

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

KUTANÖZ MALİGN MELANOMDA BRESLOW
KALINLIĞI VE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Uzmanlık Tezi

Fatih AKKAYA

Trabzon 2020

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

KUTANÖZ MALİGN MELANOMDA BRESLOW
KALINLIĞI VE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Uzmanlık Tezi

Fatih AKKAYA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat LİVAOĞLU

Trabzon 2020

ÖNSÖZ

Tıp fakültesine adım attığım ilk günden itibaren aklımda hep başarılı bir hekim olabilmek vardı. Altı yıl boyunca da bu amaç için sürekli çalıştım. Gerek plastik cerrahi stajında gördüklerim gerekse medya aracılığıyla duyduklarım ilgimin plastik cerrahi branşına kaymasına sebep oldu. Bu sebeple uzmanlık sınavındaki tüm tercihlerimde plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahi branşı üzerine oldu.

Asistanlığa başladığım ilk gün tez hocam Prof. Dr. Murat Livaoğlu kendine tez bul dediğinde ‘yahu tez benim bildiğim son sene 2-3 ay uğraşıp yapılan bir şey’ diye kendimce düşündüm. Sonradan tez yazımının ne derece zorlu ve zahmetli bir iş olduğunu tezimi yazmaya başlayınca anladım.

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden itibaren bana bilgi ve deneyimlerini aktararak yol gösteren, tüm zorluklarına rağmen hekimlik mesleğini sevmemi sağlayan anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Murat LİVAOĞLU’na, kongrelerde biz asistanlarını yalnız bırakmayan ve bizleri birer evladı gibi gören hocamız Prof. Dr. Ümit Naci KARAÇAL’a, migren cerrahisindeki deneyimlerini bizlere aktaran hocamız Prof. Dr. Muhammet URALOĞLU’na,

Uzmanlık eğitimim süresince çalıştığım ve bana hiçbir zaman bir çömez olduğumu hissettirmeyen çok değerli kıdemlilerime,

Doğduğum andan bugüne dek eğitim ve öğretim hayatımda her daim yanımda olan annem, babam, abilerim ve amcama,

Evliliğimizin ilk yıllarında her daim yanımda olduğunu hissettiren eşim Songül AKKAYA’ya ve tezimi erkenden bitirmeme vesile olan henüz doğmamış biricik kızım Beste AKKAYA’ya,

Sonsuz teşekkürler.

ÖZET

Kutanöz Malign Melanomda Breslow Kalınlığı ve Prognoz Arasındaki İlişki

Amaç: Çalışmamızın amacı gerek coğrafik gerekse fiziki anlamda ülkemizin diğer bölgelerinden daha farklı bir görünüme sahip olan Doğu Karadeniz bölgesinin malign melanom hasta profilinin araştırılması ve bu hastaların sağkalım sürelerinin Breslow kalınlığı ile olan ilişkisinin ortaya konulmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız klinik bir çalışma olup, retrospektif kohort çalışmasıdır. 2007-2018 yılları arasında KTÜ Farabi Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda malign melanom ICD tanısı almış olan 122 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Malign melanom ICD tanısı almış ancak kutanöz malign melanom olmayan uveal melanom, primeri bilinmeyen metastatik melanom ve mukozal melanomlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca malign melanoma in situ vakaları ve eksik verilere sahip olan vakalarda çalışmaya dahil edilmemiştir. Sağkalım hesaplamalarında 5 yıllık takibi yapılmış 81 hasta değerlendirilmiş ve istatistiksel analiz SPSS programı ile yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızdaki 122 hastanın ortalama tanı yaşı $65,7 \pm 15,5$ olarak saptanmıştır. Malign melanom tanısı konulan kitlelerin en sık lokalizasyonu alt ekstremitelerde ($n=58$, %47,5) olarak saptanmıştır. En sık tespit edilen subtip nodüler malign melanom ($n=50$, %41,0) olmuştur. Takiplerde 81 hastanın 45'i (%55,6) ölmüş, 36'sı (%44,4) ise yaşıyor olarak tespit edilmiştir. Tanı sonrası 1.yıl sonunda hastaların %88'i, 2.yıl sonunda %75'i, 5.yıl sonunda ise %48'i hala yaşamaktaydı. 5 yıl sonunda Breslow kalınlığı ≤ 4 mm olan hastaların %57'si halen yaşamaktayken, >4 mm olan hastaların ise %39'u halen yaşamaktaydı.

SUMMARY

The Relationship Between Breslow Thickness and Prognosis in Cutaneous Malignant Melanoma

Objective: The aim of our study is to investigate the malignant melanoma patient profile of the Eastern Black Sea region, which has a different appearance than other regions of our country both geographically and physically, and to reveal the relationship between the survival times of these patients and Breslow thickness.

Materials and Methods: Our study is a clinical study and a retrospective cohort study. 122 patients who were diagnosed with malignant melanoma ICD in the Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery of KTU Farabi Hospital between 2007 and 2018 were included in our study. Non-cutaneous malignant melanoma, uveal melanoma, metastatic melanoma of unknown primary and mucosal melanomas diagnosed as malignant melanoma ICD were excluded from the study. In addition, malignant melanoma in situ cases and cases with incomplete data were not included in the study. In the survival calculations, 81 patients who were followed up for 5 years were evaluated and statistical analysis was made with the SPSS program.

Results: The mean age at diagnosis of the 122 patients in our study was 65.7 ± 15.5 . The most common localization of the masses diagnosed with malignant melanoma was found to be lower extremities ($n = 58, 47.5\%$). The most frequently detected subtype was nodular malignant melanoma ($n = 50, 41.0\%$). During the follow-up, 45 (55.6%) of 81 patients were found to have died and 36 (44.4%) were found to be alive. 88% of the patients were still alive at the end of the 1st year after diagnosis, 75% at the end of the 2nd year, and 48% at the end of the 5th year. At the end of 5 years, 57% of the patients with Breslow thickness ≤ 4 mm were still alive, while 39% of the patients with > 4 mm were still alive.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

ÖZET

SUMMARY

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ

TABLolar LİSTESİ

ŞEKİLLER LİSTESİ

GRAFİKLER LİSTESİ

1.GİRİŞ VE AMAÇ

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Derinin Anatomisi

2.1.1.Epidermis

2.1.2.Dermis

2.1.3.Hipodermis

2.2.Malign Melanom Epidemiyolojisi

2.3.Malign Melanom Etiyolojisi

2.4.Malign Melanom Klinik Özellikler

2.5.Prekanseröz Lezyonlar

2.5.1.Kazanılmış Melanositik Nevüs

2.5.2.Displastik Nevüs(atipik nevüs)

2.5.3.Konjenital Nevüs

2.5.4.Blue Nevüs

2.5.5.Lentigo Maligna

2.6.Malign Melanom Subtipleri

2.6.1.Yüzeyel Yayılan Malign Melanom

2.6.2.Nodüler Malign Melanom

2.6.3.Lentigo Malign Melanom

2.6.4.Akral Lentiginöz Malign Melanom

2.6.5.Subungual Malign Melanom

2.6.6.Amelanotik Melanom

2.6.7.Desmoplastik Melanom

2.7.Malign Melanom Tanısı

2.7.1.Patolojik İnceleme

2.7.2.İmmünohistokimyasal İnceleme

2.7.3.Görüntüleme

2.7.4.Sentinel Lenf Nodu Örneklemesi

2.8.Malign Melanom Evrelemesi

2.8.1.T Evrelemesi

2.8.2.N Evrelemesi

2.8.3.M Evrelemesi

2.8.4.TNM Evrelemesi

2.9.Malign Melanom Cerrahi Tedavisi

2.9.1.Cerrahi Marjin

2.9.2.Lenf Nodu Diseksiyonu

2.9.3.İn-transit Metastaz Cerrahi Tedavisi

2.9.4.Metastatik Melanom Cerrahi Tedavisi

2.10.Malign Melanomda Kemoradyoterapi-İmmünoterapi

2.11.Malign Melanomda Prognoz

3.GEREÇ VE YÖNTEM

4.BULGULAR

5.TARTIŞMA

6.SONUÇ

7.KAYNAKÇA

KISALTMALAR LİSTESİ

UV: Ultraviyole

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

CDKN-2A: Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü-2A

CDK4: Siklin Bağımlı Kinaz 4

BAP-1: BRCA ilişkili protein 1

MC1R: Melanokortin reseptör gen 1

PUVA: Psöralen + Ultraviyole A

HIV: Human Immunodeficiency Virus

XP: Kseroderma Pigmentosum

KMN: Konjenital Melanositik Nevüs

HMB-45: Human Melanoma Black – 45

BT: Bilgisayarlı Tomografi

USG: Ultrasonografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ILP: İzole ekstremitte perfüzyonu

ILI: İzole ekstremitte infüzyonu

FDA: Food and Drug Administration

KTÜ: Karadeniz Teknik Üniversitesi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Kutanöz malign melanom insidansının yıllara göre artışı (SEER)

Tablo 2. Malign melanom subtipleri

Tablo 3. T Evrelemesi (AJCC 8th Edition, 2017)

Tablo 4. N Evrelemesi (AJCC 8th Edition, 2017)

Tablo 5. M Evrelemesi (AJCC 8th Edition, 2017)

Tablo 6. TNM Evrelemesi (AJCC 8th Edition, 2017)

Tablo 7. Malign melanomda önerilen cerrahi marjinler (National Comprehensive Cancer Network on Melanoma 2016)

Tablo 8. Breslow kalınlığı ve ülserasyon varlığı arasındaki ilişki

Tablo 9. Malign melanom subtiplerinin Breslow kalınlıklarını gösteren tablo

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Derinin tabakaları

Şekil 2. Epidermisin tabakaları

Şekil 3. Dünyada yaşa göre standardize edilmiş malign melanom insidansları

Şekil 4. ABCDE sistemi

Şekil 5. Fitzpatrick cilt tipleri

Şekil 6. Hutchinson işaretleri

Şekil 7. Displastik nevüs örnekleri

Şekil 8. Dev konjenital nevüs

Şekil 9. Yüzeyel yayılan malign melanom patoloji preparatı

Şekil 10. Nodüler malign melanom patolojisi

Şekil 11. Breslow kalınlığının ölçümü

Şekil 12. Clark seviyeleri

Şekil 13. Baş-boyun bölgesi lenf nodları

Şekil 14. Aksilla lenf nodu bölgeleri

Şekil 15. Yüzeyel inguinal lenf nodları

Şekil 16. Malign melanom tedavisinde kullanılan kemoterapötikler

Şekil 17. FDA tarafından kullanımı onaylanmış malign melanom

immünoterapötikleri

Şekil 18. FDA tarafından onaylanmış ve henüz çalışma aşamasında olan hedefe yönelik ilaçlar

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Malign melanomda cinsiyetler arası dağılım

Grafik 2. Malign melanomun yerleşim yerlerine göre dağılımı

Grafik 3. Malign melanom vakalarının histopatolojik subtiplere göre dağılımı

Grafik 4. Malign melanom olgularının Clark seviyelerine göre dağılımları

Grafik 5. Malign melanom olgularının Breslow kalınlıklarına göre dağılımları

Grafik 6. Metastatik malign melanomların organlara göre dağılımı

Grafik 7. Histolojik subtipler ile maksimum tümör kalınlığı arasındaki ilişkiyi gösteren grafik

Grafik 8. Sağkalım yönünden takip edilen 81 hastanın kümülatif sağkalım eğrisi

Grafik 9. Breslow kalınlıkları ve sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren grafik

Grafik 10. Clark seviyelerine göre sağkalım oranlarını gösteren grafik

Grafik 11. Histolojik subtipte göre sağkalım oranları

Grafik 12. Türkiye’de yıllık ortalama güneşlenme sürelerini gösteren grafik

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Cilt kanserlerini kabaca malign melanom ve melanom dışı cilt kanserleri olarak ayırmak mümkündür. Bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom melanom dışı cilt kanserleri olup, bazal hücreli karsinom tüm cilt kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur.[1] Malign melanom ise cilt kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmalarına rağmen, cilt kanserlerine bağlı ölümlerin çoğundan sorumludur.[2] Malign melanom görülme sıklığı geçmiş yıllara oranla giderek artış göstermektedir.

Malign melanom gelişiminde önemli risk faktörlerinin başında ultraviyole(UV) maruziyeti gelmekte olup, kutanöz malign melanomların %65'inin gelişiminden UV maruziyeti sorumlu tutulmaktadır.[3] UV'nin temel kaynağı ise güneş ışınları olup, yapay olarak UV'nin verildiği psoralen ile yapılan tedavi modaliteleri de diğer kaynakları oluşturmaktadır. Laboratuvar çalışmalarında psoralen ile birlikte UV verildiğinde melanotik hücreler geliştiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.[4]

Melanom insidansı farklı coğrafyalarda yaşayan aynı etnik kökene sahip insanlar arasında bile farklılık gösterebilir. Avustralya'da ekvatora daha yakın yaşayan ve dolayısıyla güneşe daha fazla maruz kalanlarda melanom görülme sıklığı daha yüksek tespit edilmiştir.[5] Ülkemizde de güneşe maruz kalma süreleri kuzeyden güneye farklılık göstermekte olup çalışmanın yapılmış olduğu Doğu Karadeniz bölgesinde 4-5 saat/gün olarak hesaplanmıştır.[6] Doğu Karadeniz bölgesinde maruziyetin diğer bölgelere göre daha az oluşu malign melanom tiplerinde ve sağkalımında diğer bölgelere oranla farklılık gösterebilir.

Kutanöz malign melanomda ülserasyon, tümörün invazyon derecesi, lenf nodu tutulumu gibi prognoz hakkında bilgi veren belirteçler mevcuttur. Malign melanomdaki en önemli prognostik belirteçlerden biri de Breslow kalınlığıdır.[7] Breslow 'un 98 hasta ile yapmış olduğu retrospektif çalışmada tümör kalınlığı ve invazyon derecesi en önemli prognostik değerler olarak bulunmuştur.[8]

Çalışmamızın amacı gerek coğrafik gerekse fiziki anlamda ülkemizin diğer bölgelerinden daha farklı bir görünüme sahip olan Doğu Karadeniz bölgesinin malign melanom hasta profilinin araştırılması ve bu hastaların sağkalım sürelerinin Breslow kalınlığı ile olan ilişkisinin ortaya konulmasıdır. Ülkemizde malign melanom ve prognoz ilişkisini açıklayan yeterli çalışma olmamakla birlikte bu

Çalışmayla mevcut literatüre katkı sağlamak ve diğer çalışmalardan farklılıkları ortaya koymak amaçlanmıştır.

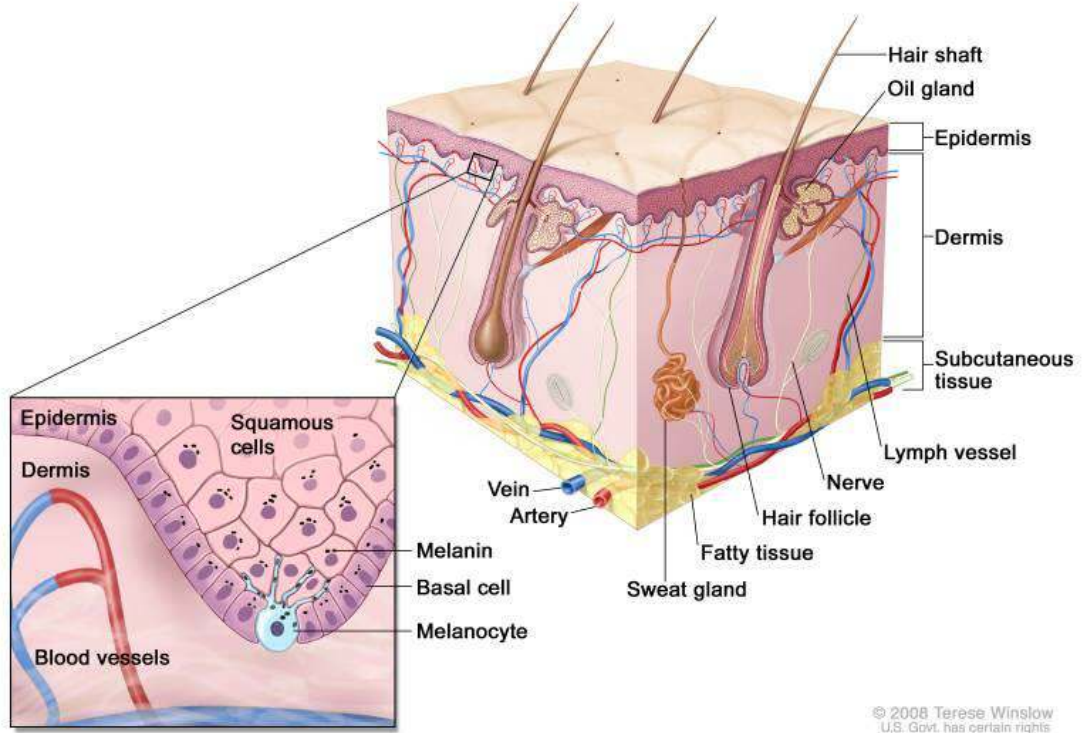


2.GENEL BİLGİLER

2.1.Derinin Anatomisi

Deri, vücudun tüm dış yüzeyini kaplayan en geniş organımızdır. Epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere üç ana tabakadan oluşur. Deri, insan vücudunu UV ışınları gibi dış etmenlerden korumaktadır. Ekzokrin ve endokrin fonksiyonları da mevcuttur.[9]

Derinin tabakaları vücudun farklı bölgelerinde farklı kalınlıklarda olabilmektedir. El ayası ve ayak tabanı gibi cildin kalın olduğu bölgelerde epidermis, stratum lucidum tabakasını içermektedir.[9] Derinin tabakalarının bu gibi farklı varyasyonlarını farklı vücut bölgelerinde görebilmek mümkündür.

