



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE 2020-2024
YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN MALİGN
MELANOM HASTALARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed Eray DÜLGER

Antalya, 2025



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE 2020-2024
YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN MALİGN
MELANOM HASTALARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed Eray DÜLGER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ertan YILMAZ

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sürecinde her konuda yardımcı olan, bilgisini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Ertan YILMAZ'a, eğitim sürecimde bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Erkan ALPSOY'a, Prof. Dr. Soner UZUN'a, Prof. Dr. Ayşe AKMAN'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, poliklinik ve klinik ekibimize teşekkür ederim.

Desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TARİHÇE	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ.....	5
2.3.1. Çevresel ve Davranışsal Faktörler	5
2.3.2. Konak Fenotipi.....	6
2.3.3. Kişisel Öykü ve Aile Öyküsü.....	7
2.3.4. Kalıtsal Sendromlar.....	7
2.3.5. İmmünsüpresyon.....	8
2.4. MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE PATOGENEZ	8
2.4.1. MAPK Alt Tipi	9
2.4.1.1. PI3K–AKT–mTOR eksenini ve PTEN/AKT3 yolağı.....	9
2.4.1.2. P16 CDKN2A–CDK4–RB aksı.....	9
2.4.1.3. MITF Gen Amplikasyonu.....	10
2.4.2. NRAS Alt Tipi	10
2.4.3. CKIT Alt Tipi.....	10
2.4.4. GNAQ/GNA11 Alt Tipi.....	11
2.5. MELANOM ALT TİPLERİ	11
2.5.1. Yüzeyel Yayılan Malign Melanom.....	12
2.5.2. Lentigo Malign Melanom	12
2.5.3. Desmoplastik Melanom	13
2.5.4. Spitzoid Melanom	13
2.5.5. Akral Lentiginöz Melanom.....	13
2.5.6. Mukozal Melanom	14
2.5.7. Konjenital Nevüsten Gelişen Malign Melanom.....	14
2.5.8. Mavi Nevüsten Gelişen Malign Melanom	15

2.5.9. Uveal Melanom.....	15
2.5.10. Nodüler Melanom	15
2.6. TANI	16
2.6.1. Klinik Değerlendirme ve Risk Sınıflaması	16
2.6.2. Dermatoskopik Değerlendirme	17
2.6.3. Gelişmiş Non-İnvaziv Görüntüleme	17
2.6.4. Biyopsi ve Histopatolojik Değerlendirme.....	18
2.6.5. İmmünohistokimya	18
2.6.6. Moleküler Patoloji ve Gen Ekspresyon Testleri	19
2.6.7. Görüntüleme ve Başlangıç Evreleme.....	19
2.6.8. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	19
2.6.9. Ayırıcı Tanı	20
2.6.10. Dokümantasyon ve Hasta Eğitimi.....	20
2.7. EVRELEME	20
2.7.1. Çerçeve ve Metodoloji	20
2.7.2. Primer tümör (T): Breslow kalınlığı ve Ülserasyon.....	21
2.7.3. Bölgesel hastalık (N): Tutulan Lenf Nodu Sayısı/ Mikrosatellit–Satellit– İn-Transit Metastazlar	22
2.7.4. Uzak metastaz (M)	25
2.8. TEDAVİ.....	28
2.8.1. Cerrahi Tedavi.....	28
2.8.2. Kemoterapi	30
2.8.3. Hedefe Yönelik Tedaviler	30
2.8.4. İmmünoterapi	31
2.8.5. İntralezyoner Tedaviler	32
2.8.6. Radyoterapi	33
2.9. PROGNOZ.....	34
2.9.1. Histopatolojik Faktörler	34
2.9.2. Bölgesel Hastalık ve Lenf Nodu Durumu	34
2.9.3. Uzak Metastaz ve Sistemik Faktörler	35
2.9.4. Moleküler ve İmmünolojik Belirteçler.....	35
2.9.5. Klinik ve Demografik Özellikler	35

2.9.6. Vücut Lokalizasyonu	35
2.9.7. Evreye Göre Sağkalım Verileri	36
2.9.8. Ulusal Veriler	36
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	36
3.1. Evren ve Örneklem	37
3.2. Dahil Edilme Ölçütleri	37
3.3. Dışlama Ölçütleri	37
3.4. Veri toplama.....	37
3.5. İstatistik.....	39
4. BULGULAR	40
4.1. Demografik ve Klinik Bulgular	40
4.2. Melanom Olgularında Klinik, Patolojik ve Sağkalım Verilerinin Dağılımı	41
4.3. Kutanöz Melanom Olgularında Evreye Göre Sağkalım Oranları	44
4.4. Hastalarda Ülserasyon Varlığına Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Özelliklerinin Karşılaştırılması	44
4.5. Melanomun Lokalizasyonuna Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Değişkenlerinin Karşılaştırılması.....	47
4.6. Hastalarda Tümör Alt Tiplerine Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Değişkenlerinin Karşılaştırılması.....	50
4.7. Hastalarda BRAF Durumuna Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Değişkenlerinin Karşılaştırılması.....	54
4.8. Hastalarda T Evresine Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Değişkenlerinin Karşılaştırılması	56
4.9. Kutanöz Melanomlu Olgularda Lenf Nodu Metastaz Durumuna Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Değişkenlerinin Karşılaştırılması	59
4.10. Hastalarda Klinikopatolojik Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları	61
4.11. Hastalarda Tümör Lokalizasyonuna Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi Sonuçları	62
4.12. Hastalarda Tümör Alt Tipine Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi Sonuçları	63
4.13. Hastalarda Ülserasyon Durumuna Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi Sonuçları	65

4.14. Hastalarda Lenf Nodu Durumuna Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi Sonuçları	67
4.15. Hastalarda BRAF Durumuna Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi Sonuçları	68
4.16. Hastaların T Evresine Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi Sonuçları..	69
4.17. Hastalarda Breslow kalınlığının mortaliteyi öngörme gücüne ilişkin ROC analizi sonuçları	71
4.18. Kutanöz melanom olgularında sağkalım üzerine etkili bağımsız prognostik faktörler	72
4.19. Non Kutanöz Melanom Vakalarının Demografik ve Klinik Özellikleri ...	73
4.20. Non Kutanöz Melanom Vakalarının Klinik, Patolojik ve Sağkalım Verileri	73
5. TARTIŞMA.....	75
6. SONUÇLAR	85
7. ÖZET.....	88
8. ABSTRACT.....	89
9. KAYNAKLAR	91

SİMGELER VE KISALTMALAR

UV.....	Ultraviole Işık
CDKN2A.....	Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2A
BRAF.....	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS.....	Rat Sarcoma
PD-1	Programmed Cell Death-1
CTLA.....	Cytotoxic T-Lymphocyte–Associated Protein
MAPK.....	Mitogen Activated Protein Kinase
NCCN.....	National Comprehensive Cancer Network
ESMO.....	European Society for Medical Oncology
AAD.....	American Academy of Dermatology
AJCC.....	American Joint Committee on Cancer
HMB-45.....	Human Melanoma Black-45
MART-1.....	Melanoma Antigen Recognized by T-cells 1
SLNB.....	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
TIL.....	Tümör İnfiltrate Lenfosit
GLOBOCAN.....	Global Cancer Observatory
SEER.....	Surveillance, Epidemiology, and End Results
IARC.....	International Agency for Research on Cancer
BMJ	British Medical Journal
NB-UVB.....	Narrow Band Ultraviolet B
MC1R.....	Melanocortin-1 Reseptor
CDK.....	Cyclin Dependent Kinase
BAP-1.....	BRCA1 Associated Protein-1
MITF.....	Microphthalmia-Associated Transcription Factor
TP53.....	Tumor Protein 53
RB.....	Retinoblastoma
BRCA.....	Breast Cancer Gene
TACC.....	Transforming Acidic Coiled-Coil Containing Protein
CTNNB-1.....	Catenin Beta-1
TERT.....	Telomerase Reverse Transcriptase

CCND-1.....	Cyclin D1
PTEN.....	Phosphatase and Tensin Homolog
GNAQ.....	Guanine Nucleotide-Binding Protein Q
ERK.....	Extracellular Signal-Regulated Kinase
MTOR.....	Mechanistic Target of Rapamycin
AKT.....	Ak Strain Transforming
PI3K.....	Phosphoinositide 3-Kinase
EGFR.....	Epidermal Growth Factor Receptor
KIT.....	KIT Proto-Oncogene Receptor Tyrosine Kinase
NF-1.....	Neurofibromin 1
CSD.....	Kümülatif Güneş Hasarı
YYM.....	Yüzeyel Yayılan Melanom
NM.....	Nodüler Melanom
ALM.....	Akral Lentijinöz Melanom
LMM.....	Lentigo Malign Melanom
ROS-1.....	c-ros Oncogene 1 Receptor Tyrosine Kinase
NTRK-1.....	Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase 1
ALK.....	Anaplastic Lymphoma Kinase
HIV.....	Human Immunodeficiency Virus
RCM.....	Reflectan Confocal Microscopy
PRAME.....	Preferentially Expressed Antigen in Melanoma
FISH.....	Fluorescence In Situ Hybridization
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
MR.....	Manyetik Rezonans
PET.....	Pozitron Emisyon Tomografisi
LDH.....	Laktat Dehidrojenaz
LAG-3.....	Lymphocyte Activation Gene 3
IVIG	İntra Venöz İmmun Globülin
T-VEC.....	Talimogene Laherparepvec
RT.....	Radyoterapi
PBOM	Primeri Belli Olmayan Metastatik Melanom

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.5. Melanom Sınıflandırması	11
Çizelge 2.7.1. Kutanöz Melanom T Alt Birimleri.....	22
Çizelge 2.7.2. Kutanöz Melanom N Alt Birimleri	24
Çizelge 2.7.3. Kutanöz Melanom M Alt Birimleri	26
Çizelge 2.7.4. Kutanöz Melanom Clark Düzeyleri.....	27
Çizelge 2.7.5. Kutanöz Melanomun AJCC 8'e Göre Evre Grupları.....	28
Çizelge 4.1. Melanom Vakalarının Demografik ve Klinik Özellikleri	40
Çizelge 4.2. Kutanöz Melanom vakalarının Klinik, Patolojik ve Sağkalım Verilerinin Dağılımı	41
Çizelge 4.3. Kutanöz Melanom Olgularında Evreye Göre Sağkalım Oranları.....	44
Çizelge 4.4. Ülserasyon Varlığına Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Özelliklerinin Karşılaştırılması..	44
Çizelge 4.5. Lokalizasyonuna Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Değişkenlerinin Karşılaştırılması	47
Çizelge 4.6. Tümör Alt Tiplerine Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Değişkenlerinin Karşılaştırılması.....	50
Çizelge 4.7. BRAF Durumuna Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Değişkenlerinin Karşılaştırılması	54
Çizelge 4.8. T Evresine Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Değişkenlerinin Karşılaştırılması	56
Çizelge 4.9. Kutanöz Melanomlu Olgularda Lenf Nodu Metastaz Durumuna Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Değişkenlerinin Karşılaştırılması	59
Çizelge 4.10. Klinikopatolojik Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları	61
Çizelge 4.11. Tümör Lokalizasyonuna Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi Sonuçları	62
Çizelge 4.12. Tümör Alt Tipine Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi Sonuçları	63

Çizelge 4.13. Ülserasyon Durumuna Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi Sonuçları	65
Çizelge 4.14. Lenf Nodu Durumuna Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi Sonuçları	67
Çizelge 4.15. BRAF Durumuna Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi Sonuçları	68
Çizelge 4.16. T Evresine Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi Sonuçları	69
Çizelge 4.17. Breslow kalınlığının mortaliteyi öngörme gücüne ilişkin ROC analizi sonuçları	71
Çizelge 4.18. Kutanöz melanom olgularında sağkalım üzerine etkili bağımsız prognostik faktörler: Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları	72
Çizelge 4.19. Non Kutanöz Melanom Vakalarının Demografik ve Klinik Özellikleri	73
Çizelge 4.20. Non Kutanöz Melanom Vakalarının Klinik, Patolojik ve Sağkalım Verilerinin Dağılımı	73

1. GİRİŞ

Melanom; melanositlerden köken alan, tüm deri kanserleri içinde daha düşük görülme sıklığına rağmen mortalitesi yüksek bir tümördür (1). Güncel epidemiyolojik veriler, özellikle açık tenli popülasyonlarda insidansın son yıllarda artma eğiliminde olduğunu göstermekte ve bu artışın bir kısmı da farkındalık, tarama ve tanı pratiklerindeki iyileşmelerle ilişkilendirilmektedir (2). Türkiye özelinde ise Sağlık Bakanlığı kanser kayıtları, ülke çapında kanser yükünün düzenli izlendiğini ve melanomun düşük sıklığına karşın klinik önemini koruduğunu ortaya koymaktadır (3).

Melanom gelişiminde en güçlü çevresel risk faktörü, özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde aralıklı şiddetli güneş yanıklarını da içeren intermitan ultraviyole (UV) maruziyettir; bununla birlikte Fitzpatrick I–II deri tipi, fazla sayıda ve displastik nevüs varlığı, ailede melanom öyküsü ve belirli genetik değişkenler (ör. CDKN2A, BRAF, NRAS) eşlik eder. Yaş, erkek cinsiyet ve immünsüpresyon gibi konak faktörleri de riski artırabilir (4,5).

Klinik olarak melanom; yüzeysel yayılan (superficial spreading), nodüler, lentigo maligna ve akral lentiginöz gibi başlıca alt tiplere ayrılır ve sıklıkla asimetri, düzensiz kenar, çok renkli görünüm, 6 mm’den büyük çap ve evrim (ABCDE) bulgularından biri ya da birkaçı ile dikkati çeker (6). Erken tanı, prognostik açıdan belirleyicidir; Breslow kalınlığı ve ülserasyon varlığı başta olmak üzere patolojik parametreler evrelemeyi ve tedaviyi yönlendirir (4,5). Dermatoskopi ve uygun biyopsi tekniği (eksizyonel biyopsi öncelikli) doğru tanı ve evreleme için kritik önemdedir (6,7).

Tedavide primer yaklaşım genişlikleri tümör kalınlığına göre belirlenen cerrahi eksizyondur; sentinel lenf nodu biyopsisi uygun evrelerde evreleme ve prognoz tayini için uygulanır (7). İleri evre hastalıkta 2011 sonrası dönemde bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri (anti–PD-1/PD-L1, anti–CTLA-4) ve BRAF/MEK hedefli tedavilerle sağkalımda belirgin kazanımlar elde edilmiştir; son yıllarda adjuvan ve neoadjuvan yaklaşımlar konusunda kılavuz güncellemeleri yapılmıştır. Bu hızlı tedavi evrimi, gerçek yaşam verilerinin ve kurumsal kohortların düzenli olarak güncellenmesini gerekli kılmaktadır (7).

Bununla birlikte, melanomun klinik spektrumu, histopatolojik heterojenliği ve alt tiplere göre değişen moleküler özellikleri; tanı, evreleme ve tedavi kararlarının merkezler arasında farklılaşabilmesine yol açmaktadır (4,5,7). Ülkemizde farklı coğrafi bölgelerde UV maruziyeti, fototip dağılımı ve sağlık hizmetine erişim gibi değişkenlerin etkisiyle hasta profilleri ve başvuru paternleri de çeşitlilik gösterebilmektedir (3). Bu nedenle, yerel kurum verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi hem klinik bakım kalitesinin artırılması hem de ulusal/uluslararası literatüre katkı sağlanması açısından önem taşır (3–5,7).

Bu tez çalışmasının amacı, merkezimizde 2020–2024 yılları arasında izlenen primer kutanöz melanom olgularının demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerini; evreleme, tedavi yaklaşımları ve sağkalım sonuçlarını güncel kılavuzlar (NCCN, ESMO, AAD) ışığında retrospektif olarak değerlendirmek ve merkezimizdeki gerçek yaşam verilerini literatürle karşılaştırmaktır (5,7).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Melanom, tıpta ayrı bir hastalık olarak 19. yüzyılın başında tanımlanmış; 1806 yılında Fransız hekim René-Théophile-Hyacinthe Laennec, otopsi sırasında tespit ettiği yaygın koyu pigmentli metastatik tümörleri “melanose” olarak adlandırmıştır. Bu olgu, tıbbi literatürde malign melanomun ilk sistematik tanımı olarak kabul edilir. 1820’de William Norris ailevi olgular ve çok sayıda nevüs ile ilişkisine dikkat çekmiştir (8,9). 20. yüzyılın ikinci yarısına dek tedavi esas olarak geniş cerrahi eksizyona dayansa da sağkalım süresi sınırlı kalmış; melanom biyolojisinin anlaşılması ve evrelemenin objektifleştirilmesiyle klinik karar süreçleri köklü biçimde değişmiştir (8,9). 1969’da Clark düzeyleri ile dermal invazyonun anatomik derinliğe göre katmanlandırılması, 1970’te Breslow kalınlığının milimetre cinsinden ölçülerek prognostik değerinin gösterilmesi modern evrelemenin mihenk taşlarını oluşturmuştur; bu ölçütler daha sonra AJCC 8. baskının T sınıflamasının temelini oluşturmuştur (10,11). Erken tanıda klinik ve dermatoskopik yaklaşımlar da aynı dönemde olgunlaşmıştır: 1994’te dermatoskopide ABCD algoritması yayımlanmış, 1998’de tanımlanan “ugly duckling (çirkin ördek yavrusu)” işaretiyle

hastanın kendi nevüs paterninden sapan lezyonlara odaklanmanın yararı gösterilmiştir (12,13). Patolojide 1980'lerden itibaren immünohistokimya yaygınlaşmış; S-100 proteini ile yüksek duyarlılık sağlanırken, 1986'da HMB-45 ve 1998'de MART-1/Melan-A antikorları melanom tanısında özgüllüğü artırarak güncel panel yaklaşımının temelini atmıştır (14).

Bölgesel evrelemede 1992'de tanımlanan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) klinik evre I–II hastalarda minimal invaziv bir standart hâline gelmiş; MSLT-I çalışması 2006'da SLNB'nin prognostik değerini ve bölgesel kontrol avantajını ortaya koyarken, MSLT-II 2017'de pozitif SLNB sonrası tamamlayıcı diseksiyonun sağkalımı artırmadığını göstererek cerrahi pratiği yeniden şekillendirmiştir (15–17). Moleküler patogeneze alanında 2002'de BRAF mutasyonlarının tanımlanması MAPK yolağının hedeflenmesinin kapısını aralamış; 2011'de vemurafenib ile BRAF V600E pozitif metastatik melanomda ilk kez belirgin sağkalım artışı gösterilmiş, bunu dabrafenib–trametinib gibi BRAF+MEK kombinasyonları izlemiştir (18–20). Aynı yıllarda immün checkpoint inhibitörleri melanom tedavisinde çığır açmıştır: 2010'da ipilimumab ileri evre melanomun total sağkalım süresinde belirgin iyileşmeyi ilk kez sağlamış; devam eden çalışmalarda nivolumab ve pembrolizumab daha üstün etkinlik ve tolerabiliteyle standart hâline gelmiş, nivolumab+ipilimumab kombinasyonu uzun dönem (≥ 5 yıl) sağkalım verileriyle kalıcı faydayı desteklemiştir (21,22).

2022'de relatlimab+nivolumab kombinasyonu, tedavi naif metastatik hastalıkta PD-1 tek ajana kıyasla progresyonsuz sağkalımı anlamlı uzatarak çift vuruş stratejisine yeni bir yolak eklemiştir (23). Son olarak 16 Şubat 2024'te FDA, PD-1 ve (varsa) BRAF±MEK tedavisi sonrası hastalığı progrese olan erişkinler için lifileucel adlı TIL (tümör infiltre T-hücresi) tedavisine hızlandırılmış onay vererek melanomda ilk hücrel tedavi dönemini başlatmıştır (23,24). Bütün bu gelişmeler paralelinde AJCC 8. baskı (2017/2018) ile T1 alt sınıflaması ve ülserasyonun belirleyiciliği netleşmiş, modern evreleme güncel kılavuz algoritmalarıyla entegre biçimde kullanılmaktadır (11,25–27).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Melanom, küresel ölçekte tüm kanserler içinde orta sıklıkta görülmekle birlikte, ölümcüllüğü nedeniyle halk sağlığı yükü yüksek olan bir deri kanseridir. GLOBOCAN 2022 tahminlerine göre dünyada 331.722 yeni olgu ve 58.667 ölüm meydana gelmiştir; bu veriler melanomu dünya çapında 17. en sık kanser konumuna yerleştirir (28,29). Olgu dağılımı belirgin coğrafi farklılık gösterir: İnsidans en yüksek Okyanusya'da (özellikle Avustralya ve Yeni Zelanda) olup 100.000 kişide 60 vaka, Kuzey Amerika ile Kuzey/Batı Avrupa orta sıklıkta iken Asya ve Afrika'da ise genellikle 100.000 kişide 1'den az vaka düzeyindedir (30,31). Birçok bölgede erkeklerde kadınlara göre insidans daha yüksektir ve yaşla birlikte fark artar (30).

Zaman içi eğilimler ülkelere göre değişmekle birlikte, açık tenli toplumlarda (UV maruziyeti yüksek ülkeler) 1980'lerden itibaren artan eğilim gözlenmiştir. Bununla birlikte Avustralya gibi kapsamlı güneşten korunma programları yürüten ülkelerde genç yaş gruplarında insidans oranlarında düşüş veya plato dikkat çekmektedir (32,33). Yaş dağılımı açısından melanom ileri yaşlarda daha sık görülür; ABD verilerine göre tanı anındaki ortalama yaş 66 olup, hastalık genç erişkinlerde de önemli bir paya sahiptir (34). ABD SEER veritabanında olguların yaklaşık %77'si lokal evrede yakalanmaktadır ve bu grupta 5 yıllık göreceli sağkalım %99 olup bölgesel evrede bu oran %75, uzak evrede ise %35 düzeyindedir. Tüm evreler birleştirildiğinde 5 yıllık göreceli sağkalım %94'tür (35,36). Yine SEER'e göre yaşam boyu melanom geliştirme olasılığı %2,2'dir (36).

Anatomik yerleşim ülkeden ülkeye ve cinsiyete göre değişir. Avustralya verilerinde 2024 tahminlerine göre melanomların %35'i gövdede, %26'sı üst ekstremitede, %18'i alt ekstremitede, %7,7'si saçlı deri ve boyun bölgesinde bildirilmiştir (37). Akral lentiginöz melanom açık tenli toplumlarda tüm melanomların tipik olarak %3-5'ini oluştururken, koyu tenli toplumlarda oransal payı belirgin biçimde yüksektir; ABD verilerinde siyahlarda melanomların %58'i akral alt tipte rapor edilmiştir (38,39). Bu farklılık, UV'ye bağlı olmayan biyolojik özellikler ve tanısal gecikmelerle ilişkilendirilmektedir (30,38,39).

Türkiye için 2020 yılı nüfus-temelli kanser kayıtlarına bakıldığında yaşa standardize insidans melanomda erkeklerde 1,86/100.000, kadınlarda 1,23/100.000

bulunmuştur; aynı yıl vaka sayısı tahminleri sırasıyla 780 erkek ve 513 kadın olgu olarak bildirilmiştir (40). Erkeklerde 2016–2020 serisinde yaşa standardize insidansın 1,7 → 1,9 aralığından 2020’de 1,6’ya gerilediği izlenmektedir (40). Ülkemizdeki tek/çok merkezli seriler histolojik dağılımın yüzeysel yayılan melanom (yaklaşık %38) ve lentigo maligna melanom (%32) lehine olduğunu; akral alt tipin %19 paya sahip olabildiğini göstermektedir (41). Bu veriler, Türkiye’nin orta-düşük insidanslı ülkeler grubunda yer aldığını ve histolojik/yerleşim örüntülerinin fototip, UV maruziyeti ve sağlık hizmetlerine erişimle değişebildiğini desteklemektedir (30,31,40,41).

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Malign melanomun etiyolojisi çok faktörlüdür ve çevresel, konak (fenotipik ve genetik), davranışsal ve tıbbi belirleyicilerin birleşimiyle şekillenir. En büyük ve değiştirilebilir pay güneşten ve yapay kaynaklardan gelen ultraviyole (UV) radyasyonudur; bunun yanında açık ten fenotipi, yüksek nevüs yükü ve atipik nevüs varlığı, kişisel ve aile öyküsü, belirli kalıtsal sendromlar ile immünsüpresyon durumu melanom gelişme riskini anlamlı olarak artırır. Güncel kılavuzlar (ESMO, NCCN) bu faktörleri tarama ve takip yoğunluğunu belirlemede temel alır (42,43).

2.3.1. Çevresel ve Davranışsal Faktörler

Ultraviyole spektrumu dalga boyuna göre üç sınıfa ayrılır: UVC (200–290 nm), UVB (290–320 nm) ve UVA (320–400 nm). UVC’nin üç dalga spektrumu arasında en karsinojenik olduğu bilinmekle birlikte, kendisi intakt ozon tabakasını geçemez. UVB, güneş yanıklarının temel nedenidir; epidermiste yapısal hasar oluşturur ve kutanöz neoplazilerin gelişiminde belirleyici bir rol oynar. UVB fotonları, kutanöz hücrelerde başta nükleik asitler ve proteinler olmak üzere çeşitli bileşenler tarafından emilir; bu etkileşim hücre ve doku düzeyinde hasara yol açarak DNA bütünlüğünü bozar ve çok sayıda tümör süpressör gende mutasyonların birikmesine neden olur. Onarılamayan DNA lezyonları, normal hücrelerin onkojenik fenotipe yönelmesine aracılık eden somatik mutasyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırır. UV ışını aynı zamanda immünsüpresif özellik gösterir: hücrelerin antijen sunumunu azaltır, antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır ve bağışıklık

hücrelerinde apoptozu uyarır. UVA yüksek dalga boyu nedeniyle UVB ve UVC'ye kıyasla derinin daha derin tabakalarına nüfuz eder; ancak başlıca etkisi fotoyaşlanma ile ilişkili olup malignite üzerine etkinliği dolaylı yoldan görülür (44,45).

Güneş/UV maruziyeti ve güneş yanığı: UV maruziyeti melanom için ana çevresel etkindir. IARC'nin 2025 küresel tahminine göre 2022'deki melanomların %80'den fazlası UV'ye ile ilişkili kabul edilmiştir. İntermittan ve yoğun maruziyet (özellikle çocukluk/ergenlikte büllöz güneş yanıkları) en güçlü faktörlerden biridir ve maruz kalınan miktar ile etki arasındaki ilişki hem kohort hem Mendel rastgeleleme çalışmalarında gösterilmiştir. Süreçte UVA ve UVB'nin her ikisi de rol oynar; son veriler özellikle çevresel UVA katkısını da desteklemektedir (46–48).

Coğrafi konum, enlem/rakım ve mesleki dış ortam: Daha düşük enlemler ve yüksek rakım artan UV ile ilişkilidir; dış ortam çalışanlarında risk artışı birçok çalışmada gösterilmiştir. Alt tiplere göre de (ör. lentigo maligna) farklılıklar bildirilmiştir (47).

Solaryum/kapalı mekân bronzlaşma (indoor tanning) gibi kozmetik yöntemler üzerinde yapılan sistematik derlemeler ve meta-analizler, solaryum kullanımının melanom riskini anlamlı düzeyde artırdığını ve net bir doz–yanıt ilişkisi bulunduğunu göstermektedir. 2012 BMJ ve 2021 Cancers meta-analizlerine göre “herhangi bir kullanım” için rölatif risk yaklaşık 1,27 olup, genç yaşta başlama ve seans sayısının artmasıyla risk yükselir (49,50).

Fototerapi: Psoralen–UVA (PUVA) tedavisi yüksek kümülatif dozlarda melanom risk artışıyla ilişkilendirilmiştir, bu risk 250-300 seans üzerinde PUVA alan kişilerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur; buna karşılık dar bant UVB (NB-UVB) için melanom açısından artmış risk saptanmamıştır (51,52).

2.3.2. Konak Fenotipi

Açık ten fenotipi ve pigmentasyon özellikleri: Fitzpatrick tip I–II cilt, kıvılcık/sarı saç, açık renk göz, çillenme ve güneşte bronzlaşmadan kolay yanma melanom riskini arttıran faktörlerdir. Bu fenotipe sahip kişilerde melanin üretiminin azlığı, bu molekülün UV absorbe edici etkisinden daha az faydalandığını ve böylece

zararlı etkilerinin gelişiminin kolaylaştığı düşünülmektedir. Yine bu kişileri etkileyen MC1R varyantları pigment bağımlı ve pigment-dışı mekanizmalarla riski artırır; randomize analizlerde herhangi bir MC1R varyantı taşıyıcılığında risk 1,66 kat artmaktadır (53,54).

Nevüs yükü ve atipik nevüsler: Toplam nevüs sayısı melanom için en güçlü fenotipik belirteçlerden biridir. Yapılan meta-analiz ve derlemelerde ≥ 100 nevüsü olanlarda melanom riskinin yaklaşık 7 kata kadar arttığı bildirilmiştir (55,56). Atipik nevüs varlığı melanom için bağımsız bir risk belirteçidir. Meta-analizler, en az bir atipik nevusu olan bireylerde göreceli riskin yaklaşık 1,5 katına; ≥ 5 atipik nevusta ise 6 kata çıktığını göstermiştir (57). Kongenital melanositik nevüsler, doğumda mevcut melanositik lezyonlardır. Bu nevüsler projekte erişkin çapına göre küçük, orta ve büyük/dev olarak sınıflandırılır. Boyut arttıkça eşlik eden sistemik sorunlar ve malignite riski artış eğilimindedir. Bu şekilde gelişen melanomların çocukluk çağında görülme sıklığı diğer türlere göre daha fazladır (58).

2.3.3. Kişisel Öykü ve Aile Öyküsü

Melanomların yaklaşık %10'luk bir kesimi aileseldir (59). Daha önce melanom geçirmiş olmak yeni bir primer melanom gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür; yüksek nevüs yükü ve belirli fenotipler bu riski artırır (55). Birinci derece akrabada melanom varlığı genel olarak yaklaşık 2 kat risk artışıyla ilişkilidir; ailede vaka sayısı arttıkça kümülatif risk yükselir (60).

2.3.4. Kalıtsal Sendromlar

Kalıtsal melanoma yatkınlık genleri üç başlıkta değerlendirilmiştir. Yüksek etkili genler olarak CDKN2A (p16) ve daha az etkili olarak CDK4 mutasyonları aynı biyolojik yolak üzerinden etkili olur ve ailevi melanomların önemli bir kısmını açıklar; penetrans coğrafya ve çevresel maruziyetlere göre değişir. BAP1 tümör predispozisyon sendromunda kutanöz/uveal melanom ve başka tümörler görülebilir. Orta etkili MITF(mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü) ve MC1R(Melanokortin-1 Reseptör) gibi genler nevüs yükünü artırarak veya diğer bağımsız etkilerle riski yükseltebilir. TP53, RB, BRCA gibi genler melanom açısından yüksek penetranslı genlere kıyasla genellikle daha düşük düzeyde risk katkısı olan genlerdir. Bununla birlikte, otozomal dominant kalıtımla aktarılan ailesel kanser

predispozisyon sendromlarıyla ilişkili olabilirler; bu genlerdeki kalıtsal değişiklikler ilgili sendromlara ve melanom gelişimine yatkınlığı artırsa da, risk artışı CDKN2A gibi belirgin yüksek riskli genlere göre sınırlı kalır (61).

2.3.5. İmmünsüpresyon

Organ transplantı ve kronik immünsüpresyon: Solid organ nakli alıcılarında melanom insidansı toplum geneline göre ortalama 2–3 kat artmıştır; özellikle kullanılan tedavinin tipine göre bazı alt gruplarda daha bu oran daha yüksek olabilmektedir. Bu durum bağışıklık sistemini baskılayan faktörlerin melanom gelişme riskini artırabileceğini göstermektedir (62,63).

Human Immunodeficiency Virus enfeksiyonunda modern kohortlarda melanom insidansında belirgin artış bahsedilmiştir ancak bu durum kesinlik kazanmamıştır; kronik lenfositik lösemi gibi immün disfonksiyonla seyreden durumlarda da risk artışı rapor edilmiştir (64,65).

2.4. MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Melanomun moleküler patolojisine ve biyogeneze bakıldığında en sık karşılaşılan genetik durum, BRAF genindeki V600E değişikliğidir; olguların yaklaşık %60'ında bu varyant bildirilmektedir. Bu mutasyon, MAPK sinyal eksenini (RAS–RAF–MEK–ERK) sıralı biçimde devreye sokarak erken dönemde belirgin melanositik proliferasyon artışına yol açar; bunu büyümenin duraklaması ve hücre yaşlanma izler. Söz konusu tablo onkogen kaynaklı yaşlanma olarak adlandırılır ve melanom gelişiminde kritik bir ara basamak olarak değerlendirilir. Bu yaşlanma bariyerinin aşılmasında epigenetik yeniden programlama süreçleri ile tümör baskılayıcı bir gen olan PTEN'in kaybı gibi ek moleküler değişiklikler etkili olabilir (66). BRAF değişikliklerinin büyük bölümü, 600. kodondaki valinin yer değiştirmesi ile gerçekleşir. Dağılım olarak BRAF varyantlarının yaklaşık %75'i V600E, %19'u V600K ve %6'sı V600D/V600R alt tiplerinden oluşur (67).

Bunun dışında melanom oluşumuna katkıda bulunan diğer mutasyonlar; RAS yolağıyla ilişkili olan TACC1 ile CTNNB1 mutasyonları ve BRAF/RAS dışı yollarda gelişen: KIT, CDK4, MITF, CCND1, TERT, CDKN2A vb. gen değişiklikleridir (68–71). TP53 ve PTEN mutasyonlarının ise daha çok ileri evre/

invaziv melanomlarda ortaya çıktığı bildirilmiştir (72). Ayrıca NRAS, HRAS, BRAF ve GNAQ değişimleri iyi huylu melanositik nevüslerde de tanımlanmış; konjenital nevüsler, Spitz spekturumu, edinsel nevüsler ve mavi nevüslerle ilişkileri gösterilmiştir (73,74).

