

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ  
ANA BİLİM DALI'NDA 2010-2017 YILLARI ARASINDA TANI ALMIŞ  
SEÇİLİ OLGULARDA İNTRADERMAL NEVÜS, PRİMER VE  
METASTATİK MELANOMLARDA MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE VE  
İMMÜN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİNDEN PD-L1 VE  
GALEKTİN-9 ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Gizem TEOMAN**

**TRABZON - 2020**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ  
ANA BİLİM DALI'NDA 2010-2017 YILLARI ARASINDA TANI ALMIŞ  
SEÇİLİ OLGULARDA İNTRADERMAL NEVÜS, PRİMER VE  
METASTATİK MELANOMLARDA MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE VE  
İMMÜN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİNDEN PD-L1 VE  
GALEKTİN-9 ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Gizem TEOMAN**

**Tez Danışmanı**

**Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Emre ERCİN**

**TRABZON - 2020**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Emre ERCİN'e,

Ana bilim dalımızın kurulması ve bugünlere gelmesinde büyük emeği olan Sayın Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN'a,

İhtisas eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan başta Sayın Prof. Dr. Ümit ÇOBANOĞLU olmak üzere; Sayın Prof. Dr. Kadriye YILDIZ'a, Sayın Prof. Dr. Şafak ERSÖZ'e, Sayın Doç. Dr. Sevdegül AYDIN MUNGAN'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi İsmail SAYGIN'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Emel ÇAKIR'a,

Değerli asistan arkadaşlarım Zeynep TÜRKMEN USTA, Gizem AY HALDIZ, Arife ÇİÇEK MALAT, Elif ÖZSAĞIR, Kübra ÖZTÜRK TÜRKER, Müşerref Müge USTAOĞLU, Berna KATI, Mustafa YILMAZ'a,

Eğitim sürem boyunca çalışma ortamımızdaki uyumlu katkılarından dolayı teknisyenlerimize ve sekreterlerimize,

Hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan canım annem ve babam; Nurten-Seyfettin CİVELEK ve canım ablam Özlem AY'a,

Varlığıyla daha güçlü durmamı sağlayan biricik eşim Ahmet Serdar TEOMAN'a,

Bu hayattaki en önemli iyikim, bitanecik bebeğim Zeynep Alya TEOMAN'a,  
En içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gizem TEOMAN

## ÖZET

### **KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANA BİLİM DALI'NDA 2010-2017 YILLARI ARASINDA TANI ALMIŞ SEÇİLİ OLGULARDA İNTRADERMAL NEVÜS, PRİMER VE METASTATİK MELANOMLARDA MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE VE İMMÜN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİNDEN PD-L1 VE GALEKTİN-9 ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Malign melanom; nöral krest kökenli, epidermis bazal tabakasında pigment üretmekle görevli melanositlerin malign transformasyonu sonucu gelişen, genellikle konvansiyonel tedavilere dirençli, metastaz kapasitesi yüksek agresif bir neoplazmdir. Son yıllarda, dünya genelinde malign melanom (MM) insidansında bir artış mevcuttur. Tüm deri kanserlerinin yalnızca % 3'ü melanom olmasına rağmen deri kanseri sebebiyle görülen ölümlerin % 65'i melanom nedeniyle gerçekleşmektedir. Melanom sıklığı diğer birçok kanser türüne kıyasla daha nadir olmasına rağmen yüksek mortalite oranları sebebiyle büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle melanomun önlenmesi ve erken tanı ile potansiyel tedaviye hızlı erişimin sağlanması için yapılacaklar önemlidir.

Çalışmamızda 2010-2017 yılları arasında bölümümüzde tanı almış ve seçilmiş 100 olguda (İntradermal nevüs, primer ve metastatik malign melanom) immünohistokimyasal olarak MLH-1, PMS-2, MSH-2 ve MSH-6 sonuçları ve immün kontrol noktası inhibitörlerinden PD-L1 ve Galektin-9 arasındaki ilişkiye bakıldı ve vakaların yaş, cinsiyet, morfolojik özellikleri ile karşılaştırıldı.

Malign melanom vakalarının % 91,1'inde mikrosatellit instabilite saptanmadı. Vakaların % 8,9'unda mikrosatellit instabilite saptandı. Metastatik malign melanom vakalarında primerlere göre mikrosatellit instabilite oranı, PD-L1 ve Galektin-9 ekspresyonu daha fazla bulundu.

Malign melanomda tümörü infiltre eden lenfositlerin de katkıda bulunduğu çeşitli tedavi modaliteleri söz konusudur. İleri evre 3 veya 4 hastalarda ise tedavide kemoterapi, palyatif radyoterapi ve son zamanlarda umut verici bir tedavi şekli olarak ortaya çıkan immünoterapi kullanılmaktadır. Burada ana hedeflerden birisi de immün kontrol noktası inhibitörleri ile bağışıklık sisteminin tekrar aktive edilmesidir. Özellikle metastatik vakalarda hem mikrosatellit instabilite oranının hem de PD-L1 ve Galektin-9 ekspresyonunun daha fazla olması, tümör immünijenitesi arttıkça immün kontrol noktası inhibitörlerinin daha fazla eksprese edildiğini ve bu hastaların immünoterapi ilaçlarından daha fazla fayda sağlayacağını düşündürmüştür. Çalışmamız anti-PD-L1 immünoterapisi dışında Galektin-9'u hedef alan yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir.

## SUMMARY

### **INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN MICROSATELLITE INSTABILITY AND IMMUNE CONTROL CHECKPOINT INHIBITORS LIKE PD-L1 AND GALECTIN-9 IN INTRADERMAL NEVI, PRIMARY AND METASTATIC MELANOMAS IN SELECTED CASES DIAGNOSED BETWEEN 2010-2017 IN KARADENIZ TECHNICAL UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE DEPARTMENT OF MEDICAL PATHOLOGY**

Malignant melanoma; is the origin of the neural crest, that is the result of malign transformation of melanocytes responsible for pigment production in the basal layer of the epidermis, usually resistant to conventional treatments, with high metastatic capacity. In recent years, there has been an increase in the incidence of malignant melanoma worldwide. Although only 3 % of all skin cancers are melanoma, 65 % of deaths due to skin cancer are caused by melanoma. Although melanoma frequency is relatively rare compared to many other cancer types, it is of great importance due to high mortality rates. This is why melanoma prevention and early diagnosis should be done to ensure rapid access to potential treatment it is important.

In our study, the relationship with MLH-1, PMS-2, MSH-2 and MSH-6 immunohistochemical profiles and PD-L1 and Galectin-9 immune control checkpoints inhibitors in 100 selected (intra-dermal nevi, primary and metastatic malign melanoma) cases between the years of 2010 to 2017 and are compared age, sex, morphological characteristics.

Microsatellite instability was not detected in % 91,1 of malignant melanoma cases. Microsatellite instability was detected in % 8,9 of the cases. The incidence of microsatellite instability and the expression of PD-L1 and Galectin-9 were found to be higher in metastatic melanomas than in primers (primary melanomas).

Distinct treatment modalities have been implicated in malignant melanoma, including tumor-infiltrating lymphocytes. Chemotherapy, palliative radiotherapy and immunotherapy, which has emerged as a promising treatment in recent times, are used in the treatment of advanced stage 3 or 4 patients. One of the main goals is to reactivate the immune system with immunocontrol inhibitors. Especially in metastatic cases, both microsatellite instability and PD-L1 and Galectin-9 expression were higher, suggesting that tumor immunogenicity was increased and immune checkpoint inhibitors were expressed more and these patients would benefit more from immunotherapy drugs. In addition to anti-PD-L1 immunotherapy, our study also brought up new treatment options targeting Galectin-9.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ .....	I
ÖZET.....	II
SUMMARY .....	III
İÇİNDEKİLER .....	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ .....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
RESİMLER DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Melanositler .....	3
2.2. Melanom Tanımı ve Tarihçesi .....	3
2.2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans .....	4
2.2.2. Moleküler Patogenez .....	5
2.2.3. Melanomun Histolojik Sınıflandırması .....	7
2.2.4. Tanı .....	10
2.2.5. Prognostik ve Prediktif Faktörler.....	11
2.2.6. Malign Melanom TNM Sınıflandırması.....	14
2.2.7. Tedavi .....	17
2.3. Mikrosatellit İnstabilite.....	19
2.4. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	22
3.1. Olgü Seçimi .....	22
3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme .....	22
3.4. İstatistiksel Değerlendirme .....	24
4. BULGULAR.....	25
4. 1. Yaş ve Cinsiyet .....	25
4.2. Lokalizasyon .....	25
4.3. Histolojik Alt Tip.....	26
4.4. Breslow Kalınlığı.....	26
4.5. Clark Evreleme .....	27

4.6. Ülserasyon .....	27
4.7. Mitoz.....	27
4.8. Perinöral İnvazyon.....	28
4.9. Pigmentasyon.....	28
4.10. Tümörü infiltre eden lenfositler (TIL) .....	28
4.11. TNM evreleme .....	28
4.12. Sağkalım .....	28
4.13. Klinikopatolojik Veriler ile MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi.....	31
4.13.1. Cinsiyet- MMR protein ekspresyonlarının ilişkisi.....	35
4.13.2. Yaş-MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi.....	35
4.13.3. Breslow Kalınlığı-MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi .	35
4.13.4. Clark Evre-MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi .....	36
4.13.5. Ülserasyon-MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi.....	36
4.13.6. Mitoz-MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi .....	37
4.13.7. Histolojik Tanı Alt Tipleri-MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi.....	37
4.13.8. TIL- MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi.....	38
4.13.9. Sağkalım-MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi.....	38
4.14. MMR Protein Ekspresyonu-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi .....	38
4.15. MMR Protein Ekspresyonu-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi .....	39
4.16. Klinikopatolojik Veriler ile PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi .....	39
4.16.1. Cinsiyet-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi .....	40
4.16.2. Yaş-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi .....	40
4.16.3. Breslow Kalınlığı-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi .....	41
4.16.4. Clark Evre-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi .....	41
4.16.5. Ülserasyon-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi.....	41
4.16.7. Histolojik Tanı Alt Tipleri-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi .....	42
4.16.8. TIL-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi .....	42
4.16.9. Sağkalım-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi.....	42
4.17. Galektin-9-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi.....	43
4.18. Klinikopatolojik Veriler ile Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi.....	43
4.18.1. Cinsiyet-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi .....	46
4.18.2. Yaş-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi .....	46

4.18.3. Breslow Kalınlığı-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi.....	46
4.18.4. Clark evre-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi.....	46
4.18.5. Ülserasyon-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi .....	47
4.18.6. Mitoz-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi.....	47
4.18.7. Histolojik Tanı Alt Tipleri-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi .	47
4.18.8. TIL-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi .....	47
4.18.9. Sağkalım-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi .....	47
5. TARTIŞMA .....	48
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	55
7. KAYNAKLAR .....	57





## KISALTMALAR DİZİNİ

- MM** : Malign melanom
- TIL** : Tümörü infiltre eden lenfositler
- MMR** : Yanlış eşleşme tamir (Mismatch repair)
- MSI** : Mikrosatellit instabilite (Microsatellite instability)
- MSI-H** : Yüksek frekanslı MSI (Microsatellite instability-High)
- MSI-L** : Düşük frekanslı MSI (Microsatellite instability-Low)
- MSS** : Mikrosatellit stabil (Microsatellite Stable)
- MAPK** : Mitojen aktive protein kinaz (Mitogen activated protein kinase)
- CTLA-4** : Sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen 4
- PD-L1** : Programlı ölüm ligandı 1

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü 2018 Sınıflamasına Göre Melanom Alt Tipleri.....	7
Tablo 2. Melanomun Temel Histolojik Kriterleri .....	10
Tablo 3. Primer Melanom Alt Tipleri ve Özellikleri.....	11
Tablo 4. Breslow Kalınlığı Ölçümü .....	11
Tablo 5. Breslow Kalınlığına Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları.....	12
Tablo 6. Primer Kutanöz Malign Melanomun Cerrahi Tedavisi.....	17
Tablo 7. Antikorların Özellikleri .....	23
Tablo 8. Histolojik Alt Tiplere Göre Vakaların Sayı ve Yüzdeleri.....	26
Tablo 9. Prognostik Faktörlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi .....	30

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1. Tümör ve İmmün Kontrol Noktaları ile Etkileşimi.....	2
Şekil 2. Malign Melanom Moleküler Yolakları .....	7
Şekil 3. Vakaların Cinsiyet Dağılımı.....	25
Şekil 4. Vakaların Ülserasyon Durumu.....	27
Şekil 5. Genel Sağkalım .....	29
Şekil 6. Cinsiyete Göre Genel Sağkalım .....	30
Şekil 7. Vakaların Mikrosatellit İnstabilite Durumu .....	32
Şekil 8. Primer/metastatik Malign Melanomlarda MMR Proteinlerindeki Ekspresyon Durumu .....	37
Şekil 9. Vakaların H Skoru Dağılımı .....	43

## RESİMLER DİZİNİ

### Sayfa No

Resim 1.	Malign Melanomda MLH-1 ile Nükleer Pozitif Boyanma (x 100).....	33
Resim 2.	Malign Melanomda PMS-2 ile Nükleer Pozitif Boyanma (x100)	33
Resim 3.	Malign Melanomda MSH-2 ile Nükleer Pozitif Boyanma (x100).....	34
Resim 4.	Malign Melanomda MSH-6 ile Nükleer Pozitif Boyanma (x 100).....	34
Resim 5.	Malign Melanomda PD-L1 Pozitif Boyanma (x 200).....	39
Resim 6.	Malign Melanomda PD-L1 Negatifliği (x100) .....	40
Resim 7.	Malign Melanomda Galektin-9 ile Skor 0 İmmün Boyanma (x100) .....	44
Resim 8.	Malign Melanomda Galektin-9 ile Skor 1 İmmün Boyanma (x100) .....	44
Resim 9.	Malign Melanomda Galektin-9 ile Skor 2 ve 3 (Skor 2 Ağırlıklı) İmmün Boyanma (x 100) .....	45
Resim 10.	Malign Melanomda Galektin-9 ile Skor 2 ve 3 (Skor 3 Ağırlıklı) İmmün Boyanma (x 100) .....	45

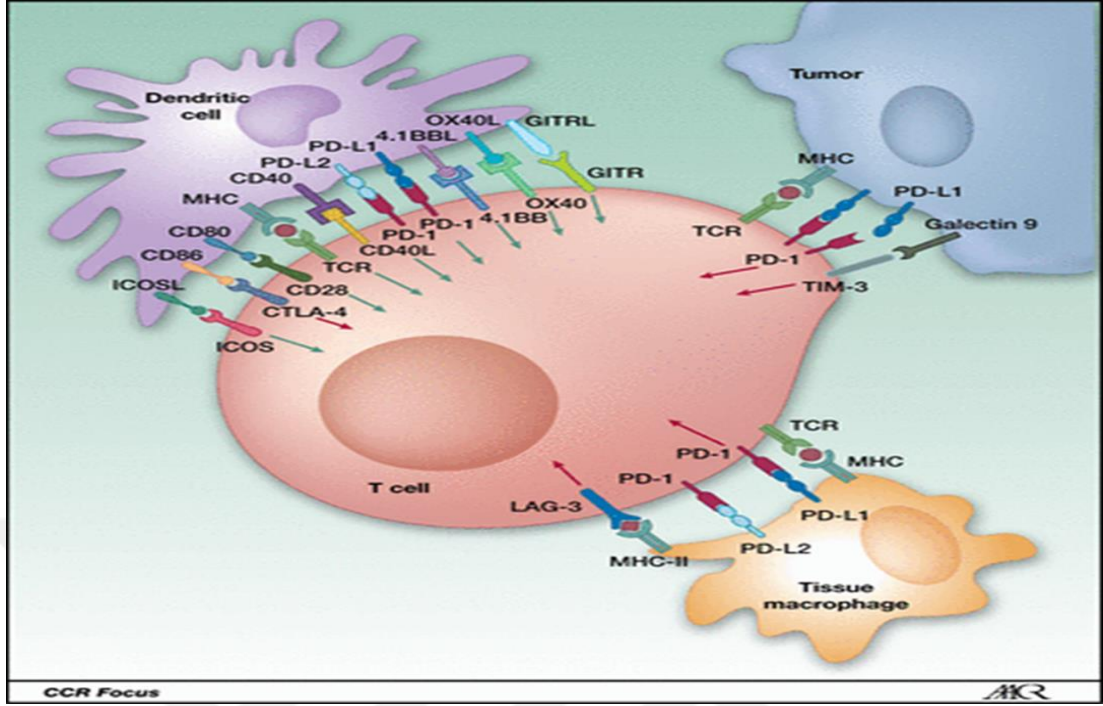
# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Malign melanom; nöral krest kökenli, epidermis bazal tabakasında pigment üretmekle görevli melanositlerin malign transformasyonu sonucu gelişen genellikle konvansiyonel tedavilere dirençli, metastaz kapasitesi yüksek agresif bir neoplazmdir (1,2). Tüm deri kanserlerinin yalnızca % 3'ü melanom olmasına rağmen deri kanseri sebebiyle görülen ölümlerin % 65'i melanom nedeniyle gerçekleşmektedir (3,4). Melanom sıklığı diğer birçok kanser türüne kıyasla daha nadir olmasına rağmen yüksek mortalite oranları sebebiyle büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle melanomun önlenmesi ve erken tanı ile potansiyel tedaviye hızlı erişimin sağlanması için yapılacaklar önemlidir (5).

Malign melanomda tümörü infiltrate eden lenfositlerin de katkıda bulunduğu çok çeşitli tedavi modaliteleri söz konusudur. İlk tedavi şekli geniş eksizyondur (6). İleri evre 3 veya 4 hastalarda ise tedavide kemoterapi, palyatif radyoterapi ve son zamanlarda umut verici bir tedavi şekli olarak ortaya çıkan immünoterapi kullanılmaktadır. Özellikle metastatik melanomlarda immünoterapi ile güzel sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Burada ana hedeflerden birisi de immün kontrol noktası inhibitörleri ile bağışıklık sisteminin tekrar aktive edilmesidir (7).

Yüksek oranda mikrosatellit instabiliteye sahip, immünojenitesi yüksek olan tümörler immünoterapiden daha fazla fayda sağlar ve daha iyi klinik gidişata sahiptir. Mikrosatellit instabilite, primer malign melanomlarda % 2-30, metastatik malign melanomlarda ise % 20-77 oranında saptanmıştır (8). Malign melanom da yüksek oranda somatik mutasyon içeren immünojenitesi yüksek bir tümör olduğundan, immün kontrol noktası inhibitörlerinden fayda görmektedir (9). Çünkü mikrosatellit instabil tümörler PD-L1, Galektin-9 gibi pek çok immün kontrol noktasını ekspres ederler (**Şekil-1**) (10).

Bağışıklık sistemi eforunun önemli bir kısmını normal hücreler ile yabancı hücreleri ayırmak için harcar. Bunu gerçekleştirmek için, hücresel düzeyde kontrol noktalarını kullanır. Savunma sistemini aktifleştirmek için, kontrol noktalarına etki eden moleküllerin aktif veya pasif konumda olması gerekir. İşte 2012 sonrası kanser tedavisinde çığır açan ve savunma sistemini aktifleştiren ilaçlara immün kontrol noktası düzenleyicileri (İmmün kontrol noktası inhibitörleri) denir.



Şekil 1. Tümör ve İmmün Kontrol Noktaları ile Etkileşimi (10).

