

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

2003-2013 YILLARI ARASINDAKİ MELANOM VAKALARININ
RETROSPEKTİF KLİNİKOPATOLOJİK ANALİZİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Göksu YAVUZ ABDİOĞLU

TRABZON 2016

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

2003-2013 YILLARI ARASINDAKİ MELANOM VAKALARININ
RETROSPEKTİF KLİNİKOPATOLOJİK ANALİZİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Göksu YAVUZ ABDİOĞLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sevdegül MUNGAN

TRABZON 2016

ÖNSÖZ

Patolojiyi sevmemi sağlayan Sayın Prof. Dr. Leyla CİNEL ve Sayın Doç. Dr. Ebru ZEMHERİ' ye,

Beni Trabzona kabul ederek evime dönmemi sağlayan Sayın Prof. Dr Yavuz ÖZORAN' a,

Hiçbir yardım talebimi geri çevirmeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr Ümit Çobanoğlu, Prof. Dr. Abdülkadir REİS ve Doç. Dr. Şafak ERSÖZ' e,

Abi ve abla olarak gördüğüm Sayın Yrd. Doç. Dr. Emel ÇAKIR ve Sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail SAYGIN' a,

İyi ve kötü günde kahkahalarım ve gözyaşlarıma ortak olan asistan arkadaşlarım Sümeyra HAS, Esmâ ÇINAR, Zeynep SAĞNAK, Nilay BAKOĞLU, Emine ÇEŞMECİOĞLU, Nuray YAĞIŞ, Işıl ERDOĞAN, Mehtap TOPRAK, Duygu KÖSEMETİN' e,

Hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan canım annem ve babam, Deniz ve Hayati YAVUZ' a,

Varlığıyla daha güçlü durmamı sağlayan canım eşim Opt. Dr. Atilla ABDİOĞLU' na

Sağ kolum ve kalbimin yarısı bir tanecik kardeşim Gökçe YAVUZ' a,

Hiçbir zaman hak ettikleri kadar ilgilenemediğim, bana hayat katan çocuklarım, Masal ve Rüzgar ABDİOĞLU' na

Asistanlığım süresince bana gösterdikleri anlayış, sabır ve destekleri için çok teşekkür ederim.

ÖZET

2003-2013 Yılları Arasındaki Melanom Vakalarının Retrospektif Klinikopatolojik Analizi

Malign melanom nöral (MM) krest kökenli melanositlerin malign transformasyonu sonucu gelişir. MM tüm kanserlerin %2-3' ünü oluşturmasına karşın, cilt kanserleri arasında en sık mortalite nedenidir. Yaşam süresi ile tümör kalınlığı arasında çok sıkı bir ilişki vardır

Çalışmamızda Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivine ait 01 Ocak 2003 –31 aralık 2013 tarihleri arasında tanı almış 157 MM olgusunun dökümü yapılarak prognostik faktörleri (Yerleşim yeri, histolojik alt tipler, clark ve breslow evreleri, mitoz sayısı, ülserasyon varlığı, tümoral lenfositik yanıt, metastaz bölgeleri) açısından incelenmiştir. 157 vakanın 80' i erkek (%51), 77' si kadındı (%49) şeklindeydi. Ortalama yaş 62.61 olarak belirlendi. Vakaların 15' i mukozal melanom, 3' ü oküler melanom ve 123' ü ise kutanöz melanom vakasıdır. 123 kutanöz melanom vakasının 66' sı (%53.65) kadın, 57' si (%46.35) erkekti. Yerleşim yerleri; baş boyun 49 (%39.83), alt ekstremité 41 (%33.33), üst ekstremité 14 (%11.38), gövde 13 (%10.56) ve lokalizasyonu belli olmayan 6 (%4.90) vakadır. Kadınlarda %36.36 ve erkeklerde %43.85 olmak üzere her iki cinsiyet için de baş- boyun bölgesi en sık görülen yerleşim yeridir. Kadınlardaki vakaların %34.84' ü alt ekstremitéde, %13.63' ü gövdede, % 9.09' u üst ekstremitéde tespit edildi. Erkeklerdeki lezyonların ise %31.57' si alt ekstremitéde, %14,03' ü üst ekstremitéde ve %7.01' i gövdede yer aldığı görüldü. Kutanöz melanom vakalarının histolojik alt tipleri: 65 hasta nodüler MM (%66.32), 11 hasta lentigo MM (%11.22), 9 hasta akrall lentiginöz MM (%9.18), 7 hasta yüzeysel yayılan MM (%7.14), 1 hasta balon hücreli MM (%1.02), 2 hasta nevüs zemininde gelişen MM (%2.04), 2 hasta spindle hücreli MM (%2.04), 1 hasta akrall lentiginöz melanoma in situ (%1.02) idi. Kutanöz MM vakalarının 44 tanesinde sentinal lenf nodu metastazı mevcuttu. Clark evrelemesi 6 hasta (%6.31) Clark 1, 5 hasta (%5.26) Clark 2, 13 hasta (%13.68) Clark 3, 42 hasta (%44.21) Clark 4, 29 hasta (%30.52) Clark 5 olarak belirlendi. Breslow kalınlığı 0-1mm olan 12 (%14.45) vaka, 1.1-2 mm olan 10 (%12.04) vaka, 2.1-4 mm olan 23

(%27.71) vaka, 4 mm üzerinde kalınlığı olan 41 (%45.80) vaka mevcuttu. 65 vakanın tedavi yöntemi biliniyordu. 43 hastada cerrahi tedavi, 21 hastada radyoterapi, 44 hastada kemoterapi, 7 hastada lenf nodu diseksiyonu tedavisi uygulanmıştır. 8' inde satellit, 8' inde mikrosatellit, 1 vakada in-transit metastaz mevcuttur.

Sonuç olarak tanı alan olguların sıklıkla ileri evre kalın tümörler olduğu saptanmıştır. Toplumun melanom, risk faktörleri ve korunma yöntemleri açısından bilinçlendirilmesi gerektiği sonucu çıkarılmıştır.



SUMMARY

Retrospective and Clinical-Pathological Analysis of the Melanoma Cases between the Years 2003-2013

Malign Melanoma (MM) develops as a result of malign transformation of melanocytes stemming from neural crest. MM constitutes 2-3% of all the cancer cases, and it is the most frequent reason of mortality among skin cancers. There is a very close relation between the lifetime and the thickness of the tumor.

157 MM cases diagnosed in Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Pathology Department Archives between the dates January 01, 2003 - December 31, 2013 were included in our study. The cases were examined in terms of prognostic factors (the localization, histologic sub-types, Clark and Breslow stages, the number of mitosis, the existence of ulceration, temporal lymphocytic response, and the metastases areas). 80 of the 157 cases (51%) were male; and 77 (49%) were female. The average age was determined as 62.61. Fifteen (15) of the cases were mucosal melanoma, 3 were ocular melanoma and 123 were cutaneous melanoma. Sixty-six (66) (53.65%) of the 123 cutaneous melanoma cases were women; and 57 of them (46.35%) were men. The localizations were as follows; head-neck 49 (39.83%), lower extremity 41 (33.33%), upper extremity 14 (11.38%), body 13 (10.56%); and those whose localizations were unknown were 6 (4.90%) cases. For both genders, the head-neck area is the most-frequently observed localization with 36.36 in women, and 43.85% in men. 34.84% of the cases in women had the disease in lower extremities, 13.63% had in the body, and 9.09% had in upper extremities. 31.57% of the lesions in men were determined in lower extremities, 14,03% were in upper extremities, and 7.01% were in the body. The histological sub-types of cutaneous melanoma cases were as follows; 65 patients nodular MM (66.32%), 11 patients lentigo MM (11.22%), 9 patients acral lentiginosis MM (9.18%), 7 patients superficially spreading MM (7.14%), 1 patient balloon-cell MM (1.02%), 2 patients MM developing from nevus ground (2.04%), 2 patients spindle-cell MM (2.04%), 1 patient acral lentiginosis melanoma in situ (1.02%). 44 of the Cutaneous MM cases had sentinel lymph node metastasis. The Clark Staging was as follows; 6 patients (6.31%) Clark 1; 5 patients

(5.26%) Clark 2; 13 patients (13.68%) Clark 3; 42 patients (44.21%) Clark 4; 29 patients (30.52%) Clark 5. Twelve (12) cases (14.45%) had Breslow thickness between 0-1mm; 10 (12.04%) cases between 1.1-2 mm; 23 cases (27.71%) between 2.1-4 mm; 41 cases (45.80%) between over 4 mm. The treatment methods of 65 cases were known. 43 patients received surgical treatment; 21 patients received radiotherapy; 44 patients chemotherapy; 7 patients lymph node dissection. 8 of the cases had satellite, 8 of them had microsatellite, and 1 of them had in-transit metastasis.

As a conclusion, it has been detected that the cases that were diagnosed were frequently the ones with further-stage thick tumors. It has also been concluded that the society should be informed about the melanoma, risk factors, and the protection methods.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
GRAFİKLER DİZİNİ	x
RESİMLERİ DİZİNİ	xi
ÖZGEÇMİŞ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Embriyoloji.....	2
2.3. Fizyoloji- Histoloji	3
2.4. Genetik Değişiklikler	4
2.5. Etyoloji	4
2.6. Mortalite	5
2.7. Klinik Özellikler.....	6
2.8. Histopatolojik Alt Tipler	6
2.8.1. Yüzeysel Yayılan MM	8
2.8.2. Lentigo Maligna.....	8
2.8.3. Akral Lentiginöz Melanom.....	8
2.8.4. Nodüler Melanom	9
2.8.5. Desmoplastik ve Nörotropik Melanom.....	9
2.9. Prognostik ve Prediktif Faktörler	9
2.10. Clark Seviyesi	10
2.11. Breslow Kalınlığı	10
2.12. Ülserasyon	11
2.13. Mitoz Sayısı.....	11
2.14. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler (TİL)	11

2.15. Lenfovasküler İnvazyon	12
2.16. Perinöral İnvazyon	12
2.17. İn-Transit Metastaz ve Satellitozis	12
2.18. Regresyon	12
2.19. Sentinel Lenf Nodu	13
2.20. İmmünohistokimyasal (İHK) Belirleyiciler	13
2.21. Evreleme.....	14
2.21.1. Primer Tümör (T).....	15
2.21.2. Nodal Metastaz	15
2.21.3. Uzak Metastaz.....	17
2.22. Deri Dışı MM	18
2.23. Tedavi.....	20
3. MATERYAL VE METOD	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	50
7. KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: Amerikan Kanser Birliği Komitesi
ark.	: Arkadaşları
HE	: Hematoksilen & Eozin
İHK	: İmmünhistokimya
MM	: Malign melanom
mm	: Milimetre
MSLT-1	: Multicenter Selektive Lympadenectomy Trial-1
SEER	: Survelans, Epidemyoloji ve Sonuç Programı
TİL	: Tümörü infiltrate eden lenfositler

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No.</u>
Tablo 1. MM Risk Faktörleri	5
Tablo 2. MM' da ABCD Formülünün Özellikleri	6
Tablo 3. MM Histopatolojik Alt Tipler	7
Tablo 4. Clark Seviyeleri.....	10
Tablo 5. MM' da T Kategori Değerlendirilmesi	15
Tablo 6. MM' da (N) kategori değerlendirilmesi	16
Tablo 7. MM' da (M) Kategori Değerlendirmesi.....	17
Tablo 8. Klinik ve patolojik TNM evrelemesi	18
Tablo 9. Yıllara Göre MM Vaka Sayıları.....	22
Tablo 10. Mukozal MM Hastalarının Yerleşim Yeri Sayıları.....	23
Tablo 11. Primer Yerleşimi Belli Olmayan Vakaların Metastaz Yerleri ve Sayıları	24
Tablo 12. MM Hastalarda Kullanılan Kombine Tedavi Metodları ve Hasta Sayıları	27
Tablo 13. Clark Seviyesine Göre Ölüm Oranları	28
Tablo 14. TIL Değerlendirmesine Göre Ölüm Oranları.....	30

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No.

Grafik 1. Vakaların Kadın Erkek Oranı	23
Grafik 2. Primer MM' ların Histolojik Alt Tip Oranları	26
Grafik 3. Clark Seviyesine Göre Vaka Sayı ve Oranları.....	27
Grafik 4. Breslow Evrelemesine Göre Vaka Sayıları.....	28
Grafik 5. MM Hastalığından Ölümlerin Cinsiyet Oranları	31



RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No.

Resim 1. Primer Deri MM' ların Kadın-Erkek Yerleşim Yerleri ve Oranları	25
Resim 2. Atipik Melanositler ve Melanin Pigmenti (HE x 400).....	31
Resim 3. Lentigo Maligna Olgusu (HE x 40)	32
Resim 4. Yüzeysel Yayılan Melanom Olgusu (HE x100).....	32
Resim 5. Yüzeyde Ülserasyon Gösteren Akral Lentiginöz Melanom (HE x 40).....	33
Resim 6. Akral Lentigenöz Melanom (HE x 100)	33
Resim 7. Mukozal Melanom (Nazal Kavite)(HE x 40).....	34
Resim 8. Nazal Melanom (HE x 400)	34
Resim 9. Akral Lentigenöz Melanom (HE x 100)	35
Resim 10. Balon Hücreli Melanom (HE x 100).....	35
Resim 11. Nodüler Melanom (HE x 40)	36

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Trabzon’ da doğdu. İlköğrenimini Trabzon'da, orta ve lise öğrenimini ise Trabzon Kanuni Anadolu Lisesi' nde tamamladı. 2000 yılında girdiği Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2006 yılında mezun oldu. 2012 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı’ nda uzmanlık eğitimine başladı. Evli ve 2 çocuk annesidir.



1. GİRİŞ

Malign melanom (MM) epidermis bazal tabakasında pigment üretmekle görevli melanositlerden köken alan agresif bir kanserdir. Bilinen tüm deri kanserleri içerisinde en agresif seyirli olanıdır. Deri dışında mukoza, göz, santral sinir sistemi gibi melanosit içeren diğer dokulardan da gelişebilir.

MM görülme sıklığı etnik farklılık gösterir. Özellikle batı ülkelerinde açık ten renkli kişilerde daha sık görülür. Ülkemizde bölgesel dağılım farklılıkları olan melanom vakaları ile ilgili çalışmaların sınırlı sayıda olması dikkat çekicidir.

MM etiyojisinde ultraviyole ışınları önemli rol oynar. MM hastalarında güneşe maruziyet alışkanlıkları ile ilişkili birçok çalışma yapılmıştır ve sonuç olarak açık ten renginin, sarı veya kıvıl saç renginin, çil ve bronzlaşma eğiliminin riski arttırdığı bulunmuştur. Güneş koruyucularının etkisi tartışmalıdır. En önemli MM' dan korunma yöntemi, özellikle yatkınlığı olan kişilerin güneşten sakınmasıdır.

MM hastalığının erken evrede tanınması sonrasında tedavisinin yapılması mortalite ve morbiditeyi olumlu etkilemektedir. Bu nedenle MM hakkında toplumun bilinçlendirilmesi önem arz etmektedir.

MM hakkındaki genetik bilgi ve birikimimiz arttıkça melanom alt tiplerinin sadece kliniğinin değil, aynı zamanda tümöral transformasyonda ve tümörün sağ kalımında rol alan genetik yolların da çok farklı olduğu görülmüştür. Son 4-5 yıla kadar metastatik melanom tedavisinde tedavi seçenekleri ve başarı şansı çok kısıtlı olmuştur. Genetik alandaki gelişmelerin kliniğe uygulanması ile özellikle cilt kökenli olmak üzere tüm melanomların tedavisinde çok önemli başarılar sağlanmıştır. Ülkemizde melanom görülme sıklığı düşüktür. Bu nedenle melanoma yönelik ülkemizde kayıtlı veri istatistikleri yeterli bulunmamaktadır.

Çalışmada 2003 ile 2013 yılları arasında, Doğu Karadeniz Bölgesinde geniş bir alana hizmet veren bölge hastanesi konumundaki Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı' nda tanı alan melanom hastalarının dermografik, klinikopatolojik verileri, hastaların sağkalımları ve sağ kalıma etki eden faktörler geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu araştırma ile güneşli gün sayısı daha az olan Doğu Karadeniz Bölgesi melanom vakalarının dökümü yapılmış ülkemizin MM epidemiyolojisine katkı sağlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

MM, ilk kez Hipokrat tarafından siyah herpetik tip lezyon olarak tanımlanmıştır (1). Nöral krest kökenli melanositlerden ve melanositlerin farklılaşması sonucu oluştuğu düşünülen nevüs hücrelerinden kaynaklanır. Deri, mukoza, göz ve santral sinir sistemi gibi melanosit içeren dokulardan ortaya çıkan malign bir tümördür (2).

2.1. Epidemiyoloji

MM tüm kanserlerin %2-3' ünü oluşturmasına karşın, cilt kanserleri arasında en sık mortalite nedenidir (3-5). Amerika Birleşik Devletleri' nde 2008 yılında yaklaşık 62.400 hastaya invaziv melanom tanısı konulmuş ve 8400' den fazla hasta bu hastalıktan dolayı hayatını kaybetmiştir (6). Ülkemizde MM insidansının artmakta olduğu net şekilde ortaya konmamıştır. Ancak başvuru anındaki tümör kalınlıklarının hala yüksek olduğu ve uzun vadede hastaların tedavi ve takiplerinde sıkıntılar yaşandığı görülmektedir (7). Aktürk ve arkadaşlarının çalışmasına göre ülkemizde MM tüm deri tümörleri içinde %7 oranında görülmekte olup hastaların çoğunluğu 70 yaş ve üzerindedir. MM insidansının diğer ülkelere göre düşük olması; cilt rengi, ülkemizde ortalama yaşam süresinin kısa olması, hastaların tanı konulmadan kaybedilmesi ve sosyoekonomik faktörler gibi sebeplerle açıklanabilir (8). MM insidansı yaşla artmasına rağmen nisbeten genç sayılabilecek 20-45 yaşlarında sık görülmektedir (2). Kadınlarda daha sık görülmesine rağmen prognoz erkeklerden daha iyidir. 5 yıllık yaşam erkeklerde %78, kadınlarda %91' dir. Bunun nedeninin kadınların doktora daha erken başvurmaları ve östrojenin koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (1).

2.2. Embriyoloji

Melanositler nöral krest hücrelerinden gelişir. Nöral krest hücreleri aktif migrasyonla nöroektodermi terkedip altındaki mezodermin içine doğru göç eder. Bu süreçte epitelyal özelliklerini kaybedip mezenşimal hücrelere dönüşür.

Nöroektodermin gövdesindeki nöral krest hücreleri nöral tüpün kapanmasının ardından dermis içinden geçen dorsal yolu izleyerek bazal lamina içindeki porlardan ektoderme girer. Sonunda deri ve kıl folikülündeki melanositleri oluşturur (9).

2.3. Fizyoloji-Histoloji

Deri ve saç renginin kaynağı melanin pigmenti, melanosit hücreleri tarafınca üretilir. Rengin başlıca belirleyicisi melanosit sayısı değil, pituisitlerden salgılanan kortikotropin tarafından etkilenen melanosit aktivitesidir.

Nöral krest hücrelerinden farklılaşan melanositler, embriyoda 8. hafta sonunda epidermis ve saç matrikslerinin temel tabakalarına, gözlere, kulaklara ve beyinde meninkslere geçer. Genellikle 1 mm² epidermis alanında 1.000- 2.000 melanosit hücresi bulunur. Desmozomlarca bağlanılmak yerine, her bir melanosit dendritik uzantılar aracılığı ile yakınındaki yaklaşık 30 keratinosit ile temas kurar. Melanin, melanozomlar olarak bilinen membran bağlı organellerde üretilir. Melanozomlar, dışardan gelen ultraviyole ışınlarının etkisi ile hücre içinde kendilerini yeniden düzenlerler; genellikle hücre merkezlerinde kümelenir ve dendritik uzantıların bitimine doğru mikrotubullerde hızla dağılırlar. Keratinositler bu düzenlemenin ardından dendritlerin uç kısımlarını fagosite ederler. Daha sonra melanozomlar keratinosit sitoplazmasında tutulurlar.

Melanin, insanlarda kahverengiden siyaha ‘ feomelanin’ ve sarıdan kırmızıya ‘eumelanin’ olarak iki ana formda bulunur. Her ikisi de tirozinden gelmektedir. Ultraviyole ışına maruz kalınması sonucu meydana gelen bronzlaşma, epidermisin artmış eumelanin içeriğini temsil eder. Başlıca amaç ultraviyole ışının deoksiribonükleikasit üzerindeki zararlı etkilerine karşı korunmayı arttırmaktır (10). Melaninin diğer görevleri; inflamatuvar yanıtta katkıda bulunmak, ısı kaybı ve oksijen radikalleri ile metallerin detoksifikasyonudur.

Melanositler deri dışında; dermis sebace gland çevresinde, meme başındaki laktiferöz glandlarda, visseral organlarda, orbital kavitede, leptomeninkste ve iç kulakta bulunur (11). Melanositler güneş gören ve hiperpigmente deri bölgelerinde artarken avuç içi ve ayak tabanında azalır (12).

