



T.C AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF

ve

ESTETİK CERRAHİ

ANABİLİM DALI

**DERİ MELANOMU HASTALARINA GÜNCEL
YAKLAŞIMLAR, KLİNİK UYGULAMALAR VE SAĞKALIMI
DEĞİŞTİREN ETKENLER**

UZMANLIK TEZİ

DR. Serkan İLHAN

Antalya, 2017



T.C AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF

ve

ESTETİK CERRAHİ

ANABİLİM DALI

**DERİ MELANOMU HASTALARINA GÜNCEL
YAKLAŞIMLAR, KLİNİK UYGULAMALAR VE SAĞKALIMI
DEĞİŞTİREN ETKENLER**

UZMANLIK TEZİ

DR. Serkan İLHAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özlenen ÖZKAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2017

TEŞEKKÜR

Yazar, bu çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı, aşağıda adı geçen kişi ve kuruluşlara içtenlikle teşekkür eder.

Sayın Prof. Dr. Ömer ÖZKAN, bilgi birikimi ve eşsiz tecrübesi ile tez çalışmama ışık olmuştur.

Sayın Doç. Dr. Özlenen ÖZKAN, tez çalışmamı yapabilmem için gerekli ortam ve vizyonu sağlamıştır.

Sayın Prof. Dr. Mehmet Akif ÇİFTÇİOĞLU, Sayın Doc. Dr. Cumhur İbrahim BAŞSORGUN, çalışmamın patolojik değerlendirmesini yapmıştır.

Sayın Uzm. Dr. Deniz ÖZEL ERKAN, çalışmamın istatistik analizini planlamış ve yapmıştır.

Araştırma görevlisi olarak eğitime başladığım günden bu yana beraber çalıştığım Sayın Dr. Harun ŞİMŞEK, Sayın Dr. Polat BİÇİCİ, Sayın Dr. Seçkin AYDIN SAVAŞ, Sayın Dr. Kerim ÜNAL, Sayın Dr. Mehmet Can UBUR, Sayın Dr. Onur OGAN, Sayın Dr.Adil CÜMŞÜDOV, Sayın Dr.Hasan Tuna TÜRKMEN, Sayın Dr. Yalçın LEYMUNÇİÇEĞİ ve Sayın Dr. Sinem ÇİLİNGİR, eğitim sürecime ve tez çalışmama destekleri ile katkıda bulunmuştur.

İÇİNDEKİLER

Simgeler Ve Kısaltmalar	iv
Şekiller Dizini	viii
Çizelgeler Dizini	ix
1. GENEL BİLGİLER	3
1.1. Epidemiyoloji	3
1.2. Risk faktörleri	4
1.3. Öncü lezyonlar	6
2. GEREÇ ve-YÖNTEM	46
3. BULGULAR	48
4. TARTIŞMA	56
5. SONUÇLAR	65
6. HEDEFLER-ÖNERİLER	67
7. ÖZET	69
8. ABSTRACT	71
9. KAYNAKLAR	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	American Joint Comitte on Cancer
AKT	Protein kinaz B
ARF	Tümör baskılayıcı gen/protein
BAD	BCL2 associated agonist of cell death
BCG	Bacille Calmette-Guerin
BCL-2	Apoptosis regulator
BRAF	B-Raf proto-onkogen, serin/treonin kinase
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CDKN2A	Cyclin dependent kinase inhibitor 2A
CTLA-4	Cytotoxic T-Lenfosit Antijen-4
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü

ELND	Elektif Lenf Nodu Diseksiyonu
EORTC	European Organisation Of Research, Treatment Of Cancer
FDA	Food And Drug Administration
GLOBOCAN	Dünya sağlık örgütünün tüm dünyada global kanser insidans, mortalite ve prevalans hesaplamasını yapmayı amaçlayan projesinin kısaltılmış adı
GMCSF	Granulosit Makrofaj Koloni Stimule Edici Faktör
HILP	Hipertermik Ekstremitte Perfüzyonu
HIV	Human İmmunodeficiency Virus
ILI	İzole Ekstremitte İnfüzyon
INK4A	Tümör baskılayıcı gen/protein
KIT:	Proto-oncogene receptor tyrosine kinase
LND	Tamamlayıcı Lenf Nodu Diseksiyonu
MAPK	Mitojen aktive protein kinas
MC1R	Melanokortin-1 reseptör varyantları

MEK Mitojen aktive protein kinas yolağında bulunan protein, braf inhibitörü ilçaların kullanımında bu yolağın up regülasyonu ile ilaca karşı direnç mekanizmasında sorumludur.

MR Magnetic Resonance

MSLT Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial

NCCN National Comprehensive Cancer Network

NRAS Proto-onkogen, GTPase

PASW Predictive Analytics Software

PET Positron Emisyon Tomografi

PIP3 Fosfatidilinositol 3,4,5- Trifosfat

PTEN Phosphatase And Tensin Homolog, tümör baskılayıcı gen

PV-10 %10 sterile, non-pyrogenic saline solution - %10 Rose Bengal kimyasal tümör ablasyonu amaçlı intralezyonel kullanılmaktadır

SEER Surveillance Epidemiology And End Resuts

SLN Sentinel lenf nodu

SPSS Statistical Package for Social Sciences

Tc 99m Technetium 99m

TNM Tümör, Nod, Metastaz

UV Ultraviyole



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1a) Akral lentiginöz melanoma b) Desmoplastik melanoma c) Lentigo maligna melanoma d) Yüzeyel yayılan melanoma 14

Şekil 2.2 İnsizyonel biyopsi sonucu deri melanomu tanısı olan saçlı deri yerleşimli tümör için sentinel lenf nodu işaretlemesi yapılması: Maddenin 4 kadrana intradermal enjeksiyonu, cihaz ile 360 derece görüntü alınması, görüntüde sapatlanan sentinel lenf nodunun tespiti ve cilde işaretlenmesi 31

Resim 5.1 a) Küçük büyütmede dermal infiltrasyon şeklinde görülen melanositik proliferasyon (HEx40) b) Lezyonun kenarlarında kollajen lifler arasına infiltratif görünüm (HEx100) c) Pleomorfik malign hücre grupları arasında atipik mitotik figürler. (HEx400) d) Arada pleomorfik, iri, hiperkromatik nukleuslu belirgin nukleollü tümör hücreleri (HEx400) 59

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Melanoma için risk faktörleri (8).....	5
Çizelge2.2 Hastalık gelişmesinde risk taşıyan gruplar	6
Çizelge2.3 AJCC 7. Melanoma TNM evreleme sistemi.....	18
Çizelge 2.4 AJCC Klinik ve Patolojik Evre.....	20
Çizelge2.5 Patoloji raporunda belirtilen prognoz belirteci temel tanımlar (22) ...	21
Çizelge 4.1 Yıllara göre yeni tanı alan hasta sayısı	48
Çizelge 4.2 Tümör yerleşim yeri sıklığı.....	49
Çizelge 4.3 Tümör Breslow evresi sıklığı.....	50
Çizelge 4.4. Tümör histopatolojik özellikleri	51
Çizelge4.5. Klinik evre dağılımı	53
Çizelge 4.6 Ek hastalık/malignite ile birlikte deri mealnomu görülen hasta dağılımı çizelgesi	54
Çizelge4.7 Genel Sağkalım çizelgesi	55
Çizelge5.1 Breslow t evresine göre sağkalım	62

Çizelge5.2 Nodal evreye göre sağkalım.....	63
Çizelge5.3 Klinik evreye göre sağkalım	63
Çizelge5.4 Cinsiyete göre sağkalım grafiği	64
Çizelge5.5 Lenfovasküler invazyon sağkalım ilişkisi.....	64



1. GİRİŞ

Malign melanom, cildin bazal tabakasında bulunan dentritik bir hücre olan ve pigment üreten melanosit hücrelerinin dönüşümü sonucu oluşan kötü huylu bir kanser türüdür. Melanositler cilt, göz, üst solunum yolu mukozası, gastrointestinal sistem ve normal lenf nodu kapsüllerinde bulunur. Bu bölgelerde bulunan melanositlerin malign başkalaşımı sonucu malign melanom gelişebilir. Melanomun en sık görüldüğü yer deridir. Melanoma cilt kanserlerinin %3'ünü oluştururken; cilt kanserine bağlı ölümlerin %65' inin sebebidir. 1950' lerden bu yana melanoma insidansı %340 artış gösterirken melanoma bağlı ölüm oranı %150 artış göstermiştir. Melanoma erken evrede tanı konulması melanoma bağlı ölüm artış oranını azaltmıştır. Deri Melanomu ABD'de en sık görülen 5. kanser türüdür (1). 2017 yılı için ABD' de tanı konulması beklenen vaka sayısı 87110; melanoma bağlı ölüm 9730 olarak hesaplanmıştır (2). Ülkemizde 2010 yılında deri melanomu tanısı histolojik olarak doğrulanmış ölümü bildirilmiş hasta sayısı 305 iken, 2014 de bu sayı 610 olarak bildirilmiştir (3). Dünya çapında malign melanom insidansında artış görülmesi, hastalığın diğer kanserlere göre genç nüfusta görülmesi, ölüm oranının yüksek olması sonucu araştırmacılar hastalığın yükünü hesaplamak için epidemiyolojik çalışmalar yapmaya, erken tanı ve uygun tedavi programları geliştirmeye yönelmektedir. Tanı konulan hastalarda hastalığın seyrine etki eden faktörlerin belirlenmesi, risk faktörlerine göre evrelemesinin yapılması ve ilerleme-yayılma riski yüksek olan hasta grubunun belirlenerek kemoterapotik ajan başlanması sağkalımı artırmak açısından önemlidir. Ülkemizde hastalığın bölgesel dağılımını göstermek ve bölgelere göre insidansını hesaplamak, sık görüldüğü bölgeleri tespit etmek, risk faktörlerini araştırmak ve önlenabilir olan risk faktörlerini azaltmak, hastalığa erken tanı koymak ve hastalar dünya standartlarına uygun tedavi protokollerinin uygulandığı merkezlere yönlendirilmesini sağlamak önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Joint

Comittee gibi öncü kuruluşlarının güncel tanı ve tedavi rehberlerinin takip edilmesi mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır. Biz bu çalışmada, 2001-2017 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesine başvuran deri malign melanomu olan hastaların geriye dönük olarak uygulanan tanı tedavi algoritmasını değerlenmeyi, başvuran hastaların dağılımını ve uyguladığımız tedavi algoritması sonucunda elde edilen sağkalım oranlarını ülkemizde ve dünyada bildirilen değerler ile karşılaştırmasını sağlamayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

Epidemiyoloji

GLOBOCAN 2012 verilerine göre dünyada yıllık deri melanomu tanısı konulan ortalama vaka sayısı 232130'dur. Yeni gelişen kanserlerin %1,6'sını oluşturur. Yaşa Standardize Edilmiş Hız Dağılımı 3/100.000 olarak belirtilmektedir. Dünyada yıllık ortalama 55488 hasta malign melanoma bağlı hayatını kaybetmektedir. Bu sayı kansere bağlı ölümlerin %0,7'sidir. Yaşa Standardize Edilmiş mortalite oranı 0,7/100.000 olarak bildirilmektedir. 5 yıllık prevalansı 869754 olarak hesaplanmıştır. Erkek nüfusunda Yaşa Standardize Edilmiş Hız Dağılımı 3,3/100.000 iken; kadın nüfusunda Yaşa Standardize Edilmiş Hız Dağılımı 2,8/100.000 hesaplanmıştır. Erkek nüfusunda Yaşa Standardize Edilmiş mortalite oranı 0,9/100.000, kadın nüfusunda Yaşa Standardize Edilmiş mortalite oranı 0,6/100.000 olarak hesaplanmıştır (4, 5). En çok etkilenen ırk beyaz ırk olup, en yüksek insidans Avustralya ve Yeni Zelanda erkek ve kadın nüfusundadır (40,3 ve 30,5/100.000). Sonrasında Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa da 10/100.000 insidans ile karşılaşılmaktadır. Akdeniz bölgesi ülkelerinde insidans 3-5/100.000 arasında değişmektedir. En düşük insidans 0,5/100.000 insidans ile Orta Asya ve Güneydoğu Asya bölgelerinde görülür. Mortalite oranları en düşük Güney ve Orta Asya'da kadınlarda 0,1/100.000 olup, en yüksek Avustralya ve Yeni Zelanda da erkeklerde 6/100.000'e kadardır (4). Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014'de Cinsiyete Göre Yaşa Standardize Edilmiş Hız Dağılımı erkekte 1,8/100.000; kadında 1,2/100.000 olarak bildirilmiştir (3). Deri melanomu erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. Ancak son yıllarda kadınlarda insidansında artış olduğu belirtilmektedir. Kadınlarda hastalığın seyri erkeklere görece daha iyidir

SEER 18 verilerine göre melanoma için median yaş 60 olsa da hastalık geniş bir yaş dağılımı göstererek hayatın her evresinde karşımıza çıkabilmektedir. İnsidans yaşlılarda en sık olmakla birlikte, gençlik ve genç erişkin dönemde en sık görülen kanser türleri arasındadır. Bu nedenle ortalama melanoma mortalite sonucu 20 yıldan fazla yaşam yılı kaybına neden olmaktadır (1).

Risk faktörleri

Melanoma insidansındaki artış nedeni güneş ışığı maruziyetini artıran yaşam tarzı değişikliği ve lezyonlara daha erken tanı koyulmasına atfedilmektedir. ABD’de deri melanomu insidansı 1990’dan bu yana %1,5 arttığı saptanmıştır (1). Cilt pigmentasyonu fazla olan ırklarda hastalık daha az görülmektedir. Deri melanomu kolayca güneş yanığı gelişebilen beyaz ten rengi, çilli, sarı ya da kıızıl saç rengi ve mavi gözlü insanlarda görülme sıklığı daha fazladır.

Genetik risk grubu içinde Fitz Patrick tip1 ve 2 cilt tipi olanlar, ailesel melanoma öyküsü olması (%5-10), CDKN2A (cyclin dependent kinase inhibitor 2A) gen mutasyonu olan hastalar bulunmaktadır.

Ailesinde birinci derece akrabalarında melanom olan kişilerde riskin normal nüfusa göre 2 kat arttığı bildirilmektedir. Daha önce melanoma ya da başka bir cilt kanseri öyküsü olan hastalar, çok sayıda melanositik nevüsü olanlar, displastik nevüs ya da dev doğumsal nevüsü olanlar artmış risk grubundadır. Bu nedenle bu hasta grubu yıllık dermatolojik takip altına alınmalıdır (6).

Çevresel risk grubu içinde, aralıklı olarak güneşe veya ultraviyole (UV) ışınlarına maruziyet sonucu büllü yanık hikâyesi olan hastalar sayılabilir. Melanoma sebebi kesin olarak bilinmese de ultraviyole radyasyon maruziyet ile net bir

ilişkisi bulunmaktadır. UV ışığı UVA ve UVB olarak sınıflandırılmaktadır. UVA daha uzun dalga boyuna sahiptir ve UVB'ye göre cilde daha derin penetre olmaktadır. UVA deri melanomu ve diğer melanom olmayan cilt kanseri ile ilişkili bulunmaktadır. UVA güneş odasında baskın olarak maruz kalan türdür. Melanoma için diğer risk faktörü UVB'ye doğal güneş ışığı maruziyeti sonucu karşılaşılmaktadır. UVB epidermisin daha yüzeysel tabakalarını etkilemektedir ve güneş yanığının büyük sebebidir. UVB ile onkogenese sebep olan direkt mutasyonlar arasında bağlantı kurulmaktadır. Melanoma riskini azaltmak için aşırı UV radyasyona maruz kalma azaltılabilir. Özellikle güneş banyosu ve güneş odası kullanımı azaltılabilir risk faktörleri arasındadır. Güneşten koruyucu kremlerin ve elbiselerin kullanımı bu risk faktörlerini azalttığı Avustralya nüfusunda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (7). Melanoma için risk faktörleri Çizelge 2.1'de toplu olarak görülebilir.

Çizelge 2.1 Melanoma için risk faktörleri (8)

Fenotipik olarak kıvılc-sarı saç- açık mavi göz rengi

Deri tipi açık ten rengi- Sırtta çil varlığı

Çevresel faktörler (20 yaşından önce 3 ya da daha fazla bllü güneş yanığı hikâyesi, Tekrarlayan güneş ışını (ultraviyole) maruziyeti, Aktinik keratoz hikâyesi)

Ailesel melanoma hikâyesi

Önceki melanom hikâyesi

Genetik mutasyon hikâyesi (CDK2A gen mutasyonu)

Doğumsal dev nevüs varlığı

Çok sayıda melanositik ve displastik nevüs varlığı

Deri melanomu gelişmesi için risk faktörü olmayan ancak hastalığın gelişmesi için risk taşıyan bazı durumlar mevcuttur. Bunlar ilaca ya da başka bir hastalığa bağlı immunbaskılama olan hasta grubu (HIV, transplanta bağlı immun sistemi baskılayan ilaç kullanan hastalar), çocukluk çağında kanser geçirme hikâyesi olması özellikle tedavisinde ışın tedavisi kullanılan hasta grubu, melanokortin-1 reseptör gen varyantları, kseroderma pigmentosum hastalarıdır. Bronzlaşma için güneş odası banyosu kullanımı ve yapay UV kaynaklarına maruziyeti olan hastalar da bu grupta sayılabilir (9). Hastalık Gelişmesinde Risk Taşıyan Gruplar Çizelge 2.2’de görülebilir.

Çizelge2.2 Hastalık gelişmesinde risk taşıyan gruplar

Immun baskılama Hikâyesi

Çocukluk çağında kanser geçirme hikâyesi

Melanokortin-1 reseptör varyantları(MC1R)

Kseroderma pigmentosum hastaları

Öncü lezyonlar

Melanomaların çoğu yeni lezyonlardan meydana gelse de ortalama % 40’ı daha önceden var olan displastik nevüs, doğumsal nevüs ve spitz nevüs gibi lezyonlardan gelişir. Displastik Nevüs Sendromu, Ailesel Çoklu Atipik Mole-Melanoma Sendromu, B-K Mole Sendromu ve çok fazla sayıda (sıklıkla >100’den fazla) melanositik nevüsü olanlarda gelişebilir. Yüz taneden fazla atipik özellik göstermeyen melanositik nevüsü olanlarda melanoma riskin 3-10 kat

arttığı bildirilmektedir (10). Bu nedenle bu risk grupları yılda birkaç kez muayene edilmeli ve şüpheli lezyonlara biyopsi yapılmalıdır.

Nevüslerin çoğu benign yapıdadır, fakat bazıları hücre içi büyüme sinyali gösterir ve başka mutasyonların eklenmesiyle atipik özellik gösterebilir. Displastik nevüs sınırları belirsiz ve çeşitli renkte, 6-15 mm maküler pigmente cilt lezyonlarıdır. Displastik nevüs ile normal nevüs ayrımı her zaman muayene ile netleştirilemeyebilir ve biyopsi ile histolojik örnekleme gerektirebilir (11). Histolojik inceleme sonucuna göre hafif, orta ya da şiddetli displazi olarak sınıflandırılır. Şiddetli displazi olan olgular negatif sınır ile çıkarılmalıdır; geniş lokal eksizyon gereksizdir. Orta ve hafif şiddette displastik lezyonlar genellikle eksizyon gerektirmez ancak yakın takip gerektirir. Displastik nevüs varlığı melanoma riskini artırır. Beş tane displastik nevüsü olan hastalar, bir tane displastik nevüsü olan hastalar ile sporadik melanoma gelişmesi riski açısından kıyaslandığında, beş tane displastik nevüsü olan hastalarda bir tane displastik nevüsü olanlara göre sporadik melanoma gelişme riskinin altı kat arttığı bildirilmektedir (10).