Melanomun moleküler düzeyde alt tipe ayrılması, tedavi seçimlerinin rasyonelleştirilmesi açısından temel önemdedir (68,75,76).

2.4.1. MAPK Alt Tipi

MAPK yolunun aşırı çalışması, NRAS–BRAF–MEK–ERK basamaklarının ardışık etkinleşmesiyle çoğalma, büyüme ve mutagenezle ilişkili transkripsiyonel programları güçlendirir. BRAF kinazı, MAPK ile ERK arasındaki bağlantı düğümünde yer alarak hücre döngüsü ve farklılaşmanın düzenlenmesinde görev alır. BRAF mutasyonları melanositlerde kontrolden çıkmış hücre bölünmesine zemin hazırlayarak melanom gelişimini kolaylaştırır. Bununla birlikte BRAF değişikliği yaygın/atipik nevüslerde de görülebilir ve tek başına malign dönüşüm için yeterli olmayabilir. En yaygın BRAF değişikliği T→A nükleotid dönüşümü sonucu ortaya çıkan V600E'dir. MAPK alt tipindeki BRAF-pozitif melanomlar kabaca tüm melanomların %50'sini, çoğu kez daha genç hastaları ve non-Kümülatif güneş hasarlı (CSD) deri melanomlarını kapsar (75).

2.4.1.1. PI3K–AKT–mTOR Ekseni ve PTEN/AKT3 Yolağı:

Bu alt sınıfta AKT3 ekspresyon artışı ve/veya PTEN kaybı ile PI3K–AKT–mTOR kaskadı hızlanır. PI3K sinyallemedeki kalıcı aktivasyon; PTEN'i kodlayan genlerde mutasyon, delesyon ya da promotör metilasyonu ile tetiklenebilir. PTEN inaktivasyonu hücresel büyümenin duraklatıcı mekanizmalarını baskılar. mTOR aktivitesi ise insan melanom hücre iskeletlerinin yaklaşık %73'ünde gösterilmiştir (75). Bu durum, seçilmiş olgularda PI3K/AKT/mTOR inhibitörlerine duyarlılık olasılığını gündeme getirir (67). Nitekim Leonardi ve ark., MAPK ve PI3K yol bileşenlerindeki genomik değişimlerin birlikte melanomagenezi desteklediğini ortaya koymuştur (77).

2.4.1.2. P16CDKN2A–CDK4–RB Aksı:

CDKN2A lokusu iki ürün kodlar: p16 CDKN2A ve p14 CDKN2A. Fizyolojik

koşullarda p16, CDK4/CCND1 kompleksini baskılayıp RB üzerinden hücre döngüsünü sınırlar; melanomda p16 inaktivasyonu ve/veya CCND1 amplifikasyonu yaygındır. P14 ise normalde p53 yıkımını engelleyerek hücre döngüsü kontrolünü destekler; melanomda p14'teki kayıplar p53 fonksiyonunu dolaylı yoldan zayıflatabilir. Bu değişimler bağlamında CDK4/6 inhibitörleri olası bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelir (68). Ek olarak CDK4, RB fosforilasyonu ve metastatik davranış üzerine etkileriyle de tanınmaktadır (76).

2.4.1.3.MITF Gen Amplifikasyonu:

MITF, melanositlerin proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu düzenler. MITF ekspresyonunda azalma apoptoza eğilimi artırabilirken, artmış MITF ekspresyonu ise diferasyonu güçlendirir ve belirli durumlarda anti-proliferatif sonuçlara yol açabilir. Bu aks hedeflenirken, histon deasetilaz inhibitörlerinin MITF protein düzeylerini baskılayarak yarar sağlayabileceği öne sürülmüştür (67).

2.4.2.NRAS Alt Tipi:

NRAS mutasyonları melanomların %15–20'sinde görülür; nevüslerde ise göreceli olarak seyrek . Genellikle uzun süreli güneş maruziyeti ile ilişkili, nodüler melanom fenotipi ve Breslow >1 mm olan olgularda daha sık bildirilir (75). NRAS aktivasyonu, PI3K–AKT hattını da besleyebildiğinden MEK ve/veya PI3K hedefli tedavi stratejileri bu grupta rasyonel kabul edilir (67). Bu aktivasyon, c-MET, EGFR, c-KIT gibi reseptör tirozin kinazların aşırı uyarımından ya da NF1 işlev kaybından kaynaklanabilmektedir (75).

2.4.3.CKIT Alt Tipi:

cKIT bir tirozin kinaz reseptörü olup melanosit gelişimi, hücresel çoğalma ve göçte merkezi rol oynar (67,76). Aktive edici cKIT mutasyonları pigment kusurlarına neden olabilir ve başta PI3K–AKT ile MAPK olmak üzere birden fazla sinyal yolunu aynı anda tetikleyebilir (75,76). Bu değişimler akrall melanomların yaklaşık %10'unda, mukozal melanomların %15–20'sinde ve CSD melanomlarının ise yaklaşık %5'inde görülür (75). Uygun aktive edici mutasyon varlığında cKIT inhibitörleri terapötik seçenek oluşturur (67).

2.4.4.GNAQ/GNA11AltTipi:

GNAQ/GNA11 mutasyonları üveal melanomların %80–90’ında izlenir (78). Bu genler Gq/G11 sınıfı heterotrimerik G proteinlerinin alfa alt birimlerini kodlar; kazanım-fonksiyon değişimleri çoklu sinyal ağlarını harekete geçirir ve onkojenik süreçte sürücü rol oynar (78). Bu aktivasyon, MAPK akışını özellikle MEK üzerinden güçlendirdiğinden MEK inhibitörleri seçilmiş hastalarda rasyonel bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir (67).

2.5. MELANOMUN ALT TİPLERİ

Melanom; klinik, histopatolojik, moleküler ve epidemiyolojik ölçütlerin bütünüyle tanımlanan heterojen bir tümördür. Sınıflandırmada en sık kullanılan yöntem; kanserin klinik, yerleşim ve histopatolojik olarak değerlendirildiği klasik sınıflamadır (79). WHO’nun 2018 tarihli sınıflandırması, kutanöz melanomu dokuz alt tipe ayırır ve bu ayırım klinik ve histopatolojik özellikler, epidemiyolojik veriler, genetik faktörler ile CSD şiddeti dikkate alınarak yapılır. Bu sınıflamada nodüler melanom ve nevoid melanomun yolaklardan herhangi birinde olabileceği bildirilmiştir (80).

Çizelge 2.5. Melanom Sınıflandırması

Yolak (WHO 5.)	Alt tipler
Düşük CSD melanomu	Yüzeyel yayılan melanom (SSM) Nodüler melanom (seçilmiş olgular)
Yüksek CSD melanomu	Lentigo maligna melanom Nodüler melanom (seçilmiş olgular)
Desmoplastik melanom	Desmoplastik melanom
Spitz yolaklı melanom	Spitzoid melanom
Akral melanom	Akral lentiginöz melanom Subungual melanom
Mukozal melanom	Sinonazal melanom Oral mukozal melanom Anogenital/genitoüriner melanom Özofageal melanom

Konjenital nevüsten gelişen melanom	Dev KMN ilişkili melanom Büyük/orta KMN ilişkili melanom
Mavi nevüs yolaklı melanom	Selüler mavi nevüs ilişkili melanom
Oküler melanom	Koroidal melanom Siliyer cisim melanomu İris melanomu

2.5.1. Yüzeyel Yayılan Malign Melanom

Beyaz ırkta en sık görülen (%60-70) alt tip olup daha çok orta yaş kadınlarda saptanmaktadır. Anatomik olarak erkeklerde sırtta, kadınlarda ise bacaklarda daha sık gözlenmektedir. Etyolojide en sık ani ve yoğun güneş ışınlarına maruz kalmak suçlanmaktadır. Bu duruma örnek olarak çocukluk çağında gelişen büllü yanıklar gösterilebilir (81).

Klinik olarak yavaş büyüyen, polikromatik, düzensiz sınırlı makül ya da plak şeklinde başlar; radyal büyüme fazı belirgindir. Histopatolojik olarak epidermiste yaygın pagetoid saçılım ve bileşkede lentiginöz/bileşik proliferasyon izlenir (82).

YYM, var olan melanositik nevüs üzerinden en sık gelişen melanom alt tipidir. Vakaların %30'u önceden var olan bir nevüs üzerinde gelişir; yaklaşık yarısında BRAF, daha seyrek olarak da NRAS mutasyonlarına rastlanır (80,83).

2.5.2. Lentigo Malign Melanom

Diğer klasik tiplere göre daha ileri yaşlarda görülen bu melanom tipinin en önemli özelliği kronik güneş hasarlı deride gelişmesi ve radyal büyüme fazının uzunluğudur. Kadınlarda biraz daha sık görülen bu tip genellikle baş-boyun derisinde olup aynı zamanda bu bölgelerin en sık görülen melanom tipidir. Görüldüğü yaş aralığı 66-72 arasındadır (84). Yüzde en sık tutulum yerleri malar bölge ve burun sırtıdır (85). Klinikte 20 yıla kadar uzayabilen bir in situ dönem (lentigo maligna) sonrası belirli alanlarda kalınlaşma ile vertikal faza geçer (83). Sınırları klinikte olduğundan geniş olabilir; subklinik yayılım yaygındır (86) En sık görülen mutasyonlar NF-1 ve non-V600E BRAF mutasyonlarıdır (87).

2.5.3. Desmoplastik Melanom

LMM ile birlikte yüksek CSD ilişkili diğer alt tip olan desmoplastik melanom; 60 yaşın üzerinde erkeklerde daha sık görülmektedir (88). Klinikte soluk pembemsi, parlak plak veya nodül olarak kendini gösterir. Tümör bu görünümü ile çok en sık bazal hücreli karsinom ile karışır (89).

Deri dışında oral, nazal, ve anogenital mukozada da görülebilmektedir. (90). Diğer tiplerden farklı olarak nöropatik yayılım gösterebilmesi nedeniyle ağrılı olabilir. Nitekim histopatolojik incelemede skterotik kollajen lifler arasında yerleşimli amelanotik iğsi tümör hücrelerinin yanı sıra %30 sıklıkla perinöral invazon da saptanır (91). Yüksek mutasyon yüküne rağmen metastaz riski az olup göreceli olarak iyi prognozludur. En sık rastlanın mutasyonlar NF1 ve non E BRAF'tır (80).

2.5.4. Spitzoid Melanom

Daha çok erkeklerde görülen bu tip genellikle 5. Dekatta ortaya çıkar (89,92). Klinikte en sık amelanotik nodül olarak karşılaşılsa da pigmentasyonun da eşlik edebileceği zengin bir klinik spektrumu vardır. En sık karıştırılan spitz nevüsten ayırımında görülme yaşları, şekil bozukluğu, 10 mm den büyük lezyonlar, sitolojik atipi kullanılabilir. En sık saptanan mutasyonlar; ROS1, NTRK1, ALK, BRAF genlerinin füzyonlarıdır (93).

2.5.5. Akral Lentijinöz Melanom

ALM, el ve ayak tabanları, parmakların iç yüzü gibi kılsız deride gözlenir. Diğer tiplere göre nadir görülen ALM, Asya ve Afrika popülasyonlarında daha sık gözlenmektedir. Yaş ile görülme sıklığı artar en sık 7.dekatta görülür. Etiyolojisinde UV ilişkisi saptanmamış olup, travma üzerinde durulmaktadır. Nitekim ayakta en sık topuk gibi basıya maruz kalan bölgelerde yerleşmesi bu hipotezi desteklemekle birlikte kanıtlanmış bir ilişki henüz yoktur. Klinikte yerleşim yerleri zengin bir klinikle görülebilmesi nedeniyle tanı koyma yaşı genellikle gecikir (94–96). En sık düzensiz sınırlı, koyu pigmente bir makül olarak görülür. Bu alt tipin tanı konulmasında dermatoskopide paralel sırt görünümü oldukça tipiktir (96).

ALM tırnak ünitesini de tutabilmektedir. En sık baş parmaklar tutulur ve genellikle melanonişi striata ile kendini gösterir. Etkilenen parmakta kronik paronişi görünümü gelişebilir, tırnağın proksimalindeki lunulada ve distalindeki pulpada da tutulum olabilir. Bu bulgular sırasıyla Hutchinson tırnak bulgusu ve Hutchinson dolaması olarak adlandırılır (97). Tümörün radyal büyüme fazı YYM den uzundur. En sık saptanan mutasyonlar KIT ve siklin D1 genlerindedir (98).

2.5.6. Mukozal Melanom

Melanomun arasında nadir görülen mukozal alt tip tüm vakaların %1'ini oluşturur. En sık görüldüğü bölgeler; ağız boşluğu, nazal ve orofaringeal boşluklar, konjunktiva, özofagus ve ürogenital/anogenital mukozalardır. Genellikle 60'lı yaşlarda görülür (99,100). UV ile ilişkisi üzerinde durulan konjonktival tip dışında etiyolojisi bilinmemektedir (80). Yerleşim yerleri nedeniyle görüntülenmesi zor olan lezyonlar nedeniyle hastalar ağrı, kanama gibi şikayetler ile başvurabilir (83). Agresif seyirlidir ve kutanöz melanomlardan daha kötü prognozludur. Beş yıllık sağkalım %25'tir (101). BRAF mutasyonu daha nadir izlenirken KIT mutasyonlarına sık rastlanır. Histolojik olarak nodüler ve lentijinöz alt tipinde olabilir (102,103).

AJCC 8. Evrelemede baş boyun bölgesinin mukozal melanomu, tümör derinliğini belirten T kategorisinde T3 (mukoza ve alt yumuşak doku yayılımı) olarak kabul edilir (25).

2.5.7. Konjenital Nevüsten Gelişen Malign Melanom

Konjenital melanositik nevüsler boyutlarına göre üçe ayrılır. 1,5 cm den küçük nevüsler küçük, 1,5-20 cm arası boyutunda olan nevüsler orta, 20 cm den büyük nevüsler dev konjenital nevüs olarak adlandırılır (80,104). Dev konjenital nevüslerden melanom gelişim riski yaşam boyu % 2-10 arasında hesaplanmaktadır (104). Bu şekilde ortaya çıkan melanomlar çoğunlukla yaşamın ilk beş yılında gelişir (105). En sık görülen mutasyonlar NRAS ve TERT iken BRAF mutasyonu daha az izlenir (106,107). Konjenital Nevüsten Gelişen Melanomlar, gerek alttaki nevüsün düzensiz morfolojisi nedeniyle tanı koymada gecikme gerek ise hızlı klinik ilerleme ile prognozu görece kötü olan alt tipler arasında yer alır. Tanı anında lenf nodu metastazı sıktır (79).

2.5.8. Mavi Nevüsten Gelişen Malign Melanom

Mavi nevüsler diğer melanositik lezyonlara göre daha nadir görülmektedir. 2 alt tipi vardır; klasik tip ve selüler tip. Melanom genellikle selüler tip mavi nevüs zemininde gelişmektedir. Bunlar dışında ota nevus, ito nevüs gibi diğer dermal melanositik lezyonlardan da gelişebilmekle birlikte sağlam deriden de oluşabilir. En sık saçlı deride görülür (80,108). Gelişiminde UV ışınlarının rol oynamadığı düşünülen alt tiplerdendir. Histopatolojik olarak infiltrasyon dermisi ilgilendirir, çoğunlukla epidermis etikenmez. Tanı anında metastaz sıktır. Ön planda eşlik eden mutasyonlar uveal melanomlardakine benzer olarak GNAQ ve GNA11 dir (109,110).

2.5.9. Uveal Melanom

Oküler melanom, melanomların küçük bir alt grubunu oluşturur ve ikiye ayrılır: uveal melanom ve konjonktival melanom. Olguların büyük bir çoğunluğu uveadan (iris, siliyer cisim, koroid) gelişir. Erişkin dönemde en sık intraoküler malignitedir. Uveada ise en sık koroidde yerleşir, diğer bölge yerleşimleri daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Açık ten ve göz rengine sahip bireylerde daha sık görüldüğü saptanmakla birlikte, kronik güneş/UV maruziyetinin uveal melanom ile ilişkisi net olarak kanıtlanmamıştır (111,112). Klinik, tümörün yerleşim yerine göre değişir. Arka segmentte yerleşim görmede kayıp, fotopsi ve görme alanı ile seyrederken ön segment yerleşimli kitlelerde heterokromi ve glokom izlenebilir. En sık sürücü mutasyonları GNAQ VE GNA11 dir. Metastaz hedefi öncelikli olarak karaciğerdir. 5 yıllık mortalite % 30 ile 50 arasında değişmektedir (113–115).

2.5.10. Nodüler Melanom

Nodüler melanom; epidermiste belirgin radyal büyüme fazı olmaksızın dermise hızla “dikey” büyüme eğilimi gösteren, klinik olarak genellikle kubbe biçimli papül/nodül şeklinde, pigmentli ya da amelanotik olabilen bir primer kutanöz melanom alt tipidir. Alt tipler arasında ikinci sıklıkta görülür; ancak tanı anında daha kalın ve sıklıkla ülserasyonlu olması nedeniyle mortalite yükü görece fazladır (25). Bu alt tipin “erken dikey büyüme” davranışı; tanıda Breslow kalınlığının yüksek, mitotik aktivitenin belirgin ve sentinel lenf düğümü tutulumu olasılığının

artmış olmasına zemin hazırlar (116–118). Lezyon sıklıkla birkaç hafta–ay içinde hızla büyüyen, düzgün sınırlı/kubbe biçimli ve çoğu kez ülserasyon sergileyen bir nodül olarak tanımlanır; pigmentli olabileceği gibi amelanotik/hipomelanotik da olabilir. Klasik ABCDE kuralına her zaman uymayabileceği için (özellikle simetri ve sınır bulguları silik olduğunda), kısa sürede büyüme/elevasyon ve “alışılmıştan farklı olma” gibi uyarı işaretleri önem taşır. Dermatoskopide melanomla ilişkili yapıların bir kısmı (mavi-beyaz örtü, parlak beyaz yapılar, atipik/dalgali damarlar vb.) daha sık bildirilmektedir; ancak ince nodüler melanomların bir bölümü belirgin melanom-spesifik kriterlerden yoksun görünebilir (116,119). Nodüler melanomlarda BRAF/NRAS değişimleri ve UV-imzalı mutasyon yükü, yüzeyel yayılan tip kadar olmasa da sık bildirilmektedir; bununla birlikte histopatolojik alt tipin AJCC 8’de evreye yansıyan bağımsız bir parametre olmadığı, klinik sonucu kalınlık, ülserasyon ve nodal durumun belirlediği unutulmamalıdır (25).

2.6. TANI

2.6.1. Klinik Değerlendirme ve Risk Sınıflaması

Tanı süreci kapsamlı bir öykü ve sistematik tam vücut deri muayenesiyle başlar. Kişisel veya ailevi melanom öyküsü, çok sayıda ya da atipik nevüs varlığı, açık fenotip ve kolay güneş yanığı, çocukluk çağında şiddetli güneş yanığı, aralıklı yoğun UV maruziyeti, immünsüpresyon (organ nakli, HIV, sistemik immün baskılama), önceki deri kanserleri ve solaryum kullanımı ayrıntılı biçimde sorgulanır. Klinik muayenede ABCDE kriterlerine (Asimetri, Sınır düzensizliği, Renk çeşitliliği, Çap, Evrim) son zamanlarda özellikle nodüler melanomun saptanmasında yerinin olacağı düşünülerek E(elevasyon), F(sertlik) ve G(hızlı büyüme) kriterleri de eklenmiştir (120). Kişinin tipik nevüs paterninden ayrıran lezyonları tanımlamaya yarayan “ugly duckling” yaklaşımı da, biyopsi endikasyonunu belirlemede pratik bir yaklaşım sunar. Tırnak ünitesinde yeni başlayan düzensiz pigment bandı ve periungual yayılım, subungual melanomu akla getirmelidir; yüz, akral ve mukozal alanların dikkatle incelenmesi önerilir. Yüksek riskli bireyler için daha sık kontrollere ve dijital izlem stratejilerine yönelmek uygundur. Bu ilk basamak, daha ileri araçların ne zaman ve kime uygulanacağına dair klinik kararın temelini oluşturur (121–123).

2.6.2. Dermatoskopik Değerlendirme

Dermatoskopi, epidermal ve yüzeysel dermal mikroyapıları görünür kılarak klinik muayenenin duyarlılık ve özgüllüğünü anlamlı ölçüde artırır. Yapılan sistemik derlemeler, dermatoskopinin çıplak gözle incelemeye üstün olduğunu, özellikle ince melanomların yakalanmasında ve gereksiz eksizyonların azaltılmasında belirgin katkı sağladığını göstermektedir. Deneyim ve bağlam (lezyonun yeri, hastanın yaşı, lezyonun klinik davranışı) tanısal performansı etkiler; bu nedenle dermatoskopi tek başına değil, klinik şüpheyile bütünleştirilmiş şekilde kullanılmalıdır (124).

Anlaşılması güç alanlarda lokalizasyona özgü ipuçları önemlidir. Akral bölgede deri sırtlarında pigment birikimiyle tanımlanan “paralel sırt paterni” melanom lehinedir; oluklarda pigment birikimi ise çoğu kez benigndir. Yüzde kronik güneş hasarı zemininde gelişen lentigo maligna/lentigo malign melanomada gri noktalar ve çizgiler, rhomboid yapılar ve foliküler açıklıkların silinmesi karakteristiktir. Amelanotik ya da hipomelanotik lezyonlarda renk ipuçları belirsiz olduğundan polimorf damar paternleri ve “milky-red” alanlar karar sürecini destekler. Dermatoskopik izlemde kısa dönem (3-4 ay) ve uzun dönem (6-12 ay) ardışık karşılaştırmalar ile total vücut fotoğrafı (2D/3D) özellikle çok sayıda atipik nevüsü olan yüksek riskli bireylerde yeni veya evrilen lezyonları saptamaya yardım eder; buna rağmen her zaman nihai karar biyopsi bulgularıyla bütünleştirilmelidir. Dijital izlem ve 3B total vücut fotoğrafının etkinliğine dair çalışmalar faydalı sonuçlar bildirmektedir (124,125).

2.6.3. Gelişmiş Non-İnvaziv Görüntüleme

Reflektan konfokal mikroskopi (RCM), hücresel düzeye yakın en-face görüntüler sağlayarak özellikle yüzdeki lentigo maligna, akral yerleşimler, amelanotik lezyonlar ve sınırda olguların ayırıcı tanısında dermatoskopiye kıyasla özgüllüğü artırabilir. Meta-analizler ve klinik çalışmalarda, uygun seçilmiş olgularda RCM’nin gereksiz eksizyonları azaltırken melanomu atlamadan karar doğruluğunu yükselttiği bildirilmiştir; bununla birlikte yöntem uygulayıcı bağımlıdır, erişilebilirliği ve öğrenme gereksinimi sınırlayıcıdır (126–128).

Optik koherens tomografi, dikey ve en-face kesitlerle epidermal-üst dermal mimariyi göstererek ince melanom-nevüs ayrımında katkı sağlayabilir; buna karşın histopatolojiye göre tanısal gücü sınırlıdır ve daha çok karar destek aracı olarak değerlendirilmektedir. Bilgisayar destekli karar sistemleri ve yapay zekâ yaklaşımları, dermatoskopi veya çok spektralli görüntüler üzerinden sınıflandırma yapabilse de, veri önyargıları ve cilt tipi çeşitliliğine duyarlılık nedeniyle klinisyen denetimi ve biyopsi doğrulaması olmadan tek başına kullanılmamalıdır (128).

2.6.4. Biyopsi ve Histopatolojik Değerlendirme

Klinik-dermatoskopik şüphe oluştuğunda tanının kesinleşmesi için biyopsi zorunludur. Tercih edilen teknik tam kalınlıkta dar eksizyonel biyopsidir; lezyonun tamamının 1–3 mm güvenlik sınırıyla çıkarılması, Breslow kalınlığının doğru ölçümünü ve mikroevrelemenin sağlıklı yapılmasını mümkün kılar. Yüz, akral alanlar veya çok büyük lezyonlarda insizyonel/punch biyopsi gerekebilir; bu durumda en atipik bölüm hedeflenmelidir. Yüzeysel shave biyopsisi, seçilmiş düz ve ince lezyonlarda pratik olmakla birlikte derin sınır pozitifliği ve kalınlığın olduğundan az tahmini riskini taşır; yine de meta-analizler evre değişikliğinin sınırlı bir hasta yüzdesinde ortaya çıktığını ve çoğu olguda nihai tedavi kararını esastan değiştirmediklerini bildirmiştir (122,129). Kesin tanı hematoksil-eozin boyalı kesitlerde konur ve raporun standardizasyonu tedaviye yön verir. Rapor, en azından alt tipi ve büyüme paternini, Breslow kalınlığını (0,1 mm duyarlılıkla), ülserasyonu, mitotik aktiviteyi (özellikle T1 tümörler için), lenfovasküler/perinöral invazyonu, tümör-infiltrate eden lenfositleri, satelit/in-transit odakları, regresyonu ve cerrahi sınır durumunu içermelidir. Evreleme AJCC 8. baskı sistemine göre yapılır; T1 alt sınıflamasında 0,8 mm eşiği ve ülserasyon bilgisi belirleyicidir. Bu parametreler daha sonra genişletilmiş eksizyon sınırlarının seçimi, sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) endikasyonu ve adjuvan tedavi planı gibi adımları doğrudan etkiler (130,131).

2.6.5. İmmünohistokimya

İmmünohistokimya, özellikle spitzoid proliferasyonlar, desmoplastik melanomlar ve sınıra yakın melanostik lezyonlarda morfolojik yorumu destekler. S-100 ve SOX-10 yüksek duyarlılığa sahip pan-melanositik belirteçlerdir; Melan-

A (MART-1) ve HMB-45 daha özgül olmakla birlikte desmoplastik melanomda negatif kalabilir. Son yıllarda PRAME'nin nükleer diffüz pozitifliği melanomu nevüsten ayırmada yardımcı bir sinyal olarak öne çıkmıştır; bununla birlikte özel bölgelerdeki nevüsler veya bazı düşük dereceli melanom varyantlarında yalancı negatif/pozitif paternler görülebileceği için panel içinde ve klinik-patolojik bağlamda yorumlanması gerekir (132,133).

2.6.6. Moleküler Patoloji ve Gen Ekspresyon Testleri

Belirsiz melanostik proliferasyonlarda FISH, kromozomal mikroarray ve hedefli yeni nesil dizileme panelleri, yapısal genomik değişiklikleri ortaya koyarak tanısal şüpheyi güçlendirebilir; yine de bu testler histopatolojinin yerini almaz, onu tamamlar. Gen ekspresyon profillemesi panelleri (ör. 31-gen) prognostik katmanlama amacıyla araştırılabilir, başlangıç tedavi kararlarını tek başına yönlendirecek düzeyde standardize değildir; kılavuzlar, AJCC temelli patolojik değişkenlerle birlikte seçici ve dikkatli kullanımı vurgular (134,135).

2.6.7. Görüntüleme ve Başlangıç Evreleme

Primer tanı anında, asemptomatik hastalarda rutin sistemik görüntüleme önerilmez. Görüntüleme; tümör kalınlığı, ülserasyon, klinik bulgular ve nüks/metastaz şüphesi temelinde kişiselleştirilir. Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesinde ultrasonografi yararlıdır; BT/MR semptomatik veya ileri evre şüphesinde, PET-BT ise uzak metastaz araştırmasında seçilmiş endikasyonlarda tercih edilir. Serum LDH gibi biyokimyasal belirteçler tanısal olmaktan çok ileri evrede prognostik/izlem amaçlıdır (121,122).

2.6.8. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

SLNB tanı aracı değil, patolojik evreleme ve prognostik tabakalandırma yöntemidir. Kılavuzlar ortak olarak pT2a ve üzeri (Breslow > 1 mm) tümörlerde SLNB uygulanmasını önerse de pT1b (0,8–1,0 mm veya < 0,8 mm + ülserasyon) için hasta bireysel olarak ele alınabilir. pT1a olgularda SLNB rutinde önerilmez; ancak yüksek mitoz, lenfovasküler invazyon, genç yaş, pozitif derin sınır gibi ek risk faktörleri varsa tartışılabilir. Pozitif SLNB saptandığında güncel yaklaşım,

tamamlayıcı diseksiyon yerine sık ultrasonografik izlem lehinedir; bu durum randomize çalışmalarla desteklenmiştir (121,122,136,137).

2.6.9. Ayırıcı Tanı

Melanom; displastik nevüs, seboreik keratoz, pigmente bazal hücreli karsinom, dermatofibrom, mavi nevüs, Spitz/Reed tümörleri, pigmente aktinik keratoz ve Bowen hastalığı gibi pek çok lezyonla karışabilir. Akral, yüz ve tırnak gibi site-spesifik alanlarda dermatoskopik ve RCM bulgularını doğru okumak tanısal hataları azaltır. Şüpheli durumlarda düşük eşikli biyopsi yaklaşımı, özellikle amelanotik ve nodüler alt tiplerde yalancı negatifliği en aza indirir. Bu bağlamda dermatoskopi ve gerektiğinde RCM/optik koherans tomografi gibi araçların akılcı entegrasyonu, gereksiz eksizyonları sınırlarken malign lezyonların gözden kaçmasını önlemeyi amaçlar (124,126).

2.6.10. Dokümantasyon ve Hasta Eğitimi

Tanısal güvenlik; standardize patoloji raporları, görüntü kayıtlarının (dermatoskopi, total vücut fotoğrafı, RCM) düzenli arşivlenmesi, multidisipliner değerlendirme ve ikinci görüş uygulamalarıyla artar. Yüksek riskli bireylerde öz-muayene ve güneşten korunma eğitimi, yeni veya değişen lezyonların erkenden yakalanmasına katkı sağlar. Gelişmekte olan yapay zekâ sistemleri erken tanı ve karar desteğinde umut vaat etse de, heterojen popülasyonlarda performans dalgalanmaları nedeniyle klinisyen gözetimi ve histopatolojik doğrulama hala vazgeçilmezliğini korumaktadır (121).

2.7. EVRELEME

2.7.1. Çerçeve ve Metodoloji

Melanom evrelemesi güncel olarak AJCC 8. baskı TNM şemasına dayanır ve tedavi planlamasından prognoz değerlendirmesine ve klinik araştırmaların kategorizasyonuna kadar bütün aşamalarda ortak bir sınıflandırma dili sağlar (25,26). Sistem, geniş çok merkezli veriler kullanılarak kalibre edilmiştir (25). Klinik evreleme (cTNM), primer lezyonun mikroskopik doğrulanmasından sonra

gerekirse başlangıç görüntülemeleri ve nodal değerlendirme ile belirlenir. Patolojik evreleme (pTNM) geniş eksizyon ve varsa sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) sonuçlarına dayanır (138). cTNM başlangıç tedavi stratejisini belirlerken, pTNM özellikle adjuvan/neoadjuvan kararları için daha güvenilir bir değerlendirme aracıdır. Kılavuzlar (NCCN/ESMO) bu evrelemeyi kabul eder; rapor ve dosyalamada terminoloji titizlikle uyulmalıdır (139).

2.7.2. Primer tümör (T): Breslow kalınlığı ve Ülserasyon

Breslow kalınlığı en güçlü bağımsız prognostik belirleyicidir ve T kategorisinin temelidir. Ölçüm intakt epidermisin granüler tabakasından (epidermis ülseri ise ülser tabanından) en derin invaziv melanom hücresine dik olarak yapılır; rapor en yakın 0,1 mm olacak şekilde standardize edilir.

Teknik noktalara bakıldığında periadneksiyel uzanım tek invazyon odağı ise referans olabilir; çok odaklı yayılımı yanlışı “en derin nokta” seçimine dikkat edilmelidir. Tanjansiyel kesit veya polipoid yapı ölçümü zorlaştırıyorsa blok tekrar değerlendirilerek dik kesit alınmalı ve metodolojik sınırlama rapora not edilmelidir. Regresyon varlığında Breslow yalnızca görülebilir tümör üzerinden ölçülür; regresyon derinliği eklenmez, ayrıca raporlanır. Lenfovasküler/Perinöral İnvazyon gibi bulgular T’yi değiştirmez fakat klinik karara ve risk değerlendirmesine katkı sağlar (140).

Ülserasyon T alt sınıflamasının ikinci basamağıdır ve mevcudiyetine göre ilgili evre a veya b olur: T1a: <0,8 mm ve ülser yok; T1b: 0,8–1,0 mm (ülser olsun/olmasın) veya <0,8 mm + ülser. Mitotik hız T1 evrelemesinden çıkarılmıştır; yine de mitoz/mm² olarak sayımın raporlanması önerilir. Clark düzeyi pT belirlemede kullanılmaz, opsiyoneldir (25,26).

AJCC 8. Baskıya göre T kategorileri: T1 ≤1,0 mm; T2 1,01–2,0 mm; T3 2,01–4,0 mm; T4 >4,0 mm; her biri a (non-ülser) / b (ülser) olarak gruplandırılır (25,26).

Çizelge 2.7.1. Kutanöz Melanom T Alt Birimleri (25).

