelişimini indüklemektedir. Bu nedenle hastaların yaklaşık %25'inde skuamoz hücreli karsinom ve keratoakantom gelişimi gözlenmektedir (94,96).

Selektif *BRAF* inhibitör tedavisine hızlı ve yüksek yanıt oranı mevcuttur ancak bu yanıtlara karşı ortalama 6 ayda gelişen direnç önemli bir sorundur. İmmün

kontrol noktası inhibitörleri tedavisine verilen yanıt düşüktür ancak oluşan yanıt uzun süre devam etmektedir (96).

Selektif BRAF inhibitör tedavisine gelişen direnci engellemek için MEK inhibitörleri ile kombinasyon tedavisi gündeme gelmiştir. Bu kombinasyon selektif BRAF inhibitör tedavisine karşı 6 ayda gelişen direnci 10 aya kadar uzatmıştır. Skuamoz hücreli kanser, keratoakantom, plantar keratoz, skuamoz papillom gibi yan etkilerde önemli ölçüde azalmıştır (96).

Selektif BRAF inhibitör tedavisi, selektif BRAF inhibitör tedavisi ile MEK inhibitör kombinasyonuna göre trametinib monoterapisi daha az etkili olduğu için NCCN tarafından uzun süredir trametinib monoterapisi önerilmemektedir (99).

İmmün kontrol noktası inhibitör tedavilerine yanıt oluşabilmesi uzun zaman almaktadır. Bu nedenle, semptomatik, hızlı ilerleyen metastatik melanom varlığında veya hastanın genel durumunun kötüleştiği durumlarda, eğer bireyde *BRAF* mutasyonu saptanmışsa selektif BRAF inhibitörleri genellikle immünoterapi tedavisinden önce uygulanmaktadır (96,99).

Düşük tümör yüküne sahip, asemptomatik metastatik melanom tanılı hastalarda ortaya çıkacak dayanıklı tümör yanıtı için yeterli zaman mevcut olduğundan, bu hastalar immün kontrol noktası inhibitör tedavisi için iyi birer adaydırlar (99).

*NRAS* mutasyonu saptanan metastatik melanomlar selektif BRAF inhibitör tedavisine yanıt vermez. Buna karşılık *NRAS* mutasyonu saptanan metastatik melanom tanılı hastalara MEK inhibitör tedavisi uygulanması sonucu yaklaşık %25 hastada tedavi yanıtı oluşmaktadır (96).

### **İkinci Basamak Sistemik Tedavi ve İleri Tedavi Yöntemleri**

Birinci basamak tedaviye ve selektif BRAF inhibitör tedavisinden maksimum klinik fayda görmesine rağmen progresyon gösteren hastalarda tedavi seçimi *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) Performans Skalasına göre belirlenmektedir. ECOG Performans Skalası hastaları günlük aktiviteleri yerine getirebilme açısından değerlendirmektedir. Bu skalaya göre 3-4 düzeyinde kötü performansa sahip hastalar yoğun bakım ihtiyacı duyarken, skalada 0-2 düzeyinde yer alan hastaların *BRAF*

mutasyon durumu değerlendirmesi yapılmalı ve hastanın önceden aldığı tedaviler gözden geçirilmelidir (99).

NCCN kılavuzu ikinci basamak tedavi ve ileri tedavi için hastanın daha önce kullandığı ajanlarla aynı veya aynı sınıf olmayan ajanlarla tedavisini önermektedir. Ancak hasta ipilimumab ile tedavi edilmiş ve 12 haftalık indüksiyon veya parsiyel cevaptan sonra hastalığı 3 ay stabil seyreden ve progresyon gösteren hastalarda, 3mg/kg ipilimumab 4 doza bölünmüş şekilde 3 hafta boyunca reindüksiyon tedavisi olarak uygulanabilmektedir. Anti CTLA-4 ve anti PD-1 antikorlarının her ikisi de immün kontrol noktası inhibitörü olmasına rağmen farklı molekülleri hedefledikleri için aynı sınıf ajan olarak kabul edilmemektedir (99).

Önceden tedavi almış rezeke edilemeyen evre III ve evre IV melanom hastalarını değerlendiren pivotal faz III çalışması (CA184-002) sonuçları baz alınarak, önceden sistemik tedavi almış fakat progresyon gösteren hastalarda ipilimumab monoterapisi önerilmektedir (99).

Daha önce selektif BRAF inhibitör tedavisine maksimum klinik oluşturmasına rağmen sonrasında progresyon gösteren hastalar devamında uygulanan selektif BRAF inhibitör/MEK inhibitör kombinasyon tedavilerinden fayda görmemektedir. Benzer şekilde selektif BRAF inhibitör/MEK inhibitör kombinasyon tedavisinden maksimum klinik yanıt alınan bir hastada hastalık progresyon gösterirse hastanın selektif BRAF inhibitör monoterapisine veya farklı bir selektif BRAF inhibitör/MEK inhibitör kombinasyon tedavisine cevap vermesi olası değildir (99).

İmmün kontrol noktası inhibitörlerine ve selektif BRAF inhibitör tedavilerine rağmen progresyon gösteren hastalarda, ikinci basamak ve ileri tedavide kullanılabilen ek tedavi seçenekleri yüksek doz IL-2, biyokemoterapi, sitotoksik ajanlar ve *c-KIT* aktivasyon mutasyonu saptanan hastalarda imatinibtir (99).

## **2.2. Melanom Gen İlişkisi**

### **2.2.1. Ailesel –Hereditör Melanom ve Germline Mutasyon İlişkisi**

Melanom, yaklaşık %5-10 oranında ailesel geçiş göstermektedir (3). Hemminki ve arkadaşları (2) tarafından İsveç'te 2003 yılında yapılan bir çalışmada ebeveynlerden biri melanom tanısı almışsa o kişide melanom gelişme riskinin



yaklaşık 2 kat arttığı, kardeşlerden biri melanom tanısı almış ise bu riskin yaklaşık 3 kat arttığı, hem bir ebeveyn hem de kardeş melanom tanısı almış ise bu riskin yaklaşık 9 kat arttığı gösterilmiştir. Melanomun ailesel yığılma göstermesi her zaman tek bir genin aktarılmasıyla açıklanamamaktadır, melanom tanısı almış hastaların çoğunda hem genetik hem de çevresel faktörlerin melanom gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (5).

Bazı sporadik melanom vakalarının ailelerinde ailenin yaşadığı coğrafik bölge itibariyle yoğun güneşe maruz kalma söz konusu ise ve/veya melanom gelişimine yatkınlık açısından risk taşıyan fenotipik özellikler sergileyen aile bireyleri varlığında ailesel yığılma gösteren melanom izlenebilir. Buna karşılık bazı ailelerde melanomun ailesel yığılma göstermesinin nedeni melanomun bu ailelerde herediter geçiş özelliği göstermesidir (104).

Herediter melanomlar ailesel melanom sendromlarının veya çoklu kanser sendromlarının bir bölümünü oluşturmaktadır (4).

Bugüne kadar melanom gelişimi ile ilişkili birçok gen tanımlanmıştır. Tanımlanan bu genlerin pigmentasyon, nevüs sayısı, immün cevap, DNA tamir mekanizmaları, metabolizma ve vitamin D reseptörü (VDR) ile ilişkili olduğu bilinmektedir (8). Tanımlanan bu genler yüksek, orta ve düşük penetrasyon gösteren genler olmak üzere üç ana başlık altında toplanabilir. Birçok çalışmada herediter retinoblastom, Werner sendromu, XP ve nörofibromatozis gibi sendromlarda melanom gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir (5).

Genetik değişiklikler 3 mekanizma ile kanser gelişimine neden olmaktadır. Bu mekanizmalardan ilki onkogen aktivasyonu sonucunda kanser gelişiminin gözlenmesidir. Onkogen aktivasyonu ile hücre proliferasyonunda artış gözlenmektedir. Onkogen aktivasyonu sonucunda meydana gelen kanserler otozomal dominant geçiş gösteren herediter kanserleri ve sporadik olarak meydana gelen kanserleri içermektedir. Kanser gelişim mekanizmalarından ikincisi ise tümör süpresör genlerin inaktivasyonu sonucunda kanser gelişiminin gözlenmesidir. Tümör süpresör genler, hücrelerin büyümesini engelleyen proteinlerin üretimini sağlamaktadır. Herediter kanserlerin büyük bir bölümü, germline mutasyonlar nedeniyle tümör süpresör genlerde meydana gelen fonksiyon kaybı sonucunda

oluşmaktadır. Gametlerde meydana gelen mutasyon yavru dölge geçer ve bunun sonucunda yavru dölün tüm hücreleri bu mutasyonu taşır, meydana gelen bu mutasyona germline mutasyon denilmektedir. Germline mutasyon sonucunda genin bir allelinde mutasyon gözlenir, diğer allel ise normal fonksiyon gösterir. Normal fonksiyon gösteren bu allel de ikinci bir mutasyon sonucunda fonksiyonunu kayberdirse tümör süpresör gen tümüyle fonksiyonunu kaybeder ve hücre büyümesi durdurulamaz ve bu da tümör gelişimine yol açar. *CDKN2A* ve siklin bağımlı kinaz 4 (*CDK4*) tümör süpresör genlerinde meydana gelen germline mutasyonlar sonucu herediter melanom gelişmektedir. Kanser gelişimine neden olan üçüncü mekanizma ise kromozomal instabilite nedeniyle kanser oluşumunun gözlenmesidir. DNA tamiri ve stabilitesinden sorumlu genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu herediter kanser sendromları meydana gelebilmektedir (105).

En iyi tanımlanmış melanom yatkınlık geni *CDKN2A/p16*'dır. Daha az oranda saptanan diğer genler ise sadece melanom için yatkınlık oluşturmayıp aynı zamanda diğer kanserlere de yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir. Bu genler *CDKN2A/ARF*, *CDK4*, telomeraz revers transkriptaz (*TERT*), telomeraz koruyucu 1 (*POT1*), adrenokortikal displazi (*ACD*), telomerik tekrar bağlayıcı faktör-2 (*TERF2F*), telomerik tekrar bağlayıcı faktör-2 ilişkili protein (*TERF2IP*), meme kanser geni 1 (*BRCA1*), meme kanser geni ilişkili protein 1 (*BAP1*) ve mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü (*MITF*)'dür (106).

### 2.2.2. Yüksek Penetrasyon Gösteren Genler

Ailesel melanom tanılı hastalarda 90'lı yılların ortalarından günümüze kadar *CDKN2A* ve *CDK4* olmak üzere yüksek penetrasyon gösteren 2 gen tanımlanmıştır.

#### *CDKN2A*

Ailesel melanom tanılı bireylerde ilk tanımlanan tümör süpresör genidir. 9. kromozomun kısa kolunun 21. bölgesinde yerleşim göstermektedir. *CDKN2A* bu adlandırmadan önce bugüne kadar multipl tümör süpresör 1 (*MTS1*), siklin bağımlı kinaz 4 inhibitör (*CDK4I*) ve *INK4a* gibi çeşitli adlarla anılmıştır. 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 2 ve 3 olmak üzere 4 ekzondan oluşan bu gen, hücre siklusunun düzenlenmesinden sorumlu p16/INK4A ve *alternative reading frame* (p14ARF) olarak bilinen aynı DNA

sekansından alternatif transkripsiyon ile 2 tümör süpresör protein üretmektedir (105,107).

Ekzon 1 $\alpha$ , 2 ve 3 tarafından kodlanan 156 aminoasitten oluşan p16/INK4A hücre siklusunun negatif düzenleyicisidir. *CDK4* ve siklin bağımlı kinaz 6 (*CDK6*)'ya bağlanarak retinoblastom (Rb) proteininin fosforilasyonunu engelleyerek hücre siklusunu G<sub>1</sub> fazında durdurur (5,107).

Ekzon 1 $\beta$ , 2 ve 3 tarafından kodlanan p14/ARF *human double minute 2* (HDM2)'ye bağlanarak hücre siklusunu G<sub>1</sub>'den G<sub>2</sub>'ye geçiş fazında durdurur. ARF'nin HDM2'ye bağlanması HDM2'nin parçalanmasına neden olmakla birlikte eş zamanlı olarak proteozomlarda ubiquitin ligaz tarafından p53 proteini parçalanır, sonuç olarak p53 stabilize hale gelir ve hücre içerisinde birikmeye başlar. p53, Rb proteininin fosforilasyonunu engelleyen siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p21'i aktive ederek apoptozu indükler ve hücre siklusunun ilerlemesini durdurur (5,107). Sonuç olarak *CDKN2A*'da meydana gelen mutasyon hem p53 hem de Rb yolağı üzerinden melanom gelişimine yol açmaktadır.

*CDKN2A*'da meydana gelen mutasyonlar mutasyonun etkilediği bölgeye bağlı olarak sadece p16/INK4A'yı, p14/ARF ya da her ikisini de etkileyebilmektedir. *CDKN2A*/p16 mutasyonu taşıyan bireylerin %20'sinde pankreas kanseri gelişme riski olduğu saptanmıştır. *CDKN2A*/p14 mutasyonu taşıyan bireylerde ise santral sinir sistemi tümörü gelişme riskinin arttığı saptanmıştır. Son çalışmalarda p14 mutasyonu ile astrositoma birlikteliği saptanmıştır, bu nedenle bu birliktelik Melanom-astrocitoma Sendromu olarak adlandırılmıştır (105).

Ailesel melanomda *CDKN2A*'nın rolünü araştıran en kapsamlı çalışmalar Avrupa, Güney Amerika, Avustralya ve Orta Doğu'dan 20 merkezin bir araya gelerek kurdukları GenoMEL tarafından yapılmaktadır (5). Bu merkez tarafından desteklenen Goldstein ve arkadaşlarının (6) 2006 yılında 466 yüksek riskli melanom ailesinden 2137 melanom tanılı hastayı dahil ettiği çalışmasında hastaların %40'ında *CDKN2A* geninde germline mutasyon saptanmıştır. Bu çalışmada *CDKN2A* genindeki mutasyona sıklıkla tek baz değişikliği, küçük insersiyon ve delesyonların neden olduğu, daha az oranda ise geniş delesyonların neden olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada *CDKN2A* geninde 66 farklı mutasyon saptanmıştır. *CDKN2A*

geninde izlenen belli mutasyonların, belli coğrafik bölgelerde daha yaygın olarak izlendiği saptanmıştır. Örneğin İsveç'te 12 melanom ailesinin 11'inde tek bir mutasyon saptanmıştır, benzer şekilde Hollandalı 20 melanom ailesinin 18'inde de tek bir mutasyon saptanmıştır. Bu çalışmada *CDKN2A*'da mutasyon saptanan hastalarda melanomun ortalama tanı yaşı 36 iken, mutasyon saptanmayan hastalarda ortalama tanı yaşı 45 olarak bulunmuştur.

Avustralya'dan Güneydoğu Avustralya Bölgesi ve Tazmania, Kanada'dan *British Columbia, Ontario*, İtalya'dan Torino, Kaliforniya, *New Jersey* ve Kuzey Karolina'nın dahil edildiği 8 farklı coğrafik bölgenin nüfus tabanlı kanser kayıtlarından elde edilen bilgilere göre oluşturulan hasta grubunda yapılan çalışmada *CDKN2A* mutasyonu taşıyan bireylerin %14'ünde 50 yaşına kadar, %24'ünde 70 yaşına kadar, %28'inde 80 yaşına kadar melanom gelişme riski olduğu bildirilmiştir (108).

*CDKN2A*'nın penetransı farklı coğrafik bölgelere göre değişmektedir. *CDKN2A*'nın penetransı Avrupa'da %58 iken, ABD'de %76, Avustralya'da ise %9'dur (109).

*CDKN2A* mutasyonu taşıyan bireylerde uveal melanom, meme kanseri, over kanseri, serviks kanseri, endometrium kanseri, pankreas kanseri, mide kanseri, özefagus kanseri, kolon kanseri, akciğer kanseri, lösemi, Hodgkin lenfoma, santral sinir sistemi tümörleri, renal hücreli kanser, mesane kanseri, prostat kanseri, karaciğer kanseri, sarkoma, parotis bezi tümörleri, tonsiller tümörler, nazofarinks tümörleri, laringeal tümörler ve dil kanserleri melanom ile birliktelik gösterebilen diğer kanser türleridir (4).

Helgadottir ve arkadaşları (110) tarafından 2014 yılında İsveç'te yapılan bir çalışmada *CDKN2A* p.Arg112dup mutasyonu taşıyan bireylerde ve bu bireylerin birinci ve ikinci derece akrabalarında pankreas, akciğer, baş-boyun ve gastroözefageal kanser gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca bu kanserlerin daima sigara içenlerde oluştuğu gözlenmiştir.

#### **CDK4**

*CDK4*, 12.kromozom kısa kolunun 13. bölgesinde yerleşim gösteren bir onkogendir. Hücre siklusunda G<sub>1</sub> fazından S fazına geçişi kontrol etmektedir (107).

Melanom gelişimine neden olan *CDK4* germline mutasyonu oldukça nadir olarak görülmektedir (15). Dünya çapında 2 tane ABD'den, 1 tane Fransa'dan, 1 tane Avustralya'dan, 1 tane İngiltere'den ve 1 tane Norveç'ten olmak üzere *CDKN2A* germline mutasyonu saptanmayan toplam 6 melanom ailesinde sadece Arg24Cys ve Arg24His olmak üzere 24. kodonda 2 farklı germline mutasyon saptanmıştır. Bu iki mutasyondan Arg24Cys 4 melanom ailesinde, Arg24His ise 2 melanom ailesinde pozitif olarak saptanmıştır (107). Germline mutasyonları saptanan Arg24Cys ve Arg24His mutasyonları aynı zamanda *CDK4*'te en sık saptanan somatik mutasyonlardır (5).

*CDK4* germline mutasyonu taşıyan bireylerin fenotipik özellikleri *CDKN2A* germline mutasyonu taşıyan bireylerin fenotipik özelliklerine benzemektedir ve her iki gende meydana gelen germline mutasyonlar yüksek penetrasyon göstermektedir. Ancak *CDK4* geninde 24. kodonda germline mutasyonu saptanan bireylerde melanom dışında artmış kanser riski mevcut değildir.

*CDK4* mutasyonu taşıyan bireylerde filloid tip meme kanseri, over kanseri, serviks kanseri, pankreas kanseri, mide kanseri, kolon kanseri, akciğer kanseri, lenfoma, prostat kanseri melanom ile birliktelik gösterebilen diğer kanser türleridir (4).

*BRAF* ve *NRAS* gibi onkogenlerin somatik mutasyon ile melanom gelişimine neden oldukları bilinmektedir. Bu iki onkogenin germline mutasyon ile melanom gelişimine yol açtıkları bugüne kadar daha gösterilememiştir. *BRAF* geninin germline mutasyonu kardiyofasyokutanöz sendroma neden olmaktadır, ancak bu sendromda artmış kanser riski söz konusu değildir (5).

### 2.2.3. Orta Dereceli Penetrasyon Gösteren Genler

Pigmentasyondan sorumlu olan *MC1R* ve melanositlerin büyümesi, farklılaşması, hücre siklusunun düzenlenmesi ve pigment üretiminden sorumlu olan mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktör (*MITF*) olmak üzere orta dereceli penetrasyon gösteren 2 adet gen tanımlanmıştır (8).

### ***MC1R***

*MC1R*, saç ve deri rengini belirleyen ana genidir. Hem pigment ilişkili hem de pigment ilişkili olmayan yollar üzerinden melanom gelişimine yol açmaktadır (7). Valverde ve arkadaşlarının (14) 1996 yılında ve Palmer ve arkadaşlarının (111) 2000 yılında yaptıkları çalışmalarında *MC1R* varyantlarının varlığı ile melanom gelişimi arasında ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir. Kennedy ve arkadaşlarının (112) 2001 yılında Hollanda’da yaptıkları çalışmalarına aile hikayesi olmayan 123 melanom tanılı birey ve 385 bireylik kontrol grubu dahil edilmiş ve deri fototipinden ve saç renginden bağımsız olarak *MC1R* varyantlarının varlığının artmış kutanöz melanom riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Melanom tanılı hastalara sağlıklı kontrollere göre daha fazla *MC1R* varyantına sahiptirler. Bir *MC1R* varyantı taşıyan bireylerde melanom gelişme riski 2.2-3.9 kat artış gösterirken, iki *MC1R* varyantı taşıyan bireylerde melanom gelişme riski 4.1-4.8 kat artış göstermektedir (8).

*MC1R*, melanositlerin yüzeyinde eksprese edilen membranı 7 kez geçen transmembran G proteini ile ilişkili melanin sentezinden sorumlu ana reseptördür.  $\alpha$  -melanosit stimüle edici hormon alfa (MSH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) tarafından uyarılmaktadır.  $\alpha$  -MSH ve ACTH’nın etkisi aguti sinyal protein (ASIP) tarafından antagonize edilmektedir. *MC1R*’nin uyarılmasıyla adenilat siklaz aktifleşir ve hücre içerisinde siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyi artar. Düzeyi artan cAMP melanin sentezinde görev yapan tirozinaz (TYR), tirozinaz ilişkili protein 1 (TYRP1) ve tirozinaz ilişkili protein 2 (TYRP2) üzerinde pozitif etkisi olan *MITF*’nin gen ekspresyonunda artışa neden olur ve feomelaninin ömelanine dönüşümü gerçekleşir (5). Feomelanin fotosensitif ve ultraviyole etkisiyle serbest radikallerin üretimine neden olduğu için potansiyel mutajenik etkiye sahiptir. Ömelanin ise fotoprotektif etkiye sahiptir (8).

Çeşitli pigmentasyon fenotiplerinin ve deri fototiplerinin görülmesinin ana nedeni *MC1R* gen lokusunun oldukça polimorfik olmasıdır. Beyaz ırkta 80’den fazla *MC1R* varyantı tanımlanmıştır (7). *MC1R* varyantları, geni oluşturan aminosit dizilimlerindeki farklılaşmalar sonucu ortaya çıkmaktadır, ortaya çıkan bu varyantlar nedeniyle *MC1R*’nin fonksiyonu azalır ve sonuç olarak hücre içerisindeki fotosensitif feomelanin miktarı artarken, fotoprotektif ömelanin miktarı azalır (8). Artan feomelanine bağlı olarak *red head color* (RHC) fenotipi ortaya çıkmıştır. Kırmızı saç

rengi fenotipi oluşumu ilişkisine göre *MC1R* varyantları “R” ve “r” olmak üzere iki allelik sınıfa ayrılmaktadır. “R” allel sınıfını oluşturan p.D84E, p.R151C, p.R160W, p.D294H'nin ve daha az sıklıkla rastlanan p.R142H, p.I155T'nin kırmızı saç fenotipinin oluşması ile güçlü ilişkili olan *MC1R* varyantlarıyken, “r” allel sınıfını oluşturan p.V60L, p.V92M ve p.R163Q ise kırmızı saç fenotipi oluşması ile zayıf ilişkili olan *MC1R* varyantlarıdır (7).

Kelt hakları, günümüzde İrlanda, İskoçya, Galler, Man Adası, Cornwall ve Bretonya bölgesinde yaşayan uluslardır. Keltler gibi daha açık deri fototipine sahip beyaz ırkta *MC1R* RHC varyantları melanom gelişiminde rol oynar iken, İtalyan ve Yunanlar gibi koyu deri fototipine sahip beyaz ırkta *MC1R* RHC olmayan varyantları melanom gelişiminde rol oynamaktadır. Açık ve koyu deri fototipine sahip bireylerde *MC1R* varyantlarının ultraviyole filtreleme farklılığından öte *MC1R* sinyal yolağının kanser gelişiminde ek rol oynayabileceğini düşündürmektedir (113).

Kırmızı saç rengi fenotipine sahip bireyler açık deri renkli, kızıl saçlı, çilli, zor bronzlaşma kapasitesine sahip ve solar lentigo oluşumuna yatkın bir fenotip sergilerler. Valverde ve arkadaşlarının (114) 1995 yılında yapılan bir çalışmada kızıl saçlı ve/veya açık deri rengine sahip bireylerin %80'inde *MC1R* varyantı, kahverengi-siyah saçlı bireylerin ise %20'sinden azında *MC1R* varyantı bulunduğu bildirilmiştir. Smith ve arkadaşlarının (115) 1998 yılında İrlanda'da yaptıkları çalışmalarında açık deri fototipine sahip bireylerin %75'inin *MC1R* varyantlarına sahip olduğunu, bu bireylerin %30'unda da 2 *MC1R* varyantı bulunduğu ve R151C, R160W ve D294H varyantlarının kızıl saç fenotipine neden olduğunu bildirilmiştir. Bastiaens ve arkadaşlarının (116) 2001 yılında yaptıkları melanom tanılı, melanom dışı deri kanseri tanılı ve deri kanseri tanısı olmayan bireyleri dahil ettikleri çalışmalarında bir veya iki *MC1R* varyantı taşıyan bireylerde 3-11 kat artmış çil gelişme riski olduğunu ve 1.5-2 kat artmış solar lentigo gelişme riski olduğunu bildirmişlerdir.