2.4. Genetik Değişiklikler

MM gelişiminde farklı genetik değişiklikler ön plana çıkar. MM' a yatkınlık sağlayan germline mutasyonlar ve MM' un tümör özellikleri kazanmasını sağlayan somatik mutasyonlar mevcuttur. Germline mutasyonlardan biri kromozom 9' daki CDKN2A lokusunun kaybolmasıdır. Ailevi formlar MM' ların %40' ında görülür. Bir diğer germline mutasyonu melanokortin-1 reserptörünü kodlayan MC1R geninde oluşur. Bu mutasyon daha çok kıvıllı saçlı ve güneşe hassas bireylerde MM riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (13). Somatik mutasyonlardan en sık görüleni BRAF geninde nokta mutasyondur. Melanomların yaklaşık %50' sinde bu mutasyon mevcuttur (14). Benign nevüslerde de BRAF mutasyonu prevalansının yüksek olması ve BRAF mutant melanositlerin kanser oluşturamaması BRAF mutasyonunun tek başına yeterli olmadığını göstermektedir (15). Cilt melanomlarının %20' sinde tespit edilen NRAS mutasyonu BRAF mutasyonuna benzer şekilde RAS-RAF-MAPK yolağını aktive ederek transformasyonu tetikler (16, 17). BRAF ve NRAS somatik mutasyonları dışında MM' ların %30' unda PTEN mutasyonu mevcuttur. PTEN mutasyonu P13K-AKT yolağını inhibe eder (18). Ayrıca c-KIT mutasyonu RAS-RAF-MAPK, P13K-AKT yolağı ve diğer bazı sinyal yolaklarını aktive eder. CCND1 amplifikasyonu özellikle akrall tipte görülmüştür. Artmış RAS-RAF-MAPK yoluna neden olur. Bu mutasyon hücre siklusu yanında tedavi direnci ile de ilişkilendirilmiştir (19).

2.5. Etyoloji

İnsanlarda MM görülmesi genetik faktörler ve çevresel faktörlerin ortak etkisine bağlıdır. Melanom için en önemli yapısal risk faktörü deri rengidir. Sarı-kıvıllı saçlı, mavi gözlü olanlar risk grubudur ancak direkt ilişki saptanamamıştır. MM riski ile bronzlaşmayan deri arasında ters orantılı bir ilişki vardır. Doğal deri rengi kadar olmasa da, korunmadığı zaman derinin güneş ışınlarına şiddetli reaksiyon göstermesi riski artırır. Güneşte bronzlaşan ve hiçbir şekilde yanmayan deride, güneş yanığı olup asla bronzlaşmayan deriye göre risk çok daha azdır. Melanom riski nevüs sayısı ile de ilişkilidir. Ellinin üzerinde bileşik nevüs ve 5' ten fazla displastik nevüs risk

faktörü oluşturmaktadır (20, 21). Geçirilmiş MM öyküsü, çok sayıda nevüs, ailevi displastik nevüs öyküsü o kişinin yaşam süresince melanom riskinin hemen hemen %100 olduğuna işaret eder (22). Kseroderma Pigmentozum’ da da bozulmuş deoksi ribo nükleik asit onarımı nedeni ile MM riski yükselmektedir. Diğer bir risk faktörü yaştır. Çocuklarda çok nadir olup 20’ li yaşlarda görülmeye başlar, 20 - 40 yaş arasında artar, 40 yaştan sonra aynı risk seviyesinde seyreder. İleri yaş grubunda risk biraz daha artar (23). MM’ ların %5’ i ailesel risk düzeyi yüksek kişilerde meydana gelir. Sorumlu genler 9q21, 12q13 kromozomlarında lokalize olan CDKN2A ve CDK4 genleridir (20, 24, 25). MM sebep olan birçok risk faktörü tanımlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. MM Risk Faktörleri *

Deri ve saç rengi
Çok sayıda çil varlığı
Yanma ve kötü bronzlaşma
Büyük güneş yanıkları (yanık yaşı)
PUVA tedavisi
Solaryum
Nevüsler (sayısı, boyutu, atipi varlığı)
Genetik faktörler (CDKN2A ve CDK4 mutasyonları)
Kseroderma pigmentozum
Immunsupresyon
Kimyasal maruziyeti (petrol ve baskı araçları)
Hava yolu personeli ve telekomünikasyon çalışanları
Travma (subungal MM’ larda tartışılmakta)
Diğer nadir ilişkiler

* Giblin A, THOMAS JM. Incidence mortality, and survival in cutaneous melanoma journal of plastic. Reconstructive & aesthetic surgery. 2007; 60: 32- 40.

2.6. Mortalite

Birçok ülkede düzenli tutulduğundan araştırılan insidans değerlerinden daha güvenilirdir. Tüm dünyada mortalite hızı artmasına rağmen insidans artış hızından düşüktür. Yaşam süresi ile tümör kalınlığı arasında çok sıkı bir ilişki vardır. 5 yıllık

sağkalım erkeklerde %78, kadınlarda %91' dir. Yaşam süresi 1970' e göre bugün %30 daha iyidir. MM tanısı ne kadar erken konulursa prognoz o kadar iyidir (26, 27).

2.7. Klinik Özellikler

Genelde yuvarlak, simetrik ve düzgün sınırlı olan benign pigmente lezyonlardan farklı olarak MM' lar çoğunlukla asimetric ve düzensiz sınırlıdır. İlk tanı aldığı andaki tümör çapı genellikle 6 milimetrenin üzerindedir. Klinik olarak MM lehine kullanılan özellikler “ ABCD ” olarak özetlenmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. MM' da ABCD Formülünün Özellikleri*

A (asymmetry) : Asimetri.
B (border irregularity) : Sınır düzensizliği.
C (color variegation) : Renk çeşitliliği.
D (diameter) : Çap; Genelde 6 mm' den büyük olmasıdır. 4 mm' den küçük MM' lar nadir görülür. (D “dark color” koyu rengi temsil eder)
E (evolution or enlarging) : Yeni gelişen ya da var olan bir lezyonun büyümesini ifade eder.

* Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early Detection of Malignant Melanoma: The Role of Physician Examination and Self-Examination of the Skin. Cancer Journal for Clinicians. 1985; 35 (3): 130- 51.

En önemli klinik belirti pigmente bir lezyonun renk, boyut ve çapında olan değişiktir. Benign pigmente lezyonlar genelde üniform renge sahiptir. Bu lezyonların aksine MM' lar daha heterojen renktedir. Siyah, kahverengi, kırmızı, koyu mavi ve gri gibi çok farklı renk değişiklikleri olabilir. Nadiren tümörde regresyona bağlı olarak fokal hipopigmente alanlar görülebilir (26- 30).

2.8. Histopatolojik Alt Tipler

Clark ve arkadaşları radyal ve vertikal büyüme fazlarını tanımlamışlardır (31). Radyal (horizontal) büyüme fazı tümörojenik değildir. Melanoma in-situ veya mikroinvaziv radial büyüme fazı olarak ayrılır. Melanoma in-situ' da epidermal bazal membran aşılmamıştır, tümör epidermis içinde sınırlıdır. Mikroinvaziv radial

büyüme fazında ise yüzeysel dermiste invazyon vardır, ancak yüzeysel dermisteki en büyük tümör çapı, en büyük epidermal tümör çapını geçmez ve/ veya mitoz içermez (32). Radyal büyüme fazı klinik olarak ise progresif büyüyen, pigmente alanları tanımlar. Bu alanlar lentigo maligna, yüzeysel yayılan MM ve akral lentiginöz MM' a farklılaşan intraepidermal atipik melanositik proliferasyonları içerir (31). Vertikal büyüme fazı; en büyük epidermal kümeden daha büyük bir veya daha fazla dermal küme ve/ veya dermal komponentte mitozun varlığı olarak tanımlanır (33). Radyal büyüme fazı genelde vertikal büyüme fazına öncülük eder fakat nodüler MM' da radyal büyüme fazı görülmeyebilir (34).

Tablo 3. MM Histopatolojik Alt Tipleri*

Melanoma, başka şekilde sınıflanamayan
Yüzeysel yayılan melanom
Nodüler melanom
Akral- lentiginöz melanom
Desmoplastik ve/ veya desmoplastik nörotropik melanom
Blue nevüden gelişen melanom
Dev konjenital nevüden gelişen melanom
Çocukluk çağı melanomu
Nevoid melanom
Persiste melanom
Diğer

* Smoller B.D, Balch C Balzer B, Crowson A.N, Didolkar M. Protokol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. Collage of American pathologist. 2010; 7: 1- 20.

- Radyal Büyüme Fazı (Nontümörojenik melanom)
 1. Yüzeysel yayılan melanom
 2. Lentigo malign melanom
 3. Akral lentiginöz melanom
 4. Klasifiye edilemeyen radyal büyüme paterni
- Vertikal Büyüme Fazı (Tümörojenik melanom)
 1. Radyal büyüme fazı (-)
 - Nodüler melanom

2. Radyal büyüme fazı (+)
 - Desmoplastik melanom
 - Nörotropik melanom

2.8.1. Yüzeysel Yayılan MM

Tüm melanomların 2/3' ünü oluşturan, en sık görülen MM alt tipidir. Genellikle kadınlarda bacakta, erkeklerde gövdede görülür. Etyolojisi tam aydınlatılamamakla birlikte çocukluk çağında geçirilmiş ve tekrarlanmış şiddetli güneş yanığı önemli bir rol oynamaktadır. Displastik nevüse benzeyen düzensiz sınırlı, heterojen renklere sahip, yüzeysel hafif kabarık plaklar şeklinde görülmektedir.

Histopatolojik olarak yüzeysel yayılan MM tek tek veya kümeler halinde, epiderminin her katında atipik melanosit yayılımı ile karakterizedir. Komplet veya parsiyel regresyon görülebilir. Pigmentasyon genellikle mevcuttur ve düzensizdir. Prognoz diğer MM' lardan farksızdır (35).

2.8.2. Lentigo Maligna

MM' ların %5- 15' ini oluşturur. Kadınlarda erkeklerden hafifçe daha fazla ve ileri yaşlarda görülür. Sıklıkla baş boyunda yerleşir. Yavaş büyüyen irregüler makül şeklindedir. Bir melanoma in situ formu olup dermoepidermal bileşkede lineer ve yuvalar tarzında proliferasyon gösteren atipik melanositlerle karakterizedir. Atipik melanositler dermal invazyon gösterdiğinde lentigo malign melanom adını alır (36).

2.8.3. Akral Lentiginöz Melanom

MM' un belirgin alt tiplerinden olan akral lentiginöz melanom el ayası, ayak tabanı ve benzeri kıl içermeyen akral bölgelerde ve subungual alanlarda gelişir. Genellikle erişkinlerde, en sık 6. dekatta görülür. Makül olarak başlasa da tanı anında ülser papül ya da nodül şeklindedir. Histopatolojik olarak lentiginöz paternde atipik melanositlerin bazal membran boyunca dizilmesi şeklinde görülür. Ter bezi

duktuslarına da ilerleyebilir. Epidermise doğru yayılıp stratum corneuma girebilir. %15 oranında amelanotik olabilir (26, 36).

2.8.4. Nodüler Melanom

MM' un en sık görülen 2. alt tipidir. Vücutta her yerde görülebilmese rağmen gövde, baş, boyun ve bacak alt kısımlarında daha sık görülür. Yüzeyel yayılan melanomdan daha ileri yaşta görülür. Klinik başvuru şikayeti genellikle hızla büyüyen papül-nodül şeklindedir. Açık renkli amelanotik varyantlar genelde bulunur. Histopatolojik olarak dermisi dolduran epiteloïd- iğsi hücrelerden oluşur. Koyu kahve renkli veya mavi- siyah renkli lezyonlardır. Prognozları kötüdür (26, 36).

2.8.5. Desmoplastik ve Nörotropik Melanom

Nadir görülen iğsi hücreli alt tiplerdir. Desmoplastik stromada hücre sayısı az olabilir (37). Genellikle baş boyunda yerleşir ve erkeklerde daha sık görülür (26). Lezyon periferinde lentigo maligna alanları izlenir (38). 1/3 olguda nörotropizm belirgindir (39). BRAF mutasyonu az görülür (40). Nörotropik melanomda lokal rekurens siktir (41).

2.9. Prognostik ve Prediktif Faktörler

MM kalınlığı, yerleşim yeri, histolojik alt tipi, ırksal özellikler ve ülserasyon önemli prognostik göstergelerdir. Prognoz aynı tümör kalınlığına sahip yaşlı hastalarda gençlerden, kadınlarda erkeklerden daha kötüdür. Diğer histolojik tiplere göre yüzeyel yayılan melanomda genellikle Breslow kalınlığı ince olduğu için prognoz daha iyidir (36).

MM' da prognozun değerlendirilmesinde; tümör derinliği, milimetre karedeki mitoz sayısı, vertikal büyüme fazında tabanda tümörü infiltre eden lenfosit varlığı (TİL) tümörün yerleşim yeri ve cinsiyet faktörleri de mevcuttur. İnvazyon derinliğinin 1.7 mm' den az olması, az sayıda mitoz içermesi, regresyon olmaması,

lenfosit infiltrasyonu, kadın cinsiyet ve ekstremitte yerleşimi iyi prognostik göstergelerdir (42).

Patolojik prognostik özellikler “mikroevreleme” olarak isimlendirilir. Bu özelliklerden bazıları Clark seviyesi, Breslow kalınlığı, ülserasyon, mitoz sayısı, TİL, lenfovasküler invazyon, in- transit metastaz, satellitozis, regresyon, sentinel lenf nodu ve patolojik evredir (36).

2.10. Clark Seviyesi

1967’ de tanımlanmıştır. Breslow kalınlığından önce en iyi bilinen prognostik parametreydi (36). Clark seviye sisteminde tümör hücrelerinin dermisdeki invazyon yetenekleri incelenir. Çok kalın bir tümör papiller dermiste sınırlı kalmış olabilirken ince bir tümör retiküler dermise uzanmış olabilir (Tablo 4), (37).

Tablo 4. Clark Seviyeleri*

Clark I	Epidermisde sınırlı melanom (melanoma in- situ)
Clark II	Melanom papiller dermise ilerlemiş fakat papiller dermisi doldurmamış (Seviye II melanomların bir kısmı tümörojenik kabul edilmez)
Clark III	Melanom papiller dermiste yerleşmiş ve papiller dermisi doldurmuş
Clark IV	Melanom retiküler dermise invaze
Clark V	Melanom Subkutan yağ dokuya infiltre

* Leboit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. World Health Organization of Tumours; Skin Tumours. Lyon, France: 2006. p.49-120.

2.11. Breslow Kalınlığı

Tümör ölçümünde; okülometre ile çevre normal deri ile dik açı oluşturacak şekilde, yüzeydeki epiderminin granüler tabakasından ya da ülser zemininden en derindeki invaziv tümör hücresine kadar olan mesafe ölçülür. İlk orjinal uygulamada sistem melanomları derinliği 0.76 mm’ den az, 0.76- 1.5 mm arası ve 1.5 mm’ den fazla olmasına göre sırasıyla düşük, orta ve yüksek derece riskli olarak sınıflandırılmıştır. Yapılan bir çalışmada 5 yıllık hastaliksız sağkalım ilk grup için %98, son grup için %44.63, ikinci grup için ise ikisinin arasında bulunmuştur (37).

MM kalınlığı ve sentinel lenf nodunda okkült metastaz arasında da yakın ilişki mevcuttur (43).

2.12. Ülserasyon

Ülserasyon evreyi T1a' dan T1b' ye yükselten, minimal olmakla birlikte, önemli bir kriterdir. 1 milimetreden (mm) ince MM' larda ülserasyon pek görülmez. Herhangi bir kalınlıkta ülserasyon varlığı kötü prognoz göstergesidir (36). Ülserasyonun boyutu da prognozla ilişkili olduğu için raporda belirtilmelidir (37).

2.13. Mitoz Sayısı

Mitoz sayısı artışı sadece surveyi kısaltan bir parametre olmayıp aynı zamanda sentinel lenf nodu metastazı ile de ilişkilidir (36). Ülsere olmayan, ince (≤ 1 mm) MM' larda mm^2 de en az 1 ya da daha fazla mitoz varsa evre pT1b' dir (32). Mitoz sayısı 6 ve daha fazla olan hastaların metastaz riski, mitozu olmayan hastalara göre 12 kat daha fazladır (33). 2002 TNM sınıflamasında mitoz sayısı yer almazken 2009 sınıflamasında mm^2 de 1 mitoz bulunması evreyi pT1a' dan pT1b' ye çıkarmaktadır (44).

2.14. Tümörü İnfiltre Eden Lenfositler (TİL)

İlk olarak 1989' da Clark tarafından tanımlanmış ve daha sonra modifiye edilmiştir. İyi prognostik göstergedir. Vertikal büyüme fazında tabandaki lenfositlerin tümörü çepeçevre sarmasıdır. Raporlanması:

- TİL yok: Lenfositler yok veya lenfositler var fakat tümörün tamamını infiltre etmiyor
- TİL var, belirsiz: Lenfositler tümörü fokal olarak infiltre ediyor ve vertikal büyüme fazının bazalinde kalıyor
- TİL var, belirgin: Lenfositler vertikal büyüme fazının bazalini diffüz olarak infiltre ediyor veya tümörün invaziv komponentine giriyor şeklindedir.

2.15. Lenfovasküler İnvazyon

Sıklıkla görülemez. Varlığında prognoz kötüdür (45).

2.16. Perinöral İnvazyon

Özellikle dezmoplastik-nörotropik alt tipte olmak üzere tüm MM' larda görülebilir. Bu özellik lokal rekürrens riskinde artışla ilişkilidir (32).

2.17. İn-Transit Metastaz ve Satellitozis

N2c evresini belirlemek için Amerikan Kanser Komite Birliği (AJCC) tarafından tanımlanmıştır ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

İn-transit metastaz; en yakın bölgesel lenf nodu ile primer tümör arasında, primer tümörden 2 cm' den daha uzak, dermis veya deri altı yağ dokuda intralenfatik yerleşimli tümörlere denir. Kötü prognoz göstergesidir.

Satellit; primer tümöre 2 cm' den daha yakında bulunan tümör odaklarıdır (30- 33).

Mikroskobik satellit; 0,05 mm' den daha büyük tümör nestlerinin ana tümörden, arada en az 0.3 mm sağlam doku bırakacak şekilde yerleşmesi olarak tanımlanır (46).

2.18. Regresyon

İmmün aracılı bir fenomen olup sitotoksik lenfositlerin melanom hücrelerini elimine etmesine dayanır. İnflamatuvar infiltrat ve fibrosis izlenir. Dejenere tümör hücreleri ve inflamasyondan sonra skar oluşumu görülebilir. Genel olarak parsiyel regresyonun survi üzerine büyük bir etkisi olmamakla birlikte, ince melanomlarda kötü prognostik kriterdir. Bazı çalışmalarda kalın melanomlarda iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir (47).

2.19. Sentinel Lenf Nodu

MM' da önemli bir prognostik faktördür. Primer tümör lenfatığının ilk drene olduğu lenf nodu olarak tanımlanır. Bazı tümörlerde birden fazla sentinel lenf nodu vardır. Eğer sentinel lenf nodunda tümör yok ise diğer lenf nodlarında da tümör yoktur. Metastazın boyutundan bağımsız olarak bir metastatik lenf nodu, iki veya daha fazla metastatik lenf noduna göre daha iyi prognoza sahiptir (32).

Lenf nodlarında veya metastaz bölgelerindeki rutin hematoksilin & eozin (H&E) kesitlerde görülemeyen ve 0,2 mm' nin altındaki tümörlere izole tümör hücreleri (İTH) denir (48).

Mikrometastaz klinik veya radyolojik olarak tanınmadığı için lenf nodu spesmeninin mikroskopik olarak incelenmesi gerekmektedir. Makrometastaz ise klinik olarak saptanabilen metastazdır (32).

2.20. İmmünohistokimyasal (İHK) Belirleyiciler

İHK' sal olarak melanom hücreleri S-100, HMB-45, Melan-A, tirozinaz, Microphthalmia transcription factor (MITF) ve vimentin eksprese eder (49). Bunlardan S-100 nonspesifik olmasına rağmen vakaların %90' ında pozitiflik gösterir. Özellikle ayırıcı tanıda yarar sağlar. HMB-45, S-100' e göre daha spesifik, fakat daha az sensitiftir. Melan-A MM' ların %80' inde pozitif olup bu tümörün tanısında sıkça kullanılan bir belirleyicidir (22). HMB-45' ten daha sensitif olmasına karşın yalnız malign hücrelerde değil, lenf nodlarındaki nevüs hücreleri gibi benign hücrelerle de reaksiyon verir. Tirozinaz, tirozinden melanin oluşumu aşamasında rol alan anahtar bir enzimdir. İHK olarak pozitiflik oranı %90' ların üstündedir. MITF, embriyonal melanositlerin sağkalımıyla ilgili anahtar bir rol oynar ve hayat boyu melanositlerde eksprese edilir. Melanositik tümörlerde yüksek oranda ekspresyonu bulunur (24). Bu antikorların dışında da NSE, vimentin, SM5-1, PLN2, MAGE-1 (Melanoma-associated antigen 1), WT1 ve CAM 5.2 gibi düşük molekül ağırlıklı keratinler de çeşitli oranlarda eksprese edilebilir (22).

2.21. Evreleme

MM evrelemede geçerli olan en yeni evreleme sistemi Amerikan kanser birliği komitesi (AJCC) tarafından 2008 yılında güncellenmiştir. Bu evreleme sisteminde MM' ların T kategorisi, Alexander Breslow' un tanımladığı gibi, primer olarak MM' un kalınlığının ölçülmesiyle sınıflandırılır. T kategori tümör kalınlığı eşikleri halen tam sayılarla tanımlanmaktadır (1.0, 2.0 ve 4.0). AJCC MM evreleme veri tabanı, tümör kalınlığı ve takip bilgileri elde edilebilen, klinik ve patolojik olarak lokalize MM' lu (Evre I ve II) 27.000' in üzerindeki hastanın prospektif olarak toplanan verilerini içermektedir. Bu çalışmaya göre tümör kalınlığı arttıkça, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları azalmıştır. Kalınlığı 0.01-0.5 milimetre olan MM' lu 5.296 hastanın 10 yıllık sağkalımı %96 iken, 0.5-1 mm kalınlığındaki 6. 545 hastanın sağkalımı %89, 1-2 mm kalınlığındaki 8. 046 hastanın %80, 2. 01-3 mm kalınlığındaki 3.539 hastanın oranı %65, 3.01- 4 mm kalınlığındaki 1.752 hastanın %57 ve 4.01-6 milimetre kalınlığındaki 1.464 hastanın sağkalım oranı %54 olarak belirlenmiştir. Tümör kalınlığı 6 mm' den fazla olan hastalar için 10 yıllık sağkalım oranı %42 bulunmuştur.