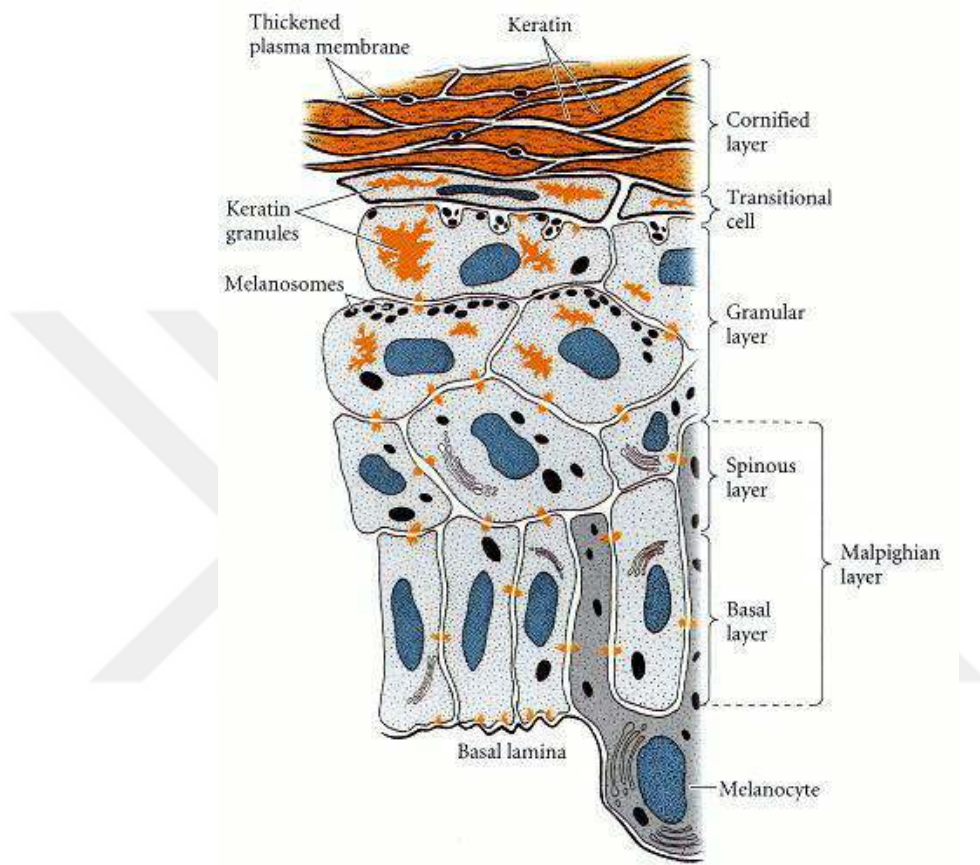


Şekil 1. Derinin tabakaları

2.1.1.Epidermis

Epidermis en derinden en yüzeyele doğru stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum ve stratum corneum olarak tabakalanmaktadır. Stratum basale epidermisin en derin tabakası olup bazal membrana bağlıdır. Melanosit ve keratinositler bu tabakada yerleşmişlerdir. Stratum spinosum dentritik

hücreleri içerir. Stratum granulosum tabakası ismini barındırdığı keratin ve lamellar granüllerden almaktadır. Stratum lucidum eleidin maddesini içerir ve ayak tabanı ve el ayasının derisinde bulunur. Stratum corneum en dış tabaka olup ölü hücreleri ve çekirdeksiz skuamöz hücreleri içerir.[9]



Şekil 2. Epidermis tabakaları[10]

Epidermisde yer alan başlıca hücreler melanositler, keratinositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleridir. Malign melanom patogenezinde nöral krestten köken alan melanositler rol almaktadır. Melanositler epidermisin bazal tabakasında, saç köklerinde, gözde, kulakta ve meninkslerde yerleşmiştir.[11]

Melanositler bir çeşit lizozom varyantı olan melanozomlarında[12] melanin pigmentini üretir. Her melanosit melanin pigmentini yaklaşık 36 keratinosite transfer etmektedir.[13] Transfer edilen melanin pigmenti mitotik olarak aktif olan bazal hücrelerin nükleusunu UV hasardan korur.[11]

2.1.2.Dermis

Dermis, mezodermden köken alan epidermis ile subkutan yağ doku arasında yer alan konnektif tabakadır. Papiller ve retiküler olmak üzere iki tabaka halindedir. Papiller dermis gevşek bağ dokudan oluşan ve vasküleritenin fazla olduğu kısımdır. Retiküler dermis ise daha derinde yer alan ve sıkı bağ doku ile dermişin büyük kısmını oluşturan tabakadır.[14]

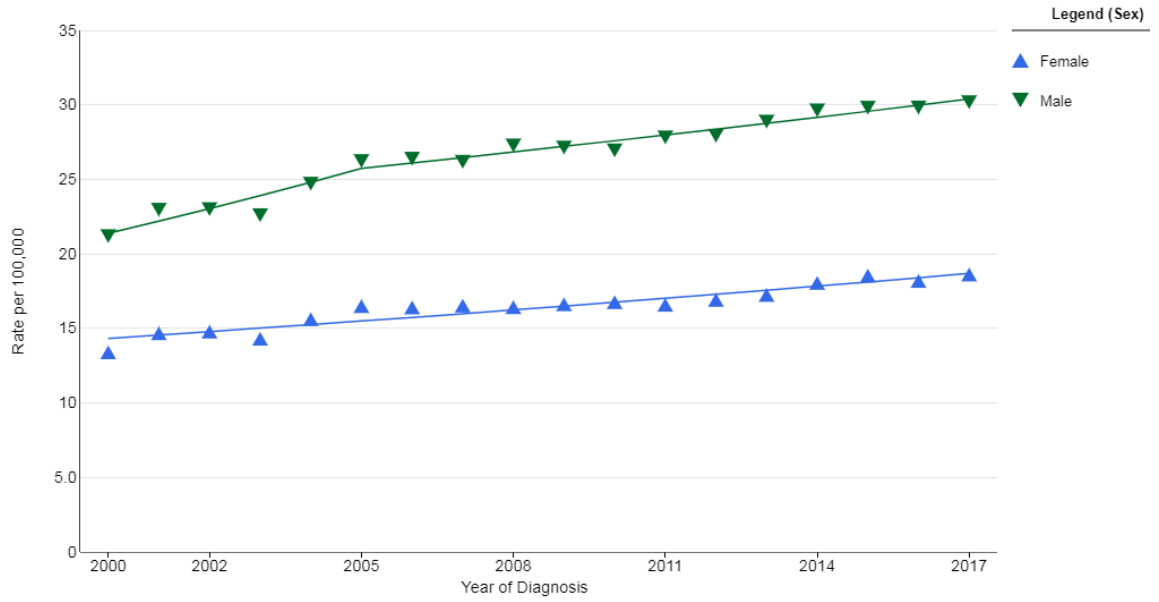
Dermis kan damarları, sinir uçları, kıl folikülleri ve glandlara ev sahipliği yapar. Fibroblastlar dermisin temel hücreleri olup ayrıca dermis makrofajları, adipositleri, mast hücrelerini ve kök hücrelerini de içermektedir.[15]

2.1.3.Hipodermis

Hipodermis dermisin derininde yer alır ve subkutanöz yağ dokuyu içerir. Derinin en derin tabakasıdır ve adipoz dokuları, kan damarlarını ve sinirleri içerir.

2.2.Malign Melanom Epidemiyolojisi

Malign melanom, Merkel hücreli karsinom gibi agresif seyreden deri tümörlerindendir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ortalama kanser insidansları yıllık olarak düşerken malign melanom insidansı artış göstermektedir.[16] 1973 yılındaki malign melanom insidansı 6.8/100000 iken, 2003-2007 yılları arasında bu oran 20.1/100000 olmuştur.[17] Amerikan Kanser Derneği'nin tahminlerine göre ABD'de 2020 yılında yaklaşık 100000 yeni melanom tanısı ve yaklaşık 6800 melanoma bağlı ölüm beklenmektedir. Melanom ABD'de erkeklerde beşinci, kadınlarda ise altıncı en yaygın görülen kanser türüdür ve insidansı 1973 ile 2002 yılları arasında %270 artmıştır.[18]



Created by <https://seer.cancer.gov/explorer> on Thu Oct 29 2020.

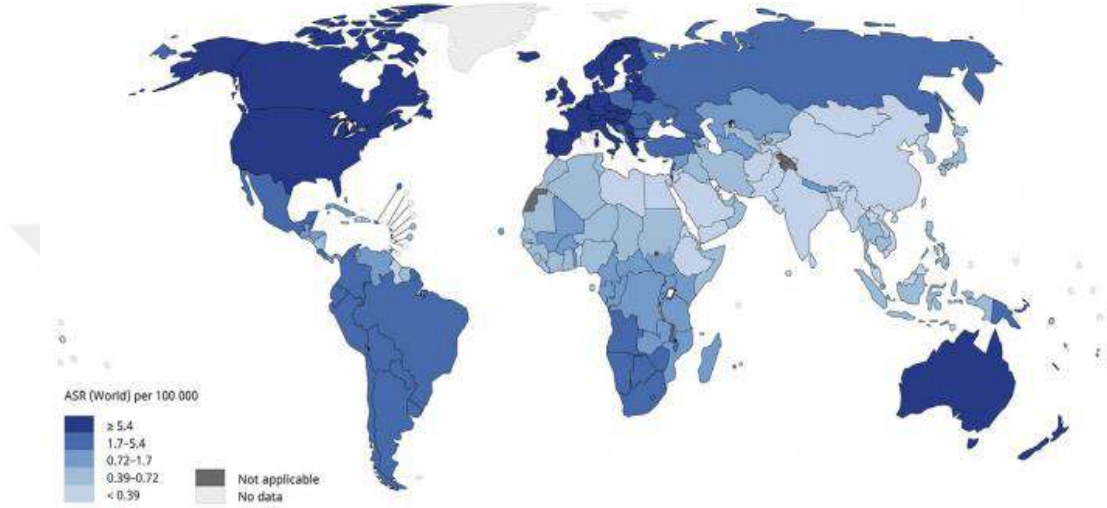
Tablo 1. Kutanöz malign melanom insidansının yıllara göre artışı (SEER verileri)

Mackie ve arkadaşlarının 1998-2002 yılları arasındaki verileri toplayarak yaptığı çalışmada dünya genelinde en yüksek malign melanom insidansı Avustralya'nın Queensland bölgesinde tespit edilmiştir. Avrupa'da ise en yüksek insidans İsviçre ve İskandinav ülkelerinde tespit edilmiştir.[19]

Malign melanom insidansı farklı coğrafik bölgelerde farklı cinsiyetlerde yüksek çıkabilir. ABD'de Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) programının verilerine göre 2017 yılında kutanöz malign melanom insidansı erkeklerde 18.6/100000, kadınlarda ise 30.2/100000 olarak bulunmuştur.[20] Avustralya ve Yeni Zelanda'da insidans erkeklerde daha yüksek tespit edilirken, Avrupa'da ise kadınlarda daha yüksek insidans tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda özellikle genç kadınlarda solaryum kullanımına ve UV maruziyetinin artışına bağlı olarak malign melanom insidansının arttığı tespit edilmiştir.[21]

Melanom insidansı ırklar arasında da farklılıklar gösterebilir. ABD'de 2017 yılında siyah ırktaki melanom insidansı 1.0/100000 iken, beyaz ırkta bu oran 28.5/100000 olarak bulunmuştur.[20]

Beş yıllık sağkalım oranları 1970’lerden günümüze giderek iyileşmiştir. 1975-1977 yılları arasında 5-yıllık sağkalım oranları erkeklerde %78.1, kadınlarda ise %86.9 iken; 2010-2016 yılları arasında ise erkeklerde %91.1, kadınlarda da %94.8’e yükselmiştir.[20] Bu iyileşmede erken tanı ve tedavi modalitelerinin gelişmesi etkin rol oynamıştır.



Şekil 3.Dünyada yaşa göre standardize edilmiş malign melanom insidansları (Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F 2018. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer)

2.3.Malign Melanom Etiyolojisi

Malign melanom etiyojijisinde aile öyküsü, kişisel özellikler, güneş maruziyeti, sosyoekonomik durum ve atipik mol sendromu gibi faktörler yer almaktadır.[22]

Melanomda aile öyküsü bilinen majör bir risk faktörüdür. Bir tane birinci derece akrabada malign melanom varlığı kanser gelişme riskini 3 kat artırırken; iki tane birinci derece akrabada malign melanom varlığı ise bu riski 9 kat artırır.[23] Varlığında direkt kanser geliştirecek tek bir gen bilinmemektedir. Melanom gelişimine zemin hazırlayan genler mevcut olup bunlar düşük, orta ve yüksek penetrans gösterenler olarak ayrılabilir. Predispozan bu genler kanser gelişim riskini artırmaktadır. Melanom riski taşıyan bu genler, UV gibi çevresel etmenlerle birlikte veya izole olarak tümör gelişim yolağını aktive ederek kanser gelişimine yol açabilir.[24] Ailesel melanomlarda ailelerin %20-40’ında melanom gelişimine zemin

hazırlayan siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A(CDKN-2A) geni en sık sorumlu gendir.[25] CDKN-2A ile birlikte siklin bağımlı kinaz 4(CDK4), BRCA-ilişkili protein-1(BAP1), POT1, TERT, melanokortin reseptör gen 1(MC1R) gibi genler de yüksek penetrans gösterip malign melanom riskini artıran genlerdendir.[24]

UV maruziyeti melanom gelişimi için kesin bir risk faktörüdür. UV maruziyeti güneş altında kalma, solaryum, PUVA ve kaynak cihazına maruziyet(oküler melanom ile ilişkili) sonucu oluşabilir. Aralıklı güneşe maruz kalma ve güneş yanıkları malign melanom gelişimi ile daha ilişkilirken; kronik güneş maruziyeti ise skuamöz ve bazal hücreli karsinom gelişimiyle ilişkilidir.[26] Solaryum malign melanom gelişimi için bir risk faktörü olup bazı çalışmalarda daha önce solaryum deneyimi yaşayan kişilerde yaşamayanlara oranla %16-20 oranında daha fazla kanser gelişimi tespit edilmiştir.[27]

Displastik nevüs varlığı malign melanom gelişme riskini 1.5 ile 10 kat arasında artırır. Bu risk displastik nevüsün boyutundan ziyade sayısı ile ilgilidir. Melanom gelişme riski 11-25 nevüs olan bireylerde 1.5 kat daha fazladır ve her 25 adet nevüs artışında bu oran ikiye katlanır.[28]

Açık veya kızıl saçlı bireyler ve açık tenli bireyler malign melanom gelişimi açısından daha riskli grupta yer almaktadır. Bu bireyler cilt özelliklerinden dolayı güneş yanıklarına daha yatkındırlar.[22]

Organ transplantasyonu yapılan hastalarda transplantasyon yapılmamış popülasyona oranla malign melanom gelişme riski 2-4 kat artmıştır.[28] Bu hastalarda diğer cilt kanserlerine yatkınlığında artmış olduğu gözlenir. Takrolimus ve siklosporin gibi immünsupresif ilaç kullanımının da malign melanom riskindeki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Human Immunodeficiency Virus(HIV) enfeksiyonlarının ise bazal ve skuamöz hücreli karsinom gelişme riskini artırdığı gösterilmiş ancak aynı ilişki malign melanom için saptanmamıştır.[29]

Xeroderma pigmentosum(XP) dünya genelinde cinsiyetler arasında farklılık göstermeyen nadir bir otozomal resesif hastalıktır.[30] Hastalık UV'nin indüklediği DNA hasarının tamir mekanizmasındaki bozukluk sonucu oluşmaktadır. Bu hastalar fotosensitivite ve artmış cilt kanser riski ile karşı karşıyadır. Yapılan bazı çalışmalarda XP'li hastaların yaklaşık %3'ünde malign melanom geliştiği gösterilmiştir.[31]

Sosyoekonomik durum bazı çalışmalarda tanının geç konulması ile ilişkilendirilmiştir. Bu da hastalığın ileri evrede tanınması ile sonuçlanmaktadır.