Torre ve arkadaşlarının (117) çalışmalarında birinci ve ikinci derece akrabaların en az birinde kutanöz melanom tanısı bulunan melanom tanılı bireylerde *MC1R* varyantlarının varlığı ile göz rengi ve deri fototipi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmaz iken, açık saç rengi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptandığını bildirmişlerdir. Pellegrini ve arkadaşları (118) *MC1R* varyantları hem ailesel melanom grubunda hem de çoklu primer melanomu bulunan sporadik melanom grubunda açık saç rengi ve açık deri rengi ile ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir. Stratigos ve arkadaşları (119) tarafından göz rengi, deri fototipi ile *MC1R* varyantlarının varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı, saç rengi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğunu bildirilmişlerdir. Matichard ve arkadaşları (120) 2004 yılında Fransa’da yaptıkları çalışmalarına 108 melanom tanılı birey ve 105 bireylik kontrol grubu dahil edilmiş ve *MC1R* varyantlarının varlığı ile orta açık deri rengi, deri fototipi I-II, sarı-açık kahverengi ve kırmızı saç rengi ve solar lentigo varlığı ile ilişki saptandığı bildirilmiştir.

Dünya genelinde farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda en sık *MC1R* varyantının V60L olduğu gösterilmiştir. Gerstenblith ve arkadaşları (113) tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada farklı popülasyonlardaki *MC1R* varyant sıklığı değerlendirilmiş ve beyaz ırkta *MC1R* varyantları içerisinde en sık saptanan varyantın V60L olduğunu bildirilmiştir. Landi ve arkadaşları (121) vaka kontrol ve aile çalışmalarının her ikisinde de *MC1R* varyantları içerisinde en sık saptanan varyantın V60L olduğunu bildirmişlerdir. Casula ve arkadaşları (122) İtalya’nın Sardinya bölgesinde yaşayan 269 bireylik melanom grubunda ve 102 bireylik kontrol grubunda *MC1R* varyantları içerisinde en sık saptanan varyantın V60L olduğunu ve iki grup arasında V60L varyantının varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Pellegrini ve arkadaşları (118) ailesel melanom tanılı bireylerde ve çoklu primer melanomu bulunan sporadik melanom grubundaki bireylerde *MC1R* varyantları içerisinde en sık saptanan varyantın V60L olduğunu bildirmişlerdir. Stratigos ve arkadaşları (119) ailesel olmayan melanom grubunda ve kontrol grubundaki toplam 278 bireyin %47.2’sinde 12 sinonim olmayan ve 6 sinonim toplam 18 farklı *MC1R* varyantı tespit edilmiştir ve melanom tanılı bireylerin %36.6’sında ve kontrol grubundaki bireylerin %20’sinde en sık rastlanan varyant V60L olarak saptanmıştır. Koulermu ve arkadaşları (123) melanom grubundaki bireylerin ve kontrol grubundaki bireylerin her ikisinde de en sık rastlanan *MC1R* varyantının V60L varyantı olduğunu bildirmişlerdir. Müller ve arkadaşları (124) tarafından 2016 yılında Avusturya’da yapılan ve yüksek riskli



melanom hastalarının özelliklerinin değerlendirildiği çalışmada en sık bulunan *MC1R* RHC olmayan varyantının V60L olduğunu bildirilmiştir.

Çok sayıda çalışmada farklı popülasyonlarda hereditör ve sporadik melanom tanımlı bireylerde *MC1R* varyantlarının varlığı değerlendirilmiştir. Matichard ve arkadaşları (120) tarafından 108 bireylik melanom grubunun %68'inde, 105 bireylik kontrol grubunun %31'inde *MC1R* varyantı bulunduğunu ve iki grup arasında *MC1R* varyant varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandığı bildirilmiştir. Torre ve arkadaşları (117) tarafından melanom ailelerinin %72'sinde *MC1R* varyantı bulunduğunu, İspanya popülasyonunun ise %60'ında *MC1R* varyantı bulunduğunu bildirmişlerdir. Casula ve arkadaşları (122) İtalya'nın Sardinya bölgesinde yaşayan 269 bireylik melanom grubundaki bireylerin 221'inde (%82.1) ve 102 bireylik kontrol grubunun 57'sinde (%55.8) *MC1R* varyantlarının varlığı tespit edildiğini ve R151C ve D294H varyantlarının melanom gelişimi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Pellegrini ve arkadaşları (118) ailesel melanom tanımlı hastaların 47'sinde (%65.3) 10 tane sinonim olmayan *MC1R* varyantı saptamışlar ve bu gruptaki hastaların 23'ünde (%49) *MC1R*'nin bir varyantı tespit edildiğini, 24'ünde (%51) ise *MC1R*'nin iki varyantı tespit edildiğini bildirmişlerdir ve çoklu primer melanomu bulunan sporadik melanom tanımlı bireylerin 27'sinde (%79.4) 16 sinonim olmayan *MC1R* varyantı saptamışlar ve bu gruptaki hastaların 15'inde (%56) *MC1R*'nin bir varyantı tespit edildiğini, 12'sinde (%44) ise *MC1R*'nin iki varyantı tespit edildiğini bildirmişlerdir. Stratigos ve arkadaşları (119) ailesel olmayan melanom grubundaki 123 bireyin %59.4'ünde *MC1R* polimorfizmi bulunduğunu, kontrol grubundaki 155 bireyin ise %37.5'inde *MC1R* polimorfizmi bulunduğunu bildirmişlerdir. Koulermou ve arkadaşları (123) melanom grubundaki 32 bireyin 19'ünde (%59.3) *MC1R* varyant varlığı saptandığını bildirmişlerdir. Galore-Haskel ve arkadaşları (125) 2009 yılında İsrail'de yaptıkları çalışmalarına 132 melanom tanımlı birey ve 184 bireylik kontrol grubu dahil etmişler ve melanom tanımlı bireylerin %76'sında *MC1R*'nin sinonim olmayan ve insersiyon varyantlarının tespit edildiğini bildirmişlerdir. Graziotin ve arkadaşlarının (126) 2012 yılında Güney Brezilya'da ailesel melanom ve/veya çoklu melanom tanımlı bireylerde genetik varyasyonların değerlendirildiği çalışmasına 5'i çoklu primer melanom tanımlı, 28'i ailesel melanom tanımlı birey ile 29 bireylik kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada melanom

tanılı hastaların %72.8'inde ve kontrol grubunun %70.4'ünde *MC1R* varyantı bulunduğu ve iki grup arasında *MC1R* varyant varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Müller ve arkadaşları (124) tarafından 2016 yılında Avusturya'da yapılan ve yüksek riskli melanom hastalarının özelliklerinin değerlendirildiği çalışmada 1668 melanom tanılı bireyden, yüksek risk grubuna melanom açısından pozitif aile hikayesine sahip 190 birey, çoklu primer melanom tanısı bulunan 261 birey ve 50 yaşından önce melanom tanısı almış 675 birey dahil edilirken geri kalan 764 birey ise sporadik melanom grubuna dahil edilmiş ve yüksek riskli grubun %81.3'ünde, sporadik melanom grubunun ise %74.7'sinde *MC1R* varyantı tespit edilerek, her iki grup arasında *MC1R* varyantlarını varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu bildirilmiştir.

*MC1R* varyantları *CDKN2A* mutasyonunun penetransını %50'den %84'e yükseltirken, melanom gelişme yaşını 20 yaş geriye çekmektedir (8).

### ***MITF***

*MITF*, 3. kromozomun kısa kolunun 13. bölgesinde yerleşim göstermektedir. Melanom gelişiminde onkogen olarak görev yaptığı düşünülen *avian myelocytomatosis viral oncogen homolog (Myc)* süpergen ailesinin bir üyesi olan transkripsiyon faktörünü kodlamaktadır. Bu transkripsiyon faktörü renal kanser hücreli kanser yolağında görev yapan hipoksi ile indüklenebilen faktör 1-alfa ( $HIF1-\alpha$ ) üzerinde de etki göstermektedir (127).

Bertolotto ve arkadaşları (128) tarafından 2011 yılında genetik olarak etkilenmiş melanom, renal hücreli kanser veya hem melanom hem de renal hücreli kanser tanısı alan hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve *MITF* geninde germline mutasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada *MITF* E318K taşıyıcısı olan bireylerde melanom, renal hücreli kanser ve her iki kanserin birlikte gelişme riskinin 5 kat arttığı gösterilmiştir. Yokoyama ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada *MITF* E318K mutasyonu taşıyan bireylerde hem ailesel hem de sporadik melanom gelişme riskinin arttığını bildirmişlerdir (129).

#### 2.2.4. Düşük Dereceli Penetrasyon Gösteren Genler

Melanom gelişimine yol açan düşük dereceli penetrasyon gösteren genler, pigmentasyondan sorumlu olan *ASIP*, *TYR*, *TYRP1* ve *OCA2*, hücre büyümesi ve farklılaşmadan sorumlu olan *BRAF*, epidermal büyüme faktörü (*EGF*), *VDR* ve endotelin reseptör tip B (*EDNRB*), DNA tamir genleri kseroderma pigmentozum grup C (*XPC*), kseroderma pigmentozum grup D (*XPD*) ve X ışını onarım çapraz tamamlayıcı 3 (*XRCC3*) metabolitlerin detoksifikasyonundan sorumlu glutatyon S transferaz M1 (*GSTM1*), glutatyon S transferaz T1 (*GSTT1*) ve *TRF-1* interacting nuclear factor 2 inhibitor (*TINF2i*)'dür (5,107).

#### 2.2.5. Herediter Melanom Sendromları

Melanom gelişimi ile ilişkili sendromlar melanom baskın sendromlar ve melanom içeren sendromlar olmak üzere iki ana başlık altında toplanmaktadır. Ailesel atipik multipl ben-melanom sendromu, *BAP1* kanser sendromu, melanom ve renal hücreli kansere yatkınlık sendromu melanom baskın sendromları oluştururken, herediter meme over kanser sendromu, Li-Fraumeni sendromu, XP ve *PTEN* hamartom tümör sendromu ise melanom içeren sendromları oluşturmaktadır (105).

#### Ailesel Atipik Multipl Ben-Melanom Sendromu

Herediter melanom olarak da bilinen ailesel atipik multipl-ben melanom sendromu otozomal dominant geçiş göstermektedir. *CDKN2A*, *CDK4*, *POT1* ve *TERT* genlerinde meydana gelen germline mutasyonlar sonucu ailesel atipik multipl-ben melanom sendromu gelişmektedir. Bu sendromun gelişmesine %40 oranında *CDKN2A* mutasyonu neden olurken, %9 oranında ise *POT1* ve *TERT* mutasyonları neden olmaktadır. *CDKN2A* germline mutasyonu taşıyan bireylerde, bu mutasyonu taşımayan bireylere göre daha erken yaşlarda melanom gelişimi görülmektedir. Ultraviyole yoğunluğunun fazla olduğu Avusturalya, Güney Amerika gibi bölgelerde yüksek riskli melanom ailelerinde *CDKN2A* mutasyonu taşıyan bireylerde hayat boyu melanom gelişme riski sırasıyla %91 ve %76 iken, daha az ultraviyole yoğunluğu olan İngiltere gibi bölgelerde yüksek riskli melanom ailelerinde *CDKN2A* mutasyonu taşıyan bireylerde hayat boyu melanom gelişme riski %58'dir. Bu sendromun gelişimine neden olan *CDK4*, *POT1* ve *TERT* genlerinde mutasyon

taşıyan bireylerde hayat boyu melanom gelişim riskine ait veri bulunmamaktadır (105).

Bu sendrom tanısı almış bireylerde melanom genellikle *de novo* olarak normal deriden gelişim göstermektedir. Sporadik olarak ortaya çıkan melanomlara göre daha genç yaşta tanı almaktadır. Sıklıkla yüzeysel ya da nodüler melanom alt tipleri görülmektedir ve en çok gövdeye yerleşim göstermektedir. *NRAS* ve *BRAF* mutasyonu görülme oranı ve metastaz oranları sporadik melanomlara benzerdir (4).

Bu sendroma tanı koyulabilmesi için Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından tanı kriterleri geliştirilmiştir (130).

Ailesel atipik multipl ben-melanom sendromu tanı kriterleri:

1. Birinci ve/veya ikinci derece akrabalarda bir veya daha fazla melanom tanısı almış birey varlığı
2. 50'den fazla nevüs sayısına sahip olmak ve bu nevüslerin bir kısmının klinik olarak asimetri, düzensiz sınırlara sahip olma, alacalı renge sahip olma gibi atipik özellikler göstermesi
3. Nevüslerin histopatolojik incelenmesinde, yapısal asimetri, lentijnöz melanositik hiperplazi, içsi veya epiteloid melanositlerin farklı boyutlarda yuvalar oluşturmaları, retelerde köprüleşme, dermal lenfositik infiltrasyon ve omuzlaşma fenomeninin gözlenmesi

Bu özellikleri taşıyan ailelerde genetik test yapılabilmesi için melanom insidansının yüksek ve düşük olduğu bölgelere göre genetik test kriterleri geliştirilmiştir (105).

Yüksek melanom insidansına sahip ülkelerde genetik test kriterleri:

1. Bireyin  $3 \leq$  invazif primer melanom tanısı almış olması veya
2. Ailede birinci ve ikinci derece akrabalar arasında  $3 \leq$  invazif primer melanom tanısı veya 2 invazif melanom ve 1 pankreas kanseri tanısı veya 1 invazif melanom ve 2 pankreas kanseri tanısı almış birey varlığı

Düşük melanom insidansına sahip ülkelerde genetik test kriterleri:

1. Bireyin  $2 \leq$  invazif primer melanom tanısı almış olması veya

2. Ailede birinci ve ikinci derece akrabalar arasında  $2 \leq$  invazif primer melanom tanısı veya 1 invazif melanom ve 1 pankreas kanseri tanısı almış birey varlığı

NCCN kılavuzuna göre melanom hikayesi olan veya *CDKN2A* taşıyıcısı olan bireylerde, melanom hikayesine bakılmaksızın, yıllık dermatolojik muayene ve güneş ışınlarından kaçınma, güneşten koruyucu krem kullanımı ve kendi kendine deri muayenesi yapılması önerilmektedir. Multipl primer melanom tanısı olan veya erken primer melanom gelişimi gözlenen yüksek riskli bireylerde, multipl displastik nevüsü olan bireylerde, artmış ultraviyole maruziyeti olan ve diğer çevresel risk faktörlerine sahip olan bireylerde daha sık dermatolojik muayene gerektiği vurgulanmaktadır. NCCN kılavuzuna göre güçlü aile hikayesine sahip kişilerde bile standart olarak genetik testler önerilmemektedir. *CDKN2A/p16* mutasyonu taşıdığı bilinen bireylerin son kılavuzlara göre pankreas kanseri gelişim riski nedeniyle yıllık endoskopik ultrasonografi veya manyetik rezonans kolanjiopankreatografi aracılığıyla takibi gerekmektedir. (105).

### ***BAP1* Kanser Sendromu**

*BAP1* kanser sendromu, uveal melanom, mezotelyoma ve daha az sıklıkla kutanöz melanom, renal hücreli kanser, safra kesesi sarkomu ve beyin tümörlerinin görülebildiği nadir genetik bir sendromdur.

Bu sendroma sahip bireylerin çoğunda melanositik *BAP1* mutad atipik intradermal tümörler (MBAITs) veya BAP-oma olarak bilinen tümörler meydana gelmektedir. Bu tümörler sıklıkla, deri renginde veya kırmızı kahverengi renkli, kubbe şeklinde, pedinküllü, iyi sınırlara sahip, düz yüzeyle ve ortalama 5 mm boyutlarında lezyonlar şeklinde görülmektedir (131). Bu tümörler histopatolojik olarak Spitz nevüse ve nevoid melanoma benzer özelliklere sahiptir. Histopatolojik incelemede büyük epitelooid hücreler, tümörü oluşturan hücrelerde *BAP1* negatifliği ve bazı hücrelerde *BRAF* pozitifliği saptanır. Spitz nevüslerde bulunan Kamino cisimcikleri bu tümörlerde bulunmamaktadır (105).

*BAP1* kanser sendromunda hayat boyu MBAITs veya BAP-oma gelişme riski %75, uveal melanom gelişme riski %28, melanom gelişme riski %18, mezotelyoma

gelişme riski %22, bazal hücreli kanser gelişme riski %7 ve renal hücreli kanser gelişme riski %9'dur (132).

*BAP1* germline mutasyonu taşıyan bireylerde 55 yaşına kadar en az bir, sıklıkla birden fazla malignite gelişebilmektedir (105). *BAP1* germline mutasyonu taşıyan bireylerde meydana gelen kanserler, aynı kanserlerin sporadik olarak oluştuğu bireylere göre daha az agresif olarak seyir gösterir ve *BAP1* germline mutasyonu taşıyan bu bireyler daha fazla sağ kalım süresine sahiptir (133).

Yayınlanan son kılavuzlarda *BAP1* kanser sendromuna sahip bireylerin takibinin nasıl yapılacağına dair bilgi yer almamaktadır (105).

### **Melanom ve Renal Hücreli Kansere Yatkınlık Sendromu**

Bugüne kadar melanom ve renal hücreli kanser gelişimine neden olan ortak genetik ve çevresel faktörler saptanamamıştır. Güneş maruziyeti, deri fototipi ve nevüs sayısı melanom için bilinen risk faktörleri iken, obezite, hipertansiyon ve sigara içimi renal hücreli kanser için bilinen risk faktörlerini oluşturmaktadır (128). Melanom ve renal hücreli kansere yatkınlık sendromundan *MITF* geni sorumludur. Bu sendromda artmış melanom gelişme riski, nevüs sayısında artış, mavi olmayan göz rengi ve renal hücreli kanser gelişimi izlenmektedir. Tüm melanom vakalarının yaklaşık %1'inden *MITF* mutasyonunun sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. 3 çalışmada *MITF* mutasyonu nedeniyle melanom gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda tahmini rölatif riskin 1.7 ile 4.78 arasında olduğu saptanmıştır (105).

### **Hereditör Meme ve Over Kanseri Sendromu**

*BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonu taşıyan bireylerde meme, over, prostat ve pankreas kanseri gelişme riskinin artmış olduğu bilinmektedir (105). Hereditör meme kanseri gelişiminden %45 oranında *BRCA1* mutasyonu sorumludur. Ancak *BRCA1* mutasyonu ile melanom gelişimi arasında bir ilişki saptanamamıştır. *BRCA2* mutasyonu taşıyan bireyler ise hem meme kanseri hem de melanom gelişimi açısından artmış riske sahiptirler (134). *CDKN2A* mutasyonu taşıyan bireyler gibi, bu sendroma sahip bireylerde de melanom ve pankreas kanseri birlikteliği görülebilmektedir. Aynı fenotipin görülebildiği bu iki sendromun birbirinden

ayrımında, seçilecek genetik test için ayrıntılı bir aile hikayesi almak önemlidir (105).

### **Li-Fraumeni Sendromu**

Li-Fraumeni sendromu sıklıkla 30 yaş altında ortaya çıkan yumuşak doku sarkomları, osteosarkom, lösemi, meme kanseri, santral sinir sistemi tümörleri, multipl miyelom, over kanseri gelişimi ile seyreden otozomal dominant kanser sendromudur (105,135). Li-Fraumeni sendromuna sahip ailelerin çoğunda germline *p53* mutasyonu saptanmıştır. Heterozigot germline *p53* mutasyonu bulunan bir bireyde 5 adet primer melanom görülmesi ile Li-Fraumeni sendromu ve melanom birlikteliği ilk kez 2011 yılında ortaya konulmuştur. Ancak hala melanom gelişimi ile Li-Fraumeni sendromu ilişkisi tartışmalıdır ve bazı otörler arasında melanomun Li-Fraumeni sendromunda sporadik olarak ortaya çıktığı görüşü yaygındır (135). Li-Fraumeni sendromu tanılı bireylerde iyonizan radyasyon uygulaması ile deri kanseri gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu sendroma sahip bireylere iyonizan radyasyon uygulanması planlandığında, bu uygulamanın olası riskler ve fayda açısından mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir (105).

### **Xeroderma Pigmentozum**

XP, ultraviyolenin indüklediği DNA hasarının tamirinde rol oynayan xeroderma pigmentozum grup A (*XPA*), xeroderma pigmentozum grup B (*XPB*), *XPC*, *XPD*, xeroderma pigmentozum grup E (*XPE*), xeroderma pigmentozum grup F (*XPF*), ve xeroderma pigmentozum grup G (*XPG*) genlerinde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan otozomal resesif bir hastalıktır. Bu genler nükleotid eksizyon tamiri yaparak ultraviyolenin neden olduğu DNA'da meydana gelen hasarı düzeltirler. Ortalama 1-2 yaşlarında başlayan çillenme, fotosensivite, keratit, iritis, erken yaşta ortaya çıkmaya eğilim gösteren bazal hücreli kanser, skuamoz hücreli kanser, kutanöz melanom ve koroidal melanom gelişimi, hiporefleksi, arefleksi, sağırılık ve zeka geriliği ile karakterize klinik bulgulara sahiptir (105).

Xeroderma pigmentozuma neden olan genlerde daha çok tek nükleotid polimorfizmi olmak üzere polimorfizmi az sayıda hastada değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. *XPC* ve *XPD* genlerinde meydana gelen mutasyonların melanom gelişimi ile güçlü ilişkisi olduğu saptanmıştır (105,136). XP tanılı

bireylerde ortalama deri kanseri gelişme yaşı 8'dir. XP tanılı bireylerde melanom gelişme riskinin 600-8000 kat arttığı bildirilmektedir ve yaşam boyu melanom gelişme riski ise %5 ile %20 arasında değişmektedir (105).

### ***PTEN* Hamartom Tümör Sendromu**

Tümör süpresör gen olan *PTEN*'de meydana gelen germline mutasyon sonucu bir grup sendrom ortaya çıkmaktadır. Bu sendromlar iki farklı zamanda ortaya çıktıkları için farklı isimlerle adlandırılmışlardır. Erişkin dönemde başlangıç gösteren sendrom Cowden sendromu iken, çocukluk çağında başlangıç gösteren sendrom ise Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromudur (105).

Tan ve arkadaşlarının (137) 2012 yılında yaptıkları geniş çaplı bir çalışmada Cowden sendromu tanısı almış bireylerde melanomu da içeren, meme, tiroid, endometrium, böbrek ve kolorektal kanser gibi çok sayıda kanserin gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada melanomun yaşa bağlı insidans oranı %8.5 olarak saptanırken, yaşam boyu melanom gelişme riski ise %6 olarak saptanmıştır.