T kategori belirlenmesindeki ikinci kriter, primer tümörün ülserasyonu; yani histopatolojik değerlendirmeye göre primer MM' un üzerinde sağlam epidermis tabakasının olup olmamasıdır. Primer tümörün mitotik aktivitesi, son (yedinci) MM evreleme sisteminde gerekli bir unsur olarak sunulmuştur. Ülserasyonsuz MM' ların pT1b olarak tanımlanması için eşik değer mm^2 de 1 ya da daha fazla mitoz varlığıdır. pT1 tümörler içerisinde pT1a sınıflaması üç kritere göre yapılır: ≤ 1 mm kalınlık, ülserasyon olmaması ve mitotik aktivitenin $< 1/ mm^2$ olması.

Böylece T1b tümörler, tümör kalınlığı > 1 mm olan ve en az 1 mitoz/ mm^2 veya tümör ülserasyonu olan tümörler olarak tanımlanmıştır. AJCC MM evreleme veri tabanındaki 4.861 T1 evresindeki MM' un değerlendirilmesi sonucunda mitotik aktivitenin T1 melanomlu hastalar için en güçlü sağkalım göstergesi olduğu ve mitotik aktivite ile ülserasyon dahil edildiğinde invazyon düzeyinin artık istatistiksel anlamını kaybettiği belirtilmiştir. 0.01- 0.50 mm kalınlığında < 1 mitoz/ mm^2 pT1 MM' lu hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı %97' den, ≥ 1 mitoz/ mm^2 0.51-1 mm

tümörlerde %87' ye kadar değişmektedir. İkinci grup MM' da ülserasyon da varsa 10 yıllık sağkalım oranı %85' e düşmektedir (44).

2.21.1. Primer Tümör (T)

TX; primer tümör değerlendirilemiyor (çıkarılmış ya da belirgin ölçüde regrese tümör), T0; primer tümör bulgusu yok, Tis; melanoma in situ olarak tanımlanmıştır. pTa ve pTb alt kategorileri ülserasyon ve mm² deki mitoz sayısına dayanarak ayrılmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. MM “ T ” Kategori Değerlendirilmesi

T sınıflaması	Kalınlık (mm)	Ülserasyon/ Mitoz
T1	≤ 1	a: ülserasyonsuz ve < 1 mitoz/ mm ²
		b: ülserasyonlu ya da ≥ 1 mitoz/ mm ²
T2	1.01- 2.0	a: ülserasyonsuz
		b: ülserasyonlu
T3	2.01- 4.0	a: ülserasyonsuz
		b: ülserasyonlu
T4	> 4.0	a: ülserasyonsuz
		b: ülserasyonlu

2.21.2. Nodal Metastaz

TNM sisteminde nodal evreleme; metastatik lenf nodu sayısı ile yapılır. N1- N3 evrelerinde, metastatik nodların sayısı ve intralenfatik metastazların (geçiş ya da satellit metastazlar) varlığı ya da yokluğuna dayanan bölgesel metastazlar değerlendirilir (Tablo 6).

Tablo 6. MM “ N ” kategori değerlendirilmesi

Bölgesel lenf nodları (N)		
N _x	Bölgesel nodların değerlendirilemediği hastalar (farklı nedenlerden dolayı önceden çıkarılmış)	
N ₀	Saptanmış bölgesel metastaz yok	
	Metastatik nod sayısı	Nodal metastatik kitle
N ₁	1 nod	a: mikrometastazlar
		b: makrometastazlar
N ₂	2- 3 nod	a: mikrometastazlar
		b: makrometastazlar
		c: metastatik nodlar olmaksızın in- transit metastaz/ satellitler
N ₃	4 ya da daha fazla metastatik nod veya metastatik nodlarla birlikte geçiş metastazları/ satellitler	

AJCC analizinde 10 yıllık sağkalım ile en iyi uyumu metastatik lenf nodu sayısı belirler. Metastatik lenf nodu olan hastalarda bir diğer önemli prognostik özellik, nodal metastazdaki tümör yüküdür. Bu tanımlama gerçek ölçümlere değil ameliyat sırasındaki tanımlamaya bağlıdır. Yani klinik ve radyografik kanıt olmaksızın patolojik olarak lenf nodu metastazı belirlenen hastalar “mikroskopik” veya “klinik gizli” nodal metastaz olarak adlandırılır. Bu tip lenf nodu metastazları boyut olarak değişiklik gösterebilir. Makrometastazlar klinik olarak belirgin yani palpabl metastazlardır. Bu iki hasta grubu için sağkalım oranları belirgin derecede farklıdır.

N2c kategorisi, nodal metastaz olmaksızın satellit (mikro satellit de dahil) veya in- transit metastaz olarak tanımlanır. Primer tümör ile ilk tutulacak lenf nodu istasyonu arasındaki bölgede, primer tümörden 2 cm uzakta lenf nodu metastazı olmaksızın lenf yolu üzerinde klinik olarak belirgin kutanöz ve/veya subkutan metastaz olarak tanımlanır (44).

Mikrosatellit, çapı > 0. 05 mm olan ve MM’ un ana invaziv bileşeninden en az 0.3 mm mesafede normal dermis ile net bir biçimde ayrılan süreklilik göstermeyen intralenfatik metastatik hücreler olarak tanımlanmaktadır (46).

2.21.3. Uzak Metastaz

MM gerçekte her organ bölgesine metastaz yapabilir. Uzak metastazlar genellikle deri veya yumuşak dokulara, akciğer, karaciğer, beyin, kemik veya gastrointestinal sisteme olabilir (Tablo 7).

Tablo 7. MM “M” Kategori Değerlendirmesi

Uzak Metastaz (M)	
M0	Saptanabilir uzak metastaz bulgusu yok
M1a	Deri, subkutan doku veya uzak lenf nodlarına metastaz
M1b	Akciğer metastazları
M1c	Tüm diğer viseral bölgelere metastaz ya da artmış serum laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyleri ile birlikte herhangi bir bölgeye uzak metastaz

Evre sınıflandırmaları genellikle serum değerleri içermez. Ancak artmış serum LDH düzeyi için bir istisna yapılmıştır. Artmış LDH izoenzimlerinin mekanizması veya kaynağı bilinmemektedir. Çalışmalardaki klinik sonuçlar Evre IV tanısı sırasındaki ilk değerlendirmede saptanan artmış LDH düzeyinin belirgin derecede düşük sağkalım oranına yol açtığını göstermiştir. Bu nedenle 2008 AJCC MM evreleme veri tabanına göre normal serum LDH düzeyine sahip Evre IV hastaların 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları %65 ve %40 iken, evreleme sırasında yüksek serum LDH düzeyi olan hastalarda bu oranlar sırasıyla %32 ve %18’ dir. Metastaz alanı ve metastaz sayısının dahil edildiği bütün çalışmalarda, çok değişkenli analiz yapılan bağımsız değişkenler içinde en belirleyici faktörün bu olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla uzak organ metastazının yeri ne olursa olsun evreleme sırasında normalin üzerinde LDH düzeyi olan hastalar M1c olarak sınıflanır. Tek ölçümde artmış LDH düzeyi hemoliz veya melanom metastazından bağımsız başka faktörler nedeniyle yanlış pozitif olabileceği için birbirinden en az 24 saat aralıklı iki örnek alınması önerilir (Tablo 8) (44).

Tablo 8. Klinik ve patolojik TNM evrelemesi

Klinik Evre				Patolojik Evre			
Evre 0	Tis	N0	M0	Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1a	N0	M0	Evre 1A	T1a	N0	M0
Evre 1B	T1b	N0	M0	Evre 1B	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
Evre 2A	T2b	N0	M0	Evre 2A	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
Evre 2B	T3b	N0	M0	Evre 2B	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
Evre 2C	T4b	N0	M0	Evre 2C	T4b	N0	M0
Evre 3	Herhangi T	≥N1	M0	Evre 3A	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				Evre 3B	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				Evre 3C	T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Herhangi T	N3	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1	Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

Klinik ve patolojik evre grupları evre III de farklılık gösterir (50).

2.22. Deri Dışı MM

Olguların büyük bir kısmını oluşturan deri MM' larına kıyasla deri dışı görülenler oldukça nadirdir. Deri dışı MM oküler, anorektal, vajinal, nazal ve gastrointestinal mukoza gibi çeşitli lokalizasyonlarda olabilir (51). Deri MM' larıyla karşılaştırıldığında prognozları kötü olup, daha ileri evrede, daha kalın ve sıklıkla metastaz yapmışlardır. Deri kaynaklılarının aksine deri dışı olanlarda güneş ışığı, risk faktörü değildir. 5 yıllık sağkalım oranları %10- 15' tir (52).

Nazal kavite MM' ları, orta ya da ileri yaştaki hastalarda daha sık olmakla birlikte nadir görülür ve prognozları kötüdür (53). En sık yerleşim yerleri septum ve lateral duvardır (54). Histolojik olarak tümör, epiteloid/iğsi hücrelerin proliferasyonu ile karakterlidir. Melanin miktarı az olabilir (55).

Oral kavite MM' ları sıklıkla damak ve maksiller gingivada yerleşme eğilimindedir (54, 55). Histolojik olarak intraepidermal komponent akril lentiginöz melanomu andırır, proliferen olan tümör hücreleri epitelyal bazal membran boyunca lentiginöz paternde yayılır. Erkeklerde ve 40 yaşın üstünde daha sık görülür (56).

Konjonktival MM' lar erişkinlerde, sıklıkla 6. dekatta ve her iki cinsiyette eşit oranda görülür. Kalınlık artışı, tümör hücrelerinin konjonktival epitel boyunca pagetoid yayılımı, kornea ve episklere invazyonu ile palpebral konjunktiva, karunkül ve forniks tutulumu, kötü prognostik belirleyicilerdir (55).

Vulvar MM, yassı hücreli karsinomlardan sonra vulvada en sık görülen ikinci malignitedir. Prognozu kötüdür. Sıklıkla yaşlı hastalarda ortaya çıkar ve kalın olma eğilimindedir (26, 54, 57). Olguların çoğu postmenopozal dönemde ortaya çıkar ve yaş ortalaması 73' tür. Tümör altta yatan pigmentli bir lezyondan ya da normal deriden gelişebilir. Altta yatan pigmentli lezyon sadece vulvanın kıllı bölgesinden gelişen, yüzeysel yayılan MM için öncüdür. Kıl olmayan deriden gelişen noduler MM' lar ise sıklıkla de novo olarak ortaya çıkar (57).

MM uterus, serviks, vajina ve overlerde de görülebilir ancak çok nadirdir. Vajinanın MM' ları sıklıkla yaşlı ve postmenopozal hastalarda görülür. En sık anterior duvar ve alt 1/3' lük kısımda ortaya çıkar. Tümör boyutu sağkalım için en önemli belirleyicidir (54). Otopsilerde %3 oranında normal mukozada melanositler görülmüştür (55).

MM gastrointestinal mukozanın herhangi bir bölgesinde gelişebilir. Ancak en sık anorektal mukozada görülür. Deri ve oküler melanomlardan sonra vücutta üçüncü en sık yerleşim yeri olan rektumda, MM' lar oldukça nadirdir ve prognozları deri melanomlarına göre kötüdür (54, 58).

2.23. Tedavi

İlk tedavi şekli lezyonun geniş eksizyonudur (59). Eğer bölgesel lenf nodları tutulmuşsa eksizyonu önerilmekle birlikte, sağkalım üzerine olumlu etkisi olmadığından tartışmalıdır (60- 62). İnvaziv ya da metastatik melanomda radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapi uygulanır. Ancak son çalışmalar göstermiştir ki invaziv ya da metastatik MM üzerinde tedavi etkileri sınırlıdır (63).



3. MATERYAL VE METOD

Çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı' nda, 2003-2013 yılları arasında MM tanısı alan vakalar değerlendirildi. Vakalara ait raporlar, retrospektif olarak arşiv dosyaları üzerinden incelendi.

Olguların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti ve tümör lokalizasyonunu içeren demografik özellikleri kaydedildi. Histopatolojik parametrelerden histolojik alt tipi, Breslow tümör kalınlığı, Clark evrelemesi, TNM sınıflaması, satellit nodül ve regresyon varlığı değerlendirildi. Primer ve metastatik olgular gruplandırıldı. Metastaz içerenler bölgelerine göre kaydedildi. Patoloji raporlarında belirtilmeyen parametreler çalışmaya dahil edilmedi. Bir vakanın herhangi bir konu başlığındaki eksik bilgisi varlığında, vaka o konu başlığında değerlendirme dışı tutuldu. Hastane otomasyon sistemi kullanılarak sağkalım bilgileri elde edildi.

Cilt, göz, meninksler ve tüm mukozal yüzeylerde görülebilen MM' ların, bu yerleşimlerine göre tedavi, evreleme ve prognozları farklı olduğu için çalışmamızda cilt kökenli melanom, oküler melanom ve mukozal melanomlar ayrı olarak incelendi.

Çalışmamız tanımlayıcı tipte bir araştırma olduğundan istatistiksel yöntem olarak; oran orantı, yüzdelik dilim, ortalama (ort), ortanca ve standart sapma değerleri kullanıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde Ki-kare testi uygulandı. İstatistiksel analizler Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı' nda yapıldı.

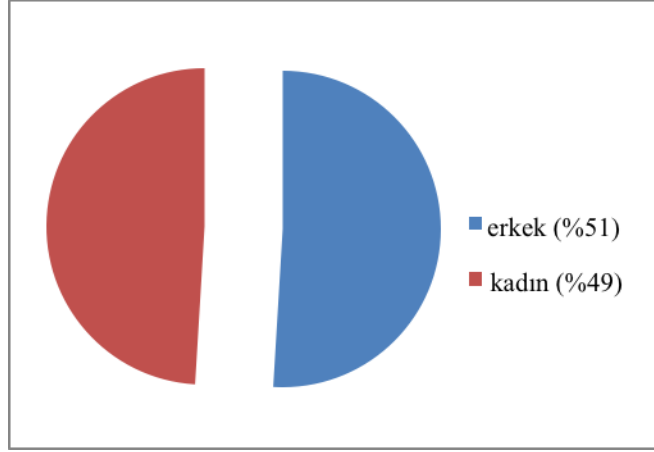
4. BULGULAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivine ait 01 Ocak 2003 – 31 aralık 2013 tarihleri arasında tanı almış 157 MM olgusu incelendi. Vakaların yıllara göre dağılımına bakıldığında; 2003 yılında 7, 2004 yılında 7, 2005 yılında 13, 2006 yılında 10, 2007 yılında 8, 2008 yılında 20, 2009 yılında 18, 2010 yılında 12, 2011 yılında 23, 2012 yılında 21 ve 2013 yılında 18 vaka mevcuttu (Tablo 9).

Tablo 9. Yıllara Göre MM Vaka Sayıları

Yıl	Olgu sayısı
2003	7
2004	7
2005	13
2006	10
2007	8
2008	20
2009	18
2010	12
2011	23
2012	21
2013	18

Vakaların cinsiyet dağılımı 80 erkek (%51), 77 kadın (%49) şeklindeydi (Grafik 1).



Grafik 1. Vakaların Kadın Erkek Oranı

Çalışmamıza en küçüğü 3, en büyüğü 88 yaşında olan toplam 157 hasta dahil edildi. Ortalama tanı yaşı, 15.69 standart sapma ile 62.61 (62.61 ± 15.69) olarak belirlendi.

Oküler melanom vaka sayısı 3 olup ikisi kadın biri erkekti. Oküler melanomlu hastaların 2' si hayatını kaybetmişti. Sağkalımları 2 ve 12 aydı. 1 vakanın ise sağkalımı belirlenemedi.

Çalışmamızda 15 adet mukozal melanom mevcut olup yaşları 44 ile 88 arasındaydı. Ortanca yaş 70' ti. Mukozal melanomların 12' si nazal kavite, 2' si rektum ve 1' i serviks yerleşimliydi (Tablo 10).

Tablo 10. Mukozal MM Hastalarının Yerleşim Yeri Sayıları

Yerleşim Yeri	Vaka Sayısı
Nazal kavite	12
Rektum	2
Serviks	1

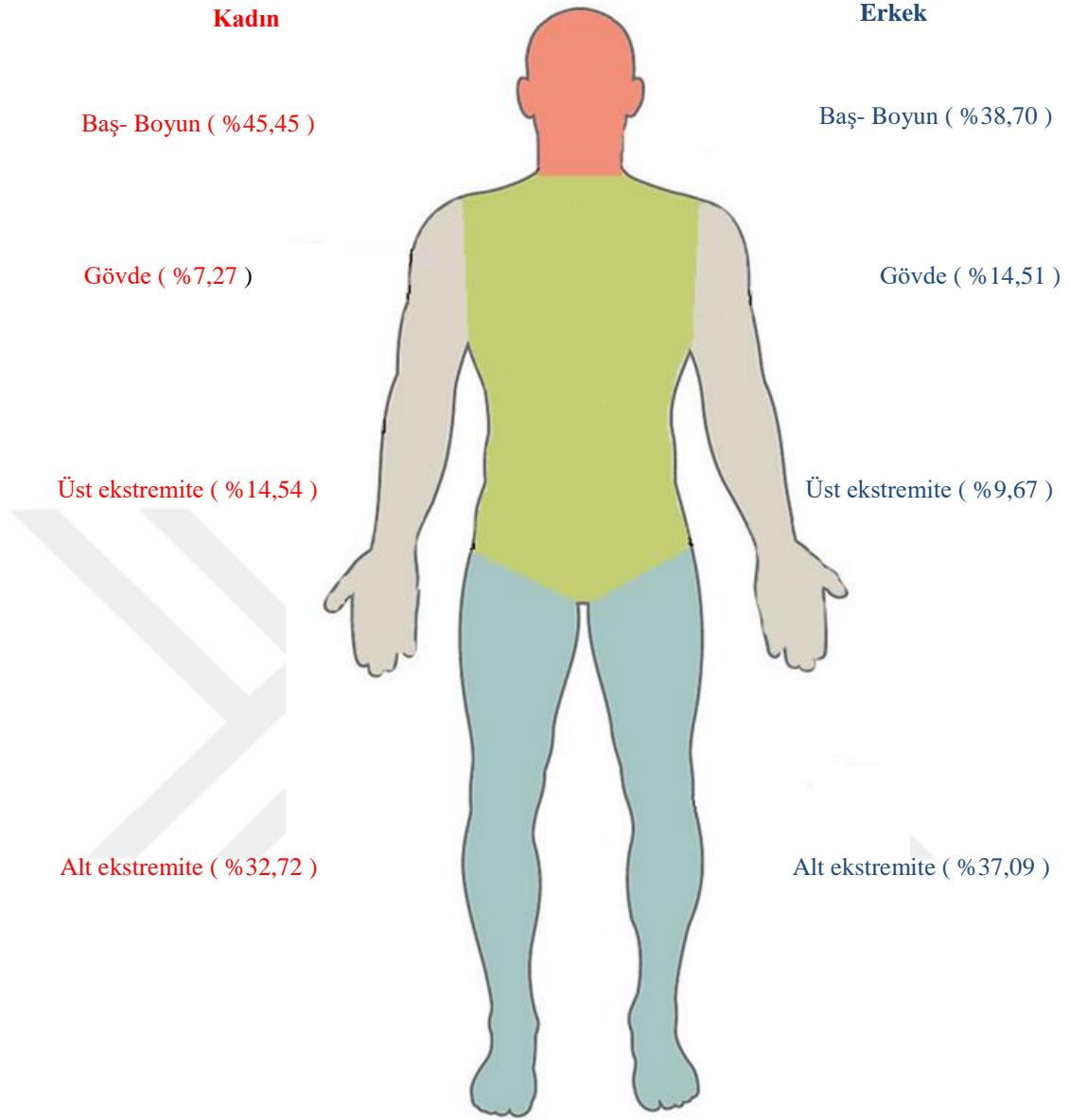
Mukozal melanomların büyük kısmını nazal kavite melanomları oluşturmaktadır. Vakaların 8' i kadın (%66.66), 4' ü (%33.33) erkekti. Mukozal melanom vakalarının 2' sinin sağkalımına ulaşamadı. Diğer hastalar ölmüştü. En kısa sağkalım 2, en uzununu ise 84 aydı. Ortalama sağkalım süresi 10 ay olarak saptandı.

Vakaların 123' ü primer deri melanomu, 16' sı primeri bilinmeyen metastatik melanomlardı. Primeri belli olmayan vakaların metastaz bölgeleri sıklık sırasına göre; lenf nodu 7, beyin 6, karaciğer 2 ve akciğer 1 hasta şeklindeydi (Tablo 11).