Çalışmamızda 2010-2017 yılları arasında bölümümüzde tanı almış ve seçilmiş 100 olguda (İntradermal nevüs, primer ve metastatik malign melanom) immünohistokimyasal olarak MLH-1, PMS-2, MSH-2 ve MSH-6 sonuçları ve immün kontrol noktası inhibitörlerinden PD-L1 ve Galektin-9 arasındaki ilişkiye bakıldı ve vakaların klinikopatolojik özellikleri ile karşılaştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Melanositler

Derinin rengini belirleyen birkaç faktör vardır. Bunlardan en önemlileri; melanin ve karoten içeriği, dermisteki kan damarlarının miktarı ve bu damarlar içinde akan kanın rengidir (11).

Melanositler, deride dermisin bazal tabakasında yer alan özelleşmiş hücreler olup nöral tüpün dorsal bölümünden köken alırlar (12). Deri dışında göz, mukoza, meninks, kemik ve iç kulakta da bulunmaktadır (13,14). Melanositlerin asıl görevi melanozomlarda (Membrana bağlı organellerde) melanin pigmenti üretmek ve bu melanin pigmentini çevre keratinositlere ve yeni oluşturulan kıl folliküllerine göndermektir (15). Melanin pigmenti güneş ışığının potansiyel toksik ve karsinojenik etkilerinden korunmada ve termoregülasyonda görevlidir.

Melanin sentezi ve epidermise dağılımı sonucu oluşan pigmentasyon sürecinin birkaç basamağı vardır. Bunlar; melanogenezis için gerekli proteinlerin transkripsiyonu, melanozom biyogenezisi, melanojenik proteinlerin melanozomlara girişi, melanozomların melanosit dendritlerinin ucuna taşınması ve melanozomların keratinositlere transferidir. (16). Melaninler DOPA'nın indol türevleridir ve melanozomlar içinde bir dizi oksidatif basamaklar sonucunda oluşurlar. Melanin sentezi tirozin aminoasidinin tirozinaz (Tirozin oksidaz, DOPA oksidaz) enzimi ile oksidasyonu ile başlar. Bunun sonucunda L-DOPA oluşur. Tirozinin L-DOPA'ya dönüşümü, melanogenezisteki en önemli basamaktır (17).

### 2.2. Melanom Tanımı ve Tarihçesi

Melanomlar nöral tüpün dorsal bölümünden köken alan pigment üreten hücrelerin oluşturduğu yaşamı tehdit eden malign bir neoplazmdır. Malign melanom ilk kez M.Ö. 5. Yüzyılda Hipokrat tarafından siyah herpetik tip lezyon olarak tanımlanmıştır (1). 1806 yılında Rene Laennee hastalığı ayrıntılı bir şekilde tariflemiş ve melanozis olarak isimlendirmiştir. 1956 yılında Henry Oliver Lancaster ise melanomun etyolojisinde güneş ışığının önemli bir yeri olduğunu belirtmiştir (18).

### 2.2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Son yıllarda, dünya genelinde malign melanom (MM) insidansında bir artış mevcuttur. Tüm deri kanserlerinin yalnızca % 3'ü melanom olmasına rağmen deri kanseri sebebiyle görülen ölümlerin % 65'i melanom nedeniyle gerçekleşmektedir (3). Etnik gruplar açısından incelendiğinde her iki cinsiyette beyaz ırkta en fazla görülürken, siyah ırkta daha az görülmektedir.

Son yıllarda beyaz ırkta melanom görülme sıklığında artış saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yılda 132.000 yeni melanom vakası geliştiğini düşünmektedir, bu rakam ülkeler arasında değişiklik gösterebilir. En çok melanom vakası Avustralya'da görülmektedir. Avustralya'da görülme sıklığı 40/100.000 kişi iken, solar radyasyonun daha düşük olduğu Kuzey Avrupa ülkelerinde 5/100.000 kişidir (19).

Yaşam boyunca melanom gelişme riski, Avustralya'da %4 iken, Amerika ve Avrupa toplumlarında % 0,5 ile % 1 arasında değişmektedir. Tüm kanserler arasında, kadınlarda % 4, erkeklerde ise % 5 oranında melanom görülür (17).

Türkiye'de ise kanser kayıt sistemindeki yetersizlikler nedeniyle insidans ve prevalans istatistikleri güvenilir değildir. Aktürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ülkemizde MM vakalarının çoğunluğu 70 yaş ve üzerindedir (19). Melanom insidansı yaşla birlikte artış göstermesine rağmen nispeten genç yaşlarda (20-45 yaş arası) doruk noktasına ulaşır. Kadınlarda prognoz erkeklere göre daha iyidir. Kadınlarda sıklıkla yüz ve alt ekstremitte, erkeklerde ise gövde tutulur. Kadınlarda alt ekstremitenin daha çok tutulması ve erkeklere göre kendilerini daha çok incelemeleri melanomun erken farkedilmesini sağlar. Östrojenin de koruyucu etkisi mevcuttur (1).

MM beyaz ırkta sıklıkla güneş gören bölgelerde görülürken, siyah ırkta güneşten etkilenmeyen bölgelerde (Mukozal, akral) görülmektedir. Beyaz ırkta yüzeysel yayılan malign melanom, siyah ırkta ise akral lentiginöz malign melanom daha sık görülmektedir (20).



### 2.2.2. Moleküler Patogenez

MM gelişiminde genetik mutasyonlar önemli rol oynamaktadır. ‘Mitogen activated protein kinase (MAPK)’ ve ‘PI3K-AKT-mTOR’ yolları sporadik melanomların onkogenezinde yer alan en önemli iki yoldur (**Şekil-3**).

#### **MAPK (Ras-Raf-Erk) Yolu:**

##### **Kit:**

Kit (CD117) melanosit gelişiminde önemli rol oynayan bir gen dir. Tirozin kinazı kodlar. Güneş ışığına daha az maruz kalan anatomik bölgelerde (Akral, mukozal) Kit lokusunun (4q11) mutasyonu daha sık görülmektedir (21).

##### **Ras:**

N-Ras; Ras ailesi içinde malign melanomda en sık mutasyona uğrayan gen dir. Melanomda en sık görülen N-Ras mutasyonu ise Q61R’dir (22).

##### **B-RAF:**

RAF ailesi 3 izoformdan oluşmaktadır: A-RAF, B-RAF ve C-RAF. Melanomların % 50-70’inde B-RAF mutasyonu görülmektedir. B-RAF mutasyonu kanser ile ilişkili genlerin (VEGF, HIF-1, MDM-2, Siklin D) ekspresyonlarının artmasına neden olur (23). Benign nevüslerde de BRAF mutasyonunun sık görülmesi ve BRAF mutant melanositlerin kanser oluşturmaması BRAF mutasyonunun tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. BRAF mutasyonları yüzeysel yayılan malign melanomlarda daha sık görülmektedir (24).

##### **GNAQ/GNA11:**

Hücre yüzeyinde yer alan G-protein alfa alt birimi q-sınıfı üyeleridir. G-protein ilişkili reseptörün uyarılması ile GDP GTP’ye dönüşerek MAPK yolunun aktive olmasıyla sonuçlanan kaskadı aktive ederler. Özellikle uveal melanomlarda bu mutasyona çok sık rastlanmaktadır. GNA11’in uzak metastaz açısından daha yüksek riske sahip olduğu düşünülmektedir (25).

**MITF:**

MITF; melanoblastların ve melanositlerin diferansiyasyon ve proliferasyonunda düzenleyici rol oynar. Melanomda indükleyici/baskılayıcı etki gösterir (26).

**Ras/Fosfatidilinositol-3-Kinaz (PI3K-AKT-mTOR) ve PTEN yolağı:****AKT:**

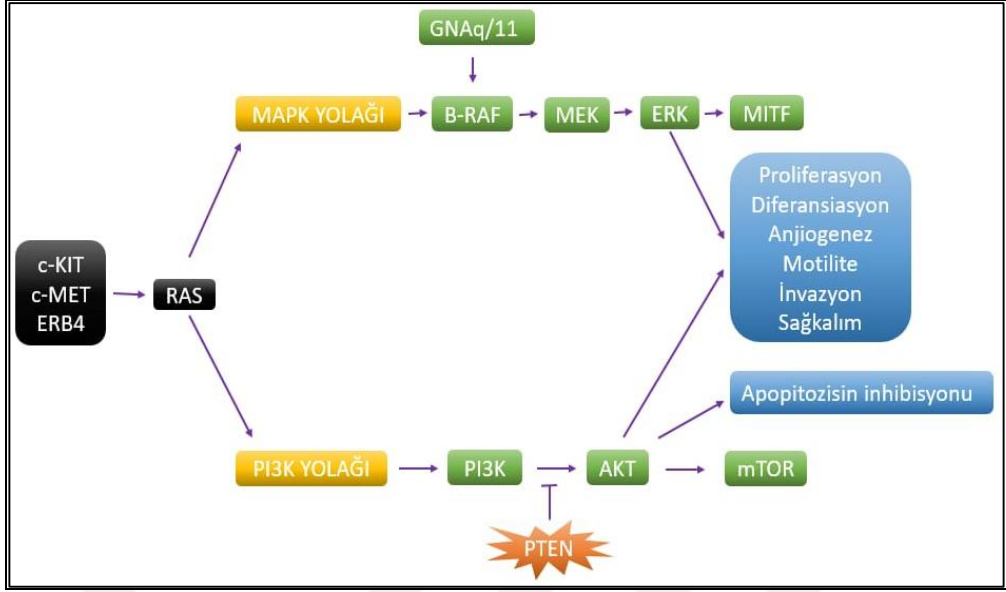
AKT bu yolda yer alan serin-treonin protein kinaz B'dir. AKT'nin aktivasyonu ile proliferasyon, sağkalım, anjiogenezis ve invazyon sağlanmış olmaktadır. Ayrıca bir çalışmada AKT'nin overekspresyonunun melanomda radial büyüme fazından vertikal büyüme fazına geçişe neden olduğu gösterilmiştir (27).

**PTEN:**

PTEN hücre içi fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat (PIP3) düzeyini defosforilasyon ile düzenleyen gendir. Embriyogenez, apoptoz ve tümör baskılanmasında görevlidir. Malign melanomların % 30'unda PTEN mutasyonu mevcuttur. PTEN ve N-Ras mutasyonu birlikteliği melanomda nadir iken B-RAF-PTEN mutasyonlarının birlikteliği % 20 oranında görülmektedir (28).

**mTOR:**

AKT'nin aktive ettiği yolda metabolizmada görevli serin-treonin protein kinazdır (29).



Şekil 2. Malign Melanom Moleküler Yolakları (27)

### 2.2.3. Melanomun Histolojik Sınıflandırması

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2018 yılında malign melanomun farklı histolojik alt tipleri belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü 2018 Sınıflamasına Göre Melanom Alt Tipleri

Ultraviyole hasarının derecesi	Alt tipler
Düşük kümülatif güneş hasarı sonucu ciltte görülen melanomlar	Yüzeysel yayılan malign melanom
Yüksek kümülatif güneş hasarı sonucu ciltte görülen melanomlar	Lentigo malign melanom Dezmoplastik malign melanom
Güneş maruziyeti olmadan veya etyolojisinde güneş maruziyetinin var olup olmadığı bilinmeyen melanomlar	Malign spitz tümör (Spitz melanom) Akral lentiginöz malign melanom Mukozal malign melanom Konjenital nevüs zemininde gelişen malign melanom Blue nevüs zemininde gelişen malign melanom Uveal malign melanom
Değişken güneş maruziyeti	Nodüler malign melanom Nevoid malign melanom

### **2.2.3.1. Kutanöz Melanom**

#### **Yüzeyel Yayılan Melanom:**

Melanomların en sık görülen ve yaklaşık % 70'ini oluşturan alt tipidir. Genellikle de novo olarak gelişir. Kadınlarda çoğunlukla bacaklarda, erkeklerde ise gövdede görülür. Düzensiz sınırlı ve yüzeyden hafif kabarık, siyah kahverengi gölgeli renk değişiklikleri içeren makül veya plak şeklinde görülmektedir. Mikroskopik olarak tümör geniş sitoplazmalı, değişen oranda melanin pigmenti içeren uniform hücrelerden oluşur. Atipik melanositlerin epidermis içerisinde pagetoid bir paternde dağıldığı görülür (30).

#### **Nodüler Melanom:**

İkinci en sık görülen melanom alt tipidir. Yüzeyel yayılan malign melanoma göre daha ileri yaşlarda görülür. En sık gövde, baş boyun ve bacak alt kısımlarında karşımıza çıkar. Klinik başvuru şikayeti genellikle iyi sınırlı ve simetrik, hızlı büyüyen papül-nodül şeklinde lezyonlardır. Histopatolojik olarak dermiste ekspansif nodül oluşturan epiteloid-iğsi hücrelerden oluşan tümör hücreleri mevcuttur (31).

#### **Lentigo Malign Melanom:**

Malign melanomların % 5-15'ini oluşturur. Sıklıkla baş boyunda yerleşir. Yavaş büyüyen irregüler makül şeklindedir. Mikroskopisinde dermal-epidermal bileşkede lineer ve yuvalar tarzında proliferasyon gösteren atipik melanositlerle karakterizedir. Atipik melanositler dermal invazyon gösterdiğinde lentigo malign melanom adını alır (32).

#### **Akral Lentiginöz Melanom:**

Melanomların yaklaşık % 5'ini oluşturur. Koyu tenli kişilerde ve zencilerde en sık görülen melanom tipidir. En sık avuç içi, ayak tabanı ve subungual alanlarda gelişir. Kahverengi-siyah renkli düzensiz sınırlı maküler lezyonlardır. Mikroskopisinde lentiginöz dağılım, nükleer pleomorfizm, hiperkromazi ve rete uçlarında geniş 'junctional' yuvalanmalar görülür (33).

### **Dezmoplastik Melanom:**

İğsi hücreli melanomun nadir görülen alt tipidir. Kutanöz melanomların % 1-4'ünü oluşturmaktadır. Genellikle ağrısız ve amelanotiktir. Mikroskopisinde diffüz infiltratif görünümde iğsi şekilli, dar sitoplazmalı, hiperkromazik nükleuslu ve eozinofilik nükleollü melanositlerin proliferasyonu mevcuttur. Dermatofibromla karışabilecek fokal storiform alanlar görülebilir (34).

### **Spitz Melanom:**

Spitz nevüse ait histopatolojik özellikler içeren melanom tipidir. Sıklıkla erişkinlerde, bazen çocuklarda prepubertal veya adölesan dönemde görülür. Geniş oval-epiteloid ve/veya iğsi melanositlerden oluşur (35).

### **Blue (Mavi) Nevüs Zemininde Gelişen Melanom:**

Genellikle sellüler blue (mavi) nevüs zemininden gelişir. Agresif davranış gösteren, erkeklerde daha sık görülen nadir bir tümördür (35).

### **Konjenital Nevüs Zemininde Gelişen Melanom:**

Melanom olgularının % 2'si 20 yaş altında ortaya çıkmaktadır. Genellikle amelanotik nodüller şeklinde görülür ve klinik olarak piyojenik granülom gibi non-melanotik lezyonları taklit edebilir (36).

### **Nevoid Melanom:**

Nadir görülen melanom varyantıdır. Mikroskopik olarak papiller dermisi ekspansiyon eden ve üzerindeki epidermisi incelten diffüz tarzda nevoid popülasyon görülebilir. Tümör hücreleri veziküler nükleuslu ve belirgin nükleollüdür (37).

### **2.2.3.2. Oküler Melanom**

Tüm melanomlar arasında % 5 oranında görülmektedir. Genellikle uvea tabakasından gelişmektedir. Uveal melanomların % 80'inde GNAQ/GNA11 mutasyonları mevcuttur(38).

### 2.2.3.3. Mukozal Melanom

Mukozal melanomlar; solunum yolları, genitoüriner sistemi döşeyen mukozal epitel ve sindirim sistemi epitelinden köken almaktadır. Oldukça nadir görülürler. Melanomların yaklaşık % 1'ini oluşturmaktadırlar. Ortalama 70 yaş civarında tanı alırlar ve kadınlarda daha sık görülürler. Kötü prognozludurlar. En sık 'Kit' mutasyonu görülmektedir (39,40).

### 2.2.4. Tanı

Melanomda erken tanı sağkalımı arttıran en önemli faktördür. İnspeksiyon ve dermoskopiyle klinik teşhis özellikle kutanöz melanomlarda tanı için oldukça fazla önem taşımaktadır. Genelde yuvarlak, simetrik ve düzgün sınırlı olan benign pigmente lezyonlardan farklı olarak melanomlar genellikle düzensiz sınırlı ve asimetriktir. Malign melanom tanısı için önemli olan temel histolojik ve sitolojik özellikler **Tablo-2**'de özetlenmiştir.

**Tablo 2. Melanomun Temel Histolojik Kriterleri**

<b>Yapısal Özellikler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Lezyon çapının 6 mm'den büyük olması (Konjenital nevüs, Blue nevüs, Spitz nevüs, 'Deep Penetrating' nevüs haricinde)</li><li>• Asimetri (Lezyonun lateral kenarlarındaki yuvalanmaların asimetrik olması)</li><li>• Sınır düzensizliği (İntraepidermal melanositik komponentin iyi sınırlanmamış olması, lezyonun lateral kenarlarında spinöz tabakada sıkışmış ve tek tek dağılmış melanosit varlığı, tümör tabanının net olmaması)</li><li>• Lenfositik infiltratın asimetrik dağılımı</li><li>• Epidermiste birbirinden eşit uzaklıkta olmayan melanosit yuvaları</li><li>• Değişik büyüklükte melanosit yuvaları</li><li>• Bazı melanosit yuvalarının birbiriyle birleşmesi</li><li>• Olgunlaşmamış melanositlerin dermise progresif ilerleyişi (Matürasyonda bozulma)</li><li>• Güneş hasarının solar elastoz gibi kutanöz bulgularının olması</li></ul>
<b>Sitomorfoloji</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pleomorfik nükleuslu, belirgin eozinofilik nükleollü atipik melanositler</li><li>• Derinde mitoz varlığı</li><li>• Multinükleer hücreler</li><li>• Nekrotik melanositler</li></ul>

Tablo hazırlanırken (41) nolu kaynaktan faydalanılmıştır.

**Tablo 3. Primer Melanom Alt Tipleri ve Özellikleri**

<b>Melanom tipi</b>	<b>Görülme sıklığı</b>	<b>Anatomik bölge</b>	<b>Güneş maruziyeti</b>	<b>Radyal büyüme</b>	<b>Epidermis</b>
Yüzeyel yayılan melanom	%70	Kadınlarda alt ekstremitelerde, erkeklerde gövde ağırlıklı olmak üzere tüm vücut	Aralıklı	Var	Hiperplazi
Lentigo maligna melanom	%5	Yüz, özellikle burun ve yanak	Kronik	Var	Atrofi
Nodüler melanom	%15-30	Gövde, baş, boyun ağırlıklı olmak üzere tüm vücut	Aralıklı	Yok	Atrofi/Hiperplazi
Akrall lentiginöz melanom	%5	Ellerde palmar, ayaklarda plantar bölge, subungual yerleşim	-	Var	Hiperplazi

Tablo hazırlanırken (42) nolu kaynaktan yararlanılmıştır.

### **2.2.5. Prognostik ve Prediktif Faktörler**

Malign melanom prognozu üzerine etkili olan pek çok faktör mevcuttur.

#### **Breslow kalınlığı (Tümörün vertikal kalınlığı):**

Melanom prognozunda en önemli histopatolojik prognostik faktör tümör kalınlığıdır. Breslow kalınlığı arttıkça prognoz kötüleşir (43) (**Tablo 4**).

**Tablo 4. Breslow Kalınlığı Ölçümü**

- Granüler tabakanın üst sınırından lezyonun en derin kısmına kadar vertikal olarak ölçülür.
- Ülserli yüzeylerde ölçüm ülser tabanından başlayarak yapılır.
- Ekrin/apokrin bez ve folliküler yerleşimli in-situ melanom odakları değerlendirilmez.
- Regresyon içeren vakalarda rezidü melanoma göre ölçüm yapılmalıdır.
- Mikrosatellit lezyonlar ölçüme dahil edilmez.
- Ölçüm, kalibrasyonu mikroskoba göre ayarlanmış oküler mikrometrelerle yapılmalıdır.