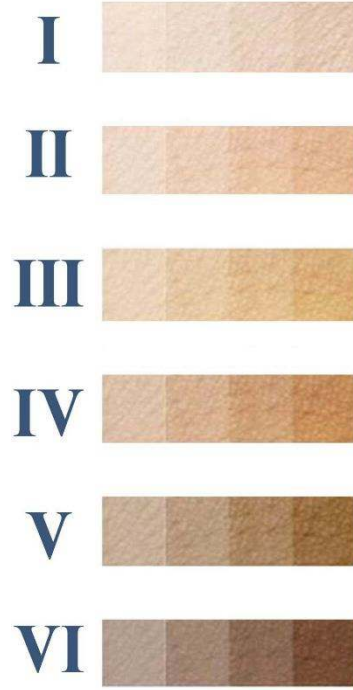
2.4.Malign Melanom Klinik Özellikler

Melanoma ait lezyonlar genellikle insidental olarak bulunurlar. Hastalar sürekli kaşıntılı, kabuklanan ve kanamalı nodüller varlığında uyarılmalıdır. Ancak buna rağmen melanomlar çoğu zaman semptom vermez. Fizik muayenede şüphelenilen lezyonda kısaltılmış şekli ABCDE bulguları sorgulanmalıdır. ABCDE sistemi; asimetri(Asymmetry), sınır düzensizlikleri(Border irregularity), renk değişiklikleri(Colour variation), yarıçapın 6 mm'den büyük olması(Diameter), lezyonun büyümesi(Evolution) ile oluşturulmuştur. Lezyon tanımlandığında çevresindeki alan satellit nodül veya intransit metastaz açısından taranmalıdır. Olası ek lezyonların varlığı açısından tüm vücut taranmalıdır.[32] Lezyonun gidebileceği lenf nodu bölgeleri olası metastaz açısından palpasyonla muayene edilmelidir.

Teşhisten şüphelenildiği zaman metastaza dair bulgularda sorgulanmalıdır. Nöbetler, baş ağrısı, görme bozuklukları, hemoptizi, dispne, yeni başlayan sırt ağrısı, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar metastaza dair semptomlar olabilir. Hasta hikayesinde kutanöz malignensi öyküsü, kronik güneş maruziyeti, güneş yanığı öyküsü, ailede malign melanom varlığı, solaryum kullanım geçmişi sorgulanmalıdır.[32] Hastanın cilt tipi kaydedilmelidir, özellikle Fitzpatrick tip I artmış malign melanom riski ile ilişkilidir.



Şekil 4.ABCDE sistemi[32]



Şekil 5.Fitzpatrick cilt tipleri

Kutanöz malign melanomun farklı bir subtipi olan subungual melanom tırnak yatağından köken alır. Hutchinson, subungual malign melanoma oldukça spesifik 'Hutchinson işareti' tanımlamıştır. Bu işaret tırnak boyunca cilde doğru uzanan pigmentasyonu temsil etmektedir ve ayırıcı tanıda mutlaka malignensi ekarte edilmelidir.



Şekil 6.Hutchinson işareti

2.5.Prekanseröz Lezyonlar

Kutanöz melanom ciltte kendiliğinden gelişebileceği gibi displastik nevüs gibi bazı prekanseröz lezyonlardan da gelişebilmektedir.

2.5.1.Kazanılmış melanositik nevüs

Melanositik nevüsler tipik olarak doğumdan sonra 6-12. aylarda ortaya çıkar. Ergenlik ve erken çocukluk döneminde hem sayıları hem de boyutları artar. Yapılan çalışmaların çoğunda artmış melanosit sayısının malign melanom gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. Kritik sayının ne olduğu kişiden kişiye değişmekle birlikte tek başına nevüs sayısı yeterli olmamaktadır. Aile öyküsü, UV maruziyeti de bu riski artırmaktadır. Melanom hastalarının %80'inde nevüs sayısının 50'nin üzerinde tespit edilmesi riskin bu sayının üzerinde arttığını düşündürmektedir.[33]

2.5.2.Displastik nevüs(atipik nevüs)

Displastik nevüs sporadik veya kalıtsal olarak görülebilmektedir. Koyu veya düzensiz renklenme gösterip düzensiz sınırlara sahiptirler. Displastik nevüsler oldukça yaygın olup biyopsi materyallerinde %5 oranında görülürler. Klinik olarak melanositik nevüsten farklılıkları mevcuttur. Displastik nevüs ergenlik döneminde görülmeye başlar ve yaşam boyunca gelişmeye devam edebilir.[33]



Şekil 7.Displastik nevüs örnekleri[34]

2.5.3.Konjenital nevüs

Konjenital melanositik nevüs(KMN) doğumda var olan veya bebeklik çağı boyunca melanositik hücrelerden gelişen bir lezyondur. Tipik olarak gövdede, ekstremitelerin proksimal kısımlarında, baş ve boyunda ortaya çıkmaktadır. KMN'ler

sıklıkla boyutlarına göre sınıflandırılır. Küçük ve orta boyuttaki KMN'lerde malign melanom gelişme riski %2.6 – 4.9 iken; dev KMN'lerde bu risk %6 – 20 arasındadır.[35]



Şekil 8.Dev konjenital nevüs (Prof.Dr.Murat Livaoğlu'nun arşivinden)

2.5.4.Blue nevüs

Blue nevüs melanositik hücre proliferasyonu sonucu ortaya çıkan bir lezyon olup prognozu iyi seyretmektedir. Blue nevüsten gelişen malign melanom vakaları da nadiren bildirilmiştir. Diğer melanomlardan daha agresif, metastatik ve ölümcül seyretmektedir.[36]

2.5.5.Lentigo Maligna

Lentigo maligna özellikle yüz, baş ve boyun bölgesinde ortaya çıkmaktadır. Lentigo maligna, malign melanom in situnun bir formudur ve prekanseröz bir lezyondur. Lentigo malign melanom kavramı ise invaziv tümörler için kullanılmaktadır.[37] Lentigo maligna'dan yaşam boyunca malign melanom gelişme riski %5'dir.[38]

Lentigo maligna koyu kahverengi makül şeklinde ortaya çıkar. Genellikle 40 yaşlarında ortaya çıkmakla birlikte nadiren daha erkende görülebilir. Kadın cinsiyette biraz daha fazla görülmektedir. Lezyonlar yavaş büyümekte ve vertikal büyüme fazının öncesinde uzamış radyal büyüme fazı ile karakterizedir.

2.6.Malign Melanom Subtipleri

İlk tanımlandığından beri klinisyenler malign melanomun anlaşılır bir sınıflanmasını yapmaya çalışmışlardır. 1912’de Dubreuilh malign melanomları köken aldıkları lezyonlara göre kategorize etmiştir. Günümüzde ise malign melanom tipleri temel olarak büyüme fazlarına ve histopatolojik özelliklerine göre çeşitli subtiplere ayrılmıştır.

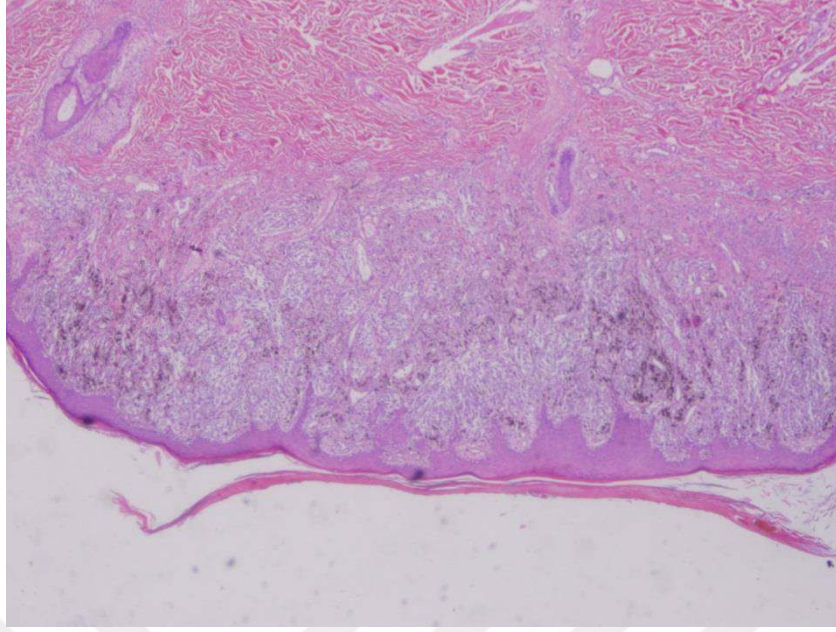
Majör subtipler	Diğer subtipler
Yüzeyel yayılan malign melanom	Amelanotik melanom
Nodüler malign melanom	Desmoplastik melanom
Akral lentiginöz malign melanom	Polipoid melanom
Lentigo malign melanom	Primer dermal melanom
	Balon hücreli melanom
	Verrüköz malign melanom
	Nevoid malign melanom

Tablo 2.Malign melanom subtipleri

2.6.1.Yüzeyel Yayılan Malign Melanom

Yüzeyel malign melanom en sık görülen malign melanom alt tipidir. Tüm melanomların yaklaşık %65-70’ini oluşturmaktadır. Vücudun herhangi bir yerinden gelişebilirler ve sıklıkla güneş gören bölgelerden ve önceden mevcut olan bir nevüsten gelişirler. Vertikal büyüme fazından önce uzun radyal büyüme fazına sahiptirler. Başlangıçta düz bir lezyon olarak görülürler ancak lezyon büyüdükçe sınırları düzensizleşir ve kabarmaya başlar.[39]

Histolojik olarak epidermis içinde yuvarlak geniş melanositlerin Pagetoid tarzda dağılması tipiktir. Uzun süren radyal büyüme fazından sonra dermise doğru uzanan atipik melanositler vertikal büyüme fazını başlatırlar.

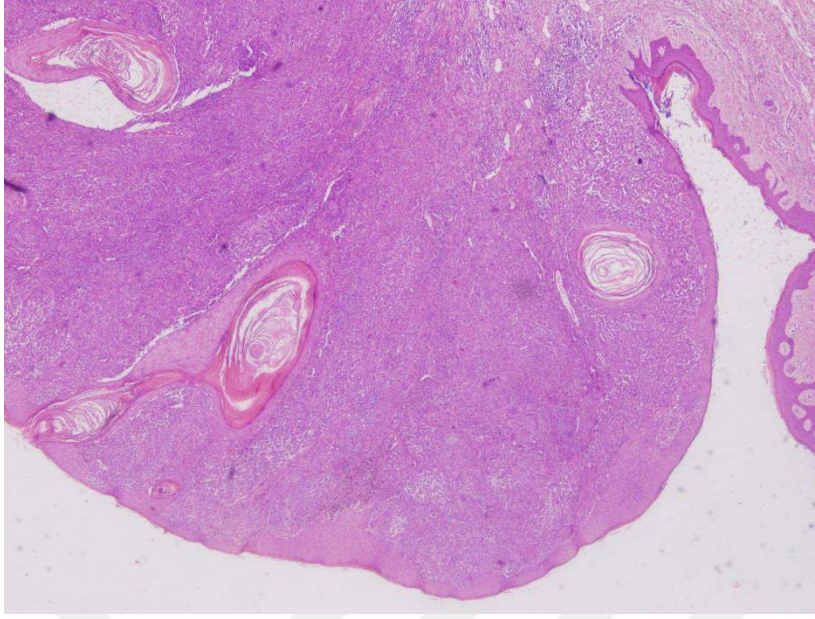


Şekil 9.Yüzeyel yayılan malign melanom patolojisi (Prof.Dr.Şafak Ersöz'ün arşivinden)

2.6.2.Nodüler Malign Melanom

Nodüler malign melanom en sık görülen ikinci subtiptir. Sıklıkla gövde, baş ve boyunda yerleşirler ve erkeklerde biraz daha sık görülürler. Nodüler melanomlar hızlıca vertikal büyüme fazına geçerler. Sıklıkla kubbe şeklinde, koyu renkli ve kan kabarcığına benzer şekildedirler. Klinik olarak diğer cilt kanserlerine benzeyebilirler. Yüzeyel yayılan malign melanoma göre daha ileri yaş grubunda ortaya çıkma eğilimindedirler.

Nodüler malign melanom diğer tümör tiplerinden daha fazla kalınlığa sahiptir. Diğer subtiplerden farklı olarak radial büyüme fazı az veya yoktur. Vertikal büyüme fazı hızlı olduğu için vital organlara metastaz oranları yüksektir ve prognozu iyi değildir.[40]



Şekil 10. Nodüler malign melanom patolojisi (Prof.Dr.Şafak Ersöz'ün arşivinden)

2.6.3.Lentigo Malign Melanom

Lentigo malign melanom tüm melanomlar içinde sadece %4 oranında görülmektedir. Bu subtip genellikle düşük malign potansiyele sahiptir. Sıklıkla lentigo malignadan köken alıp yıllar içerisinde vertikal büyüme fazına geçer.[39]

Lentigo malign melanom genellikle baş ve boyun gibi güneş gören bölgelerde ortaya çıkmaktadır. Genellikle geniş, düz, düzensiz sınırlı, farklı pigmentasyon gösteren lezyonlar şeklinde ileri yaşlarda ortaya çıkar. Kadınlarda daha sık görülmektedir.

2.6.4.Akral Lentiginöz Malign Melanom

Akral lentiginöz form malign melanomun nadir tiplerinden biri olup Kafkas ırkında nadiren görülür. Diğer kutanöz malign melanomların aksine UV'nin akral lentiginöz malign melanom gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmemektedir. Diğer melanom subtiplerinin aksine siyah ırkta daha yüksek insidansa sahiptir. Sıklıkla alt ekstremitelerde görülür ve yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir.[41]

2.6.5.Subungual Melanom

Subungual melanom tüm malign melanomların %0.7 – 3.5'ini oluşturur. Tırnak aparatından köken alan bu tümör parmakları da etkilemektedir. Akral lentiginöz melanomun bir varyantı olabileceği de düşünülmektedir. Afrika kökenlilerde görülen melanomların %75'inde bu subtip görülmektedir. Bu oran Çin popülasyonunda %25, Japon popülasyonunda %10 olarak saptanmıştır. Ayak ve el baş parmağı en sık görülen lokalizasyonudur.[42]

2.6.6.Amelanotik Melanom

İnvaziv melanomların %2-8'ini oluşturular. Amelanotik melanoma ait hücreler pigmentten yoksundurlar ve sıklıkla diğer cilt lezyonları ile karıştırılırlar. Pigmentasyonun eksikliği malign melanom şüphesini azaltır ve bu da tanının gecikmesine sebebiyet verir.[39]

Pigmentasyon gösteren malign melanomlardan farklı olarak; ülserasyon oranları, mitotik indeksleri, rekürrens oranları ve tümör kalınlıkları daha fazladır. Düşük sağkalım oranları görülmektedir.[43]

2.6.7.Desmoplastik Melanom

Desmoplastik melanom malign melanomun nadir subtiplerinden biridir. Diğer tiplerden farklı olarak yüksek lokal rekürrens ve düşük nodal metastaz eğilimine sahiptirler.[44]

Tüm bu subtiplerin yanında balon hücreli[45], polipoid, primer dermal, verrüköz, nevoid, rabdoid, küçük hücreli, pigmente epiteloid malign melanom gibi pek çok nadir form da bulunmaktadır.[46][47]

2.7.Malign Melanom Tanısı

Malign melanom şüphesi duyulan bir lezyon varlığında lezyonun kesin tanısını koymak için patolojik inceleme altın standarttır. Tanı konulduktan sonra ise evreleme ve tedavi şeklinin yönetimi için radyolojik görüntüleme ve gereken hastalarda sentinel lenf nodu örneklemesi planlanmalıdır.

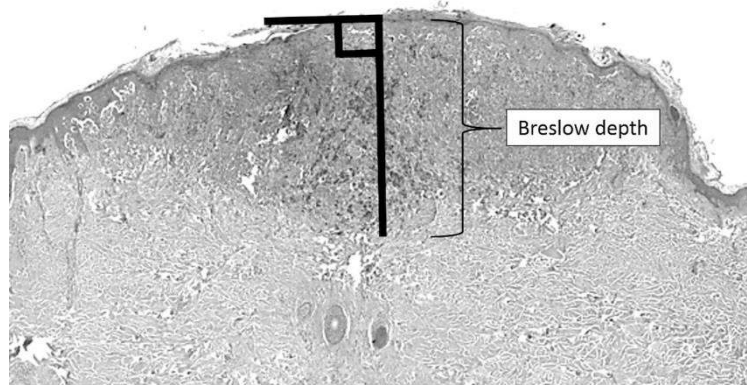
2.7.1. Patolojik İnceleme

Malign melanom açısından şüphelenilen lezyondan eksizyonel veya insizyonel biyopsi yapılabilir. Eksizyonel biyopsi tüm lezyonun dar marjin ile total eksizyonudur ve çoğu klinik tarafından en efektif yöntem olarak kabul görmektedir.

Alternatif olarak insizyonel biyopsi çeşitleri de (shave ya da punch) uygulanabilir. Düzgün alınmış bir punch biyopsi tam kalınlıkta bir örnekleme sağlayabilir. Ancak düzgün alınmamış, yağ dokunun dahil edilmediği bir punch biyopside tümörün invazyon seviyesi, tümör kalınlığı gibi parametreler hakkında doğru ve yeterli veri elde edilemeyebilir.