Doğumsal nevüslerle ilişkili risk sayısı ve büyüklük ile orantılıdır. Küçük ve orta boydaki nevüslerde risk düşük olup (%1'in altında) görünümünde değişiklik olmadıkça takip edilmelidir. Dev doğumsal nevüsler (çap>20cm) 20.000 ile 500.000'de 1 yeni doğanda görülmekle birlikte melanoma gelişmesi için ömür boyu artmış risk taşırlar. Bu risk retrospektif metaanalizler sonucu % 5'in altında olduğu bildirmiştir. Bu grupta melanoma görülme yaşı diğer gruplara göre daha erken yaşlar olduğu bildirilmektedir. Bu hastalar ayrıca özellikle sarkoma gibi bazı tümörler açısından da artmış risk taşırlar. Mümkünse lezyonun tamamının eksizyonu önerilmektedir. Düzenli dermatolojik muayene önerilmektedir (12).

Spitzoid melanositik lezyonlar spitz nevüs ile spizoid melonama arasında geniş oranda histopatolojik fark gösterir. Spitz nevüs pembe-kahverengi renkte hızlı büyüyen melanomaya progrese olma riski çok az olan ya da taşımayan benign lezyonlardır. Genellikle çocuklarda yaygındır. Erişkinlerde atipik özellikler taşıyan spitzoid karakter taşırlar. Atipik özellikler boyutunun 10 mm'den büyük olması, asimetri, ülserasyon ve sınır düzensizliğidir ve bu lezyonları histolojik olarak melanomadan ayırmak zordur. Uzman bir dermatopatoloğa danışmayı gerektirir. Ancak en iyi patologlar bile bu lezyonların malignansi potansiyeli belirlemede zorluk yaşayabilir. Bu lezyonlar negatif sınırla çıkarılması yeterlidir, ancak tanısal ayırım net değil ise melanomada önerilen sınırlarla geniş lokal eksizyon önerilir. Sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi invasiv spitzoid melanoma vakalarında prognostik ölçü olarak kullanılabilir (13). Bununla birlikte atipik spitz tümörlerde SLN biyopsisinin kullanımı tartışmalıdır; SLN da görülen atipik hücreler prognostik öneme sahip olmayabilir (14).

Patogenezi

Kanser moleküler patogenezi elde edilen bilgiler belli yolları anlamamıza ve bu yollar üzerinde etkili olan ilaçlar geliştirmemize olanak sağlamıştır (15). Melanoma gelişmesinde birçok gen ve moleküler yolak keşfedilmiş olsa da bilmediğimiz birçok mekanizma mevcuttur (11). Çevresel faktörlerle etkileşim, genetik değişimlerin birikimi sonucu onkogenlerin aktivasyonu ile kendine yeten büyüme sinyali, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, bozulmuş DNA onarımı, programlı hücre ölümünün (apoptozis) azalması bu basamaklardan tespit edebildiğimiz bölümlerdir (6).

Mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) sinyal mekanizması bu keşfedilen yollardan biridir. Normalde, ekstrasellüler reseptörlere gelen

sinyallerle MAPK yolağına geçen sinyallerle nükleusta gen ekspresyonu sağlanır. Bu yolaktaki gen ekspresyonunu etkileyen mutasyonlar, onkogeneze ve devamlı hücre çoğalmasına neden olur. İnvaziv melanoma gelişmesi aşamasında bu yolakta birden fazla mutasyonlar saptanmıştır. Sıklıkla kodon 600'de glutamik asidin valin (V600E) ile yer değiştirmesine neden olan BRAF mutasyonu melanoma vakalarının yaklaşık %50'sinde karşılaşılmaktadır. NRAS ile ilişkili mutasyonunlar ile artan BRAF yolağı melanoma olgularının %15'inde karşılaşılmaktadır. Tirozin kinaz ekstrasellüler alıcısı KIT de meydana gelen mutasyonlar melanomaların %20'ye kadarında etkilidir Seçici olarak sadece bu yollardaki aşırı sinyal yollayan moleküllerin durdurulmasına yönelik yapılan araştırmalar yüz güldürücüdür (16).

Sinyal artışına neden olan mutasyonlar melanoma oluşmasına yeterli değildir. Kontrolsüz hücre çoğalmasını engelleyen tümör baskılayıcı genlerin mekanizmasında bozulma kanser gelişiminde ikinci temel basamaktır. Örneğin BRAF geni mutasyonu bazı benign nevüslerde de aynı sıklıkta gözlenmektedir. CDKN2A geni, hücre siklus kontrolünde görevli 2 ayrı tümör baskılayıcı protein olan INK4A (p16) ve ARF (p14) sentezlenmesini sağlar. DNA hasarı ve onkogen aktivasyonu durumunda, INK4A siklin bağımlı kinaz 4'ü engelleyerek hücre siklusunun ilerlemesini durdurur. DNA hasarı ve artmış büyüme sinyali durumunda ARF, p53 regülasyonunda rol oynayarak tümör baskılayıcı mekanizmada görev alır. ARF ya da INK4A düzenlemesinin kaybı hücre döngüsünün kontrolünün kaybına ve kontrolsüz çoğalmaya neden olur.

Melanoma da etkilenen başka bir tümör baskılayıcı 10. Kromozomda yer alan PTEN dir. PTEN, fosfatidilinositol 3,4,5- trifosfat (PIP3) sinyallerini engelleyerek MAPK yolağına ek olarak ikinci kontrol mekanizmasını sağlar. PIP3 protein kinaz B' yi (AKT olarak da adlandırılır) etkiler. AKT hem hücre çoğalmasını

artırır, hem de proapoptotik protein BCL-2 antagonistini (BAD) inaktive eder. PTEN' in kaybı ailesel olmayan melanomaların yaklaşık %25 ile 50'sinde karşılaşılır ve tedaviye rezistansta sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Teşhis

Melanoma genelde son zamanlarda büyümüş ya da değişmiş düzensiz, pigmente cilt lezyonları olarak görülür. Lezyonun tanınmasında ve tanı koyulması için biyopsi kararı almada yol gösterecek bulguların İngilizce baş harflerinden oluşan ABCDE kriterleri önemlidir.

A: Asimetri

B: Border irregularite 'düzensiz sınırlar'

C: Color changes 'renk değişikliği'

D: Diameter> 6mm 'çapının 6 mm'den geniş olması'

E: Evolution or change over time 'lezyonun zamanla değişmesi ve büyümesi'

Anamnez ve fizik muayene önemlidir. Lezyonda meydana gelen değişim ve büyüme, kanama, kaşınma şüphe doğurur. Güneşe maruz kalma hikayesi, solaryum kullanımı hikayesi, immunsupresyona neden olacak hastalık varlığı ya da immun baskılamaya neden olan ilaç kullanımını varlığı, daha önce geçirilmiş kanser varlığı ya da ailesel kanser hikayesi önemlidir. Tüm vücuttaki melanotik lezyonların muayenesi ve lezyonun bulunduğu bölgeyi drene eden lenf akımı bölgelerinin palpasyonla lenf nodu varlığı açısından muayene edilmelidir.

Melanomaların çoğu de novo gelişir. Fakat doğumsal olan nevüslerden de gelişebilir. En sık yaşlı popülasyonda görülen pullu, mumsu yapıyla kaplı ciltten kabarık seboreik keratoz ile karıştırılmamalıdır. Zira seboreik keratoz benign bir lezyondur, eksizyon gerektirmez.

Amelanositik melanoma, klinik ve histolojik olarak pigment göstermeyen pembe-parlak cilt lezyonu olarak gözlenir. Lezyonun boyutunda meydana gelen değişiklik, ülserasyon ya da kanama varlığı hekimde şüphe uyandırmalı ve biyopsi almaya yönlendirmelidir. Ne yazık ki dünya ve ülke çapında insanların hastalık hakkında farkındalık yetersizliği sebebiyle lokal ileri evre hastalık ile sık karşılaşmaktadır. Hastaların % 10'u bölgesel hastalık olarak ve %5'i uzak metastaz ile başvurmaktadır.

Bölgesel hastalık lezyonu drene eden lenf nodu drenaj noktasında tümör varlığını ifade eder. İn transit melanoma yine lezyonu drene eden lenf kanallarında tümörün kutanöz ya da subkutan nodüller halinde bulunmasıdır. Uzak metastaz hemotojen yolla hastalığın uzak organlara yayılımını ifade eder. Tanı anında uzak metastaz ile sık karşılaşılmasa da uzak organ metastazına bağlı baş ağrısı, kusma, kemik ağrısı, nefes almada zorluk gibi bulgular sorgulanmalıdır.

Biyopsi

Üç çeşit biyopsi türü mevcuttur; eksizyonel, insizyonel (punch biyopsi de bu gruptadır) ve shave biyopsi. Özellikle küçük boyutlu, lezyonun tamamının çıkarılabileceği durumlarda eksizyonel biyopsi teşhis için en uygun seçenektir. Biyopsi örneği lezyonun derinliğini değerlendirebilmek açısından tam kalınlıkta,

subkutan yağ dokusunu da içermelidir. Primer kapatılamayacak büyük lezyonlarda tam kalınlıkta insizyonel biyopsi uygun seçenektir.

Punch biyopsi daha çok dermatologlar tarafından tercih edilen 2-8 mm kalınlıkta silindir şeklinde cilt ve subkutan dokuyu içeren biyopsi türüdür. Doku kalınlığı doğru tanıyı koyabilmek için en az 4 mm olmalıdır ve lezyonun en kalın olduğu noktaya yapılmalıdır.

Shave biyopsi melanotik olmayan cilt kanserlerinde tanı için uygun bir seçenek olarak kullanılabilirken pigmente, melanotik lezyonlara tanı konulması için tümör kalınlığı hakkında bilgi vermediğinden uygun bir seçenek değildir. Ancak bazı dermatologlar tarafından subkutan dokuyu da içerecek şekilde derin shave biyopsi yapılmaktadır.

Pigmente her lezyon patolojiye gönderilmeli inceleme yapılmalıdır. Lezyonun krioterapi, koter ile ya da lazer ile alınması tanısız gecikmeye sebep olur.

Patoloji

Pigmente lezyonların histopatolojik olarak benign ya da malign olarak ayrılması bazen mümkün olmayabilir. Böyle vakalarda şiddetli displastik nevüsten melanoma in-situya kadar tanının net konamadığı şüpheli lezyonlar tedbirli davranarak erken invaziv melanoma gibi kabul edilerek 1 cm sınırla eksize geniş lokal eksizyon yapılmalıdır.

Histolojik değerlendirme sonucu, deri melanomu büyüme eğilimi ve yerleşimine göre dört farklı tip altında (lentigo maligna melanoma, yüzeyel

yayılan melanoma, akral lentiginöz melanoma ve noduler melanoma) değerlendirilir. Vaka örnekleri Şekil 2.1’de görülmektedir.

Tüm melanomalar başlangıçta epidermisin basal tabakasında çoğalır. Bu hücreler çoğaldıkça epidermis ve yüzeyel dermal tabakada ışınsal olarak genişlerler ve bu faz radial büyüme fazı olarak adlandırılır. Zamanla büyüme vertikal fazda da başlar ve lezyon ciltte palpasyonla hissedilebilir ve bu faz vertikal büyüme fazı olarak adlandırılır. Vertikal büyüme fazı tümörün derinin derin tabakalarına invazyonu ve sonunda lenfatik kanallar ve kan damarlarına ulaşmasıyla metastatik potansiyel kazanır. Histolojik alt tipler prognozda majör faktör olmasa da bazı histolojik alt tipler vertikal büyüme fazına erken geçer ve böylece tanı konulduğunda daha ileri evredir.

En sık karşılaşılan alt tip yüzeyel yayılan melanomadır. Vücudun her bölgesinde görülmekle birlikte en sık gövde ve proksimal ekstremitelerde gözlenir. Işınsal büyüme gösterir ve tanı konulduğunda birçok pigment içeren, geniş, düzensiz sınırlıdır. Eğer fark edilmez ve büyümeye devam ederse vertikal büyüme fazına geçer; daha derine invaze olur ve ülserasyon gösterirler.

Noduler melanoma ikinci en sık görülen tipi olup erken vertikal büyüme gösteren, ciltten kabarık derinin herhangi bir yerinde gözlenebilen türüdür. Bu melanoma alttürü en sık baş, boyun ya da gövdede gözlenebilen kabarık, koyu renkte ve kan kabarcığına benzeyen görünümündedir. Diğer alt gruplara göre amelanotik lezyon olarak görülme sıklığı daha fazladır. Sonuç olarak tanı anında en fazla tümör kalınlığı ve sık ülserasyon sebebiyle kötü prognoza sahip alt tiplerdendir.

Lentigo malign melanoma yüz gibi güneşe maruz kalan bölgelerde ve yaşlı bireylerde daha sık görülür. Diğer alttırlere oranla daha az sıklıkta görülür ve deri melanomu vakalarının yaklaşık %4'ünü oluşturur. Lentigo maligna lezyonların başkalaşımı sonucu oluşurlar. Yavaş büyüme gösteren, düz, koyu renkte pigmente lezyonlardır. Yavaş büyüdüğünden hastanın dikkatini çekmez ve tanı koyulduğunda oldukça büyük lezyonlardır. Diğer alt tiplerle prognoz açısından karşılaştırıldığında yüzeysel yayılım gösterdiğinden prognozu daha iyidir. Ancak lezyon büyük olduğundan negatif sınırla çıkarıldığında kozmetik problemle karşılaşılabilir. Lezyon histolojik olarak lezyonun gözle görüldüğü sınırdan daha ilerde de görülebilir. Bu nedenle patoloji raporu ile güvenli negatif sınır sağlandığı görülünceye kadar defektin rekonstrüksiyonu ertelenebilir.



Şekil 2.1a) Akral lentiginöz melanoma b) Desmoplastik melanoma c) Lentigo maligna melanoma d) Yüzeysel yayılan melanoma

Akral lentiginöz melanoma görüldüğü bölgeye isimlendirilmiştir. Vücudun akral bölgelerinde el ve ayak tırnak yatağında, avuç içi ve ayak tabanında görülürler. Siyahi ırkta en sık görülen türdür. Tanı genelde ileri evrede konulur ve

bu sebeple prognozu kötüdür. Subungual akrall lentijinöz melanoma subungual hematoma ile karıştırılır ve tanıda gecikmeye sebep olur. Hematoma bağlı pigment tırnak büyüdükçe distale yayılır. Subungual melanomada ise pigment sabit kalır ve tırnakta bazen düzensiz çizgiye neden olur.

Desmoplastik melanoma stromal fibrosis ve melanoma hücrelerinden oluşan atipik karakter gösteren bir melanoma alt tipidir. Sıklıkla amelanositik olduğundan tanı koymak güçtür ve geç tanı konulur. Desmoplastik içeriğine göre saf ve karma tip olarak iki alt tipi vardır. Histolojik olarak iğsi hücreli tümörlerden ayrımı zordur. Sıklıkla blue nevüs, spitz nevüs, pyogenik granuloma veya hemanjiomlarla karıştırılır. Lokal rekürrens eğilimi sıktır.

Amelanotik melanoma invaziv melanomaların %2-8'ini oluşturur. Klinik olarak fark edilen pigmentleri yoktur ve bu nedenle diğer cilt lezyonları ile karıştırılır; melanomadan şüphelenilmez ve tanı gecikir.

Prognostik etkenler

Erken tanı konulan bölgesel hastalıkta lezyonun cerrahi eksizyonu ile 5 yıllık sağkalım oranı %91 olarak bildirilmektedir (17). İleri evre hastalarda prognoz çok kötüdür. Bu nedenle hastalığın evrelemesinin yapılması ve prognozu etkileyen etkenlerin saptanması ileri evre hastalıkta ek tedavi seçenekleri ile prognozu artırabilme açısından önemlidir. Wallace Clark 1969'da ilk defa sağkalım süresi ile korele sınıflama sistemi tanımlamıştır. Clark sınıflaması olarak da bilinen bu şema tümörün cildin anatomik tabakalarına invazyon derinliğine dayanmaktadır (18). Alexander Breslow 1970'te tümörün vertikal kalınlığına dayalı daha basit bir sınıflama yapmıştır. Breslow kalınlığı olarak da bilinen sınıflama granuler tabakadan en derin tabakadaki tümör hücresine olan mesafe

olarak tanımlanmıştır (19). Zamanla prognozu belirlemede daha kesin sonuç verdiği kanıtlanınca Breslow kalınlığı Clark seviyesinin yerini almıştır. Melanomalar Breslow kalınlığına göre ince (<1 mm), ara kalınlıkta (1-4 mm) ve kalın(>4 mm) olarak sınıflandırılır. Melanoma kalınlığı arttıkça prognoz kötüleşir.

Clark ve Breslow öncülüğünde başlayan prognostik faktörlerle ilgili çalışmalar, Gershenwald'ın gösterdiği bekçi lenf nodu metastazının varlığı ile devam etti. Bekçi lenf nodu metastazı varlığı sağkalımı tek başına etkileyen en önemli prognostik faktör olup, olmayan gruba göre melanoma bağlı ölüm riskini 6,5 kattan fazla artırmaktadır (20). Breslow kalınlığı ve bekçi lenf nodu tutulumu dışında ülserasyon varlığı, mitotik indeks, yaş, primer tümörün anatomik yerleşimi yeri ve cinsiyet başlıca prognostik faktörlerdir (21).

Evreleme

Risk grubunun belirlenmesinde, AJCC(American Joint Committee on Cancer) Melanoma Evreleme Komitesi, Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya' daki merkezlerden elde edilen veriler ve analizler sonucu melanoma için evreleme sistemi geliştirmişlerdir. Şuanda evreleme için tümör, nod, metastaz (TNM) sınıflaması kullanılmaktadır. 2010 yılında yayınlanan tümör, nod, metastaz sınıflandırma sisteminde Breslow kalınlığı, ülserasyon, lenf nodu tutulumu, satellit lezyon, in-transit metastaz varlığı ve metastatik hastalık varlığına göre yapılan evreleme sonucu hastaların prognozu ve sağkalımı ile ilgili bilgi verilmektedir. T evrelemesi Breslow kalınlığına göre melanomaları T1' den T4' e kadar sınıflar. Ülserasyon varlığına göre her T evresi a ya da b olarak ayrılır. Ülserasyon histolojik olarak melanoma üzerinde epitelyum bütünlüğünün kaybolması olarak tanımlanır. Kötü tümör biyolojisinin göstergesi kabul

edilmektedir ve prognoz hakkında bilgi verir. Ülserasyon varlığı hastayı b alt evresine dâhil eder.