Bubien ve arkadaşlarının (138) 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada ise Cowden sendromu tanısı almış kadınlarda erkeklere göre kanser gelişme riskinin 2 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

### **2.2.6. Herediter Melanomun Genetik Tanısı**

Melanomun genetik tanısı için kılavuzlarda "ikiler veya üçler kuralı" yer almaktadır. Ancak bu kılavuzlar *CDKN2A* testi için geçerlidir ve yakın zamanda *CDKN2A*'nın sorumlu olmadığı yeni melanom sendromları da tanımlanmıştır. "İkiler veya üçler kuralı" uygulanması için melanom tanısı almış bireyin, 1. ve 2. derece akrabalarının invazif melanom tanısı almış olması gerekmektedir. "İkiler veya üçler kuralı" göz önüne alınarak değerlendirilen bireylerde *CDKN2A*'da ancak %10 oranında germline mutasyon saptanmıştır. Bu nedenlerle herediter melanom hastalarında *CDKN2A* dışında da mutasyonlar olabileceği fark edilmeli ve genetik test uygulanabilecek herediter melanom açısından şüpheli hastalarda melanom sendromlarından sorumlu diğer gen mutasyonları akla gelmelidir. Leachman ve arkadaşları (106) 2017 yılında melanomun dominant olarak izlendiği veya melanomun ikincil olarak geliştiği sendromlarda sorumlu germline mutasyonları



saptamak amacıyla genetik testlerin uygulanacağı bireylerin nasıl seçileceğine ait bir skorlama tablosu geliştirmişlerdir. Leachman ve arkadaşlarının melanomu olan hastaların herediter melanomu açısından skorlanması tablosu melanom tanısı olan bireyde veya birinci-ikinci derece akrabalarda melanom, astrositom, meme kanseri, kolon kanseri, over kanseri, pankreas kanseri, prostat kanseri ve *BAP1* kanser sendromu varlığını özel kriterler belirterek skorlamışlardır. Bu tabloya göre birinci derece akrabaları anne, baba, kardeş ve çocuklar oluşturur iken, ikinci derece akrabaları ise anneanne, babaanne, dede, torun, hala, dayı, amca, teyze, yeğen ve üvey kardeşler oluşturmaktadır. Aynı skorlama tablosuna göre ailede melanom tanılı birey varlığında, melanom insidansının orta ve yüksek olduğu bölgelerde yaşayan bireylere 1 puan verilirken, melanom insidansının düşük olduğu bölgelerde yaşayan bireylere ise 1.5 puan verilmektedir. Aynı skorlama tablosuna göre *CDKN2A* mutasyonunun neden olduğu pankreas kanseri ve astrositoma tanılı bireylere 1.5 puan verilmektedir. Leachman ve arkadaşları bu skorlama sistemine göre 3 veya daha fazla puan alan bireylere melanom genetik panel testi uygulanması endikasyonu olduğunu belirterek bu bireylere test yapıldığında herediter melanomun kesin tanısını vermenin mümkün olabileceğini iddia etmektedirler.

### **Melanom Dominant Sendromların Genetik Tanısı**

Melanom tanılı birey ya da aile güncellenmiş “üçler” ya da “ikiler” kuralını karşılıyorsa genetik test yapılması gerekmektedir. “üçler” ve “ikiler” kuralı melanom insidansının yüksek ve düşük olduğu bölgelere göre belirlenmiştir. “Üçler” kuralı melanom insidansının orta ve yüksek olduğu ABD ve Güney Avrupa gibi bölgelerde uygulanırken, “ikiler” kuralı ise Fransa, İtalya ve İspanya gibi melanom insidansının düşük olduğu bölgelerde uygulanmaktadır. Genetik panel testi uygulanabilmesi için, ailede görülen tek kanser melanom ise orta-yüksek insidansa sahip bölgelerde birinci ve ikinci derece akrabaların en az 3’ünün primer melanom tanısı alması gerekirken, düşük insidansa sahip bölgelerde ise birinci ve ikinci derece akrabaların en az 2’sinin primer melanom tanısı alması gerekmektedir. *CDKN2A*, *CDK4* ve *BAP1* genetik panel testinde yer alan genlerdir. Çeşitli çalışmalarda melanom gelişme riskini artırdığı belirlenen *MITF* ve *POT1* genlerinin de genetik panel testi içerisine dahil edilmesi önerilmektedir. Ön klinik değerlendirme sonrası *ACD*, *BRCA1*, *BRCA2*, *MC1R*, *PTEN*, *RBI*, *TERT*, *TERF2IP* ve *p53* genleri gerekli görülürse araştırma

amaçlı bu panel içerisine dahil edilebilir. Nadiren eğer bir ailede melanomun yanı sıra pankreas kanseri veya astrositoma gibi diğer kanserler mevcut ise *CDKN2A* mutasyonu ile güçlü ilişkisi olduğu için sadece *CDKN2A* testinin yapılması önerilebilir. Benzer şekilde ailede melanomun yanı sıra uveal melanom, renal hücreli kanser, mezotelyoma ve paraganglioma gibi diğer kanserler de mevcut ise *BAP1* mutasyonu ile güçlü ilişkisi olduğu için sadece *BAP1* testi yapılması önerilebilir (106).

### **Pankreas Kanserinin Eşlik Ettiği Melanom Dominant Sendromların ve Melanomun İkincil olarak Geliştiği Sendromların Genetik Tanısı**

Melanom ve pankreas kanserinin birlikteliği sıklıkla *CDKN2A* germline mutasyonuna bağlı olarak görülmektedir. Ancak pankreas kanseri bazen melanomun primer değil de ikincil olarak izlendiği sendromların bir parçası olarak da görülebilmektedir. Eğer ailede pankreas kanseri mevcut ise pankreas kanseri gelişmesi açısından yüksek risk taşıyan genler araştırılmalıdır (106).

### **Meme Kanserinin Eşlik Ettiği Melanomun İkincil Geliştiği Sendromların Genetik Tanısı**

Meme kanseri tüm dünyada nispeten yaygın olarak görüldüğü için “üçler” kuralını karşılaması gerekmektedir. “Üçler” kuralını karşılayabilmesi için aşağıdaki kriterlerin 1 ya da daha fazlasına ait özellikleri taşınmalıdır.

1. Melanom tanılı bireyin ya da birinci veya ikinci derece akrabaların birinin 45 yaşından daha genç yaşta meme kanseri tanısı almış olması
2. Melanom tanılı bireyin ya da birinci derece akrabaların en az birinin triple negatif ya da 60 yaşından daha genç yaşta bilateral yerleşimli meme kanseri tanısı almış olması
3. Ailede meme kanseri tanısı alan erkek birey varlığı
4. Ailede melanom tanısına ek olarak meme kanseri tanısı alan en az 2 birey varlığı

“Üçler” kuralına göre bu 4 kriterin her biri 1 puan olarak belirlenmiştir. Bu kriterlerin 1 ya da daha fazlasını karşılayan bireylerde meme kanseri genetik

panelinin yapılması gerekmektedir. Fakat bu bireyler melanom genetik paneli için gerekli kriterleri karşılıyorlarsa melanom genetik panel testi uygulanmalıdır (106).

### **Prostat Kanserinin Eşlik Ettiği Melanomun İkincil Geliştiği Sendromların Genetik Tanısı**

Prostat kanseri, meme kanseri gibi nispeten yaygın olarak görülen bir kanser türüdür. Bu nedenle “üçler” kuralını karşılaması gerekmektedir. “Üçler” kuralını karşılayabilmesi için aşağıdaki kriterlerin 1 ya da daha fazlasına ait özellikleri taşınmalıdır.

1. Melanom tanılı bireyde metastatik prostat kanseri varlığı ve/veya tanısında Gleason skorunun  $>7$  olması
2. En az 2 aile bireyinde prostat kanseri varlığı

“Üçler” kuralına göre bu 2 kriterin her biri 1 puan olarak belirlenmiştir. Bu kriterlerin 1 ya da daha fazlasını karşılayan bireylerde prostat kanseri genetik panelinin yapılması gerekmektedir. Fakat bu bireyler melanom genetik paneli için gerekli kriterleri karşılıyorlarsa melanom genetik panel testi uygulanmalıdır (106).

### **Kolon Kanserinin Eşlik Ettiği Melanomun İkincil Geliştiği Sendromların Genetik Tanısı**

Kolon kanseri, prostat kanseri ve meme kanseri gibi nispeten yaygın olarak görülen bir kanser türüdür. “Üçler” kuralını karşılayabilmesi için aşağıdaki kriterlerin 1 ya da daha fazlasına ait özellikleri taşınmalıdır.

1. Melanom tanılı bireyde veya birinci ya da ikinci derece akrabada 50 yaşından önce kolon kanseri tanısı almış olması
2. Melanom tanısı alan bireyin 50 yaşından önce  $>5$  adenomatöz polip tanısı almış olması
3. En az 2 aile bireyinde kolon kanseri varlığı

“Üçler” kuralına göre bu 2 kriterin her biri 1 puan olarak belirlenmiştir. Bu kriterlerin 1 ya da daha fazlasını karşılayan bireylerde kolon kanseri genetik panelinin yapılması gerekmektedir. Fakat bu bireyler melanom genetik paneli için gerekli kriterleri karşılıyorlarsa melanom genetik panel testi uygulanmalıdır (106).

## **Over ve Uterus Kanserinin Eşlik Ettiği Melanomun İkincil Geliştiği Sendromların Genetik Tanısı**

Over ve uterus kanseri, meme, prostat ve kolon kanserine göre daha düşük insidansa sahiptir. Over ve uterus kanseri sıklıkla meme-over kanser sendromu veya Lynch Sendromu gibi sendromların bir parçası olarak tanı alırlar. Bu sendromların bazı tanı kriterleri mevcuttur. Melanom genetik panel testi uygulanabilmesi için gerekli kriterlerin birini oluşturur. Melanom tanılı hastada veya birinci veya ikinci derece akrabalarda over veya uterus kanseri tanısı mevcutsa birey 1 puan alır. Bu kriterlerden 3 ve daha fazla puan toplayan bireylere melanom ve over veya uterus kanseri genetik panel testi uygulanmalıdır (106).

### **Melanomun İkincil Geliştiği Sendromların Genetik Tanısı**

Kseroderma pigmentozum, Cowden sendromu, Li-Fraumeni sendromu, Lynch sendromu gibi kanser sendromlarına melanom eşlik edebilmektedir. Eğer bir aile klasik kanser sendromlarından birine ait özellikleri taşıyorsa, ilk uygulanan genetik test negatif olursa, diğer gen alt kümelerini içeren test uygulanmalıdır. Alternatif olarak, eğer bir ailede melanom gibi bir kanser sıklıkla görülüyorsa, bu kansere ait genleri genetik panel testine dahil etmek gerekmektedir (106).

#### **2.2.7. Herediter Melanom Tanılı Bireylerin Takibi**

Melanom dominant ya da melanomun ikincil olarak geliştiği kanser sendromu olduğu düşünülen bireyler genetik panel testleri ile değerlendirilmiş ve bu bireylerde *BAP1*, *CDK4*, *CDKN2A*, *MITF* veya *POT1* mutasyon taşıyıcılığı saptanmış ise bu bireylere melanom gelişiminin önlenmesi ve erken tanısı açısından mutlaka eğitim verilmelidir. Bu bireylere mutlak güneşten korunma yöntemleri anlatılmalı, kendi kendine ben muayenesi yöntemi öğretilmeli ve ayda bir defa yapılması gerekliliği anlatılmalı ve son olarak düzenli olarak dermatoloji muayenesi önerilmelidir. Bu bireylere, yüksek riskli bireylerde daha sık olmak üzere 3-12 aylık periyotlarla düzenli dermatoloji muayenesi önerilmelidir. Dermatoloji muayene aralıkları bireyin durumuna göre değişiklik yapılabilmektedir. Bireyde melanom hikayesi de mevcut ise, melanom evresine göre NCCN tarafından önerilen muayene aralıklarına uyulmalıdır. Bireyde çok sayıda atipik nevüs mevcut ise muayene aralıkları 3-6 ay arasına indirilmelidir. Bu bireylerde şüpheli lezyonlarda biyopsi eşik

düzeıı azaltılarak biyopsi yapılması önerilmektedir. Çocuklarda düzenli dermatolojik muayeneye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Takipler sırasında tüm vücut fotoğraflama ve nevüslerin dijital dermatoskopik takibi önerilmektedir. *BAP1* germline mutasyon taşıyıcılarında uveal melanom, mezotelyoma ve renal hücreli kanser gelişimi açısından ilgili bölümler tarafından yıllık muayene önerilmektedir (106).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Şubat 2017 ile Ekim 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı ve Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda melanom ekibi tarafından kutanöz melanom tanısı ile takip edilen, histopatolojik olarak tanısı doğrulanmış ve çalışmaya katılmayı kabul ederek, "Genetik Çalışmalarda Aile Bireyleri için Aydınlatılmış Kademeli Onam Formu"nu (Ek-1) okuyup imzalamış olan hastalar dahil edilmiştir.

#### Çalışmaya dahil olma kriterleri

1. Melanom tanısının histopatolojik olarak doğrulanmış olması
2. 18 yaş ve üzerinde olmak
3. Herediter melanom grubuna dahil olmak için Tablo 3.1'de detayları izlenen herediter melanom kriterleri skorlamasından 3 ve üzerinde puan almış olmak
4. Sporadik melanom grubuna atanmak için Tablo 3.1'de izlenen herediter melanom atanma kriterlerinden 3 puanın altında almış olmak
5. Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve "Genetik Çalışmalarda Aile Bireyleri için Aydınlatılmış Kademeli Onam Formu"nu okuyup imzalamış olmak

#### Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

1. 18 yaş altında olmak
2. Uveal melanom tanısı almış olmak
3. "Genetik Çalışmalarda Aile Bireyleri için Aydınlatılmış Kademeli Onam Formu"nu imzalamamış olmak

**Tablo 3.1.** Herediter melanom kriterleri skorlaması<sup>1</sup>

<b>Kanser türü</b>	<b>Kriter</b>	<b>Puan</b>
Melanom	Melanom tanılı bireyde veya birinci veya ikinci derece akrabalarında melanom	1.5
Astrositom	Melanom tanılı bireyde veya birinci veya ikinci derece akrabalarında astrositom	1.5
Meme kanseri	Melanom tanılı bireyde veya birinci veya ikinci derece akrabaların birinde 45 yaşından daha genç yaşta meme kanseri	1
	Melanom tanılı bireyde ya da birinci derece akrabaların en az birinde triple negatif meme kanseri ya da 60 yaşından daha genç yaşta bilateral yerleşimli meme kanseri	1
	Ailede meme kanseri tanısı alan erkek birey varlığı	1
Kolon kanseri	Melanom tanılı bireyde ya da birinci derece akrabasında 50 yaşından önce kolon kanseri	1
	Melanom tanılı bireyde 50 yaşından önce >5 adenomatöz polip	1
Over kanseri	Melanom tanılı bireyde veya birinci veya ikinci derece akrabalarında	1
Pankreas kanseri	Melanom tanılı bireyde veya birinci veya ikinci derece akrabalarında	1.5
Prostat kanseri	Melanom tanılı bireyde metastatik prostat kanseri varlığı ve/veya tanı anında Gleason skorunun >7 olması	1
Yüksek sıklıkta görülen kanserler	Melanom tanılı bireyde veya yukarıdaki kriterleri taşımayan birinci veya ikinci derece akrabalarında meme, kolon, prostat kanserlerinden en az 2 tanesinin bulunması	1
<i>BAP1</i> kanser sendromu	Melanom tanılı bireyde veya birinci derece akrabalarında uveal melanom, paraganglioma, mezotelyoma, atipik Spitz tümör veya renal hücreli kanser	1.5/her kanser tipi
Yaş	Melanom tanısını 5. dekattan önce almış olmak	3

<sup>1</sup>Leachman ve arkadaşlarından (106) modifiye edilmiştir.

### 3.2. Hasta Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen melanom hastalarına yüz yüze anket uygulandı. Anket formlarında isim kullanılmamasına özen gösterildi ve isim yerine her bir hasta için ayrı numara kullanıldı.

Leachman ve arkadaşları tarafından oluşturulan melanomu olan hastaların herediter melanomu açısından skorlanması tablosu tarafımızca modifiye edilerek herediter melanom kriterleri skorlama tablosu (Ek-2) oluşturuldu ve herediter melanom skorlamasından 3 ve üzerinde puan alan hastalar herediter melanom grubuna atanırken, 3 puanın altında alanlar sporadik melanom grubuna atandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, meslek, doğum yeri, halen yaşadığı şehir, daha önce yaşadığı şehirler ve süreleri içeren sosyodemografik özellikleri sorgulanarak anket formuna (Ek-3) kaydedildi. Saç rengi, göz rengi, deri fototipi ve çil varlığını içeren fenotipik özellikler sorgulanarak anket formuna kaydedildi. Hastanın melanom tanısı öncesinde hayatının bir döneminde immünsüpresif tedavi ve dbUVB, PUVA, lokal PUVA tedavilerinden herhangi birini alıp almadığı sorgulanarak anket formuna kaydedildi. Ailede melanom tanısı almış olan birey varlığı, bireyin kendisinde ve birinci-ikinci derece akrabalarında diğer kanserlerin varlığını içeren özgeçmiş ve soygeçmişe ait özellikler sorgulanarak anket formuna kaydedildi. Melanom tanısı öncesinde hastanın açık havada çalışma hikayesi ve açık havada çalışma hikayesi mevcut ise süresi, açık havada yapılan spor ve benzeri faaliyetlere katılıp katılmadığı, yaz tatilini güneşe maruz kalınan tatil beldelerinde geçirip geçirmediği ve bu tatil beldelerinde yaz tatilini geçiriyor ise ne kadar süre ile tatil yaptığı, güneşlenme alışkanlığının olup olmadığı ve güneşlenme alışkanlığı mevcut ise ne kadar süre güneşlendiği, hayatının bir döneminde içi su dolu kabarcıkların eşlik ettiği güneş yanığı geçirip geçirmediği ve güneş yanığı geçirdi ise kaç yaşında geçirdiği, solaryuma girme hikayesi ve eğer solaryuma girme hikayesi mevcut ise kaç yaşında iken solaryuma girdiğini içeren melanom tanısı öncesi güneş maruziyeti sorgulanarak anket formuna kaydedildi. Güneşten giysilerle korunma alışkanlığı, güneş kremi kullanma alışkanlığını içeren güneşten korunma alışkanlıklarına ait özellikler sorgulanarak anket formuna kaydedildi.



Hastanın melanom tanı alma yaşı sorgulanarak muayene formuna kaydedildi (Ek-4). Hastanın melanom tanısı aldığındaki melanom evresi NCCN evreleme sistemine göre belirlendi ve melanomun yerleşim gösterdiği vücut bölgesi sorgulanarak muayene formuna kaydedildi. Breslow kalınlığı, ülser varlığı, mitoz varlığı, lenfositik infiltrasyon varlığı, geç regresyon, lenfovasküler invazyon varlığını içeren melanomun histopatolojik bulgularına ait özellikler ile birlikte eksize edilen lezyon varlığı, eksize edilen lezyon mevcut ise sayısı ve histopatolojik tanısı Hacettepe Üniversiteleri Hastaneleri NUCLEUS® sisteminden kontrol edilerek ve/veya hastanın dış merkez patoloji raporları incelenerek muayene formlarına kaydedildi. Melanom tanısı sonrasında reeksizyon uygulanıp uygulanmadığı, SLNB uygulanıp uygulanmadığı Hacettepe Üniversiteleri Hastaneleri NUCLEUS® sisteminden kontrol edilerek ve/veya hastanın dış merkez patoloji raporları incelenerek muayene formuna kaydedildi. Toplam nevüs sayısı ve nevüslerin hangi vücut bölgelerine yerleşim gösterdiği, tipik ve atipik nevüs sayısı, dev konjenital melanositik nevüs varlığı ve dev konjenital melanositik nevüs mevcut ise sayısı ve boyutu, aktinik keratoz varlığı ve aktinik keratoz mevcut ise sayısı, solar lentigo varlığı, fotoyaşlanma varlığı ve inspeksiyonda iriste 1 veya daha fazla pigmente lezyon varlığı ve iriste pigmente lezyon mevcut ise sayısı dermatolojik muayene ile belirlendi ve muayene formuna kaydedildi. Hastaların boy ve kiloları öğrenilerek vücut kitle indeksi hesaplandı. Dermatolojik muayenede tespit edilen iyi huylu deri tümörleri, kiraz anjiyomlar, yumuşak doku tümörleri, *cafe au lait* lekeleri, *Becker* nevüs gibi ek muayene bulguları da muayene formuna kaydedildi.

Hastaların dermatolojik muayeneleri tamamlandıktan sonra, ilk olarak Dermlite DL3N® el dermatoskopu kullanılarak tüm vücut nevüs muayenesi yapıldı, daha sonra ise Fotofinder® Universe Sürüm 2.0.39.3-(X64) dijital dermatoskop kullanılarak, elektronik ortamda nevüsler kayıt altına alındı.

### **3.2. Kan Örneklerinin Alınması**

Hereditör ve sporadik melanom tanılı hastalardan genetik analiz için 1 adet 10ml'lik EDTA içeren tüpe periferik venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri moleküler genetik analiz için, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Araştırma Laboratuvarı'na yönlendirildi.

### 3.3. Kullanılan Yöntemler

#### 3.3.1. Periferik Kandan Genomik DNA İzolasyonu ve DNA Kalite Analizi

DNA eldesi için tuzda çöktürme (amonyum asetat) yöntemi kullanıldı. Öncelikle izolasyon için kullanılacak nükleer lizis tampon, amonyum asetat, proteinaz K ve %10'luk sodyum dodesil sülfat hazırlamak için gereken malzemeler temin edildi. DNA eldesi yapılacak örnekler için öncelikle 10 ml'lik EDTA'lı tüplere alınan kan, her bir hasta için 50ml'lik Falcon tüplerine boşaltıldı. Ayrıca her hasta için 1,5 ml'lik epandorf tüpü hazırlanarak üzerine hasta bilgileri yazıldı. Falcon tüpüne boşaltılan 10 ml'lik kan örneği 40 ml otoklavlanmış distile su ile karıştırılarak 50ml ye tamamlandı ve elle kuvvetlice çalkalandı. 1750 rpm hızda (500xg) 20 dakika santifrüj edildi. Süpernatant lavaboya döküldü ve kalan çökelti tekrar otoklavlanmış distile su ile 45 ml'ye tamamlandı, dipteki pelet hafifçe çalkalanarak çözüldü, ardından 1900 rpm hızda (600 x g) 20 dakika santifrüj edildi. Süpernatant lavaboya döküldü. Her bir tüpteki çökelti üzerine 3 ml nükleer lizis tampon eklenerek tüplerin kapakları kapatıldı ve kuvvetlice çalkalandı. Ardından tüplerin kapakları açılarak, her birine 150 µl proteinaz K ve 200 µl %10'luk sodyum dodesil sülfat solüsyonu pipetlendi. Tüpler karıştırıldı ve 16 saat 37 derece sıcaklıkta etüvde bekletildi. 16 saat sonunda her bir tüpe 3 ml amonyum asetat eklenerek kuvvetlice çalkalandı. Bu sırada 20 dakika oda ısısında bekletilen tüplere 400µl Tris-EDTA tamponu pipetlendi, 4000 rpm hızda (3000xg) 20 dakika santifrüj edildi. Süpernatant Pastör pipeti ile dipteki pelete dokunmadan başka bir temiz tüpe alınarak üzerine etil alkol eklendi. Tüpler elde çalkalandı, tüplerin içinde girdap oluşturularak DNA'nın toparlanması sağlandı. Bu işlem ardından görünür hale gelen DNA pipet ucu yardımıyla toplanarak 400 ml Tris-EDTA tamponu içeren tüpler içerisine dikkatlice yerleştirildi. DNA'lar iyice çözünmesi için bir gece daha etüvde bekletildi, sonraki gün tüm örnekler kaydedilerek deney gününe kadar saklanmak üzere -20 derecelik derin dondurucuya kapatıldı.

DNA izolasyonu amonyum asetat tuzuyla çöktürme yöntemiyle yapıldı. Genomik DNA konsantrasyonunun ve saflığının ölçümü için Tıbbi Genetik A.D. araştırma laboratuvarında bulunan NanoDrop® ND-1000 UV-Vis Spektrofotometre

(Thermo Fisher Scientific, MA, USA) cihazı kullanıldı. DNA'nın miktar ve saflığı, spektrofotometrede 260 ve 280 nm dalga boylarında elde edilen değerlerden belirlenmektedir. DNA'nın temizliği için A260/280 ve A260/230 değerlerine bakılmaktadır. Çünkü DNA 260, protein 280 ve karbonhidratlar da 230 nm dalga boylarında pik (en yüksek değer) yapmaktadır. Temiz bir DNA' da A260/280 oranı 1,8 ile 2,0 arasında ve A260/230 oranı ise 2'den büyük olmalıdır. Bu ölçümle 1,8'in altında elde edilen A260/280 değeri protein kontaminasyonunu, 2'nin üzerinde elde edilen A260/280 değeri de RNA kontaminasyonunu işaret etmektedir.

Tez kapsamına alınan bireylerin tamamından elde edilen DNA örnekleri bu kalite kontrol işleminden geçirildi ve ileri analizlere geçildi.

### 3.3.2. Sanger Yöntemiyle DNA Dizi Analizi

*MC1R* ve *CDKN2A* genlerinin, ekzon ve ekzon-intron birleşme noktalarını içerecek şekilde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yapıldı. Amplifikasyon için gerekli olan primer dizileri PerlPrimer programı kullanılarak tasarlandı. PCR reaksiyonu için GoTaq® (*Thermus aquaticus*) DNA polimeraz (Promega, Madison, WI, USA) enzimi kullanıldı. Veriti thermal cycler cihazında (Thermo Fisher Scientific, MA, USA) belirlenen amplifikasyon koşulları altında PCR reaksiyonu tamamlanıp, ürünler agaroz jelde kontrol edildi.