Tablo 11. Primer Yerleşimi Belli Olmayan Vakaların Metastaz Yerleri ve Sayıları

Metastaz bölgeleri	Vaka sayısı
Lenf nodu	7
Beyin	6
Karaciğer	2
Akciğer	1

123 kutanöz melanom vakasının 66' sı (%53.65) kadın, 57' si (%46.35) erkekti. Cinsiyete bakılmaksızın yerleşim yerleri; baş boyun 49 (%39.83), alt ekstremitte 41 (%33.33), üst ekstremitte 14 (%11.38), gövde 13 (%10.56) ve lokalizasyonu belli olmayan 6 (%4.90) vaka olarak belirlendi. Cinsiyete göre yerleşim yeri, bilinmeyenler çıkarılarak incelendiğinde kadınlarda %45.45 ve erkeklerde %38.70 olmak üzere her iki cinsiyet için de baş- boyun bölgesinin en sık yerleşim yeri olduğu anlaşıldı. Kadınlardaki vakaların %32.72' si alt ekstremitte, %7.27' si gövdede, %14.54' ü üst ekstremitte yerleştiği tespit edildi. Erkeklerdeki lezyonların ise %37,09' u alt ekstremitte, %9,67' si üst ekstremitte ve %14,51' inin gövdede yer aldığı görüldü. Kadın ve erkeklerin yerleşimi bilinen vakaların oranları Resim 1' de gösterildi.

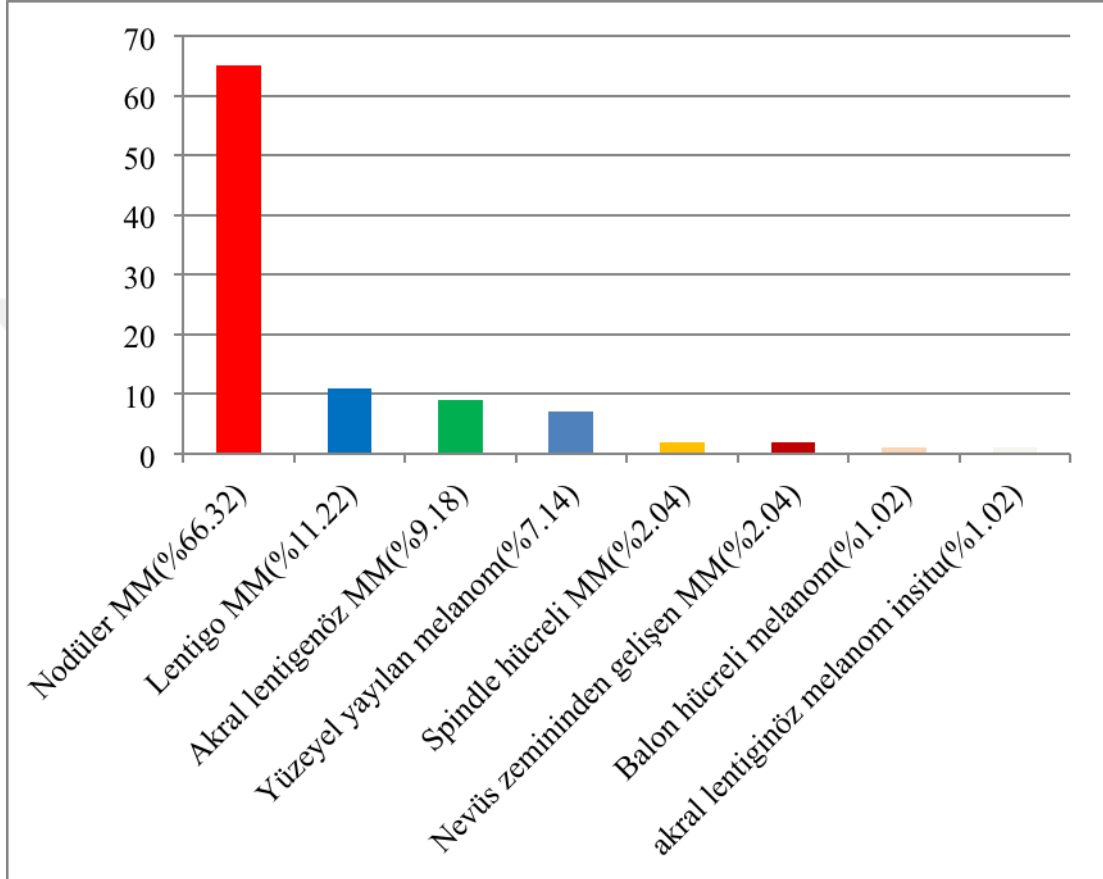


Resim 1. Primer Deri MM' ların Kadın-Erkek Yerleşim Yerleri ve Oranları

Kutanöz MM vakalarının 44 tanesinde sentinal lenf nodu metastazı mevcuttu. Bu hastaların Breslow kalınlıkları 0.05 mm ile 22 mm arasında idi. Ortalama Breslow kalınlığı 7 mm idi. Lenf nodu pozitifliği olan 44 vakanın 33' ü (%75) hayatını kaybetmişti. Sağkalım süreleri 2 ay ile 84 ay arasında değişmekte ve ortalaması 15.25 aydı.

Kutanöz MM vakalarının 25' inde alt tiplendirme yapılmamıştı. Alt tipi bilinen 98 MM değerlendirildiğinde; 65 hasta nodüler MM (%66.32), 11 hasta

lentigo MM (%11.22), 9 hasta akral lentiginöz MM (%9.18), 7 hasta yüzeysel yayılan MM (%7.14), 1 hasta balon hücreli MM (%1.02), 2 hasta nevüs zemininden gelişen MM (%2.04), 2 hasta spindle hücreli MM (%2.04), 1 hasta akral lentiginöz melanom in situ (%1.02) olduğu görüldü (Grafik 2).



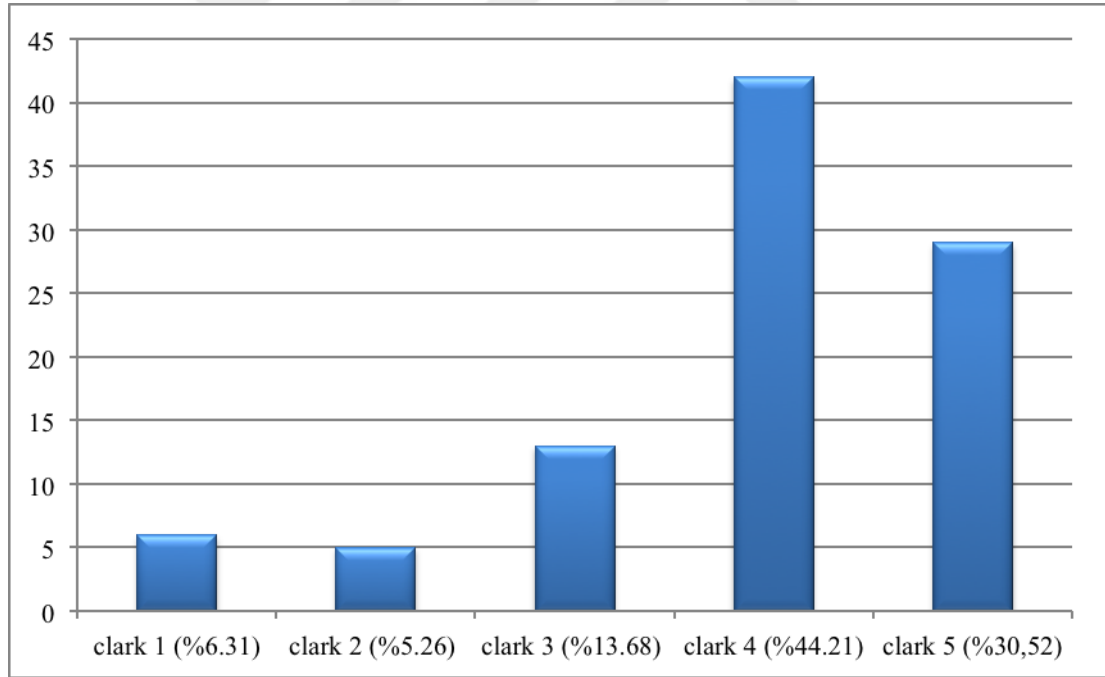
Grafik 2. Primer MM' ların Histolojik Alt Tip Oranları

157 hastanın 65' inin tedavi yöntemi biliniyordu. 43 hastada cerrahi tedavi, 21 hastada radyoterapi, 44 hastada kemoterapi, 7 hastada lenf nodu diseksiyonu tedavisi uygulanmıştı. Kombine tedavi şekilleri ve miktarları Tablo 12' de gösterilmiştir.

Tablo 12. MM Hastalarda Kullanılan Kombine Tedavi Metodları ve Hasta Sayıları

Kombine tedavi metodu	Hasta sayısı
Cerrahi + radyoterapi	3
Cerrahi + kemoterapi	13
Cerrahi + lenf nodu diseksiyonu	2
Kemoterapi + radyoterapi	10
Cerrahi + kemoterapi + radyoterapi	5
Cerrahi + lenf nodu diseksiyonu + kemoterapi	3
Cerrahi + lenf nodu diseksiyonu + kemoterapi + radyoterapi	2

28 hastanın Clark evrelemesi yoktu. 95 hastanın Clark evrelemesi yapıldığında 6 hasta (%6.31) Clark 1,5 hasta (%5.26) Clark 2,13 hasta (%13.68) Clark 3,42 hasta (%44.21) Clark 4,29 hasta (%30,52) Clark 5 olarak belirlendi (Grafik 3).



Grafik 3. Clark Seviyelerine göre vaka sayı ve oranları

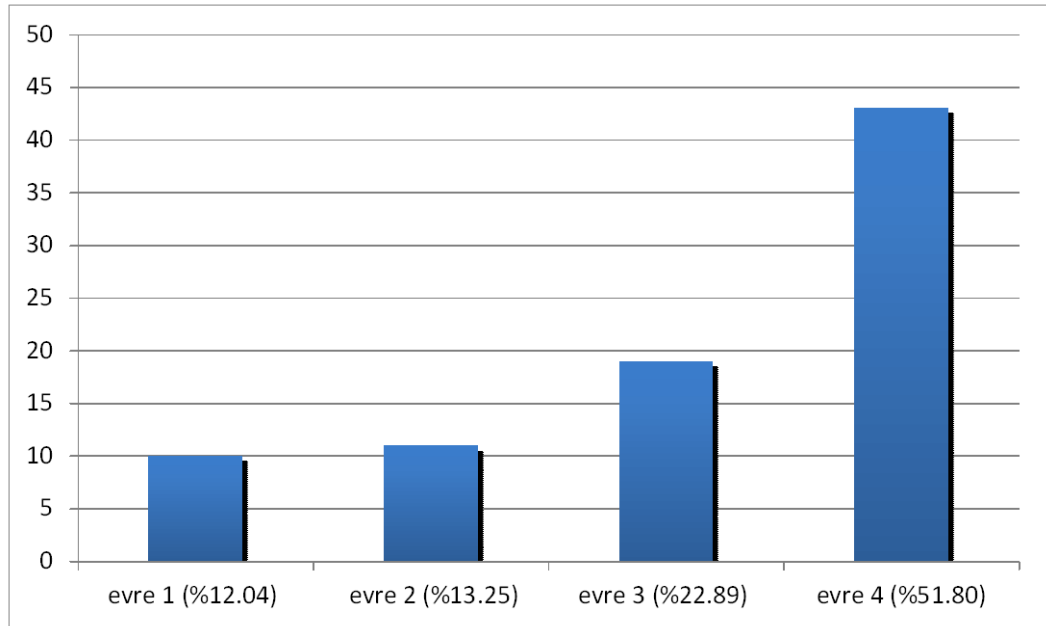
Clark level 1 olan vakaların 5' i sağ, 1' i ex ve sağkalımı 24 aydı. Clark level 2 olan vakaların 4' ü sağ olup birinin sağkalımı bilinmiyordu. Level 3 olan vakaların 5' i sağ olup 6' sı yaşamıyordu. Sağkalımı 7 ay ile 36 ay arası, ortalama 16 aydı. 2

vaka ise belirsizdi. Level 4 vakaların 15' i sağ, 22' si ölmüştü. Ölenlerin sağkalımı 4 ile 36 ay arasında, ortalama 18.45 aydı. 5 hastanın sağkalımı belirsizdi. Clark level 5 olan 9 hasta sağ, 15 hasta ölmüştü. Hayatını kaybeden hastaların sağkalımı en az 6 ay en çok 27 ay, ortalama 13.6 aydı. 5 hastanın sağkalımı belirsizdi. Clark ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi. Clark seviyelerine göre ölüm oranları Tablo 13' de görülmektedir.

Tablo 13. Clark Seviyesine Göre Ölüm Oranları

Clark Seviyesi	Sağ	Ölü
1	1	5 (%83.33)
2	4	0 (%0)
3	5	6 (%54.54)
4	15	22 (%59.45)
5	9	15 (%62.5)

Çalışmamızda Breslow kalınlığı 0- 1mm olan 12 (%14.45) vaka, 1. 1- 2 mm olan 10 vaka (%12.04), 2.1- 4 mm olan 23 vaka (%27.71), 4 mm üzerinde kalınlığı olan 41 vaka (%45.80) mevcuttu (Grafik 4).



Grafik 4. Breslow Evrelemesi' ne Göre Vaka Sayıları

Vakalar 4 mm üstü ve altı şeklinde ince ve kalın MM' lar olarak ayrıldığında, 45 vaka (%55.21) 4 mm ve 4mm' nin altında, 38 vaka (%45.79) 4 mm üzerinde Breslow kalınlığına sahipti. 4 mm ve altında Breslow kalınlığında MM vakalarında mitoz sayısı 2 mm^2 en az 1 en çok 21 (ortalama 5.15) iken, Breslow kalınlığı 4 mm üzerinde olan MM vakalarında ise 2 mm^2 de en az 1, en çok 35 (ortalama 6.5) olarak bulundu. Kalınlığı 4 mm ve daha ince olan MM' larda ülserasyon vakaların %50' sinde görülürken, 4mm' den kalın MM' ların %82' sinde görüldü. 4 mm ve altında kalınlığı olan MM' larda sağkalımları belirlenebilen 38 vakanın 24' ü sağ, 14' ü ölmüştü. Ex olanların sağ kalımları en az 4 ay, en çok 36 ay (ortalama 20.21 ay) dı. Breslow kalınlığı 4mm' nin üstünde olan vakaların 34' ünün sağkalımları belirlenebilmiş olup 12' si sağ, 24' ü ölüydü. Kaybedilen vakaların sağkalımları en az 4 ay, en çok 72 aydı (ortalama 41.12). Breslow kalınlığı ile mitoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p= 0.639$). Breslow kalınlığı ile sağkalım istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p= 0.475$). Breslow kalınlığı ile ülserasyon arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p= 0.007$). Breslow kalınlığı arttıkça ülserasyon görülme oranının da arttığı belirlendi.

Çalışmamızda 43 vakada satellit, mikrosatellit ve intransit metastaz varlığı ya da yokluğu belirtilmişti. Bunlardan 28 tanesinde satellit yoktu. 8' inde satellit, 8' inde mikrosatellit, 1 vakada in- transit metastaz mevcuttu. Satellit vakalarının 7' sinde, mikrosatellit içeren vakaların 2' sinde, in- transit metastaz içeren vakada sentinal lenf nodu pozitifliği mevcuttu. Satellit ve mikrosatellit bulunan 17 vakanın 6' sı sağ olup 2' sinin sağkalımı belirlenemedi. 9' u exdi. Ex olanların sağkalımları en az 6 ay en çok 36 ay, ortalama 16 aydı.

Çalışmamızdaki 43 hastanın 5' inde (%11.62) regresyon izlendi. Bu vakaların Breslow kalınlıkları en az 1.8 mm, en çok 10 mm (ortalama 4.6 mm) idi. Hastaların ikisi hayatlarını kaybetmişti. Sağkalımları 4 ay ve 12 aydı (ortalama 8 ay).

Vakaların 63' ünde ülserasyon durumu belirtilmişti. Bu vakaların 42' sinde (%66.66) ülserasyon vardı. Ülserasyonu olan vakaların Breslow kalınlıkları en az 0.6 mm, en çok 18 mm idi (ortalama 6.13 mm). Ülserasyonu olmayan vakaların ise Breslow kalınlıkları en az 0.3 mm, en çok 19 mm idi (ortalama 4.14 mm).

Ülserasyonu olan vakalardan 35' inin histolojik alt tipi biliniyordu. Bunların, 27' si (%77.14) nodüler MM, 4' ü (%11.42) akral lentiginöz MM, 3' ü (%8.57) lentiginöz MM ve 1' i (%2.85) insitu MM şeklindeydi. Ülserasyonu olan vakalardan 40' inin vücut lokalizasyonu belliydi. Bunların; 20' si (%50) alt ekstremitte, 13' ü (%32.50) baş-boyun, 5' i (%12.50) gövde, 2' si (%5) üst ekstremitte şeklindeydi. Ülserasyon ve metastaz durumuna bakıldığında ülserasyonu bulunan 19 vakanın metastaz yapmış olduğu görüldü. Metastazların 13' ü lenf nodu, 3' ü beyin ve 3' ü karaciğer yerleşimliydi.

Çalışmamızda 47 vakanın mitotik aktivitesi raporlanmıştı. Mitoz sayısı bu vakaların 17' sinde (%36.17) mm² de 6 ya da üstünde, 30 (%63.82) vakada ise mm² de 6' nın altındaydı. Mitoz sayısı mm² de 6 ya da üstünde olan vakalarda Breslow kalınlığı 0,3- 19 mm (ort 8.17 mm) olup, mitoz sayısı mm² de 6' nın altında olanlarda Breslow kalınlığı 0,6- 16 mm (ort 4.56 mm) dir. Mitoz sayısı mm² de 6 ya da üstünde olan vakaların %53' ünde ülserasyon mevcuttu.

43 hastada tümöral lenfositik yanıt bakılmış olup 28 vaka (%65.11) TİL (+), 15 vaka (%34.88) TİL (-)' tir. TİL (+) vakaların 12 (%42.85) tanesi sağ iken, 16 (%57.15) tanesi hayatını kaybetmişti. Sağkalımları 3 ay ile 36 ay arasındaydı (ort 10.93). TİL (-) vakaların 2' sinin sağkalım bilgilerine ulaşılamadı. Sağkalımı bilinen 13 TİL (-) vakanın 6' sı (%46.15) sağ, 7' si (%53.84) ölü olup sağkalımları en az 6 en çok 72 aydı (ort 21.57). TİL değerlendirmesine göre ölüm oranları Tablo 14' de görülmektedir.

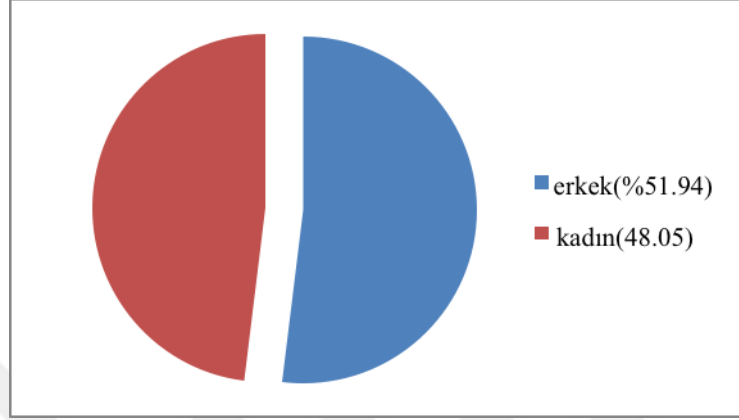
Tablo 14. TİL değerlendirmesine göre ölüm oranları

	Sağ	Ölü
TİL (+)	12 (%42.85)	16 (%57.15)
TİL (-)	6 (%46.15)	7 (%53.84)

TİL (+) vakaların 5' inde, TİL (-) vakaların da 5' inde lenf nodu tutulumu vardı.

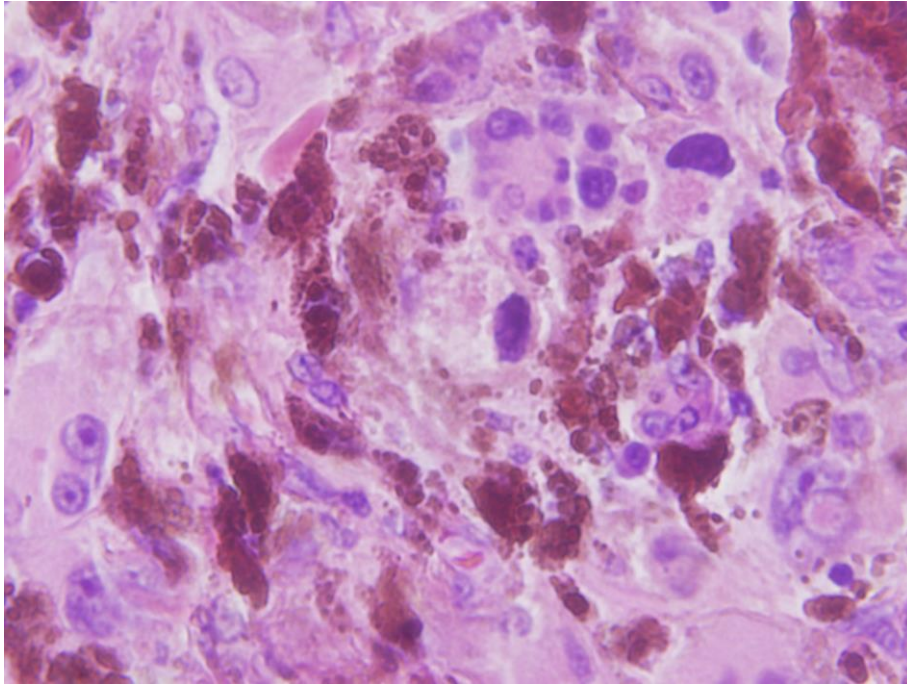
Çalışmamızda 127 vakanın sağkalımına ulaşıldı. 50 hasta hayatına devam etmekteydi. 77' si ölü olup en az 2 ay, en çok 84 ay, ort 16.92 ay sağkalımları vardı. Ölenlerin 40 (%51.94)' ı erkek, 37 (%48.05)' si kadındı. Erkeklerin sağkalımları

en az 2 ay en çok 49 aydı (ort 13.17). Kadınların sağkalımları 2 ile 84 ay arasıydı (ort 19.81). Cinsiyet ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. MM hastalığından ölümlerin cinsiyet oranları Grafik 5' te gösterilmiştir.