En son yayınlanan evreleme sisteminde mitotik oran, T1 lezyonlar için ek bir kriter olarak değerlendirilmiştir. Hücre çoğalmasının göstergesi olarak 1 mitoz/mm² sınır olarak kabul edilmiştir ve mitoz oranının 1 mitoz/mm² olması bu yüzeysel tümörlerde kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Mitotik oran tespiti dermis içinde en çok mitozun olduğu sıcak noktayı tespit ettikten sonra, 1 milimetre karelik alanda sayılan mitoz sayısına göre belirlenir. T1b 1 mm'den küçük tümörlerde ülserasyon varlığı veya yüksek büyütme alanında bir ya da daha fazla mitotik işaret varlığı olarak tanımlanır. AJCC 7. Melanoma TNM evreleme sistemi Çizelge 2.3 ve Çizelge 2.4'te görülebilir.

N evrelemesi Bölgesel lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nodu sayısına göre evrlenir. Bekçi lenf nodu biyopsisinde tek bir hücre metastazı varlığı N1 olarak tanımlanır. Mikrometastatik hastalık bekçi lenf nodu biyopsisi ile ve yapılırsa tamamlayıcı lenf diseksiyonu ile tanı konulur ve a olarak evrlenir. Makrometastaz klinik olarak tespit edilebilen lenf nodu varlığının tedavi edici lenf bezi diseksiyonu sonucuyla kesinleşmesiyle veya ektrakapsüler yayılım gösteren nodal tutulum varlığıyla belirlenir ve b olarak evrlenir. Intransit metastaz ya da satellit nodul varlığı tutulan lenf nodu sayısına göre N2c veya N3 olarak evrlenir.

M evrelemesi melanoma farklı uzak organlara metastaz kabiliyeti olan bir kanser türüdür. En sık sırasıyla cilt, akciğer, beyin, karaciğer, ince bağırsak metastazı ile karşılaşılır. Metastaz bölgelerinin sağkalım ile ilişkisi açısından yapılan çalışmalar sonucunda M1a uzak cilt, cilt altı doku ve lenf nodu tutulumu; akciğer tutulumu M1b; başka bütün visseral organ ve uzak metastazlar M1c

olarak sınıflandır. Ek olarak evre 4 hastalıkta serum laktat dehidrojenaz düzeyindeki artışlar sağkalımda düşme ile ilişkili bulunmuştur.

Çizelge2.3 AJCC 7. Melanoma TNM evreleme sistemi

T Sınıflaması	Kalınlık	Ülserasyon Durumu ve Mitoz
T1	≤1.0mm	a: ülserasyon yok ve mitoz<1/mm ² b: ülserasyon var veya mitoz≥1/mm ²
T2	1.01-2.00mm	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
T3	2.01-4.00mm	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
T4	>4mm	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
N Sınıflaması	Metastatik lenf nodu sayısı	Nodal Metastatik Kitle
N0	0	Saptanmış bölgesel metastaz yok
N1	1	a: mikrometastazlar* b: makrometastazlar**
N2	2-3	a: mikrometastazlar* b: makrometastazlar** c: metastatik nodlar olmaksızın geçiş metastazları/satellitler
N3	4 ya da daha fazla metastatik nod veya konglomere nod veya metastatik nodlarla birlikte geçiş metastazları/satellitler	
M Sınıflaması	Bölge	Serum LDH
M0	Saptanabilir uzak metastaz bulgusu yok	Normal
M1a	Uzak deri, subkutanöz doku veya nodal metastazlar	Normal
M1b	Akciğer metastazları	Normal
M1c	Tüm diğer visseral bölgelere metastaz ya da artmış serum LDH düzeyleri ile birlikte herhangi bir bölgeye uzak metastaz	Normal Yükselmiş

*Sentinel lenf nodu biyopsisi ve tamamlayıcı lenfadenektominin (eğer yapıldıysa) sonrasında tanı konan mikrometastazlar.

**Makrometastazlar terapötik lenfadenektomi veya gözle görülür kapsül dışı yayılım ile doğrulanan klinik olarak saptanabilir nodal metastazlar şeklinde tanımlanır.

Evre 1: T1a dan T2a'ya kadar olan düşük riskli bölgesel ya da uzak metastazı olmayan tümörleri ifade eder. 1a ve 1b olmak üzere tümörün kalınlığına ve ülserasyon olup olmamasına göre iki alt gruba ayrılır. Evre 2: T2b'den T4b'ye kadar olan rekürrens riski yüksek bölgesel ya da uzak metastazı olmayan tümörü olan hastaları ifade eder. Tümör kalınlığı, ülserasyon varlığı ya da yokluğuna göre 2a, 2b, 2c olarak üç alt gruba ayrılır. Evre 3: patolojik olarak kanıtlanmış bölgesel lenf nodu metastazı ya da satellit nodul veya intransit metastaz olan hastaları ifade eder. Tutulan lenf nodu sayısına ve satellit nodul veya intransit metastaza göre Deri Melanomu için TNM Evrelemesi (AJCC rehberi 7 ye göre) 3a, 3b, 3c olmak üzere üç alt gruba ayrılır. Evre 4: uzak metastaz varlığı evre 4 olarak sınıflandırılır. Metastaz bölgesine göre M1a, M1b, M1c olmak üzere üç alt gruba ayrılır. Primeri bilinmeyen melanoma: izole lenf nodu, cilt ya da subkutan doku tutulumu olup primer cilt tutulumu saptanmayan melanoma hastalarını ifade eder. Evre 3 hastalıkla benzer prognoza sahiptir. Lenf nodu, cilt ya da subkutan doku dışında bir bölgede saptanan ancak primer lezyonun bulunamadığı tümörler evre 4 olarak sınıflandırılır. Melanoma vakarının %85-90'ı tanı konulduğunda klinik olarak bölgeseldir (Evre 0, 1, 2). Uzun dönem sağkalımı gösteren en önemli belirteç evredir. Evre 1 hastalıkta 15 yıllık sağkalım %80 iken, evre 4 metastatik hastalıkta bu oran % 5'dir (17).

Çizelge 2.4 AJCC Klinik ve Patolojik Evre

ANATOMİK EVRE /PROGNOSTİK GRUPLAR			
Klinik Evre*		Patolojik Evre**	
	T N M		T N M
Evre 0	Tis N0 M0	0	Tis N0 M0
Evre IA	T1a N0 M0	IA	T1a N0 M0
Evre IB	T1b N0 M0	IB	T1b N0 M0
	T2a N0 M0		T2a N0 M0
Evre IIA	T2b N0 M0	IIA	T2b N0 M0
	T3a N0 M0		T3a N0 M0
Evre IIB	T3b N0 M0	IIB	T3b N0 M0
	T4a N0 M0		T4a N0 M0
Evre IIC	T4b N0 M0	IIC	T4b N0 M0
Evre III	Herhangi T $\geq$ N1 M0	IIIA	T1-4a N1a M0
			T1-4a N2a M0
		IIIB	T1-4b N1a M0
			T1-4b N2a M0
			T1-4a N1b M0
			T1-4a N2b M0
			T1-4a N2c M0
		IIIC	T1-4b N1bM0
			T1-4b N2b M0
			T1-4b N2c M0
			Herhangi T N3 M0
Evre IV	Herhangi T Herhangi N M1	IV	Herhangi T Herhangi N M1

Ek Prognostik Faktörler

AJCC sınıflamasında yer almayan birçok prognostik faktör mevcuttur. Yaşlı hastalarda mortalite oranı genç hastalara göre yüksektir. Aksiyel bölgelerdeki (baş-boyun-gövde) melanomlar, ekstremitelerdeki yerleşimli melanomlara göre kötü prognoza sahiptir. Kadın hastalarda prognoz erkek hastalara göre daha iyidir. Clark evrelemesi sınıflandırmada yer almasa da ileri Clark evrelerinde prognoz kötüdür. Tümörü infiltrate eden lenfositlerin varlığı kişinin immun

sisteminin tümöre karşı verdiği mücadele ile ilintili olup prognoz bu grupta daha iyidir.

Regresyon tümör hücrelerinin bir bölümü ya da tamamının kaybı olup sağkalım ya da metastaz ile ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır. Lenfatik invazyon negatif prognostik gösterge olarak değerlendirilir. Patoloji raporunda belirtilen prognoz belirteci temel tanımlar Çizelge 2.5’ te görülebilir (22).

Çizelge2.5 Patoloji raporunda belirtilen prognoz belirteci temel tanımlar (22)

Breslow kalınlığı
Ülserasyon varlığı
Mitotik oran
Satellit lezyon
In transit metastaz varlığı
Clark seviyesi
Regresyon
Tümörü infiltre eden lenfosit varlığı
Vertikal büyüme fazı
Lenfovasküler invazyon varlığı
Histolojik alt tipi
Nerotropizm
Desmoplasi varlığı

İleri Tetkikler ve Görüntüleme

Düşük riskli melanoma (T1a) olan hastalarda metastaz varlığını düşündüren bulgu olmadıkça ileri tetkik gerekmemektedir. Daha yüksek tümör evrelerinde (T1b-T3a) ultrasonografik inceleme ile bölgesel lenf nodu tutulumu açısından incelenmesi ve T3a'dan daha büyük lezyonu olanlar için bilgisayarlı tomografi veya pozitron emisyon tomografisi incelemesi Sentinel lenf nodu ya da herhangi bir cerrahi girişim öncesi yapılması önerilmektedir (23). Sentinel lenf nodu biyopsisi sonucunda lenf nodu tutulumu görülen evre 3 hastalarda PET ve BT taramalarında eş zamanlı mikroskopik düzeyde metastatik hastalığın varlığını saptama başarısı düşük yanlış pozitiflik oranı yüksek olduğundan bu hastalarda ek görüntüleme testi yapılması tartışmalıdır (24). Klinik olarak palpe edilebilen lenf nodu olan veya metastazı düşündüren diğer sistemik yakınmaları olan hastalarda mutlaka ileri görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Evre 3 ve 4 ayrımını yapabilmek ve uygun tedavi yaklaşımına karar vermek amacıyla ileri evre hastalığı olanlarda mutlaka PET, BT ve beyin metastazı açısından MR önerilmektedir. Evre 4 hastalarda hastalığın yayılımı ve metastazların rezeke edilebilirliğinin değerlendirilebilmesi için bu tetkiklerin yapılması önerilmektedir.

Mutasyon testleri, ileri evre hastalıkta (cerrahi olarak çıkarılamayan evre 3 veya evre 4 ve cerrahi olarak çıkarılmış ancak yüksek riskli evre 2b, evre 3b-3c hastaları) tedavi edilebilen mutasyonlar açısından yapılmalıdır (23). Yüzeyel yayılan melanoma ve noduler melanoma diğer gruplara göre yüksek sıklıkta BRAF ve NRAS mutasyonları ile karşılaşılır (25). Akral lentijinöz melanomalarında c-KIT mutasyonu ile karşılaşılma sıklığı fazladır (26). Eğer tümör BRAF vahşi tip ise NRAS ve c-KIT mutasyonları açısından araştırma

yapılması önerilmektedir. Metastazı olmayan primer tümörlerin mutasyon analizi yapılması önerilmemektedir.

Tedavi

Geniş Bölgesel Eksizyon

Melanomanın hızlı metastaz yapabilme özelliği nedeniyle hastalığın ilk tanı koyulduğu yıllardan bu yana geniş bölgesel eksizyon terimi tartışılmaktadır. Melanoma da tümörün eksizyon sınırının esas belirleyicisi, primer tümörün Breslow kalınlığıdır. Melanoma in situ vakalarında, 5 mm'lik eksizyon marjinin yeterli olduğunu bildiren görüşler mevcut olmakla birlikte; bu hastaların patolojik kesitlerin ikinci kez yakından incelendiğinde hastanın evresinin bir üst evreye yükselmesi olasılığı yüksektir. Bu nedenle melanoma in situ olgularında 5mm' lik eksizyonun yetersiz kalabileceği göz önünde bulundurulması ve kolay primer kapanmaya izin veren anatomik bölgelerde 1 cm'lik cerrahi sınırın daha makul olabileceği söylenebilir (27). Böylelikle negatif cerrahi marjin sağlama oranı da arttırılabilir (28). Aşırı aktinik hasar ve lentigo maligna ile ilişkili in situ lezyonlarda 0,5 cm sınır yeterli olmayabilir ve aşamalı cerrahi eksizyon seçeneği de akılda tutulmalıdır (29, 30).

İnce melanoma olgularında (<1mm) genel görüş 1cm'lik eksizyon marjinin yeterli olduğu yönündedir. Orta kalınlıktaki (1-2mm) melanoma olgularında 1cm'lik cerrahi eksizyon sınırının, lokal rekurrens riskini arttırmasından dolayı bu olgularda eğer mümkünse 2 cm'lik cerrahi eksizyon marjini önerilmektedir (31, 32).

Tümör kalınlığı 2mm'nin üzerinde olan olgularda cerrahi sınırın 2 cm'den fazla olmasının genel sağkalımı, hastalıksız sağkalım süresini ve lokal rekürrens oranlarını değıştirmediği gösterildiğinden, bu hastalarda 2 cm'lik cerrahi sınır yeterli kabul edilmektedir (33).

Tümör kalınlığı 4 mm olan hastalarla ilgili az sayıda çalışma mevcut olmakla birlikte retrospektif çalışmalara göre 2 cm'lik cerrahi sınırın yeterli olduğu görölmektedir. Ancak hastanın lokal rekürrens riskini azaltmak amacıyla gereken hastalarda daha geniş cerrahi eksizyon yapılabilir.

Cerrahi Teknik

Geniş lokal eksizyon, sentinel nod biyopsisi ya da lenfadenoktemi planlanmayan hastalarda lokal anestezi altında uygulanabilir. Eksizyon sınırı lezyonun sınırlarından ya da önceki operasyonun skarından itibaren ölçülerek belirlenir. Primer kapanmaya olanak sağlayacak şekilde fuziform şekilde insizyon yapılır. Geniş lokal eksizyonda cilt ve fasyaya kadar uzanan subkutan doku uzaklaştırılır. Fasyanın tümör invazyonunu yavaşlattığı düşünöldüğünden çıkarılması önerilmez ancak kalın primer tümörü olan bazı olgularda Fasyanın eksizyonu da gerekebilmektedir. Eksizyon sonrası genellikle ciltte primer kapanma sağlanabilmektedir ancak baş boyun ve distal ekstremitte tümör eksizyonu sonrası fleb ya da cilt grefti gerekebilmektedir. Ayrıca göz, kulak, burun gibi bölgelerde ortaya çıkan tümörlerde cerrahi yukarda önerilen cerrahi eksizyon sınırlarını daraltmaya yönlendirebilir. Yüz gibi bölgelerdeki melanomlarda, kozmetik olarak daha az hasar bırakmak için ya da yapan kişinin deneyimsizliğine bağılı olarak invaziv melanomalarda cerrahi sınırın negatifliğini sağlayamama riski bulunmaktadır. İn-situ subungual melanomalarda periosta kadar eksizyon ve greft ile rekonstrüksiyon yapılabilir. İnvaziv subungual

melanomalarda tümör, sınırı 1cm olacak şekilde distal interfalangeal eklem seviyesinden falanks amputasyonu yapılır. Rezeksiyon sonrası histopatolojik incelemede cerrahi sınırların negatif olduğu gösterilmelidir (34). Kulakta bulunan melanomalarda eksizyon kartilajı da içermelidir. Küçük lezyonlarda kama eksizyon yapılabilir. Büyük lezyonlarda derinliğe göre önerilen eksizyon sonrası postaurikuler fleb ya da helikal rim ilerletme flebi ile rekonstrüksiyon yapılabilir (35).

Bölgesel Lenf Nodlarına Yaklaşım

Klinik olarak palpe edilen lenf nodu olmayan veya görüntüleme çalışmalarında lenf nodu metastazını düşündüren bulgu olmayan hastalarda elektif lenf nodu diseksiyonu (ELND) yapılır. Klinik olarak veya radyolojik olarak nodal tutulumu olan hastalarda ise terapötik lenf nodu diseksiyonu yapılır. Sentinel lenf nodu biyopsisinde metastaz saptanan hastalarda ise tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu uygulanır.

Elektif Lenf Nodu Diseksiyonu

Melanoma uzak organ metastazı öncesi ilk olarak bölgesel lenf nodlarına yayılır. Bu sebeple mikroskopik nodal metastazların erken uzaklaştırılmasının bölgesel hastalığın kontrolü ve sağkalımı arttırabileceği hipotezi ile orta kalınlıkta melanoması olan hastalara geçmişte elektif lenf nodu diseksiyonu önerilmiştir. Ancak bu konu ELND sonrası morbiditenin artması sebebiyle tartışmalıdır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda hastaların genel sağkalımının değişmediği gözlenirse de alt grup karşılaştırılmasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Intergrup Melanoma Surgical Trial çalışmasında, 1-4 mm kalınlıkta

tümörü olan 740 melanoma hastası ELND ya da lenf nodu takibi şeklinde randomize olarak takip edilmiş ve sonuçta her iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanamamıştır. Bu çalışmada alt grup analizinde 60 yaşından genç, ülserle olmayan, 1-2 mm kalınlıktaki ve distal ekstremitelerde tümörü olanlarda ELND yapılmasının sağkalıma katkı sağladığı gösterilmiştir (36). Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı 240 hastalık bir çalışmada, gövdeye yerleşen 1,5 mm ve üzeri kalınlıktaki melanoması olan hastalarda ELND ve lenf nodu takibi karşılaştırılmış ve genel olarak sağkalımın farklı olmadığı gözlenmiştir. Bu çalışmadaki alt grup analizinde ise ELND sonrası patolojik incelemede metastaz olduğu saptanan hastaların takip sonrası lenf nodu tutulumu gelişen ve terapötik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalara göre anlamlı 5 yıllık sağkalım farkına (%48' den %27' ye) sahip olduğu gösterilmiştir (37). Bu çalışmalar sonucu nodal metastazı olan hastalara erken lenf nodu diseksiyonu yapılması gerekliliği kanıtlanmıştır. Breslow kalınlığı 1 mm ve üzeri olan ancak hiçbir tutulum bulgusu olmayan hastaların ortalama %20'sinde lenf nodu tutulumu gözlenmektedir. Bu sebeple 1 mm ve üzeri tümörü olan her hastaya ELND yapılması kalan %80'lik grupta sağkalımda fayda görmeden lenfödem, kronik ağrı gibi komplikasyonlarla morbidite artırılmış olacaktır. Bu sebeple çalışmalar bu grupta nodal metastazın varlığını saptamak için morbiditesi daha az olan yöntemler geliştirmeye yönelmiştir.

Lenfatik yayılımın kesin olarak tahmin edilemediği gövde yerleşimli tümörlerde, tümör servikal, aksiler ya da inguinal bölgeye drene olabilirler. Robinson ve arkadaşları 1977'de gövde yerleşimli belirsiz yayılım gösteren tümörlerde lenfatik drenaj yollarını belirleyebilmek için kutanöz lenfosintigrafi kullanımı ile ilgili bir çalışma yayınlamışlardır (38). Melanoma çevresine verilen radyoaktif madde lenfatik kanlardan geçerek o bölgeyi drene eden lenf nodlarında tutulur. Yapılan sintigrafik görüntüleme ile tutulan lenf nodları görüntülenir.

Primer tümörün bulunduğu cilt ve cilt altı dokunun lenfatik drenajı ve ilk ulaştığı lenf nodunu tespit etmek amacıyla kutanöz lenfosintigrafi kullanılır.