T alt birimi	Breslow kalınlığı (mm)	Ülserasyon
Tis	—	Önemsiz
T1a	<0,8	Yok
T1b	0,8–1,0 veya <0,8 + ülser	Var/Yok
T2a	1,01–2,0	Yok
T2b	1,01–2,0	Var
T3a	2,01–4,0	Yok
T3b	2,01–4,0	Var
T4a	>4,0	Yok
T4b	>4,0	Var

2.7.3. Bölgesel hastalık (N): Tutulan Lenf Nodu Sayısı/ Mikrosatellit–Satellit–İn-Transit Metastazlar

N kategorisi üç eksene göre tanımlanır ve ilk olarak tutulan lenf nodu sayısına bakılır. Buna göre tek lenf nodunda tutulum N1, 2-3 lenf nodunda tutulum N2, 4 veya daha fazla tutulum ise N3 olarak adlandırılır. Devamında Lenfatik tutulumun karakteristiği, klinik ve görüntüleme ile değerlendirilir ve pT1b veya daha büyük olan tümörlerde sentinel lenf nodu biyopsisi yapılır. Sentinel lenf nodu biyopsisi(SLNB) melanomun lenfatik yayılımı ulaşabildiği ilk lenf nodunun eksizyonel biyopsisidir. Tüm bu işlemler sonunda klinik ile görüntülemeye saptanmayıp SLNB ile saptanan tutulumlar mikro/gizli metastaz olarak kabul edilir

ve a olarak adlandırılır. Klinik değerlendirme, görüntüleme ile saptanan ve makrometastaz olarak adlandırılan durum b, Mikrosatellit/satellit/in-transit lezyon varlığı ise c olarak belirtilmektedir. Mikrosatellit, primer lezyondan bağımsız dermal/subkütan tümör odaklarının histopatolojik gösterimidir. Satelit lezyon, asıl maligniteden ≤ 2 cm mesafede klinik olarak saptanan metastaz odağıdır. In-transit metastaz, primer ile bölgesel nod istasyonu arasında (genellikle >2 cm) veya lenfatik yol üzerinde klinik olarak tanımlanan lezyonlardır. Bu üç durumun herhangi birinin varlığında uzak metastaz olmaması durumunda melanom evre III olarak değerlendirilir. Klinik (makro) ve mikro nodal tutulumun prognozu farklıdır; nodal yükün ayrıntılı olarak belirtilmesi evrelemeyi değiştirmese de klinik yönetimi etkiler (25,26,139).

Çizelge 2.7.2. Kutanöz Melanom N Alt Birimleri (25).

N alt birimi	Pozitif nod sayısı	Nodun klinik durumu	İntransit / satellit/ mikrosat.	Açıklama / Not
NX	Değerlendirilemedi	–	Yok	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemedi; in-transit/satellit/mikrosatellit yok.
N0	0	–	Yok	Bölgesel metastaz saptanmadı.
N1a	1	Klinikte saptanmayan (okkült)	Yok	Genellikle sentinel nod mikrometastazı ile gösterilir

N1b	1	Klinik olarak saptanan	Yok	Makrometastatik nod
N1c	0	–	Var (herhangi bir sayı)	Bölgesel düğüm metastazı olmadan in-transit/satellit/mikrosatellit metastazı
N2a	2–3	Klinik olarak saptanmayan (okkült)	Yok	İki ya da üç pozitif nod, tamamı okkülttür
N2b	2–3	En az 1 klinikte saptanan	Yok	İki ya da üç nod; en az biri makro
N2c	1	Okkült veya klinikte saptanan	Var	Bir pozitif düğüme ek olarak in-transit/satellit/mikrosatellit metastazı
N3a	≥ 4	Klinikte saptanmayan (okkült)	Yok	Dört veya daha fazla okkült pozitif nod; in-transit/satellit/mikrosatellit yok.
N3b	≥ 4	En az 1 adet klinik olarak saptanan	Yok	Dört veya daha fazla nod; en az biri makro; in-transit/satellit/mikrosatellit yok.
N3c	≥ 2 nod ve/veya matted	Okkült veya	Sıklıkla var	İn-transit/satellit/mikrosatellit metastaz(lar)ı ile ≥ 2

		klınkte saptanan		pozitif nod ya da herhangi sayıda matted nod (in-transit/satellit/mikrosat ellit olsun veya olmasın).
--	--	---------------------	--	--

2.7.4. Uzak metastaz (M)

AJCC 8. baskıda uzak metastaz, yayılımın anatomik yerine göre sınıflandırılır ve dört alt başlık altında toplanır. M1a, deri ve yumuşak dokular (kas dâhil) ile bölgesel olmayan lenf nodlarının tutulumu için kullanılır. M1b, akciğer metastazını; M1c, santral sinir sistemi dışındaki visseral organ tutulumunu ifade eder. M1d ise santral sinir sistemi tutulumu (beyin parankimi ve/veya leptomeninks) varlığında kullanılır. Her alt sınıf, prognostik değeri nedeniyle serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyiyle birlikte değerlendirilir; LDH'nin normal ya da yüksek oluşu M kategorisinin yanında parantez içinde ayrıca belirtilir. Düzenleme, önceki baskılardan farklı olarak LDH'yi tek başına belirleyici olmaktan çıkarıp tüm alt sınıflara eşlik eden bir parametre konumuna taşımıştır (25,26). Bu yaklaşım, LDH'nin güçlü prognostik değerini korurken anatomik yayılımın temel sınıflandırma ölçütü olmasını sürdürür.

Uzak metastaz yalnızca klinik inceleme ve/veya görüntüleme yöntemleriyle saptanmışsa klinik metastaz olarak değerlendirilir. En az bir uzak odakta sitolojik ya da histolojik doğrulama yapıldığında patolojik metastaz olarak tanımlanır. Patolojik doğrulama, tüm uzak odaklarda zorunlu değildir; bir odağın mikroskopik kanıtı varlığında patolojik metastaz statüsü kazanılmış sayılır.

Çizelge 2.7.3. Kutanöz Melanom M Alt Birimleri

M alt birimi	Uzak metastaz bölgesi	LDH kodu	Açıklama / Not
M0	—	—	Uzak metastaz yok.

M1a	Cilt, cilt altı/yumuşak doku (kas dahil) ve/veya uzak (non-regional) lenf düğümü	NA, 0 veya 1	NA: LDH bilinmiyor; 0: normal; 1: yüksek.
M1b	Akciğer	NA, 0 veya 1	M1a bölgeleri olsa da/olmasa da akciğer metastazı.
M1c	Visseral, SSS dışı	NA, 0 veya 1	M1a ve/veya M1b alanları olsa da/olmasa da SSS dışı visseral metastaz.
M1d	Merkezi sinir sistemi (beyin vb.)	NA, 0 veya 1	Diğer M1 alanları olsa da/olmasa da SSS metastazı.

Sonuç olarak TNM sınıflaması evreyi tanımlar; tedavi akışının tamamını belirlemez. T1b ve üzeri olgularda nodal değerlendirme eğilimi, Evre III'te adjuvan sistemik seçeneklerin ortaya çıkması ve M1d(1) gibi kodlamaların prognostik etkileri, evre raporunun doğruluğunu kritik kılar. Eşik kalınlıklar, ülserasyon şüphesi ve mikrosatellit gibi ayrıntılarda patoloji-klinik çift yönlü doğrulama önemlidir (141,142).

Çizelge 2.7.4. Kutanöz Melanom Clark Düzeyleri

Clark düzeyi	Histolojik tanım	Anatomik referans
I	Tümör epidermis ile sınırlıdır; invazyon yok.	Epidermis (in situ)
II	Tümör papiller dermise invazedir; papiller-retiküler sınır seviyesine ulaşmaz.	Papiller dermis (yüzeyel dermis)
III	Tümör papiller dermisi doldurur ve	Papiller-retiküler dermal bileşke

	papiller-retiküler sınır seviyesine ulaşır.	
IV	Tümör retiküler dermise invazedir.	Retiküler dermis (derin dermis)
V	Tümör subkutan yağ dokusuna invazedir.	Subkutan doku

Çizelge 2.7.5. Kutanöz Melanomun AJCC 8'e Göre Evre Grupları (25).

Evre	T	N	M	Açıklama
0	Tis	N0	M0	In situ
IA	T1a	N0	M0	<0,8 mm ve ülser yok
IB	T1b veya T2a	N0	M0	T1b: 0,8–1,0 mm (ülser olsun/olmasın) veya <0,8 mm + ülser; T2a: 1,01–2,0 mm, ülser yok
IIA	T2b veya T3a	N0	M0	T2b: 1,01–2,0 mm, ülser var; T3a: 2,01–4,0 mm, ülser yok
IIB	T3b veya T4a	N0	M0	T3b: 2,01–4,0 mm, ülser var; T4a: >4,0 mm, ülser yok
IIC	T4b	N0	M0	T4b: >4,0 mm, ülser var
III	Herhangi T	N1–3 ve/veya in-transit/satellit/mikrosatellit	M0	IIIA–IIID alt gruplar T ve N

				kombinasyonlarına göre
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1	M1a-d; LDH normal (0) / yüksek (1) eki

2.8. TEDAVİ

2.8.1. Cerrahi Tedavi

Primer kutanöz melanomda kalıcı kür olasılığı, doğru planlanmış ve onkolojik prensiplerle düzenlenmiş cerrahi işleme dayanır (143,144). Genişletilmiş lokal eksizyonun temel hedefi, mikroskopik tümör hücrelerinin bulunduğu potansiyel çevresel alanı yeterli bir güvenlik sınırı ile birlikte çıkarmaktır (143). Güncel kılavuzlar ve randomize karşılaştırmalar, periferik sınırın tümör kalınlığına göre düzenlenmesi gerektiğini belirtmiştir buna göre melanoma in situ için 0,5–1 cm; Breslow kalınlığı ≤ 1 mm olduğunda 1 cm; $>1-2$ mm olduğunda 1–2 cm; >2 mm olduğunda 2 cm eksizyon uygundur (143–146). Derin planda fasya düzeyine inmek, özellikle subkutan yağ tabakasının ince olduğu alanlarda, cerrahi işlemin onkolojik bütünlüğünü sağlar; ancak fasya makroskopik invazyon göstermiyorsa rezeksiyonu önerilmez (143,144). 2 cm’nin üzerinde marjinlerin, lokal kontrol ya da sağkalım üzerinde ek bir avantaj sağlamadığı; buna karşın morbiditeyi artırabildiği birden fazla randomize çalışma ve uzun dönem takip ile ortaya konmuştur (145,146). Bu nedenle ‘ >2 mm’de 2 cm marjin’ yaklaşımı, modern cerrahi pratiğin rasyonel standardı olarak kabul edilir (143,145,146).

Anatomik ve histolojik bağlam, marjin planlamasında belirleyici olabilir (143). Baş-boyun yerleşimli melanomlarda ve lentigo maligna alt tipinde subklinik radyal yayılım sıktır; klasik ölçümsel marjinler histolojik açıdan yetersiz kalabilir (143,144). Bu nedenle marjinin ‘sayıdan çok histolojiyle’ yönetildiği marjin kontrollü yaklaşımlar (aşamalı eksizyon veya Mohs mikrografik cerrahi) tercih edilebilir (143). Aşamalı eksizyon, parafin kesitlerle her aşamada sınırların değerlendirilmesini mümkün kılar; kozmetik açıdan önemli olan yüz bölgesinde

fonksiyon ve estetik sonuçları korurken nüks riskini düşürür (143). Desmoplastik melanomda perinöral invazyon eğilimi ve ‘infiltratif’ büyüme paterni, eksizeyon sınırlarının daha geniş tutulmasını ve nüks riskinin yüksek olduğu senaryolarda adjuvan radyoterapinin multidisipliner olarak tartışılmasını gerektirebilir (143).

Sentinel lenf nodu biyopsisi, evreleme doğruluğunu artırır ve adjuvan tedavi kararını yönlendirir (143,144). Güncel kılavuz çizgisi, pT1a ($\leq 0,8$ mm ve ülserasyonsuz) olgularda SLNB’yi rutin olarak önermemekte; pT1b (0,8–1,0 mm ya da $< 0,8$ mm + ülserasyon) için hasta-tercih ve risk unsurlarıyla birlikte tartışmayı; ≥ 1 mm’de ise yapılmasının gerekliliğini vurgulamaktadır (143,144). SLNB pozitif ise tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonunun sağkalım avantajı sağlamadığı iki büyük randomize çalışma ile gösterildiğinden, güncel standart rutin tamamlayıcı diseksiyonun yerine nodal bölgenin yüksek duyarlılıklı ultrason ve görüntüleme ile yakın izlenmesi’ yönündedir(147,148).

Neoadjuvan immünoterapi ile cerrahi arasındaki ilişki, son yıllarda paradigmayı değiştirmeye başlamıştır (143). Ameliyat öncesi kısa süreli PD-1 blokajı (ör. pembrolizumab) veya ipilimumab+nivolumab kombinasyonu ile yüksek patolojik yanıt oranları elde edilmesi, ameliyatın kapsamını ve adjuvan tedavinin yoğunluğunu patolojik yanıtla göre uyarlama olanağı sunar (149,150). Patolojik major yanıt varlığında daha sınırlı adjuvan tedavi planları tartışılırken, minimal yanıt veya yanıtızlık durumunda yoğunlaştırılmış adjuvan stratejiler düşünülebilir (150). Ülkemizden bildirilen üç veri seti, cerrahi planlamanın biyolojik belirteçlerle inceliklendirilmesini desteklemektedir; retrospektif serilerde Breslow kalınlığı ve ülserasyonun nodal tutulum ve genel sağkalımla güçlü biçimde ilişkili olduğu; erkek cinsiyet ve akril/lentigo maligna alt tiplerinin daha kalın tümörlerle başvurma eğiliminde bulunduğu; periferik enflamasyon göstergelerinden nötrofil/lenfosit oranının bağımsız prognostik değer taşıdığı; ayrıca metastatik grupta SFRP2 düzeylerinin belirgin düşük olduğunun rapor edildiği görülmektedir(151–154) Bu gözlemler, cerrahi sınırın yanı sıra SLNB ve adjuvan kararların, anatomopatolojik verilere ek olarak biyolojik mikroçevre ve kurum deneyimiyle birlikte ele alınması gerektiğini ortaya koyar (154).

2.8.2. Kemoterapi

İmmün kontrol noktası inhibitörleri ve moleküler hedefli tedavilerin yükselişi, sitotoksik kemoterapinin ileri evre melanomdaki rolünü belirgin biçimde daraltmıştır (143,144). Dakarbazin ile temozolomid arasındaki randomize karşılaştırmalar genel sağkalım açısından anlamlı fark ortaya koymamış; objektif yanıt oranları çoğunlukla %10–20 aralığında kalmıştır (143). Oral uygulanabilirlik ve kan-beyin bariyerini aşabilme gibi özellikleri nedeniyle temozolomid, immünoterapi veya BRAF/MEK inhibitörlerine uygun olmayan ya da bu tedaviler sonrası ilerleyen ve semptomatik beyin metastazı bulunan seçilmiş hastalarda pragmatik bir seçenek olabilir (143,144). Bununla birlikte, modern gerçek yaşam analizlerinde İmmün kontrol noktası inhibitörü tedavisi sonrasında kemoterapiye geçişte medyan progresyonsuz sağkalım ve yanıt oranlarının sınırlı kaldığı gözlenmektedir (143). Tarihsel kombinasyon rejimleri (cisplatin–vinblastin–dakarbazin gibi) kısmen daha yüksek yanıt oranları bildirmiş olsa da toksisite maliyetleri ve sağkalıma yansımayan kazanımlar nedeniyle güncel standartta yer almamaktadır (143,144). Klinik pratikte kemoterapi, immünoterapi/hedefe yönelik tedavi kontrendikasyonu bulunan, hızlı semptom kontrolüne gereksinim duyan ya da çok basamaklı tedavilerden sonra seçenekleri tükenmiş hastalarda ‘köprüleme’ veya palyatif amaçla bireyselleştirilmiş olarak uygulanır; seçimde performans durumu, eşlik eden hastalıklar ve hematolojik toksisite riski belirleyicidir (143,144).

2.8.3. Hedefe Yönelik Tedaviler

BRAF V600 mutasyonlu metastatik melanomda BRAF ve MEK inhibitörlerinin kombinasyonu, hızlı ve derin tümör yanıtları ile klinik tabloyu dramatik biçimde düzeltebilir (143). COMBI-d/v’nin 5 yıllık ve COLUMBUS’un 7 yıllık çalışmaları, uzun süreli remisyon ve survey platoları oluştuğunu saptamıştır (155,156). Bu kalıcılık, immün mikromimari ile çapraz haberleşmeler ve tümör yükündeki erken dramatik azalma sayesinde sağlanıyor olabilir; Ancak kazanılmış direnç, MAPK yolunun yeniden aktivasyonu, reseptör tirozin kinaz upregülasyonu ve fenotipik plastisite gibi mekanizmalar yoluyla genellikle 1–2 yıl içinde ortaya çıkar (143). Kombinasyonlar arasında seçimi etkileyen başlıca unsurlar, toksisite profili ve

hastaya özgü yaklaşımdır; dabrafenib+trametinib için ‘ateş sendromu’ iyi tanımlanmıştır ve çoğunlukla ilaç arası kesintiler, yeniden başlama ve kısa süreli steroidle yönetilebilir; encorafenib+binimetinibde ateş daha seyrek; buna karşın oküler (seröz retinopati) ve gastrointestinal yan etkilerin dikkatle izlenmesi gerekir; sınıf etkisi olarak fotosensitivite, döküntü, kardiyak (ejeksiyon fraksiyonu azalması/QT uzaması) ve oküler toksisiteler düzenli izlem gerektirir (143,155–157). Vemurafenib+cobimetinib için de 5 yıllık değerlendirmelerde prognozda belirgin iyileşme gösterilmiştir (157). Triplet stratejiler (atezolizumab+vemurafenib+cobimetinib) progresyonsuz sağkalımı uzatabilse de uzun dönem genel sağkalım üstünlüğü tutarlı olmadığından seçilmiş klinik senaryolar dışında yaygınlaşmamıştır (158). Beyin metastazlı BRAF-mutant hastalarda COMBI-MB faz II verileri, dabrafenib+trametinib tedavisinin intrakraniyal metastazlarda yanıt oranlarının yüksek olabileceğini göstermiştir; ancak yanıt süreleri görece kısa olduğu için orta-uzun vadeli kontrol genellikle immünoterapiye dayanır (159).

2.8.4. İmmünoterapi

Kontrol noktası inhibitörleri (PD-1/PD-L1 ve CTLA-4 blokajı), ileri evre melanomda uzun dönem sağkalım belirteçlerini ileri düzeyde iyileştirmiştir (160,161). CheckMate-067’nin 10 yıllık sağkalım analizi, ipilimumaba kıyasla izole nivolumab ve ipilimumab+nivolumab kombinasyonunun kalıcı genel sağkalım üstünlüğünü ve tedavi kesimi sonrası remisyon sürelerinde uzama olduğunu ortaya koymuştur (160). KEYNOTE-006’nın 10 yıllık değerlendirmesinde, pembrolizumabın ipilimumaba kıyasla genel sağkalım üzerine daha üstün olduğu saptanmıştır (161). LAG-3 blokajını PD-1 ile birleştiren sabit doz nivolumab+relatlimab, takipte hastalıksız ve total sağkalım avantajını korurken, toksisite profili açısından ipilimumablı kombinasyona göre daha ılımlı bir seçenek sunar (162).

Rezektabl hastalıkta neoadjuvan ve adjuvan stratejiler, erken dönemde immün tedavi ile mikrometastatik hastalığın temizlenmesini hedefler; SWOG S1801 çalışması, neoadjuvan+adjuvan pembrolizumabın yalnız adjuvana üstün olduğunu göstermiştir (149). NADINA ise neoadjuvan ipilimumab+nivolumabın patolojik

yanıtı dayalı adjuvan uyarlamayla birlikte sağkalımı anlamlı biçimde uzattığını göstermiştir (150). Rezeksiyon sonrası evre IIB/IIC hastalarda KEYNOTE-716 ve CheckMate-76K çalışmaları, PD-1 inhibitörlerinin nüks ve uzak metastaz riskini anlamlı azalttığını; böylelikle ‘kalın ama nod-negatif’ tümörlerde de adjuvan immünoterapinin standarda dönüştüğünü kanıtlamıştır (163,164).

Asemptomatik beyin metastazlı hastalarda ipilimumab+nivolumab kombinasyonu, intrakraniyal yanıt ve uzun dönem kontrol açısından güçlü bir standarttır; ancak steroid gereksinimi ve performans durumu yanıt olasılığını etkiler; stereotaktik radyocerrahi ile zamansal entegrasyon ve steroidlerin mümkün olduğunca erken kesilmesi, hem nörolojik sonuçları hem de immün yanıtı en iyi duruma getirebilmektedir (143). PD-1 refrakterliğinde kurtarma stratejileri arasında ipilimumab eklemek (ipi+nivo) ipilimumaba üstünlük göstermiş; düşük doz ipilimumabla PD-1 kombinasyonları da anlamlı etkililik bildirmiştir (143). İmmün ilişkili advers olayların yönetimi, tedavinin sürdürülebilirliği açısından kritik önemdedir; uzman dernek kılavuzları Grade 2 yan etkilerde tedaviye ara verilmesi ve düşük-orta doz steroid, Grade ≥ 3 olaylarda ise yüksek doz steroid ve refrakter durumlarda ikinci basamak immünsüpresif ajanların (infiximab, mikofenolat mofetil, vedolizumab, tocilizumab, IVIG vb.) kullanımını önerir (165). Endokrin yan etkiler (tiroidit, hipofizit, adrenal yetmezlik) sıklıkla kalıcı hormon replasmanı gerektirir. Toksisite eğitimi, erken uyarı semptomlarının tanınması ve disiplinler arası koordinasyon klinik başarı için olmazsa olmazdır (165).

Hücresele/adoptif tedavilerde TIL ürünü lifileucel, PD-1 ve (varsa) BRAF/MEK sonrası ilerleyen hastalarda tek seans infüzyonla klinik olarak anlamlı ve bazı hastalarda kalıcı yanıtlar sağlamıştır; uygulama öncesi lenfodepleksiyon kemoterapisi, kısa süreli aldeslökine desteği ve süreç deneyimli merkez altyapısı gerektirir (166). Uygulamalı pratikte subkutan nivolumab gibi yeni formülasyonlar, biyoeşdeğer miktarı daha kısa uygulama süresiyle sağlayarak hasta deneyimini iyileştirebilmektedir (143).

2.8.5. İntralezyoner Tedaviler

Enjeksiyona uygun kutanöz/nodal lezyonların baskın olduğu, düşük viseral yükte hastalıkta intralezyoner yaklaşımlar sistemik tedavileri tamamlayıcı bir araç sunar

(143). Talimogene laherparepvec (T-VEC), OPTiM faz III çalışmasında GM-CSF'e kıyasla daha yüksek kalıcı yanıt oranı sağlamış ve özellikle yüzeysel/nodal sınırlı hastalıkta belirgin klinik fayda göstermiştir (167). Bununla birlikte ileri evrede PD-1 inhibitörüne eklenmesi (MASTERKEY-265) genel sağkalım ya da hastalıksız sağkalım üstünlüğü sağlamadığından, T-VEC'in güncel yeri 'seçilmiş lezyon kümelerinde lokal kontrol ve immünojenik uyarım' şeklinde özetlenebilir (168). Elektrokemoterapi ve izole ekstremitte perfüzyonu/infüzyonu, özellikle in-transit lezyonlarda yüksek lokal kontrol ve kozmetik avantaj sağlar; sistemik tedavilerle ardışıklık ve 'köprüleme' bağlamında seçilmiş olgularda yerini korur (143).

2.8.6. Radyoterapi

Radyoterapi (RT), melanomun tarihsel 'radyodirençli' algısına rağmen doğru endikasyonda kullanılması elzem bir bileşendir (143,144). Nodal diseksiyon sonrası adjuvan alan RT yüksek riskli hastalarda, yapılan randomize bir çalışmada bölgesel nüksü azaltmış; ancak genel sağkalımı iyileştirmemiştir; bu nedenle RT, ekstrakapsüler yayılım, çoklu/büyük metastatik nod ve kapsül rüptürü gibi nüks riski yüksek özelliklerde morbidite-fayda dengesi gözetilerek seçici biçimde uygulanır (169). Beyin metastazlarında stereotaktik radyocerrahi, 1–4 (seçilmiş 5–10) lezyonu olan hastalarda, nörokognitif sonuçlar ve lokal kontrol açısından bütün-beyin radyoterapiye üstün kabul edilir; immünoterapi ve/veya BRAF/MEK ile SRS'nin eşzamanlı veya yakın zamansal entegrasyonunun güvenli olduğu ve potansiyel sinerjistik etki yaratabileceği yönünde kanıtlar gözlenmiştir; steroid kullanımını minimize etmek, hem radyonekroz riskini hem de immün yanıtın sönümlenmesini azaltabilir (143). Ekstrakraniyal palyatif endikasyonlarda (kemik ağrısı, yumuşak doku kitlesi, kanamalı ülserasyon, spinal kord kompresyonu) hızlı semptom kontrolü sağlar (144). Desmoplastik melanom ve pozitif çok yakın/pozitif cerrahi sınır gibi özel durumlarda adjuvan alan RT'nin lokal kontrolü artırabileceğine işaret eden veriler, toksisite ve anatomik kısıtlar bağlamında tartışılmalıdır; radyoterapi kararları multidisipliner konseylerde bireysel bazda ele alınarak kararlaştırılmalıdır (143).

2.9. PROGNOZ

Melanomun prognozu; tümörün histopatolojik nitelikleri, hastaya ait klinik-demografik özellikler ve uygulanan tedavinin bütünü etkileşimi ile belirlenir. Erken evrede tamamen çıkarılmış olgularda uzun dönem sağkalım genellikle yüksektir; bölgesel lenf nodu ya da uzak organ tutulumu saptandığında ise yaşam beklentisi belirgin şekilde azalır. Güncel dönemde immün kontrol noktası inhibitörleri ve hedefe yönelik tedaviler, ileri evre hastalarda dahi sağkalımı anlamlı biçimde uzatmış, prognozun yalnızca doğal seyir değil, tedavi etkinliği ile de şekillendiğini göstermiştir (170–172).

2.9.1. Histopatolojik Faktörler

Breslow kalınlığı artışına paralel olarak metastaz ve mortalite riski yükselir; 1 mm'nin altındaki lezyonlarda beş yıllık sağkalım çok yüksekken, 4 mm'den kalın tümörlerde bu oran belirgin olarak düşer. Ülserasyon, aynı kalınlıktaki tümörler içinde bile nüks ve hastalık spesifik ölüm olasılığını artırır ve AJCC evrelemesinde T kategorisini etkiler. İnce melanomlarda mitotik aktivitenin yüksekliği ($\geq 1/\text{mm}^2$) olumsuz prognoz ile ilişkilidir. Lenfovasküler ve perinöral invazyon, erken yayılım potansiyelini yansıtan bulgulardır. Histolojik alt tiplere bakıldığında yüzeyel yayılan melanom görece iyi prognozlu iken, nodüler melanom erken dikey büyüme nedeniyle daha agresif seyreder; akral lentiginöz ve mukozal tipler geç tanı ve biyolojik özellikler nedeniyle kötü prognozludur; desmoplastik tipte uzak metastaz eğilimi düşük, lokal nüks eğilimi yüksektir (170–175).

2.9.2. Bölgesel Hastalık ve Lenf Nodu Durumu

Lenf nodu tutulumu prognozun en güçlü belirleyicilerindendir. Klinik olarak nod negatif ama patolojik riskli olgularda yapılan sentinel lenf nodu biyopsisi hem evrelemeyi netleştirir hem de nüks/ölüm riskini öngörür; pozitif sonuçlarda risk artışı belirgindir. Tutulan lenf nodu sayısı, mikrometastaz–makrometastaz ayrımı ve ektranodal yayılım varlığı sağkalım değerlendirmesi açısından önemli parametrelerdir. Primer tümör ile nodlar arasındaki dermal/subkutan alanda görülen in-transit ve primer çevresindeki satellit odaklar uzak metastaza gidişin habercisidir (170,176–179).

2.9.3. Uzak Metastaz ve Sistemik Faktörler

Metastazın yerleşimi gidişatı belirler: akciğer tutulumu görece daha iyi sonuçlarla; karaciğer, beyin ve kemik tutulumu ise daha kötü prognoz ilişkilidir. Çoklu organ metastazı mortaliteyi artırır. Serum laktat dehidrogenaz yüksekliği metastatik melanomda bağımsız kötü belirteçtir ve AJCC evrelemede M kategorisinin bir parçası olarak değerlendirilir. Seçilmiş sınırlı metastatik yük taşıyan olgularda (ör. tek/az sayıda akciğer odağı) cerrahi rezeksiyon bazı serilerde sağkalımı uzatabilir ve sistemik tedaviyi tamamlayıcı bir seçenek olarak düşünülmelidir (170,180–182).

2.9.4. Moleküler ve İmmünolojik Belirteçler

BRAF, NRAS ve KIT gibi sürücü mutasyonlar hastalığın biyolojisini etkiler ve tedavi seçiminde belirleyicidir. BRAF mutasyonu olan olgularda BRAF/MEK inhibitörleri ile hızlı ve derin yanıtlar elde edilebilir. Mukozal/akral alt tiplerde görülebilen KIT değişiklikleri nedeniyle seçilmiş hastalarda tirozin kinaz inhibitörleri değerlendirilebilir.

Tümör infiltrate eden lenfosit yoğunluğu ve PD-L1 ekspresyonu, immünoterapi yanıtı ve uzun dönem sonuçlarla ilişkilidir. Giderek gelişen gen ekspresyon ve immün düzenleyiciler, daha hassas ve bireyselleştirilmiş risk tahminine olanak sağlayacak potansiyel taşıyıcıdır (183,184).

2.9.5. Klinik ve Demografik Özellikler

İleri yaşta tanı alan hastalarda primer lezyonlar daha kalın ve ülseratif olma eğilimindedir; bu durum sağkalımı olumsuz etkiler. Kadın cinsiyette sağkalım avantajı bildirilmiştir; bu durumda biyolojik ve davranışsal etkenlerin rol oynadığı düşünülür. Eşlik eden hastalıklar ve performans durumu hem tedavi toleransını hem de tüm nedenlere bağlı mortaliteyi etkiler (185–187).

2.9.6. Vücut Lokalizasyonu

Anatomik yerleşim, kalınlık ve ülserasyondan bağımsız ek prognostik bilgi sağlayabilir. Baş-boyun (özellikle saçlı deri) melanomlarında hastalık spesifik ölüm riski ekstremiteler ve gövde yerleşimlerine göre daha yüksektir. Aksiyal bölgelerde

(baş-boyun, gövde) daha ileri evrede başvuru ve daha yüksek mortalite bildirilir. Akral ve subungual melanomlarda geç fark edilme, daha fazla kalınlık ve ülserasyon görülmesi nedeniyle uzun dönem sağkalım akral olmayan kutanöz melanomlara göre daha düşüktür. Klinik uygulamada yerleşim bilgisi risk katmanlamasına sistematik biçimde dâhil edilmeli; baş-boyun ve akral olgularda sentinel lenf nodu biyopsisi endikasyonu daha düşük sınırlarda tutulup görüntüleme/izlem aralıkları daha sıkı planlanmalıdır (188–191).

2.9.7. Evreye Göre Sağkalım Verileri

Evre I’de beş yıllık sağkalım %95’in üzerindedir; Evre II’de %80–90, Evre III’te %60–70 düzeyine iner; Evre IV’te tarihsel olarak %5–20 iken modern immün ve hedefe yönelik tedavilerle %30–40’lara yükselmiştir. Nivolumab-ipilimumab kombinasyonunun uzun dönem izlemlerinde medyan sağkalımın belirgin uzadığı ve altı yılın üzerinde kalıcı fayda sağlanabildiği bildirilmiştir (170,192,193).

2.9.8. Ulusal Veriler

Türkiye’de melanom insidansı Batı ülkelerine göre daha düşük olmakla birlikte artış eğilimindedir. Çok merkezli değerlendirilen Melanoma Turkish Study’de en sık alt tipin yüzeyel yayılan melanom olduğu, erkeklerde biraz daha sık görüldüğü ve olguların kayda değer bir bölümünün ileri evrede tanı aldığı raporlanmıştır. Bölgesel tek merkezli kohortlarda tümör kalınlığı, ülserasyon ve baş-boyun yerleşimi bağımsız kötü prognostik göstergeler olarak saptanmıştır. Bu bulgular, yerel farkındalık ve erken dermatoskopik değerlendirmelerin önemini destekler (185,194,195).

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu çalışma, tek merkezli, geriye dönük (retrospektif) bir kohort araştırmasıdır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin Dermatoloji ve Tıbbi Onkoloji birimlerinde 01.01.2020–31.12.2024 tarihleri arasında değerlendirilen ve tıbbi kayıtlarına erişilebilen malign melanom olguları ele alınmıştır.

3.1. Evren ve Örneklem:

Belirtilen dönemde hastaneye başvuran ve verilerine ulaşılan toplam 180 kutanöz ve non kutanöz melanom hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik, histopatolojik ve (varsa) moleküler kayıtları bulunan olgular sıralı örnekleme ile dahil edilmiştir.

3.2. Dahil Edilme Ölçütleri:

Çalışma döneminde hastanemizde değerlendirilen malign melanom hastası olmak, Tıbbi kayıtlara (dosya, patoloji raporu, elektronik sistem) erişilebilir olmak, Melanom tanısının histopatolojik olarak doğrulanmış olması.

3.3. Dışlama Ölçütleri:

Yalnızca temel verilerde eksiklik bulunması (ör. tanıyı, evrelemeyi veya temel klinik/izlem bilgilerini belirlemeyi imkânsız kılan kayıt yetersizliği). 1 yıllık sağkalım analizi için takip süresi tanı tarihi itibarıyla 12 ay, 5 yıllık sağkalım analizi için ise takip süresi tanı tarihi itibarıyla 60 ayı doldurmayan hastalar ilgili değerlendirmelere alınmamıştır. Bunun dışında bir dışlama ölçütü uygulanmamıştır.