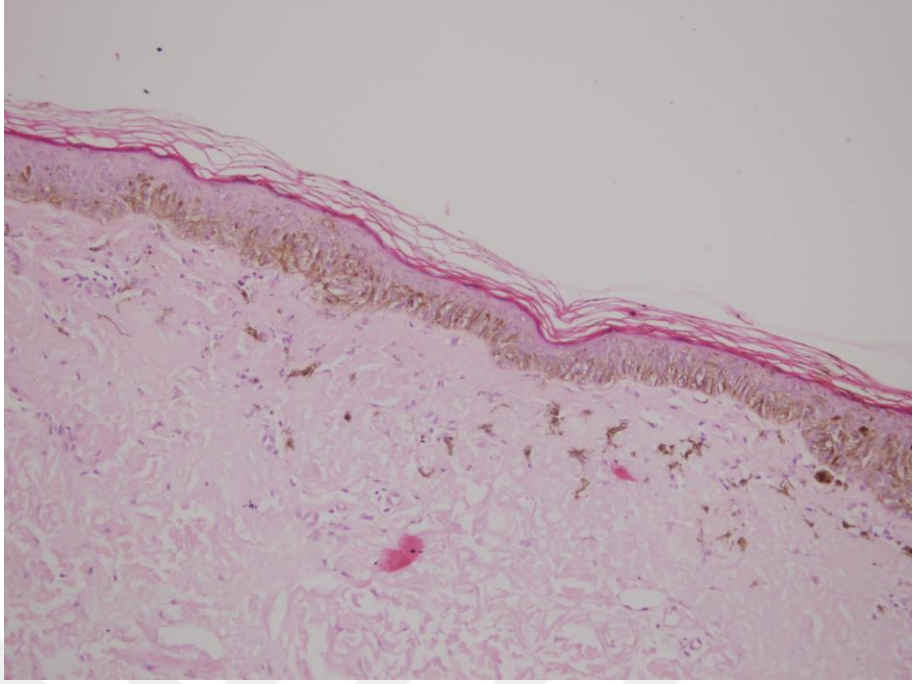


Grafik 5. MM Hastalığından Ölümlerin Cinsiyet Oranları

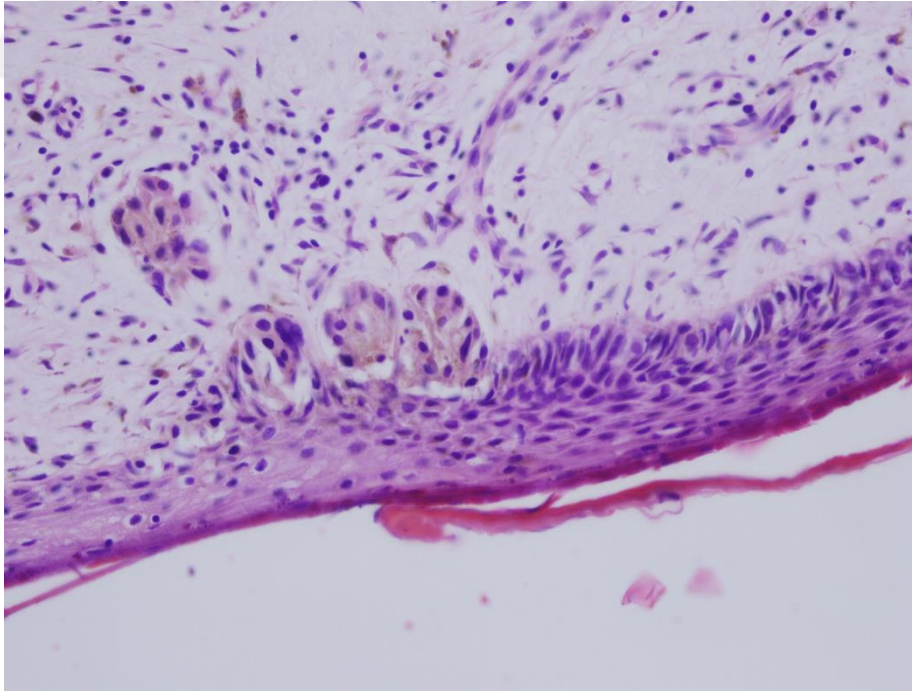
Hematoksilen Eozin boyalı preparatlardan hazırlanan vaka örnekleri Resim 2-10 da gösterildi.



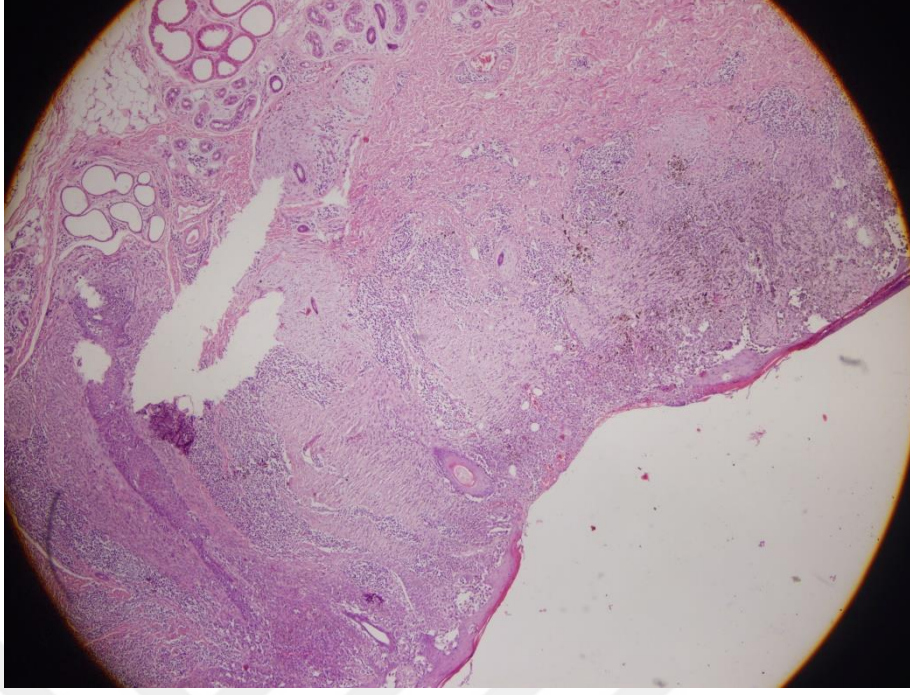
Resim 2. Atipik Melanositler ve Melanin Pigmenti (HE x400)



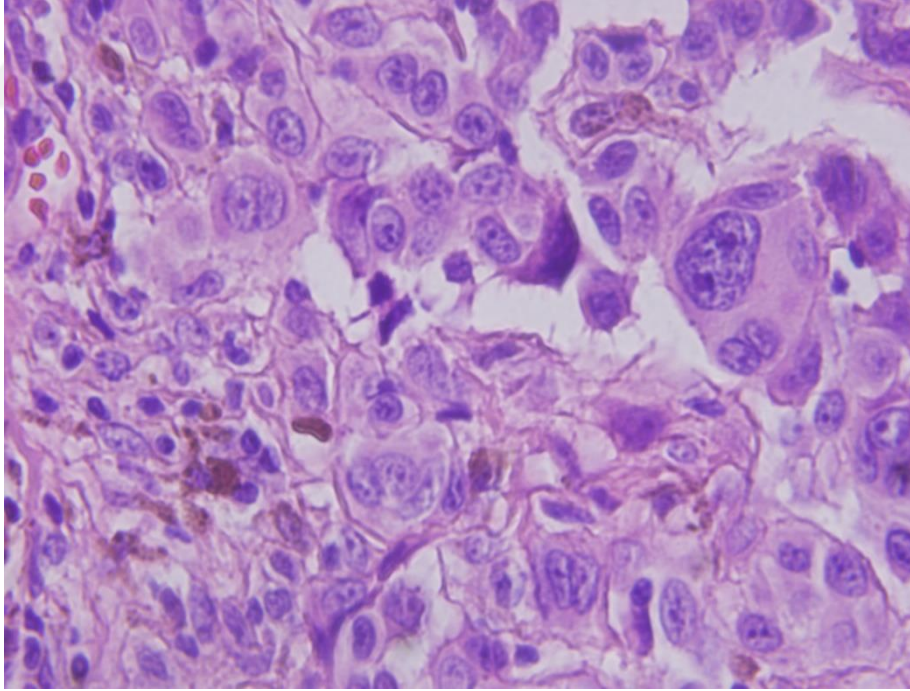
Resim 3. Lentigo Maligna Olgusu (HEx40)



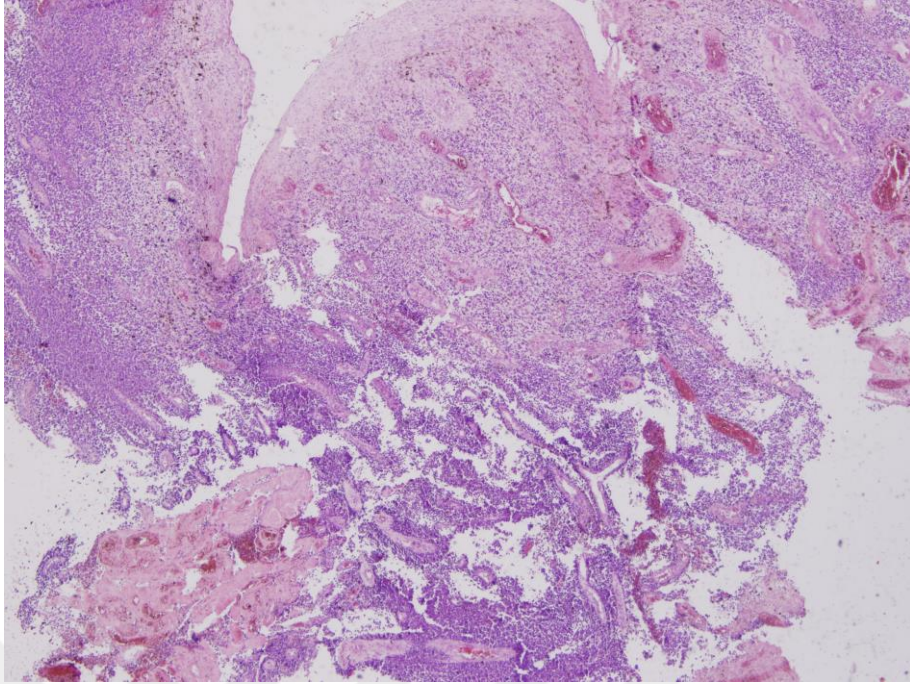
Resim 4. Yüzeyel Yayılan Melanom Olgusu (HEx100)



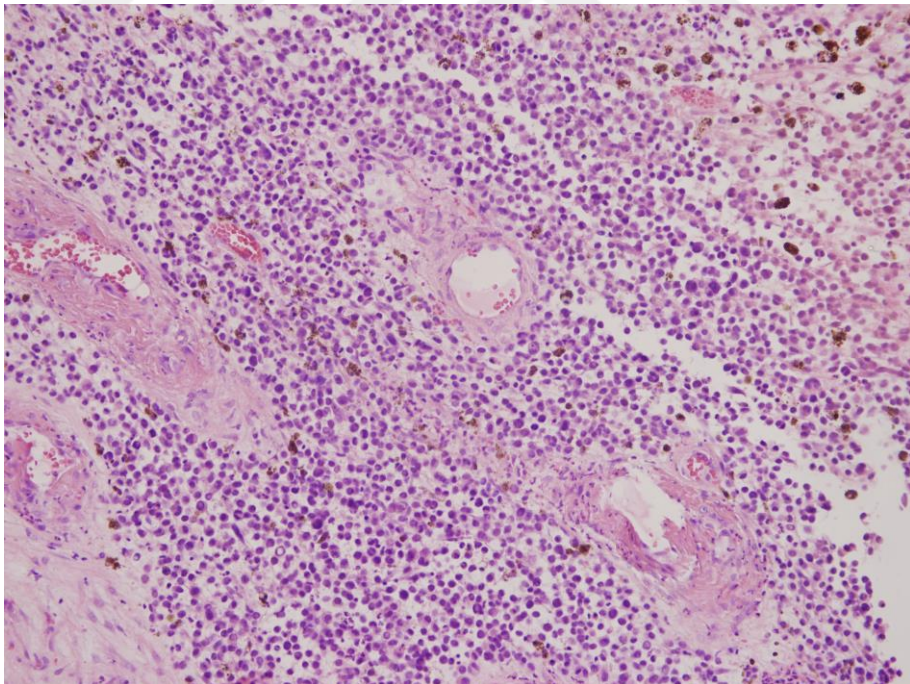
Resim 5. Yüzejde Ülserasyon Gösteren Akral Lentiginöz Melanom (HEx40)



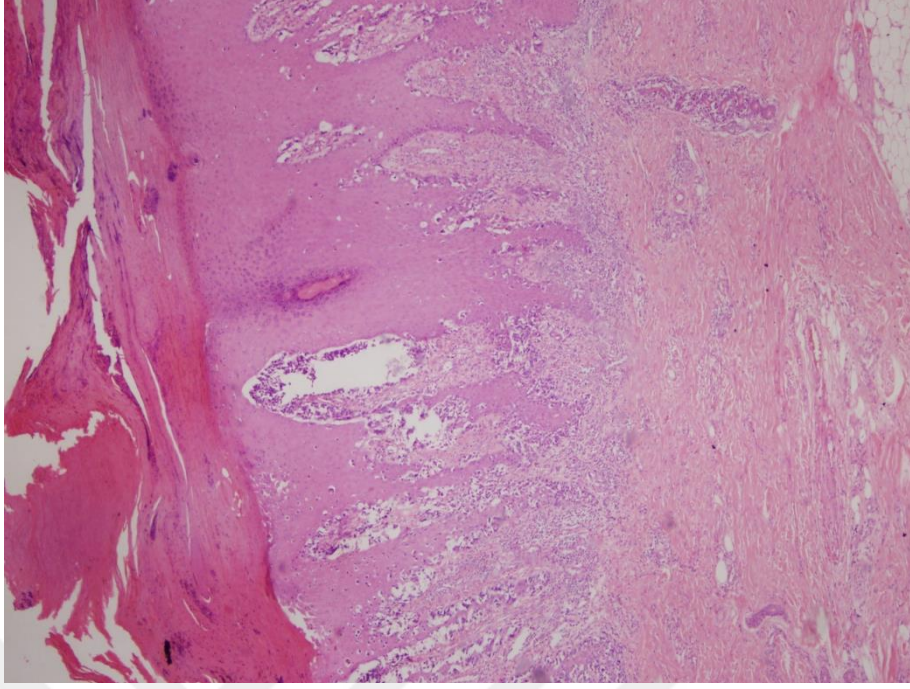
Resim 6. Akral Lentiginöz Melanom (HEx 100)



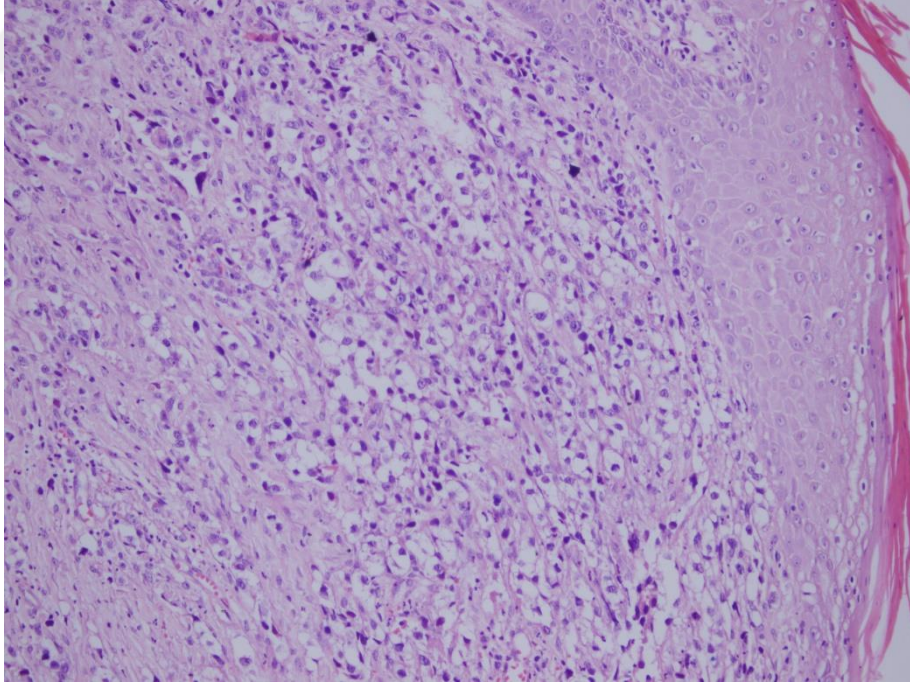
Resim 7. Mukozal Melanom (Nazal Kavite) (HEx 40)



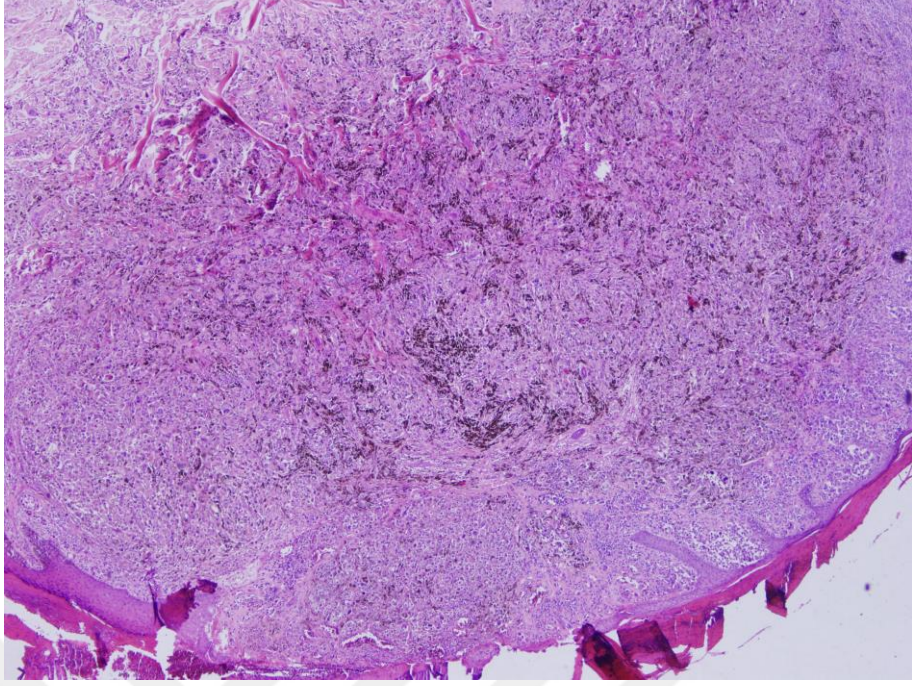
Resim 8. Nazal Melanom (HEx 400)



Resim 9. Akral Lentiginöz Melanom (HEx 100)



Resim 10. Balon Hücreli Melanom (HEx 100)



Resim 11. Nodüler Melanom (HEx 40)

5. TARTIŞMA

MM melanositlerden köken alan, bilinen en agresif deri tümörüdür. Tüm deri kanserleri arasında %7 oranında görülmesine rağmen deri kanserinden ölümlerin %75' inden sorumludur (64).

Günümüzde dünya çapında her yıl 2- 3 milyon melanom olmayan deri kanseri ve 132.000 kutanöz MM vakası saptanmaktadır (4). 2012 yılında Amerika' da 67. 753 kişi invaziv MM tanısı almıştır (65). Amerikan kanser komitesine göre 2016 yılında 76. 380 yeni invaziv MM vakası ve 68. 480 melanoma in situ vakası tahmin edilmektedir (66). Avustralya ve Yeni Zelanda' da MM insidansı en yüksek olup, günümüzde 40- 60/ 100. 000' dir (67). Survelans, Epidemiyoloji ve Sonuç Programı (SEER) verilerine göre 2007 yılında melanom tanısı her 100.000 kişide siyah popülasyonda 1, 1 iken, beyaz popülasyonda 27, 8 olarak saptanmıştır (68).

Ülkemizde melanomla ilgili yeterli çalışma olmamakla birlikte yapılan çalışmalar MM insidansının ülkemizde de arttığını göstermektedir. Eser ve arkadaşları (ark)' nın 2006 yılında ülkemizde 8 yerleşim bölgesini (İzmir, Eskişehir, Erzurum, Bursa, Edirne, Antalya, Trabzon, Samsun) baz alarak yaptığı çalışmada MM insidansı 100.000' de 1,4 olarak bulunmuştur (69). Büyükpınarbaşı ve ark.' nın Antalya bölgesinde 1994- 2003 yılları arasında kutanöz melanom vakalarını değerlendirdikleri çalışmalarında ilk 5 yıllık periyotta 7, ikinci 5 yıllık periyotta 23 hastanın tanı aldığını saptamışlardır (70).