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Cildi drene eden lenfatik kanallar belli lenf nodu bölgelerine drene olurlar (lenfom) (39). Melanoma metastaz yaparken ilk aşamada lenfatik yayılımı bölgesel lenf nodlarına yayılır. Bu lenf nodlarından drenajı alan ilk lenf nodlarına sentinel (bekçi) lenf nodu olarak isimlendirilir. Melanoma için sentinel lenf nodu biyopsisi ile ilgili ilk yayın Morton ve arkadaşları tarafından 1992 yılında yayınlamıştır. Çalışma 187 lenfadenektomi materyalinin incelenmesinde 3079 lenf nodundan sadece 2 tanesinde nonsentinel lenf nodu tutulumu göstermişlerdir (40). Bu çalışmaya göre eğer sentinel lenf nodunda tutulum saptanmamışsa %95 negatif prediktif değer ile kalan lenf nodlarında tutulum yoktur. Morton ve arkadaşlarının çalışmasından sonra yapılan yüzlerce çalışma neticesinde melanomada bölgesel lenf nodu evrelemesi yapılması için sentinel lenf nodu biyopsisi standart metod olarak kabul görmüştür. Bu çalışmalardan 71'inin meta analizi sonucu 25000'den fazla hastada %98,1 SLN tespiti ve %12,5'lik yanlış negatiflik oranı ile altın standart olarak kabul görmüştür (41). SLN biyopsisi elektif ya da terapotik diseksiyona göre komplikasyon oranı daha azdır. Gershenwald'ın çalışmasında, klinik olarak metastaz bulgusu olmayan hastalarda SLN biyopsisinin prognozu belirlemede tek başına en önemli faktör olduğu gösterilmiştir (42).

SLN biyopsisinin endikasyonu temel olarak orta kalınlıktaki tümörü olan hastalar içindir, çünkü MSLT-1 çalışması ve diğer benzer çalışmalar 1 mm'den kalın tümörü olan hastalarda sentinel lenf nodunda %20,8 oranında metastaz saptanmıştır (43).

Tümör kalınlığı 1 mm'nin altında olan hastalar da ise sentinel lenf nodu metastazı sıklığının %5'den daha az olduğu tahmin edilmektedir bu nedenle bu hastalarda rutin SLN biyopsisi endikasyonu yoktur. Ancak hastanın nodal yayılım riskini arttıran ülserasyon ve artmış mitotik oranı (>1 mitoz/ m^2) mevcut ise bu hastalarda SLN biyopsisi yapılması endikasyonu mevcuttur. Tümör evresi T1b olan hastalarda da SLN biyopsisi yapılması önerilmektedir (44).

İnce kalınlıktaki tümörlerle ilgili diğer bir yaklaşımda ise, 0.75 mm'den ince tümörlerde evre T1b bile olsa nodal yayılım oranı %2,7 olduğundan bu hastalarda rutin SLN biyopsisi yapılmaması şeklindedir (45). Tümör kalınlığı 0.75 mm'den fazla olan hastalarda nodal metastaz oranı %6,2 olduğundan bu hastalarda rutin SLN biyopsisi yapılması önerilmektedir (44). Sonuç olarak 0,75 mm'den büyük, ülserasyon ya da mitotik oran milimetrekare de 1 ya da daha fazla olan hastalar SLN biyopsi yapılması önerilmektedir.

SLN endikasyonu oluşturan diğer risk faktörleri arasında Clark seviyesi, yaş, cinsiyet de bulunmaktadır. Clark seviyesi 4 ya da 5 olan hastalarda diğer risk faktörleri de mevcutsa SLN biyopsisi yapılabilir (46). Erkek cinsiyetin diğer risk faktörlerinin varlığında (0,75 mm'den büyük ve milimetrekare de bir ya da daha fazla mitotik oran olması) nodal metastaz açısından artmış risk (%16,1) oluşturduğu bir çalışmada gösterilmiştir (47). Kırk yaşının altındaki hastalarda da diğer risk faktörleri de mevcutsa SLN biyopsisi yapılabilir (44).

Primer tümör kalınlığı 4 mm'nin üzerinde olan hastalarda uzak organ metastazı oranı yüksek olduğundan SLN biyopsisi ve ya lenf nodu diseksiyonun bu hastalarda faydalı olmayacağı düşünülmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada 4 mm'den kalın tümörü olan hastaların SLN biyopsisinde %42 oranında tutulum saptanmış ve bu hastaların genel sağkalımının tutulum

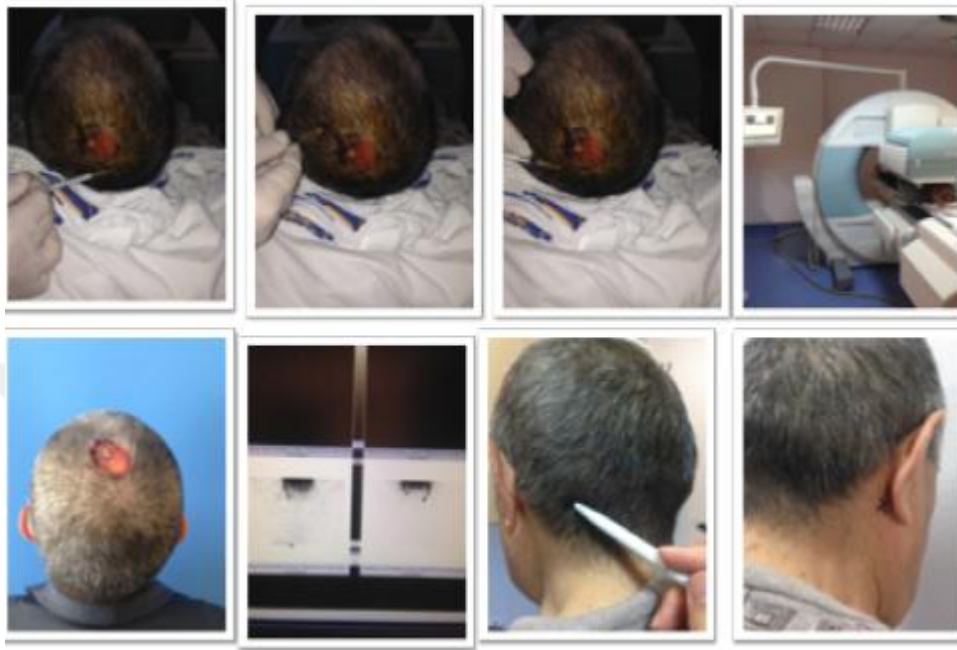
olmayanlara göre daha kötü olduğu belirtilmiştir (48). Bu hastalarda SLN biyopsisi yapılması daha iyi lokal hastalık kontrolü sağlayabilir.

Morton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın son raporunda orta (>1.2 mm- 3.5 mm) ve ileri kalınlıkta ($>3,5$ mm) Breslow kalınlığı olan hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi ile nodal tutulum olup olmadığının belirlenmesi, orta ve ileri kalınlıkta tümörü olan hastalarda erken lenfadenektomiden fayda görecektir grubun belirlenmesini sağlayarak hastalıksız sağkalım süresini artırdığı sonucuna varılmıştır. Genel sağkalımı artırdığına ait kanıtlanmış bir veri yoktur (43).

Teknik Detaylar

Sentinel lenf nodu biyopsisinin doğru yapılabilmesi için tüm hastalarda operasyon ile aynı gün preoperatif lenfosintigrafi uygulanmalıdır. Tümörün çevresindeki dermise dört kadrandan dermiste kabarıklık oluşturacak kadar teknesyumTc 99m sülfür kolloid ($0,5-2,0$ mCi) enjekte edilir. Burada önemli olan noktalar tümörün ya da eski biyopsi skarından yaklaşık $0,5$ cm uzaklığındaki normal dermise enjeksiyon yapabilmektir, çok derin yapılan enjeksiyon subkutan dokuya enjekte edilmesine dolayısıyla sentinel lenf nodunun saptanamamasına neden olur. Enjeksiyon sonrası gama kamera ile alınan dinamik ve statik görüntüler lenf kanallarının ve sentinel lenf nodlarının saptanmasını sağlar. Özellikle gövde, baş, boyun gibi nodal dağılımın anatomik olarak tahmin edilemediği bölgelerde lenfosintigrafi çok önemli yer tutar. Sentinel lenf nodunun bazı olgularda beklenen servikal, aksiller ve inguinal lenf nodu bölgelerinde bulunmayıp in-transit lenf nodu ya da interval lenf nodu denen kas grupları arasına yerleşmiş lenf nodu bölgesi veya subkutan lenf nodu bölgelerinin de saptanabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca üst ekstremité melanomalarında dirsekte bulunan epitroklear; alt ekstremité melanomalarında ise dizde bulunan

popliteal sentinel lenf nodlarının değerlendirilmesi büyük önem taşır. Bu nedenle bu hastalarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile birlikte bu bölgelerdeki interval lenf nodları da eksize edilmelidir. Ayrıca %85 sıklıkta, in-transit lenf nodunun histolojik olarak tutulan tek bölge olduğu bilindiğinden preoperatif lenfosintigrafi ile saptanan tüm sentinel ve interval-intransit lenf nodu bölgeleri eksize edilmelidir. Operasyon sırasında sentinel lenf nodu vital blue boyası (isosoulfan blue, patent blue veya metilen blue) kullanılarak saptanabilir. Cerrahi eksizyon sınırında, operasyondan hemen önce, dermise yapılan 1-5 ml vital blue enjeksiyon sonrası boyanın tutulduğu lenfatik kanallar ve lenf nodlarının tespit edilir. Bu iki yöntemin birlikte kullanımı ile sentinel lenf nodları %99 başarı ile tespit edilebilir. şekil 2.2’de insizyonel biyopsi sonucu deri melanomu tanısı olan saçlı deri yerleşimli tümör için sentinel lenf nodu işaretlemesi yapılması: Maddenin 4 kadrana intradermal enjeksiyonu, cihaz ile 360 derece görüntü alınması, görüntüde saptanan sentinel lenf nodunun tespiti ve cilde işaretlenmesi aşamaları gösterilmektedir



Şekil 2.2 İnsizyonel biyopsi sonucu deri melanomu tanısı olan saçlı deri yerleşimli tümör için sentinel lenf nodu işaretlemesi yapılması: Maddenin 4 kadrana intradermal enjeksiyonu, cihaz ile 360 derece görüntü alınması, görüntüde sapatanan sentinel lenf nodunun tespiti ve cilde işaretlenmesi

Sentinel lenf nodu tanımı; lenf nodu bölgesinde en fazla radyoaktivite gösteren lenf nodu, maviye boyanan herhangi bir lenf nodu ya da en fazla radyoaktivite gösteren lenf nodunun %10 ve daha fazlası kadar radyoaktivite gösteren lenf nodları ya da tümör lehine şüphe uyandıracak klinik olarak palpabl lenf nodu şeklinde yapılmaktadır. Bu özellikleri gösteren tüm lenf nodları eksize edilmelidir. Bu yöntem sayesinde yanlış negatif lenf nodu biyopsisi oranı azalmaktadır. Eksize edilen doku “permanant section” histopatolojik inceleme için patolojiye gönderilmelidir ve melanoma için marker olan S100, HMB-45,

Melan-1 gibi immünohistopatolojik boyalar kullanılarak incelenmelidir. Sentinel lenf nodu biyopsisinde “frozen section” yapılması mikrometastazların saptanmasında faydasızdır bu nedenle önerilmemektedir. Baş boyun bölgesindeki zengin lenfatik drenaj ağı bu bölgelerdeki melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisini zorlaştırmaktadır ve yanlış negatif SLN biyopsi oranı baş boyun bölgesindeki melanomalarda daha yüksektir.

Lenf Nodu Diseksiyonu

Tamamlayıcı Lenfadenektomi

Evre 3 melanoması olan ve sentinel lenf nodu biyopsisinde tutulum olduğu saptanan hastalarda hastalık kontrolünü sağlayabilmek ve sağkalımı arttırmak amacıyla geride kalan non-sentinel lenf nodlarının total olarak eksizyonu önerilmektedir. Bu konuda yapılan iki geniş çaplı prospektif kontrollü çalışma olan MSLT-1 ve Sunbelt Melanoma Trial çalışmalarında sentinel lenf nodu tutulumu olan ve daha sonra komplet lenf nodu eksizyonu yapılan hastalarda %16 oranında non-sentinel lenf nodlarında tutulum olduğu saptanmıştır. Wong ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada ise pozitif sentinel lenf nodu biyopsisi olan ancak komplet lenf nodu diseksiyonu yapılmayan 134 hastanın %15’inde lokal tümör rekurrensi olduğu bildirilmiştir.

SLN biyopsisi pozitif olan hastalarda, non-sentinel lenf nodu metastazı riskini belirlemek amacıyla bazı skorlama yöntemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Sentinel lenf nodundaki tümör yükünün klasifikasyonu amacıyla kullanılan farklı parametrelerin değerlendirildiği bir çalışmada, non sentinel lenf nodu metastazı riskinin, genel sağkalımın ve hastalıksız sağkalımının en güçlü prediktörünün, mikrometastatik tümör odağının en geniş olduğu yerdeki en büyük çapı olduğu

saptanmıştır (49). Ancak güncel yaklaşımda az riskli hastaları saptayıp bunlarda tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu gerekliliğini kaldıran bir konsensus bulunmamaktadır.

Tamamlayıcı lenfadenektomi tedavisinin en önemli iki amacı lokal hastalık kontrolünü sağlamak ve hastalığın kür ile sonuçlanmasını sağlamaktır. Bu nedenle kesin kür olasılığı düşük olsa bile lokal hastalığın, hastada yol açacağı ağrı ve komorbiditeleri engellemek amacıyla bölgesel lenfadenektomi yapılması ve hastalığın lokal kontrolünün sağlanması önerilmektedir. MSLT-1 çalışması ve Sunbelt Melanoma çalışması tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu sonrası lokal hastalık rekürensini %5'in altında olduğunu göstermiştir. Tamamlayıcı lokal lenfadenektominin genel sağkalıma etkisi MSLT-2 SLN metastazı olan hastaları randomize olarak ikiye ayırıp bir gruba TLND, ikinci gruba nodal USG ile takip edilerek yapılan çalışma sonuçlanınca daha iyi anlaşılabacaktır.

Terapötik Lenf Nodu Diseksiyonu

Palpasyon ile veya görüntüleme çalışması ile lenfadenopati saptanan hastalarda ince iğne aspirasyonu veya eksizyonel biyopsi ile nodal metastaz varlığı araştırılmalıdır. Benign lenfadenopatisi olan olgularda diseksiyon yapılmasından kaçınılmalıdır. Uzak organ metastazı olmayıp sadece nodal tutulum olan hastalarda lenf nodu diseksiyonu hastaların önemli bir kısmı için uzun dönemli sağkalım ve kür şansı sağlamaktadır. Nodal tutulumun genişliği hastalığın prognozunu belirlemekle birlikte sağkalımı belirleyen faktörler arasında tümör pozitif lenf nodu sayısı ve lenf nodundaki tümör büyüklüğü bulunmaktadır.

Lenf Nodu Kapsamı

Melanoma tedavisinde efektif adjuvan tedavinin olmaması nedeniyle lenfadenektomi mümkün olduğunca kapsamlı olarak yapılmalıdır. Aksiller bölge lenf nodu diseksiyonu seviye 1, 2 ve 3 boyunca yapılırsa efektif bir lokal kontrol sağlayabilir. Aksiller ven, torakodorsal ve medial pektoral nörovasküler demetler ve uzun torasik sinir çevresindeki fibroadipoz doku uzaklaştırılmalıdır. Seviye 2 ve 3'teki belirgin lenf nodlarının diseksiyonu amacıyla pektoralis minör kası insersiyon bölgesi olan korokoid proseden bölünmesi de gerekebilir. Nadiren pectoralis majör kasının da uzaklaştırılması gerekebilir.

Inguinal lenf nodu diseksiyonu ise yüzeysel inguinal lenf nodlarını ve pelvik lenf nodlarını kapsar. Çoğu hastada sadece yüzeysel inguinal lenf nodu diseksiyonu yeterli olmakla birlikte palpasyonla saptanan lenfadenopati varlığında ya da görüntüleme çalışmalarında pelvik lenf nodu tutulumu varlığında derin lenf nodu diseksiyonu da yapmak gerekmektedir. Yüzeysel inguinal lenf nodlarını inguinal ligamentin altında derin pelvik lenf nodlarına bağlayan Cloquet lenf nodunda tutulum varlığı veya yüzeysel lenf nodlarında birden fazla lenf nodunda tutulumun varlığı da derin pelvik lenf nodu diseksiyonu açısından birer endikasyondur. Inguinal nodal metastazı olan hastaların takibinde BT veya PET BT kullanılmalıdır, çünkü bu bölgedeki lenf nodları çok büyük hale gelmedikçe klinik olarak saptanamayabilir.

Servikal lenf nodu diseksiyonun da ise internal juguler ven ve spinal aksesuar sinir korunarak yapılan fonksiyonel lenfadenektomi genellikle yeterlidir. Lenfosintigrafi ile saptanan SLN tulumuna göre süperfisiyel parotidektomi yapılıp yapılmamasına karar verilir. Epitrohear ya da popliteal lenf nodu varlığında diseksiyon lokal kontrolü sağlamak için yapılabilir.

Adjuvan Tedavi

Evre 2 ve evre 3 melanoması olan seçilmiş hastalarda NCCN güncel kılavuzuna önerilen adjuvan terapi seçenekleri interferon ve radyoterapidir. Evre 4 melanoma hastaları için kullanılan hedefe yönelik tedavi ve immunoterapi ile ilgili yapılan çalışmalar bu ajanların adjuvan tedavide yer alması açısından umut vaat etmektedir.

İnterferon-alfa-2b ile ilgili yapılan ilk çalışma olan E1684 çalışmasıdır. Bu çalışmada 287 yüksek riskli nodal hastalığı olan melanoma hastası 6,9 yıl median takip süresince izlenmiştir. Bu süre sonunda ilacı kullananların hastalıksız süre (1 yıldan 1,7 yıla) ve genel sağ kalımının (2,8 yıldan 3,8 yıla) kullanmayanlara göre statiksel olarak anlamlı derecede iyi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca ilaçtan en çok fayda gören grubun lenf nodu pozitif olan hasta grubu olduğu gözlemlenmiştir (50). Bu çalışma sonucu yüksek doz İnterferon- alfa-2b tedavisi 1996'da yüksek riskli melanoma hastaları için FDA'dan onay alan ilk ilaç olmuştur.

EORTC 18991 çalışmasında, 1256 evre 3 melanoma hastası 7,6 median takip süresinde, Pegile İnterferon alfa-2b ile tedavi edilen ve gözlenen grup olarak randomize olarak ikiye ayrılarak prospektif olarak değerlendirilmiştir. Pegile İnterferon alfa-2b'nin hastalıksız sağkalımı artırsa da genel sağkalımı anlamlı derece artırmadığı gözlenmiştir. Ancak alt grup değerlendirmesinde evre 3 N1a (mikroskobik metastaz) ülser melanomu olan grupta Pegile İnterferon Alfa-2b tedavisinin gözlem grubuna göre hastalıksız sağkalım, uzak metastazsız sağkalım ve genel sağkalımının anlamlı derecede uzadığı saptanmıştır. Evre 3 N1b grubunda (makroskobik metastazı olan grup) ise herhangi bir sağkalım faydası görülmemiştir (51).