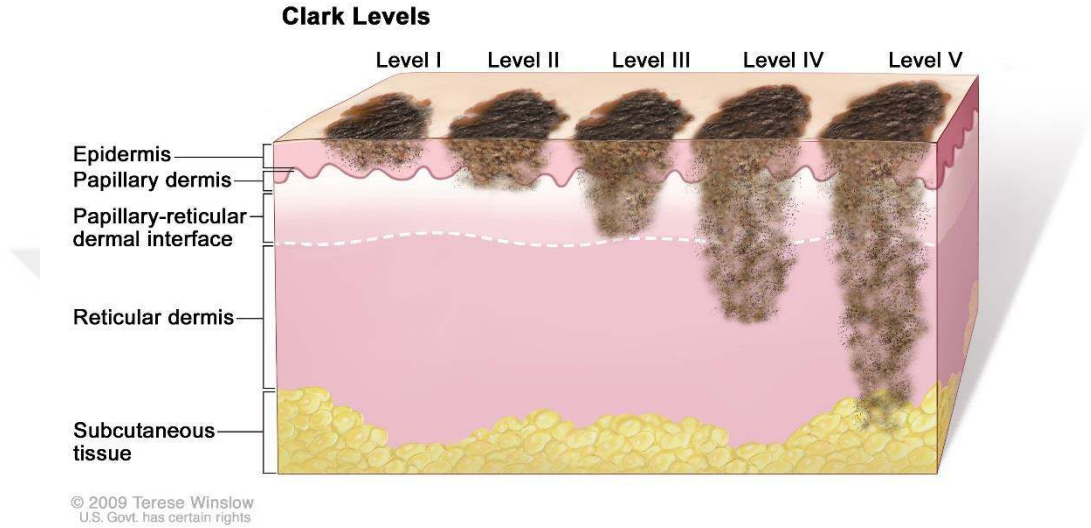
Patolojik inceleme esnasında ülserasyon varlığı, mitotik indeks, Breslow kalınlığı, satellitozis, Clark seviyesi, regresyon varlığı, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığı, cerrahi sınır pozitifliği araştırılmalıdır.

Tümörün invazyon derinliği bir prognostik faktör olarak ilk olarak Alexander Breslow tarafından tanımlanmıştır. Bu yüzden Breslow kalınlığı olarak anılmaktadır. Tümör kalınlığı en net şekilde eksizyonel biyopsi preparatlarında değerlendirilmektedir. Shave biyopsi tümör kalınlığının tespitinde yetersiz kalmaktadır. Breslow kalınlığının ölçümü epidermisin granüler tabakasıyla tümörün en derin noktası arası alınarak yapılmaktadır.



Şekil 11. Breslow kalınlığının ölçümü (Robert E. LeBlanc, MD)

Malign melanom hastalarının prognozunu değerlendirmede tümör kalınlığı önemli bir faktördür. Breslow kalınlığı gibi Clark seviyelendirmesi de tümörün invazyon derecesi hakkında bilgi vermektedir. Clark beş dermal invazyon derecesi tanımlamıştır. Clark, bu seviyelendirmenin hastaların beş yıllık sağkalımları ile korele olduğunu göstermiştir.[48]



Şekil 12.Clark seviyeleri. I-Epidermisde sınırlı, II-Papiller dermise invaze, III-Papiller dermisin tamamı invaze, IV-Retiküler dermise invaze, V-Retiküler dermisin tamamı ve subkutan dokuya invaze

Mikrosatellitosis varlığı malign melanomda kötü prognostik göstergedir. İlk olarak 1981 yılında Day ve arkadaşları Evre I hasta grubunda mikrosatellitosis olan grupta olmayanlara oranla beş yıllık sağkalım oranları daha düşük bulunmuştur.[49]

Ülserasyon varlığı malign melanomda kötü prognoz ile ilişkilendirilir. Yapılan çalışmalarda ülser melanomların kalın ve nodüler yapıda oldukları tespit edilmiştir.[50]

2.7.2.İmmünohistokimyasal İnceleme

Melanomlar histolojik açıdan lenfoma, az diferansiye karsinomlar ve germ hücreli tümörler gibi pek çok tümörü taklit edebilir.[51] Malign melanom ile bu tümörler arasındaki ayrımı yapabilmek içinde immünohistokimyasal belirteçlerin kullanılması gerekmektedir.

S100 displastik nevüs, compound nevüs, konjenital nevüs, primer ve metastatik melanomlarda ekspres edilirler. S100'ün melanom için sensitivitesi çok yüksek olup farklı çalışmalarda %93- %100 arasında saptanmıştır. S100 bu derece

sensitif olmasına rağmen, yeterince spesifik değildir. Çünkü bazı karsinomlarda, sarkomlarda, sinir kılıfı tümörlerinde de S100 pozitif saptanabilmektedir.[52]

Human Melanoma Black-45(HMB-45) melanositik tümörler için oldukça spesifiktir. Malign melanom için sensitivitesi ise S100'den düşüktür.[52]

S100 ve HMB-45 dışında malign melanom tanısının konmasında immünohistokimyasal olarak faydalı bazı diğer mutasyonlar ise; Melan-A, tirozinaz, vimentin'dir.[53]

2.7.3.Görüntüleme

Primer malign melanom tanısının konulmasında biyopsi tek başına yeterlidir. Ancak malign melanom beklenmedik yerlere metastaz yapma eğilimine sahip bir tümördür. Bu yüzden primer melanoma ilk tanı konulduğu anda evreleme yapılması şarttır. Bilgisayarlı tomografi(BT), kemik sintigrafisi, ultrasonografi(USG), manyetik rezonans görüntüleme(MRG) ve pozitron emisyon tomografi(PET) malign melanom metastazlarının değerlendirilmesinde ve evrelemede kullanılan görüntüleme yöntemleridir.[54]

USG lenf nodu bölgelerinin değerlendirilmesinde yardımcı olur. BT akciğer metastazlarını değerlendirmede oldukça başarılıdır. Beyin metastazlarının ve şüpheli karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde ise MRG daha değerlidir. PET ise anatomik görüntülemenin sınırlı olabildiği durumlarda oldukça faydalıdır.

2.7.4.Sentinel Lenf Nodu Örneklemesi

Tümörü drene eden bölgesel lenf düğümlerinin hastalık durumu, malign melanomlu hastalarda sağkalım ve nüksün en önemli prognostik göstergesi olmaya devam etmektedir.[55] Nodal metastazın prediktörleri ise hasta yaşı, tümörün kalınlığı, ülserasyon, mitotik indeks ve Clark seviyesidir.[56] Ancak bu prediktörler cerrahi eksizyon ve histolojik değerlendirmenin yerini tutmamaktadır. USG, PET ve MRG uzak metastazların ve şüpheli lenf nodlarının tanımlanmasında yardımcı olmasına rağmen, lenf nodlarındaki mikrometastazların tespitinde yetersiz kalmaktadırlar. Bu nedenle hastalığın lenf nodlarına yayılımını değerlendirmedeki en değerli metod eksizyon ve lenf nodlarının histolojik incelenmesidir.[57]

Klinik olarak lenf nodu tutulumu olan hastaların tedavisinde tek etkin yöntem lenfadenektomidir. Elektif lenfadenektomi, klinik olarak normal lenf nodu olan hastalarda sıklıkla kullanılmaktaydı. Rutin olarak yapılan bu elektif

lenfadenektomiler yüksek oranda morbiditeye, seroma gibi yara yeri komplikasyonlarına, paresteziye ve ekstremitelerde lenfödeme yol açmaktadır. Klinik olarak normal bölgesel lenf nodlarına sahip hastaların %80'inde histopatolojik nodal metastaz kanıtına rastlanmamıştır.[58]

1977 yılında Fee ve arkadaşları primer kutanöz melanomun lenfatik drenaj yolunu tespit için kutanöz lenfosintigrafiyi tanımlamışlardır. 1990 yılında Morton ve arkadaşları tümörün ilk drene olduğu lenf nodunun haritalamasını tanımlamışlar ve bu noda sentinel lenf nodu demişlerdir.[59] Sentinel lenf nodu ilk drenaj nodu olduğu için lenf nodu bölgesindeki diğer nodlar hakkında da bilgi vermektedir.

Tümör kalınlığı 0.8 mm'den daha az olan malign melanom vakalarında sentinel lenf nodu pozitifliği %5 iken; tümör kalınlığı 0.8 – 1.0 mm olan vakalarda ise bu oran yaklaşık %5-12'lere ulaşmaktadır. Bu yüzden özellikle diğer olumsuz prognostik faktörlerinde varlığında tümör kalınlığı 0.8 – 1.0 mm arasında vakalarda sentinel lenf nodu biyopsisi önerilmektedir. Kalınlığın 0.8 mm'nin altında olduğu olgularda ise önerilmemektedir.[60] Sentinel lenf nodu biyopsisi dünya genelinde bir çok merkezce klinik olarak negatif lenf nodu tutulumu olan ve tümör kalınlığı 1-4 mm arasında olan malign melanom hastalarında evreleme ve hastanın yönetiminde standart olarak kabul edilmektedir.[57] Tümör kalınlığı 4 mm'nin üzerinde olan ve klinik olarak negatif nodu olan hastalarda, nodal metastaz insidansı %60'larda olabilmektedir. Sentinel lenf nodunun patolojik durumu rekürrens ve sağkalım için bağımsız bir etkidir.[61][57]

Sentinel lenf nodu biyopsisi cerrahın, patoloğun ve nükleer tıp uzmanının deneyimine göre çeşitli zorluklar gösterebilir. Deneyime göre klinik lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda sentinel lenf nodu örnekleme oranı %75-100 arasında değişebilir. Sentinel lenf nodunu tespit etmek için tek başına metilen mavisi kullanımında başarı %85'dir. [62] Bu oran intraoperatif gama probu ve radyonüklid maddelerin kullanımı ile yükselmiştir.

2.8.Malign Melanom Evrelemesi

Malign melanomun uygun evrelendirilmesi klinik ve histolojik değerlendirmenin bir sonucudur. American Joint Committee on Cancer(AJCC) malign melanomun evrelendirilmesinde TNM sistemini kullanmaktadır.

N(nod) evrelemesi lezyonun mevcut olduğu lenf nodu sayısına göre belirlenir. Nod tutulum durumu preoperatif klinik muayene ile değerlendirilmelidir. Eğer palpabl lenf nodu saptandıysa lenf nodunun durumu USG eşliğinde iğne biyopsisi ile değerlendirilmelidir. Preoperatif değerlendirmede lenf nodu tutulumu saptanmadıysa tümör kalınlığı 1 mm'den büyük olan tüm hastalara operasyon sırasında sentinel lenf nodu örnekleme si yapılmalıdır. Ek olarak tümör kalınlığı 0.76 – 1.0 mm arasında olan hastalarda da eğer lenfovasküler invazyon, ülserasyon gibi yüksek risk özellikleri varsa sentinel lenf nodu örnekleme si düşünülebilir. Güncel görüşler 0.75 mm ve altı kalınlıktaki lezyonlarda sentinel lenf nodu örnekleme si önermemektedir.[32]

M(metastaz) evrelemesi metastaz varlığına-yokluğuna göre ve var ise metastaz lokalizasyonuna göre yapılır. Lenf nodu ve uzak metastazı olmayan malign melanom vakaları vertikal tümör kalınlığı baz alınarak Evre I ve Evre II olarak sınıflandırılır. Evre III klinik olarak veya mikroskobik lenf nodu metastazı olan vakaları içerirken; Evre IV uzak metastaz olan vakaları içermektedir.[32]

2.8.1.T Evrelemesi

T kategori	Tümör kalınlığı	Ülserasyon durumu
Tx	Primer tümör kalınlığı değerlendirilemedi(küretaj materyali)	-
T0	Primer tümör lehine kanıt yok	-
Tis	Melanoma in situ	-
T1	≤1.0 mm	Belirtilmemiş / bilinmiyor
T1a	<0.8 mm	Ülserasyon yok
T1b	<0.8 mm	Ülserasyon var
T1b	0.8-1.0 mm	Ülserasyon var veya yok
T2	>1.0-2.0 mm	Belirtilmemiş / bilinmiyor
T2a	>1.0-2.0 mm	Ülserasyon yok
T2b	>1.0-2.0 mm	Ülserasyon var
T3	>2.0-4.0 mm	Belirtilmemiş / bilinmiyor
T3a	>2.0-4.0 mm	Ülserasyon yok
T3b	>2.0-4.0 mm	Ülserasyon var
T4	>4.0 mm	Belirtilmemiş / bilinmiyor
T4a	>4.0 mm	Ülserasyon yok
T4b	>4.0 mm	Ülserasyon var

Tablo 3.T Evrelemesi(AJCC 8th Edition,2017)

2.8.2.N Evrelemesi

N kategori	Tümör içeren bölgesel lenf nodu sayısı	İn-transit / satellit/ mikrosatellit metastaz varlığı
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi(sentinel lenf nodu yapılmamış)	Yok
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	Yok
N1	Tümör içeren 1 adet lenf nodu veya tümöral lenf nodu olmadan in-transit veya satellit metastaz varlığı	Tümör içeren 1 adet lenf nodu veya tümöral lenf nodu olmadan in-transit veya satellit metastaz varlığı
N1a	1 adet klinik olarak okült lenf nodu varlığı(sentinel lenf nodu ile saptanmış)	Yok
N1b	1 adet klinik olarak saptanmış lenf nodu varlığı	Yok
N1c	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok	Var
N2	2 ya da 3 tümör içeren lenf nodu veya 1 adet tümöral lenf nodu ile birlikte in-transit veya satellit metastaz varlığı	2 ya da 3 tümör içeren lenf nodu veya 1 adet tümöral lenf nodu ile birlikte in-transit veya satellit metastaz varlığı
N2a	2 ya da 3 klinik olarak okült lenf nodu varlığı(sentinel lenf nodu ile saptanmış)	Yok
N2b	2 ya da 3 ama en az 1 tanesi klinik olarak saptanabilen lenf nodu varlığı	Yok
N2c	1 klinik olarak saptanabilen ya da okült lenf nodu varlığı	Var
N3	4 ya da daha fazla tümör içeren lenf nodu varlığı veya 2 ya da daha fazla in-transit veya satellit metastaz varlığı	4 ya da daha fazla tümör içeren lenf nodu varlığı veya 2 ya da daha fazla in-transit veya satellit metastaz varlığı
N3a	4 ya da daha fazla klinik olarak okült lenf nodu varlığı	Yok
N3b	4 ya da daha fazla en az 1 tanesi klinik olarak saptanabilen lenf nodu varlığı	Yok
N3c	2 ya da daha fazla klinik olarak veya okült lenf nodu varlığı	Var

Tablo 4.N Evrelemesi(AJCC 8th Edition,2017)

2.8.3.M Evrelemesi

M kategori	Anatomik bölge	LDH seviyesi
M0	Uzak metastaz bulgusu yok	-
M1	Uzak metastaz bulgusu var	Düşük, normal ya da yüksek
M1a	Cilt, yumuşak doku ya da uzak lenf nodu metastazı mevcut	
M1a(0)	Cilt, yumuşak doku ya da uzak lenf nodu metastazı mevcut	LDH seviyesinde artış yok
M1a(1)	Cilt, yumuşak doku ya da uzak lenf nodu metastazı mevcut	LDH seviyesinde artış mevcut
M1b	Akciğer metastazı mevcut	
M1b(0)	Akciğer metastazı mevcut	LDH seviyesinde artış yok
M1b(1)	Akciğer metastazı mevcut	LDH seviyesinde artış mevcut
M1c	Santral sinir sistemi dışındaki organ metastazı mevcut	
M1c(0)	Santral sinir sistemi dışındaki organ metastazı mevcut	LDH seviyesinde artış yok
M1c(1)	Santral sinir sistemi dışındaki organ metastazı mevcut	LDH seviyesinde artış mevcut
M1d	Santral sinir sistemi organlarına metastaz mevcut	
M1d(0)	Santral sinir sistemi organlarına metastaz mevcut	LDH seviyesinde artış yok
M1d(1)	Santral sinir sistemi organlarına metastaz mevcut	LDH seviyesinde artış mevcut

Tablo 5.M Evrelemesi(AJCC 8th Edition, 2017)

2.8.4.TNM Evrelemesi

Klinik evreleme, primer melanomun mikroevelemesini ve metastazların klinik, radyolojik veya biyopsi ile değerlendirilmesini içerir. Malign melanom evrelemesi tedavi ve prognoz hakkında daha iyi bilgi elde etmemizi sağlayacaktır.

T kategori	N kategori	M kategori	Evre
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Herhangi bir T	≥N1	M0	III
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV

Tablo 6.TNM Evrelemesi(AJCC 8th Edition, 2017)

2.9.Malign Melanom Cerrahi Tedavisi

Cerrahi tedavi lokalize invaziv malign melanomlarda en iyi tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Geniş lokal eksizyon lokalize malign melanomlarda tedavi cerrahi tedavi seçeneğidir. Bu geniş eksizyon şüpheli bir lezyondan dar sınır ile alınan biyopsi ile tezat oluşturmaktadır. Biyopsi patoloğa melanom tanısını koymakta ve Breslow kalınlığını tespit etmekte fayda sağlamaktadır. Geniş lokal eksizyon yapılırken cerrahi marjin Breslow kalınlığına göre belirlenmektedir. Geniş eksizyon yapıldığında eksizyonun derinliği alt tabakadaki kas fasyasına kadar uzatılmalıdır.[63] Günümüzde lezyonun altında yerleşmiş fasyanın eksizyonunun daha iyi sonuç verdiğine dair kanıt bulunmamaktadır.[64]

2.9.1.Cerrahi Marjin

Yapılan alışmalar malign melanom eksizyonundan sonra lokal olarak nüks gelişen hastalarda 10 yıllık sağkalımın sadece %20 olduğunu göstermiştir. Bunun bir nedeni melanom hücrelerinin lezyonun dışında da oluşma eğiliminde olmasıdır. Bunu önlemek amacıyla lezyon etrafından daha geniş eksizyon gerekmektedir.