3.4. Veri toplama:

Veriler, hastane bilgi yönetim sistemi, arşivlenmiş hasta dosyaları, patoloji bilgi sistemi ve radyoloji/çekim raporlarından standart bir veri formu kullanılarak araştırmacı tarafından toplanmıştır. Her hasta için tekil bir çalışma ID'si atanmış, kimlik bilgileri ayrıştırılarak anonimleştirilmiştir. Aynı hastaya ait birden fazla başvuru var ise tek hasta kaydı altında birleştirilmiş; ilk tanı tarihi “başlangıç” olarak kabul edilmiştir.

Toplanan Değişkenler; Yaş, cinsiyet, başvuru yılı, başvuru kliniği, başvuru şekli (ilk tanı/izlem), eşlik eden hastalıklar (varsa), anatomik lokalizasyon (baş-boyun, gövde ön yüz, gövde arka yüz, üst/alt ekstremité proksimali, üst/alt ekstremité distali), histolojik alt tip (yüzeyel yayılan, nodüler, lentigo maligna melanom, akral lentiginöz vb.), Breslow kalınlığı (mm), ülserasyon (var/yok), Clark seviyesi (varsa raporlandığı şekilde), radyolojik evreleme bulguları (BT/PET-BT/MRG), uzak metastaz varlığı ve yeri, BRAF mutasyon sonuçları; sonuçlar

“pozitif/negatif/bakılmamış” kategorileriyle kaydedilmiştir (“bakılmamış” ile “negatif” ayrı kodlanmıştır), başvuru anındaki AJCC 8. baskıya göre TNM ve evre grubu, son izlem tarihi, sağkalım durumu.

Tanımlar ve Standartlar; Breslow kalınlığı: Epidermal granüler tabakanın üstünden tümörün en derin invazyon noktasına kadar milimetre cinsinden ölçüm. Ülserasyon: Tümör üzerindeki epidermin tam kat kaybı ile karakterize histolojik bulgu. Evreleme: AJCC 8. baskı kriterlerine göre TNM ve evre gruplaması; T1 alt sınıflaması için 0,8 mm eşik değeri ve ülserasyon durumu dikkate alınmıştır. İzlem süresi: İlk tanı tarihinden son temas/ölüm tarihine kadar geçen süre (ay).

Kaynaklar arası tutarsızlıkta (ör. patoloji–HBYS) patoloji raporu öncelikli kabul edilmiştir. Eksik/çelişkili kayıtlarda ilgili birim raporları yeniden gözden geçirilmiş; temel değişkenlerdeki eksiklik giderilemeyen olgular dışlama ölçütü gereği çalışmadan çıkarılmıştır. Eksikliği olan ancak temel değerlendirmeyi engellemeyen değişkenler “kayıt yok” olarak kodlanmıştır. Nodal tutulum, arşiv kayıtlarında sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) uygulama bilgilerinin standart ve eksiksiz biçimde bulunmaması nedeniyle birleşik bir ölçüt olarak ele alındı. Bu kapsamda ‘tanı anında c/pN+’ değişkeni, klinik muayene ve/veya görüntüleme ile pozitif olarak değerlendirilen (cN+) ya da cerrahi patoloji ile doğrulanan (pN+) tüm olguları kapsar.

Çalışmanın birincil amacı kutanöz melanom (KM) olgularının demografik, klinik-patolojik ve sağkalım karakteristiğini ortaya koymaktır. Non-kutanöz melanomlar (oküler, mukozal ve primeri belli olmayan metastaz (PBOM)) biyoloji ve tanı-tedavi algoritmaları belirgin farklılık gösterdiğinden yalnızca tanımlayıcı nitelikte ‘ek bölüm’ olarak sunulmuştur. Birincil sonuçlar (evre-özel sağkalım, ülserasyon/T-evresi dağılımı, tanı anındaki nodal yük) yalnız KM kohortunda hesaplanmış; non-KM için organ-spesifik paternler ve özet sağkalım eğrileri verilmiştir. PBOM olguları temel analizde non-KM altında raporlanmıştır.

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 06.03.2025 tarihli TBAEK-231 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Seçim yanlılığını azaltmak için çalışma döneminde başvurup verisine erişilebilen tüm uygun hastalar dahil edilmiştir. Bilgi yanlılığını azaltmak adına standart veri formu kullanılmış;

evreleme ve histopatolojik parametrelerde güncel tanımlar benimsenmiştir. Tedavi ve sonuç bilgilerinde çoklu kaynak doğrulaması yapılmıştır.

3.5. İstatistik

Verilerin analizi için IBM SPSS Statistics 26.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*) programı kullanılmıştır. Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) incelendi. Ülserasyon varlığına, lokalizasyona, tümör alt tiplerine, T evresine, BRAF durumuna, lenf nodu metastaz durumuna göre, farklı sağkalım dönemlerine göre klinikopatolojik ve sağkalım değişkenlerinin karşılaştırılması ikili gruplar arasında Bağımsız Gruplar t testi ve Mann Whitney U testi, ikiden fazla gruplar arasında ise Tek Yönlü ANOVA Analizi ve Kruskal Wallis H testi ile yapıldı. Gruplar arasındaki oransal veriler ise Ki-Kare Testi ve Fisher's Exact Testi ile karşılaştırıldı. Klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. Tümör lokalizasyonu, tümör alt tipi, ülserasyon varlığı, lenf nodu durumu, BRAF mutasyon durumu ve T evresi değişkenlerine göre sağkalım süreleri Kaplan–Meier yöntemiyle analiz edilmiş; gruplar arası farklar Log-rank (Mantel–Cox) testi ile değerlendirilmiştir. Breslow kalınlığının mortaliteyi öngörme gücünü değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmıştır. Eğri altında kalan alan (AUC) değeri hesaplanmış, Youden indeksine göre en uygun kesme noktası belirlenmiştir. Melanom olgularında sağkalım üzerine etkili bağımsız prognostik faktörler Çok değişkenli Cox regresyon analizi ile incelendi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle ($\pm 1,5$) kontrol edildi.

4. BULGULAR

Toplam 180 olgunun 157'si (%87,2) kutanöz melanom (KM), 23'ü (%12,8) non-KM (oküler = 6, mukozal = 9, Primeri Belli Olmayan Metastaz = 8) idi. Tüm kohorttaki vakaların 76'sı (%42,2) kadındır. Vakaların 79'u (%50,6) sigara, 30'u (%19,4) alkol kullanmaktadır. Vakaların 90'ında (%50,6) komorbidite bulunmaktadır. Tanı yaş ortalaması 56,41±15,49 (Min.=10,00, Maks.=88,00) olarak bulundu.

Primer kutanöz melanomlarda tümör alt tiplerinin dağılımı incelendiğinde; 53'ü (%33,8) yüzeysel yayılan malign melanom, 55'i (%35,0) nodüler melanom, 27'si (%17,2) akral lentiginöz melanom, 13'ü (%8,3) lentigo malign melanom ve 9'u (%5,7) nadir tipler olarak saptanmıştır.

Primer kutanöz melanomlarda, Lokalizasyon açısından vakaların 33'ü (%21,0) baş-boyun, 13'ü (%8,3) ön gövde, 34'ü (%21,7) arka gövde, 10'u (%6,4) üst ekstremité proksimal, 17'si (%10,8) üst ekstremité distal, 12'si (%7,6) alt ekstremité proksimal ve 38'i (%24,2) alt ekstremité distal yerleşimlidir. Bu vakaların 73'ünde (%49,3) ülserasyon yokken, 75'inde (%50,7) ülserasyon vardır. T evrelerine göre vakaların 21'i (%13,4) T1 (≤ 1 mm), 29'u (%18,5) T2 (1,1–2 mm), 42'si (%26,8) T3 (2,1–4 mm) ve 65'i (%41,4) T4 (>4 mm) evresindedir.

Çizelge 4.1. Melanom Vakalarının Demografik ve Klinik Özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	104	57,8
	Kadın	76	42,2
Sigara	Yok	77	49,4
	Var	79	50,6
Alkol	Yok	125	80,6
	Var	30	19,4
Komorbidite	Yok	88	49,4
	Var	90	50,6
		Ort±SS	Min.-Maks.
Tanı yaşı		56,41±15,49	10,00-88,00

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks.=Maksimum.

Lenf nodu değerlendirmesinde 95'i (%60,5) nodal metastaz saptanmazken, 36'sında (%22,9) tek lenf nodu tutulumu (N1), 18'inde (%11,5) iki-üç lenf nodu tutulumu (N2) ve 8'inde (%5,1) dört veya daha fazla lenf nodu tutulumu (N3) mevcuttur.

Çizelge 4.2. Kutanöz Melanom vakalarının Klinik, Patolojik ve Sağkalım Verilerinin Dağılımı

		n	%
Tümör alt tipi	Yüzeysel yayılan malign melanom	53	33,8
	Nodüler melanom	55	35,0
	Akral lentiginöz melanom	27	17,2
	Lentigo malign melanom	13	8,3
	Nadir tipler	9	5,7
Lokalizasyon	Baş-boyun	33	21,0
	Ön gövde	13	8,3
	Arka gövde	34	21,7
	Üst ekstremité proksimali	10	6,4
	Üst ekstremité distali	17	10,8
	Alt ekstremité proksimali	12	7,6
	Alt ekstremité distali	38	24,2
Ülserasyon	Yok	73	49,3
	Var	75	50,7
T	T1 (≤ 1 mm)	21	13,4
	T2 (1,1 – 2 mm)	29	18,5
	T3 = (2,1 - 4 mm)	42	26,8
	T4 = (>4 mm)	65	41,4
Lenf nodu durumu	Metastaz yok	95	60,5
	Tek lenf nodu tutulumu (N1)	36	22,9

	2,3 lenf nodu tutulumu (N2)	18	11,5
	4 ve ya daha fazla lenf nodu tutulumu(N3)	8	5,1
Akciğer tutulumu	Yok	147	93,6
	Var	10	6,4
Karaciğer tutulumu	Yok	148	94,3
	Var	9	5,7
Beyin tutulumu	Yok	145	92,4
	Var	12	7,6
Kemik tutulumu	Yok	153	97,5
	Var	4	2,5
Deri tutulumu	Yok	151	96,2
	Var	6	3,8
Genitoüriner sistem tutulumu	Yok	156	99,4
	Var	1	0,6
BRAF mut.	Yok	50	56,8
	Var	38	43,2
Survey 1 yıl	Ex	14	10
	Sağ	126	90
Survey 5 yıl	Ex	36	43,3
	Sağ	47	56,7
Sağ/ex	Ex	41	26,1
	Sağ	116	73,9
		Ort.±SS.	Min.-Maks.
Clark		3,58±0,94	1,00-5,00
Breslow		4,06±3,01	0,20-16,00
Evre		2,37±1,01	1,00-4,00
Takip süresi		44,54±31,45	0,13-143,96

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks.=Maksimum.

Tanı anında primer kutanöz melanom vakalarının 35'inin (%22,3) Evre I, 55'inin (%35,0) Evre II, 41'inin (%26,1) evre III, 26'sının (%16,6) Evre IV olduğu saptandı.

Tanı anında vakaların 10'unda (%6,4) akciğerde, 9'unda (%5,7) karaciğerde, 12'sinde (%7,6) beyinde, 4'ünde (%2,5) kemikte, 6'sında (%3,8) deri ve 1'inde (%3,8) genitoüriner sistemde metastaz saptandı. 10 hastada ise birden çok organ metastazı saptandı. Uzak organ metastazı olan 26 hastalık alt grupta ise bu oranlar; akciğer için %38,4 karaciğer için %34,6 beyin için %46,1 kemik için %15,3 deri için %23 ve genitoüriner sistem için %3,8 olarak hesaplandı.

BRAF mutasyonu açısından vakaların 69'unda (%43,9) değerlendirme yapılmamış olup değerlendirilen 88 vakanın 50'sinde (%56,8) mutasyon saptanmadı, 38'inde (%43,2) ise mutasyon var olarak saptandı.

Bir yıllık sağkalımda değerlendirmeye alınan 140 olgudan 14'ü (% 10) ex, 126 vaka (%90) ise sağdır. Beş yıllık sağkalımda 36 vaka (%43,3) ex olmuş olup 47 vaka (% 56,7) sağ iken, 74 vaka ise > 60 ay izlem süresi kriterini karşılamamıştır. Genel sağkalım açısından bakıldığında 41 vaka (%26,1) ex, 116 vaka (%73,9) sağdır.

Vakaların Breslow ortalamaları $4,06 \pm 3,01$ (Min.=0,20-Maks.=16,00), evre ortalamaları $2,37 \pm 1,01$ (Min.=1,00-Maks.=4,00), takip süresi $44,54 \pm 31,45$ ay (Min.=0,13-Maks.=143,96) olarak bulundu.

Evre I hastaların 1 ve 5 yıllık sağkalımları % 100 iken, evre IV te bu oranlar sırası ile % 56,5 ve %11,1 bulundu.

Çizelge 4.3. Kutanöz Melanom Olgularında Evreye Göre Sağkalım Oranları

Evre	1 Yıl Sağ (%)	1 Yıl n/N	5 Yıl Sağ (%)	5 Yıl n/N
I	100.0	31/31	100.0	16/16
II	100.0	48/48	81.5	22/27
III	89.5	34/38	31.8	7/22
IV	56.5	13/23	11.1	2/18

Ülserasyon görülen vakaların görülmeyen vakalara göre karaciğer ($\chi^2=5,598$, $p=0,034$), beyin ($\chi^2=5,572$, $p=0,031$) tutulum oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksektir. Bunlara ek olarak ülserasyon durumları arasında tümör alt tipi ($\chi^2=20,022$, $p<0,001$), T ($\chi^2=26,677$, $p<0,001$) ve 1 yıllık survey ($\chi^2=10,915$, $p=0,001$) oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık gösterdi.

Çizelge 4.4. Ülserasyon Varlığına Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Yok		Var			
		n	%	n	%	χ^2	p
Cinsiyet	Erkek	46	63,0	42	56,0	0,755	0,385
	Kadın	27	37,0	33	44,0		
Sigara	Yok	31	48,4	35	52,2	0,189	0,664
	Var	33	51,6	32	47,8		
Alkol	Yok	50	78,1	53	79,1	0,019	0,891
	Var	14	21,9	14	20,9		
Kororbidite	Yok	38	52,1	31	41,9	1,524	0,217
	Var	35	47,9	43	58,1		
Tümör tipi	Yüzeyel altıyayılan malign melanom	31	42,5	17	22,7	20,02 ²	<0,001 [*]

	Nodüler melanom	17	23,3	35	46,7		
	Akral lentiginöz melanom	9	12,3	18	24,0		
	Lentigo malign melanom	11	15,1	2	2,7		
	Nadir tipler	5	6,8	3	4,0		
Lokalizasyon	Baş/Boyun	22	30,1	10	13,3	12,23 6	0,007
	Ön/arka Gövde	24	32,9	18	24,0		
	Üst ekstremité (Proksimal + Distal)	12	16,4	14	18,7		
	Alt ekstremité (Proksimal + Distal)	15	20,5	33	44,0		
T	T1 (≤1 MM)	16	21,9	3	4,0	26,67 7	<0,001 *
	T2 (1,1 – 2 mm)	21	28,8	8	10,7		
	T3 = (2,1 - 4 mm)	19	26,0	20	26,7		
	T4 = (>4 MM)	17	23,3	44	58,7		
Lenf	Metastaz yok	55	75,3	35	46,7	12,76 5	<0,001
	Metastaz var	18	24,7	40	53,3		

Akciğer	Yok	71	97,3	68	90,7	2,816	0,167*
	Var	2	2,7	7	9,3		
Karaciğer	Yok	72	98,6	67	89,3	5,598	0,034*
	Var	1	1,4	8	10,7		
Beyin	Yok	71	97,3	65	86,7	5,572	0,031*
	Var	2	2,7	10	13,3		
Kemik	Yok	73	100,0	71	94,7	4,001	0,120*
	Var	0	0,0	4	5,3		
Deri	Yok	72	98,6	71	94,7	1,780	0,367*
	Var	1	1,4	4	5,3		
Genitoüriner	Yok	72	98,6	75	100,0	1,034	0,493*
	Var	1	1,4	0	0,0		
BRAF	Yok	19	26,0	28	37,3	8,922	0,012
	Var	13	17,8	23	30,7		
	Bakılmamış	41	56,2	24	32,0		
Survey 1 yıl	Ex	1	1,6	13	19,4	10,915	0,001*
	Sağ	63	98,4	54	80,6		
Survey 5 yıl	Ex	7	21,9	28	63,6	13,005	<0,001
	Sağ	25	78,1	16	36,4		
Sağ/ex	Ex	9	12,3	30	40,0	14,595	<0,001
	Sağ	64	87,7	45	60,0		
		Ort.	SS.	Ort.	SS.	t	p
Tanı yaşı		55,41	15,86	57,72	15,53	-0,895	0,372
Clark		3,14	,90	4,03	,75	-6,520	<0,001
Breslow		3,30	3,27	4,87	2,58	-3,254	0,001
Evre		1,95	,98	2,79	,83	-5,637	<0,001

Takip süresi	46,9	27,1	37,8	30,9	1,898	0,060
	2	4	2	7		

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks.=Maksimum, χ^2 =Pearson Ki-Kare Testi, * =Fisher's Exact Test Sonucu, t=Bağımsız Gruplar t testi (Ort.±SS.).

Ülserasyon durumları arasında lokalizasyon ($\chi^2=12,236$, $p=0,007$), T ($\chi^2=26,677$, $p<0,001$), lenf nodu tutulumu ($\chi^2=12,765$, $p<0,001$), BRAF ($\chi^2=8,922$, $p=0,012$), 5 yıllık survey ($\chi^2=13,005$, $p<0,001$) ve sağ/ex ($\chi^2=14,595$, $p<0,001$) oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık gösterdi.

Ülserasyon görülen vakaların görülmeyen vakalara göre Clark ($t=-6,520$, $p<0,001$), Breslow ($t=-3,254$, $p=0,001$) ve evre ($t=-5,637$, $p<0,001$) ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksektir.

Çizelge 4.5. Lokalizasyonuna Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Değişkenlerinin Karşılaştırılması

		Baş/Boyun		Ön/arka Gövde		Üst ekstremité (Proksimal + Distal)		Alt ekstremité (Proksimal + Distal)		χ^2	p
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Cinsi	Erkek	17	51,5	3	72,3	1	51,9	28	56,0	4,98	0,173
	Kadın	16	48,5	1	27,7	1	48,1	22	44,0		
Sigara	Yok	15	50,0	1	37,2	1	61,9	24	54,5	4,34	0,227
	Var	15	50,0	2	62,8	8	38,1	20	45,5		
Alkol	Yok	26	86,7	3	69,8	1	81,0	37	84,1	4,06	0,254
	Var	4	13,3	1	30,2	4	19,0	7	15,9		

Komo rbidite	Yok	11	33,3	1	2	45,7	5	1	57,7	26	52,0	4,20	0,2
	Var	22	66,7	5	2	54,3	1	1	42,3	24	48,0	1	41
Tümö r alt tipi	Yüzeyel yayılan malign melanom	6	18,2	7	2	57,4	9	9	33,3	11	22,0	84,8 90	<0, 001*
	Nodüler melanom	12	36,4	9	1	40,4	9	9	33,3	15	30,0		
	Akral lentijinöz melanom	0	0,0	0	0	0,0	7	7	25,9	20	40,0		
	Lentigo malign melanom	12	36,4	0	0	0,0	0	0	0,0	1	2,0		
	Nadir tipler	3	9,1	1	1	2,1	2	2	7,4	3	6,0		
T	T1 (≤1 mm)	6	18,2	4	4	8,5	5	5	18,5	6	12,0	9,47 6	0,3 95*
	T2 (1,1 – 2 mm)	8	24,2	1	1	23,4	4	4	14,8	6	12,0		
	T3 = (2,1 - 4 mm)	7	21,2	7	1	36,2	6	6	22,2	12	24,0		
	T4 = (>4 mm)	12	36,4	5	1	31,9	2	1	44,4	26	52,0		
Lenf Nodu	Metasta z yok	21	63,6	9	2	61,7	6	1	59,3	29	58,0	0,31 2	0,9 58
	Metasta z var	12	36,4	8	1	38,3	1	1	40,7	21	42,0		

Akciğer	Yok	29	87,9	4	95,7	2	88,9	49	98,0	4,80	0,1
	Var	4	12,1	2	4,3	3	11,1	1	2,0	1	50*
Karaciğer	Yok	30	90,9	4	93,6	2	88,9	50	100,	5,21	0,0
	Var	3	9,1	3	6,4	3	11,1	0	0,0	2	70*
Beyin	Yok	31	93,9	4	91,5	2	88,9	47	94,0	0,81	0,8
	Var	2	6,1	4	8,5	3	11,1	3	6,0	8	51*
Kemik	Yok	31	93,9	4	100,0	2	96,3	49	98,0	3,07	0,3
	Var	2	6,1	0	0,0	1	3,7	1	2,0	5	44*
Deri	Yok	32	97,0	4	97,9	2	92,6	48	96,0	1,37	0,6
	Var	1	3,0	1	2,1	2	7,4	2	4,0	2	97*
Genitoüriner	Yok	33	100,0	4	97,9	2	100,0	50	100,	2,35	0,6
	Var	0	0,0	1	2,1	0	0,0	0	0,0	5	82*
F	Yok	7	21,2	1	23,4	1	37,0	22	44,0	7,80	0,2
	Var	10	30,3	1	29,8	6	22,2	8	16,0		
	Bakılmış	16	48,5	2	46,8	1	40,7	20	40,0		
Survey 1 yıl	Ex	2	6,7	4	9,3	5	22,7	3	6,7	4,90	0,1
	Sağ	28	93,3	3	90,7	1	77,3	42	93,3		
Survey 5 yıl	Ex	10	52,6	8	29,6	8	57,1	10	43,5	3,82	0,2
	Sağ	9	47,4	1	70,4	6	42,9	13	56,5		
	Ex	11	33,3	9	19,1	8	29,6	13	26,0		

Sağ/e x	Sağ	22	66,7	3	80,9	1	70,4	37	74,0	2,24	0,5
		Me d.	Q1- Q3	Me d.	Q1- Q3	Me d.	Q1- Q3	Me d.	Q1- Q3	X2	p
Tanı yaşı		58, 00	54,00 -70,00	5 6,0 0	39,00 -63,00	5 7,0 0	44,00- 65,00	59 50	45,0 0-70,00	4,04 2	0,2 57
Clark		3,0 0	3,00- 4,00	4 0,00	3,00- 4,00	4 0,00	3,00- 4,00	4, 00	3,00- 4,00	4,75 7	0,1 90
Breslow		3,0 0	1,50- 6,00	3 0,00	2,00- 5,00	3 0,00	1,20- 5,20	4, 20	2,40- 6,00	2,99 3	0,3 93
Evre		2,0 0	1,00- 3,00	2 0,00	1,00- 3,00	2 0,00	2,00- 3,00	2, 00	2,00- 3,00	2,01 7	0,5 69
Takip süresi		35, 87	23,82 -59,89	4 6,9 4	23,92 -71,94	3 5,6 8	11,76- 48,00	35 84	23,7 5-60,02	4,43 2	0,2 18

Med.=Medyan (Q1=İlk çeyrek, Q3=İkinci çeyrek), X2= Kruskal Wallis H testi (Med./Q1-Q3),
 χ^2 =Pearson Ki-Kare Testi, * =Fisher's Exact Test Sonucu.

Lokalizasyon durumlarına göre tümör alt tipi oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık ($\chi^2=84,890$, $p<0,001$) gösterdi. Diğer demografik ve klinik özellikler farklılık ($p>0,05$) göstermedi.

Çizelge 4.6. Tümör Alt Tiplerine Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Değişkenlerinin Karşılaştırılması

		Yüzey		Nodüler		Akral		Lentigo		Nadir		χ^2	p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Cins	Erkek	3	62,	35	63,6	16	59,3	4	30,8	5	55,6	5,	0,2
iyet		3	3									056	82

	Kadın	20	37,7	20	36,4	11	40,7	9	69,2	4	44,4		
Siga	Yok	9	42,2	23	48,9	13	52,0	10	76,9	3	37,5	5,	0,2
	Var	6	57,8	24	51,1	12	48,0	3	23,1	5	62,5	392	49
Alko	Yok	5	77,8	37	78,7	20	80,0	2	92,3	6	75,0	1,	0,8
	Var	0	22,2	10	21,3	5	20,0	1	7,7	2	25,0	519	23
Komorbide	Yok	7	51,9	23	42,6	12	44,4	6	46,2	5	55,6	1,	0,8
	Var	5	48,1	31	57,4	15	55,6	7	53,8	4	44,4	265	67
T	T1 (≤1 MM)	2	22,6	2	3,6	2	7,4	4	30,8	1	11,1	36,876	<0,001*
	T2 (1,1 – 2 mm)	3	24,5	5	9,1	5	18,5	5	38,5	1	11,1		
	T3 = (2,1 - 4 mm)	9	35,8	15	27,3	6	22,2	0	0,0	2	22,2		
	T4 = (>4 MM)	9	17,0	33	60,0	14	51,9	4	30,8	5	55,6		
Lenf Nodu	Metastaz Yok	3	67,9	26	47,3	17	63,0	9	69,2	7	77,8	6,	0,1
	Metastaz Var	7	32,1	29	52,7	10	37,0	4	30,8	2	22,2	857	44
Akciğer	Yok	5	98,2	48	87,3	26	96,3	2	92,3	9	100,0	6,486	0,184*

	Var	1	1,9	7	12,7	1	3,7	1	7,7	0	0,0		
Kara ciğer	Yok	5 2	98, 1	49	89,1	26	96,3	1 2	92,3	9 0	100, 0	5, 023	0,3 06*
	Var	1	1,9	6	10,9	1	3,7	1	7,7	0	0,0		
Beyi n	Yok	5 1	96, 2	49	89,1	23	85,2	1 3	100,0	9 0	100, 0	5, 743	0,2 91*
	Var	2	3,8	6	10,9	4	14,8	0	0,0	0	0,0		
Kem ik	Yok	5 2	98, 1	52	94,5	27 0	100, 3	1	100,0	9 0	100, 0	3, 246	0,7 45*
	Var	1	1,9	3	5,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
Deri	Yok	5 1	96, 2	53	96,4	25	92,6	1 3	100,0	9 0	100, 0	1, 824	0,8 99*
	Var	2	3,8	2	3,6	2	7,4	0	0,0	0	0,0		
Geni toürine r	Yok	5 3	100 ,0	54	98,2	27 0	100, 3	1	100,0	9 0	100, 0	1, 866	0,9 99*
	Var	0	0,0	1	1,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
BRA F	Yok	1 1	20, 8	17	30,9	16	59,3	4	30,8	2	22,2	27 ,031	0,0 01
	Var	1 2	22, 6	22	40,0	2	7,4	1	7,7	1	11,1		
	Bakıl mamış	3 0	56, 6	16	29,1	9	33,3	8	61,5	6	66,7		
Surv ey 1 yıl	Ex	1 2	2,2	9	18,0	4	17,4	0	0,0	0	0,0	10	0,0
	Sağ	4 5	97, 8	41	82,0	19	82,6	1 2	100,0	9 0	100, 0	415	32*
Surv ey 5 yıl	Ex	5 7	22, 7	21	63,6	8	50,0	1	16,7	1	16,7	13	0,0
	Sağ	1 7	77, 3	12	36,4	8	50,0	5	83,3	5	83,3	106	11
	Ex	5	9,4	23	41,8	10	37,0	2	15,4	1	11,1		

Sağ/ ex	Sağ	48	90,6	32	58,2	17	63,0	11	84,6	8	88,9	18,167	0,001
		N	Q1	M	Q1-	M	Q1-	N	Q1-	M	Q1-	X	P
		ed.	-Q3	ed.	Q3	ed.	Q3	ed.	Q3	ed.	Q3	2	
Tanı yaşı		56,000	43,00-61,00	56,00	43,00-67,00	66,00	54,00-74,00	65,00	59,00-75,00	55,00	37,00-62,00	17,014	0,002
Clark		3,00	2,00-4,00	4,00	3,00-5,00	4,00	3,00-4,00	3,00	3,00-4,00	4,00	3,00-4,00	19,532	0,001
Breslow		2,50	1,15-3,20	5,00	3,10-6,00	4,50	2,00-6,00	1,50	1,00-4,20	5,00	2,70-6,00	27,271	<0,001
Evre		2,00	1,00-3,00	3,00	2,00-3,00	2,00	2,00-3,00	1,00	1,00-3,00	2,00	2,00-2,00	20,089	<0,001
Takip süresi		35,87	23,95-71,68	24,05	11,96-59,66	35,87	11,83-71,81	35,91	23,88-71,71	71,75	35,94-71,85	6,993	0,136

Med.=Medyan (Q1=İlk çeyrek, Q3=İkinci çeyrek), X2= Kruskal Wallis H testi (Med./Q1-Q3),

χ^2 =Pearson Ki-Kare Testi, *=Fisher's Exact Test Sonucu.

Tümör alt tipleri arasında T ($\chi^2=36,876$, $p<0,001$) ve 1 yıllık survey ($\chi^2=10,415$, $p=0,032$) oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık gösterdi.

Tümör alt tipleri arasında BRAF ($\chi^2=27,031$, $p=0,001$), 5 yıllık survey ($\chi^2=13,106$, $p=0,011$) ve sağ/ex ($\chi^2=18,167$, $p=0,001$) oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık gösterdi.

Tümör alt tipleri arasında tanı yaşı ($Z=17,014$, $p=0,002$), Clark ($Z=19,532$, $p=0,001$), Breslow ($Z=27,271$, $p<0,001$) ve evre ($Z=20,089$, $p<0,001$) medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık gösterdi

Çizelge 4.7. BRAF Durumuna Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Değişkenlerinin Karşılaştırılması

		Yok		Var			
		n	%	n	%	χ^2	p
Cinsiyet	Erkek	27	54,0	26	68,4	1,941	0,379
	Kadın	23	46,0	12	31,6		
Sigara	Yok	25	54,3	10	30,3	6,272	0,043
	Var	21	45,7	23	69,7		
Alkol	Yok	38	82,6	26	78,8	0,367	0,832
	Var	8	17,4	7	21,2		
Komorbidite	Yok	22	44,0	21	56,8	1,820	0,402
	Var	28	56,0	16	43,2		
T	T1 (≤ 1 mm)	2	4,0	4	10,5	21,452	0,002*
	T2 (1,1 – 2 mm)	9	18,0	2	5,3		
	T3 = (2,1 - 4 mm)	13	26,0	10	26,3		
	T4 = (>4 mm)	26	52,0	22	57,9		
Lenf Nodu	Metastaz Yok	23	46,0	7	18,4	65,357	<0,001
	Metastaz Var	27	54,0	31	81,6		
Akciğer	Yok	49	98,0	30	78,9	18,139	<0,001*
	Var	1	2,0	8	21,1		
Karaciğer	Yok	49	98,0	30	78,9	21,990	<0,001*
	var	1	2,0	8	21,1		
Beyin	Yok	46	92,0	30	78,9	15,399	

	Var	4	8,0	8	21,1		<0,00 1*
Kemik	Yok	48	96,0	36	94,7	3,357	0,120 *
	Var	2	4,0	2	5,3		
Deri	Yok	49	98,0	33	86,8	12,205	0,002 *
	Var	1	2,0	5	13,2		
Genitoüriner	Yok	50	100,0	37	97,4	3,152	0,242 *
	Var	0	0,0	1	2,6		
Survey 1 yıl	Ex	7	15,9	7	18,9	11,533	<0,00 1*
	Sağ	37	84,1	30	81,1		
Survey 5 yıl	Ex	17	73,9	18	72,0	40,468	<0,00 1*
	Sağ	6	26,1	7	28,0		
Sağ/ex	Ex	20	40,0	19	50,0	35,507	<0,00 1*
	Sağ	30	60,0	19	50,0		
		Ort./Med.	SS./Q1-Q3	Ort./Med.	SS./Q1-Q3	Analiz	p
Tanı yaşı		59,64	14,31	50,37	14,84	F=4,290	0,015
Clark		3,86	,86	3,82	,93	F=8,708	<0,00 1
Evre		2,66	,85	3,32	,74	F=69,45	<0,00 1
Breslow		4,35	2,80-6,00	5,00	3,00-7,00	X2=22,601	<0,00 1
Takip süresi		30,39	20,70-47,83	35,63	12,02-48,00	X2=13,292	0,001

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Med.=Medyan (Q1=İlk çeyrek, Q3=İkinci çeyrek), F=Tek Yönlü ANOVA Analizi (Ort.±SS.), X2= Kruskal Wallis H testi (Med./Q1-Q3), χ^2 =Pearson Ki-Kare Testi, *=Fisher's Exact Test Sonucu.

BRAF durumları arasında T ($\chi^2=21,452$ p=0,002), akciğer tutulumu ($\chi^2=18,139$, p<0,001), karaciğer tutulumu ($\chi^2=21,990$, p<0,001), beyin tutulumu ($\chi^2=15,399$, p<0,001), deri tutulumu ($\chi^2=12,205$, p=0,002), 1 yıllık survey ($\chi^2=11,533$,

p<0,001), 5 yıllık survey ($\chi^2=40,468$, p<0,001), sağ/ex ($\chi^2=35,507$, p<0,001) oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık gösterdi.

BRAF durumları arasında lenf tutulum oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık ($\chi^2=65,357$, p<0,001) gösterdi.

BRAF durumları arasında Breslow (Z=22,601, p<0,001) ve takip süresi (Z=13,292, p=0,001) medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık gösterdi.

BRAF durumları arasında tanı yaşı (F=4,290, p=0,015), clark (F=8,708, p<0,001) ve evre (F=69,453, p<0,001) ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık gösterdi.