Bir aylık i.v. infüzyon tedavisi sonrası, 11 ay boyunca, haftada 3 kez subkutan olarak idame tedavisine geçilir. Yan etkileri arasında grip benzeri bulgular, halsizlik, yorgunluk, nöropsikiyatrik bulgular, iştahsızlık ve hepatotoksisite yer alır. Yan etkileri azaltmak amacıyla değişken doz uygulanabileceğini öneren çalışmalar mevcuttur.

Kuzey Amerika’da 70 farklı merkezi dâhil olduğu çok merkezli Sunbelt Melanoma Trial çalışmasında Breslow kalınlığı 1mm’den büyük tümörü olan sentinel lenf nodu pozitif olan gruba tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu yapılan grup rastgele ikiye ayrılarak bir gruba yüksek doz interferon alfa verilmiş diğer bir grup sadece izlenmiştir. Median 71 ay takip süresi sonunda her iki grup arasında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir (52).

Farklı merkezlerde yapılan birçok çalışmada farklı sonuçlar çıkması bu alanda yapılan çalışmaların meta analiz ile değerlendirilmesini gerekli kılmıştır. Mocellin ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladığı 10,499 hastayı içeren 18 farklı randomize kontrollü çalışmayı sistematik değerlendirmesi sonucu, interferon alfa tedavisinin rekürrens riskinde azalma ve sağkalımda artma sağladığı belirtilmektedir (53).

Eggermont ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlanan çalışmasında, CTLA-4 antikoru olan ipilimumab ile uzun dönemli tedavinin evre 3N1b ve daha yüksek evrelerde hastalıksız sağkalımı artırdığı gözlense de endokrinopati ve kolit gibi uzun süreli yan etkilere neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle bu evrede adjuvan tedavi seçeneği arasında sunulabilmesi ve daha güvenli kullanılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (54).

BRAF inhibitörleri ve diğer immun ajanların adjuvan kullanımı deneysel çalışmalarda değerlendirilmelidir. Braf inhibitörlerinin kullanımı keratoakantoma, yassı hücreli kanser ve başka yeni melanoma lezyonlarına sebep olmaktadır (55-57).

Radyoterapi

Melanoma genel olarak radyoterapiye dirençli olarak kabul edilmekle birlikte seçilmiş melanoma hastalarında faydalı olabilen bir adjuvan terapi yöntemidir. Özellikle nodal tutulumu olan hastalarda radyoterapi alanına giren bölgede nodal rekürrensi azaltmakta faydalı olabileceği düşünülmektedir, ancak hastalıksız sağkalım ve genel sağkalıma etkisi yoktur (58). Aynı zamanda cerrahi eksizyon sınırı yetersiz olan desmoplastik nörotrofik melanoma ve lentigo maligna melanoma olan hastalarda bölgesel tümör kontrolünü sağlamak için de kullanılabileceğini bildiren görüşler vardır (59, 60).

Tedavi Sonrası Takip

Hastanın takibi temel olarak rekürrens riskini belirleyen hastalığın evresi ve diğer risk faktörlerine göre şekillendirilir. Bu hastaların %8-10 kadarında primer tümörden bağımsız olarak ikinci primer melanoma ve diğer non-melanoma cilt kanserlerinin de gelişebileceği unutulmamalıdır (61). Primer hastalığın tedavisinden sonra en sık metastaz ilk 5 yıl içinde geliştiği bilinmektedir, bu nedenle en az yılda bir kez iyi bir anamnez ve genel muayene yapılmalıdır. Uzak organ metastazı ise dekatlar sonrası bile ortaya çıkabilmektedir. Evre 1 ve 2a hastalar düşük riskli lokal rekürrens riskine sahip olarak kabul edilir ve bu hastalarda tedavi sonrası ilk 1 yıl 3 ayda bir sonraki 4 yıl

en az 6 ayda bir; daha sonra da en az yılda bir anamnez ve fizik muayene ile takip edilmelidir. Anamnezde ve fizik muayenede cilt lezyonları, ele gelen kitle, palpe edilebilen lenf nodu, baş ağrısı, nörolojik bulgular, kilo kaybı, gastrointestinal ve pulmoner bulgular açısından değerlendirilmelidir. Evre 2b, evre 2c ve evre 3 hastalarında ise ilk 3 yıl 3 ayda bir; daha sonraki 2 yıl 6 ayda bir, daha sonra ise yıllık takip önerilir. Yüksek riskli veya semptomatik hastalarda laboratuvar testleri, akciğer filmi, beyin MR ve PET BT gibi görüntülenme yöntemleri kullanılabilir. Evre 4 hastalarında ise tedaviye yanıtı değerlendirmek için düzenli klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri düzenli aralıklarla kullanılmalıdır.

Rekürrent Hastalığın Tedavisi

Lokal Rekürrens

Cerrahi olarak eksizyon yapılan bölgedeki skar dokusunda ya da grefti içine alan 2cm'lik mesafede meydana gelen tümör lokal rekürrens olarak kabul edilir ve agresif tümör biyolojisi ve azalmış genel sağkalım ile ilişkilidir. Primer tümörün kalınlığı arttıkça lokal rekürrens riski artar. Tümör kalınlığı 0.75 mm olanlarda %0,2; 0.75-1.5 mm olanlarda %2; 1.5-4 mm olanlarda %6 ve 4 mm'nin üzerinde olanlarda %13 lokal rekürrens olasılığı vardır. Bu hastalarda temel tedavi histolojik olarak tümör negatif sınır elde edecek şekilde cerrahi rezeksiyondur. Sentinel lenf nodu biyopsisi hastaya göre değerlendirilip karar verilmelidir.

In-Transit Metastaz

Primer tümör ve sentinel lenf nodu arasındaki lenfatik kanalların dağılım bölgesindeki cilt ve cilt altı dokuda ortaya çıkan metastatik tümörler in-transit

metastatik melanoma olarak kabul edilir. Fizik muayenede nodül şeklinde ele gelebilirler. Kesin tanı için ince iğne aspirasyonu ve ya biyopsi gerekmektedir. Bu hastalarda ayrıca uzak organ metastazı varlığı araştırmak da gerekmektedir. Temel tedavi cerrahi sınır negatifliği sağlanacak şekilde lokal rezeksiyondur.

In-transit metastazı olan hastaların yaklaşık %20 kadarı lokal eksizyondan fayda görür ve rezeksiyon sonrası progresyon göstermez. Kalan hastaların ise lokal rekürren lezyonlar için tekrarlayan cerrahi rezeksiyon ile iyi bir yaşam kalitesine sahip olarak hayatlarını sürdürebildikleri belirtilmiştir. Cerrahi eksizyonun yapılamadığı hastalarda ise intralezyonel BCG enjeksiyonu, IL-2, IFN-alfa, PV-10 ve talimogene laherparepvec enjeksiyonu yapılabilir. Bu ajanların hiç biri FDA onaylı olmamasına rağmen bazı çalışmalarda parsiyel veya komplet yanıt elde edildiği gösterilmiştir. Bunların dışında topikal imiquimod tedavisi ve radyoterapi kullanılabilir.

Üst ekstremitte veya alt ekstremitteye sınırlı yaygın lokal rekürrens tümörlerde ve tekrarlayan in-transit tümörlerde diğer bir tedavi seçeneği izole femoral veya aksiler venin kanüle edilerek yapılan hipertermik ekstremitte perfüzyonu (HILP) tedavisidir. İlk olarak Creech ve arkadaşları tarafından yapılan ve daha sonra başka çalışmalarla da etkin olduğu gösterilen bu yöntemde hastaların %60 kadarında erken dönemde komplet yanıt oranı saptanmışsa da uzun vadede rekürrensleri önleyememiştir. Hastaların birçoğunda HILP tedavisinden sonra 1 yıl içinde lokal rekürrensler gelişmektedir. HILP sonrası komplet yanıt elde edilen hastalarda 10 yıllık sağ kalım %50 olarak bildirilmiştir.

Tümör kalınlığı 1,5 mm'nin üzerinde olan yüksek riskli tümörlerde adjuvan olarak HILP tedavisi verilen hastalarla yapılan bir çalışmada 800'den fazla hasta randomize olarak iki gruba ayrılmış. Bir gruba geniş lokal ekzisyon ve

HILP tedavisi diğer gruba ise sadece geniş lokal eksizyon yapılmış. Bu hastalar ortalama 6 yıl takip edilmiş ve sonuçta her iki grup arasında genel sağkalım ya da hastalıksız sağkalım arasında fark saptanmamıştır. Bu nedenle HILP tedavisinin sadece yerleşmiş in-transit metastazı olan melanoma hastalarında kullanılması önerilmektedir (62).

HILP tedavisinin komplikasyonları arasında kompartman sendromu, nöropati, cilt reaksiyonu, bül oluşumu, lenfödem, %1-3 hastada amputasyon gerekebilmektedir.

Lokal rekürrent tümör tedavisinde kullanılan başka bir yöntem izole ekstremité infüzyon (ILI) kemoterapisidir (63). Ekstremité pnömatik turnike ile vücudun diğer kısımlarından izole edilerek perkütan katater ile damara kemoteröpatik ajan verilir böylece sistemik toksisite azaltılmış olur. HILP' e göre daha az invazivdir ancak etkinliği HILP'e göre daha az olabilmektedir. Genellikle bölgesel lenfadenektomi gerektirmeyen veya daha önce HILP uygulanmış hastalarda uygulanması önerilir.

Yaygın in-transit hastalığı olan ve diğer tedavilerle yanıt alınmayan hastalarda çok nadiren amputasyon gerekebilmekle beraber bu hastalarda genellikle uzak organ metastazı da olduğundan amputasyon sonrası uzun süreli sağkalım başarılamamaktadır.

Bölgesel Nodal Rekürrens

Tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu yapılmamış hastalarda bölgesel nodal rekürrens varlığında lenfadenektomi yapılmalıdır. Rekürren nodal tutulum çıkarılmazsa bölgesel hastalık kontrolü sağlanamaz. Bu bölgede nörovasküler

yapıların tutulumu, ülserasyon, kanama, enfeksiyon sonucu azalmış yaşam kalitesine sebep olurlar.

Metastatik Hastalığın Tedavisi

Sistemik Tedavi

Kemoterapi

Metastatik melanoma tedavisinde etkinliği gösterilen sistemik bir kemoteröpatik ajan bugün için bulunmamaktadır. Metastatik melanoma tedavisinde onay almış olan en eski ajanlar dakarbazin ve yüksek doz IL-2 hastalarda orta derecede yanıt oluşturup genel olarak sağkalımı arttırmadığı bilinmektedir. Bu ilaçların yan sıra temozolamide, sisplatin, karboplatin, vinka alkaloidi ve taksan gibi ilaçlar kullanılmaktadır.

Son yıllarda melanomanın altında yatan genetik ve moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla immunoterapi ve hedefe yönelik tedavi ile metastatik hastaların genel sağkalımında artış olduğu gösterilmiştir (64). Bazı spesifik mutasyonları olan hastalarda kişiye spesifik hedef tedavi yapılabilmektedir (16).

İmmunoterapi

Doğal immun sistemin tümör hücrelerin karşı savaşmasını indüklemek amacıyla IL-2, INF-alfa, GMCSF'ler ve bazı aşı tedavileri kullanılmıştır. İpilimumab, T lenfosit üzerinde bulunan CTLA-4 (Cytotoxic T-Lenfosit Antijen-

4) molekülünü hedef alan bir monoklonal antikordur ve melanom tedavisinde immunoterapotik etki gösterir. Aktive olmuş T hücreleri, CTLA-4 reseptörünü eksprese ederek kostimilatör moleküllerin inhibe olmasını ve antijen sunucu hücrelerin daha fazla T hücre aktivasyonu yapmasını engeller. Dolayısı ile CTLA-4 molekülünün inhibisyonu, T hücrelerinin daha uzun süre aktif kalmasını ve tümör hücrelerine karşı savaşmasını sağlar. Dakarbazin alan hastalarda İpilimumab'ın plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, ipilimumab alan hastaların sağkalımında plaseboya göre önemli derecede artış elde edilmiştir (65). Bu ilacın komplikasyonları arasında kolit, hepatit, cilt döküntüsü sayılabilir. Barsak perforasyonu akılda tutulması gereken bir komplikasyondur. Metastatik melanomada FDA onaylı olan ve sağkalımı arttırdığı gösterilen ilk sistemik ajan İpilimumab'dır.

Pembrolizumab-nivolumab T hücre aktivasyonunu arttırmayı hedef alan diğer bir moleküler tedavi ajanıdır. Bu ajan PD-1 reseptörlerinin PD-1L ve PD-2L ile etkileşmesini inhibe ederek T hücre enerjisini ve apoptozunu engeller. Rezeke edilemeyen tümörü olan evre 3 ve evre 4 melanoması olan 53 hastada yapılan bir çalışmada ipilimumab tedavisi sonrası pembrolizumab verilmiş ve hastaların %53'ünde tümör büyüklüğünde %80 azalma saptanmıştır (66). Bu ajan metastatik melanoması olan ya da rezeke edilemeyen tümörü olan hastalarda ipilimumab tedavisi sonrası progresyon devam ediyorsa ve BRAF mutasyonu pozitif olan hastalarda BRAF inhibitörü tedavisi sonrası progresyon mevcutsa verilebileceği yönünde onay almıştır.

Hedefe Yönelik Tedavi

Malign melanom patogenezinde yer alan mutasyonların keşfedilmesi ile aşırı aktif sinyal yollarını inhibe etmeyi hedefleyen moleküler ajanlar

geliştirilmiştir. Bu amaçla geliştirilen ilk moleküler ajan olan vemurafenib BRAF V600E mutasyonuna karşı geliştirilmiş bir küçük molekül kinaz inhibitörüdür.

Metastatik melanoması olan 675 hasta ile yapılan bir faz 3 randomize kontrollü çalışmada vemurafenib, dakarbazin ile karşılaştırılmış ve önemli ölçüde artmış sağkalım elde edilmiştir (67). Vemurafenabin dakarbazin tedavisi ile karşılaştırıldığı 675 metastatik melanomu olan hastada yapılan çalışma sonucu, vemurafenibin hastalık progresyonunu durdurduğu ve genel sağkalımı arttırdığı sonucuna varılmış ve bu ilaç FDA tarafından metastatik melanomalarda kullanımı için onaylanmıştır (68). Dabrafenib de selektif BRAF V600E mutasyon antagonistidir ve vemurafenible benzer etkinliğe sahiptir (69). Yan etkiler arasında artralji, halsizlik, fotosensitivite ve döküntü yer almaktadır. Vemurafenibin kullanımında en büyük dezavantaj hastaların büyük bir kısmında ilaca karşı direnç gelişmesi ve 6 ay içerisinde relaps meydana gelmesidir. Direnç gelişmesini açıklayan mekanizmalar arasında alternatif sinyal yollarının artmış kullanımı ve MEK aktivasyonun artış yolu ile MAPK yolağının up regulasyonu bildirilmiştir. Metastatik melanoması olan ileri evredeki hastalarda BRAF (dabrafenib) ve MEK inhibitörlerinin (trametinib-cobimetinib) kombinasyon terapisi olarak kullanıldığı bir çalışmada kombinasyon tedavisi alan grupta sadece dabrefenib alan gruba göre daha uzun progresyonsuz hastalık seyri elde edilmiştir (70). FDA rezeke edilemeyen tümörü olan veya metastatik hastalığı olanlarda BRAF ve MEK inhibitörü kombinasyon tedavisini onaylamıştır.

Metastatik hastalıkta basamak tedavisi tartışmalı bir konudur. Anti-PD-1 tedavisi ve BRAF mutasyonu olan melanomalarda BRAFi/MEKi inhibitör ajanlarının beraber kullanımı iyi sonuçlar vermektedir. BRAFi/MEKi inhibitör ajanların kombinasyonu ile %70 cevap oranı ve ilaç ilişkili semptomlarda azalma gözlenmiştir. Ancak tedaviye hızlı direnç gelişebilmektedir. Anti-PD-1 tedavisi ve

ipilimumab başta daha düşük cevap oranları gözlense de alınan cevap daha uzun sürelidir (71).

Metastazektomi

Metastatik melanoması olan evre 4 hastalığı olan seçilmiş vakalarda metastazektomi hastanın sağkalımını arttırabilir ya da palyatif tedavi sağlayabilir. Hasta seçiminde dikkat edilmesi gereken noktalar hastanın fonksiyonel durumu, komorbiditeleri, metastatik lezyonun sayısı ve lokalizasyonu ve primer rezeksiyon ile metastatik hastalık saptanana kadar geçen süre gibi tümörün agresifliğini yansıtan unsurlardır. Neoadjuvan sistemik kemoteropatik ajan bugün için mevcut değildir.

Metastatik Hastalıkta Radyoterapi

İlaç tedavilerinden fayda görmeyen semptomatik beyin veya bölgesel ve ağrılı kemik tutulumu olan hastalarda palyatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (72).

Primeri Bilinmeyen Melanoma

Melanoma hastalarının % 2'den azı kutanöz tümör tanısı olmaksızın evre 3 ya da evre 4 metastatik hastalık ile başvurabilir. Bu hastalarda ayrıntılı bir cilt ve mukoza muayenesi yapılmalıdır. Perianal bölge, tırnak yatakları, eksternal genital bölgeler, saçlı deri, dış kulak yolu muayene edilmelidir. Oral kavite, nazofarinks, anüs ve rektum endoskopik olarak incelenmelidir. Kadınlarda serviks incelenmelidir. Oküler melanoma açısından oftalmolojik muayene yapılmalıdır.

Daha önceden eksize edilen, koterize edilen ya da laserle tedavi edilme hikâyesi sorgulanmalı ve bu eski işlem yapılan bölgeler araştırılmalıdır. Hastalığın yaygınlığı saptamak amacıyla PET/CT ve beyin MR ile araştırma yapılmalıdır. Primer tümör olmaksızın lenf nodu metastazı ile başvuran hastalar evre 3 hastalık olarak kabul edilip TLND uygulanmalıdır. Bu hastalarda sağ kalım primer cilt lezyonu olan hastalar ile benzer hatta bunlardan biraz daha iyi olabilmektedir.

Melanoma ve Gebelik

Melanoma genç nüfusta sık görüldüğünden melanoma tanısı konan kadınların yaklaşık üçte biri doğurganlık dönemindedir. Gebelikte görülen kanserler içinde plasenta ve fetüse metastaz yapma riski en yüksek olan kanser türüdür (73). Gebelik sırasında ortaya çıkan herhangi bir pigmentli lezyon ya da nevüs gebeliğe bağlı hormonal değişikliğe bağlanmadan önce gerekli incelemeler yapılmalıdır. Gebe hastalarda tetkik ve değerlendirmeler gebe olmayanlarla aynı şekildedir. Gebeliğin erken sonlandırılmasının sağkalıma etkisi yoktur. Tümör tedavi edilerek kontrol altına alındığında prognoz gebe olmayan hastalarla benzerdir (74). Lokal anestezi ile 1 cm cerrahi sınır ile geniş lokal eksizyon yapılabilir. Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmasına hastaya ve lezyona göre karar verilmelidir. Bazı hastalarda lenf nodu biyopsisi doğum sonrasına ertelenebilir. Teratojenik dozun altında yapıldığı sürece lenfosintigrafinin güvenli olduğu düşünülmekle birlikte risk yarar oranına göre karar verilmelidir.