İnvazyon derinliği lokal nüks ve metastaz ile ilişkili olduğundan dolayı cerrahi genişlik invazyon derinliğine göre şekillendirilebilir. Veronesi ve arkadaşları 1 mm'den daha az kalınlıktaki melanomlarda 1 cm marjin ile yeterli tedaviyi sağlamışlardır. Yaptıkları çalışmada 3 cm marjin ile eksizyon yapılan kontrol grubu ile aynı sağkalım oranlarını tespit etmişlerdir.[65][66]

Balch, Breslow kalınlığı 1-4 mm arasında olan malign melanom hastalarını randomize kontrollü bir çalışma kapsamında 2 ile 4 cm marjin konularak yapılan eksizyonlarını karşılaştırmıştır. Bu çalışmada 2 cm marjin konulan hastaların lokal nüks ve sağkalım oranlarının 4 cm marjin konularak yapılanlar ile aynı olduğunu tespit etmiştir. Ek olarak 2 cm marjin konulan hastalarda daha az deri grefti ihtiyacı ve daha kısa hastanede yatış süreleri tespit edilmiştir.[67][66]

Tümör kalınlığı	önerilen cerrahi marjin
İn-situ	0.5 – 1.0 cm
≤1.0 mm	1.0 cm
1.01 – 2.00 mm	1.0 – 2.0 cm
2.01 – 4.00 mm	2.0 cm
≥4.01 mm	2.0 cm

Tablo 7. Malign melanomda önerilen cerrahi marjinler(National Comprehensive Cancer Network on Melanoma 2016)

Malign melanom vücudun herhangi bir yerindeki deriden kaynaklanabilir. Bu durum bazen anatomik veya kozmetik nedenlerle eksizyon sınırının kısıtlanmasına ve beraberinde bazı sorunlara yol açabilir. Bazı kaynaklara göre yüz bölgesindeki tümörler kalınlıktan bağımsız olarak 1 cm marjin ile eksize edilebilirler. Kulak bölgesindeki tümörler wedge eksizyon ile tedavi edilebilir. Geçmişte meme derisindeki melanomlar mastektomi ile tedavi edilirken günümüzde

tümör derinliğine göre basit eksizyon yeterlidir. Ayak ve parmaklardaki subungual lezyonlar ise parmak amputasyonu ile tedavi edilebilirler.[66]

Tüm vakalarda eksizyon sonrası defektin kapatılmasında en ideali primer suturasyondur. Ancak bu her zaman mümkün olmayabilir. Tam ve kısmi kalınlıkta deri greftleri primer kapanmayan vakalarda efektif bir yüzey kaplaması sağlayabilir. Anatomik olarak önemli bölgelerde ise lokal flepler daha kullanışlı olmaktadır.

2.9.2.Lenf Nodu Diseksiyonu

Lokal hastalığın tedavisinin yanı sıra, hastalığın olası yayılabilecek lenf nodu bölgelerinin taranması ve tedavisi de gerekmektedir. Geçmiş yıllarda hastalara elektif lenf nodu diseksiyonu yapılmasını isteyenler ile terapötik lenf nodu diseksiyonu yapılmasını savunanlar arasında bazı çatışmalar çıkmıştır. Elektif lenf nodu diseksiyonu, lenf nodu metastaz riski yüksek olan hastalarda lenf nodları klinik olarak pozitifleşmeden nodların temizlenmesini içermektedir. Böylece hastalık erken dönemde tanınacak ve daha kolay kür sağlanabilecektir. Bu yaklaşımın dezavantajı işlem yapılan hastaların %80'inde metastatik lenf noduna rastlanmamış olmasıdır. Lenf nodu diseksiyonu önemli oranda yara yeri komplikasyonları ve ekstremitelerde uzun vadeli lenfödem riski taşımaktadır. Sentinel lenf nodu örnekleme sisteminin yayılım olan nodları öngörmedeki başarısı elektif lenf nodu ihtiyacını azaltmıştır. Elektif lenf nodu diseksiyonunun sağkalıma olan etkisini değerlendirmek için pek çok çalışma yapılmış ve sağkalıma önemli bir etkisi saptanmamıştır.[68][63]

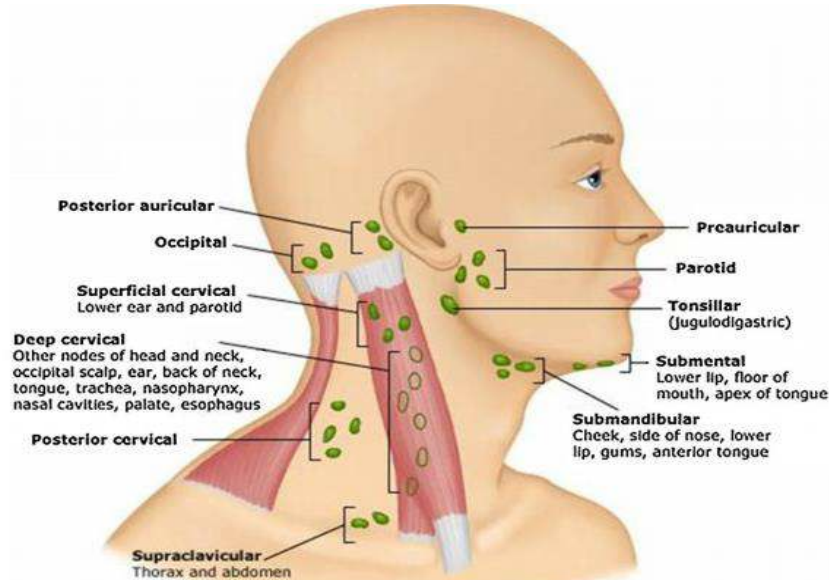
Terapötik lenf nodu diseksiyonu yaklaşımını savunan bilim insanları hastayı lenf nodları açısından takip etmeyi ve klinik olarak lenf nodu pozitifleştiğinde terapötik diseksiyonu önermektedirler. Ancak kanıtlar göstermektedir ki klinik olarak palpe edilebilen lenf nodu varlığında hastalık, ileri seviyeye gelmiş ve uzak metastaz için yüksek risk oluşturmuştur.

Günümüzdeki trend lenf nodu tutulum ihtimali yüksek olan hastalara sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmasıdır. Eğer sentinel lenf nodu pozitif saptanırsa(yaklaşık %20 hastada) hasta elektif lenf nodu diseksiyonu için tekrar opere edilir. Bu işlemin yapılmış olduğu hastaların %80'inde sadece sentinel lenf nodu pozitif saptanmıştır.[69]

Klinik olarak tespit edilmiş bir lenf nodunun varlığında lenf nodunun tümör ile infiltre olduğunu tespit etmek için USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmalıdır. Terapötik lenfadenektomi melanom invazyonu tespit edildiğinde yapılmalıdır. Metastatik lenf nodu tespit edilen hastalarda 10 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %20-40 arasında tespit edilmiştir.[70]

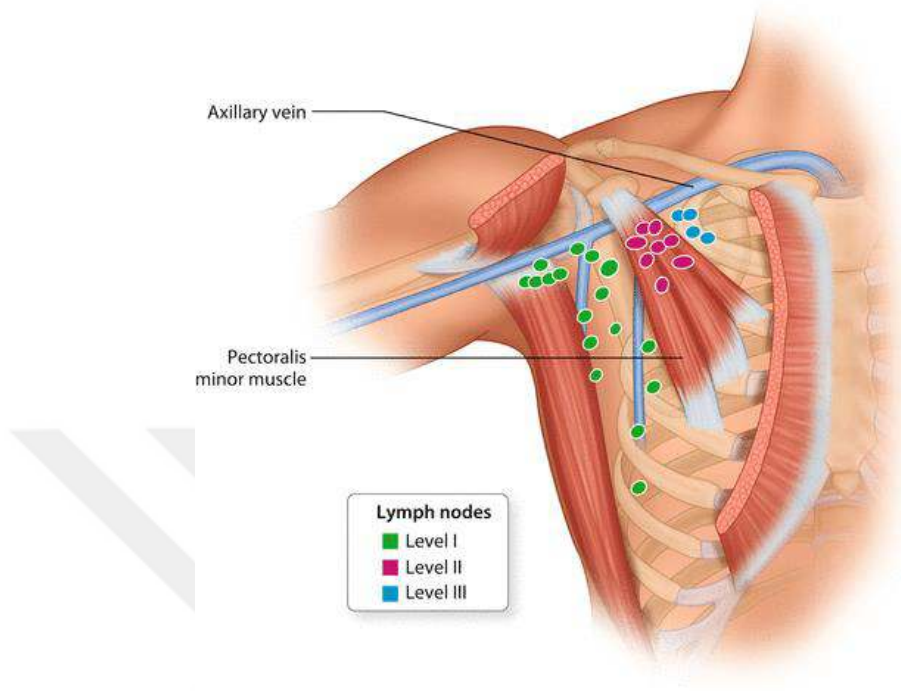
Lenf nodlarındaki tümör yükü önemli bir prognostik göstergedir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Malign melanomun çok sayıda lenf nodunu tutma ihtimali olduğundan parsiyel lenfadenektomi yerine total lenfadenektomi tercih edilmelidir. Aksiller bölgede tüm seviyelerde (I,II,III) diseksiyon yapılmalıdır. İnguinal bölgede ise derin ilioinguinal diseksiyon yapılması tartışmalıdır. Daha geniş bir diseksiyonun sağkalıma etkisi saptanmamıştır. Bazı cerrahlar yüzeysel inguinal diseksiyona ek olarak derin diseksiyonlar da yapmasına rağmen bu rutin bir işlem değildir.

Baş ve boyun bölgesinde servikal, oksipital, postaurikular ve parotis malign melanom metastazı riski içeren lenf nodu bölgeleridir. Yüz ve anterior skalp bölgesinde yer alan lezyonlar parotis ve servikal lenf nodlarına(I-VI) drene olurken, posterior skalp bölgesindeki lezyonlar ise oksipital, postaurikular ve servikal(II-V) lenf nodlarına drene olur. Sıklıkla bu bölgeye lenf nodu diseksiyonu yapıldığında sternokleidomastoid kası ve internal jugular ven korunmaktadır.[63]



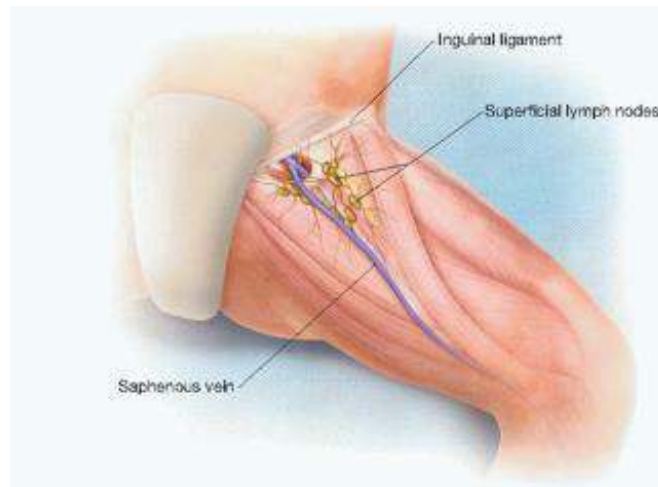
Şekil 13.Baş-boyun bölgesi lenf nodları

Aksiller lenfadenektomi üç lenf nodu seviyesini de içermelidir. İşlem sırasında aksiller ven ve pleksuslar korunmalıdır.



Şekil 14. Aksilla lenf nodu bölgeleri

İnguinal bölgede yüzeysel ve derin lenf nodu bölgeleri mevcuttur. Diseksiyona derin bölgenin katılması cerrahın tercihindedir. Yüzeysel lenf nodları femoral üçgende yerleşim göstermektedir. Diseksiyon sonrası femoral yapıların korunması, yara yeri problemlerinin en aza indirgenmesi ve radyoadjuvan tedavinin sağlıklı şekilde yapılması için sartorius kası transpozisyonu yapılmalıdır.



Şekil 15. Yüzeysel inguinal lenf nodları

2.9.3. İn-transit Metastaz Cerrahisi

İn-transit metastaz, cilt veya subkutan dokuda primer lezyondan en az 2 cm uzaklıkta ancak rejyonel lenf bölgesine ulaşmamış lezyonları tariflemektedir. Satellit metastazlar ise primer lezyona 2 cm'den yakın lezyonları tanımlamaktadır. Uzak metastaz yokluğunda bu lezyonların tedavisinde cerrahi eksizyon tercih edilmelidir. Rezeke edilemeyecek tekrarlayan hastalık varlığında izole ekstremitte perfüzyonu(ILP) ve izole ekstremitte infüzyonu(ILI) şeklindeki rejyonel kemoterapi seçenekleri mevcuttur. Bu yöntemler yüksek dozda kemoterapötiklerin sistemik etki olmadan etkilenen ekstremiteye yönelik uygulanmasıdır. Rejyonel kemoterapi ve cerrahinin uygulanamayacağı durumlarda radyoterapide diğer bir seçenektir.[63]

2.9.4. Metastatik Melanom Cerrahisi

Cerrahi metastazektomi seçilmiş hastalarda sınırlı metastatik lezyonlara sahip olgularda yapılabilmektedir.

2.10. Malign Melanomda Kemoradyoterapi-İmmünoterapi

Geçmiş yıllarda malign melanom için Food and Drug Administration(FDA) tarafından pek çok tedavi modalitesi önerilmiştir. Tümörün özelliklerine göre cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır.

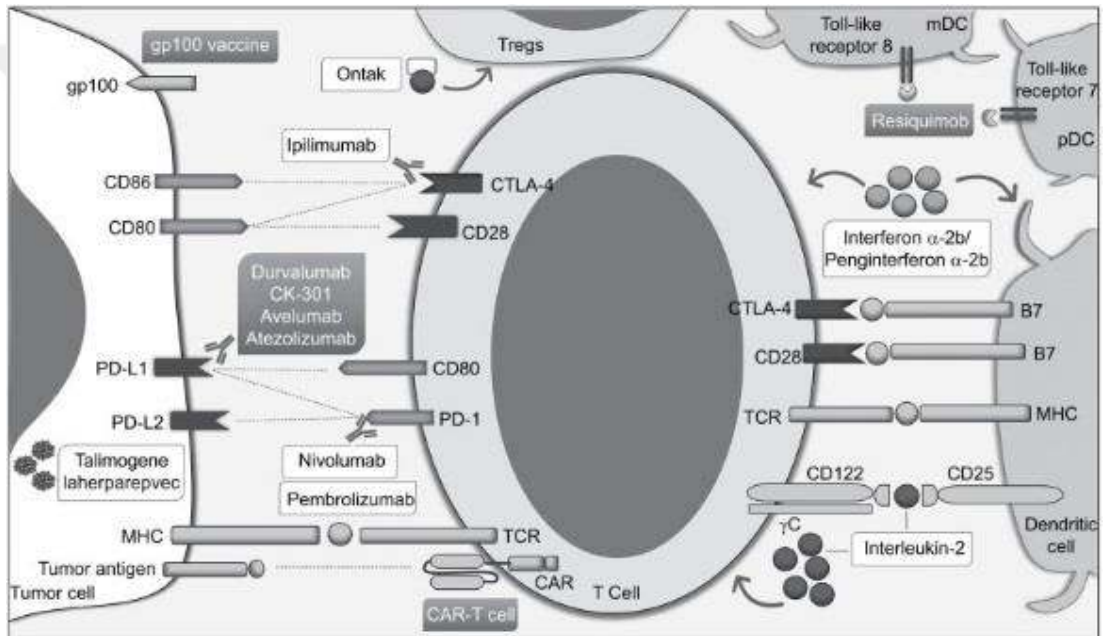


Şekil 16. Malign melanom tedavisinde kullanılan kemoterapötikler(FDA)

İleri evre malign melanomda ilk tedavi seçeneğini kemoterapi oluşturmaktadır. Klinik cevabı artırmak için kemoterapi kombinasyonları denenmiş ancak sağkalımı artıran önemli bir seçenek olamamıştır.[71] Dakarzabin ve dakarzabinin aktif metaboliti temozolomid kemoterapi seçeneklerindendir.