Çizelge 4.8. T Evresine Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Değişkenlerinin Karşılaştırılması

		T1 (≤1 MM)		T2 (1,1 – 2 mm)		T3 = (2,1 – 4 mm)		T4 = (>4 MM)		χ^2	p
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet	Erke	13	61,9	14	48,3	30	71,4	36	55,4	4,490	0,213
	Kadı	8	38,1	15	51,7	12	28,6	29	44,6		
Sigara	Yok	8	50,0	15	57,7	15	39,5	30	51,7	2,340	0,505
	Var	8	50,0	11	42,3	23	60,5	28	48,3		
Alkol	Yok	16	100,0	17	65,4	30	78,9	47	81,0	7,448	0,043*
	Var	0	0,0	9	34,6	8	21,1	11	19,8		
Komorbidite	Yok	12	57,1	12	41,4	19	45,2	30	47,6	1,296	0,730
	Var	9	42,9	17	58,6	23	54,8	33	52,4		

Lenf nodu	Meta staz yok	170	81,0	248	82,7	286	66,0	260	40,89	21,701	<0,0
	Meta staz var	40	19,0	52	17,3	143	33,0	390	60,7	6,80	0,125*
Akciğer	Yok	210	100,0	286	96,416	416	97,577	577	87,12,7	6,80	0,125*
	Var	0	0,0	1	3,4	1	2,4	83	12,7	6,80	0,125*
Karaciğer	Yok	210	100,0	290	100,0	420	100,0	562	86,13	13,5	0,005*
	Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0	98	13,13	13,5	0,005*
Beyin	Yok	210	100,0	286	96,416	416	97,556	556	84,15,7	9,62	0,034*
	Var	0	0,0	1	3,4	1	2,4	104	15,7	9,62	0,034*
Kemik	Yok	210	100,0	290	100,0	416	97,624	624	95,2,431	2,43	0,896*
	Var	0	0,0	0	0,0	1	2,4	3	4,6	2,43	0,896*
Deri	Yok	210	100,0	286	96,416	416	97,618	618	93,2,044	2,04	0,825*
	Var	0	0,0	1	3,4	1	2,4	4	6,2	2,04	0,825*
Genitoüriner	Yok	210	100,0	290	100,0	420	100,0	645	98,1,424	1,42	0,999*
	Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,5	1,42	0,999*
1 yıl	Ex	0	0,0	0	0,0	2	5,9	127	19,7	11,9	0,00
	Sağ	170	100,0	280	100,0	321	94,321	493	80,81	11,9	0,008*
5 yıl	Ex	15	12,5	1	7,1	58	23,8	295	72,76	27,6	<0,001

	Sağ	75	87,5	139	92,9	162	76,2	115	27,5		
Sağ/ex	Ex	1	4,8	2	6,9	80	19,0	302	46,2	25,1	<0,0
	Sağ	202	95,2	271	93,1	340	81,0	358	53,28		01*
		Med.	Q1-Q3	Med.	Q1-Q3	Med.	Q1-Q3	Med.	Q1-Q3	X2	p
Tanı yaşı		57,00	44,00-61,00	57,00	47,00-69,00	57,00	46,00-65,00	59,00	47,00-73,00	1,494	0,684
Clark		3,00	2,00-3,00	3,00	2,00-3,00	4,00	3,00-4,00	4,00	4,00-5,00	90,98	<0,001
Breslow		,60	,50-0,80	1,60	1,40-1,90	3,00	2,90-3,50	6,00	5,00-8,00	138,229	<0,001
Evre		1,00	1,00-1,00	1,00	1,00-2,00	2,00	2,00-3,00	3,00	2,00-4,00	47,894	<0,001
Takip süresi		35,97	23,95-61,99	47,70	35,81-71,85	35,84	23,69-71,98	24,08	11,99-47,93	10,645	0,014

Med.=Medyan (Q1=İlk çeyrek, Q3=İkinci çeyrek), X2= Kruskal Wallis H testi (Med./Q1-Q3), χ^2 =Pearson Ki-Kare Testi, *=Fisher's Exact Test Sonucu.

T evreleri arasında alkol ($\chi^2=7,448$, $p=0,043$), karaciğer ($\chi^2=13,513$, $p=0,005$), beyin ($\chi^2=9,627$, $p=0,034$), 1 yıllık survey ($\chi^2=11,981$, $p=0,008$), sağ/ex ($\chi^2=25,128$, $p<0,001$) oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık gösterdi.

T evreleri arasında lenf nodu ($\chi^2=21,789$, $p<0,001$) ve 5 yıllık survey ($\chi^2=27,676$, $p<0,001$) oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık gösterdi.

T evreleri arasında Clark ($Z=90,098$, $p<0,001$), Breslow ($Z=138,229$, $p<0,001$), evre ($Z=47,894$, $p<0,001$), takip süresi ($Z=10,645$, $p=0,014$) medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık gösterdi.

Çizelge 4.9. Kutanöz Melanomlu Olgularda Lenf Nodu Metastaz Durumuna Göre Klinikopatolojik ve Sağkalım Değişkenlerinin Karşılaştırılması

		Metastaz yok		Metastaz var		χ^2	p
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Erke	54	56,8	39	62,9	0,571	0,450
	Kadı	41	43,2	23	37,1		
Sigara	Yok	44	53,0	24	43,6	1,163	0,281
	Var	39	47,0	31	56,4		
Alkol	Yok	65	78,3	45	81,8	0,251	0,616
	Var	18	21,7	10	18,2		
Komorbidi	Yok	44	46,8	29	47,5	0,008	0,929
	Var	50	53,2	32	52,5		
Akciğer	Yok	94	98,9	53	85,5	11,403	0,001*
	Var	1	1,1	9	14,5		
Karaciğer	Yok	95	100,0	53	85,5	14,629	<0,001*
	Var	0	0,0	9	14,5		
Beyin	Yok	93	97,9	52	83,9	10,452	0,002*
	Var	2	2,1	10	16,1		
Kemik	Yok	95	100,0	58	93,5	6,289	0,023*
	Var	0	0,0	4	6,5		
Deri	Yok	94	98,9	57	91,9	5,018	0,036*
	Var	1	1,1	5	8,1		
Genitoürin	Yok	94	98,9	62	100,0	0,657	0,999*
	Var	1	1,1	0	0,0		
	Ex	2	2,4	12	20,7		0,001*

Survey 1 yıl	Sağ	80	97,6	46	79,3	12,573	
Survey 5 yıl	Ex	7	15,6	29	76,3	30,968	<0,001
	Sağ	38	84,4	9	23,7		
Sağ/ex	Ex	9	9,5	32	51,6	34,526	<0,001
	Sağ	86	90,5	30	48,4		
		Ort./Med.	SS./Q1-Q3	Ort./Med.	SS./Q1-Q3	Analiz	p
Tanı yaşı		56,05	14,92	56,95	16,43	t=-0,355	0,723
Clark		3,29	0,93	4,02	0,78	t=-5,085	<0,001
Breslow		2,85	1,40-4,20	5,60	3,00-8,00	Z=-5,304	<0,001
Evre		2,00	1,00-2,00	3,00	3,00-4,00	Z=-10,042	<0,001
Takip süresi		47,63	23,92-71,85	24,01	12,02-47,60	Z=-3,557	<0,001

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Med.=Medyan (Q1=İlk çeyrek, Q3=İkinci çeyrek), χ^2 =Pearson Ki-Kare Testi, *=Fisher's Exact Test Sonucu, t=Bağımsız Gruplar t testi (Ort. $\pm$ SS.), Z=Mann Whitney U testi (Med./Q1-Q3).

Lenf nodunda metastaz görülen vakaların görülmeyen vakalara göre akciğer ($\chi^2=11,403$, p=0,001), karaciğer ($\chi^2=14,629$, p<0,001), beyin ($\chi^2=10,452$, p=0,002), kemik ($\chi^2=6,289$, p=0,023), deri ($\chi^2=5,018$, p=0,036) oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksektir. Bunlara ek olarak metastaz durumları arasında 1 yıllık survey oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık ($\chi^2=12,573$, p=0,001) gösterdi.

Lenf nodunda metastaz durumları arasında 5 yıllık survey ($\chi^2=30,968$, p<0,001) ve sağ/ex ($\chi^2=34,526$, p<0,001) oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık gösterdi.

Lenf nodunda metastaz görülen vakaların görülmeyen vakalara göre Clark ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı seviyede ($t=-5,085$, $p<0,001$) yüksektir.

Lenf nodunda metastaz görülen vakaların görülmeyen vakalara göre Breslow ($Z=-5,304$, $p<0,001$), evre ($Z=-10,042$, $p<0,001$) medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksektir. Bunlara ek olarak metastaz görülen vakaların görülmeyen vakalara göre takip süresi medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha ($Z=-3,557$, $p<0,001$) düşüktür.

Çizelge 4.10. Klinikopatolojik Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları

		1	2	3	4
1-Tanı yaşı	r	-			
	p	-			
2-Clark	r	0,074			
	p	0,358			
3-Breslow	r	0,020	0,654		
	p	0,809	0,001		
4-Evre	r	-0,043	0,537	0,535	
	p	0,597	<0,001	<0,001	
5-Takip süresi	r	-0,221	-0,279	-0,246	-0,337
	p	0,005	0,001	0,002	<0,001

r = Pearson Korelasyon Analizi.

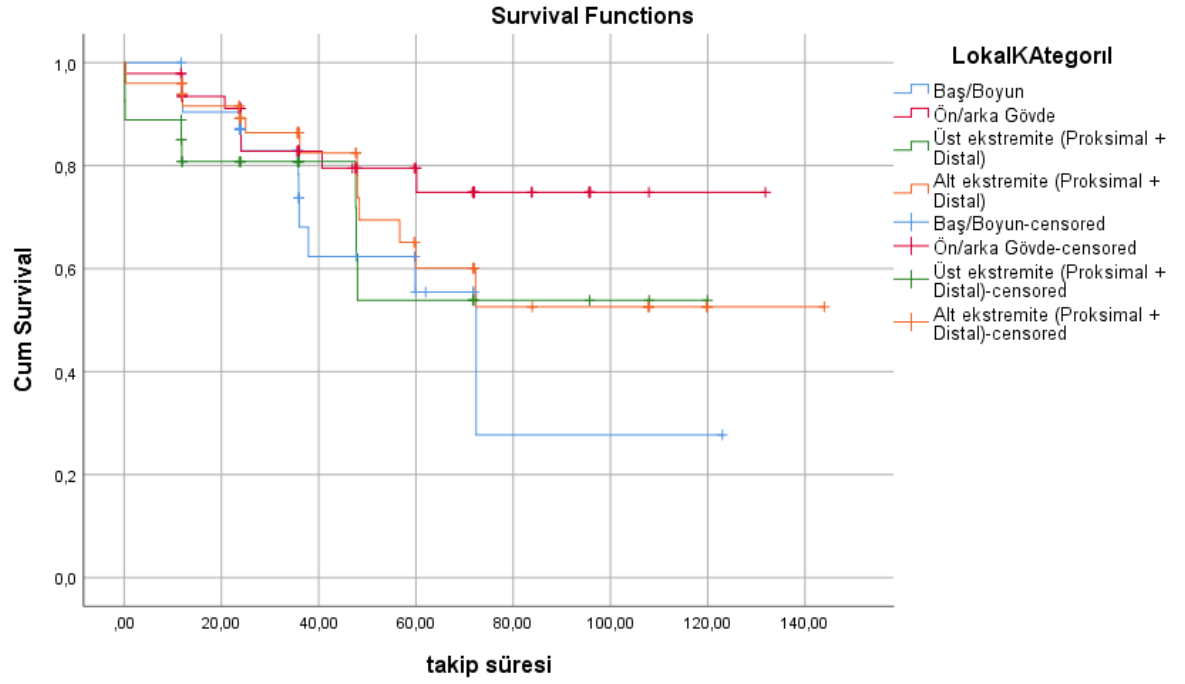
Korelasyon Analizine göre vakaların tanı yaş değerleri ile takip süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon ($r=-0,221$, $p=0,005$) vardır.

Korelasyon Analizine göre vakaların Clark değerleri ile takip süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon ($r=-0,279$, $p=0,001$) vardır.

Vakaların Breslow değerleri ile takip süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon ($r=-0,246$, $p=0,002$) vardır.

Vakaların tanı evre değerleri ile takip süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon ($r=-0,337$, $p<0,001$) vardır.

Çizelge 4.11. Tümör Lokalizasyonuna Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi Sonuçları



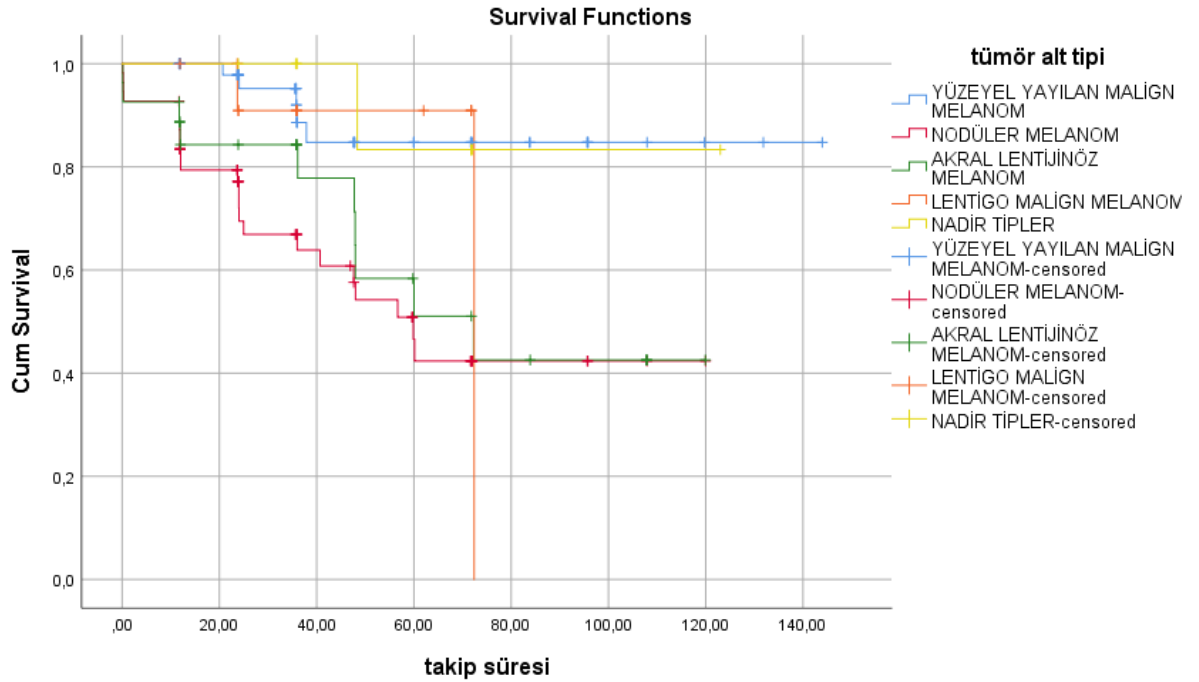
Lokalizasyon	Olay (n)	Censor (n)	Ortalama Sağkalım (Ay) ($\pm$ SS)	95% Güven Aralığı	Medyan (Ay)	Log-rank (χ^2)	p
Baş/Boyun	11	22	68,7 $\pm$ 12,2	44,7–92,7	72,4 $\pm$ 9,2		
Ön/Arka Gövde	9	38	105,8 $\pm$ 7,7	90,8–120,9			
Üst Ekstremité	8	19	78,4 $\pm$ 11,6	55,8–101,1			

Alt Ekstremitte	13	37	96,1±10,4	75,6–116,5			
Genel (Karşılaştırma)	41	116	98,6±5,9	87,2–110,1		3,75	0,290

Not. Kaplan–Meier sağkalım analizi *takip süresi* (ay) değişkenine göre yapılmıştır. Olay (event) ‘ex’ (sağex = 1) olarak tanımlanmış, yaşayanlar censored (sağex = 0) olarak kodlanmıştır. Lokalizasyon grupları arasında sağkalım farkı log-rank testi ile değerlendirilmiş olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2=3,75$, $p=0,290$).

Sağkalım Analizi tümör lokalizasyonuna göre sağkalım olasılıkları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını (Log-rank $\chi^2=3,75$, $p=0,290$) göstermiştir. Ortalama sağkalım süresi baş-boyun bölgesinde 68,7±12,2 ay (95% GA=44,7–92,7), ön/arka gövdede 105,8±7,7 ay (95% GA=90,8–120,9), üst ekstremitte 78,4±11,6 ay (95% GA=55,8–101,1) ve alt ekstremitte 96,1±10,4 ay (95% GA=75,6–116,5) olarak hesaplanmıştır. Baş-boyun yerleşimli olgularda medyan sağkalım 72,4 ay olarak belirlenmiştir.

Çizelge 4.12. Tümör Alt Tipine Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi Sonuçları



Tümör Alt Tipi	Olay (n)	Senzor (n)	Ortalama Sağkalım (Ay) ($\pm$ SS)	95% Güven Aralığı	Medyan (Ay)	Log-rank (χ^2)	p
Yüzeyel Yayılan Malign Melanom	5	48	126,9 $\pm$ 7,1	112,9–140,9	–		
Nodüler Melanom	23	32	67,9 $\pm$ 7,6	53,0–82,8	59,9		
Akral Lentiginöz Melanom	10	17	74,2 $\pm$ 10,2	54,3–94,2	72,3		
Lentigo Malign Melanom	2	11	67,9 $\pm$ 6,0	56,3–79,6	72,4		
Nadir Tipler	1	8	110,6 $\pm$ 11,4	88,3–132,8	–		
Genel (Karşılaştırma)	41	116	98,6 $\pm$ 5,9	87,2–110,1	–	18,27	0,001

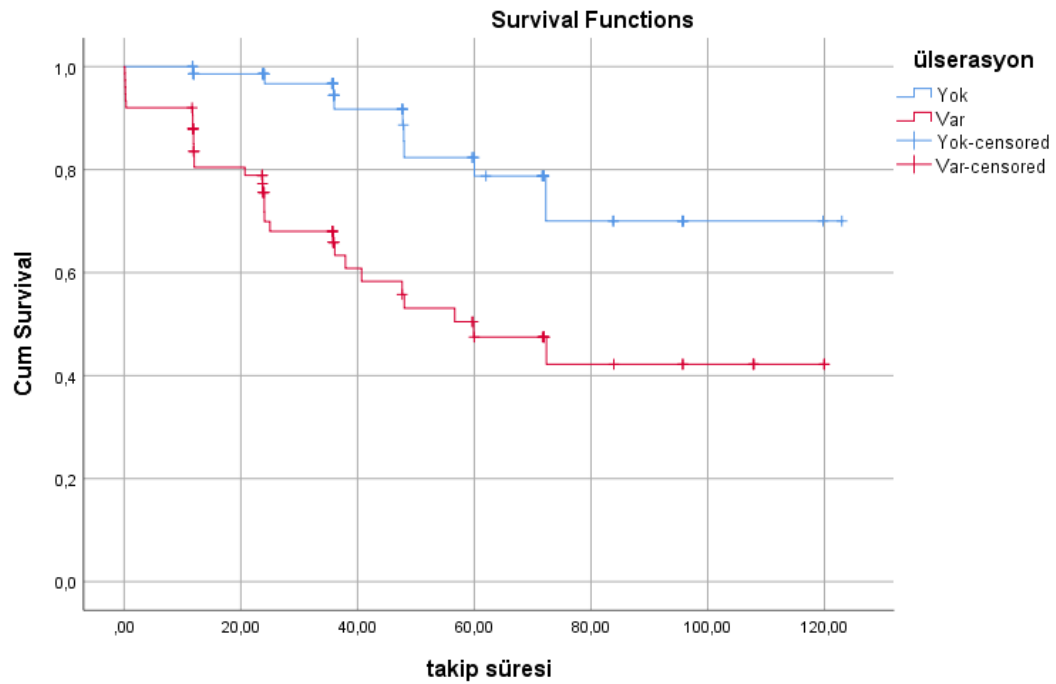
Not. Kaplan–Meier sağkalım analizi *takip süresi* (ay) değişkenine göre yapılmıştır. Olay (event) ‘ex’ (sağex = 1) olarak tanımlanmış, yaşayanlarensored (sağex = 0) olarak kodlanmıştır. Tümör alt tipleri arasında sağkalım farkı log-rank testi ile değerlendirilmiş olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=18,27$, $p=0,001$).

Sağkalım analizinde tümör alt tipleri arasında anlamlı bir sağkalım farkı olduğunu (Log-rank $\chi^2=18,27$, $p=0,001$) göstermiştir. En uzun ortalama sağkalım yüzeyel yayılım gösteren malign melanomda (126,9 $\pm$ 7,1 ay, 95% GA=112,9–140,9) gözlenirken, en kısa ortalama sağkalım nodüler melanom alt tipinde

(67,9±7,6 ay, 95% GA=53,0–82,8) saptanmıştır. Akral lentijinoz ve lentigo malign melanom tipleri orta düzey sağkalım sürelerine sahipken (74,2±10,2 ve 67,9±6,0 ay), nadir tipler görece daha uzun sağkalım (110.6±11.4 ay) göstermiştir.

Sağkalım analizi, ülserasyon varlığının sağkalımı anlamlı biçimde etkilediğini (Log-rank $\chi^2=16.03$, $p<0,001$) göstermiştir. Ülserasyon olmayan olgularda ortalama sağkalım 101,5±6,6 ay (95% GA=88,6–114,4) iken, ülserasyonu bulunan olgularda bu süre 68,2±6,8 ay (95% GA=55,0–81,4) olarak saptanmıştır. Ayrıca ülserasyonlu olguların medyan sağkalımı 59,9 ay olup, ülserasyonsuz hastalarda medyan sağkalıma ulaşamamıştır.

Çizelge 4.13. Ülserasyon Durumuna Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi Sonuçları



Ülserasyon	Olay (n)	Censor (n)	Ortalama Sağkalım (Ay) (±SS)	95% Güven Aralığı	Medyan (Ay)	Log-rank (χ^2)	p
				1			

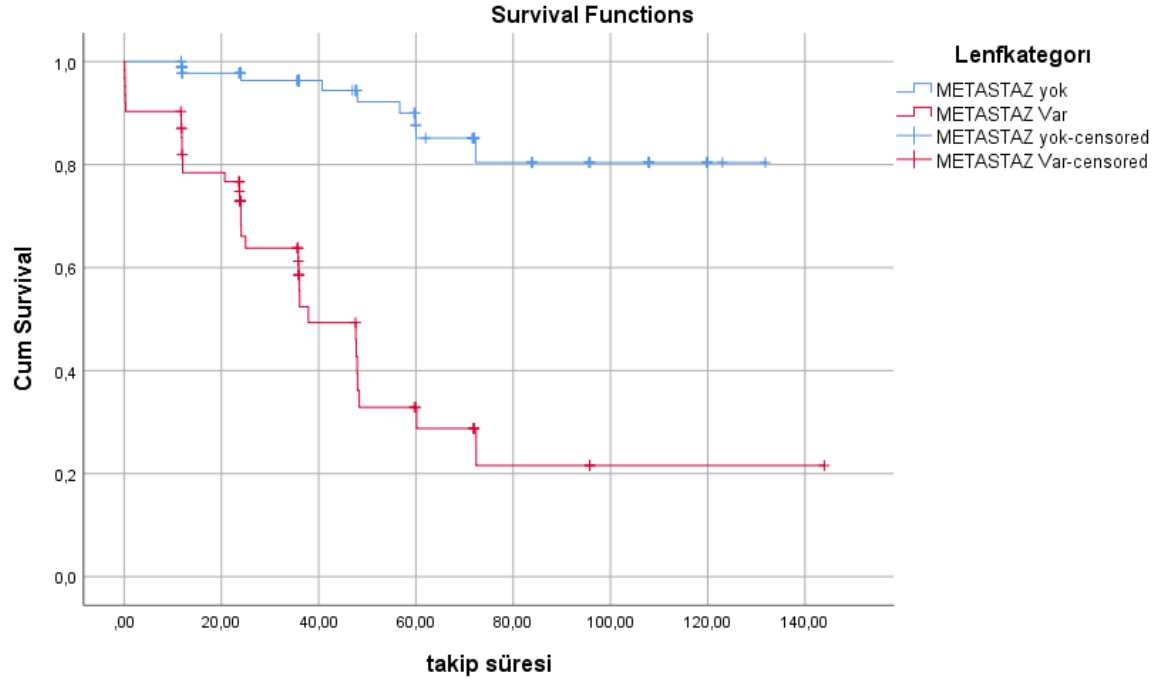
Yok	9	64	101,5±6,6	88,6–114,4	–		
Var	30	45	68,2±6,8	55,0–81,4	59,9		
Genel (Karşılaştırma)	39	109	85,3±5,0	75,5–95,0	–	16,0 3	<0,00 1

Not. Kaplan–Meier sağkalım analizi *takip süresi* (ay) değişkenine göre yapılmıştır. Olay (event) ‘ex’ (sağex = 1) olarak tanımlanmış, yaşayanlar censored (sağex = 0) olarak kodlanmıştır. Ülserasyon varlığına göre sağkalım farkı log-rank testi ile değerlendirilmiş olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=16.03$, $p<0.001$).

Sağkalım analizi, ülserasyon varlığının sağkalımı anlamlı biçimde etkilediğini (Log-rank $\chi^2=16.03$, $p<0.001$) göstermiştir. Ülserasyon olmayan olgularda ortalama sağkalım 101,5±6,6 ay (95% GA=88,6–114,4) iken, ülserasyonu bulunan olgularda bu süre 68,2±6,8 ay (95% GA=55,0–81,4) olarak saptanmıştır. Ayrıca ülserasyonlu olguların medyan sağkalımı 59,9 ay olup, ülserasyonsuz hastalarda medyan sağkalıma ulaşamamıştır.

Çizelge 4.14. Lenf Nodu Durumuna Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi

Sonuçları

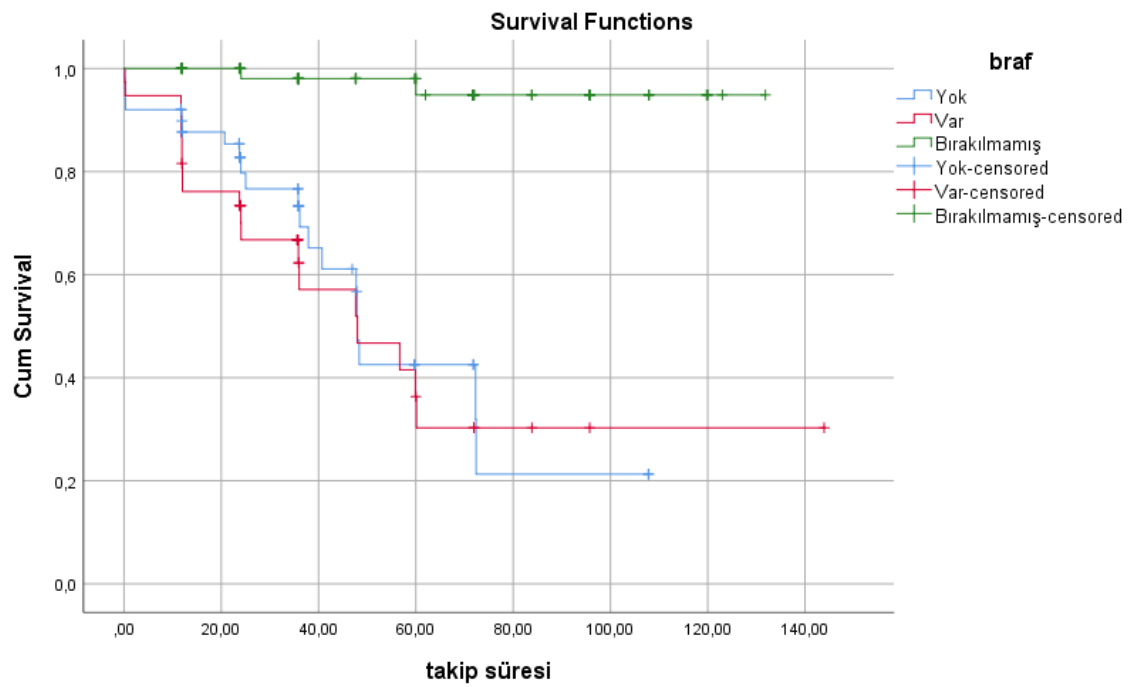


Lenf Nodu Durumu	Olay (n)	Senso r (n)	Ortalama Sağkalım (Ay) ($\pm$ SS)	95% Güven Aralığı	Medyan (Ay)	Log-rank (χ^2)	p
Metastaz Yok	9	86	116,1 $\pm$ 5,0	106,3–125,8	–		
Metastaz Var	32	30	56,8 $\pm$ 8,7	39,8–73,8	37,9		
Genel (Karşılaştırma)	41	116	98,6 $\pm$ 5,9	87,2–110,1	–	46,07	<0,001

Not. Kaplan–Meier sağkalım analizi *takip süresi* (ay) değişkenine göre yapılmıştır. Olay (event) ‘ex’ (sağex = 1) olarak tanımlanmış, yaşayanlarensored (sağex = 0) olarak kodlanmıştır. Lenf nodu metastazı varlığına göre sağkalım farkı log-rank (Mantel–Cox) testi ile değerlendirilmiş olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=46.07$, $p<0.001$).

Kaplan–Meier sağkalım analizi, lenf nodu metastazı bulunan olguların sağkalımının, metastaz bulunmayan olgulara kıyasla anlamlı derecede kısa olduğunu (Log-rank $\chi^2=46.07$, $p<0,001$) göstermiştir. Metastaz olmayan hastalarda ortalama sağkalım $116,1\pm5,0$ ay (95% GA=106,3–125.8) iken, metastaz saptanan hastalarda ortalama sağkalım $56,8\pm8,7$ ay (95% GA=39,8–73,8) ve medyan sağkalım 37,9 ay olarak belirlenmiştir.

Çizelge 4.15. BRAF Durumuna Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi Sonuçları



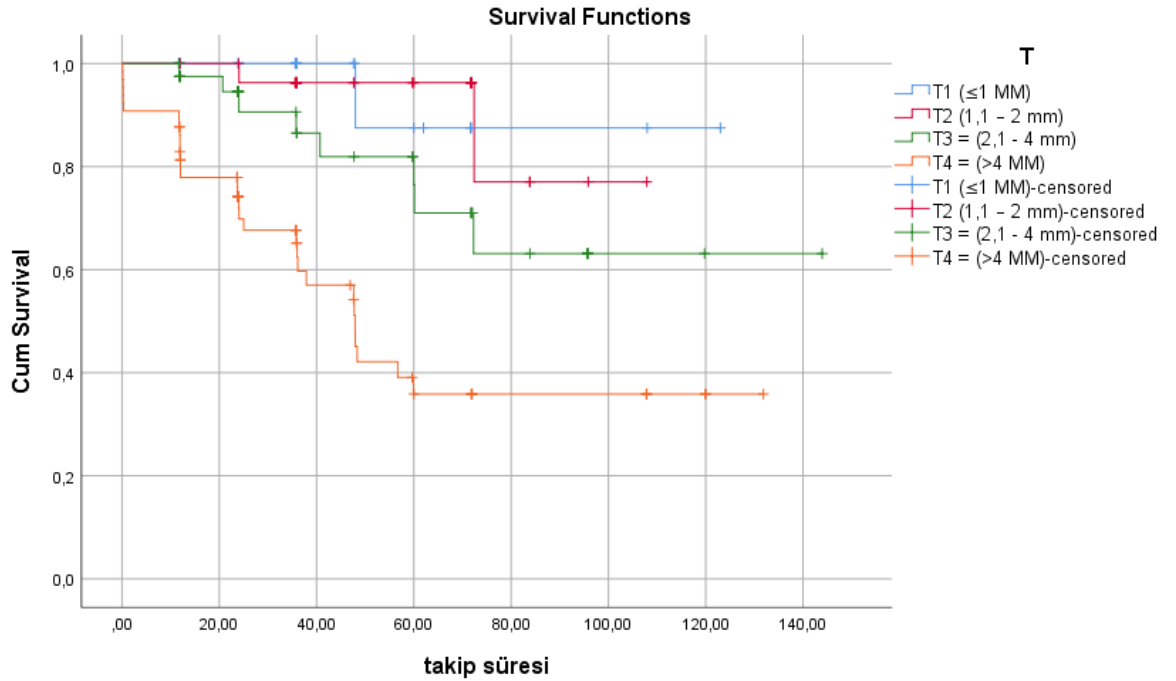
BRAF Durumu	Olay (n)	Senso r (n)	Ortalama Sağkalım (Ay) ($\pm$ SS)	95% Güven Aralığı	Medya n (Ay)	Log-rank (χ^2)	p
Yok	20	30	$56,2\pm6,8$	42,9–69,5	48,0		
Var	19	19	$66,2\pm10,9$	44,8–87,6	48,0		

Bakılmamış	2	67	127,5±3,0	121,5–133,4	–		
Genel (Karşılaştırma)	41	116	98,6±5,9	87,2–110,1	–	41,67	<0,001

Not. Kaplan–Meier sağkalım analizi *takip süresi* (ay) değişkenine göre yapılmıştır. Olay (event) ‘ex’ (sağex = 1) olarak tanımlanmış, yaşayanlar sensored (sağex = 0) olarak kodlanmıştır. BRAF mutasyon durumu grupları arasındaki sağkalım farkı log-rank (Mantel–Cox) testiyle değerlendirilmiş olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=41.67$, $p<0,001$).

Kaplan–Meier sağkalım analizi, BRAF mutasyon durumuna göre sağkalım oranlarında anlamlı fark bulunduğunu (Log-rank $\chi^2=41.67$, $p<0,001$) göstermiştir. BRAF mutasyonu olmayan hastalarda ortalama sağkalım 56,2±6,8 ay (95% GA=42,9–69,5) iken, mutasyon taşıyan hastalarda 66,2±10,9 ay (95% GA=44,8–87,6) olarak saptanmıştır.