PCR koşulları:

Buffer 2 ul

MgCl<sub>2</sub> 1.25 ul

dNTP 0.5 ul

Primer F 1 ul

Primer R 1 ul

DNA 2 ul (50 ng ara stoktan)

Taq Polimeraz 0.2 ul

Su 12 ul

PCR programı:

94- 2 dakika

94- 35 saniye

57- 45 saniye (35 döngü)

72- 35 saniye

Amplifikasyonu takiben PCR ürünlerinin pürifikasyonu, QIAquick PCR Purification Kit kitiyle (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) üretici firmanın protokolüne göre yapıldı. PCR ürünlerinin sekansı (dizileme) için pürifiye PCR ürünü, distile su, primer ve BigDye® terminator karışımından oluşan sekans reaksiyonu hazırlanıp termal cyclerda reaksiyona bırakıldı. PCR ürünlerinin dizileme reaksiyonu için *forward* ve gerekli olduğunda *reverse* primerler kullanıldı. Son olarak ZR® DNA Sequencing Clean-up Kit (Zymo Research, Irvine, CA, USA) ile sekans öncesi pürifikasyon yapıldıktan sonra örnekler ABI 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) kullanılarak kapiller elektroforez işlemine tabi tutuldu ve Sequencing Analysis Software (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) kullanılarak analiz edildi.

Sekans reaksiyonu programı:

94- 3 dakika

94- 15 saniye

50- 15 saniye (25 döngü)

60- 4 dakika

### 3.4. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler IBM SPSS versiyon programı versiyon 23 kullanılarak yapıldı. Elde edilen veriler yardımıyla tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım bağımsız değişkenler için iki grup arası fark iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler ise, Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Nitel değişkenler arasında bir bağ olup olmadığı çapraz tablolar oluşturularak Ki-Kare testi ile incelendi. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Melanom hastalarının doğum yerlerini bölgelere göre dağılımı ve melanom hastalarının en uzun süre yaşadıkları bölgelere göre dağılımı haritaları Rstudio versiyon 1.1.442 “micromap” paketi kullanılarak yapıldı.

### 3.5. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14 Şubat 2017 tarihinde GO 17/82-26 karar numarası ile etik kurul onayı alındı (Ek-5).

Bu çalışmada *CDKN2A* ve *MC1R* germline mutasyonlarının araştırılması için gerekli destek, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından sağlanmıştır. (Proje no: 16087, proje kodu: THD-2017-16087)



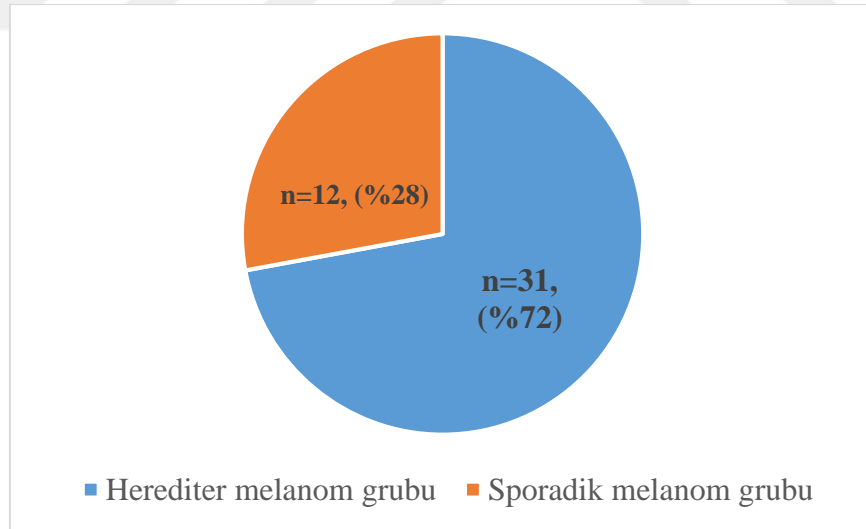
## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya Şubat 2017 ile Ekim 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda melanom tanısı ile takip edilen ve histopatolojik olarak tanısı doğrulanmış 94 hastadan 43'ü dahil olmuştur.

### 4.1. Hastaların Tümüne Ait Özellikler

#### Demografik ve Klinik Özellikler

Toplam 43 hastanın 27'si (%62.8) kadın, 16'sı (%37.2) erkekti. Kadın hastaların erkek hastalara oranı 1.68 idi. 40 yaşından önce melanom tanısı alan 10 hasta mevcuttu ve hastaların 7'si (%70) kadın, 3'ü (%30) erkekti. Herediter melanom grubuna atanma kriterlerini karşılayan 31 (%72.1) hasta herediter melanom grubuna atanırken, atanma kriterlerini karşılamayan 12 (%27.9) hasta sporadik melanom grubuna atandı. Melanom hastalarının dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

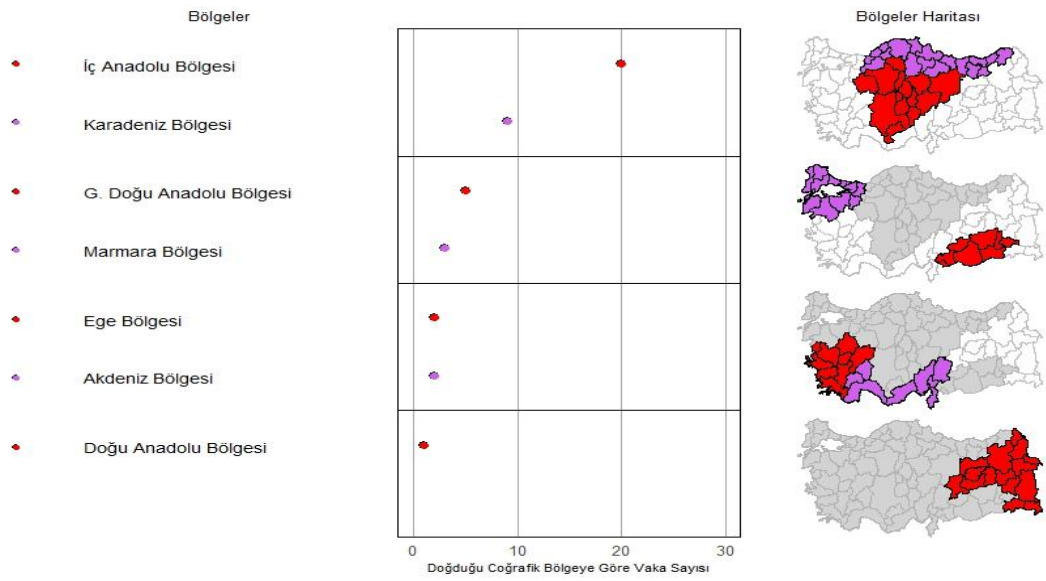


Şekil 4.1. Melanom hastalarının dağılımı

Hastaların ortalama yaşı  $50.72 \pm 12.21$  yıl (22-75 yıl) idi. Hastaların ortalama tanı yaşı ise  $48.95 \pm 12.13$  yıl (22-70 yıl) idi.

Elli yaşından önce melanom tanısı alma durumuna göre hastalar değerlendirildiğinde, 22 (%51.2) hastanın 50 yaş öncesi melanom tanısı mevcut iken, 21 (%48.8) hastanın ise 50 yaş sonrası melanom tanısı mevcuttu.

Doğduğu coğrafik bölgeye göre değerlendirme yapıldığında hastaların 20'sinin (%47.62) doğduğu coğrafik bölgenin İç Anadolu Bölgesi olduğu saptandı. Hastaların 9'unun (%21.43) Karadeniz Bölgesi'nde, 5'inin (%11.9) Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde, 3'ünün (%7.14) Marmara Bölgesi'nde, 2'sinin (%4.76) Akdeniz Bölgesi'nde, 2'sinin (%4.76) Ege Bölgesi'nde ve 1'inin (%2.38) Doğu Anadolu Bölgesi'nde doğdukları saptandı. Bir kişinin doğduğu coğrafik bölgeye ait bilgiye ulaşılamadı. Hastaların doğum yerlerinin bölgelere göre dağılımı şekil 4.2'de gösterilmiştir.

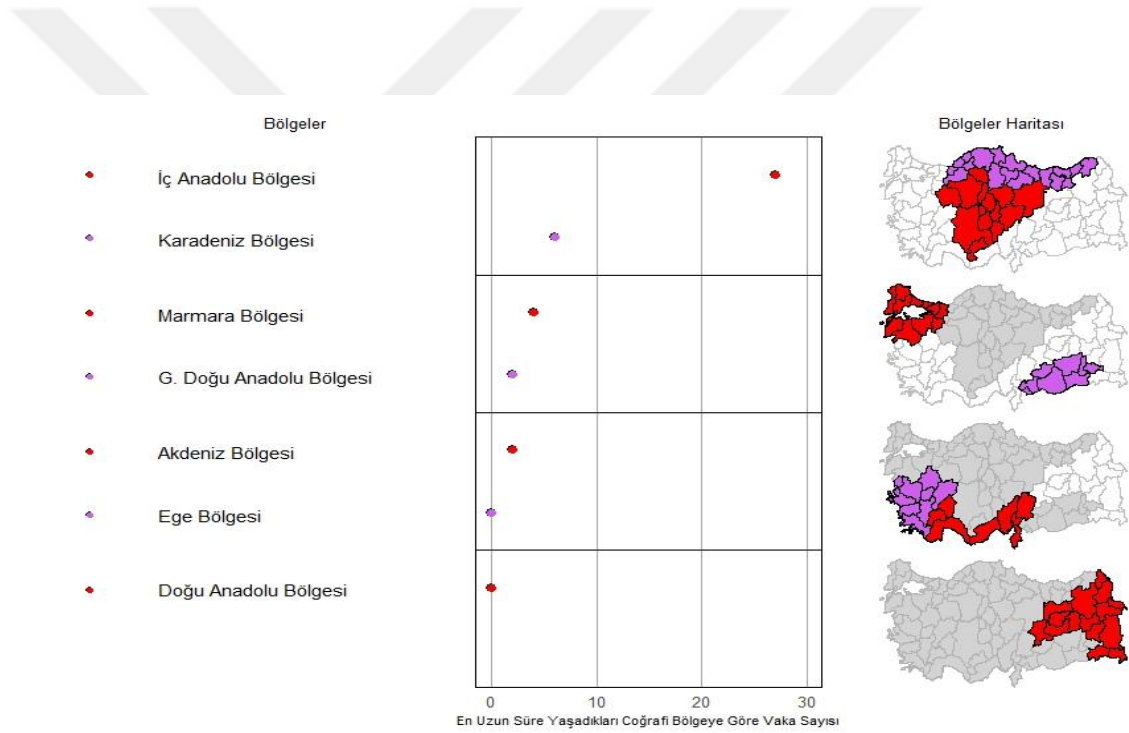


**Şekil 4.2.** Melanom hastalarının doğduğu coğrafik bölgelere göre dağılımı

Hastalar doğdukları şehirlere göre değerlendirildiğinde hastaların 12'sinin (%28.6) Ankara'da doğduğu saptandı. Ankara'yı sırayla 5 kişi (%11.9) Gaziantep, 3 kişi (%7.1) Kastamonu, 2 kişi (%4.8) Ordu, 2 kişi (%4.8) Konya, 2 kişi (%4.8) Eskişehir, 2 kişi (%4.8) Düzcce, 2 kişi (%4.8) Balıkesir, 1 kişi (%2.4) Yozgat, 1 kişi (%2.4) Trabzon, 1 kişi (%2.4) Sivas, 1 kişi (%2.4) Niğde, 1 kişi (%2.4) Kırıkkale, 1

kişi (%2.4) İzmir, 1 kişi (%2.4) Mersin, 1 kişi (%2.4) Erzurum, 1 kişi (%2.4) Bursa, 1 kişi (%2.4) Bolu, 1 kişi (%2.4) Antalya ve 1 kişi (%2.4) Afyon illeri takip etmekteydi. Bir kişinin doğum yerine ait bilgiye ulaşılamadı.

Hastalar en uzun süre yaşadıkları coğrafi bölgeye göre değerlendirildiğinde hastaların 27'sinin (%65.85) İç Anadolu Bölgesinde yaşadıkları tespit edildi. İç Anadolu Bölge'sini sırayla 6 kişi (%14.63) Karadeniz Bölgesi, 4 kişi (%9.76) Marmara Bölgesi, 2 kişi (%4.88) Güney Doğu Anadolu Bölgesi, 2 kişi (%4.88) Akdeniz Bölgesi takip etmekteydi. İki kişinin en uzun süre yaşadıkları coğrafi bölgeye ait bilgiye ulaşılamadı. Hastaların en uzun süre yaşadıkları bölgelerin dağılımı Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.3.** Melanom hastalarının en uzun süre yaşadıkları bölgelere göre dağılımı

Saç rengi açısından hastalar iki gruba ayrıldı. Siyah ve kahverengi saç rengine sahip olan hastalar koyu saç renkli hasta grubunda yer alırken, sarı ve kırmızı saç rengine sahip olan hastalar açık saç renkli hasta grubunda yer aldı. Saç rengi açısından değerlendirme yapıldığında hastaların 36'sı (%85.7) koyu saç rengine



sahip iken, 6'sı (%14.3) açık saç rengine sahipti. Bir kişinin saç rengine ait bilgiye ulaşılamadı.

Göz rengi açısından hastalar iki gruba ayrıldı. Siyah ve kahverengi göz rengine sahip olan hastalar koyu göz renkli hasta grubunda yer alırken, ela, yeşil ve mavi göz rengine sahip olan hastalar açık göz renkli hasta grubunda yer aldı. Göz rengi açısından değerlendirme yapıldığında hastaların 17'si (%40.5) koyu göz rengine sahip iken, 25'i (%59.5) açık göz rengine sahipti. Bir kişinin göz rengine ait bilgiye ulaşılamadı.

Deri fototipi açısından hastalar iki gruba ayrıldı. Deri fototipi I ve II olan hastalar açık deri fototipine sahip hasta grubunda yer alırken, deri fototipi III, IV, V ve VI olan hastalar koyu deri fototipine sahip hasta grubunda yer aldı. Deri fototipine göre değerlendirildiğinde hastaların 22'si (%52.4) açık deri fototipine sahip iken, 20'si (%47.6) koyu deri fototipine sahipti. Bir kişinin deri fototipine ait bilgiye ulaşılamadı.

Çil varlığı açısından değerlendirme yapıldığında hastaların 13'ünde (%31.7) çil mevcut iken, 28 (%68.3) hastada çil mevcut değildi. İki kişinin çil varlığına ait bilgilerine ulaşılamadı.

Melanom tanısı öncesi fototerapi tedavisi açısından değerlendirildiğinde hastaların hiçbirinin melanom tanısı öncesi fototerapi tedavisi almadığı saptandı.

Mesleki güneş maruziyeti açısından değerlendirme yapıldığında meslek yaşamında günün %50'sinden fazlasını güneş altında geçiren 3 (%7.1) hasta mevcut iken, %50'sinden azını güneş altında geçiren 39 (%92.9) hasta mevcuttu. Bir kişinin mesleki güneş maruziyetine ait bilgiye ulaşılamadı.

Hastalar melanom tanısı almadan önce açık havada çalışma hikayesi açısından değerlendirildiğinde hastaların 12'sinin (%30) açık havada çalışma hikayesi mevcut iken, 28'inin (%70) açık havada çalışma hikayesi mevcut değildi. Üç kişinin melanom tanısı almadan önce açık havada çalışma hikayesine ait bilgiye ulaşılamadı.

Melanom tanısı almadan önce açık havada çalışma hikayesi bulunan 12 hasta açık havada çalışma süresine göre değerlendirildiğinde hastaların 6'sının (%50) açık

havada 1 yıldan daha az süre çalıştığı saptanırken, 6'sının (%50) açık havada 1 yıl ve daha fazla süre çalıştığı saptandı.

Melanom tanısı öncesinde açık havada yapılan spor ve benzeri faaliyetlere katılma açısından değerlendirildiğinde hastaların 15'inin (%36.6) açık havada yapılan spor ve benzeri faaliyetlere katıldığı saptanır iken, 24'ünün (%63.4) açık havada yapılan spor ve benzeri aktivitelere katılmadığı saptandı. Dört kişinin melanom tanısı öncesinde açık havada yapılan spor ve benzeri faaliyetlere katılma hikayesine ait bilgiye ulaşılamadı.

Melanom tanısı öncesinde güneşli tatil beldelerinde yaz tatili geçirme açısından değerlendirildiğinde hastaların 33'ünün (%80.5) güneşli tatil beldelerinde yaz tatilini geçirdiği saptanır iken, 8'inin (%19.5) güneşli tatil beldelerinde yaz tatilini geçirmediği saptandı. İki kişinin melanom tanısı öncesinde güneşli tatil beldelerinde yaz tatili geçirme hikayesine ait bilgiye ulaşılamadı.

Melanom tanısı öncesi güneşli tatil beldelerinde yaz tatili geçirme hikayesine sahip 33 hasta güneşli tatil beldelerinde yaz tatili geçirme süresi açısından değerlendirildiğinde hastaların 23'ü (%69.7) 1 aydan daha az süre güneşli tatil beldelerinde yaz tatili geçirme hikayesine sahip iken, 10'u (%30.3) 1 ay ve daha fazla süre güneşli tatil beldelerinde yaz tatili geçirme hikayesine sahipti.

Melanom tanısı öncesinde güneşlenme alışkanlığı açısından değerlendirildiğinde hastaların 25'inin (%61) güneşlenme alışkanlığı mevcut değil iken, 16'sının (%39) güneşlenme alışkanlığı mevcuttu. İki kişinin melanom tanısı öncesinde güneşlenme alışkanlığı hikayesine ait bilgiye ulaşılamadı.

Güneşlenme alışkanlığı bulunan 16 hasta günlük güneşlenme süresi açısından değerlendirildiğinde hastaların 9'u (%56.3) 1-3 saat/gün, 5'i (%31.3) <1 saat/gün, 1'i (%6.3) 3-6 saat/gün, 1'i (%6.3) >6 saat/gün günlük güneşlenme süresine sahip idi.

Melanom tanısı öncesinde güneş yanığı geçirme hikayesi açısından değerlendirildiğinde hastaların 23'ünün (%56.1) güneş yanığı geçirme hikayesi mevcut iken 18'inin (%43.9) güneş yanığı geçirme hikayesi mevcut değildi. İki kişinin melanom tanısı öncesinde güneş yanığı geçirme hikayesine ait bilgiye ulaşılamadı. Hastaların 14'ünün (%34.1) 18 yaş ve üzerinde güneş yanığı geçirme hikayesi mevcut iken, 27'sinin (%65.9) 18 yaş ve üzerinde güneş yanığı geçirme

hikayesi mevcut değildi. Hastaların 13'ünün (%31.7) 2 ile 18 yaşları arasında güneş yanığı geçirme hikayesi mevcut iken, 28'inin (%68.3) 2 ile 18 yaşları arasında güneş yanığı geçirme hikayesi mevcut değildi. Hastaların hiçbiri 2 yaş ve daha küçük yaşlarda güneş yanığı geçirmemişti.

Solaryuma girme açısından değerlendirildiğinde hastaların sadece 1'inde 35 yaşından önce solaryuma girme hikayesi mevcuttu.

Hastalar melanom tanısı öncesi kıyafetlerle güneşten korunma alışkanlığı açısından değerlendirildiğinde 15'i (%37.5) melanom tanısı öncesi kıyafetlerle korunma alışkanlığına sahip iken, 25'i (%62.5) melanom tanısı öncesi kıyafetlerle korunma alışkanlığına sahip değildi. Üç kişinin melanom tanısı öncesi kıyafetlerle güneşten korunma alışkanlığına ait bilgiye ulaşılamadı.

Melanom tanısı öncesi güneş kremi kullanma alışkanlığı açısından değerlendirildiğinde hastaların 7'sinin (%17.5) güneş kremi kullanma alışkanlığı mevcut iken, 33'ünün (%82.5) güneş kremi kullanma alışkanlığı mevcut değildi. Üç kişinin melanom tanısı öncesi güneş kremi kullanma alışkanlığına ait bilgiye ulaşılamadı.

Melanom tanısı dışında kanser tanısı alma açısından değerlendirme yapıldığında 6 (%13.9) hastada melanom dışı kanser birlikteliği mevcuttu. Melanoma ek olarak 2 hastada bazal hücreli karsinom, 2 hastada meme kanseri, 1 hastada over kanseri ve 1 hastada prostat kanseri mevcuttu.

Modifiye herediter melanom kriterleri skorlamasından 3 puan ve üzerinde olan 31 hasta mevcuttu. Herediter melanom kriterleri skorlamasından en az puan alan hastanın puanı 1.5 iken, en yüksek puan alan hastanın puanı 9.5 idi. Hastalara ait bazı demografik bilgiler ve modifiye herediter melanom kriterleri skorlamasına göre aldıkları puanlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.1).

Hastalardaki nevüs sayısı 0 ile 306 arasında değişiyordu. Dev konjenital melanositik nevüs açısından hastalar değerlendirildiğinde dev konjenital melanositik nevüsü mevcut olan hasta bulunmamaktaydı. Eksize edilen lezyon sayısı 1 ile 28 arasında değişiyordu. Eksize edilen lezyonların histopatolojisi açısından değerlendirildiğinde, toplam 82 lezyonun eksize edildiği ve en sık histopatolojik

tanının bileşik melanositik nevüs olduğu tespit edildi. Seksen iki lezyonun 27'sinin (%32.9) bileşik melanositik nevüs tanısı aldığı saptandı.





**Tablo 4.1. (Devam) Hastalara ait bazı demografik bilgiler ve herediter melanom kriterleri skorlamasına göre aldıkları puanlar**

Hasta No	Hasta	Cinsiyet	Tanı yaşı	Melanom	Astrositom	Meme kanseri	Kolon kanseri	Over kanseri	Pankreas kanseri	Prostat kanseri	Yüksek sıklıkta izlenen kanserler	BAPİ kanser sendromu	<50 yaş melanom tanısı	Toplam puan
33	HS	Kadın	33	1,5									3	4,5
34	HM	Kadın	49	1,5									3	4,5
35	MK	Erkek	55	1,5										1,5
36	ARA	Erkek	70	1,5										1,5
37	BÇ	Kadın	26	1,5							1		3	5,5
38	MM	Kadın	51	1,5				1						2,5
39	MC	Erkek	55	1,5		1					1			3,5
40	GK	Kadın	36	1,5									3	4,5
41	ZÖ	Kadın	44	1,5									3	4,5
42	FK	Erkek	48	1,5									3	4,5
43	SB	Kadın	53	1,5					1,5					3

Aktinik keratoz açısından hastalar değerlendirildiğinde hastaların 40'ında (%97.6) aktinik keratoz mevcut değil iken, sadece 1'inde (%2.4) aktinik keratoz mevcuttu. İki kişinin aktinik keratoz varlığına ait bilgilerine ulaşılamadı. Solar lentigo açısından hastalar değerlendirildiğinde hastaların 24'ünde (%58.5) solar lentigo mevcut iken, 17'sinde (%41.5) solar lentigo mevcut değildi. İki kişinin solar lentigo varlığına ait bilgilerine ulaşılamadı. Solar elastoz açısından hastalar değerlendirildiğinde hastaların 3'ünde (%7.3) solar elastoz mevcut iken, 38'inde (%92.7) solar elastoz mevcut değildi. İki kişinin solar elastoz varlığına ait bilgilerine ulaşılamadı.