İleri evre ve metastatik malign melanomda geleneksel bir kemoterapi rejimi yoktur. Buna karşın immünoloji ve kanser biyolojisinin gelişmesine bağlı

olarak sağkalımı artıran hedefe yönelik ilaçlar kullanıma girmiştir. Günümüzdeki mevcut gelişmeler inflamasyonu ve otoimmüniteyi down-regüle eden kontrol noktası(check-point) inhibitörlerini inhibe eden moleküllere odaklanmıştır. Bu moleküllerden CTLA-4 ve PD-1 üzerine en fazla çalışma üretilenler olmuştur. CTLA-4 T hücrelerine inhibitör sinyaller gönderir ve tümör etrafında inflamatuvar cevabı baskılar. İpilimumab bir anti-CTLA-4 olarak görev alır ve sürekli bir antitümör etkiye yol açar. PD-1 molekülü de PDL-1 ligandına bağlanarak T hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir. Nivolumab ve pembrolizumab anti-PD-1 molekülleri olarak görev alır ve T hücrelerinin reaktivasyonunu sağlar.[72]

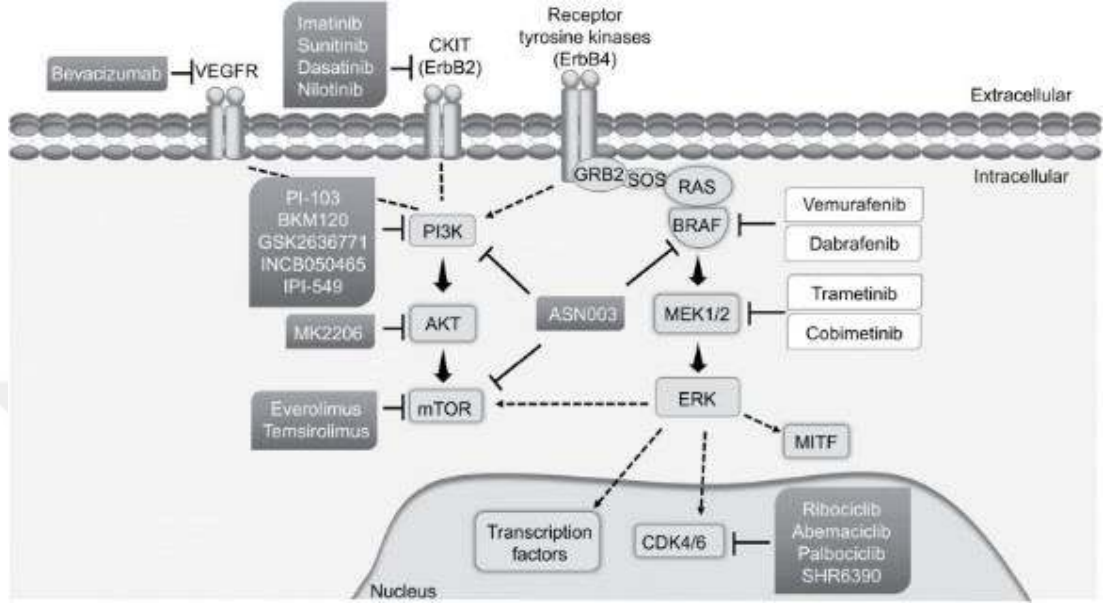


Şekil 17.FDA tarafından kullanımı onaylanmış malign melanom immünoterapötikleri[73]

İmmün sistemi harekete geçirip tümör üzerinde litik etki yaratan diğer bir seçenek onkolitik virüs terapisi. FDA 2015 yılında ileri evre malign melanom tedavisinde genetiği değiştirilmiş herpes simplex virüs tip 1 olan talimogene laherparepvec'i onaylamıştır.[74]

Diğer immünoterapi seçenekleri IL-2, interferonlar, TLR agonistleri, T regülasyon inhibitörleri, gp100 peptid aşılardır.[71]

Kutanöz melanom hastalarının yaklaşık %70'i sinyal yollarında mutasyon barındırmaktadır. Bu mutasyonlar melanosit proliferasyonu ve melanom fenotipi ile ilişkilidir. Hedefe yönelik tedaviler bu gen mutasyonlarını hedef alır.



Şekil 18.FDA tarafından onaylanmış ve henüz çalışma aşamasında olan hedefe yönelik ilaçlar[73]

BRAF mutasyonu kronik güneş hasarı ile ilişkili olmayan malign melanom hastalarının yaklaşık %50'sinde tespit edilir.[75] Vemurafenib ve dabrafenib BRAF inhibitörü olarak görev almaktadır. BRAF inhibitörlerinin yanı sıra MEK inhibitörleri, c-kit inhibitörleri ve VEGF inhibitörleri de metastatik melanom tedavisinde kullanılmaktadır.

2.11.Malign Melanomda Prognoz

Tümör kalınlığının artışı malign melanomda kötü prognoz göstergesi kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda tümör kalınlığı 0.75 mm'nin altında olan vakalarda lenf nodu metastaz oranları çok düşük bulunmuş ancak kalınlık arttıkça metastaz riskinin arttığı tespit edilmiştir.

Lenf nodu metastaz malign melanomda Evre III olarak değerlendirilmektedir ve kötü prognoz göstergesidir. Bunun yanında metastatik lenf nodu sayısının fazla olması da kötü prognostik göstergedir.

Uzak metastaz varlığı Evre IV olmakta ve kötü prognoza işaret etmektedir.

Ülserasyon varlığı, erkek cinsiyet ve lezyonun yüz veya gövdede yerleşik olması diğer prognostik faktörler olup kötü prognoz ile ilişkilidir.

Yapılan farklı çalışmalarda 5 yıllık sağkalım oranları Evre I hastalıkta %92-97; Evre II hastalıkta %53-81; Evre III hastalıkta %40-78; Evre IV hastalıkta ise %15-20 olarak tespit edilmiştir.[32]



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Karadeniz Teknik Üniversitesi(KTÜ) Etik Kurul Başkanlığı'ndan 20.05.2019 tarihli 2019/125 protokol numaralı tez çalışması olarak gerekli izinler alınarak çalışmaya başlanmıştır. Çalışmamız klinik bir çalışma olup, retrospektif kohort çalışmasıdır. 2007-2018 yılları arasında KTÜ Farabi Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda malign melanom ICD tanısı almış olan 122 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Malign melanom ICD tanısı almış ancak kutanöz malign melanom olmayan uveal melanom, primeri bilinmeyen metastatik melanom ve mukozal melanomlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca malign melanoma in situ vakaları ve eksik verilere sahip olan vakalarda çalışmaya dahil edilmemiştir.

Veriler hastanemiz veri tabanında manuel olarak patoloji raporlarına ulaşılarak elde edilmiştir. Hastaların ölüm tarihleri Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sisteminden elde edilmiştir. Ölen hastaların verileri telefon ile aranarak hasta yakınlarından elde edilmiştir. Hastaların ölüm tarihleri ay-yıl olarak hesaplanmıştır. Melanom dışı sebeplerden ölen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tanı yaşı, cinsiyet, melanomun lokalizasyonu, melanomun subtipi, Breslow kalınlığı, Clark seviyesi, ülserasyon varlığı, lokal rekürrens varlığı, insizyonel biyopsi varlığı, takiplerde metastazın ilk görüldüğü organlar verilerde toplanmıştır.

Breslow kalınlıkları gruplandırılırken AJCC'nin son yayınındaki sınıflama temel alınmıştır. ≤ 1.0 mm, 1.0-2.0 mm, 2.0 mm- 4.0 mm ve >4.0 mm olarak gruplandırılmıştır.

Uzak metastazın ilk görüldüğü organlar rutin taramalar sırasında çekilen PET, BT ve MRG ile saptanmış ve lenf nodu metastazları uzak metastaz olarak değerlendirilmemiştir.

Lokal rekürrens varlığı operasyon yerinde takiplerde ortaya çıkan yeni lezyonların, satellit lezyonların ve in-transit lezyonların varlığında mevcut kabul edilmiştir.

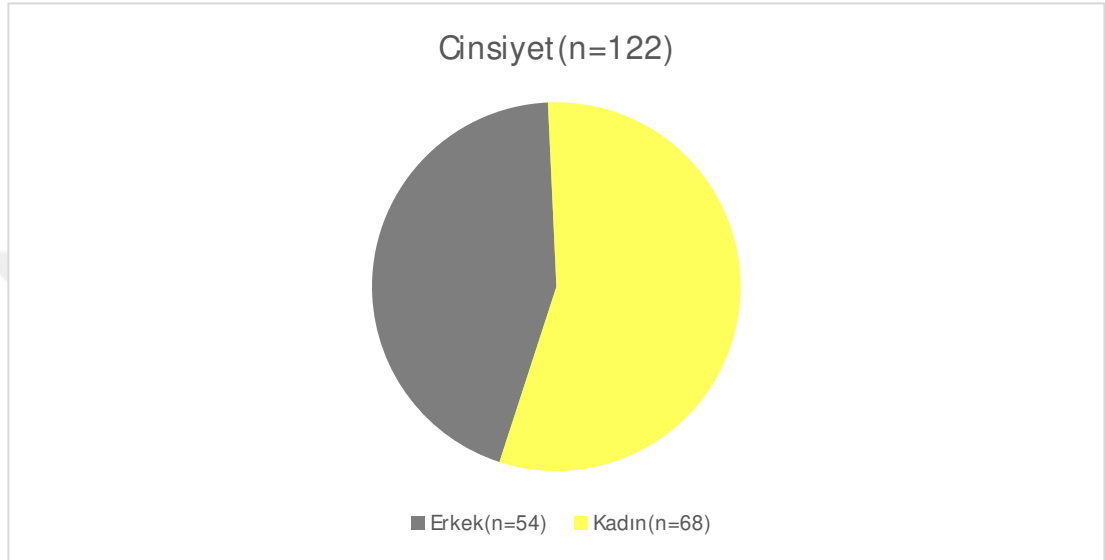
Tümörlerin yerleşim yerleri alt ve üst ekstremiteler, baş-boyun, gövde ve subungual olarak ayrılmıştır. El ve ayaklar tırnaklarında tespit edilen lezyonlar subungual yerleşim olarak ele alınmıştır.

Sağkalım oranları hesaplanırken en az 5 yıllık takibi yapılmamış olan hastalar çıkarılmış ve sağkalım oranları 81 hasta üzerinden hesaplanmıştır. Sağkalım oranları histolojik subtip, Clark seviyesi, Breslow kalınlığı ve genel grup olarak ayrı ayrı hesaplanmıştır.

İstatistiksel analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortanca, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. Verilerin normal dağılım koşullarına uygunluğunun değerlendirilebilmesi için Shapiro-Wilk Testi kullanılmıştır. Normal dağılım koşullarının sağlanmadığından bağımsız üç veya daha fazla grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmalarında non-parametrik Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Çoklu gruplar arasındaki analizler için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

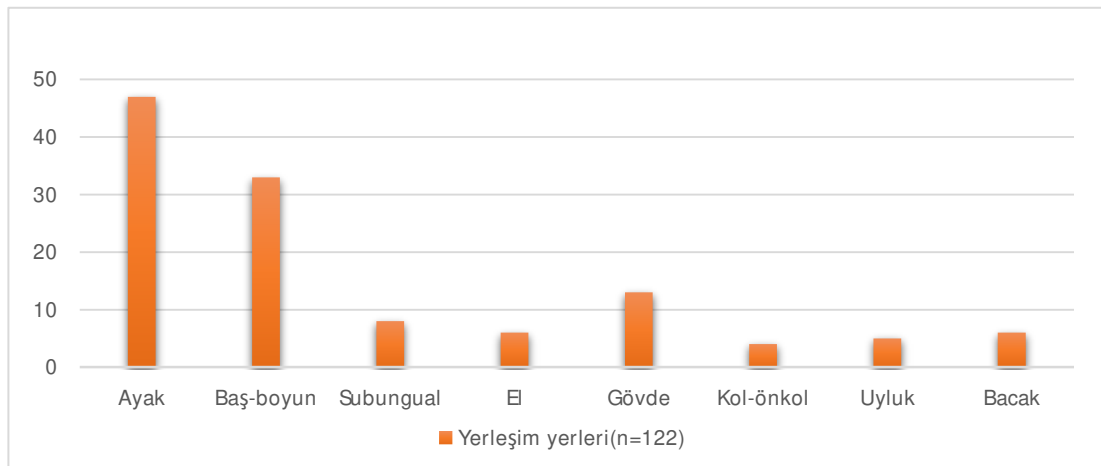
4.BULGULAR

Çalışmamıza 122 hasta dahil edilmiştir. 122 hastanın 54'ü (%44,3) erkek, 68'i (%55,7) kadındı. Hastalardan en genç tanı alanı 3, en geç tanı alanı ise 93 yaşında idi. Kutanöz malign melanom için ortalama tanı yaşı $65,7 \pm 15,5$ olarak saptandı.



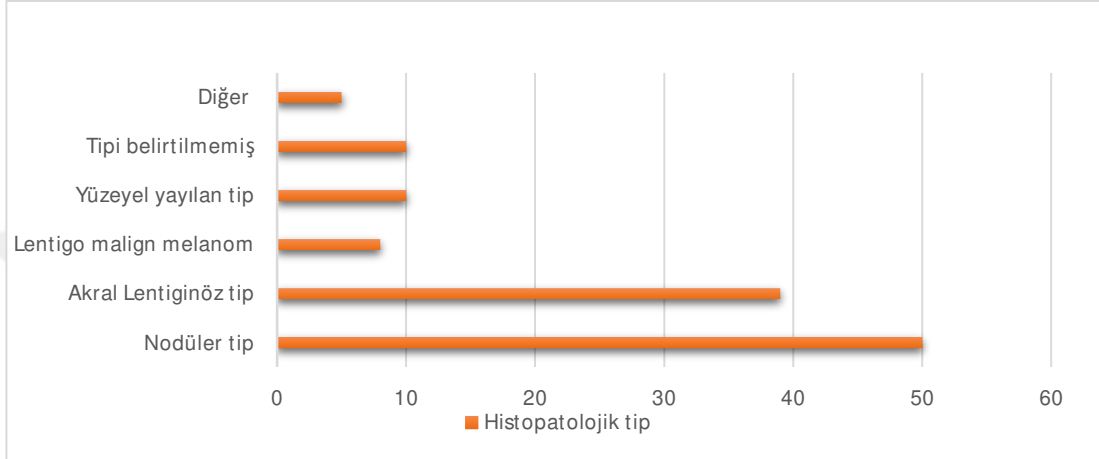
Grafik 1.Malign melanomlarda cinsiyetler arası dağılım

Malign melanom tanısı konulan kitlelerin en sık lokalizasyonu alt ekstremitte (n=58, %47,5) olarak saptanmıştır. Alt ekstremitteyi sırasıyla baş-boyun (n=33, %27,0), gövde(n=13, %10,7), üst ekstremitte(n=10, %8,2) ve subungual(n=8, %6,6) yerleşim takip etmektedir.



Grafik 2.Malign melanomun yerleşim yerlerine göre dağılımı

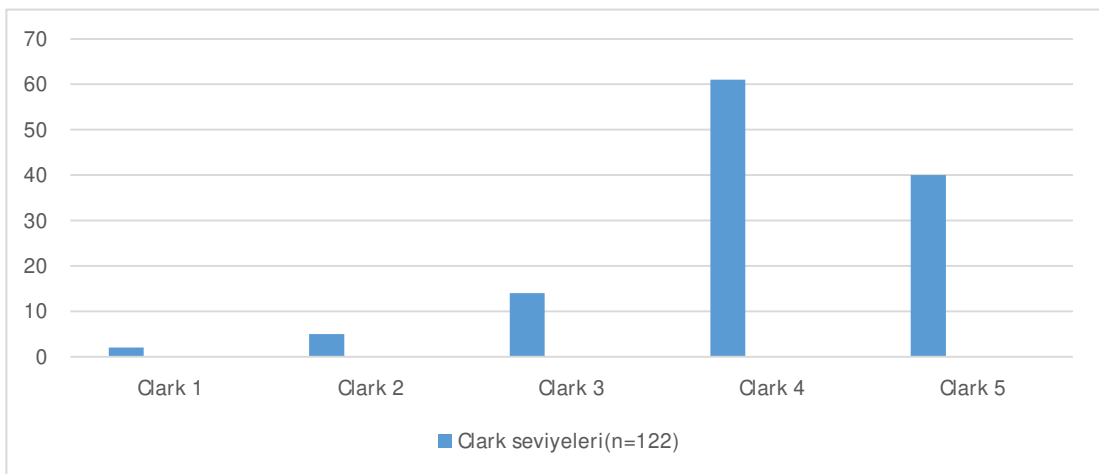
En sık tespit edilen subtip nodüler malign melanom(n=50, %41,0) olmuştur. İkinci en sık subtip akral lentiginöz malign melanom(n=39, %32,0) saptanmıştır. Bu ikiliyi sırasıyla yüzeysel yayılan malign melanom(n=10, %8,2) ve lentigo malign melanom(n=8, %6,6) takip etmektedir. Ayrıca birer adet spindle, spitzoid, balon hücreli ve epiteloid tip saptanmıştır. 10 hastanın ise patoloji raporlarında subtip belirtilmemiştir.



Grafik 3.Malign melanom vakalarının histopatolojik subtiplere göre dağılımı

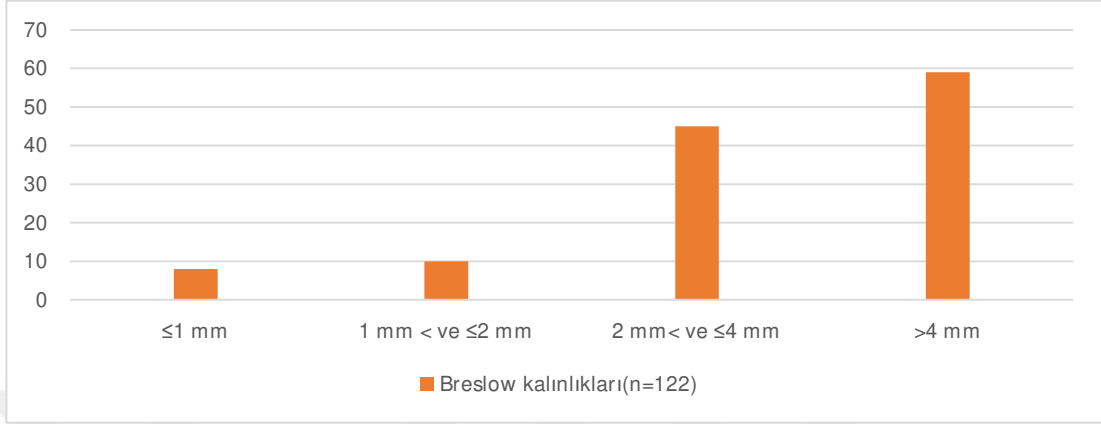
Değerlendirilen patoloji preparatlarının 81'inde(%66,4) ülserasyon saptanırken, 41'inde(%33,6) ise ülserasyon saptanmamıştır.