Çizelge 4.16. T Evresine Göre Kaplan–Meier Sağkalım Analizi Sonuçları

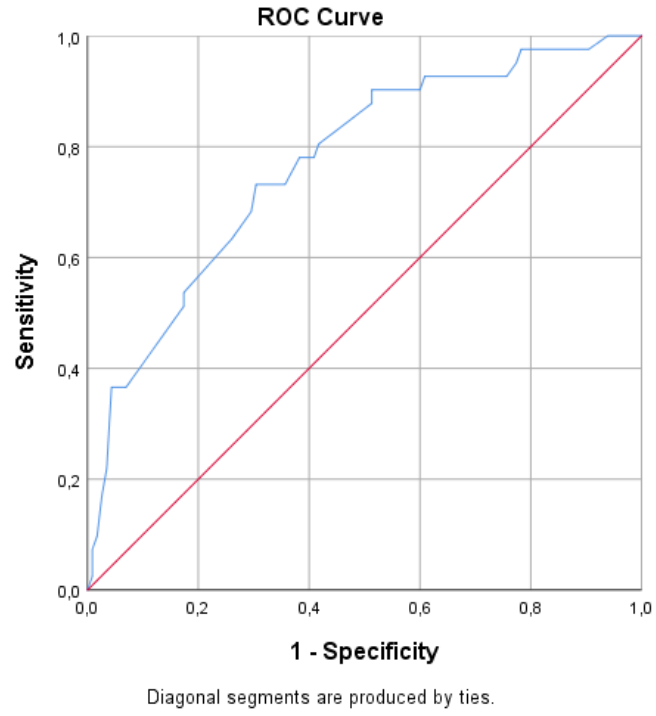


T Evresi	Olay (n)	Senzor (n)	Ortalama Sağkalım (Ay) ($\pm$ SS)	95% Güven Aralığı	Medyan (Ay)	Log-rank (χ^2)	p
T1 (≤ 1 mm)	1	20	113,6 $\pm$ 8,8	96,4–130,8	–		
T2 (1,1–2 mm)	2	27	97,9 $\pm$ 6,7	84,8–111,1	–		
T3 (2,1–4 mm)	8	34	108,3 $\pm$ 10,5	87,7–128,9	–		
T4 (>4 mm)	30	35	66,0 $\pm$ 7,8	50,7–81,3	47,9		
Genel (Karşılaştırma)	41	116	98,6 $\pm$ 5,9	87,2–110,1	–	29,55	<0,001

Not. Kaplan–Meier sağkalım analizi *takip süresi* (ay) değişkenine göre yapılmıştır. Olay (event) ‘ex’ (sağex = 1) olarak tanımlanmış, yaşayanlar censored (sağex = 0) olarak kodlanmıştır. T evreleri arasındaki sağkalım farkı log-rank (Mantel–Cox) testiyle değerlendirilmiş olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=29.55$, $p<0.001$).

Kaplan–Meier sağkalım analizi, melanomun T evresine göre sağkalım süresinde anlamlı farklılık olduğunu ortaya (Log-rank $\chi^2=29.55$, $p<0.001$) koymuştur. T1 ve T2 evrelerindeki hastalar sırasıyla ortalama 113,6 $\pm$ 8,8 ay (95% GA=96,4–130,8) ve 97,9 $\pm$ 6,7 ay (95% GA=84,8–111,1) ile en uzun sağkalım değerlerine sahipken, T4 (>4 mm) grubunda ortalama sağkalım 66,0 $\pm$ 7,8 ay (95% GA=50,7–81,3) ve medyan sağkalım 47,9 ay olarak saptanmıştır.

Çizelge 4.17. Breslow kalınlığının mortaliteyi öngörme gücüne ilişkin ROC analizi sonuçları



Parametre	AUC (95% GA)	p	Kesme Noktası (mm)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Youden İndeksi
Breslow kalınlığı	0.769 (0.686 – 0.853)	<0.001	3.8	73.2	66.1	0.39

ROC analizi, Breslow kalınlığının mortaliteyi ayırt etme gücünün istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir (AUC = 0.769, %95 güven aralığı: 0.686–0.853, $p < 0.001$).

ROC analizi, Breslow kalınlığının mortaliteyi ayırt etme gücünün istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir (AUC = 0.769, %95 güven aralığı: 0.686–0.853, $p < 0.001$). Youden indeksine göre en uygun kesme noktası 3.8 mm olarak

belirlenmiştir. Bu değerin üzerindeki olgularda mortalite riski anlamlı şekilde artmıştır (duyarlılık %73.2, özgüllük %66.1).

Çizelge 4.18. Kutanöz melanom olgularında sağkalım üzerine etkili bağımsız prognostik faktörler: Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları

	B	SE	Wald	df	p	Exp(B)	95,0%	
							AL	UL
Tanı yaşı	0,038	0,015	6,907	1	0,009	1,039	1,010	1,069
Ülserasyon	- 0,887	0,419	4,472	1	0,034	0,412	0,181	0,937
T			6,623	3	0,085			
T (1)	- 0,476	1,061	0,201	1	0,654	0,621	0,078	4,970
T (2)	- 2,694	1,064	6,407	1	0,011	0,068	0,008	0,544
T (3)	- 0,225	0,477	0,223	1	0,637	0,798	0,313	2,034
Lenf Nodu	0,301	0,575	0,274	1	0,601	1,351	0,438	4,169
BRAF	0,130	0,432	0,090	1	0,764	1,138	0,488	2,656
Evre	1,575	0,361	19,022	1	<0,001	4,832	2,381	9,807

SH=Standart Hata, GA=Güven Aralığı, AL=Alt Limit, ÜL=Üst Limit, Cox Regresyon Analizi, -2 Log Likelihood = 208,757, $p<0,001$, $\chi^2 = 55,785$, Olay değeri 1 (ölüm) olarak tanımlanmıştır.

Cox regresyon analizi sonucunda tanı yaşı, BRAF mutasyon varlığı ve hastalık evresi melanom hastalarında sağkalımı bağımsız olarak etkileyen anlamlı prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.

Tanı yaşındaki artışın ölüm riskini 1,039 kat ($p=0,009$, GA;1,010 -1,069) ve her bir evre artışının mortalite riskini 4,832 kat yükselttiği ($p<0,001$, GA;2,381 - 9,807) saptanmıştır. Bunlara ek olarak T2 evresi (HR=0,068, $p=0,011$, GA;0,008-0,544) ve ülserasyon varlığı (HR=0,412, $p=0,034$, GA;0,181-0,937) istatistiksel açıdan anlamlı seviyede ölüm riskini azaltmaktadır.

Kutanöz olmayan melanom vakalarına bakıldığında vakaların 11'i (%47,8) erkektir. 9'u (%50) sigara kullanmakta, 2'si (%11,8) alkol kullanmaktadır. 8'inde (%34,8) komorbidite görüldü. Tanı yaşı medyan değerleri 57,00 (Q1=46,00, Q3=65,00)'dir.

Çizelge 4.19. Non Kutanöz Melanom Vakalarının Demografik ve Klinik Özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	11	47,8
	Kadın	12	52,2
Sigara	Yok	9	50,0
	Var	9	50,0
Alkol	Yok	15	88,2
	Var	2	11,8
Komorbidite	Yok	15	65,2
	Var	8	34,8
		Med.	Q1-Q3
Tanı yaşı		57,00	46,00-65,00

Med.=Medyan (Q1=İlk çeyrek, Q3=İkinci çeyrek).

Çizelge 4.20. Non Kutanöz Melanom Vakalarının Klinik, Patolojik ve Sağkalım Verilerinin Dağılımı

		n	%
Tümör alt tipi	Oküler melanom	6	26,1
	Sinüs mukozası melanomu	4	17,4
	Rektal mukoza melanomu	2	8,7
	Vajinal mukoza melanomu	2	8,7
	Özefagus mukozası melanomu	1	4,3
	Primeri belli olmayan metastatik melanom	8	34,8
Lenf nodu	Metastaz yok	11	47,8
	Tek lenf nodu tutulumu (N1)	3	13,0

	2,3 lenf nodu tutulumu (N2)	1	4,3
	4 ve ya daha fazla lenf nodu tutulumu (N3)	8	34,8
Akciğer	Yok	18	78,3
	Var	5	21,7
Karaciğer	Yok	15	65,2
	Var	8	34,8
Beyin	Yok	20	87,0
	Var	3	13,0
Kemik	Yok	17	73,9
	Var	6	26,1
Deri	Yok	21	91,3
	Var	2	8,7
Genitoüriner	Yok	23	100,0
	Var	0	0,0
BRAF	Yok	9	39,1
	Var	6	26,1
	Bakılmamış	8	34,8
Survey 1 yıl	Ex	8	34,8
	Sağ	14	60,9
	Takip süresi kısa	1	4,3
Survey 5 yıl	Ex	10	43,5
	Sağ	7	30,4
	Takip süresi kısa	6	26,1
Sağ/ex	Ex	14	60,9
	Sağ	9	39,1
		Med.	Q1-Q3
Tanı yaşı		57,00	46,00-65,00
Evre		4,00	2,00-4,00
Takip süresi		35,61	0,33-84,33

Med.=Medyan (Q1=İlk çeyrek, Q3=İkinci çeyrek).

Vakaların tümör alt tipleri incelendiğinde 6'sı (%26,1) oküler melanom, 4'ü (%17,4) sinüs mukozası melanomu, 2'si (%8,7) rektal mukoza melanomu, 2'si (%8,7) vajinal mukoza melanomu, 1'i (%4,3) özefagus mukozası melanomu ve 8'i (%34,8) primeri belli olmayan metastatik melanomdur. Lenf nodu değerlendirmesinde 11 vakada (%47,8) metastaz saptanmazken, 3 vaka (%13,0) tek lenf nodu tutulumu (N1), 1 vaka (%4,3) iki-üç lenf nodu tutulumu (N2) ve 8 vaka (%34,8) dört veya daha fazla lenf nodu tutulumu (N3) göstermiştir. Vakaların 5'inde (%21,7) akciğer metastazı vardır. Karaciğer metastazı 8 vakada (%34,8), beyin metastazı 3 vakada (%13,0), kemik metastazı 6 vakada (%26,1) ve deri metastazı 2 vakada (%8,7) görülmüştür. BRAF değerlendirmesinde 9 vaka (%39,1) negatif, 6 vaka (%26,1) pozitif, 8 vaka (%34,8) ise değerlendirilmemiştir. Bir yıllık sağkalım değerlendirmesinde 8 vaka (%34,8) ex, 14 vaka (%60,9) sağ, 1 vaka (%4,3) kısa takip süresine sahiptir. Beş yıllık sağkalım değerlendirmesinde 10 vaka (%43,5) ex, 7 vaka (%30,4) sağ, 6 vaka (%26,1) kısa takip süresindedir. Genel sağkalımda 14 vaka (%60,9) ex, 9 vaka (%39,1) sağdır.

Tanı yaşı medyanı 57,00 (Q1=46,00–Q3=65,00), evre medyanı 4,00 (Q1=2,00–Q3=4,00) ve takip süresi medyanı 35,61 ay (Q1=0,33–Q3=84,33) olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kohorttaki kadın cinsiyet oranı % 42,2 olarak hesaplanmıştır. ABD kaynaklı çalışmalar, erkeklerde insidansın daha yüksek olduğunu, medan tanı yaşının ise ileri yaşlara kaydıka erkek baskınlığının belirginleştığını göstermektedir (196,197). Türkiye çok merkezli büyük bir kohortta da erkek oranı %53,6 bildirilmiştir (198). Gamsızkan ve arkadaşlarının çalışmasında kadın oranı %46,4 bildirilmiştir (199). Abalı ve arkadaşlarının çalışmasında ise olguların %55,8'i erkek olarak saptanmıştır (200). Bu açıdan mevcut dağılım, ulusal ve uluslararası veriler ile paraleldir.

Olguların ortalama tanı yaşı 56,41 olarak bulunmuştur. Bu değeri, Türkiye'den bildirilen serilerdeki yaş ortalamalarına (55–57 yıl) oldukça yakındır ve ülkemizde melanomun Batı toplumlarına göre biraz daha genç yaşlarda tanı alabildiğine işaret eder (198,199). Buna karşılık, ABD ulusal verilerinde ortalama/medyan tanı yaşı

66'dır; bununla birlikte melanom, 30 yaş altı genç yetişkinlerde de nispeten sık görülen kanserler arasındadır (196,197). Ülkemizde hastalığın görülme yaşının gelişmiş ülkelere göre daha erken olması, sağlık okur-yazarlığının düşüklüğüne ve buna bağlı olarak etkin güneşten korunma yöntemlerinin uygulanmamasına bağlı olabilir. Ayrıca bu yaş aralığı bulguları, melanomun yaşam boyu riskine ve epidemiyolojik farklılıklara vurgu yapmaktadır. Alt tiplere göre tanı yaşına bakıldığında bu çalışmada akrallentiginöz melanom (66 yıl) ve lentigo malign melanomun (65 yıl) daha ileri yaşta, yüzeysel yayılan malign melanomun ve nodüler melanomun ise daha genç yaşlarda görüldüğü belirlendi. Uluslararası alandaki çalışmalarda da akrallentiginöz melanom ve lentigo malign melanomun 6-7. dekatlarda kümelandığını bildirilmektedir (201-203). Bu sonuç, akrallentiginöz melanomun genellikle geç farkedilen anatomik bölgelerde görülmesine ve lentigo malign melanomun kronik güneş hasarı ile ilişkisine bağlanabilir.

Olguların %50,7'sinde sigara kullanımı mevcuttur. Sigaranın melanom insidansı ile ilişkisine dair bulgular çelişkilidir; güncel bir sistematik derleme, mevcut içicilerde melanom gelişme riskinin istatistiksel olarak daha düşük görünebildiğini rapor etmiştir (204). Buna karşılık, melanom tanısı akrallentiginöz melanommuş bireylerde sigara kullanımı prognozu olumsuz etkileyebilir; 2024'te yayımlanan bir kohortta mevcut içicilik, özellikle günde ≥ 20 sigara içimiyle, melanoma özgü mortalite riskinde anlamlı artışla ilişkili bulunmuştur (205). Dolayısıyla sigara prevalansının yüksekliği, risk etiyolojisine dair doğrudan bir nedensellik göstermese de, prognoz ve tedavi planlaması açısından klinik önem taşımaktadır. Çalışmada alkol kullanım oranı %20,3'tür. Literatürde alkol tüketimi ile melanom riski arasında hafif-orta düzeyde pozitif ilişki bildirmiş; bazı analizlerde UV'ye nispeten kapalı bölgelerde risk artışı daha belirgin bulunmuştur (206,207). Yakın tarihli epidemiyolojik değerlendirmeler de bu arada mevcut olabilecek neden sonuç ilişkisini düşündürmekle birlikte, diğer karıştırıcı faktörler (güneş davranışı, fenotip, içecek türü ve doz) nedeniyle sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır. Mevcut oran, epidemiyolojik değerlendirmelerden ziyade klinik bağlamda önem taşımaktadır (206,207). Olguların %52,9'unda en az bir komorbidite saptanmıştır. Literatürde ≥ 1 komorbidite prevalansı kullanılan indekse ve popülasyona göre geniş bir aralıkta bildirilmektedir: Tayvan ulusal veri tabanında %55,5 düzeyinde

komorbidite oranı rapor edilmiş; Danimarka kayıt çalışmasında ise daha eski döneme ait verilerde komorbiditesi olmayanların oranı %81 bulunmuştur. Ortak bulgu, komorbidite yükünün artmasının ileri evre ile birlikteliği ve mortalite üzerinde bağımsız olumsuz etkisidir (208,209). Bu çalışmada görülme sıklığı en fazla olan alt tip nodüler melanom olarak bulunmuştur, ikinci sırada yüzeyel yayılan malign melanom vardır. En az saptanan alt tip ise lentigo malign melanomdur. El Sharouni ve arkadaşları, Hollanda ulusal veritabanında %79,3 ile yüzeyel yayılan malign melanomun baskın olduğunu, nodüler tip melanom ve akral lentiginöz melanomun ise sırası ile %14,6 ve %0,9 oranları ile hem daha nadir görüldüğünü hem de daha kötü prognozlu seyrettiğini bildirmiştir (210). Gamsızkan ve arkadaşları, Türkiye’de 18 merkezli 1574 olguluk serisinde alt tip dağılımının Batı literatüründen farklılaşabildiğini ve akral lentiginöz melanom oranının görece yüksek görülebildiğini vurgulamıştır (199). Türk popülasyonuna odaklanan Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışma ise akral lentiginöz melanom oranını %11,4 olarak rapor etmiş olup, batı serilerindeki %1–2 aralığına kıyasla anlamlı yüksekliğe işaret etmektedir (211). Bu durum, etnisite ve coğrafi değişkenlerin farklılığı ile ilgili olabilir. Ülkemizdeki çalışmalarda akral lentiginöz melanom sıklığı Asya/Afrika popülasyonlarının dağılımına yakın seyretmektedir. Sağkalım düzeylerine bakıldığında en uzun ortalama sağkalım süresi yüzeyel yayılan malign melanom alt tipindeyken nodüler tip melanom en kısa sağkalım süresine sahiptir. Akral lentiginöz melanom ve lentigo malign melanom ise orta düzeyde sağkalım sürelerine sahiptir. ABD verilerine bakıldığında 5 yıllık sağkalım nodüler tip melanom için %53,7, yüzeyel yayılan malign melanom için %87,3 bulunmuştur (212). Yine uluslararası bir çalışmada yüzeyel yayılan malign melanomun alt tipler arasında en iyi sağkalımı verdiğini ve nodüler tipin en kötü prognostik alt tip olduğu belirtilmiştir (213). Bulgularımız literatürün geneli ile örtüşmektedir.

Çalışmamızda deri melanomu olan hastalarda baş-boyun tutulumu %21, gövde yaklaşık %30, üst ekstremité %17,2 ve alt ekstremité %31,8 oranındadır. Erkeklerde gövde tutulumu belirginken kadınlarda alt ekstremité tutulumu ön plandadır. Olsen ve arkadaşlarının ABD, Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda verilerini değerlendirdiği çok merkezli çalışmasında erkeklerde gövde ve baş-

boyun, kadınlarda alt ekstremitte melanomlarının daha sık olduğu ve yaşla birlikte bu cinsiyete özgü anatomik farklılıkların belirginleştiği gösterilmiştir (214). İstanbul'da 18 yıllık verilerin değerlendirildiği bir çalışmada gövde ve alt ekstremitte tutulumları sırasıyla %26,7 ve %28,6 olarak bulunmuştur (215). Gamsızkan ve arkadaşlarının çalışmasında ise en sık yerleşim yeri %27,3 ile alt ekstremitte olurken, bunu %25,7 ile baş-boyun bölgesi izlemiştir (199). Bu bağlamda ulaştığımız sonuçlar Türkiye ve dünyadaki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Tutulum bölgeleri arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamakla birlikte en kötü prognoz baş boyun lokalizasyonlu tümörlerde olduğu görüldü. Uluslararası çalışmalarda da bulgularımızı destekler nitelikte saçlı deri/boyun yerleşiminin 5 ve 10 yıllık sağkalımı anlamlı derecede düşürdüğü ve bu etkinin kalınlık, ülserasyon gibi prognostik değişkenlere göre düzeltme yapıldıktan sonra da sürdüğü bildirilmiştir (216–219).

Çalışmada ortalama Breslow kalınlığı 4,06 mm ve T evresi dağılımları; T1 % 13,4; T2 % 20,7; T3 % 22,6 ve T4 % 41,4 olarak saptanmıştır. Özellikle nodüler melanom (%60) ve akral lentijinöz melanom (%51,9) alt tiplerinde ileri evre baskınlığı dikkat çekicidir. Bu durum, nodüler melanomun kısa radyal fazına, akral lentijinöz melanomun ise gözden kaçabilecek lokalizasyonlarda bulunmasına bağlı tanı süresinin uzaması ile ilişkilendirilebilir. Yine cinsiyete göre T evresi değerlendirildiğinde her iki grup arası anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen T3-4 sıklığı erkeklerde %70,1 iken kadınlarda %64 olarak saptanmıştır. Uluslararası ölçekte Batı/Kuzey Avrupa ile Doğu Avrupa arasında kalınlık dağılımı açısından belirgin bir ayrışma mevcuttur. Çok sayıda Avrupa ülkesini kapsayan bir değerlendirmede T3 ve T4 evresindeki melanomların payı Doğu Avrupa'da % 46 iken, Batı ve Kuzey Avrupa kohortlarında % 19 olarak bildirilmiştir; Romanya'daki bir merkezde T1 %18, T4 %49 olarak bulunmuştur (220). Gahramanov ve arkadaşlarının çalışmasında T3 ve T4 evrelerindeki vakaların toplam sayısının kohortun yarısından fazlasını (%56,2) oluşturduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada cinsiyetler arası istatistiksel anlamlılık bulunmasa da T3 ve T4 evrelerinin erkeklerde oransal olarak daha fazla olduğunda dikkat çekilmiştir. Çok merkezli bir Türkiye çalışmasında ise en sık rastlanan evrenin %25,6 ile T4b olduğu saptanmıştır (199). Bu veriler ışığında, çalışmamızdaki 'başvuru anında ileri evre

yüksekliği' Doğu Avrupa popülasyonuna daha yakın olup, “ince melanom ağırlıklı” Batı popülasyonundan ise belirgin biçimde ayrılmaktadır.

Bilindiği üzere T evresinin artışı kötü sağkalım ile ilişkilidir. Nitekim çalışmamızda da T1 ve T2 evresindeki hastalar en uzun sağkalıma sahipken, T4 düzeyinde medyan sağkalım 66 aydır. Doğu Karadeniz kohortunda yapılan bir çalışmada 5 yıllık sağkalım, Breslow ≤ 4 mm'de %57 iken > 4 mm'de %39 olarak bildirilmiştir (221). Lo ve arkadaşlarının AJCC-8 T kategorilerine göre 30 yıllık verileri analiz ettiği çalışması T4'ün T1'e göre melanoma ilişkili ölüm riskini katlanarak arttırdığını (ayarlanmış Hazard Ratiolar T2=4,9; T3=10,9; T4=25) ortaya koymuştur (222).

Bu çalışmada ülserasyon varlığının T evresini belirgin biçimde ilerlettiği (T1 %4,0; T4 %58,7) ve Breslow değerleri anlamlı biçimde yükselttiği (3,30→4,87 mm), lenfatik nodal yayılım riskini arttırdığı, uzak organ tutulumunda özellikle karaciğer ve beyin metastazı riskini belirgin arttırdığı, kısa ve orta dönem sağkalımı belirgin biçimde düşürdüğü (1. yılda %98,4→%80,6; 5. yılda %78,1→%36,4) saptanmıştır. Gahramanov ve arkadaşlarının İstanbul üçüncü basamak serisinde de ülserasyonun kalınlık/evre artışıyla birlikteliği vurgulanmıştır. Gamsızkan ve arkadaşlarının çok merkezli Türkiye serisinde de ülserasyonun varlığı ile tümör kalınlığı arasındaki pozitif ilişki belirgindir (198,199). Jafari ve arkadaşlarının çok merkezli analizinde ülserasyon, Breslow ile birlikte lenfatik nod tutulumunun bağımsız öngördürücüsü olarak tanımlanmıştır (223); bu durum, ülserasyonun tümör-lenfatik etkileşimi ve invazyon kapasitesini artıran biyolojik değişiklikleri yansıtmasından kaynaklanabilir. Barricklow ve arkadaşlarının çalışmasında ülserasyonun uzak yayılım ve daha kısa sağkalımla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (224). AJCC 8. değerlendirmesinin revize edilmiş güncel baskısında ülserasyonun aynı kalınlık katmanlarında dahi bağımsız kötü prognostik değer taşıdığı bildirilmiştir (130). Bu veriler ışığında ülserasyon ile ilişkili bulgularımızın literatürle örtüştüğü söylenebilir. Çalışmamızda ülserasyonun nodüler melanom ve akral lentiginöz melanom tipleri ile daha sık görüldüğü ve alt ekstremiteler yerleşimli melanomlarda da ülserasyonun daha sık eşlik ettiği saptanmıştır. Bu durum, bu alt tiplerin gerek lokalizasyon gerekse tümör davranışı açısından daha ileri evrede

başvurmalarına; alt ekstremitedeki baskın sonucun ise popülasyonumuzdaki akrallentijinöz melanom sıklığının görece fazla olmasına bağlı olabilir.

Çalışmada test endikasyonu olan hastalarda BRAF pozitifliği %43 olarak bulundu; bu oran, tek merkezli geniş bir mutasyon spektrumu çalışmasında bildirilen %45'e yakın prevalansla ve kapsamlı güncel derleme verileriyle uyumludur (225,226). Türkiye'den Trakya bölgesinde araştırılan bir metastatik melanom kohortunda BRAF V600 alt tipleri toplamı %55,7 tek merkezli bir çalışmada BRAF V600E'nin % 51 olarak saptandığı ve üçüncü basamak bir merkez serisinde moleküler test uygulanan olgularda %45,6 saptanarak çalışmamızdakine benzer sıklıkların raporlandığı bildirilmiştir (199,227,228). Çalışmada BRAF pozitif hastalar, BRAF negatiflere göre daha genç yaşta tanı aldı; bu, BRAF mutasyonunun daha genç yaş gruplarında ve kronik güneş hasarı düşük bölgelerde daha sık görüldüğünü gösteren klinikopatolojik analizlerle uyumludur. Söz konusu ilişki, BRAF mutant melanomların "non-CSD" biyolojik yolak ile görece daha sık gelişmesiyle açıklanmaktadır (229,230). Kohortta oransal olarak en fazla mutasyonun görüldüğü alt tip nodüler melanom olup sonrasında yüzeysel yayılan malign melanom gelmekteydi. Bu sonuç, BRAF mutasyonun en sık görüldüğü alt tipin yüzeysel yayılan malign melanom olduğuna ilişkin literatür bilgisi ile çelişmektedir (230). Bu durum çalışmamızda nodüler melanom sıklığının diğer serilere göre daha fazla olması ile ilişkili olabilir. Serimizde BRAF pozitif grupta lenf nodu, akciğer, karaciğer, beyin ve deri metastazı anlamlı olarak daha yüksekti; bu bulgu, Adler ve arkadaşlarının Avusturalya'da yaptığı 5 yıllık kesitsel bir değerlendirmede saptanan BRAF pozitifliğinin akciğer ve beyin metastazı riskini anlamlı derecede yükselttiğinin saptandığı çalışmasıyla örtüşmektedir (231). Yine Manninen ve arkadaşlarının 2019 yaptığı bir çalışmada BRAF pozitifliği ile sentinel lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı bulunan ilişki, çalışmamızdaki veriler ile benzer niteliktedir (232). Çalışmada 1 ve 5 yıllık mortalite açısından BRAF pozitif ve BRAF negatif gruplar arasında belirgin farklılık gözlenmedi ancak sağkalım analizine bakıldığında mutant olguların normal olgulara göre anlamlı bir şekilde daha az sağkalım süresine sahip olduğu saptandı. Nitekim uluslararası literatüre bakıldığında Devitt ve arkadaşlarının çalışmasında BRAF mutasyonlarının iki Avustralyalı üçüncül melanom sevk merkezinden alınan 249

primer melanom vakasından oluşan prospektif bir kohortta daha kötü melanom-özgü sağ kalıma yol açtığını bulmuştur (233). Wu ve arkadaşlarının serisinde de katılan 127 primer melanomlu kadında BRAF mutasyonunun melanom-spesifik sağ kalımla olumsuz ilişkili olduğu bulundu (234). Çalışmamızda 1 ve 5 yıllık surveylerde anlamlı farklılık saptanmaması, bizim serimizde genel sağkalım bildirilirken literatürün hastalık spesifik sağkalım sonuçlarını bildirmesine atfedilebilir. Bu çalışmada en az bir lenf nodunda yayılım %39,5 olarak saptanmıştır. Gahramanov ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %34'tür (198). Uluslararası yayınlara bakıldığında; Hollanda, Amerika ve Avustralyada yapılan çalışmalarda bu pozitiflik oranları % 15 ile 21,4 arasında bulunmuştur (235,236). Lenfatik tutulum ile T evresi arasında güçlü ilişki mevcuttur, öyle ki T1 evresinde % 19 olan oran, T4 evresinde % 60'a çıkmaktadır. Knackstedt ve arkadaşlarının T1'de %8, T2'de %18,5, T3'te %41,1, T4'te %52,4 pozitiflik bildirmiştir (235). Diğer uluslararası çalışmalarda da T4 evresinde nolda pozitiflik %35-40 arasında bildirilmektedir (236,237). Çalışmamızda lenfatik yayılımın gelişmiş ülke oranlara göre yüksek olması tanı anındaki yüksek tümör kalınlığı ile ilişkilendirilebilir. Lenf nodu pozitif hastalarda tüm uzak organ metastazları anlamlı derecede daha sık bulundu. Gershenwald ve arkadaşlarının AJCC-8 çalışmasında da nodal tutulumun sistemik yayılım riskinin ve prognozun en güçlü belirleyicilerinden biri olduğu gösterilmiştir (238). Tas ve arkadaşlarının derlemesinde uzak metastazın en sık akciğer, karaciğer, beyin ve kemikte yoğunlaştığı bildirilmiştir (239). Çalışmamızda nodal pozitif hastalarda ortalama sağkalım 56,8 ay, medyan 37,9 ay iken; nodal negatiflerde ortalama 116,1 aydı ve fark anlamlıydı. Gershenwald ve arkadaşlarının AJCC-8 verileri ile Teterycz ve arkadaşlarının doğrulama çalışmasında N evresine göre sağkalım eğrileri düzenli ve belirgin olarak ayrılmıştır (238,240). Ek olarak MSLT-II ve DeCOG-SLT, bu prognostik farkın cerrahi genişletmeyle kapanmadığını, asıl belirleyicinin nodal biyoloji olduğunu göstermiştir (241,242). Böylece bizim sağkalım sonuçlarımız çağdaş kanıt gövdesiyle aynı çizgidedir.

Bizim çalışmamızda tanı anında en sık evrenin %35 ile II olduğu, Evre IV'ün ise %16,6 ile en az sıklıkta görüldüğü gözlemlendi. Gahramanov ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oranlar sırası ile %28,8 ve %20,5 oranında bildirilmiştir (198).

Taş ve arkadaşlarının 25 yılı kapsayan tek merkez serisinde yerel hastalık (evre I–II) %59,9, evre III %29,0 ve evre IV %11,1 oranındadır (200); Abalı ve arkadaşlarının çok merkezli Türk Melanom Çalışması’nda ise %19,6’sı evre IV olarak ve en sık evre III olarak saptanmıştır (243); Özgen ve arkadaşlarının serisinde de tanıda uzak metastaz oranı (Evre IV) %24,6’dır (244). SEER çalışması evre I-II sıklığını %77 ve evre IV sıklığını ise % 5 olarak vermiştir (197). Türkiye çalışmalarında veriler heterojen olmakla birlikte dünyadaki vakaların geneline göre daha ileri evrede tanı konulduğu görülebilir.

Serimizde tanıda organ bazlı dağılım akciğer %6,4, karaciğer %5,7, beyin %7,6, kemik %2,5, deri %3,8 ve genitoüriner %0,6 olup; evre IV altkümesinde akciğer %38,4, karaciğer %34,6, beyin %46,1, kemik %15,3, deri %23 ve genitoüriner tutulum %3,8 şeklindedir. Çoklu organ tutulumu %38,5 olarak tespit edilmiştir. Ulusal düzeyde karşılaştırıldığında Gahramanov ve arkadaşlarının çalışmasında da evre IV primer kutanöz melanomda akciğer %45, beyin %40, karaciğer %23, kemik %32 ve çoklu organ tutulum %36 bulunmuştur (198). Uysal-Sönmez ve arkadaşlarının MELAS serisinde tanıda evre IV olgularda akciğer %41 ve beyin %24 olarak saptanmış olup (245), bizim evre IV altkümesindeki akciğer oranımız buna yakın iken beyin tutulumu daha yüksektir. Uluslararası verilere bakıldığında Li ve arkadaşlarının SEER analizinde ileri evrede tanı alan 2.138 hastada akciğer %50,7, beyin %41,1, karaciğer %29,7 ve kemik %25,1 oranları bildirilmiş olup (246), bulgularımız beyin açısından yakın, karaciğer açısından biraz yüksek, akciğer ve kemik açısından daha düşük niteliktedir.

Serimizde evre I hastalarda 1 ve 5 yıllık sağkalım %100 bulunmuştur. Garbe ve arkadaşlarının çalışmasında da evre I alt gruplarında 5 yıllık survey %100 olarak bulunmuştur (247). Uluslararası popülasyon temelli SEER de ise lokalize grubun 5 yıllık sağkalımı %100,0 olarak verilmekte olup, erken evrede tam sağkalım bulgumuzu desteklemektedir (197). Bu yüksek oranlar; lezyonların daha küçük/ülserasyonsuz yakalanması, uygun genişletilmiş eksizyon ve izlem protokollerinin merkezimizde standartlaşmış olmasıyla açıklanabilir. Serimizde evre II hastalarda 1 ve 5 yıllık sağkalım ise %100 ve %86’dır. AJCC-8 verilerinde 5 yıllık sağkalımlar; IIA’da %94, IIB’de %87 ve IIC’de %82’dir ve kümülatif olarak bizim verilerimiz ile benzerdir. Çalışmada evre IV’te ise 1 yıllık sağkalım

%56,5 ve 5 yıllık sağkalım %11,1 olarak saptandı. Ülkemizde yapılan MELAS çalışmasında medyan sağkalım 8,7 ay ve 1 yıllık sağkalım %26,2 olarak saptanmıştır (245). Taş ve arkadaşlarının çalışmasında ise evre IV için 5 yıllık sağkalım %11–18 aralığında bildirilmiştir (200). Bizim serimizde evre IV’te 1 yıllık sağkalımın Türkiye’deki pre-immünoterapi dönem serilerine kıyasla daha yüksek seyretmesi dönem etkisini (immün kontrol noktası inhibitörlerinin yaygın kullanımı) düşündürürken, 5 yıllık %11,1 oranının pre-immünoterapi Türk verileriyle benzer kalması geç dönemde iyileşmenin sınırlı olduğunu göstermektedir.