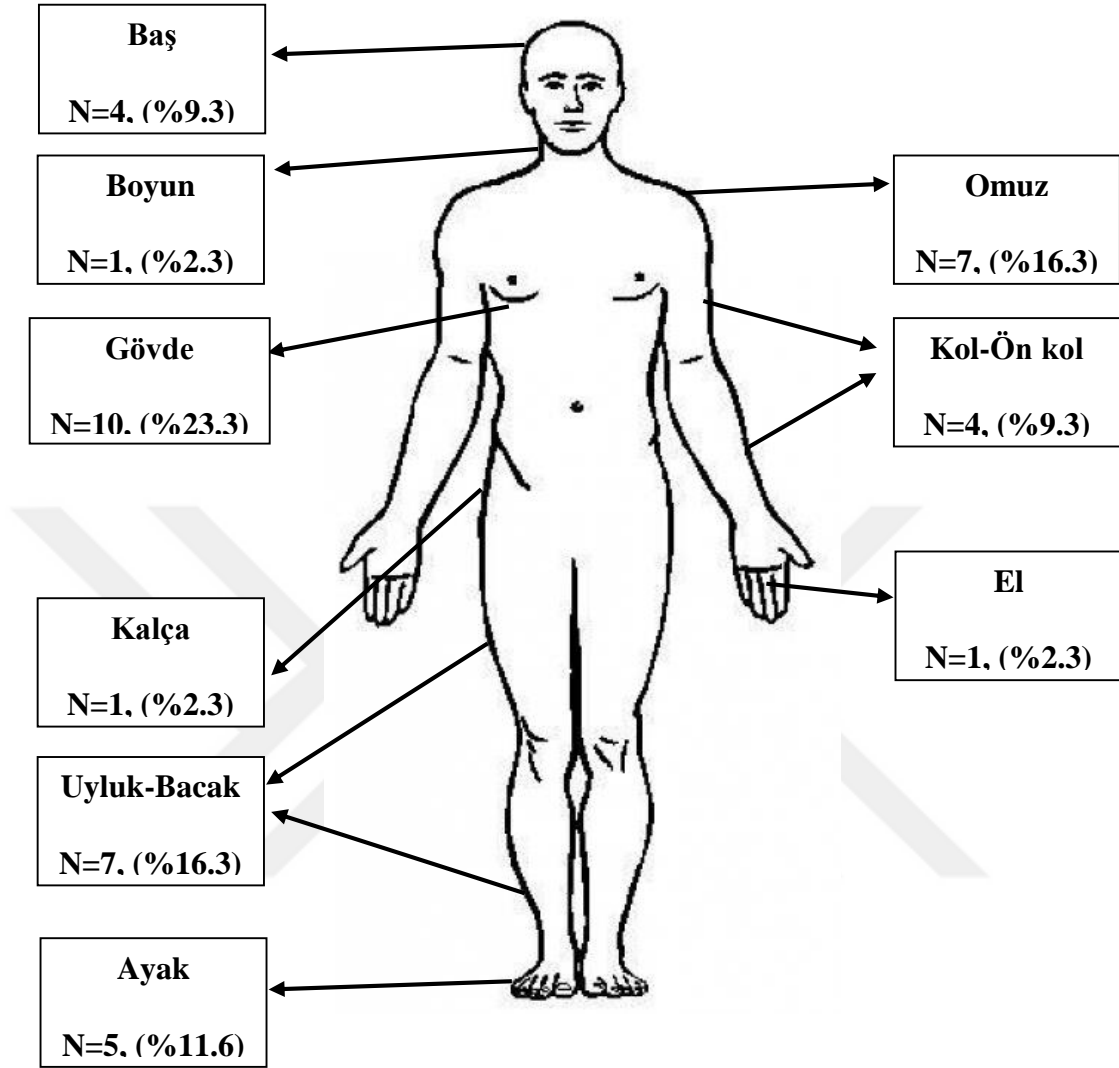
Kiraz anjiyom açısından değerlendirme yapıldığında kiraz anjiyom sayısının 0 ile 330 arasında değiştiği tespit edildi.

Vücut kitle indeksi açısından değerlendirme yapıldığında vücut kitle indeksinin ortalaması  $27.63 \pm 5.09$  (20.14-38.61) idi.

### **Melanoma İlişkin Özellikler**

Melanomun histopatolojik alt tiplerine göre değerlendirme yapıldığında hastaların 24'ünde (%55.8) yüzeysel yayılan melanom, 6'sında (%14) akral lentiginöz melanom, 3'ünde (%7) nodüler melanom, 1'inde (%2.3) lentigo malign melanom, 3'ünde (%7) primeri belirli olmayan melanom tanıları mevcuttu. Hastaların 6'sında (%14) patoloji raporunda melanom alt tipi belirtilmemiştir.

Melanom yerleşim yerine göre değerlendirme yapıldığında en sık yerleşim yeri gövde idi. Melanomun hastaların 10'unda (%23.3) gövdede, 7'sinde (%16.3) uyluk ve bacakta, 7'sinde (%16.3) omuzda, 5'inde (%11.6) ayakta, 4'ünde (%9.3) kol ve ön kolda, 4'ünde (%9.3) başta, 3'ünde (%7) primeri bilinmeyen melanom, 1'inde (%2.3) elde, 1'inde (%2.3) kalçada ve 1'inde (%2.3) boyunda yerleştiği tespit edildi. Melanom yerleşim yerlerinin dağılımı şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Melanom yerleşim yerlerinin dağılımı

Cinsiyete göre melanom yerleşim yerlerine göre değerlendirme yapıldığında melanomun erkek hastaların 5'inde (%31.3) gövdede, 4'ünde (%25) omuzda, 2'sinde bacakta (%12.5), 2'sinde (%12.5) ayakta, 2'sinde (%12.5) primeri bilinmeyen melanom, 1'inde (%6.3) elde yerleştiği tespit edilirken, kadın hastaların ise 5'inde (%18.5) gövdede, 5'inde (%18.5) bacakta, 4'ünde (%14.8) başta, 4'ünde (%14.8) kol ve ön kolda, 3'ünde (%11.1) omuzda, 3'ünde (%11.1) ayakta, 1'inde (%3.7) kalçada, 1'inde



(%3.7) boyunda, 1'inde (%3.7) primeri bilinmeyen melanom, ve 1'inde (%3.7) boyunda yerleştiği tespit edildi.

Melanom evrelemesi açısından hastalar erken ve geç evre olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Evre 0, Evre 1a, Evre 1b, Evre 2a, Evre 2b ve Evre 2c olan hastalar erken evreye sahip hasta grubunu oluştururken, Evre 3a, Evre 3b, Evre 3c ve Evre 4 hastalar geç evreye sahip hasta grubunu oluşturdu. Melanom evresine göre değerlendirilme yapıldığında hastaların 33'ü (%76.7) erken evre melanom tanısına sahip iken, 10'u (%23.3) geç evre melanom tanısına sahipti.

Breslow kalınlığına göre değerlendirme yapıldığında hastaların 16'sının (%41) Breslow kalınlığı 1 mm'nin altında saptanırken, 23'ünün (%59) Breslow kalınlığı 1 mm ve üzerinde saptandı. Dört kişinin Breslow kalınlığına ait bilgiye ulaşılamadı. Sadece 1 hastanın in situ melanom tanısı mevcuttu. Ülserasyon varlığına göre değerlendirme yapıldığında hastaların 10'unda (%26.3) ülserasyon mevcut iken, 28'inde (%73.7) ülserasyon mevcut değildi. Beş kişinin biyopsi raporunda ülserasyon varlığına ait bilgi yer almamaktaydı. Kırklık büyütmede 1mm<sup>2</sup>'lik alandaki mitoz varlığı açısından hastalar değerlendirildiğinde hastaların 32'sinde (%82.1) mitoz mevcut iken, 7'sinde (%17.9) mitoz mevcut değildi. Dört kişinin biyopsi raporunda mitoz varlığına ait bilgi yer almamaktaydı.

Erken regresyonu tanımlayan lenfohistiositik infiltrasyon açısından hastalar değerlendirildiğinde hastaların 17'sinde (%51.5) lenfohistiositik infiltrasyon mevcut iken, 16'sında (%48.5) lenfohistiositik infiltrasyon mevcut değildi. On kişinin biyopsi raporunda lenfohistiositik infiltrasyon varlığına ait bilgi yer almamaktaydı. Geç regresyon varlığı açısından hastalar değerlendirildiğinde hastaların 7'sinde (%23.3) geç regresyon mevcut iken, 23'ünde (%76.7) geç regresyon mevcut değildi. On üç kişinin biyopsi raporunda geç regresyon varlığına ait bilgi yer almamaktaydı. Lenfovasküler invazyon varlığı açısından hastalar değerlendirildiğinde hastaların 2'sinde (%5.7) lenfovasküler invazyon mevcut iken, 33'ünde

(%94.3) lenfovasküler invazyon mevcut değildi. Sekiz kişinin biyopsi raporunda lenfovasküler invazyon varlığına ait bilgi yer almamaktaydı.

Reeksizyon uygulanması açısından değerlendirme yapıldığında hastaların 37'sine (%97.4) reeksizyon uygulanmışken, 1'ine (%2.6) reeksizyon uygulanmamış idi. Beş kişinin reeksizyon uygulanmasına ait bilgilerine ulaşılamadı.

SLNB uygulanması açısından hastalar değerlendirildiğinde 19 hastaya SLNB uygulanması gerekirken hastaların 18'ine (%94.7) SLNB uygulanmış olduğu saptandı.

Birden fazla primer melanom tanısı mevcut olan 1 hasta bulunmaktaydı. Bu hasta birer yıl ara ile omuzda yerleşim gösteren mikroinvazif melanom ve alt ekstremitte fleksör yüzde yerleşim gösteren in situ melanom tanısı mevcuttu.

Ailesinde melanom hikayesi olan 5 hasta mevcuttu. Bu 5 hastanın 2'sinin kız kardeşinde, 1'inin anne ve dayısında, 1'inin amcasında, 1'inin ise kuzeninde melanom tanısı mevcuttu.

### ***CDKN2A ve MC1R Germline Gen Mutasyonlarının Değerlendirilmesi***

*CDKN2A* germline gen mutasyonları açısından değerlendirildiğinde hastaların sadece 1'inde (%2.3) *CDKN2A* heterozigot A118V mutasyonu saptandı.

*MC1R* germline gen mutasyonları açısından değerlendirildiğinde hastaların 30'unda (%69.8) *MC1R* germline gen mutasyonu saptanırken ve 13'ünde (%30.2) *MC1R* germline gen mutasyonu saptanmadı.

*MC1R* germline gen mutasyonları izlenen varyantlar açısından değerlendirildiğinde hastaların 9'unda (%20.9) *MC1R* V60L varyantı, 8'inde (%18.6) *MC1R* R163Q varyantı, 7'sinde (%16.3) *MC1R* R160W varyantı, 5'inde (%11.6) *MC1R* c.942A>G varyantı, 3'ünde (%7) *MC1R* R151C varyantı, 2'sinde (%4.7) *MC1R* R142H varyantı, 2'sinde (%4.7) *MC1R* K278E varyantı, 1'inde (%2.3) *MC1R* C35Y varyantı, 1'inde (%2.3)

*MC1R* V59L varyantı, 1'inde (%2.3) *MC1R* R67Q varyantı, 1'inde (%2.3) *MC1R* V92M varyantı, 1'inde (%2.3) *MC1R* I120T varyantı, 1'inde (%2.3) c.699A>G olmak üzere toplam 13 farklı *MC1R* varyantı saptandı.

*MC1R*'nin RHC varyantları göz önüne alındığında, hastaların 12'sinde (%27.9) RHC varyantı mevcut iken, 31'inde (%72.1) RHC varyantı mevcut değil idi. Hastalarda RHC fenotipine neden olan 6 varyanttan (D84E, R142H, R151C, R160W, D294H, I155T) 3'ü (R142H, R151C, R160W) bulunmaktaydı.

*MC1R* germline gen mutasyonu saptanan hastalarda melanom tanı yaşı ortancası 47.5 iken, *MC1R* germline mutasyonu saptanmayan hastalarda melanom tanı yaşı ortancası 50 idi. *MC1R* germline gen mutasyonu varlığı ile saç rengi ( $p=0.647$ ), göz rengi ( $p=0.391$ ), deri fototipi ( $p=0.899$ ), çil varlığı ( $p=0.493$ ), melanom tanısı öncesinde açık havada çalışma hikayesi ( $p=0.476$ ) ve açık havada çalışma süresi ( $p=1.000$ ), melanom tanısı öncesinde açık havada spor ve benzeri faaliyetlere katılım ( $p=0.084$ ), melanom tanısı öncesi güneş altında yaz tatili yapma hikayesi ( $p=0.237$ ) ve güneş altında yaz tatili yapma süresi ( $p=0.217$ ), melanom tanısı öncesi güneşlenme hikayesi ( $p=0.960$ ), melanom tanısı öncesi güneş yanığı geçirme hikayesi ( $p=0.382$ ), melanom tanısı öncesi 18 yaş ve üzerinde güneş yanığı geçirme hikayesi ( $p=0.734$ ), melanom tanısı öncesi 2-18 yaşları arasında güneş yanığı geçirme hikayesi ( $p=0.164$ ), melanom tanısı öncesinde solaryuma girme hikayesi ( $p=1.000$ ), melanom tanısı öncesi güneş kremi kullanma alışkanlığı ( $p=0.074$ ), solar lentigo varlığı ( $p=0.075$ ), aktinik keratoz varlığı ( $p=1.000$ ) ile istatistiksel olarak ilişki bulunmadı.

## 4.2. Herediter ve Sporadik Melanom Gruplarına Ait Özellikler

### Demografik ve Klinik Özellikler

Herediter melanom grubundaki hastaların 17'si (%56.7) koyu göz rengine sahip iken, 13'ü (%43.3) açık göz rengine sahipti. Sporadik melanom grubundaki 12 hastanın 12'sinin de (%100) gözleri açık renkli idi. Bir kişinin göz rengine ait bilgiye ulaşılamadı. İki grup arasında göz rengi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı. ( $p=0.000$ )

Hereditör melanom ile sporadik melanom grupları arasında cinsiyet dağılımını ( $p=0.092$ ), saç rengi ( $p=1.000$ ), deri fototipi ( $p=0.091$ ), çil varlığı ( $p=0.719$ ), melanom tanısı öncesinde açık havada çalışma hikayesi ( $p=0.453$ ), melanom tanısı öncesinde açık havada çalışma süresi ( $p=1.000$ ), melanom tanısı öncesinde açık havada yapılan spor ve benzeri faaliyetlere katılma ( $p=1.000$ ), melanom tanısı öncesinde güneşli tatil beldelerinde yaz tatili geçirme hikayesi ( $p=0.672$ ), melanom tanısı öncesinde güneşli tatil beldelerinde yaz tatili geçirme süresi ( $p=0.497$ ), melanom tanısı öncesinde kıyafetlerle korunma ( $p=0.311$ ), melanom tanısı öncesinde güneş kremi kullanma alışkanlığı ( $p=0.159$ ), vücuttaki nevüs sayısı ( $p=0.565$ ), baş-boyun bölgesindeki nevüs sayısı ( $p=0.208$ ), üst ekstremitelerdeki nevüs sayısı ( $p=0.342$ ), gövdedeki nevüs sayısı ( $p=0.690$ ), alt ekstremitelerdeki nevüs sayısı ( $p=0.650$ ), vücuttaki normal nevüs sayısı ( $p=0.417$ ), vücuttaki atipik nevüs sayısı ( $p=0.837$ ), eksize edilen lezyon sayısı ( $p=0.316$ ), solar lentigo ( $p=0.507$ ), vücut kitle indeksi ( $p=0.436$ ) arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmadı.

### **Melanoma İlişkin Özellikler**

Hereditör melanom açısından yüksek riske sahip olan hastaların 25'i (%80.6) erken evre melanom tanısına sahip iken, 6'sı (%19.4) geç evre melanom tanısına sahipti. Sporadik melanom tanılı hastaların 8'i (%66.7) erken evre melanom tanısına sahip iken, 4'ü (%33.3) geç evre melanom tanısına sahipti. İki grup arasında melanom evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

Hereditör melanom grubundaki hastaların 16'sının (%57.1) Breslow kalınlığı 1 mm ve üzerinde saptanırken, 12'sinin (%42.9) Breslow kalınlığı 1 mm'nin altında saptandı. Hereditör melanom grubundaki 3 kişinin Breslow kalınlığına ait bilgiye ulaşamadı. Sporadik melanom grubundaki hastaların 7'sinin (%63.6) Breslow kalınlığı 1 mm ve üzerinde saptanırken, 4'ünün (%36.4) Breslow kalınlığı 1 mm'nin altında saptandı. Sporadik melanom grubundaki 1 kişinin Breslow kalınlığına ait bilgiye ulaşamadı.

İki grup arasında melanom yerleşim yeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

Hem çalışma grubunda yer alan tüm hastalar ele alındığında, hem herediter melanom grubundaki hastalarda hem de sporadik melanom grubundaki hastalarda normal dağılım göstermeyen parametrelere ait medyan (ortanca), en küçük, en büyük, 25. yüzdelik, 75. yüzdelik değerleri ve sayı (N) aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir (Tablo 4.2, Tablo 4.3 ve Tablo 4.4).

### ***CDKN2A* ve *MC1R* Germline Gen Mutasyonlarının**

#### **Değerlendirilmesi**

Herediter melanom grubundaki hastaların sadece 1'inde (%3.2) *CDKN2A* heterozigot A118V mutasyonu saptandı.

Herediter melanom grubundaki hastaların 25'inde (%80.6) *MC1R* germline mutasyonu saptanır iken, 5'inde (%19.4) *MC1R* germline mutasyonu saptanmadı. Sporadik melanom grubundaki hastaların 5'inde (%41.7) *MC1R* germline mutasyonu saptanır iken, 7'sinde (%58.3) *MC1R* germline mutasyonu saptanmadı. Herediter melanom grubunda *MC1R* germline mutasyonu bulunma oranının, sporadik melanom grubundaki bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. ( **$p=0.024$** ) (**Odds oranı=5.833**)

Herediter ve sporadik melanom gruplarında izlenen *MC1R* mutasyonlarına ait farklı varyantların dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark taşımamaktaydı.

Kızıl saçlı olmak ile ilişkilendirilen *MC1R*'nin RHC varyantı herediter melanom grubundaki hastaların 9'unda (%29) mevcut iken, sporadik melanom grubundaki hastaların 3'ünde (%25) mevcut idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

**Tablo 4.2.** Hastalarda normal dağılım göstermeyen sayısal verilerinin ortanca, en küçük, en büyük, 25. yüzdellik, 75. yüzdellik, N değerleri

	Ortanca	En küçük	En büyük	25. yüzdellik	75. yüzdellik	N
Toplam nevüs sayısı	58	0	306	23	106	43
Baş-Boyun bölgesindeki nevüs sayısı	5	0	32	1	12	42
Üst ekstremitelerdeki nevüs sayısı	10.5	0	100	5	32	42
Gövdedeki nevüs sayısı	16.5	2	129	7	37	42
Alt ekstremitelerdeki nevüs sayısı	17	1	94	6.5	28.5	42
Tipik nevüs sayısı	51.5	5	284	23.25	104.5	42
Atipik nevüs sayısı	4	0	31	2	6.75	42
Eksize edilen lezyon sayısı	2	1	28	1	3	27
Kiraz anjiyom sayısı	12	0	330	2	52.5	37
Sağ iriste pigmente lezyon sayısı	1.5	1	7	1	5.5	8
Sol iriste pigmente lezyon sayısı	1	1	11	1	4	11
Vücut kitle indeksi	26.95	20.14	38.61	22.99	31.93	41

**Tablo 4.3.** Herediter melanom grubundaki hastaların normal dağılım göstermeyen sayısal verilerinin ortanca, en küçük, en büyük, 25. yüzdellik, 75. yüzdellik, N değerleri

	Ortanca	En küçük	En büyük	25. yüzdellik	75. yüzdellik	N
Yaş	45	22	75	38	56	31
Tanı yaşı	44	22	70	38	55	31
Toplam nevüs sayısı	58	0	306	26	105	30
Baş-Boyun bölgesindeki nevüs sayısı	5	0	32	2	13.25	30
Üst ekstremitelerdeki nevüs sayısı	12.5	0	100	6	32	30
Gövdedeki nevüs sayısı	16.5	2	129	7	38	30
Alt ekstremitelerdeki nevüs sayısı	17	1	94	7	34	30
Tipik nevüs sayısı	58	5	284	25.5	104.5	30
Atipik nevüs sayısı	3.5	0	31	2	10.25	30
Eksize edilen lezyon sayısı	2	1	28	1	6	21
Kiraz anjiyom sayısı	12	0	213	2	51	27
Sağ iriste pigmente lezyon sayısı	1	1	4	1		3
Sol iriste pigmente lezyon sayısı	1	1	4	1	2.5	5
Vücut kitle indeksi	26.37	20.14	38.61	22.31	33.55	29

**Tablo 4.4.** Sporadik melanom grubundaki hastaların normal dağılım göstermeyen sayısal verilerinin ortanca, en küçük, en büyük, 25. yüzdellik, 75. yüzdellik, N değerleri

	Ortanca	En küçük	En büyük	25. yüzdellik	75. yüzdellik	N
Yaş	55.5	52	70	52.5	75.5	12
Tanı yaşı	54.5	50	70	51.25	65.25	12
Toplam nevüs sayısı	49	13	126	19	115.75	12
Baş-Boyun bölgesindeki nevüs sayısı	3	0	16	0	7.75	12
Üst ekstremitelerdeki nevüs sayısı	8	1	54	1.75	38.75	12
Gövdedeki nevüs sayısı	20	3	40	6	35	12
Alt ekstremitelerdeki nevüs sayısı	14.5	2	34	5	27	12
Tipik nevüs sayısı	37.5	9	124	15.25	107.5	12
Atipik nevüs sayısı	4	0	19	3	6	12
Eksize edilen lezyon sayısı	1.5	1	3	1	3	6
Kiraz anjiyom sayısı	15	1	330	4.75	63.5	10
Sağ iriste pigmente lezyon sayısı	2	1	7	1	6.5	5
Sol iriste pigmente lezyon sayısı	1.5	1	11	1	7.25	6
Vücut kitle indeksi	27.76	22.85	34.25	24.19	29.91	12



## 5. TARTIŞMA

### *Demografik ve Klinik Özellikler*

Melanomun cinsiyete göre dağılımı popülasyonlara göre değişiklik göstermektedir. Yüksek enlemlerde ve görece melanom insidansının düşük olduğu Kanada, İskoçya gibi bölgelerde melanom kadınlarda daha sık olarak görülmekte iken, son zamanlarda bu bölgelerde erkeklerde melanom görülme oranları artmaya başlamıştır. Orta ve alçak enlemlerde bulunan ABD ve Avustralya gibi bölgelerde melanom erkeklerde daha yüksek oranda görülmektedir. Benzer enlemlerde yer alan Yeni Zelanda'da ise eski dönemlerde melanom kadınlarda daha yüksek oranda görülmekte iken son zamanlarda kadın ve erkeklerde melanom görülme oranları benzerdir (139). Taş ve arkadaşlarının (140) 1991-2003 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde tanı almış 475 kutanöz melanomlu hastanın klinik ve patolojik özelliklerini inceledikleri çalışmada erkek/kadın oranının 1.1 olarak tespit edildiği bildirilmiştir. Abalı ve arkadaşlarının (141) ülkemizde 1989-2013 yılları arasında 22 merkezden tanı almış 1157 melanom hastasının demografik ve klinikopatolojik özelliklerinin inceledikleri çalışmada erkek/kadın oranının 1.27 olarak tespit edildiği bildirilmiştir. Çalışmamızda erkek hasta sayısının, kadın hasta sayısına oranı 0.59 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda kadın hastaların sayısının erkek hastalardan daha fazla olmasının nedenini açıklayacak veri elde edilmemiştir.

Melanom erkek ve kadınları farklı yaşlarda etkilemektedir. ABD'de 40 yaşından önce kadınlarda melanom daha sık olarak görülmekte iken, 40 yaşından sonra ise bu oranlar tersine dönmekte ve melanom erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (18,142). Çalışmamızda kadınlar 40 yaşın altındaki hastaların yaklaşık %75'ini oluştururken, 40 yaşın üstündeki hastaların da yaklaşık %60'ını yine kadın hastalar oluşturmakta idi. Çalışma grubumuzda melanom hem 40 yaş üstünde hem de 40 yaş altında kadınlarda erkeklere oranla daha fazla izlenmiştir.

Amerikan Kanser Topluluğu verilerine göre melanomun ortalama tanı yaşı 63 yaş olarak bildirilmiştir (143). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Taş (19) 1988-2007 tarihleri arasında İstanbul Onkoloji Enstitüsü'nde melanom tanısı almış 1131 kişiyi değerlendirmiş ve çalışmasında ortalama tanı yaşının 52 olduğunu bildirmiştir. Taş ve arkadaşlarının (140) ve Abalı ve arkadaşlarının (141) ülkemizde yaptıkları 2

çalışmada ortalama tanı yaşı sırasıyla 50 yıl ve 56.4 yıl olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ortalama tanı yaşı  $48.95 \pm 12.13$  yıl, ortalama tanı yaşı 49 yıl olarak bulunmuştur. Bu veriler değerlendirildiğinde hem çalışma grubumuzda hem de Türkiye'den yapılan diğer çalışmalarda melanomun ABD'ye göre daha erken yaşlarda tanı aldığı görülmektedir. ABD'ye göre, ülkemizde yapılan çalışmalarda melanom tanı yaşının bir dekat önde olması ABD'de yaşayan daha açık tenli bireylere oranla daha esmer bireylerin yaşadığı ülkemizde fenotipik faktörlere nazaran genotipik faktörlerin melanom gelişiminde daha önemli bir risk faktörü olabileceği fikrini desteklemektedir. Çünkü bilindiği gibi herediter melanom sporadik melanoma göre bir dekat daha erken izlenebilmektedir.