Hastaların patoloji raporlarında tümör seviyeleri 61'inde(%50,0) Clark IV, 40'ında(%32,8) Clark V, 14'ünde(%11,5) Clark III, 5'inde(%4,1) Clark II ve 2'sinde(%1,6) Clark I olarak raporlanmıştır.



Grafik 4.Malign melanom olgularının Clark seviyelerine göre dağılımları

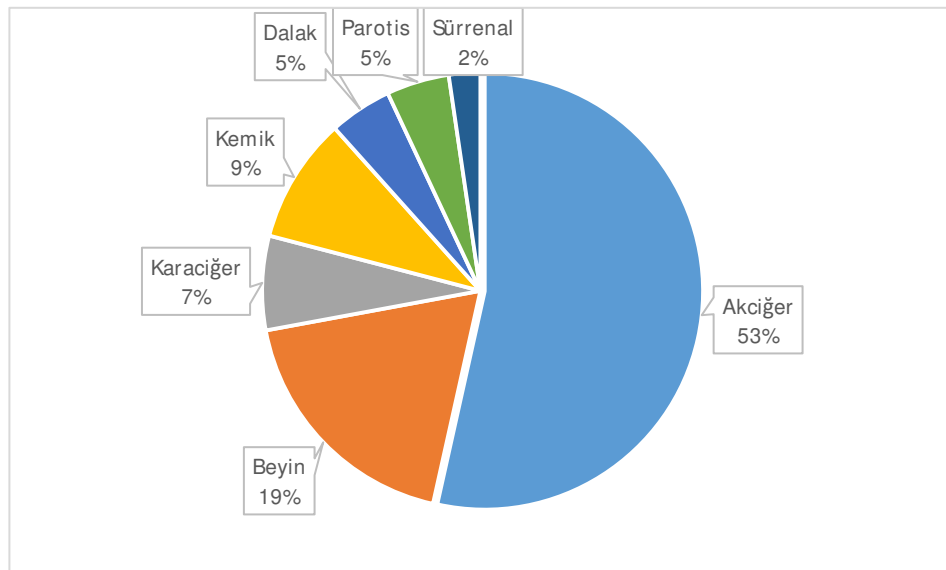
Hastaların 59'unda(%48,4) Breslow kalınlığı 4 mm'nin üzerinde saptanırken, 63'ünde(%51,6) ise 4 mm ve altında tespit edilmiştir. 122 hastada ortalama Breslow kalınlığı ise $5,5 \pm 4,1$ mm tespit edilmiştir.



Grafik 5.Malign melanom olgularının Breslow kalınlıklarına göre dağılımları

Klinik takiplerde lokal rekürrens varlığı hastaların 25'inde(%20,5) saptanmıştır.

Çalışmamızdaki 122 hastanın ortalama poliklinikteki takip süresi 25,6 ay olarak hesaplanmıştır. Hastaların takip edildiği süre boyunca 78'inde(%63,9) uzak metastaza ait klinik bulgulara rastlanmadı. Hastaların 44'ünde(%37,1) ise uzak metastaz saptandı. En sık ilk metastaza uğrayan uzak organ akciğer(n=23, %18,9) tespit edildi. Akciğeri sırasıyla beyin(n=8, %6,6), karaciğer(n=4, %3,3) ve kemik(n=4, %3,3) takip etmekteydi. Bunların dışında 2 hastada dalak ve parotiste, 1 hastada ise sürrenal bezde metastaz saptanmıştır.



Grafik 6.Metastatik malign melanomların organlara göre dağılımı(n=44)

Breslow kalınlıkları ve ülserasyon varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde Breslow kalınlığı 4 mm'nin üzerinde olan hastalarda ülserasyon görülenlerin oranı %84,7 (n=50) saptanmıştır. Breslow kalınlığı 2 mm'den büyük ancak 4 mm'den küçük hastalarda bu oran %62,2 (n=28), 1 mm'den büyük ancak 2 mm'den küçük vakalarda %20 (n=2) ve 1 mm'den küçük vakalarda ise %12,5 (n=1) saptanmıştır. Bu değerler arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,00).

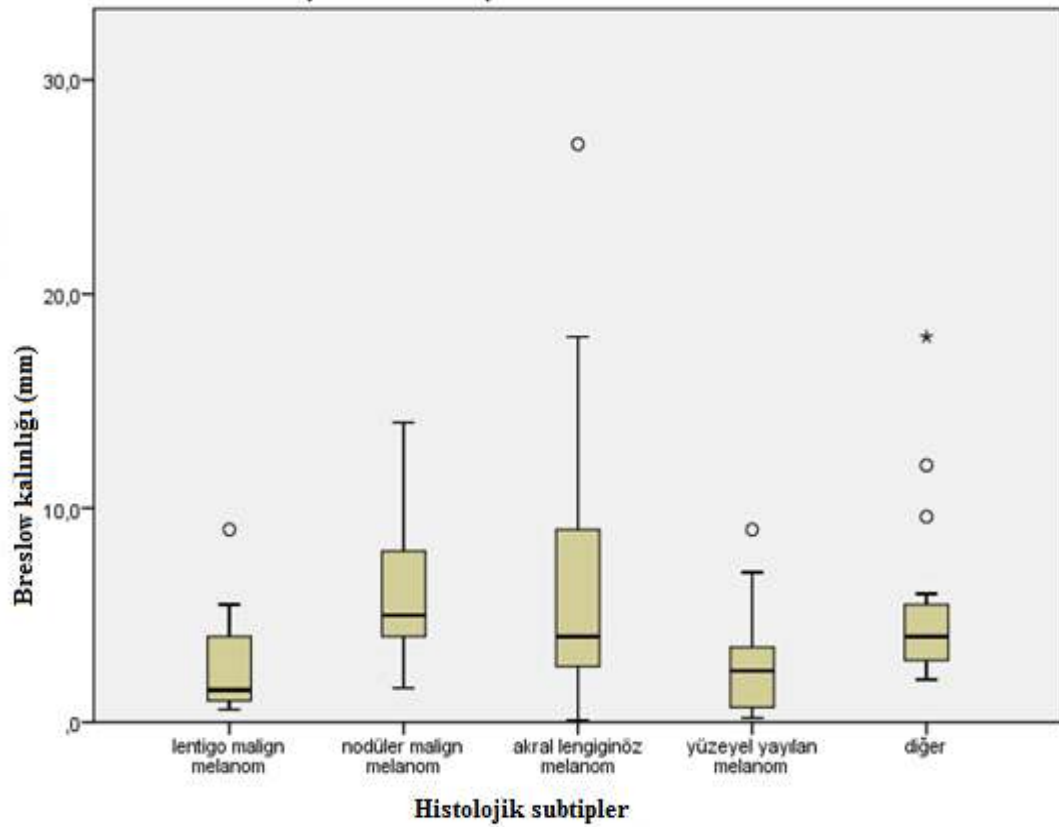
Breslow kalınlıkları	Ülserasyon varlığı		Total
	Yok	Var	
≤ 1 mm	7 87,5%	1 12,5%	8 100,0%
< 1 mm ve ≤ 2 mm	8 80,0%	2 20,0%	10 100,0%
< 2 mm ve ≤ 4 mm	17 37,8%	28 62,2%	45 100,0%
> 4 mm	9 15,3%	50 84,7%	59 100,0%
Total	41 33,6%	81 66,4%	122 100,0%

Tablo 8. Breslow kalınlığı ve ülserasyon varlığı arasındaki ilişki

Malign melanom subtiplerine göre Breslow kalınlıkları da değerlendirildi. Akral lentiginöz malign melanomda ortalama maksimum tümör kalınlığı $6,2 \pm 5,3$; nodüler malign melanomda $6,0 \pm 3,1$; yüzeysel yayılan malign melanomda $2,9 \pm 2,9$ ve lentigo malign melanomda ise $2,8 \pm 2,9$ mm olarak saptandı. Gruplar arasındaki bu fark anlamlı olarak değerlendirildi (p=0,03)

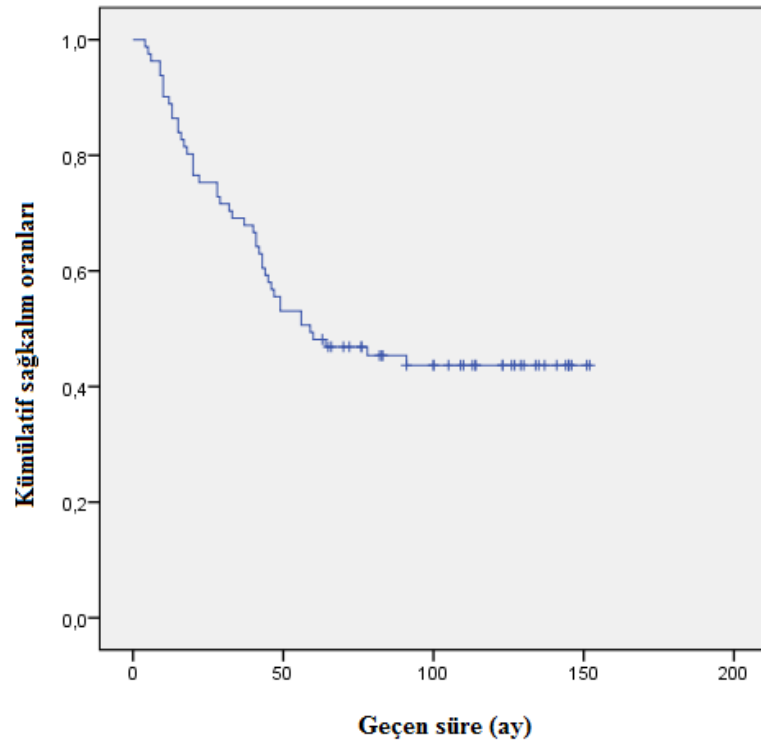
Subtip	Ortalama(mm)	N	Standart sapma	Minimum	Maximum	Median
Lentigo malign melanom	2,825	8	2,9422	0,6	9,0	1,500
Nodüler malign melanom	6,004	50	3,1309	1,6	14,0	5,000
Akral lentiginöz melanom	6,203	39	5,3113	0,1	27,0	4,000
Yüzeyel yayılan melanom	2,970	10	2,9159	0,2	9,0	2,400
Diğer	5,600	15	4,3956	2,0	18,0	4,000
Total	5,561	122	4,1787	0,1	27,0	4,000

Tablo 9. Malign melanom subtiplerinin Breslow kalınlıklarını gösteren tablo.



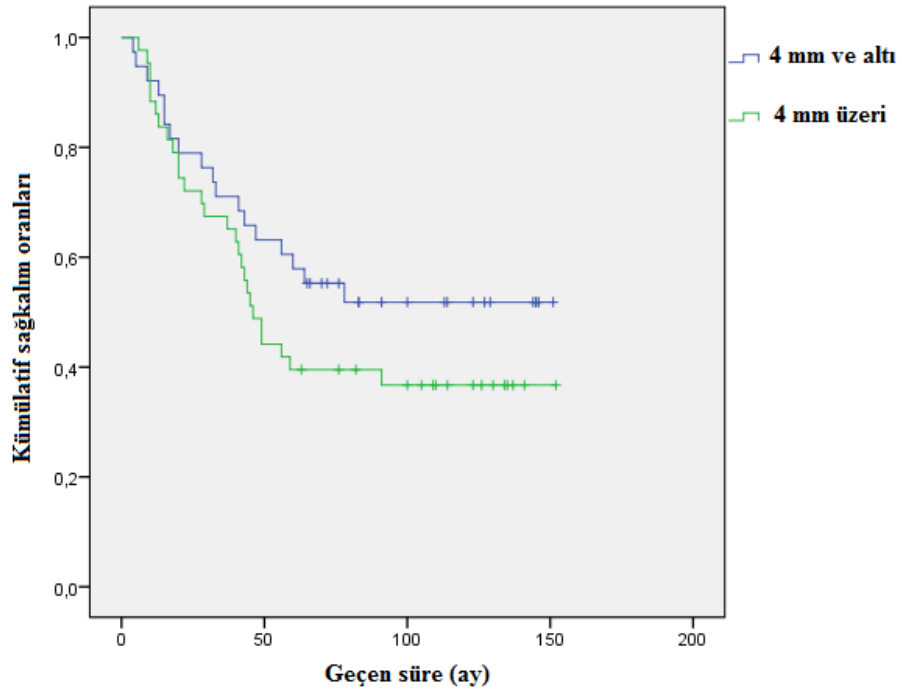
Grafik 7. Histolojik subtipler ile maksimum tümör kalınlığı arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Tanı anından itibaren 5 yıl içinde malign melanom nedeniyle ölenlerin ve 5 yıldan uzun süredir malign melanom tanısı almış ölen ve yaşayan hastaların dahil edildiği sağkalım hesaplamalarında 81 hasta tespit edilmiştir. Takiplerde 81 hastanın 45'i (%55,6) ölmüş, 36'sı (%44,4) ise yaşıyor olarak tespit edilmiştir. Tanı sonrası 1.yıl sonunda hastaların %88'i, 2.yıl sonunda %75'i, 5.yıl sonunda ise %48'i hala yaşamaktaydı.(Grafik 8)



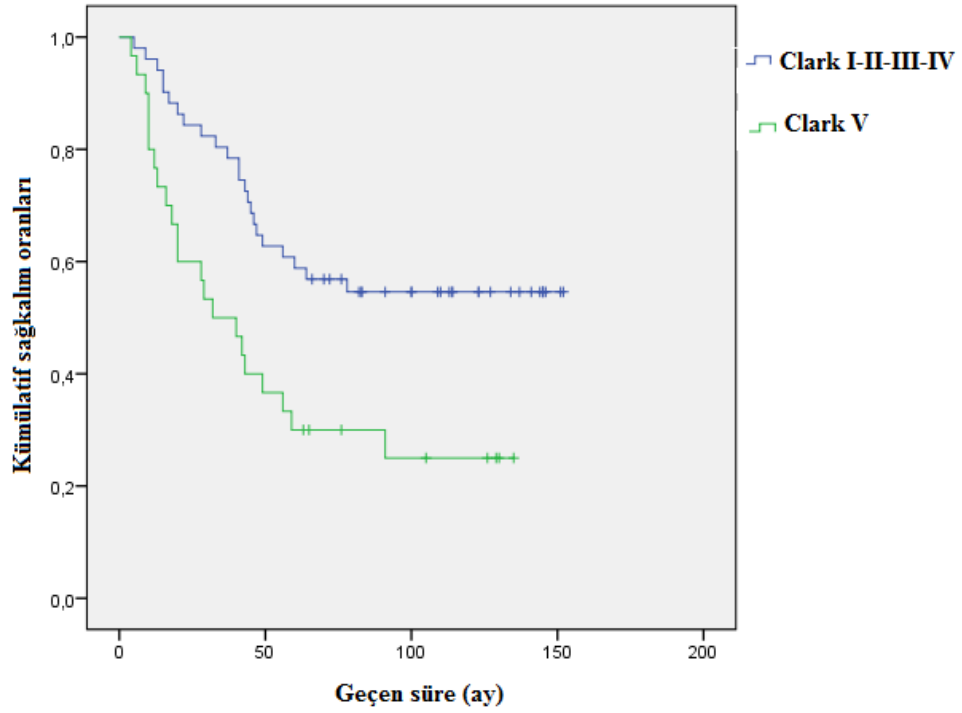
Grafik 8.Sağkalım yönünden takip edilen 81 hastanın kümülatif sağkalım eğrisi.

Breslow kalınlıklarına göre hastalar ≤ 4 mm ve >4 mm olarak gruplandırıldı. ≤ 4 mm olan 38 hasta, >4 mm olan 43 hasta tespit edildi. 5 yıl sonunda Breslow kalınlığı ≤ 4 mm olan hastaların %57'si halen yaşamaktayken, >4 mm olan hastaların ise %39'u halen yaşamaktaydı.(Grafik 9) Oransal olarak belirli bir fark olmasına rağmen istatistiksel olarak bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.(p=0,18)



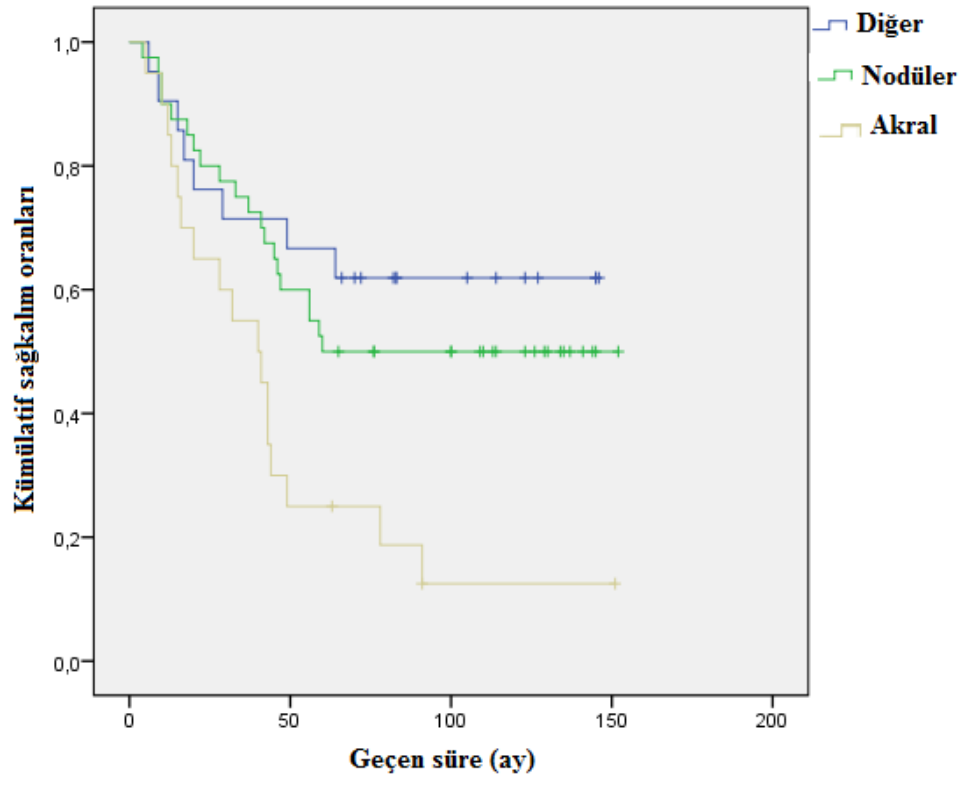
Grafik 9. Breslow kalınlıkları ve sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Clark seviyelerine göre sağkalımlar ise Clark V ve diğerleri olarak gruplandırılmıştır. 81 hastanın 30'u Clark V, geri kalan 51 hasta ise diğer Clark gruplarına sahipti. 5 yıl sonunda Clark IV ve altında tümör kalınlığına sahip hastaların %58'i halen yaşamaktayken, Clark V olan hastaların ise %30'u yaşamaktaydı.(Grafik 10) Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.($p=0,003$)



Grafik 10. Clark seviyelerine göre sağkalım oranlarını gösteren grafik.