Serimizde kutanöz olmayan melanomlara bakıldığında vakaların %26,1’i oküler melanom (tüm kohortun %3,3 ü); %39,1’i mukozal melanom olup, (tüm kohortun %5’i) bu grupta sırasıyla sinonazal yerleşim %17,4; rektal yerleşim %8,7; vajinal yerleşim %8,7; özefageal yerleşim %4,3 sıklıktaydı. Olguların %34,8’i ise primeri belli olmayan metastatik melanom (tüm kohortun %4,4’ü) idi. Carbó-Bagué ve arkadaşları çalışmasında mukozal melanomun en sık baş-boyun, anorektal ve kadın genital mukoza kaynaklı olduğunu, sağkalımın düşük seyrettiğini bildirdi (248). Primeri belli olmayan metastatik melanomun, Boussios ve arkadaşlarının çalışmasında ve Scott ile Gerstenblith’in derlemelerinde sırası ile %3 ve %3,2 sıklıkla görüldüğü belirtilmiştir (249,250). Çalışmamızdaki görece yüksek primeri belli olmayan metastatik melanom sıklığı merkezimizin ileri basamak olması nedeniyle kohort seçilimine atfedilebilir. Bizim çalışmamızda kutanöz olmayan melanomlarda erkek oranı %47,8 olup oküler melanomda bu değer % 66’dır. ABD konjonktival melanom kohortunda 1147 olgunun %51,0’ünün erkek olduğu bildirilmiştir (251). Weinberger ve arkadaşlarının çalışmasında üveal melanom olgularının %52’si erkek olarak bulunmuştur (252). Kestel ve arkadaşlarının serisinde oküler melanom vakalarının erkek dağılımını %41,9 bulmuştur (253). Türkiye’den kutanöz melanom odaklı MELAS çalışmasında medyan yaşın 50’lerin sonlarında olduğu ve sağkalımın evre ile yakından ilişkili bulunduğu saptanmış, Gahramanov ve arkadaşlarının tek merkezlik serisinde de benzer yaş paternleri rapor edilmiştir; her iki çalışma da primeri kutanöz olan popülasyonları kapsasa da yaş ve evre paternleri bizim mukoza/oküler ağırlıklı serimizin daha agresif doğal seyriyle benzerdir (198,245). Çalışmamızda deri dışı melanom kohortunda medyan

yaş 57'dir; Weinberger ve arkadaşları, uveal melanomda medyan tanı yaşını 63 yıl olarak bulmuş, Kaştelan ve arkadaşları konjonktival melanom için tipik yaş aralığını 55–65 yıl olarak özetlemiştir (252,254). Mukozal melanom literatüründe yaş daha ileri olarak belirlenmiştir; Todorović ve arkadaşları sinonazal melanom derlemesinde 60–69 yaş bandını tipik kabul ederken, Falcone ve arkadaşlarının tek merkezli serisinde medyan yaşı 74 yıl bildirmiştir (255,256). Bizdeki görece genç medyan, kohortumuzun oküler melanom ağırlıklı olması ve ileri yaş eğilimli mukozal olguların karışım içindeki payının sınırlı kalmasıyla uyumludur. Çalışmamızda akciğer %21,7, karaciğer %34,8, beyin %13, kemik %26,1 ve deri %8,7 oranında metastaz saptandı. Lian ve arkadaşlarının 706 olguluk analizi de mukoza melanomunda bölgesel düğümler, akciğer ve karaciğerin önde gelen yayılım alanları olduğunu (257); oküler melanomda ise Xu ve arkadaşlarının çalışmasında karaciğerin ilk ve en sık organ olduğunu (yaklaşık %89) göstermiştir (258). Bu dağılım, kohortumuzda oküler olgu payının kayda değer oluşuyla uyumlu bir karaciğer eğilimi ortaya koymaktadır. Bir yıllık izlemlerimizde sağ kalanlar %60,9 ve beş yıllıkta %30,4 olup genel sağkalımda kayıp %60,9'dur. Rojas-Lechuga ve arkadaşlarının meta-analizinde de 5 yıllık total sağkalım %34,8 bulunmuş (259), oküler melanom metastatik evrede Khoja ve arkadaşlarının meta-analizinde median total sağkalım 10,2 ay ve 1 yıllık total sağkalım %43 olarak rapor edilmiştir (260); bizim beş yıllık sonuçlarımız sinonazal mukozal melanom ile yakın, erken mortalitemiz ise oküler kökenli yayılımın bilinen kötü prognozuyla uyumludur.

6. SONUÇLAR

• Çalışma, 2020–2024 aralığında takip edilen 180 olgunun bulunduğu tek merkezli kesitsel kohorttur; demografik, klinik-patolojik ve sağkalım özellikleri birlikte değerlendirildi.

• Hasta profili, ülkemizde ileri başvuru ve kalın tümör baskınlığını yansıtmaktadır.

• Tüm melanom vakalarının; %42,2'si (n=76) kadın %57,8'i erkekti.

• Tüm melanom vakalarının ortalama tanı yaşı $56,41 \pm 15,49$ yıl olarak tespit edildi.

• Melanom vakalarının sigara kullanımı %50,7; en az bir komorbidite varlığı %52,9 olarak tespit edildi.

• Primer kutanöz melanom vakalarının alt tip dağılımı: nodüler melanom %35,0; yüzeysel yayılan melanom %33,8; akral lentiginöz melanom %17,2; lentigo maligna melanom %8,3; nadir tipler %5,7 olarak tespit edildi.

• Primer kutanöz melanom vakalarının anatomik yerleşiminde öne çıkan lokalizasyonlara bakıldığında en sık bölgeler; alt ekstremité distal %24,2; arka gövde %21,7; baş-boyun %21 olarak tespit edildi.

• Primer kutanöz melanomlarda ülserasyon oranı %50,7 olarak tespit edildi.

• Primer kutanöz melanomlarda en sık görülen T-evresi, T4 (>4 mm) %41,4 olarak tespit edildi.

• Primer kutanöz melanom olgularının %39,5'inde (N1–N3) lenf nodu tutulumu tespit edildi. Lenf nodu tutulumu olan olgularda 1 yıllık sağkalım %79,3, 5 yıllık sağkalım %23,7 iken, tutulum olmayan olgularda 1 yıllık sağkalım %97,6, 5 yıllık %84,4 olarak hesaplandı.

• Kutanöz melanomlarda nodal tutulumun T-evresiyle ilişkisi kuvvetli olarak saptandı.

• Kutanöz melanomlarda nodal pozitiflik, tanı anında uzak organ yayılımlarıyla anlamlı birliktelik gösterdi; özellikle akciğer, karaciğer ve beyin tutulumu nodal pozitif grupta belirgin olarak saptandı.

• Kutanöz melanomlarda uzak metastaz oranları; akciğer %6,4; karaciğer %5,7; beyin %7,6; kemik %2,5; deri %3,8; genitoüriner sistem %0,6 olarak saptandı. Uzak organ metastazı olan 26 hastalık alt grupta ise bu oranlar; akciğer için %38,4

karaciğer için %34,6 beyin için %46,1 kemik için %15,3 deri için %23 ve genitoüriner sistem için %3,8 olarak hesaplandı. 10 hastada çoklu-organ metastazı saptandı.

- Primer kutanöz melanom tanısı olan ve tetkik edilen 88 olgunun %24,2'sinde BRAF mutasyonu saptanmıştır.

- Kutanöz melanomlarda tümör alt tipleri arasında sağkalım farkı anlamlıdır

- Kutanöz melanomlarda en uzun ortalama sağkalım yüzeysel yayılan melanomda en iken en kısa ortalama sağkalım nodüler melanom olarak saptanmıştır.

- Akral ve lentigo maligna alt tiplerin sağkalımı orta düzeydedir; “nadir tipler” görece iyi seyir göstermiştir.

- Melanomlarda ülserasyon varlığı, daha kötü sağkalımla anlamlı ilişkili olarak saptanmıştır.

- Ülserasyon yokluğunda ortalama sağkalım $101,5 \pm 6,6$ ay; ülserasyon varlığında $68,2 \pm 6,8$ ay olarak saptanmıştır.

- T-evrelerindeki artışla sağkalımın kötüleşmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

- T1'de ortalama sağkalım $113,6 \pm 8,8$ ay; T2'de $97,9 \pm 6,7$ ay; T4'te $66,0 \pm 7,8$ ay olarak saptanmıştır.

- Breslow'un mortaliteyi ayırt etme gücü anlamlı olarak tespit edilmiş ve en uygun kesme noktası 3,8 mm olarak saptanmıştır.

- 1 yıllık izlemlerde ölüm oranı %8,9; 5 yıllık izlemlerde %22,9; genel ölüm oranı %26,1 olarak tespit edilmiştir.

- Sonuç olarak, merkezimizde 2020–2024 yılları arasında izlenen primer kutanöz melanom olgularının sistematik, geriye dönük değerlendirilmesi; mortalitesi yüksek bu hastalıkta artan insidans, erken tanının yaşamsal önemi ve kılavuz uyumlu yaklaşımların hasta sonuçlarına yansımaları açısından güçlü bir çerçeve sunmaktadır. Melanomun giderek artan küresel yükü ve ülkemizdeki klinik önemi dikkate alındığında, dermatoskopi eşliğinde doğru biyopsiyle erken tanı koymak ve Breslow kalınlığı ile ülserasyonu merkeze alan evrelemeyi eksiksiz uygulamak, tedavi basamaklarının isabetini belirleyen temel adımdır.. Bununla birlikte, melanomun heterojen doğası ve merkezler arası hasta profili/karar farklılıkları, yerel verilerin düzenli olarak güncellenip standardize edilmesini ve çok disiplinli

kurulların etkinliğini artırmayı zorunlu kılar. Çalışmamız, literatürle karşılaştırmalı yerel gerçek yaşam verileri üretmenin hasta yaklaşım kalitesini yükseltme potansiyelini göstermekte; önleyici stratejiler, hasta eğitimi ve kayıt altyapısının güçlendirilmesiyle birlikte daha geniş, çok merkezli ve prospektif araştırmaların planlanmasına zemin hazırlamaktadır.



7. ÖZET

Melanom belirgin klinik-patolojik heterojenlik gösterir; merkez bazlı veriler evreleme, tedavi ve izlem kararlarını iyileştirir. Bu çalışmanın amacı, bir üniversite hastanesinde izlenen melanom olgularının demografik ve klinik-patolojik özellikleri ile sağkalımını ortaya koymak ve gerçek yaşam sonuçlarını literatürle karşılaştırmaktır. Tek merkezli, retrospektif kohorta 01.01.2020–31.12.2024 arasında kaydı erişilebilir tüm hastalar dâhil edildi. Non-kutanöz melanomlar (oküler, mukozal, primeri bilinmeyen) tanımlayıcı olarak ayrı sunuldu; birincil analizler kutanöz melanom üzerinde yapıldı. Sağkalım Kaplan–Meier ile hesaplandı, log-rank ile karşılaştırıldı; belirleyiciler Cox regresyonla incelendi. Breslow kalınlığının mortaliteyi ayırt ediciliği ROC analiziyle değerlendirildi. Etik onay: 06.03.2025, TBAEK-231. Toplam 180 olgu değerlendirildi. Tanıda evre dağılımı (kutanöz olgularda): Evre I %22,3 (n=35), Evre II %35,0 (n=55), Evre III %26,1 (n=41), Evre IV %16,6 (n=26). Ortalama Breslow $4,06 \pm 3,01$ mm; ortalama takip $44,54 \pm 31,45$ aydı. Tanı anında uzak organ tutulumu sırasıyla akciğer %6,4, karaciğer %5,7, beyin %7,6, kemik %2,5, deri %3,8 ve genitoüriner %0,6; 10 hastada çoklu organ metastazı vardı. Lenf nodu negatiflik oranı %60,5 (N0) olup nodal metastaz toplamda %39,5'tir (N1–N3). Genel 1-/5-yıllık sağkalım %90,0/%56,7; evreye göre Evre I'de %100/%100, Evre IV'te %56,5/%11,1 bulundu. Ülserasyon (log-rank $\chi^2=16,03$; $p<0,001$) ve lenf nodu metastazı ($\chi^2=46,07$; $p<0,001$) sağkalımı olumsuz etkiledi. Alt tipler arasında sağkalım farklıydı ($\chi^2=18,27$; $p=0,001$): en uzun yüzeysel yayılan, en kısa nodüler melanomda. Test edilenlerde BRAF pozitifliği %43,2 idi. Breslow kalınlığı mortalite için iyi ayırt edicilik gösterdi (EAA 0,769); en uygun kesme değeri 3,8 mm (Youden). Bu gerçek yaşam kohortunda kutanöz melanomların yaklaşık üçte biri Evre II'de, %40'ında tanıda nodal tutulum saptandı. Sağkalımı başlıca evre, nodal durum, ülserasyon ve histolojik alt tip belirledi; yaş arttıkça mortalite yükseldi ve çok değişkenli analizde evre bağımsız öngördürücü olarak kaldı. Bulgular, erken tanı ve kılavuzlara uyumlu tedavinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar sözcükler: kutanöz melanom, Breslow kalınlığı; lenf nodu metastazı, sağkalım

8. ABSTRACT

Melanoma shows marked clinicopathological heterogeneity; institution-level data help tailor staging, treatment, and follow-up. We aimed to characterize demographics, clinicopathological features, and survival of melanoma patients managed at a university hospital and to compare real-world outcomes with the literature. This single-center retrospective cohort included all melanoma patients with accessible records between 01 January 2020 and 31 December 2024. Non-cutaneous cases (ocular, mucosal, unknown primary) were described separately; primary analyses focused on cutaneous melanoma. Survival was estimated by Kaplan–Meier and compared with log-rank tests; predictors were assessed using Cox regression. Receiver operating characteristic analysis evaluated Breslow thickness for mortality discrimination. Ethics approval was obtained (06.03.2025, TBAEK-231). We included 180 patients. At diagnosis, cutaneous cases were stage I 22.3% (n=35), stage II 35.0% (n=55), stage III 26.1% (n=41), and stage IV 16.6% (n=26). Mean Breslow thickness was 4.06 ± 3.01 mm and mean follow-up 44.54 ± 31.45 months. Distant organ involvement at presentation was lung 6.4%, liver 5.7%, brain 7.6%, bone 2.5%, skin 3.8%, and genitourinary 0.6%; multiple-organ metastasis occurred in 10 patients. The lymph-node negative rate was 60.5% (N0), implying nodal metastasis in 39.5% (N1–N3). One- and five-year overall survival were 90.0% and 56.7%, respectively; by stage, stage I 1-/5-year 100%/100% versus stage IV 56.5%/11.1%. Ulceration and nodal metastasis were each associated with significantly worse survival (log-rank $\chi^2=16.03$ and 46.07 ; both $p<0.001$). Survival differed across histological subtypes (log-rank $\chi^2=18.27$; $p=0.001$), longest in superficial spreading and shortest in nodular melanoma. Among tested patients, BRAF mutation was present in 43.2%. Breslow thickness showed good discrimination for mortality (AUC 0.769). In this real-world Turkish cohort, one-third of cutaneous melanomas presented at stage II and ~40% had nodal involvement at diagnosis. Survival was chiefly determined by stage, nodal status, ulceration, and histological subtype; age also correlated with poorer outcomes, and

stage remained an independent predictor in multivariable analysis. These findings underscore the need for earlier detection and prompt guideline-concordant management.

Keywords: cutaneous melanoma, Breslow thickness, lymph-node metastasis, overall survival



9. KAYNAKÇA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2024 May [cited 2025 Sep 24];74(3):229–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/>
2. Wang M, Gao X, Zhang L. Recent global patterns in skin cancer incidence, mortality, and prevalence. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2025 Jan 20 [cited 2025 Sep 24];138(2):185–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39682020/>
3. Kanser İstatistikleri [Internet]. [cited 2025 Sep 24]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>
4. ESMO Clinical Practice Guidelines: Melanoma and Skin Cancers | ESMO [Internet]. [cited 2025 Sep 24]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/melanoma-and-skin-cancers>
5. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, Donia M, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Sep 24];36(1):10–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39550033/>
6. Melanoma clinical guideline [Internet]. [cited 2025 Sep 24]. Available from: <https://www.aad.org/member/clinical-quality/guidelines/melanoma>
7. Swetter SM, Johnson D, Albertini MR, Barker CA, Bateni S, Baumgartner J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Sep 24];22(5):290–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39019054/>
8. Morton DL, Essner R, Kirkwood JM, Wollman RC. History of Melanoma. 2003 [cited 2025 Sep 23]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13962/>
9. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A Brief History of Melanoma: From Mummies to Mutations.

10. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin - PubMed [Internet]. [cited 2025 Sep 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5773814/>
11. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long G V., Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Nov [cited 2025 Sep 23];67(6):472–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29028110/>
12. Cagnetta AB, Vogt T, Landthaler M, Braun-Falco O, Plewig G. The ABCD rule of dermatoscopy: High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1994 [cited 2025 Sep 23];30(4):551–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8157780/>
13. JJ G, JJ B. The “ugly duckling” sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* [Internet]. 1998 Jan 1 [cited 2025 Sep 23];134(1):103-a-104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9449921/>
14. Jungbluth AA, Busam KJ, Gerald WL, Stockert E, Coplan KA, Iversen K, et al. A103: An anti-melan-a monoclonal antibody for the detection of malignant melanoma in paraffin-embedded tissues. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1998 [cited 2025 Sep 23];22(5):595–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9591730/>
15. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* [Internet]. 1992 [cited 2025 Sep 23];127(4):392–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1558490/>
16. DL M, JF T, AJ C, N M, R E, R E, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Dec [cited 2025 Sep 23];355(13):169–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17005948/>
17. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jun 8 [cited 2025 Sep 23];376(23):2211–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28591523/>

18. Millington GWM. Mutations of the BRAF gene in human cancer, by Davies et al. (Nature 2002; 417: 949-54). Clin Exp Dermatol [Internet]. 2013 Mar [cited 2025 Sep 23];38(2):222–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23397951/>
19. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med [Internet]. 2011 Jun 30 [cited 2025 Sep 23];364(26):2507–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21639808/>
20. Long G V., Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. New England Journal of Medicine [Internet]. 2017 Nov 9 [cited 2025 Sep 23];377(19):1813–23. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1708539>
21. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med [Internet]. 2010 Aug 19 [cited 2025 Sep 23];363(8):711–23. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1003466>
22. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 2019 Oct 17 [cited 2025 Sep 23];381(16):1535–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562797/>
23. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Gutiérrez EC, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. New England Journal of Medicine [Internet]. 2022 Jan 6 [cited 2025 Sep 23];386(1):24–34. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2109970>
24. FDA grants accelerated approval to lifileucel for unresectable or metastatic melanoma | FDA [Internet]. [cited 2025 Sep 23]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-lifileucel-unresectable-or-metastatic-melanoma>
25. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. Ann Surg Oncol [Internet]. 2018 Aug 1

- [cited 2025 Sep 23];25(8):2105–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29850954/>
26. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2018 Aug 3 [cited 2025 Sep 23];18(8):775. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7652033/>
 27. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2018 Aug 3 [cited 2025 Sep 23];18(8):775–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29923435/>
 28. Statistics at a glance.
 29. Wang M, Gao X, Zhang L. Recent global patterns in skin cancer incidence, mortality, and prevalence. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2025 Jan 20 [cited 2025 Oct 7];138(2):185–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39682020/>
 30. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Oct 7];158(5):495–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35353115/>
 31. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2025 Oct 7]. Available from: <https://gco.iarc.fr/en>
 32. Melanoma of the skin statistics | Cancer Australia [Internet]. [cited 2025 Oct 7]. Available from: <https://www.canceraustralia.gov.au/cancer-types/melanoma-skin/melanoma-skin-statistics>
 33. Incidence and mortality | National Cancer Prevention Policy Skin Cancer Statistics and Issues | Cancer Council [Internet]. [cited 2025 Oct 7]. Available from: <https://www.cancer.org.au/about-us/policy-and-advocacy/prevention/uv-radiation/related-resources/skin-cancer-incidence-and-mortality>
 34. Melanoma Skin Cancer Statistics | American Cancer Society [Internet]. [cited 2025 Oct 7]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html>

35. Melanoma of the Skin — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2025 Oct 7]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
36. SEER Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2025 Oct 7]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/>
37. Cancer data in Australia, About - Australian Institute of Health and Welfare [Internet]. [cited 2025 Oct 7]. Available from: <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer/cancer-data-in-australia/contents/about>
38. Huang K, Fan J, Misra S. Acral Lentiginous Melanoma: Incidence and Survival in the United States, 2006-2015, an Analysis of the SEER Registry. *Journal of Surgical Research* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Oct 7];251:329–39. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022480420300974>
39. Angel-Baldo J, Podlipnik S, Azón A, Boada A, Arrieta A, Marcoval J, et al. Acral Melanoma in the Caucasian Population: A Comprehensive Cohort Study on Epidemiological, Clinicopathological, and Prognostic Features. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2025 May 1 [cited 2025 Oct 7];116(5):462–73. Available from: <https://www.actasdermo.org/es-acral-melanoma-in-caucasian-population-articulo-S0001731025000018>
40. Kanser İstatistikleri [Internet]. [cited 2025 Oct 7]. Available from: <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri.html>
41. Acer E, Erdoğan HK. SIK GÖRÜLEN DERİ KANSERLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ. *Eskişehir Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi* [Internet]. 2019 Mar 11 [cited 2025 Oct 7];4:52–60. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/estudamhsd/issue/43697/499257>
42. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, Donia M, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Oct 7];36(1):10–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39550033/>
43. Melanoma: Cutaneous - Guidelines Detail [Internet]. [cited 2025 Oct 7]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1492>
44. Strashilov S, Yordanov A. Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Jun 2 [cited 2025 Oct 13];22(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34203771/>

45. Sun X, Zhang N, Yin C, Zhu B, Li X. Ultraviolet Radiation and Melanomagenesis: From Mechanism to Immunotherapy. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2025 Oct 13];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32714859/>
46. Langselius O, Rungay H, de Vries E, Whiteman DC, Jemal A, Parkin DM, et al. Global burden of cutaneous melanoma incidence attributable to ultraviolet radiation in 2022. *Int J Cancer* [Internet]. 2025 Sep 15 [cited 2025 Oct 7];157(6):1110–9. Available from: <https://www.iarc.who.int/news-events/new-study-on-the-global-burden-of-cutaneous-melanoma-incidence-attributable-to-ultraviolet-radiation>
47. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Oct 7];158(5):495–503. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2790344>
48. Cahoon EK, Mandal S, Pfeiffer RM, Wheeler DC, Sargen MR, Alexander BH, et al. Ambient ultraviolet A, ultraviolet B, and risk of melanoma in a nationwide United States cohort, 1984-2014. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Oct 7];116(12):1928–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39115885/>
49. An S, Kim K, Moon S, Ko KP, Kim I, Lee JE, et al. Indoor Tanning and the Risk of Overall and Early-Onset Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Oct 7];13(23). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34885049/>
50. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2012 Jul 24 [cited 2025 Oct 7];345(7877). Available from: <https://www.bmj.com/content/345/bmj.e4757>
51. Thatiparthi A, Martin A, Liu J, Wu JJ. Risk of Skin Cancer with Phototherapy in Moderate-to-Severe Psoriasis: An Updated Systematic Review. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Oct 7];15(6):68. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9239121/>

52. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2001 [cited 2025 Oct 7];44(5):755–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11312420/>
53. Pasquali E, García-Borrón JC, Fagnoli MC, Gandini S, Maisonneuve P, Bagnardi V, et al. MC1R variants increased the risk of sporadic cutaneous melanoma in darker-pigmented Caucasians: a pooled-analysis from the M-SKIP project. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Feb 15 [cited 2025 Oct 7];136(3):618–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24917043/>
54. Tagliabue E, Gandini S, Bellocchio R, Maisonneuve P, Newton-Bishop J, Polsky D, et al. MC1R variants as melanoma risk factors independent of at-risk phenotypic characteristics: a pooled analysis from the M-SKIP project. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2018 May 14 [cited 2025 Oct 7];10:1143. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5958947/>
55. Shreberk-Hassidim R, Ostrowski SM, Fisher DE. The Complex Interplay between Nevi and Melanoma: Risk Factors and Precursors. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Oct 7];24(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36834954/>
56. Risk factors/epidemiology | National Cancer Prevention Policy Skin Cancer Statistics and Issues | Cancer Council [Internet]. [cited 2025 Oct 7]. Available from: <https://www.cancer.org.au/about-us/policy-and-advocacy/prevention/uv-radiation/related-resources/risk-factors-epidemiology>
57. PERKINS A, DUFFY RL. Atypical Moles: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2025 Oct 13];91(11):762–7. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2015/0601/p762.html>
58. Macneal P, Syed HA, Patel BC. Congenital Melanocytic Nevi. *StatPearls* [Internet]. 2024 Dec 2 [cited 2025 Oct 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563168/>
59. Mayer JE, Swetter SM, Fu T, Geller AC. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Oct 13];71(4):599.e1-599.e12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25219716/>

60. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Genetics of Skin Cancer (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. 2002 [cited 2025 Oct 7]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389333>
61. Ribeiro Moura Brasil Arnaut J, dos Santos Guimarães I, Evangelista dos Santos AC, de Moraes Lino da Silva F, Machado JR, de Melo AC. Molecular landscape of Hereditary Melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Oct 13];164. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34245855/>
62. Park CK, Dahlke EJ, Fung K, Kitchen J, Austin PC, Rochon PA, et al. Melanoma incidence, stage, and survival after solid organ transplant: A population-based cohort study in Ontario, Canada. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Oct 7];83(3):754–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111554/>
63. Sargen MR, Cahoon EK, Yu KJ, Madeleine MM, Zeng Y, Rees JR, et al. Spectrum of Nonkeratinocyte Skin Cancer Risk Among Solid Organ Transplant Recipients in the US. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Oct 7];158(4):414–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35262623/>
64. Yanik EL, Hernández-Ramírez RU, Qin L, Lin H, Leyden W, Neugebauer RS, et al. Brief Report: Cutaneous Melanoma Risk Among People With HIV in the United States and Canada. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2018 Aug 15 [cited 2025 Oct 7];78(5):499–504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29771785/>
65. Barger LN, El Naggar OS, Ha B, Romano G. Melanoma in people living with HIV: Immune landscape dynamics and the role of immuno- and antiviral therapies. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Oct 7];44(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39609320/>
66. Sadangi S, Milosavljevic K, Castro-Perez E, Lares M, Singh M, Altameemi S, et al. Role of the Skin Microenvironment in Melanomagenesis: Epidermal Keratinocytes and Dermal Fibroblasts Promote BRAF Oncogene-Induced Senescence Escape in Melanocytes. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Oct 14];14(5):1233. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8909265/>

67. Palmieri G, Colombino M, Casula M, Manca A, Mandalà M, Cossu A. Molecular Pathways in Melanomagenesis: What We Learned from Next-Generation Sequencing Approaches. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2025 Oct 14];20(11):86. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6153571/>
68. Palmieri G, Ombra MN, Colombino M, Casula M, Sini MC, Manca A, et al. Multiple Molecular Pathways in Melanomagenesis: Characterization of Therapeutic Targets. *Front Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2025 Oct 14];5(Aug):183. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4530319/>
69. Eddy K, Chen S. Overcoming immune evasion in melanoma. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 1;21(23):1–48.
70. Reddy BY, Miller DM, Tsao H. Somatic driver mutations in melanoma. *Cancer* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Oct 14];123(S11):2104–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28543693/>
71. Hodis E, Watson IR, Kryukov G V., Arold ST, Imielinski M, Theurillat JP, et al. A Landscape of Driver Mutations in Melanoma. *Cell* [Internet]. 2012 Jul 20 [cited 2025 Oct 14];150(2):251. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3600117/>
72. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Nov 12 [cited 2025 Oct 14];373(20):1926–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26559571/>
73. Ross AL, Sanchez MI, Grichnik JM. Molecular Nevogenesis. *Dermatol Res Pract* [Internet]. 2011 [cited 2025 Oct 14];2011:463184. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3130972/>
74. Ross AL, Sanchez MI, Grichnik JM, Camacho FM, Firooz A, Bernal JFV. Nevogenesis: A Benign Metastatic Process? *ISRN Dermatol* [Internet]. 2011 Apr 5 [cited 2025 Oct 14];2011:813513. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3262547/>
75. Strashilov S, Yordanov A. Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Jun 2 [cited 2025

- Oct 14];22(12):6395. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8232613/>
76. Karami Fath M, Azargoonjahromi A, Soofi A, Almasi F, Hosseinzadeh S, Khalili S, et al. Current understanding of epigenetics role in melanoma treatment and resistance. *Cancer Cell Int* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Oct 14];22(1):313. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9555085/>
 77. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghi A, Spandidos DA, Mccubrey JA, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Oct 14];52(4):1071. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5843392/>
 78. Silva-Rodríguez P, Fernández-Díaz D, Bande M, Pardo M, Loidi L, Blanco-Teijeiro MJ. GNAQ and GNA11 Genes: A Comprehensive Review on Oncogenesis, Prognosis and Therapeutic Opportunities in Uveal Melanoma. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Oct 14];14(13):3066. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9264989/>
 79. Bologna, J.L., Schaffer, J.V. and Cerroni, L. (2018) *Dermatology*. 4th Edition, Elsevier. - References - Scientific Research Publishing [Internet]. [cited 2025 Oct 7]. Available from: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=3904748>
 80. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2020 [cited 2025 Oct 7];144(4):500–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32057276/>
 81. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Oct 7];170:236–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35570085/>
 82. Freddy M, Lazarus ME, Larsen TB. Incidental Cutaneous Melanoma. *Journal of Brown Hospital Medicine* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Oct 7];3(3):118182. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11864422/>

83. Broekaert SMC, Roy R, Okamoto I, Van Den Oord J, Bauer J, Garbe C, et al. Genetic and morphologic features for melanoma classification. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. 2010 Dec [cited 2025 Oct 7];23(6):763–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20874733/>
84. Bosbous MW, Dzwierzynski WW, Neuburg M. Lentigo Maligna: Diagnosis and Treatment. *Clin Plast Surg* [Internet]. 2010 Jan [cited 2025 Oct 7];37(1):35–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19914456/>
85. Fitzpatrick's Dermatology, 9e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2025 Oct 7]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2570>
86. Puckett Y, Geist R, Chen CSJ. Lentigo Maligna Melanoma. *StatPearls* [Internet]. 2025 Jun 25 [cited 2025 Oct 7]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482163/>
87. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Oct 7];9:239–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24460190/>
88. Han D, Han G, Zhao X, Rao NG, Messina JL, Marzban SS, et al. Clinicopathologic predictors of survival in patients with desmoplastic melanoma. *PLoS One* [Internet]. 2015 Mar 26 [cited 2025 Oct 7];10(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25811671/>
89. Shain AH, Garrido M, Botton T, Talevich E, Yeh I, Sanborn JZ, et al. Exome sequencing of desmoplastic melanoma identifies recurrent NFKBIE promoter mutations and diverse activating mutations in the MAPK pathway. *Nat Genet* [Internet]. 2015 Sep 29 [cited 2025 Oct 7];47(10):1194–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26343386/>
90. Ortega CA, Stevens MN, Lewis JS, Topf MC. Nasal Mucosal Desmoplastic Melanoma: A Case Report with Review of the Literature. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2022 [cited 2025 Oct 7];16(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35257324/>
91. Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskovan S, Kim DW, Algazi A, Johnson DB, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature* [Internet].