Son 40 yılda MM insidansının yaklaşık 4 kat, mortalite oranlarının da 2 kat arttığı geniş popülasyon tabanlı çalışmalarda gösterilmiştir (64). Bu çalışmalarda MM insidansının her geçen yıl arttığı vurgulanmaktadır. Birçok kanserin insidans oranları stabil hale gelmiş ya da azalmaya başlamış olmasına rağmen MM insidansı dünya genelinde artmaktadır (71). Çalışmamızda 2003 ile 2013 yılları arasında 157 MM vakası tespit edilmiştir. Yıllara göre 2003 yılında 7, 2004 yılında 7, 2005 yılında 13, 2006 yılında 10, 2007 yılında 8, 2008 yılında 20, 2009 yılında 18, 2010 yılında 12, 2011 yılında 23, 2012 yılında 21, 2013 yılında 18 vaka saptanmıştır. Yıllara göre MM vaka sayısının genel olarak artması literatür ile uyumlu bulunmuştur.

MM kanserlerin görülme sıklığı sıralamasında kadınlarda 5., erkeklerde 6. sıradadır (65). 50 yaş altında MM kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. 50 yaşın

üzerinde MM insidansı kadınlarda sabit kalırken erkeklerde artar (71). İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü' nde 1988- 2007 yılları arasında MM tanısı almış 1131 kişinin değerlendirildiği bir çalışmada, Taş ve ark.' ları ortalama tanı yaşını 52 olarak bulmuşlardır ve ABD' ye kıyasla 7 yaş genç olduğunu bildirmişlerdir (72).

Şimşek ve ark.' ları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi' nde 1994-2010 yılları arasında takip ve tedavisi yürütülen cilt melanomlu 84 hastayı değerlendirmiştir. Çalışmalarında ortalama tanı yaşı 59, 5 ve kadın erkek oranı 1.2/ 1 olarak saptanmıştır (73). Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde MM görülme sıklığı erkeklerde 1,9/100,000 ve kadınlarda 1,3/100,000 olarak bildirilmiştir (74). Aydın ve ark.' nın Dokuz Eylül Üniversitesi' nde yaptığı çalışmada 166 hastanın 87' si erkek 79' u kadındır. Erkek kadın oranı 1.1/1' dir. Tüm hastaların ortanca yaşı 52 (21- 81)' dir (75). Şahin ve ark.' nın çalışmasında 46 MM olgusunun 21' i kadın 25' i erkek olup yaş aralığı 21-87' dir (76). Devrim ve ark.' nın Süleyman Demirel Üniversitesi' ndeki çalışmasında ise 98 hastanın 50' si kadın 48' i erkek olup yaş aralığı 16- 96 olarak bildirilmiştir (77). Karasoy ve ark.' nın çalışmasında 65 MM vakasının 36' sı erkek 29' u kadındır. Yaş aralığı 4- 82 olup ortanca yaş 51. 6 dır (78). Çalışmamızda en küçüğü 3, en büyüğü 88 yaşında olan toplam 157 hasta yer almıştır. Ortalama yaş 15. 69 standart sapma ile 62. 61 olarak belirlenmiştir. Hastaların cinsiyet dağılımı 80 erkek (%51), 77 kadın (%49) olarak bulunmuştur. Bu bulguların literatürle uyumlu olduğu düşünülmüştür.

MM, nöral krestten köken alan epidermisin yanı sıra uveal trakta, meninkslere ve ektodermal mukozaya göç eden melanositlerin kanseridir. Bunun sonucu olarak MM en fazla ciltte olmak üzere gözde, meninkslerde ve tüm mukozal yüzeylerde görülebilmektedir (54). Bunların tedavi, evreleme ve prognozları farklı seyrettiği için çalışmamızda cilt kökenli melanom, oküler melanom ve mukozal melanomlar ayrı olarak incelenmiştir.

Çalışmamızda oküler melanom olguları 3 vaka olup ikisi kadın biri erkektir. Oküler melanomlar, cilt kaynaklı olmayan melanomalar içinde %4 oranında görülür. Daha çok Kafkas kökenlilerde izlenir ve kutanöz formdan daha agresif seyreder. Lezyonlar genellikle melanositler ihtiva eden uveal traktta (iris, silier cisim ve koroid) yerleşir. Uveal traktta lenfatik drenaj yoktur ve bu nedenle uveal melanomlar bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmazlar. En yaygın nüks bölgesi

karaciğerdir. Müköz membran melanomları agresif davranışlıdır ve büyük oranda mortal seyrederek (79). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak oküler melanomlu hastaların 2' si hayatını kaybetmiştir. Hastalar cerrahi sonrası tedavi almamıştır. Sağkalımları 2 ay ve 12 aydır. 1 vakanın ise sağkalımı bilinmemektedir.

Nazal kavitenin melanomları orta ya da ileri yaştaki hastalarda daha sık olmakla birlikte nadir görülür ve prognozları kötüdür (53). Hastaların %80' inin 50 yaşın üstünde sıklıkla 70 yaş civarında olduğu ve erkeklerde daha çok görüldüğü bildirilmektedir (80).

Alfred ve ark. çalışmalarında 393 mukozal melanom tanılı olguyu irdelenmiştir. En sık %53,9 oranla baş-boyun bölgesi yerleşimli olduklarını tespit etmişlerdir. Bunu sırasıyla anal-rektal mukoza (%23,7) ve kadın genital mukozası (%19,1) izlemiştir (81).

Mukozal melanomlar ile deri melanomları karşılaştırıldığında; prognozları kötü olup, daha ileri evrede, daha kalın ve sıklıkla metastaz yapmış olarak tespit edildikleri bildirilmiştir. Deri melanomlarının aksine deri- dışı melanomlarda güneş ışığı risk faktörü değildir. 5 yıllık sağkalım oranları %10-15' tir (52). Bizim çalışmamızda 15 adet mukozal melanom mevcut olup yaşları 44 ile 88 arasındadır. Ortanca yaş 70' dir. Mukozal melanomların 12' si nazal kavite, 2' si rektum ve 1' i serviks yerleşimlidir. Mukozal melanomların büyük kısmını nazal kavite melanomları oluşturmakta olup vakaların 8' i kadın (%66,6), 4' ü (%33,3) erkektir. Mukozal melanom vakalarının 2' sinin sağkalımına ulaşamadı, ulaşılan tüm hastalar ise ex olgulardır. Mukozal melanomların survileri 2-84 aydır. Ortanca survi 10 aydır. Bulgular literatürle uyumlu olmakla birlikte bizim çalışmamızda genel görüşün aksine mukozal melanom vakaları kadınlarda daha yüksek oranda saptanmıştır.

MM' un dağılımı tipi ile ilişkilidir. Sırt bölgesi erkekler için MM' da en sık tutulum bölgesidir, kadınlarda ise alt ekstremiten en sık yerleşim yeridir (82). Kutanöz MM' larda %15 oranında sol tarafa eğilim vardır (53). Nadir tutulan bölgeler ise penis (54), anal bölge ve vulvadır (55). Büyükpınarbaşı ve ark.' nın çalışmasında 93 MM vakasının anatomik lokalizasyonu sıklık sırasına göre; baş-boyun %23,7, ayak tabanı %18,3, sırt %16,1, üst ekstremiten %9,7, omuz %8,6, toraks %6,5, bacak %6,5, karın %5,4 ve saçlı deri %5,4 şeklindedir. Bu çalışmada

MM erkeklerde en çok gövde yerleşimli, kadınlarda daha çok ekstremitte yerleşimli bulunmuştur (83- 85). Dokuz Eylül Üniversitesi' nde Aydın ve ark.' nın çalışmasında MM' un anatomik lokalizasyonları %41 ekstremitte, %31,3 baş boyun, %27,7 gövde olarak bulunmuştur (75).

Devrim ve ark.' ları 1998-2014 yılları arasında (17 yıl) kutanöz MM' lu 98 vakayı epidemiyolojik açıdan incelemiştir. Bu çalışmada kadınlarda %59,2 ve erkeklerde %39,8 olmak üzere her iki cinsiyet için de baş- boyun bölgesinin en sık görülen yerleşim yeri olduğu belirtilmiştir. Kadınlardaki vakaların %20,4' ü üst ekstremitte, %14,3' ü alt ekstremitte, %2' si gövde bölgesinde, %2' si vulvada ve %2' si meme derisinde tespit edilmiştir. Erkeklerdeki lezyonların ise %22,9' unun gövdede, %20,8' inin alt ekstremitte ve %16,6' sının üst ekstremitte yer aldığı görülmüştür (77).

Külahçı ve ark.' nın çalışmasında tümörün karşılaşıldığı en sık lokalizasyon yüz bölgesi (%20,4)' dir. Bunu sırt (%14,4), ayak (%13,2), uyluk (%12,4), aksiller bölge (%8,4), gövde ön yüz (%8,4), bacak (%7,2), kulak (%6), el (%2,4), saçlı deri (%2,4), tükrük bezleri (%2,4) ve bukkal mukoza (%1,2) takip ettiği görülmüştür (86). Şahin ve ark.' nın yaptığı 46 vakalık çalışmada en sık yerleşim yeri alt ekstremitte (%36,7) olup bunu sırasıyla baş ve boyun bölgesi (32,6), üst ekstremitte (17,3), gövde (13,04) takip ettiği görülmüştür (76). Çalışmamızda 123 kutanöz melanom vakasının 66' sı (%53,65) kadınlarda, 57' si (%46,35) erkeklerdedir. Cinsiyete bakılmaksızın yerleşim yerleri baş boyun 49 (%39,83), alt ekstremitte 41 (%33,33), üst ekstemite 14 (%11,38), gövde 13 (%10,56) ve lokalizasyonu belli olmayan 6 (%4,87) şeklindedir. Vakaların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde kadınlarda %45,45 ve erkeklerde %38,70 olmak üzere her iki cinsiyet için de baş- boyun bölgesinin en sık görülen yerleşim yeri olduğu anlaşılmıştır. Kadınlardaki vakaların %32,72' si alt ekstremitte, %7,27' si gövdede, %14,54' ü üst ekstremitte tespit edilmiştir. Erkeklerdeki lezyonların ise %37,09' unun alt ekstremitte, %9,67' sinin üst ekstremitte ve %14,51' inin gövdede yer aldığı görülmüştür. Karadeniz bölgesi yıllık güneşli gün sayısı oldukça az olduğundan ve güneş en yoğun olarak baş boyun bölgesini etkilediğinden çalışmamızda en sık lokalizasyonun literatürün aksine baş boyun olarak belirlenmesinin nedeni olarak düşünülmüştür.

MM histolojik alttipleri diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak prognozu etkilemez. Tümör kalınlığı sabit tutularak yapılan çalışmalarda histolojik alttipler arasında sağkalım bakımından farklılık bulunmamıştır (87). Karasoy ve ark.'nın çalışmasında 65 kutanöz melanom vakasının 19' u nodüler, 12' si akral lentiginöz, 10' u yüzeysel yayılan tip, 8' i lentigo maligna, 16 adet tiplendirilmeyen kutanöz melanom tespit edilmiştir (88). Devrim ve ark.'nın çalışmasında %74.5 ile nodüler melanom olgularının en sık görülen histolojik alt tip olduğu belirlenmiştir (77). Pınar başılı ve ark.'nın çalışmasında %41.9 yüzeysel yayılan malign melanom, %17.2 nodüler melanom ve %17.2 akral lentiginöz melanom, %7.5 lentigo malign melanom, %5.4 in situ yüzeysel yayılan melanom, %14.2' sinin diğer tipler olduğu bulunmuştur (85). Hacettepe Üniversitesi'nde 2005- 2013 tarihleri arasında incelenen 338 vakalık çalışmada histolojik tipine göre cilt mukozaları incelendiğinde en sık görülen histolojik tipin yüzeysel melanom (%34.3) olduğu görülmüştür. Nodüler melanom olguları %22.5, lentigo maligna olguları %5.9, akral lentiginöz melanom ise %3.6 olarak bulunmuştur (87). Bizim çalışmamızda hastaların 59' unda alt tiplendirme yapılmadığından belirlenememiştir. Alt tipi bilinen 98 kutanöz MM değerlendirildiğinde; 65 hasta nodüler MM (%66.32), 11 hasta lentigo MM (%11.22), 9 hasta akral lentiginöz MM (%9.18), 7 hasta yüzeysel yayılan MM (%7.14), 1 hasta balon hücreli MM (%1.02), 2 hasta nevüs zemininden gelişen MM (%2.04), 2 hasta spindle hücreli MM (%2.04), 1 hasta akral lentiginöz melanom insitu (%1.02) olduğu ortaya çıkmıştır. Klasik bilgiler ışığında en sık rastlanan MM tipi yüzeysel yayılan MM (%50-60) olarak kabul edilse de ülkemiz içerisinde yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda ve bizim çalışmamızda en sık karşılaşılan tip nodüler MM' dir. Bunun sebebinin hastaların ileri dönemde başvurması, tanının gecikmesi nedeniyle lezyonun radyal büyüme fazından vertikal büyüme fazına geçmiş olması olarak düşünülmüştür.

Kutanöz ve mukozal melanomlar, progresyonun erken evrelerinde lenfatik sistemle bölgesel lenf nodlarına metastaz yapma eğilimindedirler. Hastalardan %50-60' ında bölgesel lenf nodları ilk rekürrens bölgesidir. Uzak cilt, cilt altı doku ve lenf nodları tüm metastaz alanlarının %42-59' unu oluşturmaktadır. Hastalığın ileri evrelerinde tümör hematojen yolla uzak metastaz yapmaktadır. Hastaların %25' inde uzak metastaz alanları ilk nüks alanıdır. En sık metastaz yaptıkları viseral organlar;

akciğer (%35), karaciğer (%25), beyin (%30) ve kemiktir (%13) (88). Şahin ve ark.' nın çalışmasında %23.3 oranında lenf nodu metastazı tespit edilmiş olup 5 hastada uzak metastaz saptanmıştır (76). Karasoy ve ark.' nın çalışmasında 46 hastanın 18' inde (%39. 9) bölgesel lenf nodu metastazı bu hastaların %61. 2 sinde uzak metastaz saptanmıştır (78). Aydın ve ark.' nın çalışmasında 166 kutanöz MM' lu hastanın 73' ünde (%44) lenf nodu metastazı saptanmıştır. Bulunan metastaz bölgeleri sırası ile; akciğer %21. 7, karaciğer %16. 3, beyin %10. 6, kemik %6 ve diğer (göz, rektum, böbrek) %26. 5 şeklindedir (75).

Çok merkezli selektif lenfadenektomi çalışması-I' de Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I (MSLT-1), kalın melanomlu hastalarda lokal lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. 1994- 2002 yılları arası tedavi gören 2001 hasta çalışmaya alınmıştır. 3, 5 mm' den kalın lezyonu olan 290 hasta değerlendirilmiştir (18). Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan grupta hastaların %39, 9' unda lenf nodu tutulumu görülmüş, takip grubunda 5 ve 10 yıllık lenf nodu metastazı görülme oranları sırasıyla %41 ve %42 olarak saptanmış, 10 yıllık hastalısız sağkalım oranları biyopsi grubunda %50,7, izlem grubunda %40, 5 olarak bulunmuştur. Bu konuyla ilgili olan diğer çalışmalarda da, MSLT-I çalışmasının bulgularına benzer şekilde kalın MM' larda sentinel lenf nodu biyopsilerinin yaklaşık %40' ı tümör pozitif olarak saptanmış, sentinel lenf nodu pozitifliğinin prognozu belirlemede en önemli faktör olduğu bildirilmiştir (89- 90). Külahçı ve ark.' nın çalışmasında lenf nodu metastazı olan 30 vaka incelenmiş ve Breslow seviyesi ort. 1, 24 mm bulunmuştur. Bu çalışmada 8 vaka 4. 2 yıl takip edilmiş olup 1' i hayatını kaybetmiştir (86). Bizim çalışmamızda kutanöz melanom vakalarının 44 tanesinde sentinal lenf nodu metastazı bulunmuştur. Bu hastaların Breslow kalınlıkları 0.05 mm ile 22 mm arasındadır. Ortalama Breslow kalınlığı 7 mm olarak belirlenmiştir. Lenf nodu pozitifliği olan 44 vakanın 33' ü hayatını kaybetmiştir. Sağkalımları 2 ay ile 84 ay arasında değişmekte olup ortalama 15. 25 aydır. Bulgularımız literatürle uyumlu olduğu düşünülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir (p= 0. 627).

Clark düzeyi 1967' de tanımlanmıştır. Breslow kalınlığından önce en iyi bilinen prognostik parametre konumunda olmuştur (36). Clarkın düzeyi (level) sisteminde tümör hücrelerinin dermisdeki invazyon yetenekleri incelenmektedir. Çok

kalın bir tümör papiller dermiste sınırlı kalmış olabilir ancak ince bir tümör retiküler dermise uzanmış olabilir (37). Kūlahçı ve ark.' nın çalışmasında %40 hastanın Clark seviyesinin IV, yani 1.5 mm den kalın olduğu gör÷lmüştür. Aynı çalışmada Clark seviyesinin yüksek bulunması, hastalığın geç yakalanması ile ilişkilendirilmiştir. Devrim ve ark.' nın çalışmasında Clark seviyeleri en sık bulunandan aza doğru %39.5 seviye 4, %23.3 seviye 5, %18.6 seviye 2, %14 oranında seviye 3 ve %4.7 oranında seviye 1 olarak tespit edilmiştir (77). Büyükpınarbaşı ve ark.' nın çalışmasında olguların %81.7' si Clark 4 ve 5 olarak izlenmiştir (85). Çalışmamızda Clark evrelemesi yapılmış 95 hasta incelendiğinde 6 hasta (%6.31) Clark 1, 5 hasta (%5.26) Clark 2, 13 hasta (%13.68) Clark 3, 42 hasta (%44.21) Clark 4, 29 hasta (%30.52) Clark 5 olarak belirlenmiştir. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da en sık Clark level 4 vakalar gör÷lmüştür. Clark seviyelerine göre sağkalım değerlendirildiğinde; Clark level 1 olan vakaların 5' i sağ, 1' i ölü ve sağkalımı 24 ay; Clark level 2 olan vakaların 4' ü sağ, birinin sağkalımı belirsiz; Clark level 3 olan vakaların 5' i sağ, 6' sı ölü olup sağkalımları 7 ay ile 36 ay arası (ort. 16 ay), 2 vaka ise belirsiz; Clark level 4 vakaların 15' i sağ, 5' i belirsiz, 22 ölü olup ölü olanların sağkalımları 4 ay ile 36 ay arası (ort. 18. 45 ay); Clark level 5 olanların ise 9' u sağ, 5' i belirsiz, 15' i ölü olup survileri 6 ay ile 27 ay arası (ort. 13.6 ay) olarak belirlenmiştir. Clark level 5 ve 4 vakaların %51' i ortalama 16.21 ay sağkalım sonrası hayatlarını kaybetmişken Clark level 1, 2 ve 3 vakaların toplam %29.1' i hayatlarını kaybetmiştir. Çalışmamız Clark seviyelerinin prognostik önemi ile uyumludur. Clark seviyesi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir ($p= 0.794$).

Breslow skorlaması ilk olarak 1970 yılında tanımlanmıştır. MM' un kalınlığı granüler tabakanın en üst seviyesinden dermisteki en derin tümör hücresine kadar olan mesafedir. Breslow' a göre 0. 76 mm' den ince tümörlerde prognoz çok iyidir ve metastaz yoktur. Kalınlığı 0.76- 1.5 mm olan tümörler düşük- orta riskli, 1.5- 4.0 mm arası tümörler yüksek- orta riskli hastalardır. Kalınlığı 4.0 mm' den fazla olan tümörlerde ise rekürrens oranı oldukça yüksek olarak belirtilmiştir. AJCC' ye göre tümör kalınlığı için belirlenen eşik değerler 1.0 mm, 2.0 mm ve 4.0 mm' dir. Kalınlığı 1 mm ve daha az olan tümörler “ince melanom” olarak tanımlanır ve prognozları iyidir. Prognozları oldukça kötü olan, 4 mm' den kalın olan tümörler ise

“kalın melanomlar” olarak adlandırılır (26, 91). Aynı çalışmada deri MM’ larında Breslow kalınlığı ≤ 1.0 mm olan 7 olgu (%23.3), 1.01 - 2.0 mm olan 4 olgu (%13.3), 2.01- 4.0 mm olan 4 olgu (%13.3) ve > 4 mm olan 15 olgu (%50) bulunmuştur (92). Hacettepe Üniversitesi’ nde yapılan bir çalışmada Breslow kalınlık skoruna ulaşılan 122 hastanın 19’ unda (%11.2) Breslow kalınlığı ≤ 1 mm, 29’ unda (%17.2) Breslow kalınlığı 1.01- 2.00 mm, 34’ ünde (%20.1) Breslow kalınlığı 2.01- 4.00 mm ve 40’ unda (%23.7) Breslow kalınlığı > 4 mm olarak tespit edilmiştir (87). Pınarbaşı ve ark.’ nın çalışmasında Breslow kalınlığının bağımsız ve en önemli prognostik parametre olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada ayrıca Breslow kalınlığının ülserasyon, invazyon derinliği, mitotik aktivite ile doğru yönde, TİL ile ters yönde korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. 1 mm altında 20 olgu (%21.5), 1- 2 mm 13 olgu (%14), 2- 4 mm 26 olgu (%28), 4 mm’ den kalın 26 (%28) olgu mevcuttur (85). Külahçı ve ark.’ nın çalışmasında %40’ ı 1.5 mm’ den kalın olan kutanöz melanom vakaları tespit edilmiştir (86). Devrim ve ark.’ nın çalışmasında Breslow ortalama kalınlığı 4.5 mm olduğu ve ortalama kalınlığın erkeklerde (4.8 mm), kadınlardan (4.2 mm) fazla olduğu görülmüştür (77). Şahin ve ark.’ nın çalışmasında ortalama tümör kalınlığının 4.17 mm olduğu tespit edilmiştir (76). Aydın ve ark.’ nın çalışmasında 0-1 mm olanlar 19 vaka (%11.4), 1-2 mm olanlar 11 vaka (%6.6), 2- 4 mm olanlar 20 vaka (%12), 4 mm ve üstü olanlar 79 vaka (%47.7) oranında bulunmuştur. Bu çalışmada Breslow kalınlığı 0-2 mm arasında olanların ortalama sağkalımı 125, 6 ay (99- 151), 2- 4 mm arasında olanların ortalama sağkalımı 121.2 ay (92-1.581), 4 mm ve üstünde olanların ortalama sağkalımı 89 ay (68- 111) olarak saptanmıştır. 4 mm ve üstündekilerin sağkalımlarının belirgin olarak kısaldığı belirlenmiştir (75). Ramnath ve ark. 480 vakalık çalışmalarında, Breslow kalınlığı ile sağkalım arasında ters ilişki saptamışlardır (93). Levi ve arkadaşları 1.229 hasta içeren çalışmalarında, Breslow kalınlığı arttıkça sağkalımın azaldığını saptamışlardır (94). 612 vakalık bir başka seride Breslow kalınlığı 4 mm üstü ve altı olarak ayrılmış ve 4 mm üstü olanlarda düşük sağkalım saptanmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa da ulaşılmıştır (95). Marashi-Pour ve ark.’ nın çalışmasında hem univariate hem multivariate analizinde de en önemli risk faktörü Breslow kalınlığı olarak saptanmıştır (96).