Nevüs ve atipik nevüs sayısı ile melanom gelişimi arasında ilişki bulunduğu bilinmektedir. Gandini ve arkadaşları (44) 2005 yılında melanom gelişiminde risk faktörü olan nevüsler ve atipik nevüsler konusunda yaptıkları 46 çalışmanın değerlendirildiği sistematik meta-analiz çalışmasında vücuttaki toplam nevüs sayısının ve atipik nevüs sayısının melanom gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Bu meta-analizde vücudunda 101-120 nevüsü olan bireylerde, vücudunda 0-15 nevüsü olan bireylere göre 7 kat artmış melanom riski olduğu ve vücudunda 5 atipik nevüsü olan bireylerde, vücudunda atipik nevüs bulunmayan bireylere göre 6 kat artmış melanom riski olduğu bildirilmiştir. Olsen ve arkadaşlarının (144) 2010 yılında nevüslerin melanom gelişimindeki rolünü değerlendirdikleri meta-analizde en az 1 atipik nevüsü bulunan bireylerde atipik nevüsü bulunmayan bireylere göre 3.63 kat artmış melanom gelişme riski bulunduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada her bir nevüsün 1.017 kat artmış melanom riski yarattığı bildirilmiş ve 25 ve daha fazla nevüse ve 1 ve daha fazla atipik nevüse sahip bireyler melanom gelişimi açısından yüksek riskli grup olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda hastaların nevüs sayıları 0 ile 306 arasında değişiyordu ve ortalama değer 58 idi. Atipik görünümdeki nevüs sayısı ise 0 ile 31 arasında değişiyordu, ortalama değer 4 idi. Olsen ve arkadaşlarının çalışmasında belirtilen rakamlarla karşılaştırıldığında, tümü melanom tanılı hastalardan oluşan çalışma grubumuzun melanom için yüksek risk taşıyan nevüs ve atipik nevüs sayılarını sağladığını ortaya koymaktadır.

Güneş maruziyeti ve melanom gelişimi arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Gandini ve arkadaşlarının (145) 2005 yılında melanom gelişiminde risk faktörü olan güneş maruziyeti konusunda yaptıkları 57 çalışmanın değerlendirildiği sistematik meta-analiz çalışmasında aralıklı güneş maruziyeti olan bireylerde 1.62 kat artmış melanom riski, hayat boyu yüksek güneş maruziyeti bulunan bireylerde 1.33 kat artmış melanom riski bulunduğu bildirilirken, kronik yoğun güneş maruziyeti ile melanom gelişme riski arasında ters ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da aralıklı güneş maruziyetini en iyi yansıtan göstergelerden biri olan güneşli tatil beldelerinde yaz tatili geçirme hikayesi hastaların yaklaşık %80'inde mevcuttu. Buna karşılık aralıklı güneş maruziyetinin diğer bir belirteci olan açık havada spor ve benzeri faaliyetlere katılma hikayesi hastaların ancak %35'inde mevcuttu. Kronik güneş maruziyetini yansıtan açık havada çalışma hikayesi ise hastaların yaklaşık üçte birinde mevcuttu. Güneş maruziyeti ile ilgili elde edilen veriler literatür bilgileri ile uyum içindedir.

Güneş yanığı melanom gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Dennis ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları melanom gelişimi ile güneş yanığı geçirme öyküsünün değerlendirildiği kapsamlı meta-analiz çalışmasında çocukluk çağında, adolesan dönemde, erişkin dönemde ve yaşam boyu güneş yanığı değerlendirilmiştir. Çocukluk çağında geçirilmiş güneş yanığı öyküsünün yaklaşık 2 kat artmış melanom gelişme riski yarattığı bildirilmiştir. Adolesan dönemde veya erişkin dönemde veya yaşam boyu geçirilmiş güneş yanığı öyküsünün yaklaşık 1.5 kat melanom gelişme riski yarattığı bildirilmiştir (41). Bir başka meta-analizde ise güneş yanığı geçirme hikayesi bulunan bireylerde yaklaşık 2 kat artmış melanom riski bulunduğunu bildirmiştir (145). Çalışmamızda hastaların yaklaşık %60'ı melanom tanısı öncesi güneş yanığı geçirme hikayesine sahip iken, %40'ında güneş yanığı geçirme öyküsü yoktu. Ayrıca 2 yaş ve altında güneş yanığı geçirme hikayesi olan birey bulunmamakta idi. Güneş yanığı geçiren hastaların yaklaşık %70'inde güneş yanığı 2-18 yaşları arasında gelişmişti. Güneş yanığı geçiren hastaların yaklaşık %65'inde güneş yanığı 18 yaş ve üzerinde gelişmişti.

Melanom gelişiminde en önemli çevresel faktör olarak ultraviyole yer almaktadır. Güneşten koruyucular ile melanom gelişiminin engellenmesi arasındaki ilişki merak konusudur. Güneşten koruyucu krem sürmenin güneş altında geçirilecek

saatler konusunda bireyi cesaretlendirdiği bu nedenle melanomdan korumak yerine melanom gelişimine katkı sağlayabileceğini düşünen araştırmacılar mevcuttur. Bu araştırmacıardan Xie ve arkadaşlarının (146) 2015 yılında yaptıkları güneş koruyucu kullanımı ile melanom gelişimi ilişkisini değerlendiren çalışmalarında güneş koruyucu kullanımı ile melanom gelişimi arasında bir ilişki olduğuna dair veri elde edememişlerdir. Benzer şekilde Silva ve arkadaşlarının (147) 2018 yılında yaptıkları ve 29 çalışmayı dahil ettikleri meta-analiz çalışmasında güneş koruyucu kullanımı ile melanom ve melanom dışı kanserlerin gelişimi arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların ancak beşte biri melanom tanısı öncesinde güneş koruyucu kullanmakta idi. Bu durumda çalışma grubumuzun %80'inin güneşten koruyucu kullanmadığı göz önüne alındığında güneşten koruyucu kullanmamanın melanom gelişimine katkı sağladığı yorumu yapılabilir.

Melanomun fotoyaşlanmış deri üzerinde gelişebileceği iyi bilinmektedir (148). Melanom gelişiminde risk faktörü olan aile hikayesi, aktinik hasar ve fenotipik özellikler konusunda yaptıkları 60 çalışmanın değerlendirildiği sistematik meta-analiz çalışmasında deri fototipi I olanlarda deri fototipi IV olanlara göre 2 kat artmış melanom riski bulunmuştur. Aynı meta-analizde mavi göz rengine sahip olanlarda 1.5 kat, açık deri rengi, yoğun çil varlığının herbirinin yaklaşık 2 kat, kıvırlı saç renginin 3.5 kat, melanom dışı deri kanseri veya premalign deri lezyonlarının yaklaşık 4 kat artmış melanom riski yarattığı bildirilmiştir (149). Çalışmamızda bu risk faktörleri göz önüne alınarak hastalar değerlendirildiğinde hastalarımızın yarısından fazlasında açık göz rengi, açık ten ve solar lentigo izlendiği, üçte birinde çil bulunduğu ve sadece %15'inde sarı veya kıvırlı saç bulunduğu tespit edilmiştir.

Melanom hikayesi ile melanom gelişimi arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Bir meta-analizde geçirilmiş melanom hikayesinin melanom riskini 12.78 kat artırdığı bildirilmiştir (150). Çalışmamıza dahil edilen 43 hastadan 1'inde (%2.3) ikinci primer melanom gelişti. Hastamızda ikinci primer melanom düzenli dermatolojik muayene ve dijital dermatoskopik takip altındayken henüz 3 mm çapta ve *in situ* melanom olarak tanı aldı. Göreceli olarak az sayıda hastadan oluşan çalışma grubumuzda bile 1 hastada ikinci primer melanom izlenmiş olması melanom hastalarında yeni melanom gelişimi konusunda farkındalığımızın yüksek olması gerektiğini düşündürmüştür.

Artifisyel ultraviyole kaynağı olan solaryumun melanom gelişiminde rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Colantonio ve arkadaşlarının (39) 2014 yılında yaptıkları melanom gelişimi ile solaryum ilişkisinin değerlendirildiği 31 çalışmayı dahil ettikleri meta-analizlerinde solaryumun melanom gelişme riskinin 1.16 kat artırdığı bildirilmiştir. Aynı meta-analizde 10 seanstan fazla solaryum maruziyetinin melanom gelişimiyle ilişkili olduğu ve 25 yaşından önce solaryum maruziyeti ise melanom gelişme riskini 1.35 kat artırdığı bildirilmiştir. Çalışmamızda melanom tanısı öncesinde solaryuma girme hikayesi bulunan sadece 1 hasta mevcuttu. Bu veri, toplumumuzda solaryum kullanımının Avrupa ve ABD kadar yaygın olmadığını desteklemektedir.

Obezite ve melanom gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Adipoz dokunun çözünabilir faktörler aracılığı ile tümör mikro çevresinde *remodelling* yaratarak melanom hücrelerinin proliferasyonunu ve tümörün agresif özelliğini artırdığı bilinmektedir (151). Bir meta-analizde obez erkeklerde normal kiloya sahip erkeklere göre 1.33 kat artmış melanom riski bildirilirken, kadınlarda obezite ile melanom gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır (152). Bu ilişkiyi araştıran ancak ilişki bulunmadığı bildirilen çalışmalar da mevcuttur (151). Çalışmamızda hastaların vücut kitle indeksi ortanca değeri 26.95 kg/m<sup>2</sup> idi. Vücut kitle indeksinin normalinin 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> olduğu göz önüne alındığında çalışmamıza katılan bireylerin kilolu hastalardan oluştuğu söylenebilir. Obezite ve melanom gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırarak çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

#### *Melanoma İlişkin Özellikler*

Yüzeyel yayılan melanom en sık görülen melanom alt tipidir ve tüm primer kutanöz melanomların % 60-70'ini oluşturur, bunu sırasıyla tüm melanomların %15-20'sini oluşturan nodüler melanom, %15'ini oluşturan lentigo malign melanom ve %5-10'unu oluşturan akrall lentiginöz melanom takip etmektedir. Ancak akrall lentiginöz melanomun sıklığı ırklara göre farklılık göstermektedir, Asya'lılardaki oranı %45'i, siyahlardaki oranı ise %70'i bulabilmektedir (59,60). Ülkemizde melanomun histopatolojik özelliklerini araştıran biri tek merkezli, diğeri çok merkezli olmak üzere 2 çalışma mevcuttur (140,141). Taş ve arkadaşları (140)

çalışmalarında melanom histopatolojik alt tiplerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada en sık görülen histolojik alt tip yüzeysel yayılan melanom (%52.2) olup, bunu sırasıyla nodüler melanom (%27.5), akrallentijinöz melanom (%12.4), lentigo malign melanom (%6) alt tipleri izlemiştir (140). Abalı ve arkadaşlarının (141) çalışmalarında da en sık görülen histopatolojik alt tip yüzeysel yayılan melanom (%30.9) olup, bunu sırasıyla Taş ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde nodüler melanom (%28.6), akrallentijinöz melanom (%8.9), lentigo malign melanom (%4.1) alt tipi izlemekteydi. Çalışmamızda da en sık görülen histopatolojik alt tip yüzeysel yayılan melanom (%55.8) olup, bunu sırasıyla akrallentijinöz melanom (%14), nodüler melanom (%7), lentigo malign melanom (%2.3) izlemekteydi. Çalışmamızda hem ülkemizde yapılan çalışmalardan farklı olarak akrallentijinöz melanom nodüler melanomdan daha sık olarak gözlemekle birlikte diğer histopatolojik alt tiplerin sıklığı literatürle uyumlu olarak saptanmıştır. Çalışmamızda akrallentijinöz melanom alt tipinin literatüre göre daha sık görülmesinin nedeni bu alt tipin sıklığının ırklara göre değişen oranlarda görülmesi olabilir. Akrallentijinöz melanom Afrikalı ve Asyalılar gibi koyu deri rengine sahip bireylerde el ayası, ayak tabanı ve subungual bölge gibi daha az güneş maruziyeti olan bölgelerde ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda akrallentijinöz melanom tanılı 6 hastamızın 4'ünün deri fototipi III ve üzerinde idi.

Melanomun erkeklerde en sık gövdede, kadınlarda ise alt ekstremitelerde yerleşim gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (153–155). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak melanomun en sık yerleşim yeri erkeklerde gövde (%31.3), kadınlarda ise alt ekstremitede (%33.3) olarak tespit edilmiştir. Geller ve arkadaşlarının (156) 2013 yılında *Connecticut* Tümör Kayıtları'nı baz alarak yaptıkları çalışmalarında 1973-2007 yılları arasında tanı alan melanom tanılı bireylerde melanom yerleşim yerlerini değerlendirmişler ve en sık yerleşim yerinin gövde olduğunu belirlemişlerdir. Cho ve arkadaşlarının (153) 2005 yılında yaptıkları çalışmalarında melanomun en sık gövdede (%37) yerleşim gösterdiğini ve bunu alt ekstremitenin (%34) takip ettiğini bildirmişlerdir. Taş ve arkadaşları (140) çalışmalarında melanom yerleşim yerlerini değerlendirmişler ve en sık yerleşim yerinin ekstremitede (%43.4) olduğunu belirlemişlerdir. Abalı ve arkadaşlarının (141) çalışmasında da en sık yerleşim yeri alt ekstremitede (%30.5) olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda da ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzer olarak en sık yerleşim yeri alt ekstremitelere (%30.2) olarak belirlenmiştir.

Literatür verilerine göre hastaların %84'ü lokal evrede teşhis edilirken, %9'u lenf nodlarına metastaz yaptığı evrede, %4'ü ise uzak metastaz yaptığı evrede tanı almaktadır (157). Taş ve arkadaşları (140) çalışmalarında, hastaların tanı anındaki melanom evrelerini değerlendirerek, hastaların %63.4'ünün Evre I-II, %24.6'sının Evre III ve %12'sinin Evre IV olarak başvurduğunu bildirmişlerdir. Abalı ve arkadaşları (141) ise çalışmalarında, hastaların %9.2'sinin Evre I, %14.6'sının Evre II, %56.6'sının Evre III ve %19.6'sının Evre IV olarak başvurduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda literatür verilerine ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzer olarak hastaların %76.7'si Evre I-II tanılı hastalardan oluşmakta iken, %23.3'ü Evre III-IV tanılı hastalardan oluşmakta idi.

Breslow kalınlığının melanomun prognozunda önemli bir yeri bulunmaktadır. Geller ve arkadaşları (156) çalışmalarında 1993-1997 tarihleri arasında melanom tanısı alan hastaların %60.6'sının, 2003-2007 tarihleri arasında tanı alanların ise %66.8'inin Breslow kalınlığının 1 mm ve daha az olduğunu bildirmişlerdir. Whiteman ve arkadaşlarının (158) 2015 yılında yaptıkları çalışmalarında hastaların %89.9'inin Breslow kalınlığını 1 mm'nin altında, %10.1'inin 1 mm ve üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Taş ve arkadaşları (140) çalışmalarında hastaların %20.7'sinin Breslow kalınlığının 1 mm ve daha az, %27.4'ünün 1-2 mm arasında, %28.3'ünün 2-4 mm arasında ve %23.6'sının 4 mm'den daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Abalı ve arkadaşları (141) ise çalışmalarında hastaların %12.5'inin Breslow kalınlığının 1 mm ve daha az, %43.5'inin 1-2 mm arasında, %17.3'ünün 2-4 mm arasında ve %26.6'sının 4 mm'den daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda hastaların %41'inin Breslow kalınlığı 1 mm'nin altında saptanır iken, %59'unun Breslow kalınlığı 1 mm ve üzerinde saptandı. Literatürdeki çalışmalarda Breslow kalınlığına ait verilerdeki farklılık dikkat çekmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalar onkoloji bölümlerince yürütülen çalışmalardır ve onkologlar geç evre melanom hastalarını izlemekte iken, dermatologlar ise erken evre melanom hastalarını yakalamaktadır. Çalışmamıza katılan hastaların çoğunlukla daha erken dönemde melanom tanısı alan hastalar olması nedeniyle, ülkemizde yapılan diğer

çalışmalara göre çalışmamızda Breslow kalınlığı ince olan hastaların oranı daha yüksek olarak saptanmış olabilir.

#### *CDKN2A Germline Gen Mutasyonları*

*CDKN2A*, ailesel melanom tanılı bireylerde ilk ve en sık tanımlanan tümör süpresör gen olup ve yüksek derecede penetrasyon gösterdiği bilinmektedir. Melanom, yaklaşık %5-10 oranında ailesel geçiş göstermektedir (3). Dünya genelinde yapılan geniş çaplı bir çalışmada herediter melanom tanılı hastaların %40'ında *CDKN2A* geninde melanomdan sorumlu gen olarak saptanmıştır (6). Ancak bu yüzde coğrafik olarak değişmektedir. Örneğin melanomun epidemik olduğu Avusturalya'da hastaların %20'sinde, Kuzey Amerika'da ise hastaların %45'inde *CDKN2A* geninde germline mutasyon saptanmıştır (159).

Avrupa'nın özellikle Akdeniz Havzası'ndan bildirilen değerlere gelince, kuzeydoğu İtalya'da herediter melanomdan sorumlu geni bulmaya yönelik yapılan bir çalışmada 55 melanom ailesinin 4'ünde (%7.2) *CDKN2A* mutasyonu saptanmıştır (121). Yine İtalya'da yapılan bir başka çalışmada ailesel melanom tanılı bireylerin %8.3'ünde germline gen mutasyonu saptandığı bildirilmişlerdir (118). İspanya'da yapılan bir çalışmada melanom ailelerinin %30'unda *CDKN2A* varyant taşıyıcılığı saptanmıştır (117). Yine İspanya'da yapılan bir başka çalışmada 87 melanom ailesinin 15'inde (%17.2) *CDKN2A* germline gen mutasyonu saptanmıştır (160). Genel olarak Avrupa verilerine bakıldığında ise melanom ailelerinin %57'sinde *CDKN2A* geninde germline mutasyon saptanmıştır (159). Avrupa'dan *CDKN2A* germline mutasyonları bildirilen oranlar içerisinde ülkemize ait veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda herediter melanom grubuna atanan hastalardan sadece 1 hastada (%3.2) *CDKN2A* mutasyonu saptanmıştır. Bu değer hem Akdeniz Havzası, hem Avrupa, hem ABD hem de Avusturalya'dan bildirilen değerlerden düşüktür (117,118,121,159,160). Bunun birden fazla nedeni olabilir. Bu nedenlerden biri çalışma grubumuzun küçük olması olabilir. Bir diğer neden herediter melanom tanı kriterlerinin çalışmadan çalışmaya farklılık göstermesi olabilir. Bizim çalışmamızda herediter gruba atanmak için gerekli kriterler oldukça geniş tutulmuştur. Kriterlerin



geniş tutulmasının amacı herediter melanomun tüm olası risk faktörlerini içeren hastaların çalışmaya dahil olmasını sağlamaktır. Çünkü dünyada melanomun sık görüldüğü ülkelerin verileri ile, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Birleşik Veri Tabanı'nın en son yayınladığı 2014 verileri karşılaştırıldığında ülkemizde melanom insidansının oldukça düşük olduğu aşikardır. Eğer ülkemiz Avustralya'daki kadar sık melanom izlenen bir ülke olsaydı ve eğer çalışmamızda Avustralya'da kullanılan herediter melanom atama kriterleri kullanılmış olsaydı, herediter melanom grubuna atanacak hasta sayısı belirgin olarak azalacaktı.

Çalışmamızda *CDKN2A* mutasyonlarını dünya ortalamasının altında bulmasının bir diğer sebebi ise ülkemizde herediter melanomdan sorumlu ana genin *CDKN2A* olmaması olabilir. Bilindiği gibi bu tez çalışması bir ön çalışma olarak planlanmıştır. Bu çalışmadan sonra yapılacak olan ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından kapsamlı proje olarak desteklenen ikinci bir çalışmada, *CDK4*, *POT1*, *ACD*, *TYR*, *BAP1*, *MTIF*, *TERT*, *TERF2*, *TINF2i*, *TERF2IP* genleri araştırılacaktır. Çünkü herediter melanom ailelerinin %10'unda da yukarıda adı geçen bu genlerin sorumlu olduğu bilinmektedir. Planlanan bu ikinci çalışmada, bu genlerin de saptanmadığı hastalar olursa gen saptanmayan hastaların ve onların birinci derece akrabalarının örneklerinde daha önce tanımlanmamış bir genin saptanması mümkün olabilecektir.

#### *MC1R Germline Gen Mutasyonları*

*MC1R*, saç ve deri rengini belirleyen ana genidir. *MC1R*, melanom gelişiminde rol oynayan genler arasında orta derece penetrans gösteren bir genidir. Hem pigment ilişkili hem de pigment ilişkili olmayan yolaklar üzerinden melanom gelişimine yol açtığı bilinmektedir (7,14,111,112). *MC1R* mutasyonlarının kızıl saç neden olmadan da güneşe duyarlılık yarattığı bildirilmiştir (161). Yapılan çalışmalarda *MC1R* mutasyonlarının hem ailesel hem de sporadik melanom tanılı bireylerde melanom gelişme riskini 2-4 kat artırdığı bildirilmiştir (119,121). Bu riskin özellikle, daha koyu deri rengi ve/veya daha az nevüs sayısına sahip bireylerde daha yüksek olduğu bilinmektedir (121).

Bir kişide 1'den fazla *MC1R* varyantı bulunabilir. Bugüne kadar beyaz ırkta 80'den fazla *MC1R* varyantı tanımlanmıştır (7). Coğrafik bölgelere göre ve melanom sıklığına göre izlenen varyantlar ve varyantların sıklıkları değişiklik göstermektedir. Varyant sayısı arttıkça melanom riski artmaktadır (121). Beyaz ırkta *MC1R* varyantları içerisinde en sık saptanan varyantın V60L olduğunu bildirilmiştir (113,118,119,121–124). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak herediter ve sporadik melanom grubunda en sık rastlanan varyant V60L olarak tespit edildi. Bu veri, beyaz ırkta en sık görülen *MC1R* varyantının V60L varyantı olduğu bilgisiyle uyumludur.

*MC1R* varyantlarının çil ve solar lentigo gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir (116,120). *MC1R* varyantları ile saç rengi, deri rengi, deri fototipi, solar lentigo ve göz rengi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda birbiriyle uyumlu olmayan farklı sonuçlar elde edilmiştir (118-121). Çalışmamızda *MC1R* varyantlarının varlığı ile saç rengi, göz rengi, deri fototipi, solar lentigo ve çil varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu veri çalışma grubumuzdaki hastalarının çoğunun koyu saç rengine sahip (%85.7) ve yaklaşık yarısının deri fototipi III ve üzerinde hastalardan oluşması ile uyum içindedir ve ülkemizde melanom risk faktörü olarak fenotipik özellikler ve çevresel faktörlerden daha önde gelen bir neden olarak genlerin sorumlu olabileceği hipotezimizi kuvvetlendirmektedir.

Dünya genelinde yapılan çalışmalarda melanom grubundaki hastalarda *MC1R* varyantlarının saptanma oranı %59.3 ile %82.1 arasında değişmekte iken, herediter melanom grubunda ise bu oran %65.3 ile %81.3 arasında değişmektedir (117,118,120,122–126). Çalışmamızda tüm hastaların %69.4'ünde, herediter melanom grubundaki hastaları ise %80.6'sında *MC1R* varyantı saptanmıştır ve saptanan bu değerler literatürdeki verilerle uyum içindedir.

Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere bugüne kadar Akdeniz havzasında yerleşim gösteren ülkelerden yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, Akdenizlilerde melanom gelişiminde yüksek penetrans gösteren *CDKN2A* geninden daha çok, orta derece penetrans gösteren *MC1R* geninin daha önemli rol oynadığı düşünülebilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- ❖ Ülkemizde ne herediter ne de sporadik melanom tanılı bireylerde *CDKN2A* ve *MC1R* germline gen mutasyonlarına ait veri bulunmaktadır. Bu çalışmada *CDKN2A* ve *MC1R* germline gen mutasyonlarına ait veri elde edildiği için çalışmamız değerlidir. Türkiye genelinden hasta profili olması elde edilen verileri güçlendirmektedir.
- ❖ Herediter melanomun insidansı ve herediter melanomdan sorumlu gen profili coğrafik bölgelere göre değişiklik gösterdiği için herediter melanom atama kriterleri çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. Bu çalışmada tarafımızca Türkiye için oluşturulan modifiye atama kriterleri ilk kez kullanılmıştır. Hazırladığımız bu modifiye kriterler bundan sonraki çalışmalarda da kullanılabilir. İki grup *MC1R* geni açısından arasında fark izlenmesi herediter melanom grubuna atama kriterlerinin Türkiye için uygun olabileceğini düşündürmüştür.
- ❖ Herediter melanom grubunda yer alan bireylerden sadece 1 bireyde *CDKN2A* germline mutasyonu saptanırken, grubun geri kalanında bu mutasyon izlenmemiştir. Bu nedenle Türkiye'deki herediter melanomdan sorumlu ana genin *CDKN2A* olmayabileceği düşünülmüştür.
- ❖ Dünyada melanom genetik tarama testi olarak *CDKN2A* kullanılması yaygınlaşmaktadır ancak çalışmamızda sadece 1 hastada *CDKN2A* germline mutasyonu saptanması, ülkemizde *CDKN2A*'nın genetik test olarak kullanılamayacağını düşündürmüştür.
- ❖ Bu durumda ülkemizde herediter melanomdan sorumlu yüksek penetrasyon gösteren ana genin tanımlanması için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Nitekim bu çalışmada herediter melanom grubuna atanan 31 hastadan *CDKN2A* negatif olan 30'u bundan sonra yapılması planlanan ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alan bir başka çalışmada *CDK4*, *POT1*, *ACD*, *TYR*, *BAP1*, *MTIF*, *TERT*, *TERF2*, *TINF2i*, *TERF2IP* genleri açısından Sanger dizileme yöntemi ile taranacaktır. Taranan testler açısından da negatif olan bireyler ve onların birinci derece akrabalarında yeni jenerasyon sekans analizi

yöntemiyle ülkemize spesifik olan yüksek penetrans gösteren melanom geni tespit edilmesi mümkün olabilir. Bahsedilen çalışmaya veri aktardığı için çalışmamız değerlidir.

- ❖ Bu çalışmanın temel amaçlardan biri herediter melanomu sporadik melanom grubundan ayıran özelliklerin belirlenmesiydi. Çalışma sonucunda açık göz renginin ülkemiz için sporadik melanomda önemli bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle dermatoloji polikliniğinde değerlendirilen hastalarda saç rengi, deri fototipi, çil ve solar lentigo varlığı gibi özelliklerden daha çok, açık göz renginin melanom gelişiminde daha önemli rolü olabileceği bilinmeli ve açık göz rengine sahip hastalara güneşten korunma daha ayrıntılı şekilde anlatılmalı ve özellikle açık göz renkli hastalar bu konuda detaylı eğitilmelidir.
- ❖ Herediter melanom grubunda *MC1R* germline mutasyonunun sporadik melanom grubundan daha yüksek bulunması Türkiye’de *CDKN2A* yerine *MC1R*’nin genetik test olarak kullanılabilceğini düşündürmüştür. Böyle bir testin kullanımı durumunda herediter melanomda en sık saptanan V60L, R163Q ve R160W varyantlarının taranması akılcı bir yaklaşım olacaktır.

**KAYNAKLAR**

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, vd. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(2):71–96.
2. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: Effects of proband and age. *J Invest Dermatol.* 2003;120(2):217–23.
3. Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W, Banks KC, Asgari MM, Bergman W, vd. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(4):677.e1-14.
4. Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management Emerging melanoma cancer complexes and genetic counseling. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(3):395–407.
5. Meyle KD, Guldberg P. Genetic risk factors for melanoma. *Hum Genet.* 2009;126(4):499–510.
6. Goldstein AM, Chan M, Harland M, Gillanders EM, Hayward NK, Avril MF, vd. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res.* 2006;66(20):9818–28.
7. Raimondi S, Sera F, Gandini S, Iodice S, Caini S, Maisonneuve P, vd. MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 2008;122(12):2753–60.
8. Ward KA, Lazovich D, Hordinsky MK. Germline melanoma susceptibility and prognostic genes: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:1055–67.
9. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A brief history of melanoma: From mummies to mutations. *Melanoma Research.* 2012;22:114–22.
10. Urteaga B. O, Pack GT. On the antiquity of melanoma. *Cancer.* 1966;19(5):607–10.
11. Hecht F. The annals of cancer genetics. The description by norris of hereditary malignant melanoma of the skin in 1820. *Cancer Genet Cytogenet.* 1989;42(1):153–6.
12. Lin J, Hocker TL, Singh M, Tsao H. Genetics of melanoma predisposition. *Br J Dermatol.* 2008;159:286–91.
13. Eliason MJ, Larson AA, Florell SR, Zone JJ, Cannon-Albright LA, Samlowski WE, vd. Population-based prevalence of CDKN2A mutations in Utah melanoma families. *J Invest Dermatol.* 2006;126(3):660–6.
14. Valverde P, Healy E, Sikkink S, Haldane F, Thody a J, Carothers a, vd. The Asp84Glu variant of the melanocortin 1 receptor (MC1R) is associated with melanoma. *Hum Mol Genet.* 1996;5(10):1663–6.

15. Hayward NK. Genetics of melanoma predisposition. *Oncogene*. 2018;22(20):3053–62.
16. Yang AS, Chapman PB. The History and Future of Chemotherapy for Melanoma. *Hematol/Oncol Clin North Am*. 2009;23:583–97.
17. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, vd. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507–16.
18. Bosserhoff A. *Melanoma Development*. 2nd ed. Cham: Springer; 2017:39-61.
19. Tas F. Age-specific incidence ratios in malignant melanoma in turkey: Melanoma in older people is increasing. *Acta Dermato-Venereologica*. 2011;91:353–4.
20. Berwick M. Melanoma epidemiology. *Melanoma Dev Mol Biol Genet Clin Appl*. 2017;23(3):39–61.
21. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. Estimates of worldwide burden of cancer in 2012. *Int J cancer*. 2012;127:2893–917.
22. Guy GP, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC, vd. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(21):591–6.
23. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2017*. Atlanta: American Cancer Society; 2017.
24. Forsea AM, Del Marmol V, De Vries E, Bailey EE, Geller AC. Melanoma incidence and mortality in Europe: New estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol*. 2012;167(5):1124–30.
25. Turkish Ministry of Health-public health institution. *Cancer Statistics of Turkey (Türkiye kanser istatistikleri)*. 2017;1–48.
26. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol*. 2010;49:362–76.
27. 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 Epidemiol*. 2017;48:147–56.
28. Garibyan L, Fisher DE. How sunlight causes melanoma. *Curr Oncol Rep*. 2010;12:319–26.
29. Epstein FH, Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The Pathogenesis of Melanoma Induced by Ultraviolet Radiation. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1341–8.
30. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, vd. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: Epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:364–80.

31. Kuphal S, Bosserhoff A. Recent progress in understanding the pathology of malignant melanoma. *J Pathol.* 2009;219(4):400–9.
32. Williams M, Ouhtit A. Towards a better understanding of the molecular mechanisms involved in sunlight-induced melanoma. *J Biomed Biotechnol.* 2005;2005:57–61.
33. Atilasoy ES, Seykora JT, Soballe PW, Elenitsas R, Nesbit M, Elder DE, vd. UVB induces atypical melanocytic lesions and melanoma in human skin. *Am J Pathol.* 1998;152(5):1179–86.
34. Kusewitt DF, Applegate LA, Ley RD. Ultraviolet Radiation-induced Skin Tumors in a South American Opossum (*Monodelphis domestica*). *Vet Pathol.* 1991;28(1):55–65.
35. Setlow RB, Woodhead a D, Grist E. Animal model for ultraviolet radiation-induced melanoma: platyfish-swordtail hybrid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86:8922–6.
36. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(11):806–12.
37. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, vd. Carcinogenic risks of Psoralen UV-A therapy and Narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: A systematic literature review. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2012;26:22–31.
38. Nilsen LTN, Aalerud TN, Hannevik M, Veierød MB. UVB and UVA irradiances from indoor tanning devices. *Photochem Photobiol Sci.* 2011;10(7):1129-36.
39. Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):847-57.
40. Tripp MK, Peterson SK, Prokhorov A V., Shete SS, Lee JE, Gershenwald JE, vd. Correlates of Sun Protection and Sunburn in Children of Melanoma Survivors. *Am J Prev Med.* 2016;51(3):77–85.
41. Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson D V., Coughlin JA. Sunburns and Risk of Cutaneous Melanoma: Does Age Matter? A Comprehensive Meta-Analysis. *Ann Epidemiol.* 2008;18(8):614–27.
42. Damsky WE, Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: Unraveling a complex relationship. *Oncogene.* 2017;36:5771–92.
43. Ribero S, Davies JR, Requena C, Carrera C, Glass D, Rull R, vd. High nevus counts confer a favorable prognosis in melanoma patients. *Int J Cancer.* 2015;137(7):1691–8.
44. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, vd. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *European Journal of Cancer.* 2005;41:28–44

45. Argenziano G, Giacomel J, Zalaudek I, Apalla Z, Blum A, De Simone P, vd. Twenty nevi on the arms: A simple rule to identify patients younger than 50 years of age at higher risk for melanoma. *Eur J Cancer Prev.* 2014; 23(5):458–63.
46. Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: A population-based estimate. *Arch Dermatol.* 2003;139(3):282–8.
47. Shitara D, Nascimento MM, Puig S, Yamada S, Enokihara MMSS, Michalany N, vd. Nevus-associated melanomas: Clinicopathologic features. *Am J Clin Pathol.* 2014;142(4):485–91.
48. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nature Reviews Cancer.* 2016;16:345–58.
49. Goldstein AM, Tucker MA. Dysplastic nevi and melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(4):528–32.
50. Choi JN, Hanlon A, Leffell D. Melanoma and Nevi: Detection and Diagnosis. *Curr Probl Cancer.* 2011;35(4):138–61.
51. Espinosa Arranz J, Sanchez Hernandez JJ, Bravo Fernandez P, Gonzalez-Baron M, Zamora Auñon P, Espinosa Arranz E, vd. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure in Spain. *Melanoma Res.* 1999;9(2):199–205.
52. Yew YW, Lai YC, Schwartz RA. Coffee Consumption and Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. C. 17, *Am J Clin Dermatol.* 2016;17:113–23.
53. Wang J, Li X, Zhang D. Coffee consumption and the risk of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2016;55:1317–29.
54. Malagoli C, Malavolti M, Agnoli C, Crespi CM, Fiorentini C, Farnetani F, vd. Diet Quality and Risk of Melanoma in an Italian Population. *J Nutr.* 2015;145(8):1800–7.
55. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, vd. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2015;112(3):580–93.
56. Roh MR, Eliades P, Gupta S, Grant-Kels JM, Tsao H. Cutaneous melanoma in women. *Int J Women’s Dermatol* 2017;3(1):11–5.
57. Byrom L, Olsen CM, Knight L, Khosrotehrani K, Green AC. Does Pregnancy after a Diagnosis of Melanoma Affect Prognosis? Systematic Review and Meta-analysis. *Dermatologic Surgery.* 2015;41:875–82.
58. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:991–1003.
59. DePry JL, Reed KB, Cook-Norris RH, Brewer JD. Iatrogenic immunosuppression and cutaneous malignancy. *Clin Dermatol.* 2011;29:602–13.



60. Matin RN, Mesher D, Proby CM, McGregor JM, Bouwes Bavinck JN, del Marmol V, vd. Melanoma in organ transplant recipients: clinicopathological features and outcome in 100 cases. *Am J Transplant*. 2008;8(9):1891–900.
61. Braam KI, Overbeek A, Kaspers GJL, Ronckers CM, Schouten-van Meeteren AYN, Van Dulmen-Den Broeder E, vd. Malignant melanoma as second malignant neoplasm in long-term childhood cancer survivors: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(5):665–74.
62. Mayer JE, Swetter SM, Fu T, Geller AC. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: Current status (2007-2013) and future directions Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:599.e1-599.e12.
63. Liu R, Gao X, Lu Y, Chen H. Meta-analysis of the relationship between {Parkinson} disease and melanoma. *Neurology*. 2011;76(23):2002–9.
64. Dalvin LA, Damento GM, Yawn BP, Abbott BA, Hodge DO, Pulido JS. Parkinson Disease and Melanoma: Confirming and Reexamining an Association. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(7): 1070–9.
65. Kaufman HL, Mehnert JM. Melanoma. Switzerland: Springer International Publishing; 2016:108-116.
66. Wolff K, Johnson RA, Fitzpatrick TB, Thomas B. Fitzpatrick'in renkli klinik dermatoloji atlası ve özeti. Altıncı baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009:308-332.
67. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatoloji. İkinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012:1745-1766.
68. Kalkhoran S, Milne O, Zalaudek I, Puig S, Malvehy J, Kelly JW, vd. Historical, clinical, and dermoscopic characteristics of thin nodular melanoma. *Arch Dermatol*. 2010;146(3):311–8.
69. Baykal C, Ekin AP. Malign Melanom: Risk Faktörleri ve Temel Klinik Özellikler. *Türk Dermatoloji Derg*. 2015;9(1):1–7.
70. Pralong P, Bathelier E, Dalle S, Poulalhon N, Debarbieux S, Thomas L. Dermoscopy of lentigo maligna melanoma: Report of 125 cases. *Br J Dermatol*. 2012;167(2):280–7.
71. Goydos JS, Shoen SL. Acral lentiginous melanoma. *Cancer Treat Res*. 2016;167:321–9.
72. Steglich RB, Meotti CD, Ferreira MS, Lovatto L, de Carvalho AVE, de Castro CGC. Dermoscopic clues in the diagnosis of amelanotic and hypomelanotic malignant melanoma. *An Bras Dermatol*. 2012;87(6):920–3.
73. Menzies SW, Kreusch J, Byth K, Pizzichetta MA, Marghoob A, Braun R, vd. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol*. 2008;144(9):1120–7.
74. Barnhill RL, Gupta K. Unusual variants of malignant melanoma. *Clin Dermatol*. 2009;27(6):564–87.

75. Longo C, Piana S, Marghoob A, Cavicchini S, Rubegni P, Cota C, vd. Morphological features of naevoid melanoma: Results of a multicentre study of the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):961–7.
76. Kamino H. Spitzoid melanoma. *Clin Dermatol*. 2009;27(6):545–55.
77. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Oxford: 2010:54.48.
78. Requena C, Botella R, Nagore E, Sanmartín O, Llombart B, Serra-Guillén C, vd. Characteristics of spitzoid melanoma and clues for differential diagnosis with spitz nevus. *Am J Dermatopathol*. 2012;34(5):478–86.
79. Sugianto JZ, Ralston JS, Metcalf JS, McFaddin CL, Smith MT. Blue nevus and “malignant blue nevus:” A concise review. *Semin Diagn Pathol*. 2016;33(4):219–24.
80. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic melanoma: A review. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:825–33.
81. Hocar O, Le Cesne A, Berissi S, Terrier P, Bonvalot S, Vanel D, vd. Clear cell sarcoma (malignant melanoma) of soft parts: A clinicopathologic study of 52 cases. *Dermatol Res Pract*. 2012;2012:984096.
82. Vyas R, Keller JJ, Honda K, Cooper KD, Gerstenblith MR. A systematic review and meta-analysis of animal-type melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73: 1031–9.
83. Antony FC, Sanclemente G, Shaikh H, Trelles AS, Calonje E. Pigment synthesizing melanoma (so-called animal type melanoma): A clinicopathological study of 14 cases of a poorly known distinctive variant of melanoma. *Histopathology*. 2006;48(6):754–62.
84. Mandal R V, Murali R, Lundquist KF, Ragsdale BD, Heenan P, McCarthy SW, vd. Pigmented epithelioid melanocytoma: Favorable outcome after 5-year follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(12):1778–82.
85. Shields CL, Shields JA. Ocular melanoma: relatively rare but requiring respect. *Clin Dermatol*. 2009;27(1):122–33.
86. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: Revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol*. 2015;33(2):183–96.
87. Tacastacas JD, Bray J, Cohen YK, Arbesman J, Kim J, Koon HB, vd. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):366–75
88. Brandwein-Gensler M, Smith R V. Prognostic indicators in head and neck oncology including the New 7th edition of the AJCC staging system. *Head Neck Pathol*. 2010;4(1):53–61.
89. Saiyed FK, Hamilton EC, Austin MT. Pediatric melanoma: incidence, treatment, and prognosis. *Pediatric Health Med Ther*. 2017;8:39–45.
90. Özdemir F. Melanom Tanısı. *Diagnosis of Melanoma*. *Türkderm* 2007; 41: 6–14.

91. Kittler H, Rosendahl C, Cameron A, Tschandl P. Dermatoskopi, Patern Analizini Temel Alan Algoritmik Bir Yöntem. Gdańsk: Via Medica; 2015:3.
92. Kittler H, Rosendahl C, Cameron A, Tschandl P. Dermatoskopi, Patern Analizini Temel Alan Algoritmik Bir Yöntem. Gdańsk: Via Medica; 2015:7.
93. Kittler H, Rosendahl C, Cameron A, Tschandl P. Dermatoskopi, Patern Analizini Temel Alan Algoritmik Bir Yöntem. Gdańsk: Via Medica; 2015:93-102.
94. Özdemir F. Malign Melanom. Türkiye Klin Dermatoloji Özel Derg. 2013;6(3):24-43.
95. Lin SW, Kaye V, Goldfarb N, Rawal A, Warshaw E. Melanoma tumor seeding after punch biopsy. *Dermatologic Surg.* 2012;38:1083-5.
96. Bologna JL, Schaffer J V, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. China: Elsevier Ltd; 2018:1989-2019.
97. Tüzün Y, Güreç MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji*. Üçüncü baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:1814-1815.
98. Tot T. Breast cancer: A lobar disease. *Breast Cancer A Lobar Dis.* 2008;1-216.
99. Fleming MD. NCCN Evidence Blocks™ [Internet]. 2017 [Erişim Tarihi 1 Şubat 2018]. Erişim adresi: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma_blocks.pdf)
100. Fioranelli M, Roccia MG, Pastore C, Aracena CJ, Lotti T. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *Dermatol Ther.* 2017;30(6):2211-22.
101. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, vd. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017:563-585.
102. Baykal C. *Dermatoloji Atlası*. Üçüncü baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012:978.
103. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, vd. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2006-17.
104. Santillan AA, Cherpelis BS, Glass LF, Sondak VK. Management of Familial Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer Syndromes. *Surg Oncol Clin N Am.* 2009;18(1):73-98.
105. Ransohoff KJ, Jaju PD, Tang JY, Carbone M. Familial skin cancer syndromes Increased melanoma risk. *J Am Dermatology.* 2016;74(3):423-34.
106. Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, Cassidy P, Bruno W, Queirolo P, vd. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(1):77-90.
107. Fargnoli MC, Argenziano G, Zalaudek I, Peris K. High- and low-penetrance cutaneous melanoma susceptibility genes. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006;6(5):657-70.

108. Begg CB, Orlow I, Hummer AJ, Armstrong BK, Kricger A, Marrett LD, vd. Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(20):1507–15.
109. Fargnoli MC, Gandini S, Peris K, Maisonneuve P, Raimondi S. MC1R variants increase melanoma risk in families with CDKN2A mutations: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010;46(8):1413–20.
110. Helgadottir H, Höiom V, Jönsson G, Tuominen R, Ingvar C, Borg Å, vd. High risk of tobacco-related cancers in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Med Genet.* 2014;51(8):545–52.
111. Palmer JS, Duffy DL, Box NF, Aitken JF, O’Gorman LE, Green a C, vd. Melanocortin-1 receptor polymorphisms and risk of melanoma: is the association explained solely by pigmentation phenotype? *Am J Hum Genet.* 2000;66(1):176–86.
112. Kennedy C, Ter Huurne J, Berkhout M, Gruis N, Bastiaens M, Bergman W, vd. Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants are associated with an increased risk for cutaneous melanoma which is largely independent of skin type and hair color. *J Invest Dermatol.* 2001;117(2):294–300.
113. Gerstenblith MR, Goldstein AM, Fargnoli MC, Peris K, Landi MT. Comprehensive evaluation of allele frequency differences of MC1R variants across populations. *Hum Mutat.* 2007;28(5):495–505.
114. Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet.* 1995;11(3):328–30.
115. Smith R, Healy E, Siddiqui S, Flanagan N, Steijlen PM, Rosdahl I, vd. Melanocortin 1 receptor variants in an Irish population. *J Invest Dermatol.* 1998;111(1):119–22.
116. Bastiaens M, ter Huurne J, Gruis N, Bergman W, Westendorp R, Vermeer BJ, vd. The melanocortin-1-receptor gene is the major freckle gene. *Hum Mol Genet.* 2001;10(16):1701–8.
117. De Torre C, Garcia-Casado Z, Martínez-Escribano JA, Botella-Estrada R, Bañuls J, Oliver V, vd. Influence of loss of function MC1R variants in genetic susceptibility of familial melanoma in Spain. *Melanoma Res.* 2010;20(4):342–8.
118. Pellegrini C, Maturo MG, Martorelli C, Suppa M, Antonini A, Kostaki D, vd. Characterization of melanoma susceptibility genes in high-risk patients from Central Italy. *Melanoma Res.* 2017;27(3):258–67.
119. Stratigos AJ, Dimisianos G, Nikolaou V, Poulou M, Sypsa V, Stefanaki I, vd. Melanocortin receptor-1 gene polymorphisms and the risk of cutaneous melanoma in a low-risk southern european population. *J Invest Dermatol.* 2006;126(8):1842–9.
120. Matichard E. Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants may increase the risk of melanoma in France independently of clinical risk factors and UV exposure. *J Med Genet.* 2004;41(2):e13.

121. Landi MT, Kanetsky PA, Tsang S, Gold B, Munroe D, Rebbeck T, vd. MC1R, ASIP, and DNA repair in sporadic and familial melanoma in a mediterranean population. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(13):998–1007.
122. Casula M, Muggiano A, Cossu A, Budroni M, Caracò C, Ascierto PA, vd. Role of key-regulator genes in melanoma susceptibility and pathogenesis among patients from South Italy. *BMC Cancer.* 2009;9:352.
123. Koulermos G, Shammas C, Vassiliou A, Kyriakides TC, Costi C, Neocleous V, vd. CDKN2A and MC1R variants found in Cypriot patients diagnosed with cutaneous melanoma. *J Genet.* 2017;96(1):155–60.
124. Müller C, Wendt J, Rauscher S, Burgstaller-Muehlbacher S, Sunder-Plassmann R, Scheurecker C, vd. Characterization of patients at high risk of melanoma in Austria. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1308–17.
125. Galore-Haskel G, Azizi E, Mohamdi H, Scope A, Chaudru V, Laitman Y, vd. MC1R variant alleles and malignant melanoma risk in Israel. *Eur J Cancer.* 2009;45(11):2015–22.
126. Grazziotin TC, Rey MCW, Bica CG, Pinto LA, Bonamigo RR, Puig-Butille JA, vd. Genetic variations of patients with familial or multiple melanoma in Southern Brazil. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2013;27(2):179-85.
127. Ghiorzo P, Pastorino L, Queirolo P, Bruno W, Tibiletti MG, Nasti S, vd. Prevalence of the E318K MITF germline mutation in Italian melanoma patients: Associations with histological subtypes and family cancer history. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013;26(2):259–62.
128. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, Strub T, De Lichy M, Bille K, vd. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature.* 2011;480(7375):94–8.
129. Yokoyama S, Woods SL, Boyle GM, Aoude LG, MacGregor S, Zismann V, vd. A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. *Nature.* 2011;480(7375):99–103.
130. Silva JH, de Sá B, Ávila ALR de, Landman G, Duprat Neto JP. Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: identification of populations at risk for developing melanoma - review article. *Clinics.* 2011;66(3):493–9.
131. Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, Fried I, Griewank KG, Ulz P, vd. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet.* 2011;43(10):1018–22.
132. Haugh AM, Njauw C-N, Bublely JA, Verzi AE, Zhang B, Kudalkar E, vd. Genotypic and Phenotypic Features of BAP1 Cancer Syndrome. *JAMA Dermatology.* 2017;153(10):999.
133. Klebe S, Driml J, Nasu M, Pastorino S, Zangiabadi A, Henderson D, vd. BAP1 hereditary cancer predisposition syndrome: a case report and review of literature. *Biomark Res.* 2015;3(1):14.
134. Seltzer MH, Leachman SA. Breast Cancer and Melanoma in the Same Pedigree. *Dermatol Online J.* 2008;14(11):1.