Tablo hazırlanırken (44) nolu kaynaktan yararlanılmıştır.

**Tablo 5. Breslow Kalınlığına Göre 5 Yıllık Sağ Kalım Oranları**

<b>Breslow kalınlığı</b>	<b>5 yıllık sağ kalım</b>
≤ 1 mm	% 92-97
1-2 mm	% 81-92
2.1-4 mm	% 70-81
>4 mm	% 53-70

Tablo hazırlanırken (45) nolu kaynaktan yararlanılmıştır.

### **Clark Seviyesi:**

İlk olarak 1967’de tanımlanmıştır. Breslow kalınlığından önce en iyi bilinen prognostik parametreydi (32). Melanom invazyonunun anatomik seviyesi Clark ve ark. tarafından 5 seviye olarak belirlenmiştir (46).

Level I: Melanoma in-situ

Level II: Yüzeysel papiller dermis infiltrasyonu

Level III: Papiller dermisi dolduran ve genişleten üst retiküler dermise geçen infiltrasyon

Level IV: Retiküler dermisi dolduran infiltrasyon

Level V: Subkutan yağ dokuya infiltrasyon

### **Ülserasyon:**

Ülserasyon, evreleme sisteminde yer alan ikinci önemli histopatolojik prognostik faktördür. Ülserasyon hızlı büyümenin bir göstergesi olduğundan kötü prognostik faktörlerdendir. Evreyi T1a’dan T1b’ye yükseltir. Travmaya bağlı ülserasyon mutlaka ayırt edilmelidir (47). Ülserasyonun varlığı yanında ülserasyonun boyutu da prognoz için önem teşkil ettiğinden mümkünse raporda belirtilmelidir (48).

### **Mitoz sayısı:**

Sağ kalım için güçlü bir belirteçtir. Mitoz sayısı ve sağ kalım arasında negatif korelasyon mevcuttur. Mitotik indeks mm<sup>2</sup>’deki mitoz sayısı sayılarak elde edilir. 1 mm<sup>2</sup> yaklaşık 4 BBA’ya denk gelmekle birlikte 1 BBA; x400 büyütmede sayılmalıdır. Mitoz sayısı; vertikal büyüme alanındaki en fazla mitozun bulunduğu ‘hot spot’ alandaki mitoz sayısına bu alana komşu alanlardaki mitozlar da eklenerek toplam alan 1 mm<sup>2</sup>’ye ulaşana kadar sayılarak elde edilir. Eğer mitoz yok ise 0/mm<sup>2</sup> olarak



raporlanmalıdır.  $<1/\text{mm}^2$  ile  $0/\text{mm}^2$  arasında sağ kalım açısından fark olduğu ayrıca çalışmalarda gösterilmiştir (49).

**Lenfovasküler invazyon:**

Lenfovasküler invazyon; nüks, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve hastalıksız sağ kalım ile ilişkilidir. Kötü prognostik faktördür (50).

**Perinöral invazyon:**

Özellikle dezmoplastik malign melanom olmak üzere tüm malign melanom alt tiplerinde görülebilir. Perinöral invazyon lokal rekürrens riskinde artış ile yakından ilişkilidir (51).

**Pigment varlığı:**

Oküler melanomlarda pigmentasyon arttıa prognoz kötüdür (52).

**Mikroskopik satellit:**

Mikroskopik satellit; primer tümörün çevresinde uzaklık kriteri olmaksızın mikroskopik olarak gözlenen, deri veya subkutan dokudaki boyut kriteri olmaksızın tümör yayılımıdır. Mikroskopik satellitler ana tümör kitlesinden kollajenle ayrılmış halde ya da subkutan yağ dokusunda ayrı bir yapı olarak görülür. Kötü prognoz göstergesidir (53).

**Satellit:**

Primer tümörün  $\leq 2$  cm çevresinde, makroskopik olarak gözlenebilen, deri veya deri altı dokudaki tümör yayılımıdır (53).

**İn transit metastaz:**

Primer tümörden  $> 2$  cm uzaklıkta, primer tümörle ilk istasyon bölgesel lenf nodları arasında, makroskopik olarak gözlenebilen dermal ve/veya subkutan metastaz varlığıdır (53).

### **Regresyon:**

Primer kutanöz melanomlarda regresyon %10-35 oranında görülmektedir. Dermal fibrozis varlığı, vasküler proliferasyon, inflamatuvar infiltrasyon, destrükte olmuş tümör hücrelerine eşlik eden melanofajlar ve retelerde düzleşme ile karakterli epidermal incelmeye önemli regresyon bulgularıdır. Regresyon fokal (%50'den az) veya yaygın (%50'den fazla) olarak değerlendirilir (54). Bazı çalışmalarda iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (55).

### **Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler:**

Lenfositik infiltrasyon ilk olarak 1989 yılında, Clark ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve artan lenfositik infiltrasyon iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir. İnvaziv dermal komponentin çevresi değerlendirilir (56). Raporlanması:

- TİL yok : Lenfositler yok
- TİL var, hafif : Lenfositler tümörü fokal olarak infiltrate ediyor ve vertikal büyüme fazının bazalinde kalıyor
- TİL var, yoğun : Lenfositler vertikal büyüme fazının bazalini diffüz olarak infiltrate ediyor veya tümörün invaziv komponentine giriyor

### **2.2.6. Malign Melanom TNM Sınıflandırması**

Malign melanom evrelemede geçerli olan yeni evreleme sistemi Amerikan Kanser Birliği Komitesi (AJCC) tarafından 2018 yılında (8. Baskı) güncellenmiştir.

#### **Primer Tümör ( pT )**

pTx: Primer tümör değerlendirilemedi

pT0: Primer tümör saptanmadı

pTis: Melanom in situ (Clark level I)

pT1: Melanomun kalınlığı 1 mm veya altında, ülserasyon yok ya da var

pT1a: Melanomun kalınlığı 0.8 mm'nin altında, ülserasyon yok

pT1b: Melanomun kalınlığı 0.8 mm'nin altında, ülserasyon var veya melanomun kalınlığı 0.8-1 mm arasında ve ülserasyon yok ya da var

pT2: Melanomun kalınlığı 1.01-2 mm

pT2a: Ülserasyon yok

pT2b: Ülserasyon var

pT3: Melanomun kalınlığı 2.01-4 mm

pT3a: Ülserasyon yok

pT3b: Ülserasyon var

pT4: Melanomun kalınlığı >4 mm

pT4a: Ülserasyon yok

pT4b: Ülserasyon var

**Bölgesel Lenf Nodları (pN):**

pNx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi.

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN1: 1 adet bölgesel lenf nodunda metastaz veya lenf nodu metastazı olmaksızın in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz

pN1a: Klinik olarak varlığı bilinmeyen 1 adet bölgesel lenf nodunda sadece mikroskopik metastaz var

pN1b: Klinik olarak varlığı bilinen 1 adet bölgesel lenf nodunda makroskopik metastaz var

pN1c: Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan in-transit ya da satellit metastaz var

pN2: 2 veya 3 adet bölgesel lenf nodunda metastaz var veya lenf nodu metastazı olan intralenfatik bölgesel metastaz

pN2a: Klinik olarak varlığı bilinmeyen 2 veya 3 adet bölgesel lenf nodunda sadece mikroskopik metastaz var

pN2b: 2 veya 3 adet bölgesel lenf nodunda makroskopik metastaz var ve en az 1 tanesi klinik olarak biliniyor

pN2c: Sadece bir bölgesel nodal metastazın olduğu satellit veya in-transit metastaz

pN3: 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz var, veya 2 veya daha fazla tümör içeren lenf nodunda mikrosatellit/satellit veya in-transit metastaz var veya

herhangi bir sayıda in-transit, satellit veya mikrosatellit metastaz içeren veya içermeyen konglomere lenf nodları var

pN3a: Klinik olarak varlığı bilinmeyen 4 veya daha fazla lenf nodunda mikroskopik metastaz var

pN3b: 4 veya daha fazla tümör içeren lenf nodu var (Makroskopik nodal metastaz) ve bunlardan en az 1 tanesi klinik olarak biliniyor

pN3c: Klinik olarak bilinen veya bilinmeyen 2 veya daha fazla in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz içeren lenf nodu var ve/veya herhangi bir sayıda in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz içeren konglomere lenf nodları var

#### **Uzak Metastaz (pM):**

pM0: Uzak metastaz yok

pM1: Uzak metastaz var

pM1a: Cilt, cilt altı dokular, kas ve/veya bölgesel olmayan lenf nodlarını içeren yumuşak dokularda uzak metastaz var

pM1b: Akciğer metastazı

pM1c: Santral sinir sistemi dışındaki diğer tüm viseral bölgelere metastaz

pM1d: Santral sinir sistemine uzak metastaz

\*\*\* M kategorisi serum LDH düzeyinin yüksek olup olmamasına göre değişir.

M kategorisi belirtildikten sonra ‘(..)’ şeklinde yazılır.

(0) : LDH yüksek değil

(1) : LDH yüksek

#### **Patolojik Evre:**

Evre 0	pTis	N0	M0
Evre 1A	pT1a/ pT1b	N0	M0
Evre 1B	pT2a	N0	M0
Evre 2A	pT2b/ pT3a	N0	M0
Evre 2B	pT3b/ pT4a	N0	M0
Evre 2C	pT4b	N0	M0
Evre 3	Herhangi bir pT	N1,N2,N3	M0

Evre 3A	pT1a, pT1b, pT2a	N1a,N2a	M0
Evre 3B	pT1a, pT1b, pT2a	N1b,N1c,N2b	M0
	pT2b-T3a	N1, N2a, N2b	M0
Evre 3C	pT1a, pT1b, pT2a, pT2b, pT3a	N2c,N3	M0
	pT3b, pT4a	N1, N2, N3	M0
	pT4b	N1, N2	
Evre 3D	pT4b	N3	M0
Evre 4	Herhangi pT	Herhangi N	M1
*** Lenf nodu(ları), primer odak olmadan saptanırsa evre aşağıdaki gibidir:			
Evre 3B	pT0	N1b, N1c	M0
Evre 3C	pT0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0

## 2.2.7. Tedavi

### 2.2.7.1. Primer Melanoma Yaklaşım

Histopatolojik tanı konulduktan sonra primer kutanöz melanomun olduğu bölge Breslow kalınlığına uygun olarak eksizyon sınırı belirlenir ve reeksizyon yapılır (**Tablo 6**). Eksizyon için belirlenen sınırlar, melanom hücrelerinin, tümörün başlangıç yerinden uzağa göç edebilme yeteneklerinin olması nedeniyle geniş tutulmuştur. Amaç hastalığın lokal nüksünü önlemektir.

**Tablo 6. Primer Kutanöz Malign Melanomun Cerrahi Tedavisi**

Tümör kalınlığı	Eksizyon sınırları (cm)
İn situ	0.5
≤ 1 mm	1.0
1.01-2 mm	1.0-2.0
>2 mm	2.0

Tablo 6 hazırlanırken (57) nolu kaynaktan yararlanılmıştır.

Ekstremitelerin distali, yüz ve müköz membranlar gibi bazı zor anatomik bölgelerde geniş eksizyon yapmak mümkün olmayabilir. Bu nedenle bazen cerrahi

girişimler hastaya göre şekillendirilmek zorunda kalınabilir. Akral lentiginöz ve mukozal melanomların ise sınırları çoğunlukla belirgin değildir ve genellikle klinik ve histolojik sınırlar birbirleriyle örtüşmeyebilir. Bu nedenle tümör çıkarılırken sağlam deri sınırları daha geniş (en az 1 cm) olarak tutulmalıdır.

### **2.2.7.2. Elektif Lenf Nodu Diseksiyonu ve Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi**

1 mm'den fazla derinliği olan, tanı sırasında klinik ve radyolojik olarak nodal yayılım saptanmayan yaklaşık % 20 kutanöz melanom hastasında mikroskopik olarak lenf nodu tutulumu mevcuttur (58).

Önceden, orta-yüksek risk grubundaki tüm hastalara bölgesel tüm lenf nodlarının diseke edildiği elektif lenf nodu diseksiyonu yapılırken, günümüzde yapılan randomize çalışmalarda yalnız geniş reeksizyon ile geniş reeksizyon+elektif lenf nodu diseksiyonunun birbirine üstünlüğü saptanmadığından ve elektif lenf nodu diseksiyonu yapmanın sağ kalıma katkısı olmadığı düşünüldüğünden, daha az travmatik bir yöntem olan sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmaya başlandı (59).

Sentinel (Bekçi) nod, metastatik hücrelerin bölgesel olarak gittiği ilk lenf nodudur, sentinel lenf nodu biyopsisi bu bulguya dayanarak yapılır. Sentinel lenf nodu biyopsisini takiben pozitif sentinel lenf nodu çıkması halinde total lenfadenektomi,  $\geq$  1 mm melanomlarda, evreleme ve prognoz tayini için standart bir işlem haline gelmiştir. Birçok çalışmada sentinel lenf nodu durumunun, sağkalımda prognozu ve nüks ihtimalini belirleyen en önemli faktör olduğu belirtilmiştir (60).

### **2.2.7.3. Uzak Metastazlara Yaklaşım**

Eğer tek organ veya yalnızca birkaç organ tutulumu mevcutsa, metastazların cerrahi veya diğer ablatif yöntemlerle alınması düşünülebilir. Tümör cerrahiyle çıkarılamayacak gibiyse radyoterapi denenebilir. Eğer birçok yerde uzak metastaz varsa, kemoterapi, immünoterapi ve kombine biyokemoterapi yöntemleri uygulanabilir. Özellikle son zamanlarda umut verici tedavi şekli olan immünoterapi daha çok dikkati çekmektedir. Burada ana hedeflerden birisi de immün kontrol noktası inhibitörleri ile bağışıklık sisteminin tekrar aktive edilmesidir. İmmünoterapide IL-2

tedavisi, Sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen 4 (CTLA-4) blokajı, Programlı ölüm ligandı 1 (PD-L1) blokajı gibi yöntemler mevcuttur (7).

### 2.3. Mikrosatellit İnstabilite

Mikrosatellitler; insan genomu boyunca dağınık yerleşimli, 1-5 baz arasında, kısa ve çiftler halinde tekrar eden DNA dizileridir. DNA replikasyonu sırasında mikrosatellit allellerinin insersiyon veya delesyon ile uzunluğu değişebilmektedir. Hatalar normal koşullarda DNA Yanlış Eşleşme Tamir Onarım Genleri (MMR) tarafından düzeltilmektedir. Mikrosatellit instabilite; mutasyonların oluşmasını engelleyerek genomun stabil kalmasını sağlayan MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2 gibi DNA tamir genlerindeki mutasyonların bir neticesi olarak ortaya çıkar. Tümör dokusu ve normal dokuda mikrosatellit instabilitenin değerlendirilmesi için 4 farklı immünohistokimyasal belirteci içeren bir panel kullanılır. Değerlendirme sırasında sınıflandırma şu şekilde yapılır:

- Mikrosatellit Stabil (MSS): İnstabil belirteç saptanmaması
- Düşük frekanslı MSI (MSI-L): İncelenen belirteçlerin 1 tanesinde instabilite saptanması
- Yüksek frekanslı MSI (MSI-H): İncelenen belirteçlerin 2 veya daha fazlasında instabilite saptanması

Mikrosatellit instabilite varlığı, kalıtsal Lynch sendromuna sahip hastalarda meydana gelen tümör vakalarının % 90'ında ve sporadik kolorektal kanserlerin %10 ila % 15'inde görülmektedir. Primer malign melanomlarda ise mikrosatellit instabilite %2-30 iken, metastatik malign melanomlarda %20-77 oranındadır (8).

Mikrosatellit instabilite durumunun bilinmesi immünoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidir. Çünkü yüksek oranda mikrosatellit instabiliteye sahip tümörler immünoterapiden daha fazla fayda sağlarlar (9).

## 2.4. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

Bağışıklık sistemi eforunun önemli bir kısmını normal hücreler ile yabancı hücreleri ayırmak için harcar. Bunu gerçekleştirmek için, hücresel düzeyde kontrol noktalarını kullanır. Savunma sistemini aktifleştirmek için, kontrol noktalarına etki eden moleküllerin aktif veya pasif konumda olması gerekir. 2012 sonrası kanser tedavisinde çığır açan ve savunma sistemini aktifleştiren ilaçlara immün kontrol noktası düzenleyicileri (İmmün kontrol noktası inhibitörleri) denir. Bunlardan en iyi bilineni CTLA-4' tür. Ancak son yıllarda popülaritesi artan diğer immün kontrol noktası inhibitörlerinden bazıları da PD-L1, Galektin-9'dur.

İmmün T hücreleri antijen prezente eden hücreler veya tümör hücresi üzerindeki majör histokompatibilite kompleksi (MHC) tarafından prezente edilen antijenleri algılar ve aktive olur. T hücre cevabının tam aktivasyonu için ko-aktivatör sinyallere (T hücresi üzerindeki CD28 molekülünün antijen prezente eden hücre veya hedef hücre üzerindeki B7.1 ve B7.2 molekülüne bağlanması) ihtiyacı vardır. CTLA-4 proteini aktive T hücresi yüzeyine taşınır ve orada CD28 ile B7 bağlanma bölgesi için yarışır. Sonuçta immün yanıtı kontrol eden bir inhibitör sinyal oluşmuş olur. Eğer CTLA-4'e bir antikor bağlanıp da, onun B7'ye bağlanmasını engellerse bu inhibitör etki ortadan kalkar ve immün sistem aktive olur (immün sistem üzerindeki frenin salınması). Benzer şekilde tümörün mikroçevresinde, T hücresi tümör hücresi üzerinde MHC tarafında(?) prezente edilen(sunulan) antijeni algılar. Fakat burada, tümör hücresi PD-L1 denilen bir proteinin ekspresyonunu artırarak, T hücresi üzerindeki diğer bir inhibe edici molekül olan PD-1'e bağlanmasını sağlar. Bu bağlanma ile fren mekanizması devreye girmiş ve immün yanıt baskılanmış olur. O halde PD-L1 veya PD-1 bir antikor ile bloke edilebilirse, tümör mikroçevresinde immün yanıtın oluşmasına izin verilmiş olur. PD-L1'i hücre yüzeylerinde yoğun bir şekilde barındıran tümörlerin, ki bunlara PD-L1 pozitif tümörler denir, daha agresif yapıda olduğu, buna karşın immünoterapi ilaçlarının bu kanserlerde daha etkin olduğu bulunmuştur (10).

Galektin 9 ise ilk kez 1997'de 36 kDa beta-galaktosid lektin proteini olarak fare embriyonik böbreğinden izole edilmiştir. İnsan Galektin-9, 17. Kromozomun uzun kolundaki (17q11.2) LGALS9 geni tarafından kodlanır. Hücrelerin agregasyonu, adezyonu ve tümör hücrelerinin apoptozu gibi pek çok biyolojik fonksiyonu düzenler.