Çalışmamızda da Breslow kalınlığı 0- 1 mm olan 12 (%14.45) vaka, 1.1-2 mm olan 10 (%12.04) vaka, 2.1-4 mm olan 23 (%27.71) vaka, 4 mm üzerinde kalınlığı olan 41 (%45.80) vaka tespit edilmiştir. 4 mm üstü ve altı şeklinde ince ve kalın melanomlar olarak ayrıldığında 45 (%55.21) adet 4 mm ve 4 mm' nin altında, 38 (%45.79) adet 4 mm üzerinde Breslow kalınlığına sahip vakamız mevcuttur. 4 mm ve altında Breslow kalınlığına sahip MM vakalarında mitoz sayısı 2 mm² 1-21 (ort. 5.15) iken Breslow kalınlığı 4 mm üzerinde olan MM vakalarında ise 2 mm² 1-35 (ort. 6.5) olarak bulunmuştur. 4 mm ve daha ince olan melanomlarda ülserasyon vakaların %50' sinde görülürken, 4mm' den kalın melanomların %82' sinde görülmüştür. 4 mm ve altında kalınlığı olan melanomlarda sağkalımlarına ulaşılabilen 38 vakanın 24' ü sağ, 14' ü ölüdür. Ölülerin sağkalımları 4 ay ile 36 ay (ort: 20.21ay) arasındadır. Breslow kalınlığı 4 mm' nin üstünde olan vakaların 34' ünün sağkalımına ulaşılmış olup 12' si sağ 24' ü ölüdür. Ölülerin sağkalımları 4 ay ile 72 ay (ort. 41.12 ay)' dır. Çalışmamızda ülkemizin başka bölgelerindeki çalışmalara benzer şekilde Breslow kalınlıkları arttıkça mitoz sayısı ve ülserasyon varlığı artmış olarak bulunmuştur. Breslow kalınlığı ile sağkalım arasındaki uyumsuzluk sağkalımlarına ulaşılabilen vakaların azlığına bağlanmıştır. Breslow kalınlığı ile mitoz ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir (p= 0.639, p= 0.475). Breslow kalınlığı ile ülserasyon arasında ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir (p= 0.007).

Satellit, primer tümöre 2cm' den daha yakında gelişen kutanöz tümörlerdir (33). Mikroskopik satellit ise 0,05 mm' den daha büyük tümör adalarının ana tümörden, arada sağlam doku bırakacak şekilde yerleşmesi olarak tanımlanır. Mikroskopik satellitlerin varlığı ile bölgesel lenf nodu metastazı ve dolayısıyla prognoz arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur (46). Büyükpınarbaşı ve ark.' nin çalışmasında olguların 3' ünde (%3.2) mikrosatellit, 7' sinde (%7.5) lokal nüks, sadece 1' inde (%1.1) in-transit metastaz, 19' unda (%20.4) zeminde nevüs varlığı saptanmıştır (85). Çalışmamızda da 43 vakada satellit, mikrosatellit ve intransit metastaz varlığı ya da yokluğu belirtilmiştir. Bunlardan 28 tanesinde satellit yoktur. 8' inde satellit, 8' inde mikrosatellit, 1 vakada in- transit metastaz mevcuttur. Satellit vakalarının 7' sinde, mikrosatellit içeren vakaların 2' sinde, in- transit metastaz içeren 1 vakada sentinal lenf nodu pozitifliği mevcut bulunmuştur. Satellit ve

mikrosatellit bulunan 17 vakanın 6' sı sağ olup 2' sinin sağkalımı belirlenememiştir. Ölülerin sağkalımları 6 ay ile 36 ay (ort. 16) arasındır. Bu bulgular literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Regresyon immün aracılı bir fenomen olup sitotoksik lenfositlerin melanom hücrelerini eliminasyonuna dayanır. Genel olarak parsiyel regresyonun sağkalım üzerine büyük bir etkisi olmamakla birlikte ince melanomlarda kötü prognostik kriterdir. Bazı çalışmalarda kalın melanomlarda iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (47).

Regresyon sıklıkla tümör çevresinde aniden gelişen halo ile anlaşılır. Erken evresi spontan olarak kaybolan nevüse benzer şekilde yoğun lenfosit infiltrasyonu içerir. Bu değişiklik parsiyel ya da komplet olabilir. Geç dönemde melanin içeren vasküler skar dokusu görülebilir (97). Total regresyon daha az sıklıkla görülmekle birlikte, nodal ya da uzak metastaz yaptıktan sonra komplet regresyona giden primer tümörlü çok sayıda olgu bildirilmiştir (98). Metastatik MM' lu hastaların %5-15' inde primer tümör bulunamaz. Regresyon bu durumu da açıklamaktadır (99). Primer deri melanomlarının %10-35' inde görülmektedir (100). Olah ve ark.' nın yaptıkları çalışmada regresyon ve lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuşlardır (101). Büyükpınarbaşı ve ark.' nın çalışmasında 28 olguda (%30.1) parsiyel regresyon izlenmiş olup Breslow kalınlığı ile anlamlı istatistiksel ilişki bulunamamıştır (85). Çalışmamızda 43 hastanın 5' inde (%11.62) regresyon izlendi. Bu vakaların Breslow kalınlıkları 1.8 mm ile 10 mm (ort. 4.6 mm) arasında değişmektedir. Hastaların ikisi hayatlarını kaybetmiştir. Sağkalımları 4 ay ile 12 ay (ort. 8 ay) dır. Sayı azlığı nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiş olup bulgularımız literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Ülserasyon, 2009 AJCC' ye göre evreyi pT1a' dan pT1b' ye yükselten, minimal olamakla birlikte, önemli bir kriterdir. 1mm' den ince melanomlarda ülserasyon pek görülmez. Her kalınlıkta ülserasyon varlığı kötü prognozu gösterir (36). Evre 1 ve 2 melanom vakalarında ülserasyonsuz 10 yıllık sağkalım %78 iken ülserasyonun eşlik ettiği çalışmalarda %50 olarak bulunmuştur (102, 103). Cox regresyon analizlerinde ülserasyonlu ve ülserasyonsuz eşit kalınlıktaki MM vakaları karşılaştırılıp ülserasyon içerenlerin prognozlarının daha kötü olduğu ve metastatik hastalık açısından daha riskli oldukları sonucuna varılmıştır (104). Devrim ve ark.' nın çalışmasında vakaların %54.5' inde ülserasyon saptanmıştır. Kadınlarda bu oran

57. 1 iken erkeklerde %52.3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ülserasyon %73.7 oranında nodüler melanomda görülmüştür (77). Büyükpınarbaşılı ve ark.' nın çalışmasında 93 olgunun 50' sinin (%53.8) ülsere olduğu görülmüş olup Breslow kalınlığı ile anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada kadınların %46.3, erkeklerin %59.6 oranında ülsere tümörlere sahip oldukları görülmüştür. Ayrıca cinsiyet ve primer tümör yerleşimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte baş boyun (%22) ve ayak tabanı (%28) yerleşimli tümörlerin ülsere olguların %50' sini oluşturduğu bulunmuştur. Sağkalım ile ülserasyon arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmuştur (85). Çalışmamızda 63 (%40. 12) vakanın ülserasyon durumu belirtilmiş olup bunların 42' sinde (%66.66) ülserasyon mevcuttur. Ülserasyonu olan vakaların Breslow kalınlıkları 0.6-18 mm (ort. 6.13 mm)' dir. Ülserasyonu olmayan vakaların ise 0.3- 19 mm (ort. 4.14 mm)' dir. Ülserasyonu olan vakalardan histolojik alt tiplendirmeleri bilinen vakalar incelendiğinde 27 (%77.48)' si nodüler melanom, 4' ü (%11.42) akral lentiginöz melanom, 3' ü (%8.50) lentigenöz MM ve 1' i (%2.60) insitu melanom şeklindedir. Ülserasyonu olan vakaların vücut lokalizasyonları; 20' si (%50) alt ekstremitte, 13' ü (%32. 50) baş-boyun, 5' i (%12.50) gövde, 2' si (%5) üst ekstremitte şeklindedir. Ülserasyonu bulunan 19 vaka metastaz yapmıştır. Bu metastazların 13' ü lenf noduna, 3' ü beyine, 3' ü karaciğere dir. Bulgularımız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Mitoz sayısı yüksekliği sadece sağkalımı kısaltan bir parametre olmayıp aynı zamanda sentinal lenf nodu metastazı ile de ilişkilidir (36). Ülsere olmayan, ince (≤ 1 mm) MM' larda mm^2 de en az 1 ya da daha fazla mitoz varsa evre pT1b' dir (32). Mitoz sayısı 6 ve daha fazla olan hastaların metastaz riski mitozu olmayan hastalara göre 12 kat daha fazladır (33). Mitoz sayısı 2002 TNM sınıflamasında yer almazken, 2009' da mm^2 de 1 mitoz bulunması evreyi pT1a' dan pT1b' ye çıkarmaktadır (44). Büyükpınarbaşılı ve ark.' nın çalışmasında mm^2 de 6' dan az 47, mm^2 de 6' dan fazla 27 olguda mitotik aktivite saptanmışlardır. İstatistiksel olarak Breslow kalınlığı ve ülserasyon ile mitotik aktivite arasında anlamlı bir korelasyon bulmuşlardır. Bu çalışmada ayrıca Breslow kalınlığı arttıkça mitotik aktivitenin yükseldiği de saptanmıştır (85). Bizim çalışmamızda tüm hastalardan 47 vakanın (%29. 93) mitotik aktivitesi raporlanmıştır. Bu vakaların 17' sinde (%10. 19)

mitoz sayısı 6/ mm² nin üstünde, 30 (%19. 74) vakada ise 6/ mm² nin altındadır. Mitoz sayısı 6/ mm² nin üstünde olan vakalarda Breslow kalınlığı 0.3- 19 mm (ort: 8.17 mm) olup mitoz sayısı 6/ mm² nin altında olanlarda Breslow kalınlığı 0.6-16 mm (ort: 4.56 mm²)' dir. Mitoz sayısı 6/mm² nin üstünde olan vakaların %53' ünde ülserasyon mevcuttur. Bulgularımız ülkemizdeki diğer çalışmalar ile benzerdir.

Malign tümörlerde değişik sayılarda lenfositlerin varlığının fark edilmesinin üzerinden 100 seneden fazla geçmiştir. Bu lenfositler daha sonra tümör infiltrate edici lenfositler (TİL) olarak tanımlanmıştır. İlk başta bu TİL' lerin kanserde kronik bir inflamasyonu gösterdiği düşünülmüş, daha sonra TİL' lerin kanser büyümesi için iyi bir çevre yarattıkları mı, yoksa kansere karşı bir host cevabı olarak mı ortaya çıktıkları tartışılmıştır (105). 1969' da Clark ve ark. ilk defa primer cilt melanomunda lenfosit infiltrasyonunu tanımlamışlardır (31). Daha sonra bu bulgunun prognostik önem taşıdığı gösterilmiştir. Primer melanomlarında orta ile yüksek düzeyde lenfosit infiltrasyonu olan hastaların 5 yıllık sağkalımları üç kat arttığı belirtilmiştir. Elder ve ark. lenfositik infiltrasyonunu “canlı”, “canlı olmayan” ve “yok” diye sınıflandırmış ve TİL' lerin sadece vertikal büyüme fazında prognostik önemde olduğunu göstermiştir (60). Buna karşın TİL yayılımının, in situ veya invaziv olup olmamasından bağımsız olarak, radyal büyüme fazındaki melanomlarda prognoza katkısının olmadığı gösterilmiştir. TİL canlılığının pT2-pT4 primer kutanöz melanomlarda prognostik olduğu ve çok kalın lezyonlarda (pT4) prognostik olamadığı gösterilmiştir. Hem 5-10 yıllık sağkalımların hem de lenf nodu metastaz olasılıklarının TİL sayıları ile ters orantıda olduğu gösterilmiştir (106). Clemente ve ark.' nin bir çalışmasında 5 yıllık sağ kalım oranları belirgin TİL olgularında %55, belirgin olmayan TİL olgularında %45 ve TİL izlenmeyen olgularda %27 bulunmuş ve histolojik kriterler arasında sadece tümör kalınlığı ve TİL' in bağımsız prognostik faktör olduğu ileri sürülmüştür (107). Çalışmamızda 43 hastada tümöral lenfositik yanıt bakılmış olup 28 vakada TİL (+), 15 vakada TİL (-) olarak değerlendirilmiştir. TİL (+) vakaların 12 tanesi sağ iken 16 tanesi hayatını kaybetmiştir. Sağkalımları 3 ay ile 36 ay arasındadır (ort: 10. 93). TİL (-) vakaların 6' sı sağ, 7' si ölü olup sağkalımları 6 ile 72 ay arasındadır (ort: 21. 57). Lenf nodu tutulumu TİL (+) vakaların 5' inde mevcutken, TİL (-) vakaların da 5' inde mevcuttur. Bu bulgular literatür ile uyumluluk göstermektedir.

MM' ların herbirinin aslında tamamen tedavi edilebilecek aşamada yakalanabilme şansı olmasına rağmen, ölüm oranı çok yüksektir. 1977 yılında Norveç' te yaklaşık 3.000 MM' lu hastayı kapsayan çalışmada 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %60' dır. Levi ve ark.' nın çalışmalarında cinsiyetin sağkalımı etkileyen iki önemli faktörden biri olduğunu ve erkek cinsiyetin daha kısa yaşam süresine sahip olduğunu saptamışlardır (94). Balch ve ark.' nın 17.600 MM hastasını inceledikleri çalışmada, erkek hastaların kadın hastalara kıyasla daha az yaşadıklarını rapor etmişlerdir (102). Marashi-Pour ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerin kadın cinsiyete göre daha kısa yaşam süresine sahip oldukları saptanmıştır (96). Aydın ve ark.' nın çalışmasında tüm hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %96, iki yıllık sağkalım oranı %92. 1 e 5 yıllık sağkalım oranı %82.7 saptanırken; ortalama sağkalım süresi 89,74± 6,9 ay olarak saptanmıştır. Kadın cinsiyette ortalama sağkalım 108.8 ay, erkeklerde ortalama sağkalım 72.7 ay saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (75). Bizim çalışmamızda 127 vakanın sağkalımlarına ulaşılmış olup 50' si hayatlarına devam etmektedir. 77' si ölü olup sağkalımları 2-84 aydır (ort. 16.92). Ölenlerin 40' ı erkek, 37' si kadındır. Erkeklerin sağkalımı 2 ile 84 ay arasındadır (ort. 19.17). Kadınların sağkalımları 2 ile 49 ay arasındadır (ort. 13.81). Kadınlarda sağkalımın daha iyi olmasının bir nedeninin kadınların doktora erkeklerden daha erken başvurması sonucu MM vakalarının kadınlarda daha erken evrede tespit edilmesi olarak düşünülmektedir (1). Her ne kadar Türkiye' de MM insidansı düşük ve insidans hızı değişmiyor olsa da, gelişmiş ülkelerde her iki cinste de en sık görülen ilk 10 tümör içindedir (1, 11). Bu artışın en önemli nedenlerinden birinin bronz cilde olan eğilimin artması olduğu düşünülmektedir. Literatür ile uyumlu biçimde Türkiye' de de benzer eğilimlerin arttığı bilinmektedir. Bu nedenle bronzlaşma üzerine toplumu bilinçlendirme çalışmaları yapılması önerilmektedir.

MM erken evrede yakalanıp tedavi edilebilirse %90' ın üzerinde kür sağlanabilen ancak ileri evrelerde tedavideki ümit verici gelişmelere rağmen sağkalım oranlarının çok düşük olduğu bir tümördür. Bu bilgilerin ışığında, cilt MM' larını erken evrede yakalayabilmek ve tedavi etmek için toplumdaki farkındalığın artırılmasının sağlanması çok önemlidir.

6. SONUÇLAR

Karadeniz teknik üniversitesi tıp fakültesi patoloji anabilim dalında tanı alan 157 melanom vakası arşiv dosyalarından retrospektif olarak incelendi.

Aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

- Vakaların yıllara göre dağılımı; 2003 yılında 7, 2004 yılında 7, 2005 yılında 13, 2006 yılında 10, 2007 yılında 8, 2008 yılında 20, 2009 yılında 18, 2010 yılında 12, 2011 yılında 23, 2012 yılında 21 ve 2013 yılında 18 vaka mevcuttu
- Hastaların 77' si (%53.5) kadın, 80' i (%46.35) erkek olup, erkek/kadın oranı 1,03/ 1 olarak bulundu.
- Hastaların yaş ortalaması 15.69 standart sapma ile 62.61 olarak belirlendi.
- 4-15 adet mukozal melanom vakası, 3 adet oküler melanom ve 123 adet kutanöz melanom vakası izlendi: Oküler melanom olguları 3 vaka olup ikisi kadın biri erkekti. Oküler melanomlu hastaların 2' si hayatını kaybetmişti. Sağkalımları 2 ve 12 aydı. 1 vakanın ise sağkalımı belirlenemedi.
- Çalışmamızda 15 adet mukozal melanom mevcut olup yaşları 44 ile 88 arasındaydı. Ortanca yaş 70' ti. Mukozal melanomların 12' si nazal kavite, 2' si rektum ve 1' i serviks yerleşimlidir. Mukozal melanomların büyük kısmını nazal kavite melanomları oluşturmakta olup vakaların 8' i kadın (%66.6), 4' ü (%33.3) erkektir. Mukozal melanom vakalarının 2' sinin sağkalımına ulaşamamakla birlikte kalan hastalar ölmüştü. En kısa sağkalım 2, en uzununu ise 84 aydı. Ortalama sağkalım 10 aydı.
- 123 kutanöz melanom vakasınının 66' sı (%53.65) kadın, 57' si (%46.35) erkekti.
- Kutanöz melanom vakalarının yerleşim yerleri; baş boyun 49 (%39.83), alt ekstremitte 41 (%33.33), üst ekstremitte 14 (%11.38), gövde 13 (%10.56) ve lokalizasyonu belli olmayan 6 (%4.90) vaka olarak belirlendi.
- Cinsiyete göre yerleşim yerleri incelendiğinde kadınlarda %36.36 ve erkeklerde %43.85 olmak üzere her iki cinsiyet için de baş-boyun

bölgesinin en sık görülen yerleşim yeri olduğu anlaşıldı. Kadınlardaki vakaların %34.84' ü alt ekstremitede, %13.63' ü gövdede, %9.09' u üst ekstremitede tespit edildi. Erkeklerdeki lezyonların ise %31.57' si alt ekstremitede, %14.03' ü üst ekstremitede ve %7.01' i gövdede yer aldığı görüldü.

- Çalışmamızda 16 adet primeri bilinmeyen metastatik melanom vakaları mevcuttu. Primeri belli olmayan vakaların metastaz bölgeleri sıklık sırasına göre dağılımları; lenf nodu 7, beyin 6, karaciğer 2 ve akciğer 1 hasta şeklindeydi.
- Kutanöz melanom vakalarının histolojik alt tipleri: 65 hasta nodüler MM (%66.32), 11 hasta lentigo MM (%11.22), 9 hasta akral lentiginöz MM (%9.18), 7 hasta yüzeysel yayılan MM (%7.14), 1 hasta balon hücreli MM (%1.02), 2 hasta nevüs zemininden gelişen MM (%2.04), 2 hasta spindle hücreli MM (%2.04), 1 hasta akral lentiginöz melanoma in situ (%1.02) idi.
- Kutanöz MM vakalarının 44 tanesinde sentinal lenf nodu metastazı mevcuttu. Bu hastaların Breslow kalınlıkları 0.05 mm ile 22 mm arasında idi. Ortalama Breslow kalınlığı 7 mm idi. Lenf nodu pozitifliği olan 44 vakanın 33' ü hayatını kaybetmişti. Sağkalımları 2 ay ile 84 ay arasında değişmekte olup ortalama 15. 25 aydı.
- 95 hastanın Clark evrelemesi raporlanmış olup 6 hasta (%6.31) Clark 1, 5 hasta (%5.26) Clark 2, 13 hasta (%13.68) Clark 3, 42 hasta (%44.21) Clark 4, 29 hasta (%30.52) Clark 5 olarak belirlendi.
- Çalışmamızda Breslow kalınlığı 0- 1mm olan 12 (%14.45) vaka, 1.1-2 mm olan 10 (%12.04) vaka, 2.1- 4 mm olan 23 (%27.71) vaka, 4 mm üzerinde kalınlığı olan 41 (%45. 80) vaka mevcuttu. Breslow kalınlığı ve ülserasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0.007).
- 157 hastanın 65' inin tedavi yöntemi biliniyordu. 43 hastada cerrahi tedavi, 21 hastada radyoterapi, 44 hastada kemoterapi, 7 hastada lenf nodu diseksiyonu tedavisi uygulanmıştı.
- Çalışmamızda 43 vakada satellit, mikrosatellit ve intransit metastaz varlığı ya da yokluğu belirtilmiştir. Bunlardan 28 tanesinde satellit yoktur.