3. GEREÇ ve-YÖNTEM

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı olanakları kullanılarak Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 26.04.2017 tarihli 2017/251 Sayılı kurul kararı etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

Çalışma geriye dönük olarak planlanmış ve 2001-2017 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Plastik Rekonstrüktif Cerrahi Kliniğine başvuran hasta operasyon notları taranarak kayutlarda deri malign melanomu olduğu saptanabilen 164 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Deri dışında yerleşimi olan melanom hastaları tedavi ve prognoz açısından fark gösterdiğinden çalışmaya dâhil edilmemiştir. Hastalara ait evraklar ve elektronik dosyalar incelenerek hastaların yaşı, cinsiyeti, tümörün yerleşim yeri, histolojik alt tipi, Clark evresi, Breslow kalınlığı, ülserasyon, milimetrekare de mitoz sayısı, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, satellit nodul, intransit metastaz bilgileri, cerrahi eksizyon sınırı, rekonstrüksiyon yöntemi, sentinel lenf nodu işaretleme ve biyopsisi bilgisi, bölgesel lenf nodu diseksiyon bilgisi, lenf nodu tutulum yeri ve sayısı, klinik evresi, ek kanser hikayesi ya da immunsupresyon yaratacak hastalık varlığı, mutasyon analizi bilgisi, yüksek riskli hastalarda adjuvan tedavi seçeneği, metastaz yapan hastalıkta kullanılan tedavi seçenekleri, ilk tanı tarihi, ölüm tarihi bilgileri taranarak bilgisayara girildi, Windows için PASW SPSS (Predictive Analytics Software Statistical Package for Social Sciences) versiyon 18.0'de (SPSS Inc. Chicago, IL, US) veri tabanı oluşturuldu. Ölüm tarihi ya da son izlem tarihinden, ilk tanı tarihi çıkarılarak ay cinsinden sağkalım hesabı yapıldı.

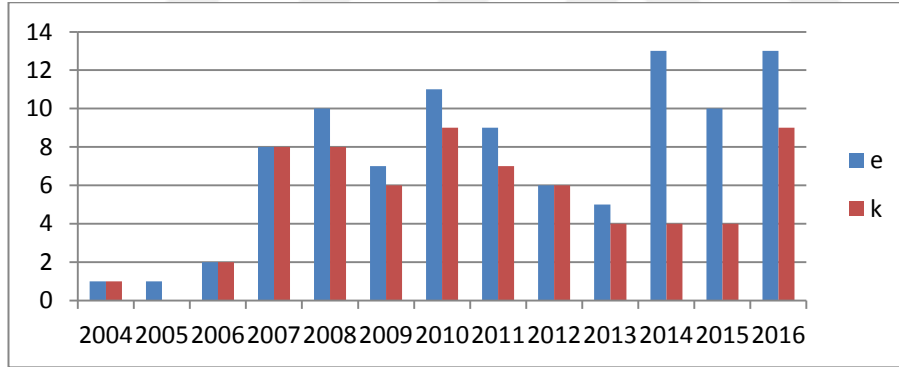
Hastalar yaşına göre üç gruba ayrıldı. Grupların homojen dağılması için median yaşa bakılarak 40 yaş ve altı, 40-65 yaş arası ve 65 yaş ve üstü olarak üçe ayrıldı. Tümörün yerleşim yerine göre 4 gruba ayrıldı; baş-boyun, üst ekstremité, gövde ön ve arka yüz, alt ekstremité. Yedinci AJCC evreleme sistemine göre, tümör kalınlığına göre 4 gruba ayrıldı: 0-1mm; 1,01-2 mm; 2,01-4mm ve >4mm. Tümör invazyon derinliği ayrıca Clark evreleme sistemine göre de sınıflandırılmıştır. Histolojik alt tip sınıflaması DSÖ sınıflamasına göre yapılmıştır; yüzeysel yayılan melanoma, nodüler melanoma, lentigo maligna melanoma, akral lentiginöz melanoma, desmoplastik melanoma. Histolojik alt tip belirtilemeyen primeri belli olmayan melanoma metastazı olarak karşımıza çıkan grup da ayrıca belirtilmiştir.

İstatistik analiz: Veriler Windows için PASW SPSS versiyon 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, US) programında istatistiksel açıdan değerlendirildi. Sıklık, oran, ortalama, ortanca, minimum, maksimum, standart sapma ve standart hata değerlerine bakıldı. Sağkalım süreleri Kaplan-Meier metodu ile ve log-rank testi kullanılarak sağ kalımı etkileyen faktörler değerlendirildi. Yaşam tablosu analizi ile 5 yıllık sağkalım oranı hesaplandı. $P<0,05$ olan değerler istatistikî olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

2001-2017 yılları arası deri melanomu olan hastalar geriye dönük tarandığında 164 hasta verisi toplandı. Ortalama yaş 55,1 (1,5 yaş-83 yaş aralığında) ve median görülme yaşı 56 olduğu görüldü. Kırk yaş ve altı 27 (%16,5) hasta; 40-65 yaş aralığında 91(%55,5) hasta; 65 yaş ve üzeri 46 (%28) vaka görüldü. 98 hasta (%59,8) erkek, 66'sı kadın (%40,2) hastaydı. Erkek/kadın görülme oranı 1,48 olarak hesaplandı. Bu oranın 40 yaş ve altı grupta 1,25 iken; 40-65 yaş arasında 1,52; 65 yaş üstünde 1,55 olduğu gözlemlendi. Yıllara göre yeni tanı alan hasta sayısı Çizelge 4.1' de görülebilir.

Çizelge 4.1 Yıllara göre yeni tanı alan hasta sayısı



164 hastanın 53'ünün (%32,3) histolojik alt tipinin taranan verilerde kayıtlı olmadığı görüldü. Alt tipi kayıtlı olmayan hastaların çoğunluğunun ilk histolojik örnekleme ve patoloji değerlendirmesinin dış merkezlerde yapıldığı görüldü. Geriye kalan 111 hasta verisi içinde en sık görülen histolojik tipin 35 hasta (%21,3) ile nodüler malign melanoma olduğu görüldü. Sonrasında sırası ile yüzeyel yayılan tip 27 hasta (%16,5), akrall lentiginöz tip 26 hasta (%15,9), 11 hasta (%6,7) lentigo maligna melanoma, 7 hasta (%4,3) primeri bilinmeyen

histolojik tipi belirtilememiş malign melanom metastazı, 5 hasta (%3) desmoplastik malign melanoma olarak görüldü. En sık yerleşim yeri 55 hasta (%33,5) ile alt ekstremité olarak belirlendi. Sonrasında sırası ile 50 hasta da (%30,5) baş-boyun, 33 hasta da (%20,1) gövde ve 19 hasta da (%11,6) üst ekstremité yerleşimli tümör gözlenmiştir. Tümör yerleşim yeri sıklığı Çizelge 4.2’de görülebilir.

Çizelge 4.2 Tümör yerleşim yeri sıklığı

Yerleşim Yeri	Hasta sayısı	Yüzde dağılımı
Baş-boyun	50	30,5%
Üst ekstremité	19	11,6%
Gövde	33	20,1%
Alt ekstremité	55	33,5%
Primeri belli olmayan	7	4,3%

Ortanca Breslow kalınlığı 3,8 mm, ortalama Breslow kalınlığı 5,8; en sık görülen Clark evresi 4 (54 hasta; %32,9); en sık görülen Breslow T evresi T4 (61 hasta, %37,2) olarak saptandı. 164 hastadan patoloji sonucunda 117’sinin ülserasyon bilgisinin; 83’ ünün milimetrekaredeki mitoz verisinin; 76’sının lenfatik invazyon verisinin; 83 hastanın vasküler invazyon bilgisinin; 95 hastanın mikroskobik satellitozis bulgusunun; 97 hastanın intransit metastaz verisinin belirtilmediği görülmüştür. Tümör Breslow evresi sıklığı Çizelge 4.3’de görülebilir.

Çizelge 4.3 Tümör Breslow evresi sıklığı

Breslow T evresi	Hasta sayısı	Yüzde dağılımı
<1,01mm=t1	24	16,3%
1,01-2,0mm=t2	24	16,3%
2,01-4mm=t3	38	25,9%
>4mm=t4	61	41,5%

Veri sonucu belirtilen hastalardan 31'inde (%18,9) ülserasyon saptandığı; 74'ünde (%45,1) mitoz varlığı saptandığı, bu 74 hastadan 47'sinde (tüm hastaların %28,7'si) milimetrekaire de mitoz sayısının 6'dan az olduğu, 27'sinde (tüm hastaların %16,5'u) milimetrekaire mitoz sayısının 6 ve daha fazla olduğu; 21 hastada (%12,8) lenfatik invazyon saptandığı; 10 (%6,1) hastada vasküler invazyon saptandığı; 4 hastada (%2,4) satellit nodul; 4 hastada (%2,4) intransit metastaz saptandığı görüldü. Başvuran hastaların tümör histopatolojik özellikleri Çizelge 4.4'te topluca belirtilmiştir.

Çizelge 4.4. Tümör histopatolojik özellikleri

		Hasta sayısı	Yüzde dağılımı
Ülserasyon	ülserasyon var	31	66,0%
	ülserasyon yok	16	34,0%
Mitoz sayısı	Mitoz sayısı<6	47	63,5%
	Mitoz sayısı≥6	27	36,5%
Mitoz varlığı	Var	74	91,4%
	Yok	7	8,6%
Lenfatik invazyon	lenfatik invazyon var	21	23,9%
	lenfatik invazyon yok	67	76,1%
Vasküler invazyon	vasküler invazyon var	10	12,3%
	vasküler invazyon yok	71	87,7%
Satellit nodul	satellit nodul var	4	5,8%
	satellit nodul yok	65	94,2%
İntransit met	intransit metastaz var	4	6,0%
	intransit metastaz yok	63	94,0%

Sentinel lenf nodu işaretlemesi yapılan hasta sayısı 76 (%46,3) olarak saptandı. Bu hastalardan 6'sının sentinel lenf nodu biyopsisi sonrası sonucun malign melanom metastazı olarak raporlandığı, sonrasında 5'ine tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu yapıldığında çıkarılan lenf nodlarında 4 hastada malignite saptanmadığı, bir hastada malignite saptandığı görüldü. Yirmi sekiz hastaya ise sentinel lenf nodu işaretlemesi sonrası intraoperatif alınan kararla sentinel lenf nodları ile birlikte non-sentinel lenf nodlarının da çıkarıldığı, lenf nodu diseksiyonu yapıldığı gözlendi. Bir hastanın biyopsi sonucunun veri arşivinde eksik olduğu görüldü. Kalan 27 hastadan, 11 hasta da lenf nodlarında metastaz saptandığı görüldü. Diseksiyon yapılan 16 hastanın sonucunun reaktif geldiği ancak takibinde bu 16 hastadan 4'ünün hastalığının progrese olarak ex olduğu gözlendi. Kırk iki hastada ise sentinel lenf nodu biyopsi sonucunun reaktif lenf nodu şeklinde raporlandığı, ancak bu hastaların takibinde 4'ünün progrese olup ex olduğu gözlendi.

Altmış yedi hastaya sentinel lenf nodu işaretlemesi yapılmadan diseksiyon kararı alındığı ve bölgesel lenf nodu diseksiyonu yapıldığı görüldü. Bu hastalarda

34 hastada lenf nodu metastazı saptandığı, 33 hastada ise çıkarılan lenf nodlarının reaktif olarak raporlandığı görüldü. Bölgesel lenf nodları reaktif olarak raporlanan bu 33 hastadan, 10'unun progrese olarak ex olduğu gözlenmiştir. Toplamda 101 hastaya bölgesel lenf nodu diseksiyonu yapıldığı; bu hastaların 45'inde malignite saptandığı, 54'ünde reaktif lenf nodulleri olarak raporlandığı, 2 hastanın veri sonucuna arşivden ulaşamadığı görüldü.

Diseksiyon yapılan hastaların bölgesel dağılımına bakıldığında, hastaların 26'sına boyun diseksiyonu yapıldığı 12 hastada malignite saptandığı; 33'üne aksilla diseksiyonu yapıldığı 18'inde malignite saptandığı; 45'ine kasık diseksiyonu yapıldığı 21'inde malignite saptandığı; 4'üne poplitea diseksiyonu yapıldığı ve dördünde de malignite saptandığı; 1'ine ilioinguinal diseksiyon yapıldığı ve malignite saptandığı görüldü. Bu gruplar içinde boyun diseksiyonu yapılan 25 hastadan 2 hastaya eşseanslı aynı taraf aksilla lenf nodu diseksiyonu yapıldığı; birinde malignite tutulumu olduğu saptandı. Kasık diseksiyonu yapılan hastalardan 3'üne eş seanslı poplitea diseksiyonu yapıldığı ve malignite tutulumu saptandığı gözlemlendi. Aksilla diseksiyonu yapılan hastalardan ikisine bilateral aksilla diseksiyonu yapıldığı ve malignite tutulumu saptandığı gözlemlendi.

Nodal evreleme yapıldığında 83 hastanın N0; 19 hastanın N1; 20 hastanın N2; 16 hastanın N3 olduğu görüldü. İki hasta da başvuru anında yapılan PET sintigrafi de metastaz ile uyumlu görünüm saptanmıştır.

Operasyon notlarına bakıldığında 19 hastaya (%11,6) eksizyon sonrası primer kapama yapılmış; 73 hastaya (%44,5) geniş eksizyon sonrası greft ile rekonstrüksiyon yapılmış; 49 hastaya (%49) eksizyon sonrası fleb ile rekonstrüksiyon yapılmıştır. 23 hastanın (%14) rekonstrüksiyon yöntemi kayıtlarda belirtilmemi ancak takiplerinde primer kapama ile kapatıldığı

gözlenmiştir. Ortanca eksizyon sınırının 2,0 cm olduğu görülmüştür. Eksizyon sınırı belirtilen 99 hastadan 85 hastada eksizyon sınırının 2 cm ve üzeri olduğu görüldü. 14 hasta da 1,5 cm ve altında cerrahi eksizyon planlandığı görüldü. Progrese olan hasta grubu incelendiğinde 49 hastada (tüm hastaların %29,9' u) progresyon olduğu görüldü. M1a grubunda cilt, cilt altı doku veya nodal metastazı olan 10 hasta; M1b grubunda cilt, subkutan doku, nodal tutulum ve akciğer metastazı saptanan 11 hasta; M1c grubunda yukarıda belirtilen bölgelerle birlikte diğer visseral organ metastazı olan 28 hasta olduğu görüldü.

Hastaların klinik evrelemesi yapıldığında en sık görülen evre 73 hasta (%44,5) ile evre 2 olup sonrasında sırasıyla; 47 hasta (%28,7) evre 3; 36 hasta (%22) evre 1; 2 hasta evre 4 olarak sıralandığı görüldü. 6 hastanın verileri eksik olduğunda evrelemesi yapılamadı. Başvuran hastaların tanı anındaki klinik evre dağılımları Çizelge 4.5'te görülebilir.

Çizelge4.5. Klinik evre dağılımı

Klinik evre	Hasta sayısı	Yüzde dağılımı
Evre 1	36	22,8%
Evre 2	71	44,9%
Evre 3	49	31,0%
Evre 4	2	1,3%

Evre 4 hastalardan 30'una BRAF mutasyonu açısından inceleme yapıldığı, bu hastalardan 10'unda BRAF mutasyonu saptandığı, 20'sinde BRAF mutasyonu olmadığı, 1 hastada BRAF wild mutasyonu olduğu görüldü.

Hastaların özgeçmişine bakıldığında 1 hastanın retinal malign melanoma tedavisi gördüğü sonrasında saçlı deride deri melanomu ile başvurduğu görüldü. İki hastanın yumuşak doku sarkomu hikâyesi olduğu, 2 hastanın akciğer kanseri hikâyesi olduğu, 1 hastanın larinks kanseri nedeniyle kemoradyoterapi gördüğü sonrasında yanakta ülser lezyon ile başvurduğunda deri melanomu saptandığı görüldü. Bir hastada prostat kanseri olduğu ve tedavi gördüğü, bir hasta da mide kanseri görüldüğü tespit edildi. Ayrıca iki hasta da geçirilmiş tüberküloz hikâyesi olduğu ve tüberküloz nedeniyle tedavi gördüğü tespit edildi. Bir hastamız da insidental feokromasitoma ile karşılaşıldığı görüldü.

Çizelge 4.6 Ek hastalık/malignite ile birlikte deri mealnomu görülen hasta dağılımı çizelgesi

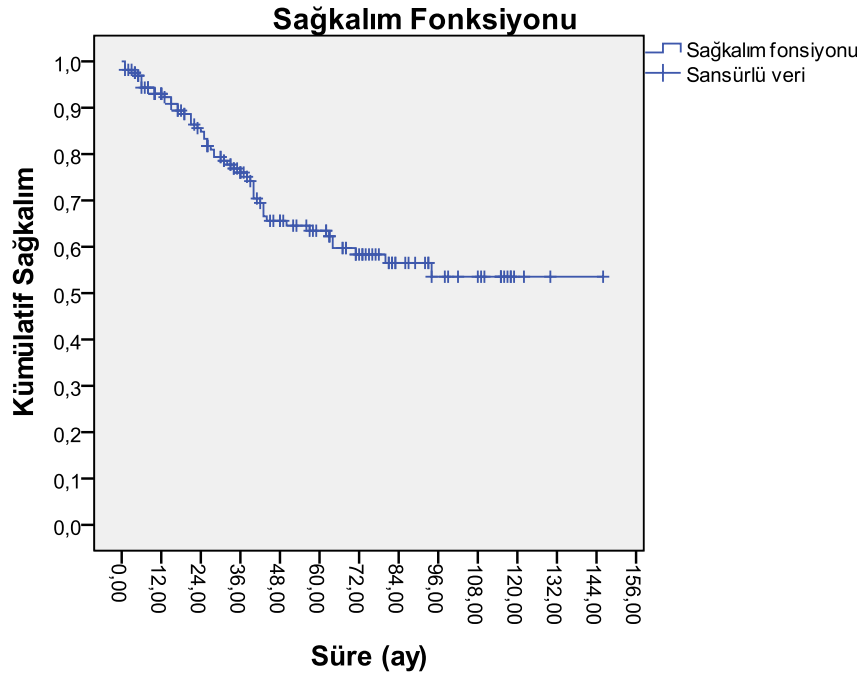
Ek hastalık/malignite	Hasta sayısı
Retinal malign melanom	1
Yumuşak doku sarkomu	2
Akciğer kanseri	2
Larinks kanseri	1
Prostat kanseri	1
Mide kanseri	1
Feokromasitoma	1
Geçirilmiş Tüberküloz	1

Yüksek riskli hastalıkta 72 hastaya interferon tedavisinin kullanıldığı; lokorejyonel riski olan 9 hastada ek olarak radyoterapi seçeneğinde kullanıldığı

görüldü. Metastatik hastalıkta en sık ve ilk olarak temodal kullanıldığı; progresyon durumunda platin ve taksel grubu anti neoplastik ajanların kullanıldığı görüldü. Progresyonu devam eden hastalarda son yıllarda geliştirilen immunoterapi ajanı olan ipilimumabın 9 hastada kullanıldığı, progresyonun devam etmesi durumunda 4 hastaya nivolumab tedavisinin başlandığı görüldü. Yanıt alınamayan durumlarda mutasyon analiz sonucuna göre BRAF mutasyonu pozitif olan 2 hasta da vemurafenib kullanıldığı ancak tedaviye rezistans gelişmesi üzerine MEK inhibitörü Cobimetinib in tedaviye eklendiği görüldü.