Kazanılmış bağıklık sisteminin gelişmesinde önemli rol oynar. Galektin-9 hematolojik maligniteler, gastrointestinal sistem tümörleri ve malign melanom başta olmak üzere pek çok tümörde malign hücrelerin apoptozunu in vitro ve in vivo olarak indüklemektedir. Birçok solid tümörde Galektin-9 ekspresyonunda kayıp olması tümörün progresyonuna ve metastaz yapmaya eğiliminin artmasına neden olmaktadır (61).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Olgu Seçimi

Yeterli klinik bilgiye sahip 2010-2017 yılları arasında tanı almış ve seçilmiş 60 adet primer ve 30 adet metastatik (Lenf nodu veya uzak organ metastazı olan) olmak üzere toplam 90 adet malign melanom ve 10 adet intradermal nevüs olgusu çalışma kapsamına alındı. Arşiv taraması sonuçlarına göre elde edilen malign melanom olgularının yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, malign melanom tipi, lokalizasyonu, Breslow kalınlığı, Clark evresi, TIL durumu, ülserasyon varlığı, mitoz sayısı ve tümör T, N, M durumu bilgisayar kayıtları ve patoloji istem formlarından tespit edilerek kaydedilmiştir. Olgulara ait Hematoksilen&Eozin boyalı preparatlar tekrar değerlendirildi ve immünohistokimyasal inceleme için tümörü temsil eden uygun bloklar seçildi.

#### 3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme

Arşiv olgularına ait kesitlere yapılan immünohistokimyasal çalışmalar Ventana BenchMark ULTRA otomatik boyama cihazında (Ventana Medical Systems, Inc.) gerçekleştirildi. Bunun için doku bloklarından 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler, polilizin ile kaplanmış lama alınarak, deparafinize edildikten sonra immünohistokimyasal boyama basamaklarına geçildi. İmmünohistokimyasal incelemede kullanılan antikorlara ait klon, üretici firma özellikleri, immünohistokimyasal boyamada kullanılan yöntem ve dilüsyon ile ilgili bilgiler Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7. Antikorların Özellikleri**

<b>Antikor</b>	<b>Klon</b>	<b>Firma</b>	<b>Dilüsyon</b>	<b>Yöntem</b>	<b>Kontrol dokusu</b>
<b>MLH-1</b>	M1	Roche	Kullanıma hazır	Otomatik sistem	Kolon mukozası
<b>MSH-2</b>	G219-1129	Cell Marque	Kullanıma hazır	Otomatik sistem	Kolon mukozası
<b>MSH-6</b>	44	Roche	Kullanıma hazır	Otomatik sistem	Kolon mukozası
<b>PMS-2</b>	EPR3947	Cell Marque	Kullanıma hazır	Otomatik sistem	Kolon mukozası
<b>PD-L1</b>	28-8	Abcam	2 µg/ml	Otomatik sistem	Tonsil
<b>Galektin-9</b>	21B5	Lifespan	1/150	Otomatik sistem	Kolon adenokarsinom

### **3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme**

İmmünohistokimyasal antikorlarla boyalı kesitler, ışık mikroskopunda (Nikon Eclipse E200) değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal çalışmada MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6 belirteçleri için internal kontrol olarak epidermal keratinositler ve immün hücreler kullanıldı.

MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6 belirteçlerinin ekspresyonları aşağıda belirtildiği şekilde değerlendirildi:

- **İntakt:** %30'dan fazla neoplastik hücrede nükleer boyanma, iç kontrol pozitif
- **Fokal boyanma:** %5-30 arasındaki neoplastik hücrede nükleer boyanma, iç kontrol pozitif
- **Kayıp:** %5'ten az neoplastik hücrede nükleer boyanma, iç kontrol pozitif

PD-L1 antikorunun 28-8 klonu kullanıldı. 4 adet 20'lik büyütme alanındaki komplet sirkumferensiyel veya parsiyel lineer plazma membran boyanma yüzdesinin ortalaması alındı. Sitoplazmik boyanma ve zemin boyanması değerlendirmeye alınmadı. Eşik değer olarak daha önce yapılan çalışmalar ve ticari kitin melanom değerlendirme kılavuzuna göre %1'in altındaki boyanmalar negatif kabul edildi. PD-L1  $\geq$  % 1 olan vakalar pozitif kabul edildi. Eksternal pozitif kontrol olarak tonsil dokusu kullanıldı.

Galektin 9 antikorunun 21B5 klonu kullanıldı. 4 adet 40'lık büyük büyütme alanındaki sitoplazmik boyanma yüzdesi ve boyanma yoğunluğu H skoru kullanılarak değerlendirildi. H skoru hesaplanması için aşağıdaki denklemi kullanan MS Excel macro dosyası oluşturuldu (62).

$$H \text{ skor} = \sum (P_i \times i)$$

$P_i$  boyanan hücrelerin yüzdesini gösteren katsayı ve  $i$  ise boyanma yoğunluğu (3+ (Güçlü), 2+ (Orta), 1+ (Zayıf), 0 (Boyanma yok)) ifade etmektedir.

Eksternal pozitif kontrol olarak kolon adenokarsinomu kullanıldı.

### 3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 22 kullanıldı. Gruplar arasında (İntradermal nevüs:10, Primer melanom:60, Metastatik melanom:30) karşılaştırma için Bonferoni düzeltmeli Mann-Whitney U Testi ve Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Alt gruplarda yüzdesel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi kullanıldı. Galektin-9 değerlendirilirken H skoru kullanıldı. Elde edilen H-Skorları ile Pearson korelasyon analizi yapıldı. p değeri 0,05 ve altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **Finansal Destek ve Etik Kurul Kararı:**

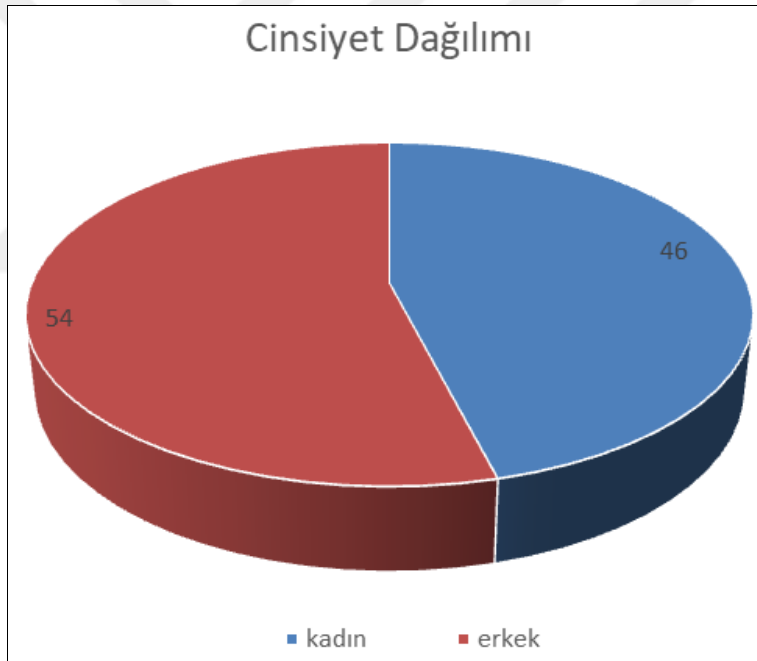
Proje (Proje no: TTU-2018-7495) Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destek fonu tarafından desteklenmiştir. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı çalışmaya başlamadan önce alınmıştır. (02.03.2018- Protokol no: 2018/36)

## 4. BULGULAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda 2010-2017 yılları arasında tanı almış ve seçilmiş 60 primer malign melanom ve 30 metastatik malign melanom olmak üzere toplam 90 malign melanom ve 10 intradermal nevüs vakası çalışmamıza dahil edilmiştir.

### 4.1. Yaş ve Cinsiyet

Vakaların % 46'sı kadın (n=46), % 54'ü erkekti (n=54) (Şekil 3). Vakaların yaş aralığı 17-92 olup, ortalama yaş 62,23'tür.



Şekil 3. Olguların Cinsiyet Dağılımı

### 4.2. Lokalizasyon

Vakalara ait tümörlerin 50 adedi (% 50) baş-boyun yerleşimli, 16 adedi (% 16) gövde yerleşimli, 8 adedi (% 8) üst ekstremitte yerleşimli ve 26 adedi (% 26) ise alt ekstremitte yerleşimlidir.

### 4.3. Histolojik Alt Tip

Vakaların 60 tanesi (%60) primer malign melanom olup, 30 tanesi (%30) metastatik malign melanom ve 10 tanesi (%10) de intradermal nevüstür. Primer 60 malign melanom vakasının ise; 14'ü (%14) akral malign melanom, 1'i (%1) yüzeysel yayılan malign melanom, 31'i (%31) nodüler malign melanom, 2'si (%2) lentigo malign melanom, 12'si (%12) mukozal malign melanomdur (Tablo 8).

**Tablo 8. Histolojik Alt Tiplere Göre Vakaların Sayı ve Yüzdeleri**

	<b>Histolojik alt tip</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Primer MM</b>	Akral MM	<b>14</b>	<b>14</b>
	Yüzeysel yayılan MM	<b>1</b>	<b>1</b>
	Nodüler MM	<b>31</b>	<b>31</b>
	Lentigo MM	<b>2</b>	<b>2</b>
	Mukozal MM	<b>12</b>	<b>12</b>
<b>Metastatik MM</b>		<b>30</b>	<b>30</b>
<b>İntradermal nevüs</b>		<b>10</b>	<b>10</b>
	<b>Toplam</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Son yıllarda malign melanom patogeneğinde güneş maruziyetinin önemi vurgulanmaktadır. Öyle ki aralıklı veya intermitan güneş maruziyetine bağlı en sık görülen süperfisiyal malign melanom iken, kronik güneş maruziyetine bağlı en sık görülen ise lentigo malign melanomdur. Vakalarımızı bu açıdan değerlendirdiğimizde güneş maruziyeti ile melanom alt tipleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,924).

### 4.4. Breslow Kalınlığı

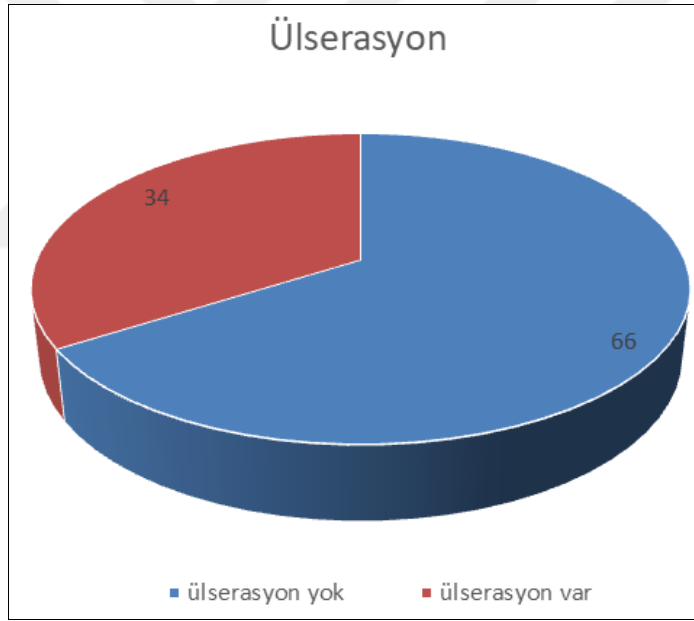
Vakaların 47'sinin Breslow kalınlığı biliniyorken, 53 vakanın Breslow kalınlığı insizyonel biyopsi, mukozal malign melanom ve/veya metastatik malign melanom olmasından dolayı değerlendirme dışı bırakıldı. Breslow kalınlığı belirlenebilen 47 vakanın 2'si (% 4,3) <1 mm olup, 7'si (% 14,9) 1-2 mm arasında, 10'u (% 21,2) 2,1-4 mm arasında ve 28'i (% 59,6) > 4 mm' dir.

#### 4.5. Clark Evreleme

Vakaların 47'sinin Clark evresi biliniyorken, 53 vakanın Clark evresi insizyonel biyopsi, mukozal malign melanom ve/veya metastatik malign melanom olmasından dolayı değerlendirilemedi. Clark evresi belirlenebilen 47 vakanın 1'i (% 2,1) Clark evre 2 olup, 3'ü (% 6,4) Clark evre 3, 22'si (% 46,8) Clark evre 4 ve 21'i (% 44,7) Clark evre 5' tir. Vakalarımız arasında Clark evre 1 olan vaka yoktur.

#### 4.6. Ülserasyon

Vakaların 66'sında (% 66) ülserasyon yok iken, 34'ünde ( % 34) ülserasyon mevcuttur (Şekil 4)



Şekil 4. Vakaların Ülserasyon Durumu

#### 4.7. Mitoz

Vakaların 1 mm<sup>2</sup>'deki mitoz sayısı minimum 0, maksimum 31'dir. Ortalama mitoz sayısı 6,59'dur.

#### **4.8. Perinöral İnvazyon**

Vakaların 97'sinde (% 97) perinöral invazyon negatif iken, 3'ünde (% 3) perinöral invazyon pozitifdir.

#### **4.9. Pigmentasyon**

Vakaların 78'inde (% 78) pigment yok iken, 22'sinde (% 22) pigment mevcuttur.

#### **4.10. Tümörü infiltrate eden lenfositler (TIL)**

Vakaların 84 tanesinde TIL durumu değerlendirilirken, 16 vakanın malign melanom metastazı içeren lenf nodu olmasından dolayı değerlendirme yapılmadı. TIL durumu değerlendirilen 84 vakanın 63'ünde (% 75) TIL yok iken, 21'inde (%25) TIL var (Hafif)'tir.

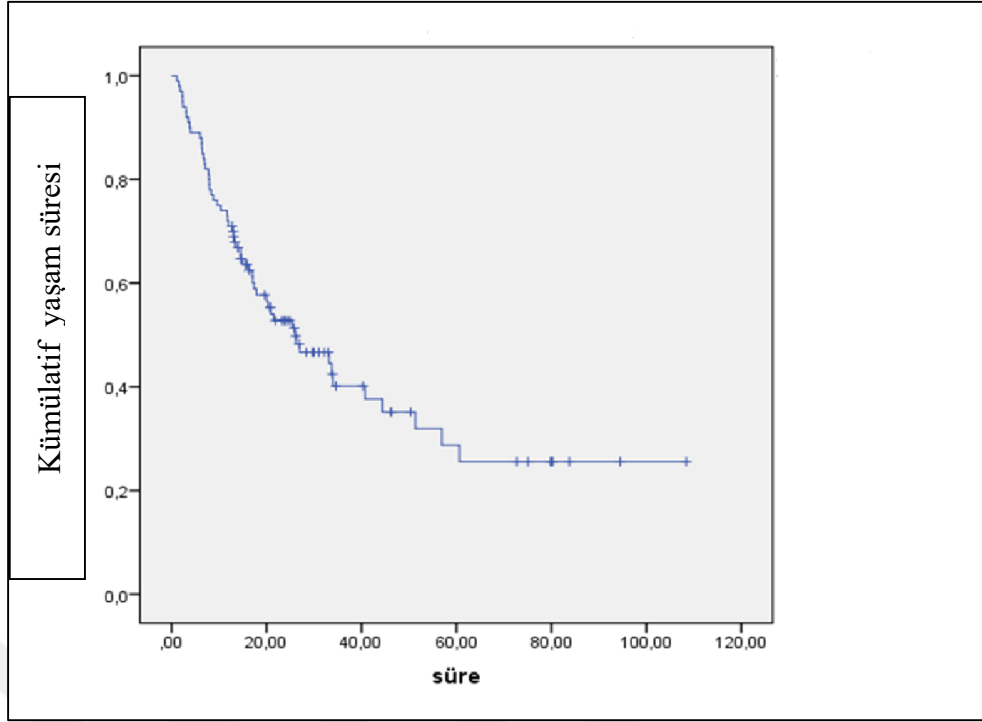
#### **4.11. TNM evreleme**

Vakaların yalnızca 47'sinin patolojik T evresi biliniyorken, 53 vakanın T evresi insizyonel biyopsi, mukozal malign melanom ve/veya metastatik malign melanom olmasından dolayı değerlendirilemedi. T evresi belirlenebilen 47 vakanın 3'ü (% 6,4) pT1b olup, 4'ü (% 8,5) pT2a, 2'si (% 4,3) pT2b, 2'si (% 4,3) pT3a, 8'i (% 17) pT3b, 8'i (% 17) pT4a ve 20'si (% 42,6) pT4b'dir.

#### **4.12. Sağkalım**

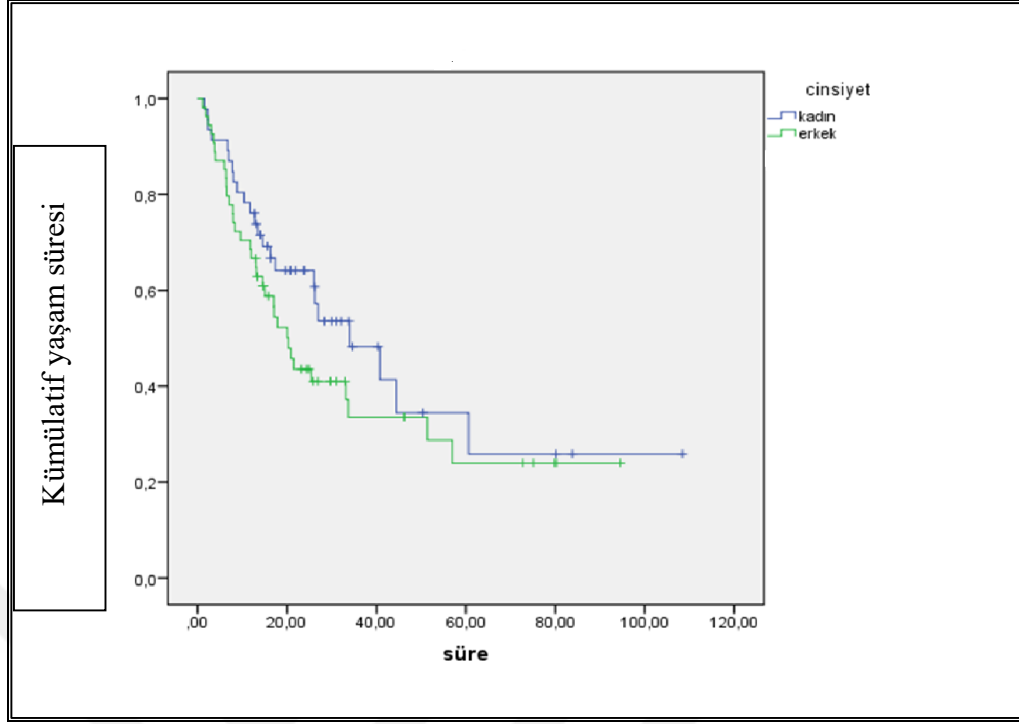
Vakaların ortalama sağkalım süresi 38,4 aydır. Tüm vakaların genel sağkalım süresi 5 nolu şekilde izlenmektedir.





**Şekil 5. Genel Sağkalım**

Vakaların cinsiyete göre sağkalım süreleri kadınlarda ortalama 26 ay, erkeklerde 20 ay olarak saptandı. Genel sağkalım süresi açısından kadın ve erkek cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,230$ ).