8' inde satellit, 8' inde mikrosatellit, 1 vakada in- transit metastaz mevcuttur. Satellit vakalarının 7' sinde, mikrosatellit içeren vakaların 2' sinde sentinal lenf nodu metastazı mevcuttu, in- transit metastaz içeren 1 vakada sentinal lenf nodu pozitifliği mevcuttu. Satellit ve mikrosatellit bulunan 17 vakanın 6' sı sağ olup 2' sinin sağkalımı belirlenemedi. 9' u ölüdür. Ölülerin sağkalımları en az 6 ay en çok 36 ay olarak belirlenmiştir (ortalama 16 ay).

- Vakaların 63' ünde (%40.12) ülserasyon durumu tespit edildi. Bu vakaların 42' sinde (%26.75) ülserasyon vardı. Ülserasyonu olan vakaların Breslow kalınlıkları en az 0.6 mm, en çok 18 mm idi (ortalama 6.13 mm). Ülserasyonu olmayan vakalarınsa Breslow kalınlıkları en az 0.3 mm, en çok 19 mm idi (ortalama 4.14 mm). Breslow kalınlığı ile ülserasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p=0.007$). Ülserasyonu olan vakaların histolojik alt tipleri; 27' si (%77.48) nodüler MM, 4' ü (%11.42) akral lentiginöz MM, 3' ü (%8.50) lentiginöz MM ve 1' i (%2.60) in situ MM şeklindeydi. Ülserasyonu olan vakaların vücut lokalizasyonları; 20' si (%50) alt ekstremitte, 13' ü (%32.50) baş-boyun, 5' i (%12.50) gövde, 2' si (%5) üst ekstremitte şeklindeydi. Ülserasyon ve metastaz durumuna bakıldığında ülserasyonu bulunan 19 vakanın metastaz yapmış olduğu görüldü. Metastazların 13' ü lenf nodu, 3' ü beyin ve 3' ü karaciğer yerleşimliydi.
- Çalışmamızdaki regresyon raporlanan 43 hastanın 5' inde (%11.62) regresyon izlendi. Bu vakaların Breslow kalınlıkları en az 1.8 mm, en çok 10 mm (ortalama 4.6 mm) idi. Hastaların ikisi hayatlarını kaybetmişti. Sağkalımları 4 ay ve 12 aydı (ortalama 8 ay).
- 157 hastanın 65' inin tedavi yöntemi biliniyordu. 43 hastada cerrahi tedavi, 21 hastada radyoterapi, 44 hastada kemoterapi, 7 hastada lenf nodu diseksiyonu tedavisi uygulanmıştı.
- 127 vakanın survilerine ulaşılmış olup 50' si hayatlarına devam etmektedir. 77' si ölü olup survileri 2- 84 ay (ort: 16. 92)' dır. Ölenlerin 40' ı erkek, 37' si kadındır. Erkeklerin survileri 2- 84 ay (ort: 19. 17), kadınların survileri 2- 49 ay (ort: 13.81)' dir.

7. KAYNAKLAR

1. Özçelik S, Akyol M. Melanoma epidemiyolojisi. *Türkderm*. 2007; 41 (2): 22-27.
2. Parlak A, Çayırılı M, Parlak M, Ekinci Ş. Melanoma genel bakış. *Konuralp tıp dergisi*. 2014; 6 (1): 22- 27.
3. Bodenham DC. A study of 650 observed malignant melanomas in the southwest region. *Ann R Coll Surg Engl*. 1968; 43: 218- 239.
4. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1.512 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg*. 1995; 181: 193- 201.
5. Ries LA, Wingo PA, Miller DS, et al. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973- 1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer*. 2000; 88: 2398- 2424.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71- 96.
7. Tekin Ş, Ayhan S, Ahmet D ve ark. Kutanöz MM' lu 84 hastaya ait klinik deneyimlerimiz. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*. 2011; 19: 3- 113.
8. Akturk A, Yıldız KD, Bilen N, Bayramgürler D ve ark. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesine 1996- 2003 yılları arasında başvuran deri kanseri olguları. *Türkiye Klinikleri J Dermatol*. 2006; 16: 44- 9.
9. Sadler T.W. Langman medikal embriyoloji. 9nd ed. Palme yayıncılık; 2005. p. 88
10. Ovale NK, Nahirney PC, Netter Temel Histoloji. Ovale NK, 1.nd ed. Güneş Tıp Kitapevi; 2009. P. 405
11. Barnhill LR. Pathology of Melanocytic Nevi and Malignant Melanom. 2nd edition. Springer USA. 2004: 1- 10.
12. Smoller B.R., Dermatopathology: The Basics In Hiatt K.M., editör. London: Springer: 2009. 5- 6
13. Meyle, K.D, Guldberg P. Genetic risk factors for melanoma. *Hum Genet*. 2009; 126 (4): 499- 510.
14. Dhomen N, Marais R. New insight into BRAF mutations in cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2007; 17 (1): 31- 39.

15. Dankort D, Curley DP, Cartlidge RA, Nelson B, Karnezis AN, Damsky WE Jr. Braf (V600E) cooperates with PTEN loss to induce metastatic melanoma. *Nat Gen.* 2009: 41 (5): 544- 552.
16. Hocker T, Tsao H. Ultraviolet radiation and melanoma: a systematic review and analysis of reported sequence variants. *Hum Mutat.* 2007: 28 (6): 578- 588.
17. Bauer J, Curtin JA, Pinkel D, Bastian BC. Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. *J Invest Dermatol.* 2007: 127 (1): 179- 182.
18. Goel VK, Lazar AJ, Warneke CL, Redston MS, Haluska FG. Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol.* 2006: 126 (1): 154- 160.
19. Jiang X, Zhou J, Yuen NK, Corless CL, Heinrich MC, Fletcher JA. Imatinib targeting of KIT- mutant oncoprotein in melanoma. *Clin Cancer Res.* 2008: 14 (23): 7726- 7732.
20. Langley RGB, Barnhill RL, Mihm MC, et al. Neoplasma: Melanoma. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). 6' nci Baskı. New York. McGrawHill. 2003: 917- 948.
21. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiv SH. Number of melanocytic naevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1987: 17: 459- 468.
22. Greene MH, Clark WH, Tucker MA, Kraemer KH, Etta DE, Fraser MC. High risk of malignant melanoma in melanoma- prone families with dysplastic nevi. *Am Intern Med.* 1985: 102: 458- 465.
23. Khlut M, Vail A, Parkin M, Green A. Mortality from melanoma in migrants to Australia: ariation by age at arrival and duration of stay. *Am J Epidemiol.* 1992: 135: 1103- 1113.
24. Braun- Falco O, Plewing G, Wolf HH, Burgdorf WHC. *Dermatology.* 2' nci Baskı. Berlin. Springer. 2000; 1531- 52.
25. Williams M, Ouhtit A. Towards a beter understanding of the mollecular mechanisms involved in sunlight- induced melanoma. *J Biomed Biotechnol.* 2005; 1: 57- 61.
26. Weedon D: Lentigines Nevi, and Melanomas. In Micheal Houston, Ben Davie, Kirsten Lowse (Eds): *Weedon' s Skin Pathology*, 3th ed. Churchill Livingstone, Elsevier. 2010. p. 734- 754.

27. Giblin A, Thomas JM. Incidence mortality, and survival in cutaneous melanoma journal of plastic. Reconstructive & aesthetic surgery. 2007; 60: 32-40.
28. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early Detection of Malignant Melanoma: The Role of Physician Examination and Self- Examination of the Skin. Cancer Journal for Clinicians. 1985; 35 (3): 130- 51.
29. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease, 8th ed. Chapter 25: The skin. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 1165- 1202.
30. Smoller B.D, Balch C Balzer B, Crowson A.N, Didolkar M. Protokol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. Collage of american pathologist. 2010; 7: 1- 20
31. Clark WH, Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. Hum Pathol. 1986; 17: 443- 450. 59.
32. Frishberg DP, Balch C, Balzer BL. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Melanoma of the Skin. Arch Pathol Lab Med. 2009; 133: 1560- 1567.
33. Clark WH, Elder DE, Guerry D IV, ve ark. Model for predicting survival in stage 1 melanoma based on tumor progression. J Natl Cancer Inst. 1989; 81: 1893- 1904.
34. Lefevre M, Vergier B, Balme B ve ark. Relevance of vertical growth pattern in thin level II cutaneous superficial spreading melanomas. Am J Surg Pathol. 2003; 27: 717- 724.
35. Elder DE, Elenitsasa R, Johnson LB, Murphy GF. Lever' s Histopathology of Skin, 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2005. p. 715- 803.
36. Leboit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. World Health Organization of Tumours; Skin Tumours. Lyon, France: 2006. p. 49- 120.
37. Rosai J. Rosai ve Akerman' ın cerrahi patolojisi. 10nd, Ankara: Nobel tıp Kitabevi; 2015. 160- 169
38. Man D, Weiner LJ, Reiman HM. Desmoplastic malignant melanoma: a case report. Br J Plast Surg. 1981; 34: 79- 82.
39. McCarthy SW, Scolyer RA, Palmer AA. Desmoplastic melanoma a diagnostic trap for the unwary. Pathology. 2004; 36: 445- 450.

40. Davison JM, Rosenbaum E, Barrett TL ve ark. Absence of V599E BRAF mutations in desmoplastic melanomas. *Cancer*. 2005; 103: 788- 792.
41. Busam KJ, Mujumdar U, Hummer AJ ve ark. Cutaneous desmoplastic melanoma. Reappraisal of morphologic heterogeneity and prognostic factors. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28: 1518- 1535.
42. Kumar V, Abbas A, Fausto N. *Robins and Cotran pathologic basis of diseases* 7nd. Elsevier Saunders; 2009. 1165- 1204
43. Lens MB, Dawes M, Newton- Bishop JA, Goodacre T. Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and stage II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg*. 2002; 89: 1223- 1227.
44. Edge B.D., Compton C.C. American Joint Committee Of Cancer: The seventh edition of AJCC cancer staging manual and the future of Tnm. *Ann surg oncol* . 2010; 17 (6); 1471- 4.
45. Kashani- Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller JR. III. Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*. 2001; 137: 1169- 1173.
46. Harrist TJ, Rigel DS, Day CL, Jr, Sober AJ, Lew RA, Rhodes AR, Harris MN, Kopf AW, Friedman RJ, Golomb FM. “ Microscopic satellites ” are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. *Cancer*. 1984; 53: 2183- 2187.
47. Sondergaard K, Schou G. Survival with primary Melanoma prognosis and stagingcutaneous malignant melanoma, evaluated from 2012 cases. A multivariate regression analysis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1985; 406: 58- 249.
48. Compton C ve ark. Protocol for the Examination of Specimens From patients With Melanoma of the Skin. *Arch Pathol Lab Med*. 2003; 127: 1253- 1262.
49. Yaziji H, Gown AM. Immunohistochemical markers of melanocytic tumors. *Int J Surg Pathol*. 2003; 11: 11- 15.
50. Greene FL. Skin Tumors (Malign Melanom of Skin). In Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind Ch. (Eds.), *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed, Wiley- Blackwell. 2009. p.150- 160.
51. Kim HS, Kim EK, Jun HJ, Oh SY, Park KW, Lim DH et al. Noncutaneous malignant melanoma: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *BMC Cancer*. 2010; 10: 167.

52. Jethanamest D, Vila PM, Sikora AG, Morris LGT. Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18 (10): 2748- 2756.
53. Ciolofan S, Ionita E, Mogoanta CA, Popescu FC, Anghelina F, Chiutu L, et al. Malignant melanoma of nasal cavity. *Rom J Morphol Embryol.* 2011; 52 (2): 679- 684.
54. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Exp Pathol.* 2012; 5 (8): 739- 753.
55. Mooi WJ, Krausz T. *Biopsy pathology of melanocytic disorders*, 1th ed. Chapter 9- 10- 11, Cutaneous melanoma, prognostic factors in cutaneous melanoma, extracutaneous melanocytic lesions. London: Chapman& Hallmedical; 1992. p. 215- 303, 304- 330, 331- 383.
56. Mooi WJ, Krausz T. *Pathology of melanocytic disorders*. 2nd ed. Part III: Cutaneous Melanoma. Italy: Hodder Arnold; 2007. p.251-294.
57. Baderca F, Cojocaru S, Lazar E, Lazureanu C, Lighezan R, Alexa A et al. Amelanotic vulvar melanoma: case report and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol.* 2008; 49 (2): 219- 228.
58. Tomioka K, Ojima H, Sohda M, Tanabe A, Fukai Y, Sano A et al. Primary malignant melanoma of rectum: report of two cases. *Case Rep Surg.* 2012; 247- 348.
59. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med.* 2004; 351: 998- 1012.
60. Elder DE, Guerry IVDP, VanHorn M, Hurwitz S, Zehngbot L, Goldman LI, LaRossa D, Hamilton R, Bondi EE, Clark Jr WH. The role of lymph node dissection for clinical stage I malignant melanoma of intermediate thickness (1.51– 3.99 mm). *Cancer.* 1985; 56: 413- 418.
61. Sim FH, Taylor WF, Ivins JC, Pritchard DJ, Soule EH. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer.* 1978; 41: 948- 956.
62. Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule EH. Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma. A prospective randomized study. *Mayo ClinProc.* 1986; 61: 697- 705.
63. Garbe C, Eigentier TK. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art. *Melanoma Res.* 2007; 17: 117- 127.

64. Tryggvadóttir L, Gislum M, Hakulinen T, Klint A, Engholm G, Storm I.HH, et al. Trends in the survival of patients diagnosed with malignant melanoma of the skin in the Nordic countries 1964- 2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol.* 2010; 49 (5): 665- 72.
65. US Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999– 2012 Incidence and Mortality. Web- based report. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2015. [cdc.gov/ uscs](http://cdc.gov/uscs). Accessed December 15.
66. Weir HK, Marrett LD, Cokkinides V, et al. Melanoma in adolescents and young adults (ages 15– 39 years): United States, 1999– 2006. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65 (5 suppl 1): 38- 49.
67. Langley RGB, Barnhill RL, Mihm MC, et al. Neoplasma: Melanoma. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). 6' ncı Baskı. New York: McGrawHill; 2003. p. 917- 948.
68. Jemal A, Devesa SS, Hartge P, Tucker MA. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93 (9): 678- 83.
69. Eser S, Yakut C, Ozdemir R, Karakilinc H, Ozalan S, Marshall SF ve diğ erleri. Cancer incidencerates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010; 11 (6): 1731- 1739.
70. Pinarbasi A, Savas B, Ciftcioglu MA, Alpsoy E. Cutaneous melanoma cases observed in Antalya from 1994 to 2003: clinical and demographical properties. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20 (5): 620- 621.
71. Guy GP Jr. Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Vitelsig NS. Melanoma insidens and mortality trends and projections- Uniated States, 1982- 2030 mortality and morbidity weekly report. 2015; 64: 591- 596.
72. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. (2006) Malignant melanoma in Turkey: A single institutions experience on 475 cases. *Jpn J Clin Oncol.* 2006; 36 (12): 794- 799.
73. Ş imş ek T, Sönmez A, Demir A, Tayfur V, Güneren E, Erođ lu L, Yıldız L. Kutanöz malign melanomlu 84 hastaya ait klinik deneyimlerimiz. *Turk Plast Surg.* 2011; 19 (3): 113- 116.
74. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, 2004- 2006 yılı Türkiye kanser istatistikleri, <http://www.kanser.gov.tr>
75. Aydın H, Ünal O, Somal I, Öztop İ, Yılmaz U Malign Melanomlu hastaların kliniko patolojik incelenmesi. *Acta Onkologia Turcica.* Ankara Onkoloji Hastanesi. 2015; 48 (2): 67- 72.

76. Şahin İ, Aykan A, Alhan D, Zor F, Öztürk S, Eski M, Nişancı M, Deveci M, Işık S. Malign melanom olgularının retrospektif analizi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2011; 53: 177- 181.
77. Devrim T, Karahan N Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında tanı alan kutanöz malign melanom olgularının retrospektif değerlendirilmesi *SDÜ Tıp Fak Derg* 2015; 22 (1): 8- 13.
78. Karasoy A, Karşıdağ S, Tatlıdede S, Uğurlu K, Özkaya Ö, Kuran İ, Baş L, Aksakal Ö. Malign melanomda 13 yılda 65 hastaki deneyimimiz: Retrospektif çalışma. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*. 2004; 12 (3): 153- 7.
79. Baydar B, Özçay N, Akoğlu M. Uveal malign melanomanın karaciğer metastazı- Bir olgu sunumu. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2003; 2 (3): 152- 154.
80. Haraguchi H, Ebihara S, Saikawa M, Mashima K, Haneda T, Hirano K. Malignant tumors of the nasal cavity: review of a 60- case series. *Jpn J Clin Oncol*. 1995; 25: 188- 94.
81. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Basereport 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- 1678.
82. Borges SZ, Bakos L, Cartell A ve ark. Distribution of clinical- pathological types of cutaneous melanomas and mortality rate in the region of Passo Fundo, RS, Brazil. *Int J Dermatol*. 2007; 46: 679- 686.
83. Tritton SM, Shumack S, Fischer G. Fatal delayed presentation of primary melanoma of the penis. *Australas J Dermatol*. 2008; 46: 239- 241.
84. Heyn J, Placzek M, Ozimek A ve ark. Malignant melanoma of the anal region. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32: 603- 607.
85. Büyükpınarbaşı N, Demirkesen C, Oğuz O, Kaner G. Kutanoz malign melanomlarda prognostik faktörler. *Turkderm*. 2002; 36 (2): 115- 123.
86. Külahçı Y, Zor F, Öztürk S ve ark. Yetmiş dokuz malign melanoma olgusunun retrospektif analizi. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*. 2008;16:15- 19.
87. Solak M. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri' nde takip edilen melanom hastalarının klinik özellikleri, uygulanan tedavi modaliteleri ve sağ kalımlarının incelenmesi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi 2014

88. Bilkay U, Erdem Ö, Özek C ve ark. Nodüler melanomada dokuz yıllık uygulamaya ve sonuçlarımız. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*. 2000; 8: 149- 152.
89. Hwu WJ. Diagnosis of stage IV disease. *Cutaneous Melanoma (4th)*; 2003. p. 525.
90. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel- node biopsy or nodal observation in melanoma. *The New England journal of medicine*. 2006; 355 (13): 1307- 1317.
91. Gershenwald JE, Soong S, Balch CM. 2010 TMN staging system for cutaneous melanoma and beyond. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1475- 1477.
92. Eriten B. Deri ve deri dışı malign melanomlarda ckitmmp Ki67, bcl2 ve metallothionein' in prognostik faktörler üzerindeki etkisinin karşılaştırılması. (tez). Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi; 2013
93. Ramnath EM, Kannath D, Brabeil A, Stall A, et al. Lymphatic mapping for melanoma: Long term results of regional nodal sampling with radioguided surgery. *Cancer Control* 1997; 4 (6): 483- 90.
94. Levi F, Randimbison L, La Vecchia C, Te WC, et al. Prognostic Factors for Cutaneous Malignant Melanoma in Waud, Switzerland. *Int J Cancer*. 1998; 78 (3): 315- 319.
95. Gershenwald JE, Thomps W, Mansfield PF, Leed JE, et al. Multi instituinal Melanoma Lymphatic mapping experience: The prognostic value of Sentinel lenf nod status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol*. 1999; 17 (3): 976- 983.
96. Marashi-Pour S, Morrell S, Cooke- Yarborough C, Arcorace M, et al. Competing risk analysis of mortality from invasive cutaneous melanoma in New South Wales: a population- based study, 1988- 2007. *Aust N Z J Public Health*. 2012; 36 (5): 441- 445.
97. MCGovern VJ. Spontaneous regression of melanoma. *Pathology*. 1975; 7: 91- 99.
98. Smith JL Jr, Stehlin JS Jr. Spontaneous regression of primary malignant melanomas with regional metastases. *Cancer* 1965; 18: 1399- 1415.
99. Chang P, Knapper WH. Metastatic melanom of unknown primary. *Cancer*. 1982; 49: 1106- 1111.
100. Lallas A, Apalla Z, Moscarella E et al. Extensive regression in pigmented skin lesions: a dangerous confounding feature. *Dermatol Pract Concept*. 2012; 30 (2): 202- 208.

101. Olah J, Gyulai R, Korom I, et al. Tumor regression predicts higher risk of sentinel node involvement in thin cutaneous melanomas. *Br J Dermatol.* 2003; 149: 662- 663.
102. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3622- 3634.
103. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3635- 3648.
104. Balch CM. Cutaneous melanoma. prognosis and treatment results worldwide. *Semin Surg Oncol.* 1992; 8: 400- 441.
105. Rollins BJ. Inflammatory chemokines in cancer growth and progression. *Eur J Cancer* 2006; 42: 760- 767.
106. Oble DA, Loewe R, Yu P, Mihm MC Jr. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma. *Cancer Immun.* 2009. 2; 9: 3.
107. Clemente CG, Mihm MC, Bufalino R. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer.* 1996; 77: 1303- 1310.