- 2018 Jan 18 [cited 2025 Oct 7];553(7688):347–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29320474/>
92. Kim HY, Yoon JH, Cho EB, Park EJ, Kim KH, Kim KJ. A case of spitzoid melanoma. *Ann Dermatol* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2025 Oct 7];27(2):206–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25834363/>
 93. Pópulo H, Boaventura P, Vinagre J, Batista R, Mendes A, Caldas R, et al. TERT promoter mutations in skin cancer: The effects of sun exposure and X-irradiation. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 2014 [cited 2025 Oct 7];134(8):2251–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24691053/>
 94. Jung HJ, Kweon SS, Lee JB, Lee SC, Yun SJ. A clinicopathologic analysis of 177 acral melanomas in Koreans: relevance of spreading pattern and physical stress. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2025 Oct 7];149(11):1281–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24067997/>
 95. Costello CM, Pittelkow MR, Mangold AR. Acral Melanoma and Mechanical Stress on the Plantar Surface of the Foot. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jul 27 [cited 2025 Oct 7];377(4):395–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28745985/>
 96. Saida T, Koga H, Uhara H. Key points in dermoscopic differentiation between early acral melanoma and acral nevus. *J Dermatol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2025 Oct 7];38(1):25–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21175752/>
 97. Littleton TW, Murray PM, Baratz ME. Subungual Melanoma. *Orthopedic Clinics of North America* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Oct 7];50(3):357–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31084838/>
 98. Furney SJ, Turajlic S, Stamp G, Thomas JM, Hayes A, Strauss D, et al. The mutational burden of acral melanoma revealed by whole-genome sequencing and comparative analysis. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. 2014 [cited 2025 Oct 7];27(5):835–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24913711/>
 99. Prasad ML, Patel SG, Huvos AG, Shah JP, Busam KJ. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer* [Internet]. 2004 Apr 15 [cited 2025 Oct 7];100(8):1657–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15073854/>
 100. van Geel AN, den Bakker MA, Kirkels W, Horenblas S, Kroon BBR, de Wilt JHW, et al. Prognosis of Primary Mucosal Penile Melanoma: A Series of 19 Dutch

- Patients and 47 Patients from the Literature. *Urology* [Internet]. 2007 Jul [cited 2025 Oct 7];70(1):143–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17656225/>
101. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on Cutaneous and Noncutaneous Melanoma A Summary of 84,836 Cases from the Past Decade. 1998 [cited 2025 Oct 7]; Available from: [/doi/pdf/10.1002/%28SICI%291097-0142%2819981015%2983%3A8%3C1664%3A%3AAID-CNCR23%3E3.0.CO%3B2-G](https://doi.org/10.1002/%28SICI%291097-0142%2819981015%2983%3A8%3C1664%3A%3AAID-CNCR23%3E3.0.CO%3B2-G)
 102. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. *Abeloff's Clinical Oncology*. Abeloff's Clinical Oncology. 2019 Jan 1;1–2037.
 103. Postow MA, Hamid O, Carvajal RD. Mucosal melanoma: pathogenesis, clinical behavior, and management. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2012 Oct [cited 2025 Oct 7];14(5):441–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22661391/>
 104. Zaal LH, Mooi WJ, Sillevius Smitt JH, van der Horst CMAM. Classification of congenital melanocytic naevi and malignant transformation: A review of the literature. *Br J Plast Surg* [Internet]. 2004 Dec [cited 2025 Oct 7];57(8):707–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15544766/>
 105. Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol* [Internet]. 2006 Jul [cited 2025 Oct 7];155(1):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16792745/>
 106. Bauer J, Curtin JA, Pinkel D, Bastian BC. Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 2007 Jan 27 [cited 2025 Oct 7];127(1):179–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16888631/>
 107. Roh MR, Eliades P, Gupta S, Tsao H. Genetics of melanocytic nevi. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015 Nov 1;28(6):661–72.
 108. Caccavale S, Calabrese G, Mattiello E, Broganelli P, Ramondetta A, Pieretti G, et al. Cutaneous Melanoma Arising in Congenital Melanocytic Nevus: A Retrospective Observational Study. *Dermatology* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Oct 7];237(3):473–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33053549/>

109. Yilmaz I, Gamsizkan M, Sari SO, Yaman B, Demirkessen C, Heper A, et al. Molecular alterations in malignant blue nevi and related blue lesions. *Virchows Arch* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2025 Oct 7];467(6):723–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26403583/>
110. Costa S, Byrne M, Pissaloux D, Haddad V, Paindavoine S, Thomas L, et al. Melanomas Associated With Blue Nevi or Mimicking Cellular Blue Nevi: Clinical, Pathologic, and Molecular Study of 11 Cases Displaying a High Frequency of GNA11 Mutations, BAP1 Expression Loss, and a Predilection for the Scalp. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2016 [cited 2025 Oct 7];40(3):368–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645730/>
111. Mahendraraj K, Shrestha S, Lau CS, Chamberlain RS. Ocular melanoma-when you have seen one, you have not seen them all: a clinical outcome study from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database (1973-2012). *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2017 [cited 2025 Oct 7];11:153–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28115829/>
112. Bai H, Bosch JJ, Heindl LM. Current management of uveal melanoma: A review. *Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Oct 7];51(5):484–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37076276/>
113. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2003 Nov [cited 2025 Oct 7];44(11):4651–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14578381/>
114. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: Trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* [Internet]. 2011 Sep [cited 2025 Oct 7];118(9):1881–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21704381/>
115. van Poppelen NM, de Bruyn DP, Bicer T, Verdijk R, Naus N, Mensink H, et al. Genetics of Ocular Melanoma: Insights into Genetics, Inheritance and Testing. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Oct 7];22(1):1–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33396957/>
116. Gronbeck C, Kerr PE. Nodular melanoma. *Clin Dermatol* [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Oct 7];43(1):64–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39900310/>

117. Wei EX, Chen L, Ma F, Keri J, Hu S. Recent dermatology visit is associated with thinner Breslow depth nodular melanomas. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Oct 7];80(4):1143–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30876534/>
118. Coroiu A, Moran C, Davine JA, Brophy K, Bergeron C, Tsao H, et al. Patient-identified early clinical warning signs of nodular melanoma: a qualitative study. *BMC Cancer* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Oct 7];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33827477/>
119. Williams NM, Rojas KD, Reynolds JM, Kwon D, Shum-Tien J, Jaimes N. Assessment of Diagnostic Accuracy of Dermoscopic Structures and Patterns Used in Melanoma Detection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Oct 7];157(9):1078–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34347005/>
120. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Oct 13];170:236–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35570085/>
121. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, Donia M, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Oct 10];36(1):10–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39550033/>
122. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Oct 10];80(1):208–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30392755/>
123. Pathak S, Zito PM. Cutaneous Malignant Melanoma: Guideline-Based Management and Interprofessional Collaboration. *StatPearls* [Internet]. 2025 Jun 29 [cited 2025 Oct 10]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572149/>
124. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, Ferrante di Ruffano L, Martin RN, Thomson DR, et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in

- adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Dec 3 [cited 2025 Oct 10];12(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521682/>
125. Lindsay D, Soyer HP, Janda M, Whiteman DC, Osborne S, Finnane A, et al. Cost-Effectiveness Analysis of 3D Total-Body Photography for People at High Risk of Melanoma. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2025 May 21 [cited 2025 Oct 10];161(5):482–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40136266/>
 126. Dinnes J, Deeks JJ, Saleh D, Chuchu N, Bayliss SE, Patel L, et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Dec 3 [cited 2025 Oct 10];12(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521681/>
 127. Pezzini C, Kaleci S, Chester J, Farnetani F, Longo C, Pellacani G. Reflectance confocal microscopy diagnostic accuracy for malignant melanoma in different clinical settings: systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Oct 10];34(10):2268–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31997465/>
 128. Pellacani G, Farnetani F, Ciardo S, Chester J, Kaleci S, Mazzoni L, et al. Effect of Reflectance Confocal Microscopy for Suspect Lesions on Diagnostic Accuracy in Melanoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Oct 10];158(7):754–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35648432/>
 129. Ahmadi O, Das M, Hajarizadeh B, Mathy JA. Impact of Shave Biopsy on Diagnosis and Management of Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Oct 10];28(11):6168–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782802/>
 130. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long G V., Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Nov [cited 2025 Oct 10];67(6):472–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29028110/>
 131. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2018 Aug 3 [cited 2025 Oct

- 10];18(8):775. Available from:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7652033/>
132. Zboraş I, Ungureanu L, Şenilă S, Petrushev B, Zamfir P, Crişan D, et al. PRAME Immunohistochemistry in Thin Melanomas Compared to Melanocytic Nevi. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Oct 10];14(18). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39335694/>
 133. Machuca-Aguado J, García-Trevijano CI, Orrego-Pereira C, Montaña-Ramírez AM, Ríos-Martín JJ. Unraveling PRAME Expression in Desmoplastic Melanocytic Neoplasms: Illuminating its Diagnostic Significance in Distinguishing Desmoplastic Spitz Nevi. *Am J Dermatopathol* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Oct 10];46(7):469–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38354375/>
 134. Sun J, Karasaki KM, Farma JM. The Use of Gene Expression Profiling and Biomarkers in Melanoma Diagnosis and Predicting Recurrence: Implications for Surveillance and Treatment. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Oct 10];16(3):583. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10854922/>
 135. Heerfordt IM, Philipsen PA, Andersen JD, Langhans L, Schmidt G, Morling N, et al. RNA analysis of tape strips to rule out melanoma in lesions clinically assessed as cutaneous malignant melanoma: A diagnostic study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Oct 10];89(3):537–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37224970/>
 136. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, Donia M, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Oct 10];36(1):10–30. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showFullText?pii=S0923753424049123>
 137. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Melanoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. 2002 [cited 2025 Oct 10]; Available from: <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq>

138. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Oct 7];36(4):399–413. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232171/>
139. ESMO Clinical Practice Guidelines: Melanoma and Skin Cancers | ESMO [Internet]. [cited 2025 Sep 24]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/melanoma-and-skin-cancers>
140. Protocol for the Examination of Biopsy Specimens from Patients with Invasive Melanoma of the Skin. 2025 [cited 2025 Oct 7]; Available from: www.cap.org/cancerprotocols.
141. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Melanoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. 2002 [cited 2025 Oct 7]; Available from: <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq>
142. Pathak S, Zito PM. Cutaneous Malignant Melanoma: Guideline-Based Management and Interprofessional Collaboration. *StatPearls* [Internet]. 2025 Jun 29 [cited 2025 Oct 7]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572149/>
143. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, Donia M, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Oct 9];36(1):10–30. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showFullText?pii=S0923753424049123>
144. Cutaneous M: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) NCCN.org NCCN Guidelines for Patients® available at www.nccn.org/patients NCCN recognizes the importance of clinical trials and encourages participation when applicable and available. Trials should be designed to maximize inclusiveness and broad representative enrollment. 2025 [cited 2025 Oct 9]; Available from: www.nccn.org/patients

145. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Mnsson-Brahme E, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: A randomised, multicentre trial. *The Lancet* [Internet]. 2011 Nov 5 [cited 2025 Oct 9];378(9803):1635–42. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673611615468>
146. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, Newton-Bishop J, Timmons M, Cook M, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2025 Oct 9];17(2):184. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4737890/>
147. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Jun 8 [cited 2025 Oct 9];376(23):2211–22. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1613210>
148. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, Berking C, et al. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 Nov 10 [cited 2025 Oct 9];37(32):3000–8. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.18.02306>
149. Patel SP, Othus M, Chen Y, G. Paul Wright Jr, Yost KJ, Hyngstrom JR, et al. Neoadjuvant–Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2023 Mar 2 [cited 2025 Oct 9];388(9):813–23. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2211437>
150. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, Wiel BA van de, Menzies AM, Lopez-Yurda M, et al. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 Nov 7 [cited 2025 Oct 9];391(18):1696–708. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2402604>
151. Gamsizkan M, Yilmaz I, Buyukbabani N, Demirkesen C, Demiriz M, Cetin ED, et al. A retrospective multicenter evaluation of cutaneous melanomas in Turkey. *Asian*

- Pac J Cancer Prev [Internet]. 2014 [cited 2025 Oct 10];15(23):10451–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556491/>
152. Gahramanov I, Akoglu G, Karaismailoglu E, Karadurmus N. Evaluation of Demographic and Clinical Characteristics of Turkish Patients With Primary Cutaneous Melanoma: A 5-Year Experience of a Tertiary Referral Center. *Dermatol Pract Concept* [Internet]. 2024 Jul 31 [cited 2025 Oct 10];14(3):e2024135–e2024135. Available from: <https://dpcj.org/index.php/dpc/article/view/4022>
 153. Sagdic KY, Sağdıç Karateke Y, Demir L, Dinçer M, Yıldız B. Malign Melanom Tanılı Hastalarda Klinikopatolojik Özellikler Ve Nötrofil-Lenfosit Oranının Prognostik ve Prediktif Önemi Clinicopathological Features of Patients with Malignant Melanoma Diagnosis and Prognostic and Predictive Importance of Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Osmangazi Tıp Dergisi Osmangazi Journal of Medicine*. 2023;
 154. Multicenter Evaluation of Patients with Cutaneous Malignant Melanoma in Turkey: MELAS Study. [cited 2025 Oct 10]; Available from: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.1.533>
 155. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Aug 15 [cited 2025 Oct 9];381(7):626–36. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1904059>
 156. Schadendorf D, Dummer R, Flaherty KT, Robert C, Arance A, de Groot JWB, et al. COLUMBUS 7-year update: A randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600E/K-mutant melanoma. *Eur J Cancer* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Oct 9];204:114073. Available from: <https://www.ejancer.com/action/showFullText?pii=S0959804924007299>
 157. Ascierto PA, Dreno B, Larkin J, Ribas A, Liskay G, Maio M, et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation–Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. *Clinical Cancer*

- Research [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Oct 9];27(19):5225. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9401485/>
158. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2020 Jun 13 [cited 2025 Oct 9];395(10240):1835–44. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S014067362030934X>
 159. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600–mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multi-cohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Oct 9];18(7):863. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5991615/>
 160. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2024 Jan 2 [cited 2025 Oct 9];392(1):11. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12080919/>
 161. Long G V., Carlino MS, McNeil C, Ribas A, Gaudy-Marqueste C, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: 10-year follow-up of the phase III KEYNOTE-006 study. *Annals of Oncology* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Oct 9];35(12):1191–9. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showFullText?pii=S0923753424039103>
 162. Lipson EJ, Stephen Hodi F, Tawbi H, Schadendorf D, Ascierto PA, Matamala L, et al. Nivolumab plus relatlimab in advanced melanoma: RELATIVITY-047 4-year update. *Eur J Cancer* [Internet]. 2025 Jul 25 [cited 2025 Oct 9];225:115547. Available from: <https://www.ejancer.com/action/showFullText?pii=S0959804925003296>
 163. Luke JJ, Ascierto PA, Khattak MA, De La Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free

- Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2024 May 10 [cited 2025 Oct 9];42(14):1619–24. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.23.02355>
164. Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J, Hoeller C, Grob JJ, Mohr P, et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 Oct 9];29(11):2835–43. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02583-2>
 165. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2021 Dec 20 [cited 2025 Oct 9];39(36):4073–126. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.21.01440>
 166. FDA Approves First Cellular Therapy to Treat Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma | FDA [Internet]. [cited 2025 Oct 9]. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-unresectable-or-metastatic-melanoma?utm_source=chatgpt.com
 167. Andtbacka RHI, Collichio F, Harrington KJ, Middleton MR, Downey G, Öhrling K, et al. Final analyses of OPTiM: a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III-IV melanoma. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2019 Jun 6 [cited 2025 Oct 9];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171039/>
 168. Chesney JA, Ribas A, Long G V., Kirkwood JM, Dummer R, Puzanov I, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Global Phase III Trial of Talimogene Laherparepvec Combined With Pembrolizumab for Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2023 Jan 20 [cited 2025 Oct 9];41(3):528–40. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.00343>
 169. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with

- melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 Oct 9];16(9):1049–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26206146/>
170. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Sep 23];25(8):2105–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29850954/>
 171. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2018 Aug 3 [cited 2025 Sep 23];18(8):775. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7652033/>
 172. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Oct 8];80(1):208–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30392755/>
 173. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001 Aug 15 [cited 2025 Oct 8];19(16):3622–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11504744/>
 174. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2025 Oct 8];29(16):2199–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21519009/>
 175. Ferrara G, Argenziano G. The WHO 2018 Classification of Cutaneous Melanocytic Neoplasms: Suggestions From Routine Practice. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Jul 2 [cited 2025 Oct 8];11:675296. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8283700/>

176. DL M, JF T, AJ C, N M, R E, R E, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Dec [cited 2025 Oct 8];355(13):169–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17005948/>
177. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Oct 8];36(4):399–413. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232171/>
178. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Dec 20 [cited 2025 Oct 8];27(36):6199–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917835/>
179. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2025 Oct 8];16(5):522–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25840693/>
180. Cherobin ACFP, Wainstein AJA, Colosimo EA, Goulart EMA, Bittencourt FV. Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Oct 8];93(1):19. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5871357/>
181. Meacci E, Nachira D, Congedo MT, Ibrahim M, Pariscenti G, Petrella F, et al. Surgical Resection of Pulmonary Metastases from Melanoma in Oligometastatic Patients: Results from a Multicentric Study in the Era of Immunoncology and Targeted Therapy. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Oct 8];15(9):2462. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10177250/>
182. Long G V., Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 [cited 2025 Oct 8];29(10):1239–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343559/>

183. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2025 Oct 8];20(19):5064–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24714771/>
184. Cabrita R, Lauss M, Sanna A, Donia M, Skaarup Larsen M, Mitra S, et al. Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma. *Nature* [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2025 Oct 8];577(7791):561–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31942071/>
185. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malignant melanoma in Turkey: A single institution's experience on 475 cases. *Jpn J Clin Oncol*. 2006 Dec;36(12):794–9.
186. Joosse A, De Vries E, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AMM, Hölzel D, et al. Gender differences in melanoma survival: Female patients have a decreased risk of metastasis. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 2011 [cited 2025 Oct 8];131(3):719–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21150923/>
187. Tejera-Vaquerizo A, Solís-García E, Ríos-Martín JJ, Moreno-Ramírez D. Primary cutaneous melanoma: Prognostic factors not included in the classification of the American joint committee on cancer. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2011 [cited 2025 Oct 8];102(4):255–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21440241/>
188. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Arch Dermatol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2025 Oct 8];144(4):515–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18427046/>
189. De Giorgi V, Rossari S, Gori A, Grazzini M, Savarese I, Crocetti E, et al. The prognostic impact of the anatomical sites in the “head and neck melanoma”: scalp versus face and neck. *Melanoma Res* [Internet]. 2012 Oct [cited 2025 Oct 8];22(5):402–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22922466/>
190. Shannon CM, Mehta NK, Li H, Nguyen SA, Koochakzadeh S, Elston DM, et al. Anatomic Region of Cutaneous Melanoma Impacts Survival and Clinical Outcomes: A Population-Based Analysis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Feb 1

- [cited 2025 Oct 8];15(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36831571/>
191. Dugan MM, Perez MC, Karapetyan L, Zager JS. Management of acral lentiginous melanoma: current updates and future directions. *Front Oncol* [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 8];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38390259/>
 192. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022 Jan 10 [cited 2025 Oct 8];40(2):127–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34818112/>
 193. Dixon AJ, Sladden M, Zouboulis CC, Popescu CM, Nirenberg A, Steinman HK, et al. Primary Cutaneous Melanoma—Management in 2024. *J Clin Med* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Oct 8];13(6):1607. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10971470/>
 194. Tas F, Erturk K. Age-related Survival Declines in Turkish Patients with Cutaneous Melanoma: A Retrospective Analysis. *Dermatol Pract Concept* [Internet]. 2025 Apr 30 [cited 2025 Oct 8];15(2):4936–4936. Available from: <https://dpcj.org/index.php/dpc/article/view/4936>
 195. Gamsizkan M, Yilmaz I, Buyukbabani N, Demirkese C, Demiriz M, Cetin ED, et al. A retrospective multicenter evaluation of cutaneous melanomas in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2014 [cited 2025 Oct 8];15(23):10451–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556491/>
 196. Melanoma Skin Cancer Statistics | American Cancer Society [Internet]. [cited 2025 Oct 20]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html>
 197. Melanoma of the Skin — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2025 Oct 20]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
 198. Gahramanov I, Akoglu G, Karaismailoglu E, Karadurmus N. Evaluation of Demographic and Clinical Characteristics of Turkish Patients With Primary Cutaneous Melanoma: A 5-Year Experience of a Tertiary Referral Center. *Dermatol Pract Concept* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Oct 20];14(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39122528/>

199. Gamsizkan M, Yilmaz I, Buyukbabani N, Demirkese C, Demiriz M, Cetin ED, et al. A retrospective multicenter evaluation of cutaneous melanomas in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2014 [cited 2025 Oct 20];15(23):10451–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556491/>
200. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Dec [cited 2025 Oct 22];36(12):794–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17060409/>
201. Forsea AM. Melanoma Epidemiology and Early Detection in Europe: Diversity and Disparities. *Dermatol Pract Concept* [Internet]. 2020 Jul 14 [cited 2025 Oct 21];10(3):e2020033. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32642304/>
202. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, Johansson PA, Field MA, Nones K, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature* [Internet]. 2017 May 11 [cited 2025 Oct 21];545(7653):175–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28467829/>
203. Cohen LM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1995 [cited 2025 Oct 21];33(6):923–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7490362/>
204. Friedman EB, Williams GJ, Lo SN, Thompson JF. Effect of smoking on melanoma incidence: a systematic review with meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2025 Oct 20];116(11):1739–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38913874/>
205. Jackson KM, Jones PC, Fluke LM, Fischer TD, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Smoking Status and Survival in Patients With Early-Stage Primary Cutaneous Melanoma. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2024 Feb 5 [cited 2025 Oct 20];7(2):e2354751–e2354751. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2814571>
206. Rivera A, Nan H, Li T, Qureshi A, Cho E. Alcohol Intake and Risk of Incident Melanoma: A Pooled Analysis of Three Prospective Studies in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Oct 20];25(12):1550–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27909090/>

207. Gandini S, Masala G, Palli D, Cavicchi B, Saieva C, Ermini I, et al. Alcohol, alcoholic beverages, and melanoma risk: a systematic literature review and dose-response meta-analysis. *Eur J Nutr* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Oct 20];57(7):2323–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29327230/>
208. Chang CK, Hsieh YS, Chen PN, Chu SC, Huang JY, Wang YH, et al. A Cohort Study: Comorbidity and Stage Affected the Prognosis of Melanoma Patients in Taiwan. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Mar 3 [cited 2025 Oct 20];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35311079/>
209. Grann AF, Frøslev T, Olesen AB, Schmidt H, Lash TL. The impact of comorbidity and stage on prognosis of Danish melanoma patients, 1987–2009: a registry-based cohort study. *British Journal of Cancer* 2013 109:1 [Internet]. 2013 May 16 [cited 2025 Oct 20];109(1):265–71. Available from: www.bjcancer.com
210. El Sharouni MA, van Diest PJ, Witkamp AJ, Sigurdsson V, van Gils CH. Subtyping Cutaneous Melanoma Matters. *JNCI Cancer Spectr* [Internet]. 2020 [cited 2025 Oct 20];4(6):pkaa097. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7771426/>
211. Ozdemir F, Errico MA, Yaman B, Karaarslan I. Acral lentiginous melanoma in the Turkish population and a new dermoscopic clue for the diagnosis. *Dermatol Pract Concept* [Internet]. 2018 Apr 30 [cited 2025 Oct 20];8(2):140. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5955083/>
212. Allais BS, Beatson M, Wang H, Shahbazi S, Bijelic L, Jang S, et al. Five-year survival in patients with nodular and superficial spreading melanomas in the US population. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Oct 21];84(4):1015–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253834/>
213. Lattanzi M, Lee Y, Simpson D, Moran U, Darvishian F, Kim RH, et al. Primary Melanoma Histologic Subtype: Impact on Survival and Response to Therapy. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Oct 21];111(2):186–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912415/>
214. Olsen CM, Thompson JF, Pandeya N, Whiteman DC. Evaluation of Sex-Specific Incidence of Melanoma. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Oct 20];156(5):553–60. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2763192>

215. Yaşar Ş. Ori gi nal In ves ti ga ti on Ori ji nal Arafl ır ma. Arch Dermatol Venereol [Internet]. 2023 [cited 2025 Oct 21];57:24–33. Available from: www.turkderm.org.tr
216. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. Arch Dermatol [Internet]. 2008 Apr [cited 2025 Oct 21];144(4):515–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18427046/>
217. Tseng WH, Martinez SR. Tumor location predicts survival in cutaneous head and neck melanoma. Journal of Surgical Research [Internet]. 2011 May 15 [cited 2025 Oct 21];167(2):192–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21176922/>
218. Scampa M, Mégevand V, Viscardi JA, Giordano S, Kalbermatten DF, Oranges CM. Melanoma of the Scalp and Neck: A Population-Based Analysis of Survival and Treatment Patterns. Cancers (Basel) [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Oct 21];14(24):6052. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9776047/>
219. Ding Y, Jiang R, Chen Y, Jing J, Yang X, Wu X, et al. Comparing the characteristics and predicting the survival of patients with head and neck melanoma versus body melanoma: a population-based study. BMC Cancer [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Oct 21];21(1):1–16. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-021-08105-y>
220. Forsea AM. Melanoma Epidemiology and Early Detection in Europe: Diversity and Disparities. Dermatol Pract Concept [Internet]. 2020 Jul 14 [cited 2025 Oct 21];10(3):e2020033. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7319793/>
221. Akkaya F, Urhan N, Livaoğlu M, Ersöz B A Karadeniz Ş, Üniversitesi T, Fakültesi T, et al. Doğu Karadeniz Bölgesi’ndeki Kutanöz Malign Melanom Hastalarının Tümör Kalınlığı ve Sağkalım Açısından Retrospektif Değerlendirilmesi: Kohort Çalışması. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi [Internet]. 2023 May 29 [cited 2025 Oct 21];43(2):178–84. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-dogu-karadeniz-bolgesindeki->

kutanoz-malign-melanom-hastalarinin-tumor-kalinligi-ve-sagkalim-acisindan-retrospektif-degerlendirilmesi-kohort-calismasi-103156.html

222. Lo SN, Williams GJ, Cust AE, Varey AHR, Ch'ng S, Scolyer RA, et al. Long-term survival across Breslow thickness categories: findings from a population-based study of 210042 Australian melanoma patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2025 Jan 9 [cited 2025 Oct 21];117(1):152–6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djae198>
223. Morteza S, Jafari S, Jäckle P, Michel A, Angermeier S, Hunger R, et al. Prognostic value of sentinel lymph node biopsy in melanomas of different Breslow's thickness. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2016 Sep 29 [cited 2025 Oct 21];146(3940):w14358–w14358. Available from: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/2229/3338>
224. Barricklow Z, Di Vincenzo MJ, Angell CD, Carson WE. Ulcerated Cutaneous Melanoma: A Review of the Clinical, Histologic, and Molecular Features Associated with a Clinically Aggressive Histologic Phenotype. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2022 [cited 2025 Oct 21];15:1743. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9440663/>
225. Greaves WO, Verma S, Patel KP, Davies MA, Barkoh BA, Galbincea JM, et al. Frequency and spectrum of BRAF mutations in a retrospective, single-institution study of 1112 cases of melanoma. *Journal of Molecular Diagnostics* [Internet]. 2013 Mar [cited 2025 Oct 21];15(2):220–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23273605/>
226. Castellani G, Buccarelli M, Arasi MB, Rossi S, Pisanu ME, Bellenghi M, et al. BRAF Mutations in Melanoma: Biological Aspects, Therapeutic Implications, and Circulating Biomarkers. *Cancers (Basel)*. 2023 Aug 1;15(16).
227. N C, E T, T DY, N S, S K, U U, et al. BRAF V600 Mutation Profile of Metastatic Melanoma in the Thrace Region of Turkey. *Turk Patoloji Derg* [Internet]. 2018 [cited 2025 Oct 21];34(2):158–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29419849/>
228. Tas F, Erturk K. BRAF V600E mutation as a prognostic factor in cutaneous melanoma patients. *Dermatol Ther* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Oct 21];33(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061008/>

229. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2012 Jun 15 [cited 2025 Oct 21];18(12):3242–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22535154/>
230. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, Groben PA, Parrish E, Kricker A, et al. Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival Among Patients With Higher Risk Primary Melanoma. *JAMA Oncol* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2025 Oct 21];1(3):359. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4486299/>
231. Adler NR, Wolfe R, Kelly JW, Haydon A, McArthur GA, McLean CA, et al. Tumour mutation status and sites of metastasis in patients with cutaneous melanoma. *Br J Cancer* [Internet]. 2017 Sep 26 [cited 2025 Oct 21];117(7):1026–35. Available from: <https://www.nature.com/articles/bjc2017254>
232. Manninen AA, Gardberg M, Juteau S, Ilmonen S, Jukonen J, Andersson N, et al. BRAF immunohistochemistry predicts sentinel lymph node involvement in intermediate thickness melanomas. *PLoS One* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Oct 21];14(4):e0216043. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0216043>
233. Devitt B, Liu W, Salemi R, Wolfe R, Kelly J, Tzen CY, et al. Clinical outcome and pathological features associated with NRAS mutation in cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. 2011 Aug [cited 2025 Oct 23];24(4):666–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615881/>
234. Wu S, Kuo H, Li WQ, Canales AL, Han J, Qureshi AA. Association between BRAFV600E and NRASQ61R Mutations and Clinicopathologic Characteristics, Risk Factors and Clinical Outcome of Primary Invasive Cutaneous Melanoma. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2014 Oct 11 [cited 2025 Oct 23];25(10):1379. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4220546/>
235. Knackstedt R, Couto RA, Ko J, Cakmakoglu C, Wu D, Gastman B. Indocyanine Green Fluorescence Imaging with Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Biopsy in Melanoma: Increasing the Sentinel Lymph Node-Positive Rate. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct 1;26(11):3550–60.

236. Miller JR, Lo SN, Nosrati M, Stretch JR, Spillane AJ, Saw RPM, et al. Improving Selection for Sentinel Lymph Node Biopsy Among Patients With Melanoma. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2023 Apr 3 [cited 2025 Oct 21];6(4):e236356–e236356. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2803951>
237. Huang H, Fu Z, Ji J, Huang J, Long X. Predictive Values of Pathological and Clinical Risk Factors for Positivity of Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2022 Jan 27;12:817510.
238. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2018 Aug 3 [cited 2025 Oct 20];18(8):775. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7652033/>
239. Tas F. Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors. *J Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2025 Oct 23];2012. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22792102/>
240. Teterycz P, Ługowska I, Koseła-Paterczyk H, Rutkowski P. Comparison of seventh and eighth edition of AJCC staging system in melanomas at locoregional stage. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2019 Jul 25 [cited 2025 Oct 23];17(1):129. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6657085/>
241. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Jun 8 [cited 2025 Oct 9];376(23):2211–22. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1613210>
242. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, Berking C, et al. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 Nov 10 [cited 2025 Oct 9];37(32):3000–8. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.18.02306>

243. Abali H, Celik I, Karaca B, Turna H, Saglam EK, Akman T, et al. Cutaneous melanoma in Turkey: Analysis of 1157 patients in the Melanoma Turkish Study. *Journal of BUON*. 2015 Jul 1;20(4):1137–41.
244. Ozgen A. A single institution retrospective analysis of malignant melanoma. *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2014 [cited 2025 Oct 26];10(1):38–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24762484/>
245. Multicenter Evaluation of Patients with Cutaneous Malignant Melanoma in Turkey: MELAS Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2025 Oct 23];14(1):533–7. Available from: https://journal.waocp.org/article_27360.html
246. Li S, Yin C, Yang X, Lu Y, Wang CY, Liu B. Risk factors and predictive models for early death in patients with advanced melanoma: A population-based study. *Medicine (United States)* [Internet]. 2023 Oct 6 [cited 2025 Oct 26];102(40):E35380. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/10060/risk_factors_and_predictive_models_for_early_death.64.aspx
247. Garbe C, Keim U, Amaral T, Berking C, Eigentler TK, Flatz L, et al. Prognosis of Patients With Primary Melanoma Stage I and II According to American Joint Committee on Cancer Version 8 Validated in Two Independent Cohorts: Implications for Adjuvant Treatment. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Oct 26];40(32):3741. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9649277/>
248. Carbó-Bagué A, Rubió-Casadevall J, Puigdemont M, Sanvisens A, Oliveras G, Coll M, et al. Epidemiology and Molecular Profile of Mucosal Melanoma: A Population-Based Study in Southern Europe. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Oct 22];14(3):780. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8833680/>
249. Boussios S, Rassy E, Samartzis E, Moschetta M, Sherif M, Pérez-Fidalgo JA, et al. Melanoma of unknown primary: New perspectives for an old story. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Oct 22];158. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33383207/>

250. Scott JF, Gerstenblith MR. Melanoma of Unknown Primary. Noncutaneous Melanoma [Internet]. 2018 Mar 29 [cited 2025 Oct 22];99–116. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK506989/>
251. Weppelmann TA, Zimmerman KT, Rashidi V. Trends in Incidence of Conjunctival Melanoma in the US. Research Letter | Ophthalmology. 2022;
252. Weinberger Y, Bena J, Singh AD. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1975-2020). Ocul Oncol Pathol [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2025 Oct 22];11(1):30–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40225965/>
253. Kestel S, Gocun FPU, Ogut B, Erdem O. Clinicopathologic features and survival outcomes of ocular melanoma: a series of 31 cases from a tertiary university hospital. J Pathol Transl Med [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Oct 22];56(4):187–98. Available from: http://www.jpatholm.org/journal/view.php?number=17022&utm_source=chatgpt.com
254. Kaštelan S, Mrazovac Zimak D, Ivić L, Gverović Antunica A, Nikuševa-Martić T. Conjunctival melanoma: comprehensive insights into clinical features, genetic alterations, and modern treatment approaches. Pathology and Oncology Research. 2025 Aug 4;31:1612085.
255. Falcone R, Verkhovskaia S, Di Pietro FR, Poti G, Samela T, Carbone ML, et al. Primary Mucosal Melanoma: Clinical Experience from a Single Italian Center. Current Oncology [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Oct 22];31(1):588. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10814710/>
256. Todorovic N, Djurkovic P, Krstic A, Tomanovic N, Milanovic P, Kablar D, et al. Primary Sinonasal Mucosal Melanoma: A Narrative Review. Diagnostics 2025, Vol 15, Page 496 [Internet]. 2025 Feb 18 [cited 2025 Oct 22];15(4):496. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/15/4/496/htm>
257. Lian B, Cui CL, Zhou L, Song X, Zhang XS, Wu D, et al. The natural history and patterns of metastases from mucosal melanoma: An analysis of 706 prospectively-followed patients. Annals of Oncology [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Oct 23];28(4):868–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28039178/>

258. Xu LT, Funchain PF, Bena JF, Li M, Tarhini A, Berber E, et al. Uveal Melanoma Metastatic to the Liver: Treatment Trends and Outcomes. *Ocul Oncol Pathol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Oct 23];5(5):323. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6751472/>
259. Rojas-Lechuga MJ, Jubés S, Molina-García M, da Silva-Júnior RMP, Sampieri C, Langdon C, et al. Survival Outcomes in Sinonasal Mucosal Melanoma: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Oct 23];14(12):1120. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11678336/>
260. Khoja L, Atenafu EG, Suciú S, Leyvraz S, Sato T, Marshall E, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: An international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Annals of Oncology* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Oct 23];30(8):1370–80. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showFullText?pii=S0923753419312906>