Şekil 6. Cinsiyete Göre Genel Sağkalım

Histolojik alt tip, Clark düzeyi, Breslow kalınlığı, lenfosit infiltrasyonu, ülserasyon, patolojik T evresinin genel sağkalım üzerindeki etkisi long rank testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu özelliklerin p değerleri Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Prognostik Faktörlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

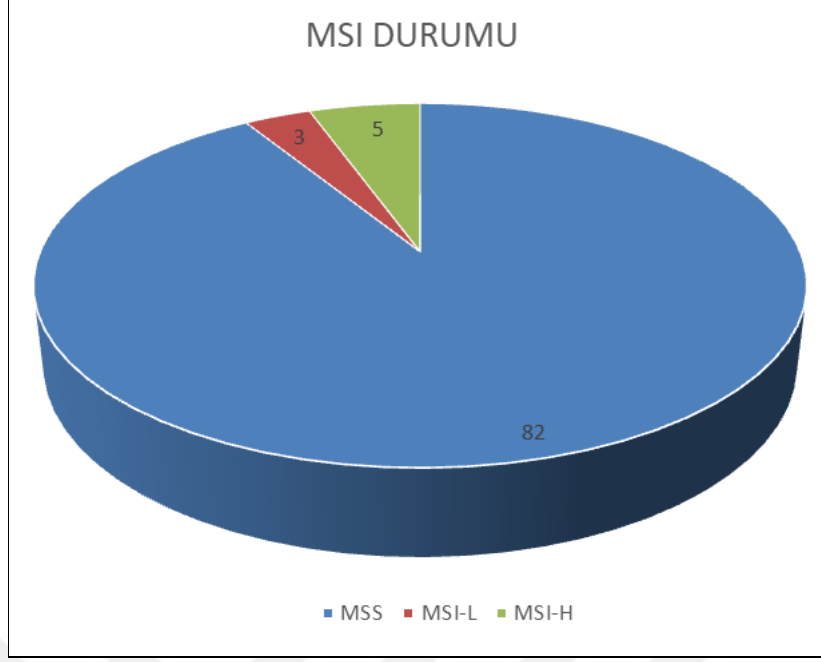
Prognostik faktörler sağkalım ilişkisi	p değeri
Histolojik alt tip	0,924
Clark düzeyi	0,412
Breslow kalınlığı	0,432
Lenfosit infiltrasyonu	0,707
Ülserasyon	0,282
Patolojik T evresi	0,293

#### 4.13. Klinikopatolojik Veriler ile MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi

Çalışmamızda malign melanom vakalarının MMR protein ekspresyonlarının immünohistokimyasal değerlendirmesinde 90 vakanın 82'sinde (% 91,1) 4 işaretleyicideki ekspresyonlar korunmuştur. 3 vakada (% 3,3) yalnızca 1 immün işaretleyicide ekspresyon kaybı saptanmıştır. 4 vakada (% 4,4) 2 immün işaretleyicide ekspresyon kaybı saptanmış olup, 1 vakada (% 1,1) ise 4 immün işaretleyicinin 4'ünde de ekspresyon kaybı saptanmıştır. Bu vakalardaki immün işaretleyicilerdeki ekspresyon kaybı dağılımı şu şekildedir;

- 3 vakada (% 3,3) MSH-6'da izole kayıp
- 2 vakada (% 2,2) MSH-6 ve PMS-2 ekspresyonlarında beraber kayıp
- 1 vakada (% 1,1) MSH-2 ve MSH-6 ekspresyonlarında beraber kayıp
- 1 vakada (% 1,1) PMS-2 ve MLH-1 ekspresyonlarında beraber kayıp
- 1 vakada (% 1,1) MSH-6, PMS-2, MLH-1, MSH-2 ekspresyonlarının tamamında kayıp

Çalışmamızda MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptanmayan (MSS) vaka sayısı 82 (% 91,1) olup, MMR proteinlerinde yalnızca 1'inde ekspresyon kaybı saptanan (MSI-L) vaka sayısı 3 (% 3,3), MMR proteinlerinden 2 ve daha fazlasında ekspresyon kaybı saptanan (MSI-H) vaka sayısı 5 (% 5,5) olarak bulunmuştur.

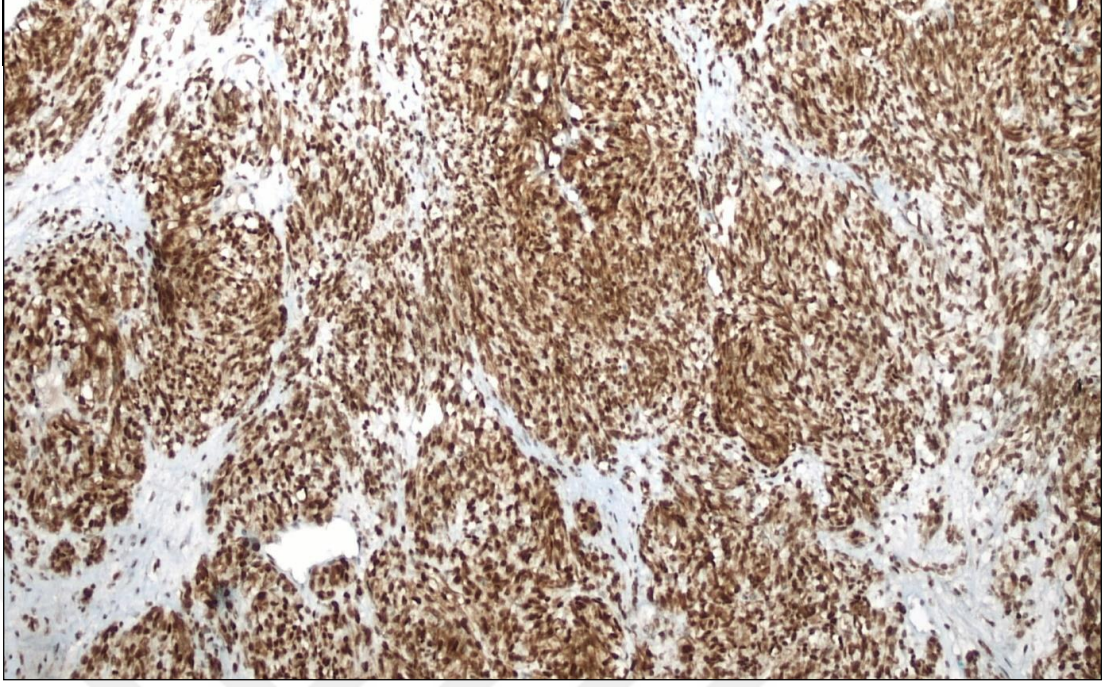


**Şekil 7. Vakaların Mikrosatellit İnstabilite Durumu**

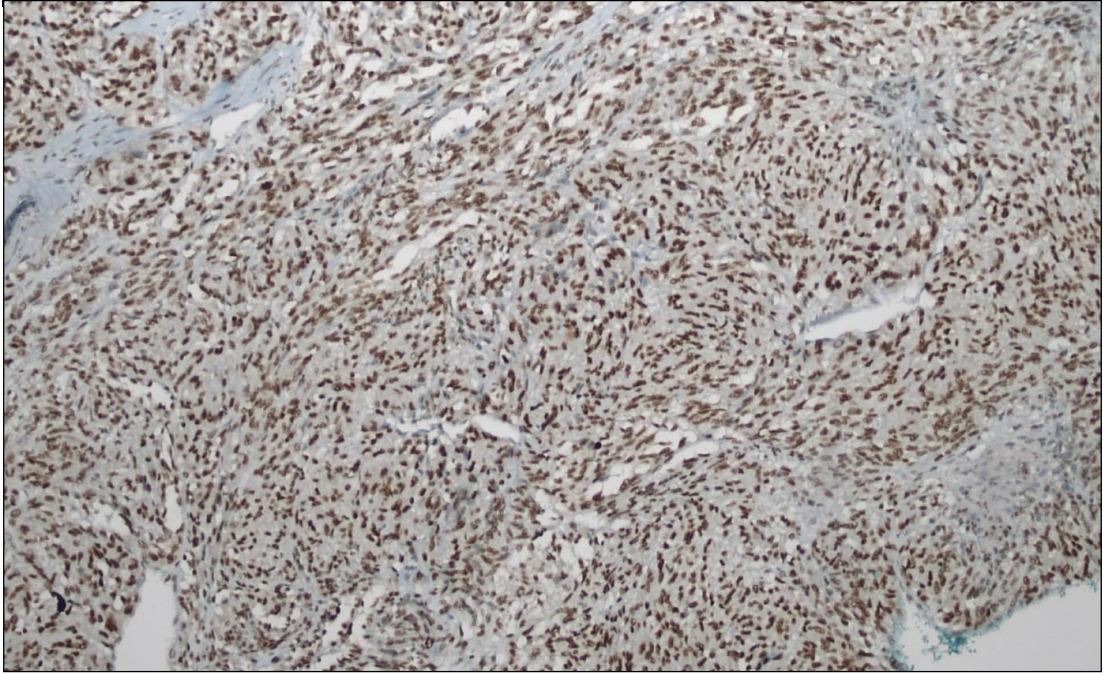
Çalışmamızdaki mikrosatellit instabilite oranı malign melanom vakaları arasında % 8,8'dir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 10 intradermal nevüs vakasının 10'unda da MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptanmamıştır.

Mikrosatellit instabilite pek çok solid tümörde değişen oranlarda görülmektedir. Örneğin; endometriyal karsinomlarda % 30, kolon kanserlerinde % 20, glioblastomlarda % 0,25 oranında mikrosatellit instabilite görülmektedir. Çalışmamızda mikrosatellit instabilite saptanan olguları eşlik edebilecek diğer solid organ tümörleri açısından da araştırdık. Ancak mikrosatellit instabilite saptanan 8 olguda ilave solid organ malignitesine rastlamadık.

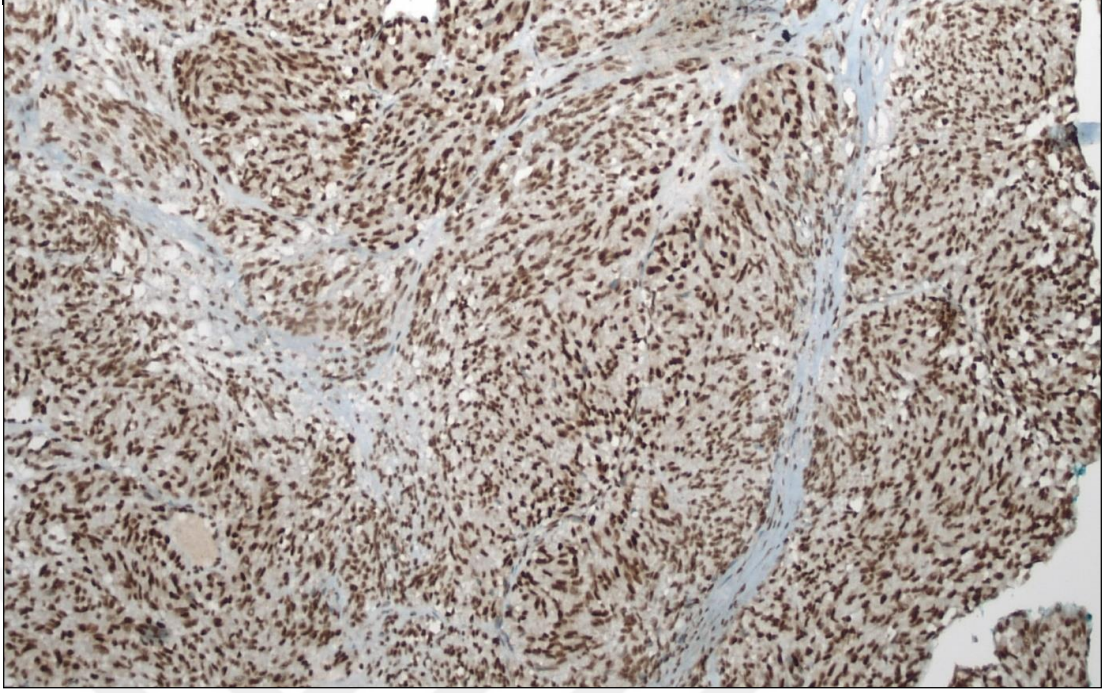


**Resim 1. Malign Melanomda MLH-1 ile Nükleer Pozitif Boyanma (x 100)**

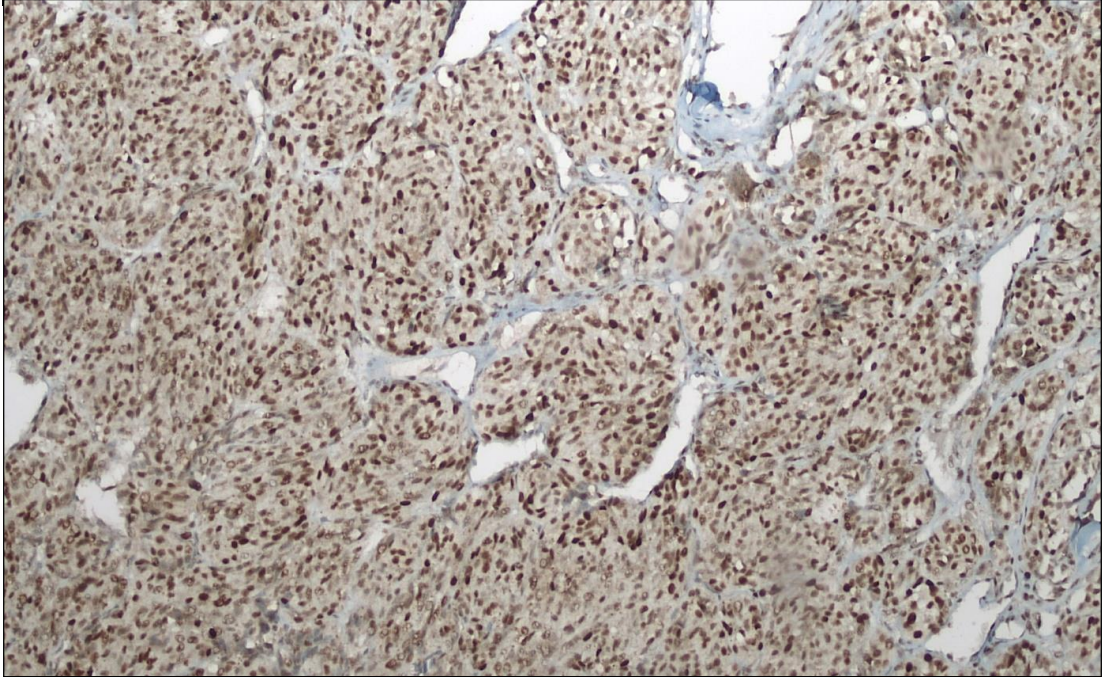


**Resim 2. Malign Melanomda PMS-2 ile Nükleer Pozitif Boyanma (x 100)**





**Resim 3. Malign Melanomda MSH-2 ile Nükleer Pozitif Boyanma (x 100)**



**Resim 4. Malign Melanomda MSH-6 ile Nükleer Pozitif Boyanma (x 100)**

#### 4.13.1. Cinsiyet- MMR protein ekspresyonlarının ilişkisi

Çalışmamızda 46 kadın vakanın 2'sinde (% 4,3) MMR protein ekspresyon kaybı varken, 44'ünde (% 95,7) ekspresyon kaybı saptanmamıştır. MMR protein ekspresyon kaybı saptanan 2 vakanın 1'inde sadece MSH-6 ekspresyonunda kayıp mevcut iken, diğer vakada MSH-2, PMS-2, MSH-6 ve MLH-1 ekspresyonlarının hepsinde kayıp izlenmiştir.

54 erkek vakanın ise 6'sında (% 11,1) MMR protein ekspresyon kaybı saptanmış olup, 48 vakada (% 88,9) ekspresyon kaybı saptanmamıştır. MMR protein ekspresyonunda kayıp saptanan 6 vakanın protein ekspresyon durumu ise şu şekildedir;

- 2 vakada MSH-6'da izole kayıp
- 2 vakada MSH-6 ve PMS-2 ekspresyonlarında beraber kayıp
- 1 vakada MSH-6 ve MSH-2 ekspresyonlarında beraber kayıp
- 1 vakada PMS-2 ve MLH-1 ekspresyonlarında beraber kayıp

Çalışmamızda MMR protein ekspresyon durumu ile kadın ve erkek cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,282).

#### 4.13.2. Yaş-MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi

Çalışmamızda izole MSH-6 ekspresyon kaybı saptanan 3 vakanın yaşları 46, 59, 71 olup, MSH-6 ve PMS-2 ekspresyonlarında beraber kayıp saptanan vakaların yaşları 39, 73, MSH-6 ve MSH-2 ekspresyonlarında beraber kayıp saptanan vakanın yaşı 71, MLH-1 ve PMS-2 ekspresyonunda beraber kayıp saptanan hastanın yaşı 68'dir. MMR proteinlerinin 4'ünde de kayıp saptanan 1 vakanın yaşı ise 71'dir. Çalışmamızda yaş ile MMR protein ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,819).

#### 4.13.3. Breslow Kalınlığı-MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi

Çalışmamızda breslow kalınlığı  $\leq 1$  mm olan 2 vakanın 2'sinde de MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptanmamış olup, Breslow kalınlığı 1-2 mm olan 7

vakanın ve breslow kalınlığı 2,1-4 olan 10 vakanın tamamında MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptanmamıştır. Breslow kalınlığı > 4 mm olan 27 vakanın ise 25'inde ekspresyonlarda kayıp saptanmamış olup, 2 vakada ise MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı (Vakaların 1'inde MSH-6 ve PMS-2, diğesinde ise MSH-2 ve MSH-6 beraber kaybı) saptanmıştır. MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptanan diğere 6 vakanın malign melanom metastazı içeren lenf nodu olmasından dolayı breslow kalınlığı belirlenemedi. Çalışmamızda breslow kalınlığı ve MMR proteinlerinin ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,295)

#### **4.13.4. Clark Evre-MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi**

Çalışmamızda Clark evre 2 olan 1 vaka, Clark evre 3 olan 3 vaka, Clark evre 4 olan 22 vaka ve Clark evre 5 olan 21 vaka mevcuttu. Clark evre 1 olan vaka saptanmadı. Clark evre 2 ve 3 olan vakaların tamamında MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptanmadı. Clark evre 4 olan vakaların 1 tanesinde MSH-2 ve MSH-6 ekspresyonlarının beraber kaybı mevcut olup, Clark evre 5 olan vakaların da 1 tanesinde MSH-6 ve PMS-2 ekspresyonlarında beraber kayıp izlenmiştir. Clark evresi belirlenebilen 47 vakanın sadece 2 tanesinde MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptanmıştır. Çalışmamızda Clark evre ve MMR proteinlerinin ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,742).

#### **4.13.5. Ülserasyon-MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi**

Çalışmamızda ülserasyon mevcut olan 34 vakanın 1 tanesinde (% 2,9), ülserasyon olmayan 66 vakanın ise 7 tanesinde (% 10,6) MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptanmıştır. Çalışmamızda ülserasyon ve MMR proteinlerinin ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,259).



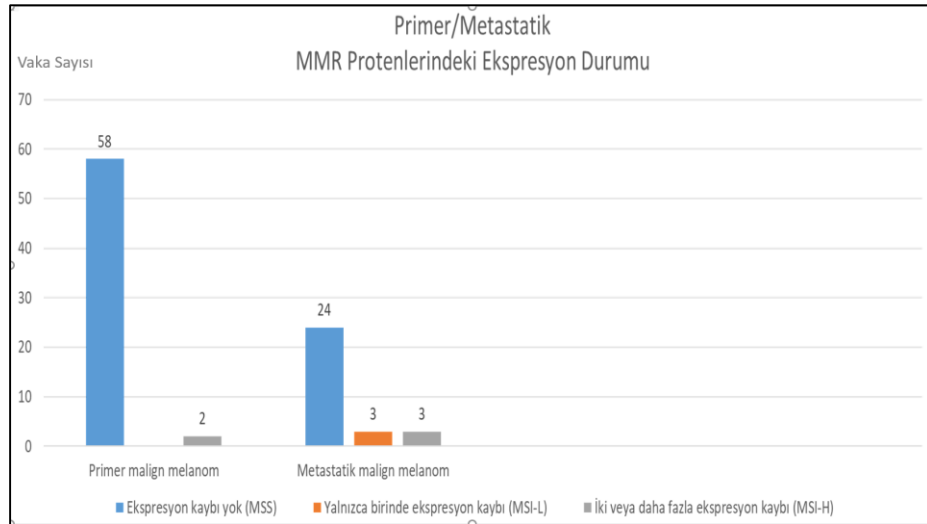
#### 4.13.6. Mitoz-MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi

Çalışmamızda mitoz ve MMR proteinlerinin ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,537$ )

#### 4.13.7. Histolojik Tanı Alt Tipleri-MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi

Çalışmamızda 60 tane primer malign melanom vakasının 58'inde (% 96,7) MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptanmamışken, 2'sinde (% 3,3) MMR proteinlerinin 2 veya daha fazlasında ekspresyon kaybı (MSI-H) saptanmıştır. Metastatik malign melanom olan 30 vakanın ise 24'ünde (% 80) MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptanmamışken, 3 vakada (% 10) MMR proteinlerinin yalnızca 1'inde kayıp (MSI-L), 3 vakada (% 10) ise MMR proteinlerinin 2 veya daha fazlasında kayıp (MSI-H) saptanmıştır.