Ortanca takip süresi 3,1 yıl olduğu görüldü. Ortanca 5 yıllık genel sağkalım %58 olarak hesaplandı. İstatistik analiz sonucu elde edilen genel sağkalımı gösteren grafik Çizelge 4.6’da görülebilir.

Çizelge4.7 Genel Sağkalım çizelgesi



5. TARTIŞMA

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Plastik Rekonstrüktif Cerrahi Kliniğinin deri melanomu ile ilgili deneyimini ortaya koyan, on yıldan fazla süreyi içine alan ilk ve tek çalışmadır. Ayrıca ülkemizde tek bir cerrahi klinikten deri melanomu ile ilgili yapılan en geniş seridir. Deri melanomu yaşamın her evresinde görülebilen bir kanser türüdür. Çalışma grubumuzda bulunan en genç hasta 1,5 yaşında; en yaşlı hasta 83 yaşında olduğu görüldü. Ortanca yaş 56 olarak hesaplandı ve erkek cinsiyetin baskın (E/K oranı 1,48) olduğu görüldü. En sık alt ekstremitede görüldüğü ve en sık rastlanan alt tipin noduler melanoma olduğu görüldü. En sık görülen Breslow T evresinin T4 olduğu görüldü. En sık görülen klinik evrenin evre 2 olduğu görüldü. Ülkemizde Abalı ve ark (75) tarafından 2015'te yayınlanan, en geniş seri özelliği taşıyan, çok merkezli, onkoloji klinikleri tabanlı yapılan çalışma da hesaplanan median yaş ile yakın değer saptandığı görüldü (56-56,4). Amerika SEER veritabanında belirtilen median yaşa göre (64) bizim hasta nüfusumuzun daha genç olduğu görüldü (1).

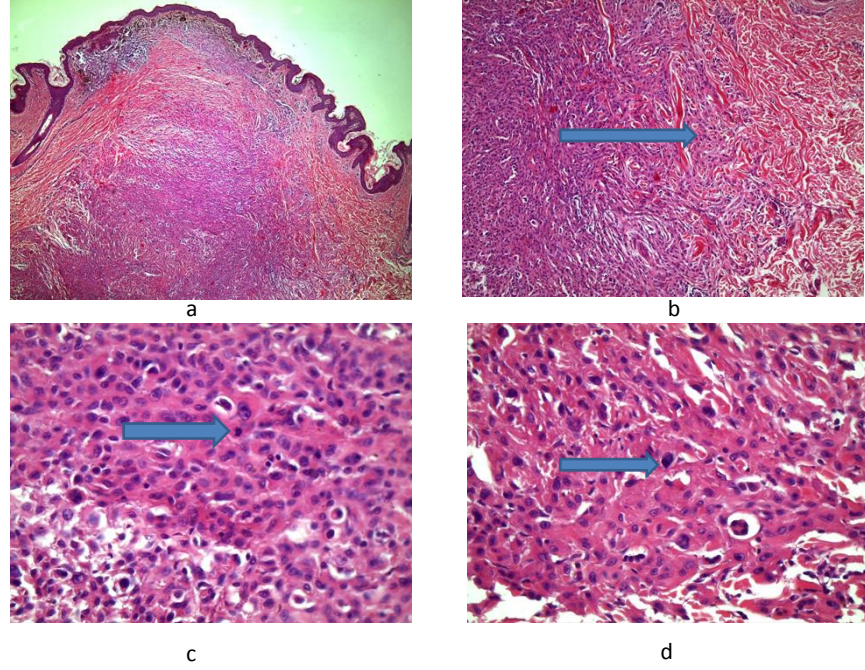
Histolojik dağılımın ülkemizde yapılan çalışmalardan farklı olarak en sık noduler tipin görüldüğü anlaşıldı. Ancak bu verinin alt tipi belirtilmeyen çalışmanın neredeyse 1/3 ünü oluşturan 54 hastanın verisi eksik olduğundan şüphe ile değerlendirildi. Pınarbaşı ve ark. (76) tarafından 2006'da üniversitemizden yayınlanan 1994-2003 yılları arası hastanemize başvuran malign melanoma olgularının değerlendirildiği çalışmada 30 hasta arasında en sık görülen histolojik alt tipin 9 hasta (%30'u) akral lentiginöz melanoma olduğu tespit edilmiştir, noduler ve yüzeysel yayılan tip 7'ser hasta ile ikinci sırada gelmiştir.

Erkek baskınlığı ülkemizden diğer çalışmalar ve Amerika SEER veritabanı ve Norveç verileri ile benzerdi (1, 77). Ancak genel olarak 1,48 olarak hesaplanan

E/K hasta oranının 40 yaş ve altında 1,25'e düştüğü, 65 yaş ve üzerinde 1,55'e çıktığı görüldü. Bu veri sonucunda yaş arttıkça erkek cinsiyet baskınlığının arttığı şeklinde yorumlandı.

En sık görülen bölge Abalı ve ark. (75) tarafından bildirilene benzer şekilde alt ekstremitte olduğu görüldü. Başvuran hastaların klinik evrelemesine bakıldığında %66,5'inin evre 1 veya 2 olduğu, bu oranının 2006'da ülkemizde yayınlanan, Taş ve ark (78) tarafından yayınlanan onkoloji kliniği tabanlı tek merkezli çalışma da bildirilen %63 oranına yakın olduğu görüldü. Ancak Amerika SEER veritabanına göre (%84) lokalize evredeki hastaların oranının daha düşük olduğu görüldü (1). Başvuran hastaların Breslow T1 evresinde %14,6'sı olduğu ve bu oranın Abalı ve ark (75) tarafından yayınlanan orana (%12,5) yakın olduğu görüldü. Başvuru anında Breslow T4 evresi en sık karşılaşılan (%37,5) evre olduğu, Abalı ve ark'nın (75) paylaştığı popülasyona göre (%26,6) kliniğimize başvuran hastaların Breslow kalınlığının fazla olduğu görüldü. Geriye dönük hastaların ilk başvuru şikâyetlerine bakıldığında en sık iyileşmeyen yara ya da kanama şikâyetiyle başvurdıkları görüldü. Bu veri hastaların yeni çıkan, büyüyen, değişen bir lezyonu olan hastaların yarada kapanmama ya da kanama şikâyeti oluşturuncaya kadar hekime başvurmadıklarını; ya da başvurdıkları hekimlerce malignite düşünülmeyle açık yara tedavisi uygulandığı gerçeğini göstermiştir. Kliniğimize başvuran hastaların hikâyelerine bakıldığında bir hastanın ayak tırnağında mantar enfeksiyonu nedeniyle 1 yıl tedavi gördüğü ancak lezyonda gerileme olmayınca kliniğimize yönlendirilince alınan biyopsi sonucu malign melanom tanısı aldığı görülmüştür. Diyabetik bir hastanın ayak başparmakta açık yara nedeniyle yaklaşık 6 ay diyabetik ayak tedavisi gördüğü, kliniğimize yönlendirince malignite şüphesi ile alınan biyopsi sonucunun malign melanoma geldiği görüldü. Bu iki hastadan anlaşılacağı gibi melanoma klinik tanısı zordur ve iyileşmeyen bir yara ya da lezyon varlığında tanısal biyopsi akılda tutulmalıdır.

Bir hastadan dışmerkezde klinik şüphe üzerine alınan nevoid lezyonun compound nevüs olarak raporlandığı, 3 yıl sonra eski skar üzerinde yeni nevoid lezyon ve boyunda lenfadenopati ile başvurduğunda alınan lenf nodu biyopsi sonucunun melanoma metastazı olduğu görüldü. Eski hazır preparatı deneyimli bir patolog tarafından tekrar incelendiğinde küçük büyütmede dermal infiltrasyon şeklinde görülen melanositik proliferasyon, büyük büyütmede lezyonun kenarlarında kollajen lifler arasına infiltratif görünüm, pleomorfik malign hücre grupları arasında atipik mitotik figürler ve arada pleomorfik, iri, hiperkromatik nukleuslu belirgin nukleollü tümör hücreleri olduğu görüldü. Tanısının melanoma olarak değiştiği görüldü. Bu hastaya ait preparatlar Resim 5.1 de görülebilir. Bir hastadan dışmerkezde bacadan alınan lezyonun sarkoma olarak raporlandığı ancak eski skarında 1 yıl sonra yeni kitle gelişmesi üzerine eski patoloji preparatı incelendiğinde tanısının melanoma olarak değiştiği görüldü. Melanoma tanısı koymak patolojik olarak da zordur ve deneyimli bir dermapatolog tarafından incelenmesi gerekmektedir.



Resim 5.1 a) Küçük büyütmede dermal infiltrasyon şeklinde görülen melanositik proliferasyon (HEx40) b) Lezyonun kenarlarında kollajen lifler arasına infiltratif görünüm (HEx100) c) Pleomorfik malign hücre grupları arasında atipik mitotik figürler. (HEx400) d) Arada pleomorfik, iri, hiperkromatik nukleuslu belirgin nukleollü tümör hücreleri (HEx400)

Kliniğimize başvuran ileri evre hastaların çoğunluğunun ilk cerrahi tedavisinin dış merkezlerde başka cerrahi branş uzmanlarınca yetersiz cerrahi sınırla yapıldığı, hastaların kliniğimize lokal nüks ve bölgesel tutulum ile refere edildiği gözlenmiştir Yaşadığımız bölge halkının ve hekimlerinin deri kanserleri konusunda bilgilendirilmesi gerekliliğini göstermektedir. Melanoma tanısı koymak klinik ve patolojik olarak zordur. Bu nedenle melanoma şüphesi varsa hastanın cerrahi tedavisini yönetebilecek alınan, örneklerin deneyimli bir

dermapatolog tarafından incelendiği merkezlere yönlendirilmesi hastalığa erken tanı koyma ve yeterli tedavi yapma açısından önem arz etmektedir.

Klinik şüphe sonucu sentinel lenf nodu işaretlemesi yapılmadan lenf nodu diseksiyonu yapılan 67 hastanın yarısından fazlasının lenf nodu tutulumu saptanması hastayı değerlendirirken patolojik veriler yanında her hastanın özelinde yapılan klinik değerlendirmenin de önemini ve aldığımız diseksiyon kararının doğruluğunu göstermektedir. Kliniğimize başvuran desmoplastik melanoma tanılı bir hastanın onkoloji kliniğince istenen PET-BT tetkikinde şüpheli lezyon görülmemesi üzerine lenf nodu diseksiyonu önerilmemiştir. Ancak hastanın başvuru anında lezyonun büyüklüğü, ülsere oluşu ileri evre hastalık yönünde klinik şüphe uyandırarak hasta ile diseksiyon sonucu oluşabilecek komplikasyonlar anlatılarak kasık diseksiyonu yapılmış ve sonucunda kasık melanom metastazı saptanmıştır. Yapılan radyolojik ve sintigrafik görüntülemeler her ne kadar tedaviyi yönlendirse de hastanın başvuru anındaki kliniği göz önünde bulundurarak karar alınmalı, yapılan görüntüleme tetkiklerinin yanlış negatiflik oranları göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca lenf nodu tutulumu saptanmadığı halde hastalığın progrese olduğu 10 hastanın varlığının çıkarılan patolojik spesimenin ayrıntılı incelenmesinin uygun bölgelerden yeterli sayıda kesit alarak uygun boyama yapılmasının mikroskopik tutulumu saptamada önemini göstermektedir.

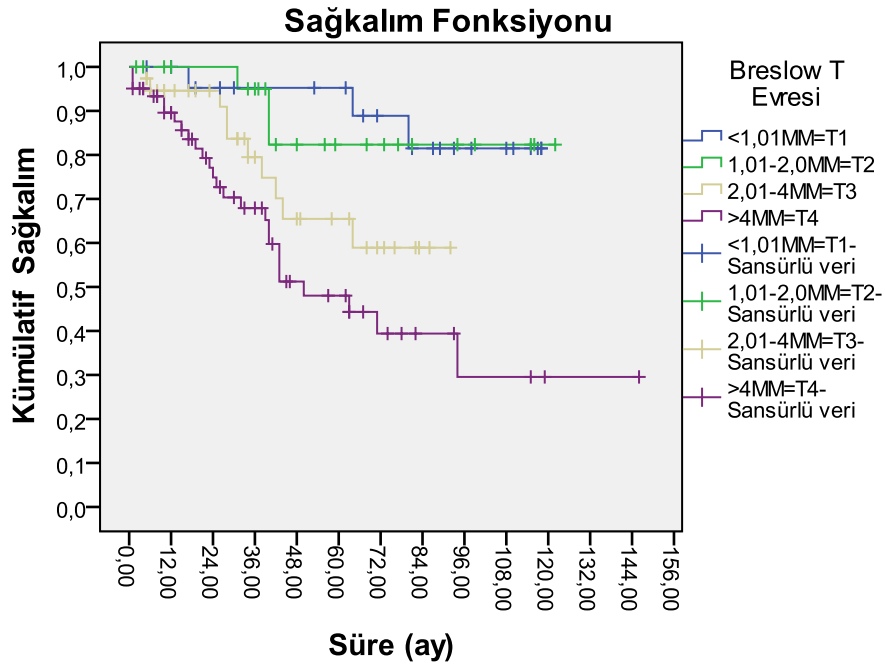
Satellit nodül saptanan 4 hastanın üçünde intransit metastaz olduğu görülmüştür. Satellit nodul ve/veya intransit metastaz saptanan 5 hastanın beşinde de lenf nodu tutulumu görülmüştür. Bu sonuç satellit nodül ya da intransit metastaz varlığında lenf nodu tutulma riskinin arttığını göz önünde bulundurarak hastaların yakın takip edilmesi ve yeterli klinik şüphe durumunda lenf nodu diseksiyonu kararı açısından hasta ile konuşulması gerekliliğini göstermektedir.

Beş yıllık genel sağkalım %58 olarak hesaplandı. Beş yıllık genel sağkalım Abalı ve ark tarafından %66 olarak bildirilmiştir (75). Ancak SEER veritabanında beş yıllık sağkalım %91,7 olarak bildirilmiştir (1). Ülkemizde ve ilimizde beş yıllık sağkalım oranı Amerika’da bildirilen oranlara göre çok düşüktür. Sağkalım farkının fazla olmasında başvuru anında hastaların Breslow kalınlığının ileri evre olması sebep olabilir. Hasta popülasyonumuzda sağkalım oranının, ülke genelinde çok merkezli çalışma sonucu bildirilen sağkalım oranına göre düşük olmasının sebebi, güneşli gün sayısının bölgemizde diğer bölgelere göre fazla olmasına bağlı çevresel etkenlerin bölgemizde daha etkili olduğu düşünülebilir. Ancak yine de bu farka sebep olan etmenler ayrı ayrı yapılacak yeni çalışmalarla araştırılmalıdır.

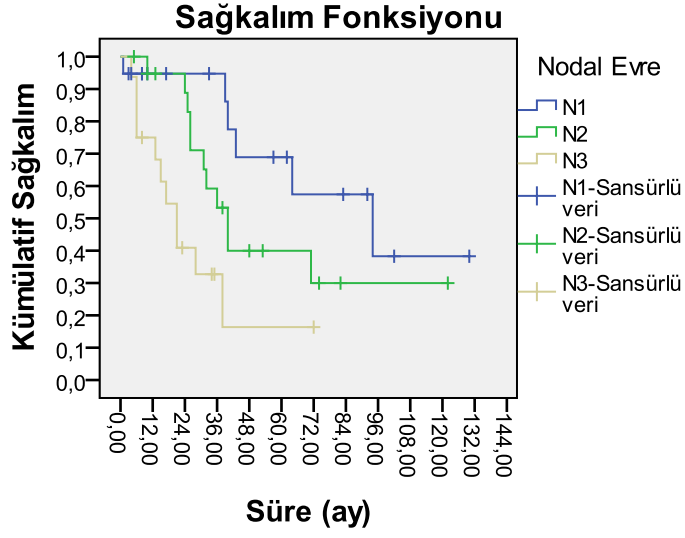
Breslow evresine göre sağkalım açısından 4 grup karşılaştırıldığında T1 ve T4; T2 ve T4 grupları arasında literatür verilerine benzer olarak istatiki fark olduğu görüldü. Nodal evreler kendi içinde karşılaştırıldığında N1 ve N3; N2 ve N3 gruplarının arasında istatiki anlamlı fark olduğu görüldü. Klinik evrelere göre sağkalım analizi yapıldığında evre 1 ve evre 2; evre 1 ve 3; evre 2 ve 3 arasında istatiki anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Klinik evreler arasında sağkalım açısından saptanan bu anlamlı fark erken evre hastalık ile bölgesel lenf nodu tutulumu olan grubun sentinel lenf nodu biyopsisi ya da alınan diseksiyon kararı sonucu başarılı şekilde belirlendiğini göstermektedir. Patoloji raporunda belirtilen ülserasyon durumu, milimetrekarede mitoz varlığı sayısının sağkalım ile anlamlı ilişki saptanamamıştır. Lenfovasküler invazyon varlığı ve erkek cinsiyet ile sağkalım arasında anlamlı fark saptanmıştır. Lenfovasküler invazyonu olan hastaların sağkalımını anlamlı düşük olması, bu hastalarda takip sıklığını arttırmak gerekliliğini ve bölgesel lenfadenopati açısından hastanın kendini muayene etmesinin olası bir metastaz durumunun tespitini erkene alabilir. Erkek cinsiyette hastaların başvuru anındaki Breslow kalınlığı T4 olan grupta daha sık

olması erkek cinsiyette sağ kalımın düşük olmasını açıklayabilir. Erkek cinsiyette daha ileri Breslow evresi nedeni hekime başvuruda cinsiyete bağlı sosyokültürel farklılık sonucu olabilir. Ancak yine de erkek cinsiyette daha ileri Breslow evresinde başvuruya neden olan etmenler yeni yapılacak çalışmalarla araştırılmalıdır. Breslow evresi, nodal evre, klinik evre, cinsiyet ve lenfovasküler invazyon sağkalm ilişkisi Çizelge 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6 da gösterilmiştir.