135. Giavedoni P, Ririe M, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Familial melanoma associated with li-fraumeni syndrome and atypical mole syndrome: Total-body digital photography, dermoscopy and confocal microscopy. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(6):720–3.
136. Paszkowska-Szczur K, Scott RJ, Serrano-Fernandez P, Mirecka A, Gapska P, Górski B, vd. Xeroderma pigmentosum genes and melanoma risk. *Int J Cancer.* 2013;133(5):1094–100.
137. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):400–7.
138. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, vd. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet.* 2013;50(4):255–63.
139. Dummer R, Green A, Pittelkow MR, Iwatsuki K, Elwan NM, Zipser MC. Skin cancer - A world-wide perspective. *Ski Cancer - A World-Wide Perspect.* 2011;1–398.
140. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malignant melanoma in Turkey: A single institution's experience on 475 cases. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36(12):794–9.
141. Abali H, Celik I, Karaca B, Turna H, Saglam EK, Akman T, vd. Cutaneous melanoma in Turkey: Analysis of 1157 patients in the Melanoma Turkish Study. *J BUON.* 2015;20(4):1137–41.
142. Horrell EMW, Wilson K, D'Orazio JA. Melanoma — Epidemiology, Risk Factors, and the Role of Adaptive Pigmentation. *Melanoma - Curr Clin Manag Futur Ther.* 2015;3–30.
143. Statistics - Melanoma Research Alliance [Internet]. 2018 [Erişim Tarihi 28 Nisan 2018]. Erişim adresi: <https://www.curemelanoma.org/about-melanoma/melanoma-statistics-2/>
144. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for cancer: A meta-analysis of nevi and melanoma. *Cancer Prev Res.* 2010;3(2):233–45.
145. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, vd. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005;41(1):45–60.
146. Xie F, Xie T, Song Q, Xia S, Li H. Analysis of association between sunscreens use and risk of malignant melanoma. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(2):2378–84.
147. Silva E saes da, Tavares R, Paulitsch F da silva, Zhang L. Use of sunscreen and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Dermatology.* 01 Mart 2018;28(2):186–201.
148. Green C, Perry S, Baxter C, Davis MB, Kvaskoff M, Pandeya N. Solar elastosis and cutaneous melanoma : A site-specific analysis. *Int J Cancer.* 2015;136(12):2900–11.

149. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, vd. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005;41(14):2040–59.
150. van der Leest RJT, Flohil SC, Arends LR, de Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(6):1053–62.
151. Clement E, Lazar I, Muller C, Nieto L. Obesity and melanoma: could fat be fueling malignancy? *Pigment Cell Melanoma Res*. 2017;30(3):294–306.
152. Sergentanis TN, Antoniadis AG, Gogas HJ, Antonopoulos CN, Adami HO, Ekbom A, vd. Obesity and risk of malignant melanoma: A meta-analysis of cohort and case-control studies. *Eur J Cancer*. 2013;49(3):642–57.
153. Cho E, Rosner BA, Colditz GA. Risk Factors for Melanoma by Body Site for Whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1241–4.
154. Wallingford SC, Alston RD, Birch JM, Green AC. Increases in invasive melanoma in England, 1979–2006, by anatomical site. *Br J Dermatol*. 2011;165(4):859–64.
155. Bay C, Kejs AMT, Storm HH, Engholm G. Incidence and survival in patients with cutaneous melanoma by morphology, anatomical site and TNM stage: A danish population-based register study 1989–2011. *Cancer Epidemiol*. 2015;39:1–7.
156. Geller AC, Clapp RW, Sober AJ, Gonsalves L, Mueller L, Christiansen CL, vd. Melanoma epidemic: An analysis of six decades of data from the connecticut tumor registry. *J Clin Oncol*. 2013;31(33):4172–8.
157. Melanoma of the Skin - Cancer Stat Facts [Internet]. 2015 [Erişim Tarihi 10 Mayıs 2018]. Erişim adresi: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
158. Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3172–7.
159. Goldstein AM, Chan M, Harland M, Hayward NK, Demenais F, Bishop DT, vd. Features associated with germline CDKN2A mutations: A GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet*. 2007;44(2):99–106.
160. Huertas C, Garcia-Casado Z, Bañuls J, Moragon M, Oliver V, Unamuno B, vd. Characteristics of Familial Melanoma in Valencia, Spain, Based on the Presence of CDKN2A Mutations and MC1R Variants. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(5):512–6.
161. Healy E, Flannagan N, Ray A, Todd C, Jackson IJ, Matthews JNS, vd. Melanocortin-1-receptor gene and sun sensitivity in individuals without red hair. *Lancet*. 2000;355(9209):1072–3.

## EKLER

### Ek-1. Genetik Araştırmalarda Aile Bireyleri İçin Aydınlatılmış Onam

Sayın.....

Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı “**Hereditör melanomda CDKN2A ve MC1R germline gen mutasyonlarının araştırılması**” isimli bir araştırma yapmaktadır. Melanom insanlarda az rastlanan bir deri kanseridir. Türkiye’de melanom tanısı almış olan hastalarla ilgili genetik bilgiler çok sınırlıdır. Bu çalışmada melanom gelişimine neden olabilecek genetik faktörleri araştırmayı hedefledik. Amacımız melanomun erken tanısına ve ileride daha etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilmektir. Bu tip bir çalışma için az miktarda kan veya tükürük örneği yeterli olmaktadır. Etkin bir araştırma için ilerleyen dönemlerde varsa çocuklarınızdan, yanısıra anne ve babanızdan ve diğer aile üyelerinizden de örnek almak gerekli olabilir. Sizde/çocuğunuzda/ailenizde MELANOM bulunması nedeni ile eğer kabul ederseniz sizi de araştırmaya katmak istiyoruz.

Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak ve kimliğiniz her zaman gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Toplanan kanlar öncelikle yurt içi, çok gerekli olduğu zaman yurtdışında bir laboratuvar da tetkik edilecektir.

Araştırmaya katılmak isterseniz Prof. Dr. GONCA ELÇİN veya Dr. AYSEL ÇAKIR tarafından muayene edilecek, gerekli olduğunda fotoğrafınız çekilecek ve aile ağacı bilgileriniz çıkarılacaktır. Genetik analiz için kolunuzdan 1 tüp (10ml) kan alınacaktır. Bazen ikinci bir tüp kan daha almak gerekli olabilir. Ayrıca bazı durumlarda yanak içinden sürüntü ya da tükürük örneğinden de yararlanabiliriz. Toplanan kanda yeterli genetik materyal elde edilemediği durumda ya da farklı bir metodla çalışılma gerekliliğinde toplanan kandan hücre çoğaltması yoluna gidilebilir. Bu işlem “hücre kültürü” olarak adlandırılır ve bu yolla hücreleriniz laboratuvar ortamında ölümsüz olarak çoğaltılabilir.

Kan alınırken iğne batması nedeniyle hafif bir acı duyabilirsiniz. Çok düşük bir ihtimal olsa da kan alırken kanamanın uzaması ya da morarma, daha da düşük bir ihtimalle enfeksiyon gelişmesi riskleri olabilir. Yanak içinden sürüntü alınması halinde düşük bir ihtimalle de olsa sürüntü yerinde enfeksiyon görülebilir.

Kişiyeye ait genetik bilgiler maddi ve sosyal açıdan istismar edilebilecek bilgilerdir. Örneğin genetik testte biyolojik anne ve babayı belirlemek mümkündür. O nedenle, araştırma sonuçlarının yalnızca bilimsel amaçlarla ve kimliğinizi gizli tutarak kullanılacağını tekrar vurgulamak istiyoruz. Araştırma sonucunda kendinizde bu hastalık görülme bile hastalığa yol açabilecek genleri taşıdığımız ve çocuğunuza kalıtılmış olduğunuz ortaya çıkabilir. Bu bilgileri herhangi bir ücret talep etmeden size bildirebiliriz. Bilgi edinmek istemiyor iseniz lütfen yazılı formun altında belirtiniz.

Bu risklere ek olarak örneğinizde tüm genom bilgilerinizin elde edileceği geniş ölçekli bir analiz yapılması da gerekli olabilir. Bu analiz sonucunda çocuğunuz/ailenizdeki bu hastalık dışında başka hastalıklar için taşıyıcı olduğunuz ya da ileride bu tarz hastalıkları geliştirebileceğiniz bilgisi edinilebilir. Buna ek olarak bazı hastalıklara yatkınlık yaratan genom değişikliklerini de taşıdığımız saptanabilir. Bu bilgilerin büyük bir kısmı henüz klinik önemi ispatlanmamış araştırma düzeyinde olan bilgilerdir. Bu nedenle çalışmada MELANOM oluşumunda klinik önemi olduğu kesinlik kazanmış olan bilgileri herhangi bir ücret talep etmeksizin size iletebiliriz.



Diğer bilgiler kimlik bilgileriniz ile ilişkilendirilmeden veri bankalarına eklenerek araştırmacıların kullanımına açılabilir.

Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin izninize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar saklanabilir ve başka genetik araştırmalarda örneğin kontrol örneği olarak kullanılabilir. Lütfen yazılı formun altındaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyerek bu konudaki görüşünüzü belirtiniz.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler kimlik belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçlar dışında kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Araştırmaya katılmak zorunda olmadığınız gibi araştırmaya katılmayı kabul ettiğinizde, istediğiniz anda ayrılma hakkına da sahipsiniz. Ancak bu kararınızı bize önceden bildirirseniz araştırmanın bozulmasına meydan vermemiş olursunuz. Katılmak istemediğinizde şu anda sürdürülen tedavi işlemleri bundan etkilenmeyecektir.

### **Katılımcının Beyanı**

Prof. Dr. GONCA ELÇİN tarafından MELANOM'un genetik nedenlerini tanımlamaya yönelik bir araştırma yürütülmektedir. Bu genetik araştırma hakkında bana bilgi verildi. Araştırmanın amacı, uygulama biçimi ile riskleri ve tıbbi bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma ile ilgili sorularım için Prof. Dr. GONCA ELÇİN ile 0 (312) 310 4127 nolu telefondan ve Dr. AYSEL ÇAKIR ile temas edebileceğimi bana bildirildi. İstediğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılımımın tamamen gönüllü olduğu, katılmam ya da katılıp daha sonra araştırmadan çekildiğim durumda tedavi ve tetkiklerimin bundan etkilenmeyeceği belirtildi. Bu araştırmaya kendi gönüllü onayım ile kendimin /çocuğumun /ailemin katılmasına olurum vardır.

Katılımcı \_\_\_\_\_  
Adı Soyadı Doğum Tarihi Adres/Tel İmza

Veli/Vasi \_\_\_\_\_  
Adı Soyadı Doğum Tarihi Adres/Tel İmza

Tanık \_\_\_\_\_  
Adı Soyadı Doğum Tarihi Adres/Tel İmza

### **Hekim:**

Adı Soyadı:

Adres/Telefonu/

İmza

**Görüşme tarih ve saati: :**

Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri,

Öğrenmek istiyorum ( )

Öğrenmek istemiyorum ( )

Tarafımdan alınan kodlanmış\* örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum. ( )

Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum. ( )

Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin gelecekte her türlü genetik çalışmada (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum. ( )

\*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

## Ek-2. Herediter Melanom Kriterleri Skorlaması

Kanser türü	Kriter	Puan
Melanom	Melanom tanılı bireyde veya birinci veya ikinci derece akrabalarında melanom	1.5
Astrositom	Melanom tanılı bireyde veya birinci veya ikinci derece akrabalarında astrositom	1.5
Meme kanseri	Melanom tanılı bireyde veya birinci veya ikinci derece akrabaların birinde 45 yaşından daha genç yaşta meme kanseri	1
	Melanom tanılı bireyde ya da birinci derece akrabaların en az birinde triple negatif meme kanseri ya da 60 yaşından daha genç yaşta bilateral yerleşimli meme kanseri	1
	Ailede meme kanseri tanısı alan erkek birey varlığı	1
Kolon kanseri	Melanom tanılı bireyde ya da birinci derece akrabasında 50 yaşından önce kolon kanseri	1
	Melanom tanılı bireyde 50 yaşından önce >5 adenomatöz polip	1
Over kanseri	Melanom tanılı bireyde veya birinci veya ikinci derece akrabalarında	1
Pankreas kanseri	Melanom tanılı bireyde veya birinci veya ikinci derece akrabalarında	1.5
Prostat kanseri	Melanom tanılı bireyde metastatik prostat kanseri varlığı ve/veya tanı anında Gleason skorunun >7 olması	1
Yüksek sıklıkta görülen kanserler	Melanom tanılı bireyde veya yukarıdaki kriterleri taşımayan birinci veya ikinci derece akrabalarında meme, kolon, prostat kanserlerinden en az 2 tanesinin bulunması	1
<i>BAP1</i> kanser sendromu	Melanom tanılı bireyde veya birinci derece akrabalarında uveal melanom, paraganglioma, mezotelyoma, atipik Spitz tümör veya renal hücreli kanser	1.5/her kanser tipi
Yaş	Melanom tanısını 5. dekattan önce almış olmak	3

**Ek-3. Anket Formu**

Form No:

**HEREDİTER MELANOMDA**  
**CDKN2A VE MC1R GERMLİNE GEN MUTASYONLARININ**  
**ARAŞTIRILMASI ÇALIŞMASI ANKET FORMU**

Değerli hastalarımız,

Sizlerin melanom gelişimine neden oluşturabilecek risk faktörlerinizi belirlemek amacıyla hazırladığımız anket formunu doldurarak bu konudaki araştırmamıza katkı sağlamanızı umuyoruz.

Bu forma adınızı soyadınızı yazmanıza gerek yoktur. Bize verdiğiniz bilgiler gizli tutulacaktır ve sadece sizlerin melanom gelişimine neden oluşturabilecek risk faktörlerinizi değerlendirebilmek amacıyla kullanılacaktır.

Anketimize katılmayı kabul ettiğiniz için teşekkür ederiz.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Araştırma Ekibi:

Prof. Dr. Gonca Elçin

Yrd. Doç. Dr. Z. Ekim Taşkiran

Araş. Gör. Dr. Aysel Çakır

*Aşağıdaki sorular için size en uygun seçeneği yuvarlak içine alarak işaretleyiniz veya (varsa) boşluğa cevabınızı açık olarak yazınız.*

### **A. Sosyodemografik Özellikler**

1. Kaç yaşındasınız? .....

2. Cinsiyetiniz nedir?

1. Erkek      2. Kadın

3. Mesleğiniz nedir? .....

4. Doğduğunuz şehri belirtiniz: .....

5. Şu ana kadar yaşadığınız şehir ya da şehirleri belirtiniz: .....

6. Şu an yaşadığınız şehri belirtiniz: .....

### **B. Fenotipik Özellikler**

7. Saç renginizi işaretleyiniz.

1. Siyah      2. Kahverengi      3. Kızıl      4. Sarı

8. Göz renginizi işaretleyiniz.

1. Siyah      2. Kahverengi      3. Ela      4. Yeşil      5. Mavi

9. Aşağıda deri fototipinizi belirlememiz için bazı özellikler tanımlanmıştır, kendiniz için uygun olanı işaretleyiniz.

1. Güneş altında her zaman yanarım, hiçbir zaman bronzlaşmam.
2. Güneş altında genellikle yanarım, çok zor bronzlaşırım.
3. Güneş altında bazen hafifçe yanarım, genellikle bronzlaşırım.
4. Güneş altında nadiren yanarım, çok kolay bronzlaşırım.
5. Güneş altında çok çok nadiren yanarım, çok kolay bronzlaşırım.
6. Güneş altında asla yanmam, çok kolay bronzlaşırım.

10. Çilleriniz var mıdır?

1. Evet      2. Hayır

### C. Özgeçmiş – Soygeçmiş

11. Melanom tanısı öncesinde herhangi bir hastalığınız için bağışıklık sisteminizi baskılayacak ilaç tedavisi aldınız mı?

1. Evet aldım. .... ilacını ..... gün/ay kullandım

2. Hayır almadım

12. Melanom tanısı öncesinde herhangi bir hastalığınız için PUVA ( psoralen ve ultraviyole A ) ve/veya dUVB ( dar bant ultraviyole B) tedavisi aldınız mı?

1. Evet aldım ( Kaç seans aldığınızı işaretleyiniz. )

< 250 seans      250< seans

2. Hayır

13. Ailenizde sizden başka melanom tanısı alan aile bireyi var mıdır?

1. Var ( Belirtiniz ).....

2. Yok

14. Aşağıdaki tabloda melanom ile birliktelik gösterebilecek bazı kanser tipleri belirtilmiştir. Bu tablodan kendiniz ve aileniz için uygun olanı işaretleyiniz.(birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)

<b>Kişisel</b>	<b>Ailesel</b>
BCC	BCC
Meme kanseri	Meme kanseri
Over kanseri	Over kanseri
Pankreas kanseri	Pankreas kanseri
Kolon kanseri	Kolon kanseri
Mezotelyoma	Mezotelyoma
Akciğer kanseri	Akciğer kanseri
Menengioma, paraganglioma, nöroendokrin karsinom	Menengioma, paraganglioma, nöroendokrin karsinom
Renal hücreli kanser	Renal hücreli kanser
Hepatik kolanjiyokarsinoma	Hepatik kolanjiyokarsinoma
Endometrium kanseri	Endometrium kanseri
Lösemi	Lösemi
Santral sinir sistemi tümörleri	Santral sinir sistemi tümörleri
Tiroid kanseri	Tiroid kanseri
Mesane kanseri	Mesane kanseri
Prostat kanseri	Prostat kanseri
Testiküler kanser	Testiküler kanser
Lenfoma	Lenfoma
Serviks kanseri	Serviks kanseri
Rahim kanseri	Rahim kanseri
Özefagus kanseri	Özefagus kanseri
Sarkomlar	Sarkomlar
Adrenokortikal kanserler	Adrenokortikal kanserler

#### D. Güneş Maruziyeti

*Aşağıdaki sorularda melanom tanısı almadan önce güneş maruziyetinizi değerlendiren sorular mevcuttur. Lütfen kendinize uygun olanı işaretleyiniz.*

15. Açık havada çalıştınız mı?

1. Evet çalıştım <1 yıl 1-5 yıl arası 5-10 yıl arası 10< yıl

2. Hayır çalışmadım.

16. Açık havada yapılan spor ve benzeri diğer faaliyetlere katılır mısınız?

1. Evet

2. Hayır

17. Yaz tatillerinizi güneşe maruz kalınan tatil beldelerinde mi geçirir misiniz?

1. Evet: <1 hafta 1-4 hafta arası 1-3 ay arası 3< ay

2. Hayır

18. Yaz tatillerinizde güneşlenir misiniz?

1. Evet: <1 saat 1-3 saat arası 3-6 saat arası 6< saat

2. Hayır

19. Hayatınızın bir döneminde güneş maruziyeti sonrası su dolu kabarcıkların eşlik ettiği güneş yanığınız oldu mu?

1. Evet: < 2 yaş 2 –18 yaş arası 18< yaş

2. Hayır:

20. Bronzlaşmak için solaryum cihazına girdiniz mi?

1. Evet: < 35 yaş 35< yaş

2. Hayır:



**E. Güneşten korunma alışkanlıkları**

*Aşağıdaki sorularda melanom tanısı almadan önce güneşten korunma alışkanlıklarınızı değerlendiren sorular mevcuttur. Lütfen kendinize uygun olanı işaretleyiniz.*

21. Aşağıda dışarı çıkarken güneşten korunmak için kullanılan geniş başlıklı şapka takılması, koyu renkli uzun kollu ve bacaklı kıyafetler kullanımı alışkanlıkları tanımlanmıştır, kendiniz için en doğru olanı işaretleyiniz.

1. Dışarı çıkmadan önce geniş başlıklı şapka takarım, koyu renkli uzun kollu ve bacaklı kıyafetler giyerim.
2. Dışarı çıkmadan önce geniş başlıklı şapka takarım, koyu renkli uzun kollu ve bacaklı kıyafetler giymem.
3. Dışarı çıkmadan önce geniş başlıklı şapka takmam, koyu renkli uzun kollu ve bacaklı kıyafetler giyerim.
4. Dışarı çıkmadan önce geniş başlıklı şapka takmam, koyu renkli uzun kollu ve bacaklı kıyafetler giymem.

22. Güneşe çıkmadan önce güneş kremi kullanır mısınız?

1. Evet
2. Hayır

**Anketimize katıldığınız için teşekkür ederiz...**

**Ek-4. Muayene Formu**

Form No:

**HEREDİTER MELANOMDA**  
**CDKN2A VE MC1R GERMLİNE GEN MUTASYONLARININ**  
**ARAŞTIRILMASI ÇALIŞMASI MUAYENE FORMU**

*Bu form ilgili araştırmacılar tarafından doldurulacaktır.*

1. Hastanın tanı aldığı melanom evresini yazınız. (Hasta birden fazla melanom tanısı almışsa evreleri ayrı ayrı belirtiniz.)  
 .....
2. Melanomun yerleşim gösterdiği vücut bölgesini yazınız. (Hasta birden fazla melanom tanısı almışsa yerleşim yerlerini ayrı ayrı belirtiniz.)  
 .....
3. Melanomun histopatolojik özelliklerini belirtiniz. (Patoloji raporunu forma ekleyebilirsiniz.)  
 .....
4. Hastanın vücudunda toplam kaç adet nevüs vardır?  
 <20 20-50 50-100 100<  
 Aşağıda belirtilen vücut bölgelerinde kaç adet nevüs olduğunu yazınız.

Baş:.....

Üst ekstremiteler:.....

Gövde:.....

Alt ekstremiteler:.....

5. Hastanın vücudunda toplam kaç tane tipik nevüs vardır?  
 11-25 26-50 51-100 100<

6. Hastanın vücudunda toplam kaç tane atipik nevüs vardır?  
1-5 6-10 10<
7. Hastanın eksize edilen nevüs/nevüsleri var mı? (Var ise sayısını yazınız)  
1. Var.....  
2. Yok
8. Eksize edilen nevüslerin histopatolojik özelliklerini belirtiniz. (Patoloji raporunu forma ekleyebilirsiniz.)  
.....
9. Hastada dev konjenital melanositik nevüs var mı? (Var ise sayısını ve boyutunu belirtiniz.)  
1. Var..... Adet .....cm  
2. Yok
10. Hastada aktinik keratoz var mı? (Var ise sayısını belirtiniz.)  
1. Var.....  
2. Yok
11. Hastada solar lentigo var mı?  
1. Var  
2. Yok
12. Hastada solar elastoz var mı?  
1. Var  
2. Yok
13. Hastada cherry anjiyoma var mı? (Var ise sayısını ve boyutlarını işaretleyiniz.)  
1. Var 1-5 6-10 11-20 20< adet, .....adet <1cm / .....adet 1cm<  
2. Yok
14. Hastanın irisinde  $1 \leq$  pigmente lezyon var mı?  
1. Var  
2. Yok

## Ek-5. Etik Kurul



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -283

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 14 ŞUBAT 2017 SALI  
**Toplantı No** : 2017/05  
**Proje No** : GO 17/82 (Değerlendirme Tarihi: 31.01.2017)  
**Karar No** : GO 17/82- 26

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Gonca ELÇİN' in sorumlu araştırmacı olduğu, Yrd. Doç. Dr. Ekim TAŞKIRAN ile birlikte çalışacakları ve Dr. Aysel ÇAKIR' ın uzmanlık tezi olan, GO 17/82 kayıt numaralı, **"Hereditör Melanomda CDKN2A ve MC1R Germline Gen Mutasyonlarının Araştırılması"** başlıklı proje önerisi araştırmamızın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

		İZİNLI		
1. Prof. Dr. Nurten AKARSU	(Başkan)	10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU	(Üye)	
2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU	(Üye)	11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ	(Üye)	
3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA	(Üye)	12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN	(Üye)	
4. Prof. Dr. Neçmet SAĞLAM	(Üye)	13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR	(Üye)	
5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU	(Üye)	14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)	
6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL	(Üye)	15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖZ	(Üye)	
7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Üye)	16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR	(Üye)	
8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN	(Üye)	17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN	(Üye)	
9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL	(Üye)	18. Av. Meltem ONURLU	(Üye)	