Çalışmamızda metastatik malign melanom vakalarında primerlere göre mikrosatellit instabilite oranı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda primer/metastatik malign melanomlar ve MMR proteinlerinin ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,015$ ).



**Şekil 8. Primer/Metastatik Malign Melanomlarda MMR Proteinlerindeki Ekspresyon Durumu**

#### **4.13.8. TIL- MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi**

Çalışmamızda 63 vakada TIL izlenmemiş olup, bu vakaların 60'ında (% 95,2) MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı izlenmemiştir. 3 vakada (% 4,8) ekspresyon kaybı mevcuttur. 11 vakada TIL mevcut olup, bu vakaların hiçbirinde MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptanmadı. 16 vakada ise TIL değerlendirilemedi. Çalışmamızda TIL ve MMR proteinlerinin ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,570$ ).

#### **4.13.9. Sağkalım-MMR Protein Ekspresyonlarının İlişkisi**

Çalışmamızda 43 yaşayan vakanın 40'ında (% 93) MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı yok iken, 3 vakada (%7) MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptanmıştır. Ölen 57 vakanın 52'sinde (% 91,2) MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı yok iken, 5'inde (% 8,8) MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı mevcuttur. Çalışmamızda sağkalım ve MMR proteinlerinin ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=1,000$ ).

#### **4.14. MMR Protein Ekspresyonu-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi**

Çalışmamızda MMR protein ekspresyonu göstermeyen 92 vakanın 75'inde (% 81,5) PD-L1 < %1 (PD-L1 negatif), 17'sinde (% 18,5) PD-L1  $\geq$  %1 (PD-L1 pozitif) olarak saptanmıştır. MMR proteinlerin yalnızca birinde ekspresyon kaybı saptanan (MSI-L) 3 vakanın 3'ünde de PD-L1 < %1 (PD-L1 negatif) bulunmuştur. MMR proteinlerinin 2 ve daha fazlasında kayıp saptanan (MSI-H) 5 vakanın 5'inde de PD-L1 < %1 (PD-L1 negatif) saptanmıştır.

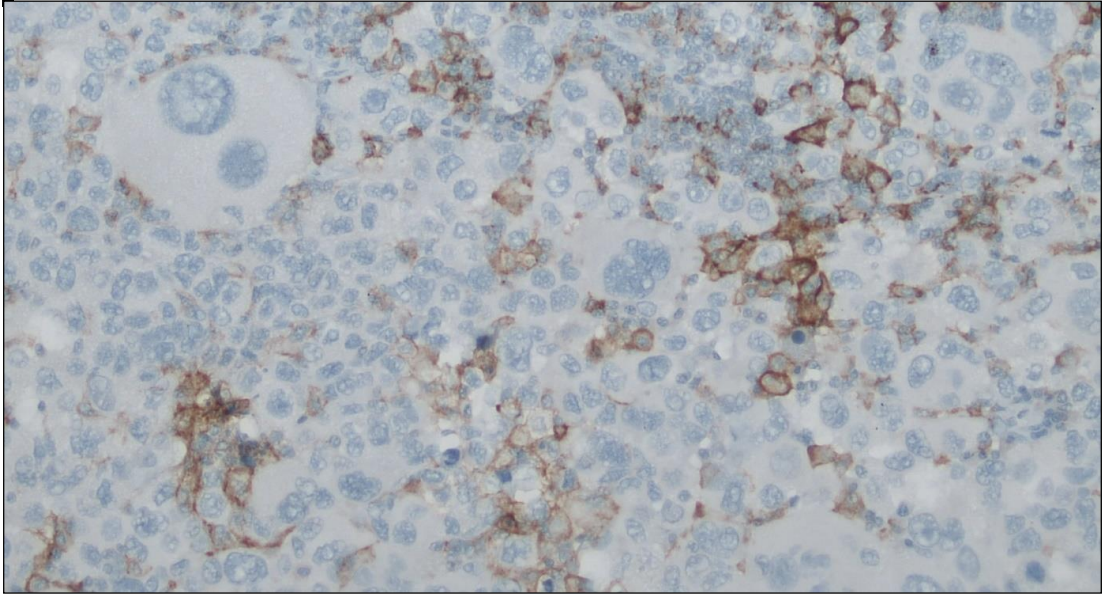
MMR protein ekspresyonu göstermeyen , MSS olan 92 vakanın 17'sinde PD-L1 pozitif iken, MSI olan (MSI-L ve MSI-H) 8 vakanın 8'inde de PD-L1 negatif saptanmıştır. Çalışmamızda MMR protein ekspresyonu ve PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,345$ ).

#### 4.15. MMR Protein Ekspresyonu-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi

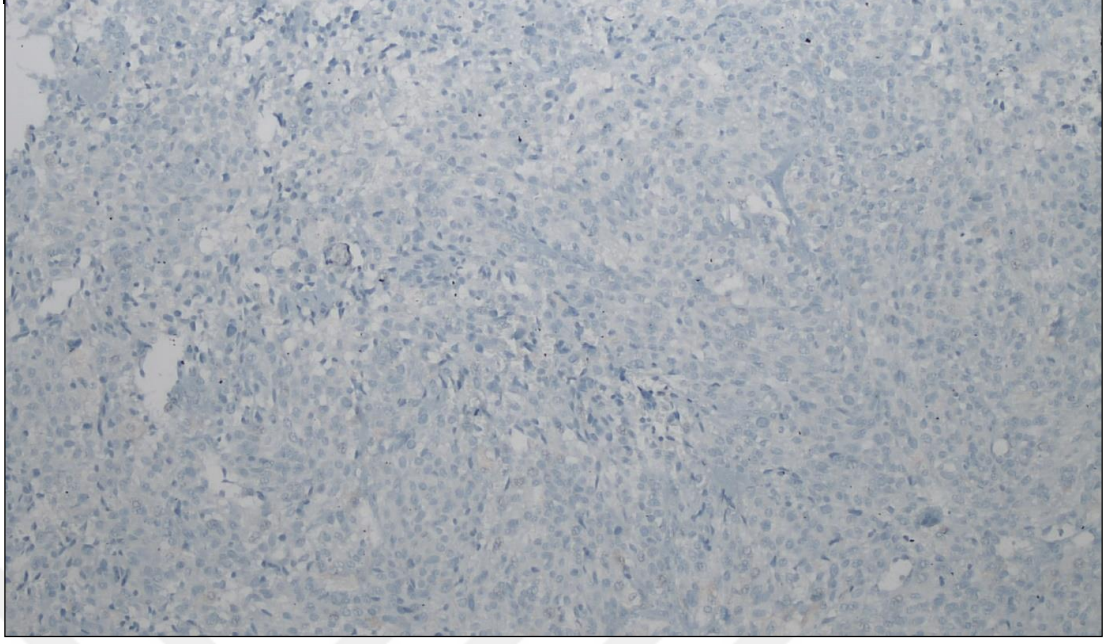
Çalışmamızda MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptanmayan (MSS olan) 92 vakanın Galektin-9 ekspresyonuna ait H skoru ortalaması 37,48 olup, MMR proteinlerinden yalnızca birinde kayıp olan (MSI-L) 3 vakanın H skoru ortalama 79,66 ve MMR proteinlerinden 2 veya daha fazlasında ekspresyon kaybı (MSI-H) saptanan 5 vakanın H skoru ortalaması 36'dır. Çalışmamızda MMR protein ekspresyonu ve Galektin-9 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,116).

#### 4.16. Klinikopatolojik Veriler ile PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi

Çalışmamızda malign melanom vakalarının PD-L1 ekspresyonunun immünohistokimyasal değerlendirmesinde 90 vakanın 73'ünde (% 81,1) PD-L1 < %1 olup, PD-L1 negatif sonuç vermiştir. 17 malign melanom vakasında (% 18,8) ise PD-L1 ≥ %1 olup, PD-L1 pozitif olarak değerlendirilmiştir. İntradermal nevüs olan 10 vakada PD-L1 ekspresyonu saptanmamıştır.



**Resim 5. Malign Melanomda PD-L1 Pozitif Boyanma (x 200)**



**Resim 6. Malign Melanomda PD-L1 Negatifliği (x 100)**

#### **4.16.1. Cinsiyet-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi**

Çalışmamızda 46 kadın vakanın 12'sinde (% 26,1) PD-L1 pozitif iken, 34 vakada (% 73,9) PD-L1 negatif sonuç vermiştir. 54 erkek vakanın ise 5'inde (% 9,3) PD-L1 pozitif sonuç vermiş olup, 49 vakada (% 90,7) PD-L1 negatiftir. Çalışmamızda PD-L1 ekspresyonu ile kadın ve erkek cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,049$ ).

#### **4.16.2. Yaş-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi**

Çalışmamızda PD-L1 negatif olan vakaların yaş ortalaması 60,45 iken, PD-L1 pozitif olan vakaların yaş ortalaması 70,94'tür. Çalışmamızda PD-L1 ekspresyonu ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,052$ ).

#### **4.16.3. Breslow Kalınlığı-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi**

Çalışmamızda Breslow kalınlığı  $\leq 1$  mm olan 2 vakanın 2'sinde de, Breslow kalınlığı 1-2 mm olan 7 vakanın 7'sinde de PD-L1 negatif sonuç vermiştir. Breslow kalınlığı 2-4 mm olan 10 vakanın 7'sinde PD-L1 negatif olup, 3'ünde PD-L1 pozitifdir. Breslow kalınlığı  $> 4$  mm olan 27 vakanın 23'ünde PD-L1 negatif sonuç vermiş olup, 4 vakada PD-L1 pozitifdir. Çalışmamızda Breslow kalınlığı ve PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,475$ ).

#### **4.16.4. Clark Evre-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi**

Çalışmamızda Clark evre 2 olan 1 vakada PD-L1 negatifdir. Clark evre 3 olan 3 vakanın 2'sinde PD-L1 negatif olup, 1 vakada PD-L1 pozitifdir. Clark evre 4 olan 22 vakanın 18'inde PD-L1 negatif, 4'ünde PD-L1 pozitifdir. Clark evre 5 olan 21 vakanın ise 19'unda PD-L1 negatif, 2'sinde PD-L1 pozitif sonuç vermiştir. Çalışmamızda Clark evre ve PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,418$ ).

#### **4.16.5. Ülserasyon-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi**

Çalışmamızda ülserasyon mevcut olan 34 vakanın 5'inde PD-L1 pozitif iken, ülserasyon içermeyen 66 vakanın ise 12'sinde PD-L1 pozitifdir. Çalışmamızda ülserasyon ve PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,875$ ).

#### **4.16.6. Mitoz- PD-L1 ekspresyonu ilişkisi**

Çalışmamızda PD-L1 pozitif olan 17 vakanın mitoz ortalaması 8,35 iken, PD-L1 negatif olan 83 vakanın mitoz ortalaması 6,23'tür. Çalışmamızda mitoz ve PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,152$ ).

#### **4.16.7. Histolojik Tanı Alt Tipleri-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi**

Çalışmamızda primer malign melanom olan 60 vakanın 8'inde PD-L1 pozitif iken, 52 vakada PD-L1 negatif sonuç vermiştir.

Primer malign melanomların alt gruplarındaki PD-L1 ekspresyon durumu ise şu şekildedir;

- Akral malign melanom → 14 vakanın 1'inde PD-L1 pozitif
- Süperfisial malign melanom → 1 vakanın PD-L1'i negatif
- Nodüler malign melanom → 31 vakanın 6'sında PD-L1 pozitif
- Lentigo malign melanom → 2 vakanın 2'si de PD-L1 negatif
- Mukozal malign melanom → 12 vakanın 1'inde PD-L1 pozitif

Metastatik malign melanom olan 30 vakanın ise 21'inde PD-L1 negatif iken 9'unda PD-L1 pozitif sonuç vermiştir. Çalışmamızda histolojik tanı alt tipleri (Primer-metastatik) ve PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,106$ ).

#### **4.16.8. TIL-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi**

Çalışmamızda TIL içeren 11 vakanın 2'sinde PD-L1 pozitif iken, 9 vakada PD-L1 negatiftir. TIL içermeyen 63 vakanın ise 10'unda PD-L1 pozitif iken 53'ünde PD-L1 negatiftir. Çalışmamızda TIL durumu ve PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,721$ ).

#### **4.16.9. Sağkalım-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi**

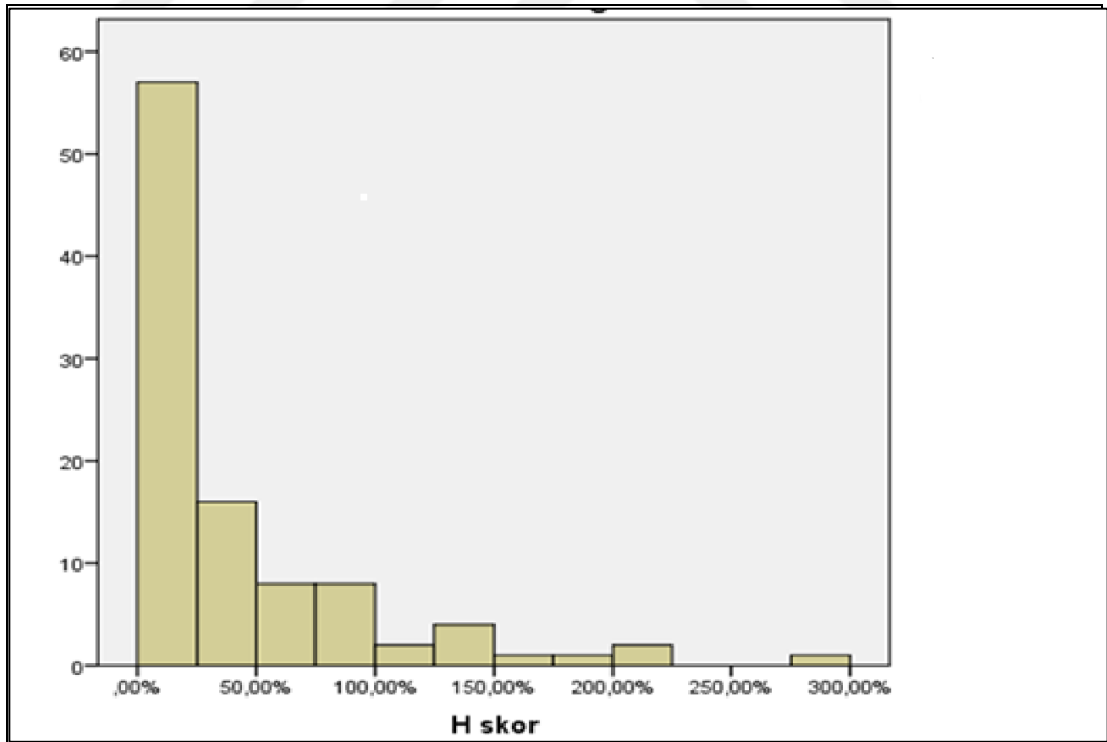
Çalışmamızda PD-L1 pozitif olanların ortalama yaşam süresi 25 ay iken, PD-L1 negatif olanların ortalama yaşam süresi 21 aydır. Yaşayan 43 vakanın 9'unda PD-L1 pozitif iken, ölen 57 vakanın 8'inde PD-L1 pozitifdir. Çalışmamızda sağkalım durumu ve PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,522$ ).

#### 4.17. Galektin-9-PD-L1 Ekspresyonu İlişkisi

Çalışmamızda PD-L1 pozitif olan vakaların Galektin-9 ekspresyonu daha fazla iken, PD-L1 negatif olan vakaların Galektin-9 ekspresyonu daha azdır. Şöyle ki PD-L1 pozitif olan vakaların Galektin-9 ekspresyonunu gösteren H skoru ortalaması 48,4 iken, PD-L1 negatif olan vakaların H skoru ortalaması 36,6'dır. Çalışmamızda Galektin-9 ekspresyonu ve PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,371$ ).

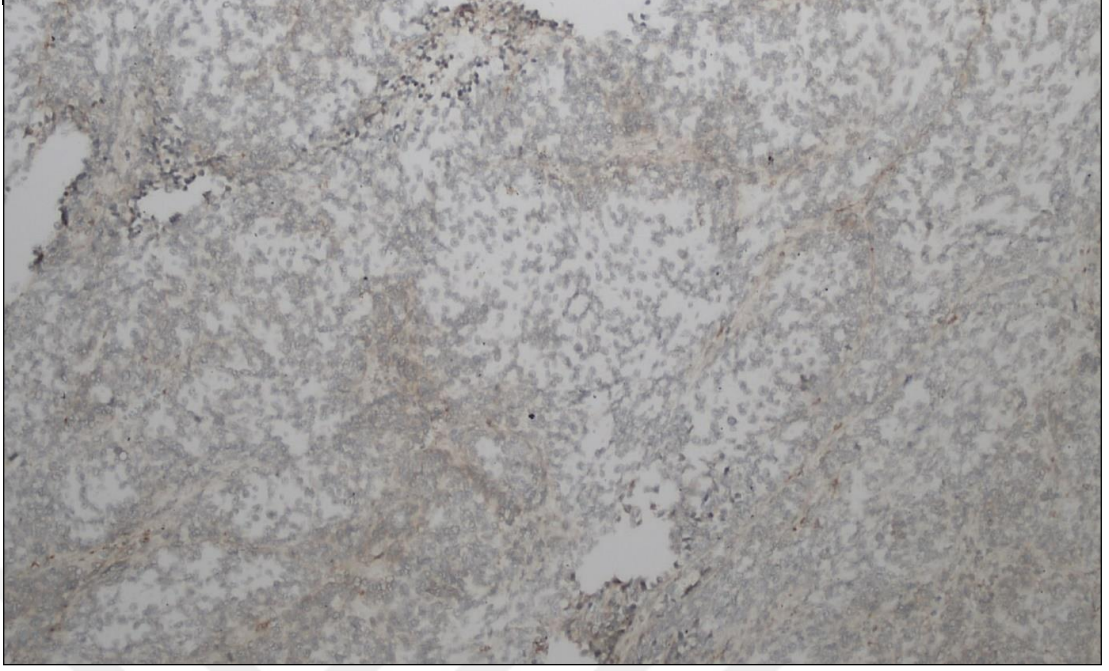
#### 4.18. Klinikopatolojik Veriler ile Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi

Çalışmamızda Galektin-9 ekspresyonunu değerlendirirken kullandığımız H sokurunun en düşük değeri 0, en yüksek değeri ise 275 olarak saptanmıştır. Vakaların H skoru ortalaması 38,6 olup median değeri 20'dir. Vakaların H skoru dağılım sıklığını gösteren grafik şu şekildedir;