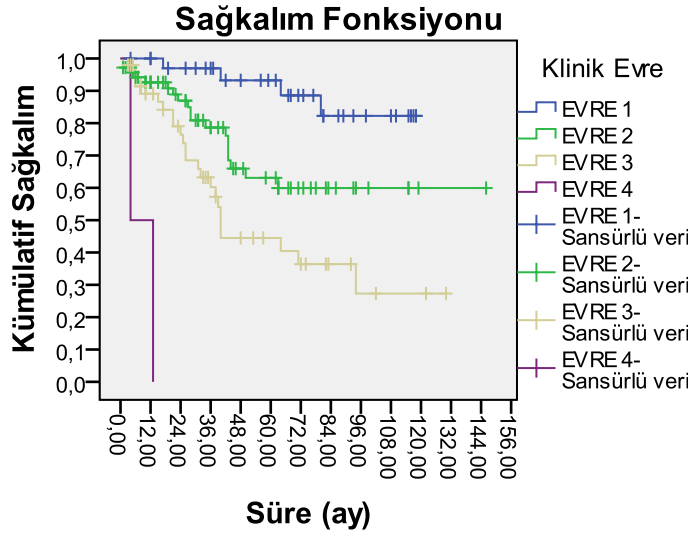
Çizelge5.1 Breslow t evresine göre sağkalım



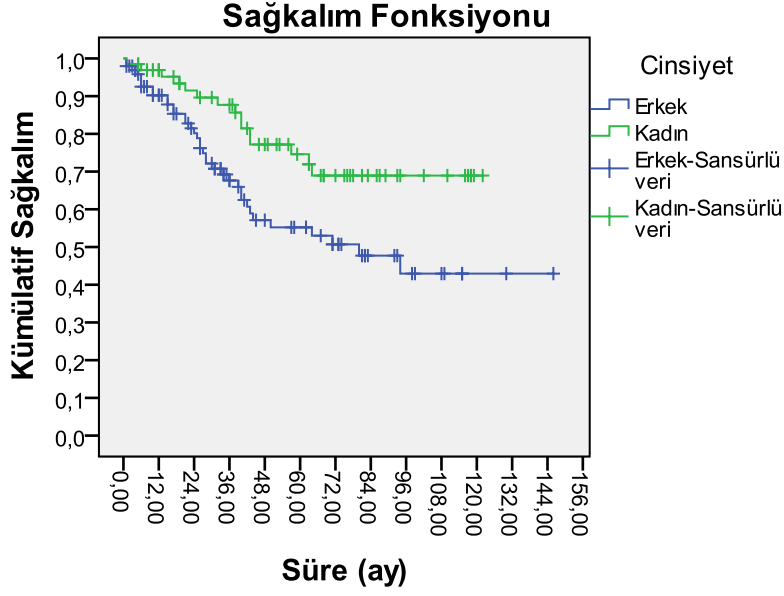
Çizelge5.2 Nodal evreye göre sağkalım



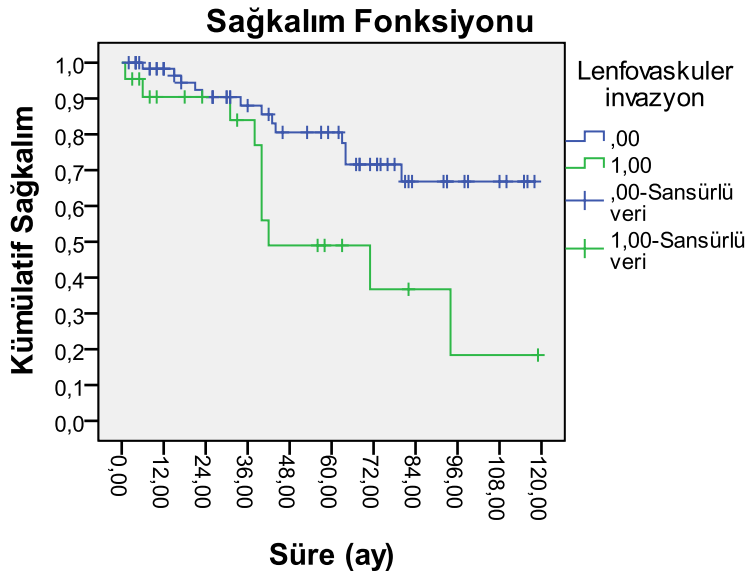
Çizelge5.3 Klinik evreye göre sağkalım



Çizelge5.4 Cinsiyete göre sağkalım grafiği



Çizelge5.5 Lenfovasküler invazyon sağkalım ilişkisi



Adjuvan tedavi olarak 72 hastada interferon tedavisi kullanıldığı, metastatik evre de en sık temozolamide kullanıldığı; tedavi yanıtı durumlarda basamak tedavisi şeklinde ilerlenildiği görüldü. Hedefe yönelik tedavi ajanları ilaç giderlerinin geri ödeme sorunları nedeniyle bakanlık onayı gelirse önceki tedaviye dirençli hastalarda kullanıldığı görüldü.

Hastalığın cerrahi tedavisini değiştirecek, evrelemede kullanılan başlıca prognostik faktörlerin azımsanamayacak bir hasta popülasyonunda (17 hastada Breslow kalınlığının, 47 hastada ülserasyon bilgisinin) patoloji raporlarında ve hasta dosyalarında eksik olduğu görüldü. Yüksek metastaz potansiyeli ile agresif seyreden bir kanserin tedavisinde her bir parametrenin değerlendirilmesinin, kayıt edilmesinin ve kaydedilen verilerin tekrar ulaşılabilir şekilde arşivleme sisteminin iyileştirilmesi ve standardize edilmesi, uygulanacak ve uygulanan tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde birincil gerekliliktir.

6. SONUÇLAR

Deri malign melanomu hızlı ilerleyen, kötü prognoza sahip bir kanserdir. Hastalıkla mücadele edebilmek için hastalığı tanımak, risk gruplarını belirlemek, erken tanı koymak, erken ve yeterli tedavi sağlamak şarttır. Çalışmamız Antalya ve bölgesinde deri melanomu yükünü, güncel tedavi yaklaşımı ile ortaya koyan geriye dönük geniş kapsamlı tanımsal bir çalışma örneği göstermektedir. Ancak yapılacak geniş tabanlı ileriye dönük epidemiyolojik çalışmalar bölgemizde ve ülkemizde hastalığın yükünü belirleyecektir. Çalışmamız bölgemizde deri melanomu ile ilgili önleme, erken tanı koyma, yeterli cerrahi sınırla uygun cerrahi tedavi yapma, risk gruplarını değerlendirerek nodal evreleme yapma, onkolojik ve dermatolojik takip aşamalarındaki sorunları tespit etmektedir. Tespit edilen sorunların çözümü için ilimizde ve fakültemizde melanoma çalışma grubu

oluşturulması, hastalığın tedavi sürecinde çalışan paydaşların iletişimini artıracak sorunların çözümü için ilk adım olabilir.



7. HEDEFLER-ÖNERİLER

- Hastalığın risk faktörlerini azaltarak insidans ve prevalansını azaltmak
- Hastalığın bilinirliğini hekim-sağlık çalışanı-hasta-toplum artırarak erken tanı koyulmasını sağlamak
- Erken tanı koyulan hastaların ve yakınlarının hastalığı kabullenmesini sağlayarak erken tedavi yapmak
- Tedavinin plastik cerrahi-onkoloji-dermatoloji-nükleer tıp bölümlerinin olduğu birimlerde yapılarak hastanın bütüncül takibini sağlamak, evrelemesi için nodal tutulum risk gruplarında sentinel lenf nodu işaretlemesini kullanılmasını artırmak, ortaya çıkabilecek ikincil malignite veya nüks hastalığı erken yakalamak
- Patoloji bölümüyle koordine çalışarak hastalığın prognozu veya lenf nodu tutulumu ile ilgili mikroskobik verilerin eksiksiz değerlendirilmesini sağlayacak standardize edilmiş formlar oluşturarak, hastaya önerilecek cerrahi işlemlerde tedaviden fayda görmeyecek popülasyonu belirlemek, morbidite ve mortaliteyi azaltmak
- Hastalığın takibinde hasta verileri ve fizik muayene bilgileri ile ilgili kayıtların iyileştirilmesini sağlamak, bu kayıtların geriye dönük ulaşılabilir olmasını sağlamak

- Hastalığa dair bilinmezleri ortaya koyabilmek ve bilimsel veriler üretebilmek için çok merkezli çalışmalara katılmak
- Ülkemizde hastalığa bağlı mortaliteyi hesaplayabilmek için hastalığa bağlı ölüm olduğunda ölüm bildirimini ölüme sebebiyet veren hastalığın eklenmesini sağlamak



ÖZET

Amaç: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran deri malign melanomu demografik, histopatolojik, klinik özelliklerini tanımlamak, başvuru anındaki evrelemesini yapmak ve uygulanan cerrahi tedavi sonucu elde edilen sağkalım oranlarını değerlendirmek

Metot: Kliniğimize başvuran hasta arşivi 2001-2017 yılları arası geriye dönük taranarak deri melanomu ön tanısıyla başvurarak opere edilen ya da dışmerkezde ilk operasyonu yapılarak deri melanomu tanısıyla yönlendirilen, bölümümüzde tamamlayıcı cerrahi yapılan 164 hastanın veri analizini içermektedir.

Sonuçlar: Başvuran hastaların median yaşı 56 ve 98 hasta (%59,8'i) erkekti. En sık görülen histolojik alt tip noduler melanomaydı (35 hasta, %21,3). En sık görülen bölge, alt ekstremiteydi (55 hasta, %33,5). En sık görülen Breslow kalınlığı 4 mm'den büyük olan gruptu (61 hasta, %37,2). Sadece 24 hastanın (%14,6) 1 mm'den küçük olduğu görüldü. 76 hastaya sentinel lenf nodu işaretlemesi yapıldığı, toplamda 101 hastaya lenf nodu diseksiyonu yapıldığı görüldü. Evreleme için yeterli verisi olan 158 hastadan en sık görülen klinik evrenin 73 hasta (tüm hastaların %44,5'i) ile evre 2 olduğu görüldü. Beş yıllık genel sağkalım %58 olarak hesaplandı.

Sonuç olarak: Çalışmamız 10 yıldan fazla süreyi içeren, tek bir cerrahi kliniğin güncel deneyimlerini paylaştığı ve uygulanan tedavi sonucunda elde edilen sağkalımın hesaplandığı, Antalya ve bölgesi deri melanomu demografik, histolojik ve klinik dağılımı hakkında bilgi veren, sorunların tespiti ve çözümler için öneriler sunan tanımsal bir çalışma özelliği taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Deri melanomu, Antalya bölgesi, Breslow kalınlığı,
Sentinel lenf nodu, Evreleme



ABSTRACT

Purpose: To define the demographic, histopathologic and clinic characteristics of patients who applied to Akdeniz University hospital and to define the stage at the application date to our clinic and to evaluate the survival rates after the surgical treatment.

Methods: The data was collected from the archives of Akdeniz University Hospital Plastic Reconstructive Surgery Department between 2001-2017 years, in a retrospective way. This article contains 164 patients data analysis of which was first applied to our department and operated or, patients who was referred to our clinic after first surgery with the diagnose of cutaneous melanoma.

Results: The patient median age was 56 years and 98 (%59,8) patients were males. The most common subtype was nodular melanoma (n=35, %21,3). The most common primary site was the lower extremities (n=55, %33,5). The most common Breslow thickness was >4mm (n=61, %37,2). Only 24 (%14,6) patients' Breslow thickness is less than 1mm. Sentinel node was looked in 76 patients. Complete lymphadenectomy were done to 101 patients. In 158 patients whose data were enough to evaluate the stage, the most common stage was stage 2 (n=73, %44,5). Five year overall survival rate is %58.

Conclusion: Our presentation is descriptive article that includes current experience and outcomes of surgical therapy of our department more than 10 years in 164 cutaneous melanoma patients. It gives a snapshot info about demographic,

histologic, clinic distrubution and survival analysis of cutaneus melanoma patients in Antalya region.

Key words: Cutaneus melanoma, Antalya region, Breslow thickness, Sentinel lymph node, staging



KAYNAKLAR

1. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD [Internet]. based on November 2015 SEER data submission, . Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67(1):7-30.
3. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ [Internet]. 2017. Available from: http://kanser.gov.tr/Dosya/2017Haberler/2014-RAPOR._uzun.pdf.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer. 2015;136(5):E359-86.
5. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. International journal of cancer. 2013;132(5):1133-45.
6. Tuong W, Cheng LS, Armstrong AW. Melanoma: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes. Dermatologic clinics. 2012;30(1):113-24, ix.
7. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. J Clin Oncol. 2011;29(3):257-63.

8. Watts CG, Dieng M, Morton RL, Mann GJ, Menzies SW, Cust AE. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *The British journal of dermatology*. 2015;172(1):33-47.
9. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(4):599 e1- e12; quiz 610, 599 e12.
10. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol*. 2010;49(4):362-76.
11. Miller AJ, Mihm MC, Jr. Melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355(1):51-65.
12. Alikhan A, Ibrahimi OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(4):495 e1-17; quiz 512-4.
13. Hill SJ, Delman KA. Pediatric melanomas and the atypical spitzoid melanocytic neoplasms. *Am J Surg*. 2012;203(6):761-7.
14. Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, Kittler H, Apalla Z, Castagnetti F, et al. Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):70608-9.

15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
16. Griewank KG, Scolyer RA, Thompson JF, Flaherty KT, Schadendorf D, Murali R. Genetic alterations and personalized medicine in melanoma: progress and future prospects. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(2).
17. 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*. 2009;27(36):6199-206.
18. Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29(3):705-27.
19. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970;172(5):902-8.
20. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):976-83.
21. 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*. 2001;19(16):3622-34.

22. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, Sondak VK, Wong SL, Chang AE, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer*. 2007;109(1):100-8.
23. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;126(26).
24. Pandalai PK, Dominguez FJ, Michaelson J, Tanabe KK. Clinical value of radiographic staging in patients diagnosed with AJCC stage III melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(2):506-13.
25. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:239-71.
26. Schoenewolf NL, Bull C, Belloni B, Holzmann D, Tonolla S, Lang R, et al. Sinonasal, genital and acrolentiginous melanomas show distinct characteristics of KIT expression and mutations. *Eur J Cancer*. 2012;48(12):1842-52.
27. Santillan AA, Messina JL, Marzban SS, Crespo G, Sondak VK, Zager JS. Pathology review of thin melanoma and melanoma in situ in a multidisciplinary melanoma clinic: impact on treatment decisions. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(3):481-6.
28. Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Margins for standard excision of melanoma in situ. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(1):164.

29. Johnson TM, Headington JT, Baker SR, Lowe L. Usefulness of the staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the "square" procedure. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;37(5 Pt 1):758-64.
30. Bosbous MW, Dzwierzynski WW, Neuburg M. Lentigo maligna: diagnosis and treatment. *Clin Plast Surg*. 2010;37(1):35-46.
31. Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. *Semin Surg Oncol*. 1998;14(4):272-5.
32. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med*. 2004;350(8):757-66.
33. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Månsson-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*. 2011;378(9803):1635-42.
34. O'Connor EA, Dzwierzynski W. Longitudinal melonychia: clinical evaluation and biopsy technique. *The Journal of hand surgery*. 2011;36(11):1852-4.
35. Dzwierzynski WW. Managing malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(3).
36. Balch CM, Soong SJ, Smith T, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision

margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Annals of surgical oncology*. 2001;8(2):101-8.

37. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *The Lancet*. 1998;351(9105):793-6.

38. Robinson DS, Sample WF, Fee HJ, Holmes C, Morton DL. Regional lymphatic drainage in primary malignant melanoma of the trunk determined by colloidal gold scanning. *Surg Forum*. 1977;28:147-8.

39. Wagner JD. Lymphatic mapping and sentinel lymph node basin after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;106(2):515-6.

40. 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*. 1992;127(4):392-9.

41. Valsecchi ME, Silbermins D, de Rosa N, Wong SL, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(11):1479-87.

42. Gershenwald JE, Tseng CH, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Bouvet M, et al. Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. *Surgery*. 1998;124(2):203-10.

43. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *The New England journal of medicine*. 2014;370(7):599-609.
44. Han D, Zager JS, Shyr Y, Chen H, Berry LD, Iyengar S, et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(35):4387-93.
45. Andtbacka RH, Gershenwald JE. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(3):308-17.
46. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF. Update on the melanoma staging system: the importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate. *Journal of surgical oncology*. 2011;104(4):379-85.
47. Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, Canter RJ, Lewis RT, Wahl PM, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(6):449-58.
48. Scoggins CR, Bowen AL, Martin RC, 2nd, Edwards MJ, Reintgen DS, Ross MI, et al. Prognostic information from sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma. *Arch Surg*. 2010;145(7):622-7.
49. Egger ME, Bower MR, Czyszczonek IA, Farghaly H, Noyes RD, Reintgen DS, et al. Comparison of sentinel lymph node micrometastatic tumor burden measurements in melanoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;218(4):519-28.

50. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996;14(1):7-17.
51. Eggermont AM, Suciú S, Testori A, Santinami M, Kruit WH, Marsden J, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3810-8.
52. McMasters KM, Egger ME, Edwards MJ, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, et al. Final Results of the Sunbelt Melanoma Trial: A Multi-Institutional Prospective Randomized Phase III Study Evaluating the Role of Adjuvant High-Dose Interferon Alfa-2b and Completion Lymph Node Dissection for Patients Staged by Sentinel Lymph Node Biopsy. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1079-86.
53. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;18(6).
54. Eggermont AM, 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.* 2015;16(5):522-30.
55. Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, Sucker A, Kamsukom N, Jones R, et al. RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):316-21.

56. Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med*. 2012;366(3):207-15.
57. Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, Lacouture ME, Busam K, Carvajal RD, et al. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2375-83.
58. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(6):589-97.
59. Chen JY, Hruby G, Scolyer RA, Murali R, Hong A, Fitzgerald P, et al. Desmoplastic neurotropic melanoma: a clinicopathologic analysis of 128 cases. *Cancer*. 2008;113(10):2770-8.
60. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *The British journal of dermatology*. 2002;146(6):1042-6.
61. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK, Gibson J, Ding J, Cole B, et al. Multiple primary melanoma: two-year results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2006;142(4):433-8.
62. Nieweg OE, Kroon BB. Isolated limb perfusion with melphalan for melanoma. *Journal of surgical oncology*. 2014;109(4):332-7.

63. Kroon HM, Thompson JF. Isolated limb infusion: a review. *Journal of surgical oncology*. 2009;100(2):169-77.
64. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2014;383(9919):816-27.
65. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517-26.
66. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *The New England journal of medicine*. 2013;369(2):122-33.
67. 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*. 2011;364(26):2507-16.
68. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):323-32.
69. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9839):358-65.

70. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *The New England journal of medicine*. 2014;371(20):1877-88.
71. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-32.
72. Hong A, Fogarty G. Role of radiation therapy in cutaneous melanoma. *Cancer J*. 2012;18(2):203-7.
73. Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, Bruggers CS, Harris RM, Zone JJ, et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2179-86.
74. Jhaveri MB, Driscoll MS, Grant-Kels JM. Melanoma in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(4):537-45.
75. Abali H, Celik I, Karaca B, Turna H, Kaytan Saglam E, Akman T, et al. Cutaneous melanoma in Turkey: analysis of 1157 patients in the Melanoma Turkish Study. *J Buon*. 2015;20(4):1137-41.
76. Pinarbasi A, Savas B, Ciftcioglu MA, Alpsoy E. Cutaneous melanoma cases observed in Antalya from 1994 to 2003: clinical and demographical properties. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 May;20(5):620-1.
77. Røksahm TE, Bergva G, Hestvik UE, Møller B. Sex differences in rising trends of cutaneous malignant melanoma in Norway, 1954-2008. *Melanoma Res*. 2013;23(1):70-8.

78. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases. Japanese journal of clinical oncology. 2006;36(12):794-9.