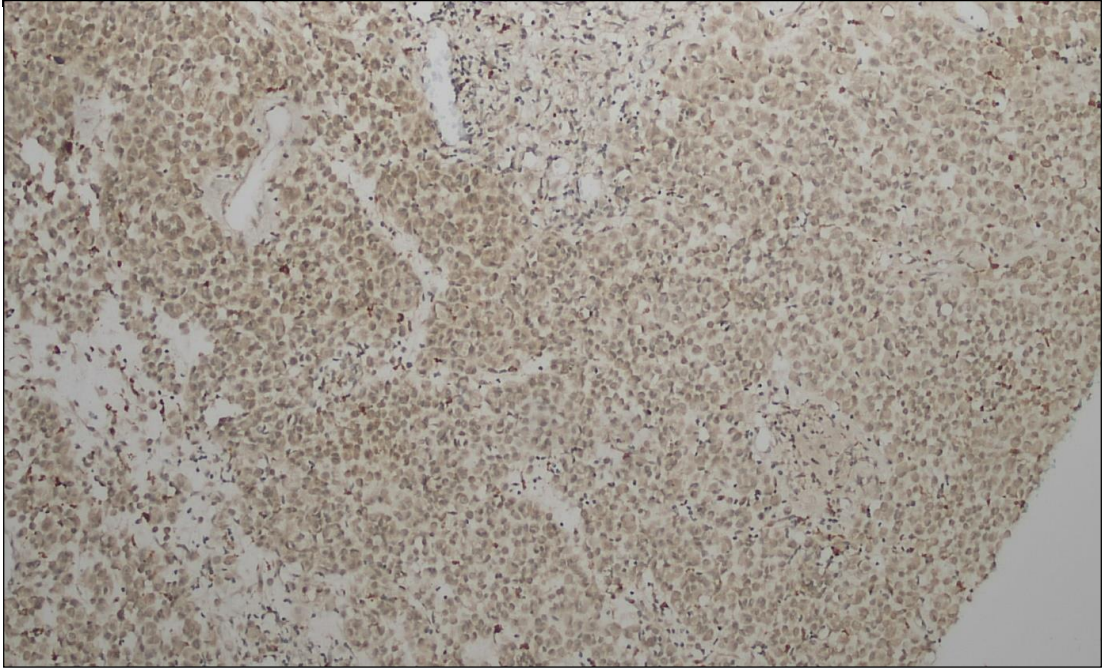


Şekil 9. Vakaların H Skoru Dağılımı



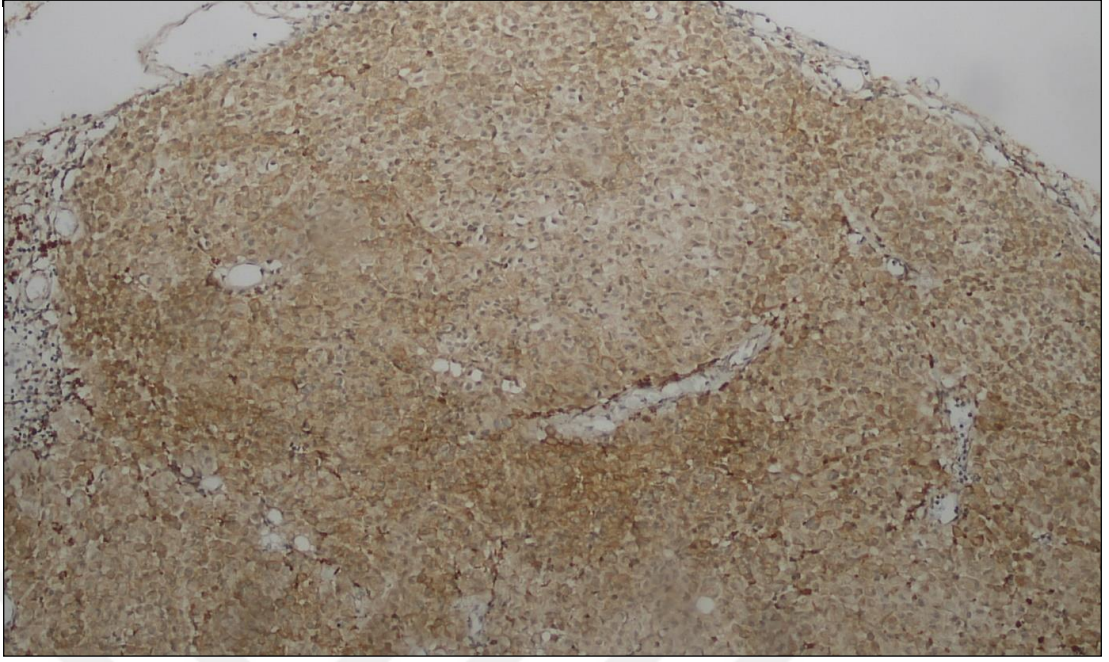


**Resim 7. Malign Melanomda Galektin-9 ile Skor 0 İmmün Boyanma (x 100)**



**Resim 8. Malign Melanomda Galektin-9 ile Skor 1 İmmün Boyanma (x 100)**





**Resim 9. Malign Melanomda Galektin-9 ile Skor 2 ve 3 (Skor 2 Ağırlıklı) İmmün Boyanma (x 100)**



**Resim 10. Malign Melanomda Galektin-9 ile Skor 2 ve 3 (Skor 3 Ağırlıklı) İmmün Boyanma (x 100)**

#### **4.18.1. Cinsiyet-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi**

Çalışmamızda 46 kadın vakanın Galektin-9 ekspresyonu H skoru ortalaması 38,4 iken, 54 erkek vakanın H skoru ortalaması 38,9'dur. Çalışmamızda cinsiyet ve Galektin-9 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,878).

#### **4.18.2. Yaş-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi**

Çalışmamızda yaşı en büyük olan 92 yaşındaki hastamızın Galektin-9 ekspresyonu H skoru 0 olup, yaşı en küçük olan 17 yaşındaki vakamızın H skoru ise 135'tir. Çalışmamızda yaş ve Galektin-9 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,888).

#### **4.18.3. Breslow Kalınlığı-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi**

Çalışmamızda Breslow kalınlığı  $\leq 1$  mm olan 2 vakanın Galektin-9 ekspresyonu H skoru ortalaması 60 iken, Breslow kalınlığı 1-2 mm olan 7 vakanın H skoru ortalaması 13,8'dir. Breslow kalınlığı 2-4 mm olan 10 vakanın H skoru ortalaması 18,3 iken, Breslow kalınlığı  $> 4$  mm olan 27 vakanın H skoru ortalaması 32,5 olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda Breslow kalınlığı ve Galektin-9 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,722).

#### **4.18.4. Clark evre-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi**

Çalışmamızda Clark evre 2 olan 1 vakada Galektin-9 ekspresyonu H skoru ortalaması 5 10 iken, Clark evre 3 olan 3 vakanın H skoru ortalaması 65, Clark evre 4 olan 22 vakanın H skoru ortalaması 16,27 ve Clark evre 5 olan 21 vakanın H skoru ortalaması ise 35'tir.

Çalışmamızda Clark evre ve Galektin-9 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,070).

#### **4.18.5. Ülserasyon-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi**

Çalışmamızda ülserasyon mevcut olan 34 vakanın Galektin-9 ekspresyonu H skoru ortalaması 32,38 iken, ülserasyon içermeyen 66 vakanın H skoru ortalaması 41,92'dir. Çalışmamızda ülserasyon ve Galektin-9 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,664$ ).

#### **4.18.6. Mitoz-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi**

Çalışmamızda mitoz ve Galektin-9 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,237$ ).

#### **4.18.7. Histolojik Tanı Alt Tipleri-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi**

Çalışmamızda primer malign melanom olan 60 vakanın Galektin-9 ekspresyonu H skoru ortalaması 28,8 iken, metastatik malign melanom olan 30 vakanın H skoru ortalaması 71,16'dır. Çalışmamızda histolojik tanı alt tipleri (Primer-metastatik) ve Galektin-9 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,003$ ).

#### **4.18.8. TIL-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi**

Çalışmamızda TIL içeren 11 vakanın Galektin-9 H skoru 40,8 iken, TIL içermeyen 63 vakanın H skoru ise 30,65'tir. Çalışmamızda TIL durumu ve Galektin-9 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,496$ ).

#### **4.18.9. Sağkalım-Galektin-9 Ekspresyonu İlişkisi**

Çalışmamızda yaşayan 43 vakanın Galektin-9 ekspresyonu H skoru ortalaması 40,89 iken, ölen 57 vakanın H skoru ortalaması 35,74'dür. Çalışmamızda sağkalım durumu ve Galektin-9 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,247$ ).

## 5. TARTIŞMA

Malign melanom melanositlerden köken alan, bilinen en agresif deri tümörüdür. Tüm deri kanserleri arasında % 3 oranında görülmesine rağmen deri kanserinden ölümlerin % 65'inden sorumludur (3).

Malign melanom, mortalite hızı ve invazyon kapasitesi yüksek olan, yüksek metastatik potansiyele sahip ve erken evrede tanı almadığı zaman ölümcül seyreden bir tümördür (63).

Günümüzde dünya çapında 132.000 kutanöz malign melanom vakası saptanmaktadır (64). Avustralya ve Yeni Zelanda'da malign melanom insidansı en yüksek olup, günümüzde 40-60/100.000'dir (65).

Ülkemizde melanomla ilgili yeterli çalışma olmamakla birlikte, yapılan çalışmalar malign melanom insidansının ülkemizde de arttığını göstermektedir. 2006 yılında Eser ve arkadaşlarının ülkemizdeki 8 yerleşim bölgesini (İzmir, Eskişehir, Erzurum, Bursa, Edirne, Antalya, Trabzon ve Samsun) baz alarak yaptığı çalışmada malign melanom insidansı 1,4/100.000 olarak bulunmuştur (66).

Globocon 2018 Türkiye verilerine göre malign melanom ülkemizde en sık görülen 22. kanser türü olup, 2018 yılında tanı alan 1622 vaka mevcuttur. Bu vakaların 669'u ise vefat etmiştir. Bu verilere göre malign melanomun Türkiye'de 2018 yılında mortalitesi % 5 olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda 2010-2017 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda tanı almış ve seçilmiş 100 olguda (İntradermal nevüs, primer ve metastatik malign melanom) immünohistokimyasal olarak MLH-1, PMS-2, MSH-2 ve MSH-6 sonuçları ve immün kontrol noktası inhibitörlerinden PD-L1 ve Galektin-9 arasındaki ilişkiye bakılması ve vakaların klinikopatolojik özellikleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Malign melanomun tamamen tedavi edilebilecek aşamada yakalanabilme şansı olmasına rağmen, malign melanom dolayısıyla ölüm oranı çok yüksektir. 1977 yılında Norveç'te yapılan 3000 malign melanom vakasını kapsayan çalışmada 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık % 60 olarak tespit edilmiştir.

Levi ve ark.'nın çalışmalarında cinsiyetin sağkalımı etkileyen önemli faktörlerden biri olduğu ve erkek cinsiyetin daha kısa yaşam süresine sahip olduğu belirlenmiştir (67).

Marashi-Pour ve ark.'nın çalışmasında erkeklerin kadın cinsiyete göre daha kısa yaşam süresine sahip oldukları saptanmıştır (1).

Bizim çalışmamızda da kadınların ortalama yaşam süresi 26 ay, erkeklerin ortalama yaşam süresi ise 20 ay olarak bulunmuştur. Kadınlarda sağkalımın daha iyi olmasının kadınların doktora erkeklerden daha erken başvurması sonucu malign melanom vakalarının kadınlarda daha erken evrede tespit edilmesi olarak düşünülmüştür.

Alvino ve ark.'larının 2014 yılında 101 malign melanom vakası üzerinde yaptığı çalışmada her iki cinsiyet için de en sık görülen yerleşim yerinin gövde (%37), daha sonra sırasıyla alt ekstremitte (%29), üst ekstremitte (% 22) ve baş-boyun (% 13) olduğu bildirilmiştir (68).

Çalışmamızda ise vakaların % 46'sı kadın, % 54'ü erkektir. Cinsiyete bakılmaksızın yerleşim yerleri baş-boyun % 50, alt ekstremitte % 26, gövde % 16 ve üst ekstremitte ise % 8'dir. Her iki cinsiyet için de baş-boyun bölgesinin en sık görülen yerleşim yeri olduğu anlaşılmıştır. Karadeniz bölgesi yıllık güneşli gün sayısı ve deniz kenarında güneşlenen gün sayısı oldukça az olduğundan çalışmamızda en sık lokalizasyon literatürün aksine baş boyun olarak belirlenmiştir.

Levi ve arkadaşları 1229 vaka üzerinden yaptıkları çalışmada Breslow kalınlığı arttıkça sağkalımın azaldığını saptamışlardır (69).

612 vakalık bir başka çalışmada Breslow kalınlığı 4 mm üstü ve altı olarak ayrılmış ve 4 mm üstü olanlarda düşük sağkalım saptanmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa da ulaşılmıştır (67).

Clark düzeyi ise ilk olarak 1967 yılında tanımlanmıştır ve Breslow kalınlığından önce en iyi bilinen prognostik parametre konumunda olmuştur. Clark düzeyi sisteminde tümör hücrelerinin dermisteki invazyon yetenekleri incelenmektedir. Çok kalın bir tümör papiller dermiste sınırlı kalmış olabilirken, ince bir tümör retiküler dermise kadar uzanmış olabilir (32). Hem Clark düzeyi hem de Breslow kalınlığı arttıkça sağkalım azalmaktadır. Çalışmamızda da Clark düzeyi yüksek ve Breslow kalınlığı fazla olanların sağkalım süreleri literatürle uyumlu olarak

düşük bulunmuştur. Ancak vaka sayısının az olması nedeniyle hem Clark düzeyi hem de Breslow kalınlığı ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Malign tümörlerde değişik sayılarda lenfositlerin var olduğunun bulunmasının üzerinden 100 yıldan fazla zaman geçmiştir. Bu lenfositler daha sonra tümörü infiltre edici lenfositler (TIL) olarak tanımlanmıştır. Önceleri bu TIL'lerin kanserde kronik inflamasyonu gösterdiği düşünülmüş, daha sonra TIL'lerin kanser büyümesi için iyi bir çevre mi oluşturdukları yoksa, kansere karşı bir cevap olarak mı ortaya çıktıkları tartışılmıştır (70).

1969 yılında Clark ve ark. ilk defa primer cilt melanomunda lenfosit infiltrasyonunu tanımlamışlardır. Bu bulgunun yani TIL varlığının prognostik önem taşıdığı daha sonra gösterilmiştir. Primer malign melanom olup belirgin TIL içeren vakaların 5 yıllık sağkalımlarının, TIL içermeyenlere göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (71).

Clemente ve ark.'nın bir çalışmasında 5 yıllık sağkalım oranları belirgin TIL içeren olgularda % 55, belirgin olmayan TIL içeren olgularda % 45 ve TIL izlenmeyen olgularda ise % 27 olarak bulunmuş ve histolojik kriterler arasında sadece tümör kalınlığı ve TIL'in bağımsız prognostik faktör olduğu ileri sürülmüştür (72).

Çalışmamızda 84 vakada TIL bakılmış olup, 21 vakada TIL (+), 63 vakada TIL (-) olarak değerlendirilmiştir. TIL pozitif olan 21 vakanın 14'ü (% 33,3), TIL negatif olan 63 vakanın ise 36'sı (% 42,9) hayatını kaybetmiştir. Çalışmamızda TIL mevcut olan vakalarda genel sağkalım süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır. Çünkü immün sistem tümörü bir şekilde etkilemektedir. Bunun kanıtı olarak malign melanom başta olmak üzere pek çok tümörde (Kolon ve rektum kanserleri, over kanseri, meme kanseri) tümör dokusu çevresinde lenfosit infiltrasyonunun oluşu daha iyi prognozla ilişkilidir . Yani, immün sistem hücreleri dokuda ne kadar aktif bir infiltrasyon gösteriyorsa kanserin seyri o kadar iyi gidişli olacaktır. Çünkü bu sayede tümörü yakından tanıyan TIL'lar antitümör yanıtının daha efektif olmasını sağlayacaktır.

Kanserlerin immün korunaklı yapıları mevcuttur ve bu sayede immün sistem tarafından tanınmazlar (73). İnsan tümörlerinin çoğunun immünojenik olduğu gösterilmiştir. Bu tümörlere karşı gelişen edinsel immün yanıt çoğunlukla T hücreler aracılığı ile ortaya çıkar. Tümörlerin göreceli immün korunaklı

yapısını alt eden ve tümörü tahrip eden veya sınırlayan immün yanıt, melanom hastalarında da gözlemlenmiştir. Benzer bir anti-tümör yanıtını tetikleyebilecek çeşitli immünolojik tedavi araçları geliştirilmektedir ve bu ajanların ilerlemiş melanom tedavisinde sağkalım üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (74).

Günümüzde immünoterapi malign melanom için yeni bir tedavi yöntemi olarak dikkat çekmektedir. Her ne kadar metastatik melanomda immünoterapi kullanımı ümit verici sonuçlar göstermiş olsa da, immünoterapinin faydasını belirten öngörücü biyobelirteçlerin eksikliği devam etmektedir. MMR eksikliğinin bir ürünü olarak mikrosatellit instabilitenin malign melanomda olası öngörücü belirteçlerden biri olabileceğini gösteren artan kanıtlar vardır.

MSI varlığı ve MMR protein ekspresyonunun kaybı malign melanomda birkaç çalışma ile doğrulanmıştır (7). MSI'nın primer tümörlerin % 2-30'unda (75), metastatik lezyonların ise % 20-77'sinde (76) olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak primer malign melanom vakalarının % 3,3'ünde, metastatik malign melanom vakalarının ise % 20'sinde mikrosatellit instabilite saptanmıştır. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Mikrosatellit instabilite durumunun prognostik önem taşıdığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Küçük bir grubu oluşturmakla birlikte MSI-H melanomlar daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir ve MSI-H melanomlar genellikle metastatik olgularda tespit edilmiştir (77).

Yanping ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada ise MSI olan vakaların daha iyi prognoza sahip olduğu belirtilmiştir (78).

Bizim çalışmamızda da MSI saptanan 8 vakanın 5'inin metastatik malign melanom olduğu, diğer 3 vakanın da ileri evre malign melanom olduğu görülmüştür. Çalışmamız sınırlı sayıda vakalarla yapıldığından ve az sayıda MSI melanom vakası tespit edildiğinden, çalışmamızda MSI ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak MSI saptanan vakaların ileri evre ya da metastatik grupta olması, MSI varlığının malign melanom için öncelikle kötü bir prognostik faktör olduğunu düşündürmüştür. Başka bir açıdan baktığımızda ise metastatik potansiyel kazanan bir malign melanom immünojenitesini arttırmaktadır ve böylece daha instabil duruma sahip olmaktadır. Fakat bu durum başlangıçta kötü gibi



görünse de MSI varlığında immün kontrol noktaları daha çok eksprese edilecek ve immünoterapi tedavisine o kadar daha iyi yanıt alınacaktır. Çalışmamızda da bu durumu doğrular şekilde MSI olan vakalarda Galektin-9 ekspresyonu daha fazla bulunmuştur. Böylece, Galektin-9'u hedef alan immünoterapi tedavisiyle dolaylı olarak hastaların sağkalımının daha yüksek olacağı düşünülmüştür.

Bupathi ve ark. yaptığı çalışmada benzer şekilde MSI tümörlerin immünoterapiye daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. Özellikle MSI-H tümörlerin daha fazla immün kontrol noktası eksprese ettiği ve immün kontrol noktası inhibitörleri tedavisinden daha fazla fayda sağladığı belirtilmiştir (79). Ancak bazı çalışmalar ise MSI-H ve yüksek mutasyonel yüke sahip tümörlerin % 10- 14'lük bir kısmının da PD-L1 negatif olduğunu göstermektedir (24).

Bizim çalışmamızda MSI olan vakalarda PD-L1 ekspresyonu saptanmamış, PD-L1 pozitif olan vakaların MSS grupta olduğu görülmüştür. Galektin-9 ekspresyonunun ise MSI olan vakalarda MSS olan vakalara göre daha fazla olduğu görülmüştür. MSI vakalarda hem PD-L1 hem de Galektin-9 ekspresyonunun birbirleriyle korele bir şekilde daha fazla olması gerekirken, PD-L1 ekspresyonunun beklenilen aksine sonuçlanması öncelikle kısıtlı sayıda vaka üzerinden çalışma yapmış olmamızın bir dezavantajı olarak düşünülmüştür. Bir diğer neden olarak çalışmamızdaki vakalarımızın MSI-H ve PD-L1 negatif, % 10-14'lük gruba dahil olduğu düşünülmüştür.

Normal şartlarda vücudu otoimmüniteden korumak ve inflamatuvar yanıtın gereksiz yere uzamasını engellemek üzere geliştirilmiş olan immün kontrol noktaları, T hücreleri üzerinde negatif kontrolör olarak görev yapmaktadır. Bunların içinde en iyi bilinen inhibitör reseptörler; sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4) , programlı hücre ölümü reseptörü-1 (PD-1) ve programlı hücre ölümü reseptör ligandı-1 (PD-L1)'tir. Galektin-9 ise üzerinde yeni çalışmalar yapılan ve çok yakın bir gelecekte popülaritesi artacak olan immün kontrol noktalarından biridir.

Ryosuke ve ark. yaptığı çalışmada metastatik malign melanom vakalarında PD-L1 ekspresyonunu daha fazla bulmuştur (80). Bizim çalışmamızda da primer malign melanomlarda % 13,4, metastatik malign melanomlarda ise % 30 oranında PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır. Tümörlerin immünojenitesi arttıkça metastaz kapasitesi de artmaktadır. Bir tümör ne kadar immünojenikse o kadar çok metastaz yapar ve daha



fazla immün kontrol noktasını eksprese eder. PD-L1 de tümör hücresi üzerinde yer alan immün kontrol noktalarından biri olduğundan, metastatik malign melanomlarda PD-L1 ekspresyonu daha fazla olmaktadır.

Jules ve ark. çalışmasında kadınlarda PD-L1 ekspresyonu (% 63) erkeklerden (% 38) daha fazla bulunmuştur (78). Bizim çalışmamızda da kadınlarda PD-L1 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde erkeklerden daha fazla bulunmuştur. Bu durumun kadınların doğuştan daha immünojenik olmasıyla, adaptif immün yanıtının daha fazla olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Aynı çalışmada PD-L1 ekspresyonunun iyi prognostik belirteç olduğu ve sağkalımı olumlu yönde etkilediği vurgulanmıştır.

Ryosuke ve ark. çalışmasında ise PD-L1 ekspresyonunun kötü prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiştir ve PD-L1 ekspresyonu fazla olan vakalarda sağkalımın daha az olduğu belirtilmiştir (80).

Çalışmamızda PD-L1 ekspresyonu pozitif olan vakaların ortalama yaşam süresi 25 ay iken, PD-L1 negatif olan vakaların ortalama yaşam süresi 21 aydır. Çalışmamızda PD-L1 ekspresyonunun sağkalımı olumlu yönde etkilediği, PD-L1 ekspresyonu pozitif olan vakaların daha iyi prognoza sahip olduğu görülmüştür. Çünkü bir tümör eğer PD-L1 eksprese ediyorsa T hücresi üzerindeki PD-1 ile etkileşime girecek ve T hücrelerini pasifleştirecektir. Bu durum T hücrelerinin tümör hücrelerine saldırmasını ve tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasını engelleyecektir. Böylece tümör hücreleri daha hızlı çoğalabilecektir. Ancak bu durum hastanın aleyhine gibi görünse de PD-L1 eksprese eden bu tümörler bu sayede anti-PD-L1 tedavisinden daha fazla fayda sağlayacaklardır. Böylece PD-1 ve PD-L1 etkileşimi inhibe olacak ve T hücrelerinin üzerindeki fren mekanizması ortadan kalkacaktır. Bu sayede de T hücreleri tümör hücrelerini ortadan kaldırabilecek potansiyeli yeniden kazanmış olacaktır. Bu da prognozu olumlu yönde etkileyecektir.

Çalışmamızda PD-L1 ekspresyonu gibi Galektin-9 ekspresyonu da metastatik olgularda primerlere göre daha fazla bulunmuştur. PD-L1 ekspresyonu pozitif olan vakalarda Galektin-9 ekspresyonunun da orantılı bir şekilde daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Galektin-9 ekspresyonu daha fazla olan vakalarda sağkalımın da daha iyi olduğu belirlenmiştir. Bu durum Galektin-9'un da PD-L1 gibi immün kontrol

noktalarından biri olması ve aynı etki mekanizmasıyla prognozu etkilemesiyle açıklanabilir.

Metastatik olgularda hem mikrosatellit instabilite oranının hem de PD-L1 ve Galektin-9 ekspresyonunun daha fazla olması, tümör immünojenitesi arttıkça immün kontrol noktası inhibitörlerinin daha fazla eksprese edildiğini ve bu hastaların immünoterapi ilaçlarından daha fazla fayda sağlayacağını düşündürmüştür. Çalışmamız anti-PD-L1 immünoterapisi dışında Galektin-9'u hedef alan yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Vakaların cinsiyete göre sağkalım süreleri kadınlarda ortalama 26 ay, erkeklerde 20 ay olarak saptanmıştır. Genel sağkalım süresi açısından kadın ve erkek cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
2. MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptanmayan (Mikrosatellit stabil=MSS) vaka sayısı 82'dir.
3. MMR proteinlerinden yalnızca 1'inde ekspresyon kaybı saptanan (MSI-L) vaka sayısı 3'tür.
4. MMR proteinlerinden 2 ve daha fazlasında ekspresyon kaybı saptanan (MSI-H) vaka sayısı 5'tir.
5. Mikrosatellit instabilite oranı %8,8 olarak saptanmıştır.
6. 10 intradermal nevüs vakasının 10'unda da MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptanmamıştır.
7. Erkeklerde MMR protein ekspresyon kaybı kadınlara göre daha fazla saptanmıştır.
8. Metastatik malign melanom vakalarında primerlere göre mikrosatellit instabilite oranı daha yüksek bulunmuştur.
9. MMR protein ekspresyon kaybı göstermeyen , MSS olan 82 vakanın 17'sinde PD-L1 pozitif iken, MSI olan (MSI-L ve MSI-H) 8 vakanın 8'inde de PD-L1 negatif saptanmıştır.
10. MSI saptanan vakalarda Galektin-9 ekspresyonu, MSS olan vakalara göre daha yüksek saptanmıştır.
11. İntradermal nevüs olan 10 vakada PD-L1 ve Galektin-9 ekspresyonu saptanmamıştır.
12. PD-L1 ekspresyonu kadınlarda erkeklerden daha fazla saptanmıştır.
13. Malign melanom vakalarının % 19'unda PD-L1 pozitif saptanmıştır.
14. Metastatik malign melanomlarda PD-L1 ekspresyonu primerlere göre daha fazla saptanmıştır.
15. Primer malign melanomların alt gruplarından PD-L1 pozitifliği nodüler malign melanomda en fazla saptanmıştır.

16. PD-L1 pozitif olanların ortalama yaşam süresi PD-L1 negatif olanlardan daha fazladır.
17. PD-L1 pozitif olan vakaların Galektin-9 ekspresyonu, PD-L1 negatif olanlardan daha fazladır.
18. Metastatik melanomlarda primerlere göre anlamlı bir şekilde Galektin-9 ekspresyonu daha fazla bulunmuştur.
19. Metastatik olgularda hem mikrosatellit instabilite oranının hem de PD-L1 ve Galektin-9 ekspresyonunun daha fazla olması, tümör immünojenitesi arttıkça immün kontrol noktası inhibitörlerinin daha fazla eksprese edildiğini ve bu hastaların immünoterapi ilaçlarından daha fazla fayda sağlayacağını düşündürmüştür.
20. Çalışmamız daha büyük vaka serilerini kapsayacak şekilde genişletildiğinde istatistiksel olarak pek çok bulgu daha anlamlı bulunabilir.
21. Hem immünohistokimyasal olarak hem de PCR yönetimi kullanılarak mikrosatellit instabilite durumu belirlenebilir. Böylece her iki yöntemin kıyaslanması sağlanabilir.
22. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinden PD-L1 ve Galektin-9 dışındakilerle de melanom vakaları üzerinde çalışmalar yapılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Özçelik S, Akyol M. Epidemiology of Melanoma. 2007;41(6):1–5.
2. Parlak A, Çayırılı M, Parlak N, Ekinci S. DERLEME Melanoma Genel Bakış. 2014;6(1):22-27.
3. Uzun H, Bitik O. Sentinel Lymph Node Biopsy in Malignant Melanoma: Current Approaches. 2014;47(2):47–52.
4. Dzwierzynski WW. Managing malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(3):446-60.
5. Wong SL, Balch CM, Hurley P, Agarwala SS, Akhurst TJ, Cochran A, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2912–8.
6. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 2004;351(10):998–1012.
7. Kubecek O, Trojanova P, Molnarova V, Kopecky J. Microsatellite instability as a predictive factor for immunotherapy in malignant melanoma. *Med Hypotheses*. 2016;93:74–6.
8. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov*. 2015;5(1):43–51.
9. Alvino E, Marra G, Pagani E, Falcinelli S, Pepponi R, Perrera C, et al. High-frequency microsatellite instability is associated with defective DNA mismatch repair in human melanoma. *J Invest Dermatol*. 2002;118(1):79–86.
10. Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5300–9.
11. Basic Histology Text and Atlas. 12 ed. 2010.
12. Sommer L. Generation of melanocytes from neural crest cells. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24(3):411–21.

13. Tachibana M. Sound needs sound melanocytes to be heard. *Pigment Cell Res.* 1999;12(6):344–54.
14. Brito FC, Kos L. Timeline and distribution of melanocyte precursors in the mouse heart. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2008;21(4):464–70.
15. Van Den Bossche K, Naeyaert JM, Lambert J. The quest for the mechanism of melanin transfer. *Traffic.* 2006;7(7):769–78.
16. *Pathology of Melanocytic Nevi and Malignant Melanoma.* 2 Ed. 2004.
17. Sarangarajan R, Apte SP. The polymerization of melanin: a poorly understood phenomenon with egregious biological implications. *Melanoma Res.* 2006;16(1):3–10.
18. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KS. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma Res.* 2012;22(2):114–22.
19. Akturk A Bilen N, Bayramgürler D ve ark YKD. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne 1996-2003 yılları arasında başvuran deri kanseri olguları. *Türkiye Klin J Dermatol.* 2006;16 (2): 44-9.
20. Mahendraraj K, Sidhu K, Lau CSM, McRoy GJ, Chamberlain RS, Smith FO. Malignant Melanoma in African-Americans: A Population-Based Clinical Outcomes Study Involving 1106 African-American Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) Database (1988-2011). *Medicine (Baltimore).* 2017;96(15):6258–6258.
21. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3182–90.
22. Jarell AD, Lawrence D, Tsao H. The RAS/mitogen activated protein (MAP) kinase pathway in melanoma biology and therapeutics. *Biologics.* 2007;1(4):407–14.
23. Kumar SM, Yu H, Edwards R, Chen L, Kazianis S, Brafford P, et al. Mutant V600E BRAF increases hypoxia inducible factor-1alpha expression in melanoma. *Cancer Res.* 2007;67(7):3177–84.
24. Dankort D, Curley DP, Cartlidge RA, Nelson B, Karnezis AN, Damsky Jr. WE, et al. Braf(V600E) cooperates with Pten loss to induce metastatic melanoma. *Nat Genet.* 2009;41(5):544–52.

25. Tsianakas A, Bohm MR, Getova V, Metze D, Eter N, Spieker T, et al. Skin metastases in metastatic uveal melanoma: GNAQ/GNA11 mutational analysis as a valuable tool. *Br J Dermatol*. 2013;169(1):160–3.
26. Marquette A, Bagot M, Bensussan A, Dumaz N. Recent discoveries in the genetics of melanoma and their therapeutic implications. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2007;55(6):363–72.
27. Robertson GP. Functional and therapeutic significance of Akt deregulation in malignant melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2005;24(2):273–85.
28. Tsao H, Goel V, Wu H, Yang G, Haluska FG. Genetic interaction between NRAS and BRAF mutations and PTEN/MMAC1 inactivation in melanoma. *J Invest Dermatol*. 2004;122(2):337–41.
29. Karbowniczek M, Spittle CS, Morrison T, Wu H, Henske EP. mTOR is activated in the majority of malignant melanomas. *J Invest Dermatol*. 2008;128(4):980–7.
30. Elder DE, Johnson LB, Murphy GF, et al. Lippincott-Williams&Wilkins. *Lever's Histopathology of Skin*. 9th ed. 2005.
31. Erkurt MA, Aydogdu I, Kuku I, Kaya E, Basaran Y. Nodular melanoma presenting with rapid progression and widespread metastases: a case report. *J Med Case Rep*. 2009;3:50.
32. Leboit PE, Weedon D, BGM. *World Health Organization of Skin Tumours*. 2006.
33. Kim JY, Choi M, Jo SJ, Min HS, Cho KH. Acral lentiginous melanoma: indolent subtype with long radial growth phase. *Am J Dermatopathol*. 2014;36(2):142–7.
34. Venkata Ratnam B. Desmoplastic melanoma presenting as pyogenic granuloma: report of a case with review of literature. *Indian J Dermatol*. 2010;55(3):284–9.
35. Ariyanayagam-Baksh SM, Baksh FK, Finkelstein SD, Swalsky PA, Abernethy J, Barnes EL. Malignant blue nevus: a case report and molecular analysis. *Am J Dermatopathol*. 2003;25(1):21–7.
36. Paradela S, Fonseca E, Prieto VG. Melanoma in Children. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(3):307–16.

37. Wong TY, Suster S, Duncan LM, Mihm Jr. MC. Nevoid melanoma: a clinicopathological study of seven cases of malignant melanoma mimicking spindle and epithelioid cell nevus and verrucous dermal nevus. *Hum Pathol.* 1995;26(2):171–9.
38. Bakalian S, Marshall JC, Logan P, Faingold D, Maloney S, Di Cesare S, et al. Molecular pathways mediating liver metastasis in patients with uveal melanoma. *Clin Cancer Res.* 2008;14(4):951–6.
39. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1998;83(8):1664–78.
40. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(26):4340–6.
41. Massi G, Leboit PE. Criteria for the Diagnosis of Malignant Melanoma. *Histological Diagnosis of Nevi and Melanoma* 2004;5(23):385–402.
42. G. D. MELANOM Tanı-Tedavi-Takip. Nobel Tıp Kitabevi; 2009. 150 p.
43. Özsoy Ş, Seçkin S. Comparison of prognostic histopathological features in malignant melanoma with the expression of nm23 and p16 proteins. *TURKDERM - Arch Turkish Dermatology Venerol.* 2015;49(2):147–52.
44. Scolyer RA, Judge MJ, Evans A, Frishberg DP, Prieto VG, Thompson JF, et al. Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). *Am J Surg Pathol.* 2013;37(12):1797–814.
45. DiChiara T. Clark Level and Breslow Thickness for Melanoma Staging. 2018.
46. Clark Jr. WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 1969;29(3):705–27.
47. Walters RF, Groben PA, Busam K, Millikan RC, Rabinovitz H, Cogenetta A, et al. Consumption of the epidermis: a criterion in the differential diagnosis of melanoma and dysplastic nevi that is associated with increasing breslow depth and ulceration. *Am J Dermatopathol.* 2007;29(6):527–33.
48. In 't Hout FE, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 2012;255(6):1165–70.



49. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2199–205.
50. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller 3rd JR. Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*. 2001;137(9):1169–73.
51. Frishberg DP, Balch C, Balzer BL, Crowson AN, Didolkar M, McNiff JM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(10):1560–7.
52. Lee DS, Anderson SF, Perez EM, Townsend JC. Amelanotic choroidal nevus and melanoma: cytology, tumor size, and pigmentation as prognostic indicators. *Optom Vis Sci*. 2001;78(7):483–91.
53. Bartlett EK, Gupta M, Datta J, Gimotty PA, Guerry D, Xu X, et al. Prognosis of patients with melanoma and microsatellitosis undergoing sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):1016–23.
54. Ehram E, Kallini JR, Lebas D, Khachemoune A, Modiano P, Cotten H. Fully Regressive Melanoma: A Case Without Metastasis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(8):42–6.
55. Dickson P V, Gershenwald JE. Staging and prognosis of cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011;20(1):1–17.
56. Ivan D, Prieto VG. An update on reporting histopathologic prognostic factors in melanoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(7):825–9.
57. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;7(4):4835-9.
58. Mraz-Gernhard S, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M, Miller 3rd JR, Leong SP. Prediction of sentinel lymph node micrometastasis by histological features in primary cutaneous malignant melanoma. *Arch Dermatol*. 1998;134(8):983–7.
59. Morton DL, Chan AD. The concept of sentinel node localization: How it started. *Semin Nucl Med*. 2000;30(1):4–10.
60. Leiter U, Buettner PG, Bohnenberger K, Eigentler T, Meier F, Moehrl M, et al. Sentinel lymph node dissection in primary melanoma reduces subsequent regional lymph node metastasis as well as distant metastasis after nodal involvement. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(1):129–37.

61. Fujihara S, Mori H, Kobara H, Rafiq K, Niki T, Hirashima M, et al. Galectin-9 in cancer therapy. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2013;7(2):130–7.
62. Ercin ME, Bozdogan O, Cavusoglu T, Bozdogan N, Atasoy P, Kocak M. Hypoxic Gene Signature of Primary and Metastatic Melanoma Cell Lines: Focusing on HIF-1beta and NDRG-1. *Balkan Med J.* 2019;37(1):15–23.
63. Gordon R. Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. *Semin Oncol Nurs.* 2013;29(3):160–9.
64. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg.* 1995;181(3):193–201.
65. Langley RG, Sober AJ. Clinical recognition of melanoma and its precursors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998;12(4):699–715.
66. Eser S, Yakut C, Ozdemir R, Karakilinc H, Ozalan S, Marshall SF, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(6):1731–9.
67. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):976–83.
68. Alvino E, Passarelli F, Cannavo E, Fortes C, Mastroeni S, Caporali S, et al. High expression of the mismatch repair protein MSH6 is associated with poor patient survival in melanoma. *Am J Clin Pathol.* 2014;142(1):121–32.
69. Levi F, Randimbison L, La Vecchia C, Te VC, Franceschi S. Prognostic factors for cutaneous malignant melanoma in Vaud, Switzerland. *Int J cancer.* 1998;78(3):315–9.
70. Rollins BJ. Inflammatory chemokines in cancer growth and progression. *Eur J Cancer.* 2006;42(6):760–7.
71. Lee S, Margolin K. Tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(5):468–74.
72. Clemente CG, Mihm MCJ, Bufalino R, Zurrada S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer.* 1996;77(7):1303–10.
73. Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science.* 2015;348(6230):74–80.

74. Desrichard A, Snyder A, Chan TA. Cancer Neoantigens and Applications for Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2016;22(4):807–12.
75. Birindelli S, Tragni G, Bartoli C, Ranzani GN, Rilke F, Pierotti MA, et al. Detection of microsatellite alterations in the spectrum of melanocytic nevi in patients with or without individual or family history of melanoma. *Int J cancer.* 2000;86(2):255–61.
76. Talwalkar VR, Scheiner M, Hedges LK, Butler MG, Schwartz HS. Microsatellite instability in malignant melanoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1998;104(2):111–4.
77. Kubecek O, Kopecky J. Microsatellite instability in melanoma: a comprehensive review. *Melanoma Res.* 2016;26(6):545–50.
78. Xiao Y, Freeman GJ. The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Discov.* 2015;5(1):16–8.
79. Bupathi M, Wu C. Biomarkers for immune therapy in colorectal cancer: mismatch-repair deficiency and others. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(5):713–20.
80. Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer.* 2010;116(7):1757–66.