Histolojik tipe göre sağkalım oranları da çalışmamızda değerlendirildi. Nodüler malign melanomlu hastaların %50'si 5.yıl sonunda yaşıyorken, akral malign melanomlu hastalarda bu oran %25 olarak hesaplandı. Bu iki subtip dışındakilerde ise bu oran %61 olarak hesaplandı.(Grafik 11) Gruplar arasından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.($p=0,004$)



Grafik 11.Histolojik subtiye göre sağkalım oranları.

5.TARTIŞMA

Malign melanom deri kanserleri arasında en ölümcül seyreden ve insidansıda geçmiş yıllara göre giderek artış göstermekte olan bir kanserdir. Farklı coğrafyalarda ve farklı ırklarda farklı özellikler gösterebildiği gibi; aynı coğrafyada yaşayan insanlar arasında da gerek yerleşim yeri gerekse histolojik tip açısından bile farklılıklar göstermektedir. Pek çok yönüyle malign melanom dünyada heterojen bir dağılım sergilemektedir.

Malign melanom etiyolojisinde pek çok çalışmada gösterildiği gibi UV en önemli faktörlerdendir. Bunun yanı sıra üzerine kişisel özelliklerin eklenmesi ile malign melanom gelişim riski de artmaktadır. Avustralya ve Yeni Zelanda gibi ekvatora yakın bölgelerde UV ışınlarının etkileri ön planda iken; İskandinavya ülkelerinde görülen yüksek insidans ise popülasyonun cilt özellikleri ile açıklanabilir.

Türkiye coğrafi konumu nedeniyle kendi içinde farklı iklimsel özelliklere sahiptir. Kuzey ile güneyi arasında güneş ışınlarının düşme açısı ve güneşlenme süreleri arasında farklar vardır.[6] Çalışmamızda bu farklılıkların Doğu Karadeniz bölgesinde görülen malign melanom vakalarıyla ülkemizdeki diğer çalışmaların sonuçları arasında ne gibi farklılıklar yarattığı araştırılmıştır.



Grafik 12.Türkiye’de yıllık ortalama güneşlenme sürelerini gösteren grafik.

Literatürde malign melanom epidemiyolojisi için yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Anderson ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 40 yaş öncesi ortaya çıkan malign melanom vakaları daha çok kadınlarda ortaya çıkarken, 40 yaş sonrasında bu oran erkeklerde giderek artarken kadınlarda ise hızlıca düşmektedir.[76] SEER verilerine göre 2017 yılında ABD’de erkeklerde malign melanom insidansı kadınlardan daha yüksek saptanmıştır. Türkiye’de 2020 yılında Diyarbakırda yapılan retrospektif bir çalışmada kadın-erkek oranı 61:60 hesaplanmıştır.[77] Yine 2007 yılında yayınlanan 79 hastalık bir çalışmada hastaların %57’si erkek, %43’ü ise kadın olarak saptanmıştır.[78] 2014 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada hastaların %53,6’sı erkek, %46,4’ü ise kadın olarak raporlanmıştır.[79] Çalışmamızda ise vakaların %44,3’ünü erkekler oluştururken, %55,6’sını ise kadınlar oluşturmaktadır.

Dünya genelinde malign melanom insidansının tepe yaptığı yaş yaşamın 7. ve 8. dekadıdır.[80] ABD’de vakaların büyük kısmı 6.dekatta ortaya çıkarken vakaların yaklaşık %45’i 55-74 yaş arasında görülmektedir.[20] 40 yaş altı popülasyonda malign melanom insidansı düşük olmasına rağmen bazı yayınlarda adult bireylerde en sık teşhis konulan kanser türlerinden olduğu bildirilmektedir.[80] Türkiye’de yapılan çeşitli çalışmalara bakıldığında Karasoy ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama tanı yaşı 51,6, Taş ve arkadaşlarınınkinde 50,0, Külahçı ve arkadaşlarınınkinde 45,0, İbiloğlu ve arkadaşlarınınkinde ise 60,8 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ise ortalama tanı yaşı 65,7 olarak bulunmuştur. Ülkemizdeki diğer çalışmalarla kıyaslandığında ortalama tanı yaşı daha yüksek saptanmıştır. Doğu Karadeniz bölgesindeki popülasyonun sosyoekonomik düzeyinin İstanbul, Ankara gibi büyükşehirlerde yaşayan popülasyona göre daha düşük olması sebebiyle hastaların hastaneye başvurma süresi gecikmektedir. Ayrıca çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak daha çok güneşten bağımsız bir subtip olan akrall malign melanomun yüksek oranda çıkmış olması bu subtipin görüldüğü alt ekstremitedeki lezyonların farkedilebilirliğinin daha az olması ile sonuçlanmaktadır. Bu da lezyondan geç haberdar olunması ve hastanın tarafımıza daha geç yaşta başvurmasına yol açabilmektedir. Bu lezyonların geç farkedilmesinin bir diğer nedeni de yöremizdeki kapalı giyim tarzının benimsenmiş olması olabilir.

Melanomun en sık lokalizasyonu ırk ve cinsiyete göre farklılık gösterebilir. Kafkas ırkı içinde erkeklerde en sık yerleşim yeri gövde ve omuzlar, kadınlarda ise alt ekstremiteler olarak belirlenmiştir.[81] Bu bölgeler nispeten daha az güneş ışığı alan bölgeler olup sürekli UV maruziyetinden ziyade intermittant maruziyet teorisini destekler özelliktedir.[82] Avusturalya gibi ekvatora daha yakın yerleşim gösteren ve güneş maruziyetinin sürekli olduğu bölgelerde ise baş-boyun bölgelerinde daha sık yerleşim saptanmıştır.[83][84] Norval ve arkadaşlarının Güney Afrika'da yapmış oldukları çalışmada siyah ve beyaz ırk arasında malign melanom yerleşim yeri açısından fark saptanmıştır. Siyah ırkta daha çok alt ekstremitelerde yerleşim saptanırken, beyaz ırkta gövde en sık yerleşim yeri bulunmuştur.[85] Türkiye'de yapılan çalışmalara bakıldığında Gamsızkan ve ark. yapmış olduğu çalışmada sıklığına göre yerleşim yerleri alt ekstremiteler(%27,3), baş-boyun(%25,7) ve gövde(%23,1) olarak saptanmıştır.[79] Kulaççı ve ark. yapmış olduğu çalışmada en sık yerleşim yeri yüz(%20,4) olarak saptanmış ve sırasıyla sırt(%14,4), ayak(%13,2) takip etmiştir.[78] İbiloğlu ve ark. Diyarbakır yöresinde yapmış olduğu çalışmada ise en sık yerleşim yeri alt ekstremiteler(%42,1) olarak saptanmıştır.[77] Çalışmamızda en sık yerleşim yeri alt ekstremiteler(%47,5) saptanmış olup alt ekstremiteleri sırasıyla baş-boyun(%27,0), gövde(%10,7) ve üst ekstremiteler(%8,2) takip etmektedir. Bölgemizde daha sıklıkla alt ekstremitelerde görülmesinin nedeni güneşlenme ile daha az ilgili olan akral subtip yoğunluğunun yüksek olması gösterilebilir. Bölgemiz gerek ülkemizde gerekse dünyada malign melanomun daha sık görüldüğü Avusturalya gibi ülkelerden daha az güneşe konik maruz kalmaktadır. Bu sebeple kronik güneş maruziyetinde baş-boyun bölgesinde sık görülen melanom, bölgemizde daha az sıklıkla baş-boyun bölgesinde ve daha sıklıkla alt ekstremitelerde görülmektedir. Ayrıca baş örtüsü ve kapalı giyim tarzının bölgemizde daha fazla tercih edilmesi baş-boyun bölgesi için koruyucu bir faktör olarak rol almış olabilir.

Malign melanom subtiplerinin dağılımı başta ırksal özellikler olmak üzere bazı faktörlerden etkilenmektedir. Dünya genelinde en sık görülen subtip olarak yüzeysel malign melanom belirtilirken onu sırasıyla nodüler ve akral tipler takip eder. Bu durum siyah ve beyaz ırk arasında farklılık gösterebilir. Hudson ve ark. Güney Afrika'da yapmış oldukları bir çalışmada 47 siyahi hastanın 34 tanesinde akral

lentiginöz malign melanom, 10 tanesinde nodüler malign melanom ve 3 tanesinde ise yüzeysel yayılan malign melanom tespit etmişlerdir.[86] Yine Cress ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada siyah ırka ait bireylerde akrall lentiginöz malign melanomun en fazla sıklıkta olduğu bulunmuştur.[87] Gamsızkan ve ark. Türkiye'deki çok merkezli çalışmasında en yaygın subtip yüzeysel yayılan malign melanom(%37,9) tespit edilmiş, onu sırasıyla nodüler malign melanom(%26,2), akrall lentiginöz melanom(%13,2) ve lentigo malign melanom(%9,1) takip etmiştir.[79] Taş ve ark. çalışmasında da benzer sıralama mevcuttur.[88] Külahçı ve ark. çalışmasında ise nodüler malign melanom(%35,4) en sık tespit edilen subtipdir.[78] Çalışmamızda en sık tespit edilen subtip nodüler malign melanom(%41,0) olmuştur. İkinci sıklıkla akrall lentiginöz malign melanom(%32,0), üçüncü sıklıkla yüzeysel yayılan malign melanom(%8,2) tespit edilmiştir. Bazı çalışmaların aksine çalışmamızda yüzeysel yayılan tipin daha az saptanmasının nedeni kliniğimize hastaların geç başvurmasıdır. Yüzeysel yayılan malign melanomda tümör radyal büyüme fazındayken, nodüler malign melanomda tümör artık vertikal büyüme fazına geçmiş olmaktadır. Tümörün geç farkedilmesi alt ekstremitelerde gibi nispeten daha az fark edilen vücut bölgelerinde(ayak tabanı, parmak araları) daha sık tümör görülmesiyle ilgilidir. Akrall lentiginöz malign melanomun Türkiye'deki diğer çalışmalara oranla daha yüksek oranda tespit edilmiş olması yöremizin diğer bölgelere oranla güneşlenme sürelerinin daha az olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Kutanöz malign melanomda ülserasyon varlığı kötü prognostik belirteçlerden biri kabul edilmektedir. Ülserasyon tanımı kesin olmamakla birlikte epidermis bütünlüğünün kayıp olması şeklinde tanımlanabilir. Ülsere melanoma sahip olan hastalarda non-ülser melanomlu hastalardan daha kısa sağkalım oranları tespit edilmiştir.[89] Bønnelykke ve ark. yapmış olduğu çalışmada ülserasyon varlığının yanı sıra ülserasyonun ne derece şiddetli olduğunun da sağkalım üzerine etkili olduğu ve ileri derece ülserasyon varlığının daha kötü sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir.[90] Gamsızkan ve ark. çalışmasında hastaların %45'inde ülserasyon tespit edilmiştir. Aynı çalışmada sentinel lenf nodu pozitif saptanan grupta sentinel lenf nodu negatif saptanan gruba oranla daha yüksek oranda ülserasyon varlığı tespit edilmiştir.[79] Ülkemizdeki diğer çalışmalara bakıldığında Taş ve ark. %47,6, Ünal ve ark. %43,1, Devrim ve ark. %54,5 ve İbiloğlu ve ark.

%70,5 olarak ülserasyon varlığı saptamışlardır.[88][91][92][77] Çalışmamızda ülserasyon saptanan hasta oranımız %66,4'dür. Ülkemizdeki diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek oranda ülserasyon tespit edilmesi prognozun daha kötü seyredebileceğini gösterebilir.

Malign melanom prognozunu etkileyen bir diğer faktör maksimum tümör kalınlığıdır. Breslow maksimum tümör kalınlığını oküler mikrometre yardımıyla ölçmüş; Clark ise kalınlığı anatomik katmanlara göre sınıflamıştır. Clark'ın sınıflamasından farklı olarak Breslow kalınlığı vücudun farklı yerlerinden etkilenmez. Garbe ve ark. Orta Avrupa ve Queensland'daki malign melanom trendlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada Queensland'da vakaların %61,1'ini Clark II, %17,6'sını Clark III, %18,3'ünü Clark IV ve %3,0'ını Clark V oluştururken; Orta Avrupa'daki vakaların %24,5'ini Clark II, %39,3'ünü Clark III, %31,8'ini Clark IV ve %4,5'ini Clark V'nin oluşturduğu tespit edilmiştir.[93] Dünyanın farklı yerlerinde farklı oranlar çıkması malign melanom tanısının koyulma zamanlarıyla ilgili olabilmektedir. Ülkemizdeki çalışmalarda Gamsızkan ve ark. çalışmasında vakaların %44,9'u Clark IV, Taş ve ark. çalışmasında %44,3'ü Clark IV, Ünal ve ark. çalışmasında %36,2'si Clark IV, Devrim ve ark. çalışmasında %39,4'ü Clark IV ve İbiloğlu ve ark. çalışmasında ise %31,2'si Clark V olarak en sık Clark seviyesi tespit edilmiştir. Çalışmamızda en fazla tespit edilen Clark seviyeleri sırasıyla; Clark IV(n=61, %50,0), Clark V(n=40, %32,8), Clark III(n=14, %11,5) ve Clark II(n=2, %1,6) olarak sıralanmaktadır. Ülkemizdeki diğer çalışmalarla kıyaslandığında çalışmamız diğer çalışmalarla benzer dağılım göstermektedir. Queensland gibi malign melanom subtiplerinden yüzeysel yayılan malign melanomun sık görüldüğü bölgelerde tümör kalınlığının daha az saptanması beklenen bir durumdur. Ayrıca neredeyse endemik kabul edilebilecek düzeyde cilt kanseri vakalarının görüldüğü yerlerde erken tanı sisteminin oturmuş olması ve tümörün henüz radyal büyüme fazındayken saptanıyor olması Queensland ve ülkemiz arasındaki bu farklılığı oluşturmaktadır. Bölgemizde ve ülkemizde daha ileri Clark seviyelerinde vakaların tespit edilmesi tanı koymada ne kadar geciktiğimizin bir göstergesidir.

Geçmiş yıllarda tümör çapı ile metastazsız hastalık süresi arasında negatif bir korelasyon olduğu düşünülmüş ancak çok küçük çaplı lezyonlarında metastaz ve rekürrens yapabildiği gözlenmiştir. Aynı boyuttaki iki malign melanom kitlesinin

farklı invazyon derinliklerine sahip olabileceği ve farklı invazyon derinliğine sahip tümörlerin farklı sağkalım oranlarına sebebiyet verebileceği Alexander Breslow tarafından ortaya konulmuştur.[8] Tümör radyal büyüme fazından vertikal büyüme fazına geçtiği zaman maksimum tümör kalınlığı da gün geçtikçe artacaktır. Tümör kalınlığının artması gerek lenf nodu metastazı gerekse uzak metastaz riskini artırıp sağkalımın azalmasına sebebiyet verecektir. Shaikh ve ark. SEER verilerini baz alarak ABD’de yaptıkları çalışmada 1989-2009 yılları arasındaki ortanca tümör kalınlık değerleri karşılaştırılmıştır. 1989 yılında 0,73 mm saptanan tümör kalınlığı değeri 2009 yılına kadar rölatif olarak azalma göstermiş ve 0,53 mm saptanmıştır.[94] Çoğu kanserin insidansının azalmasına rağmen malign melanom insidansındaki artış ABD’de dikkatleri çekmiş ve buna yönelik erken tanılar ile tümörün daha erken seviyede saptanmasına neden olmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında Taş ve ark. çalışmasında Breslow kalınlıklarına göre gruplar arasında yakın bir dağılım saptanmış ve vakaların %28,3’ünde tümör kalınlığı 2-4 mm arasında saptanmıştır. Ortalama değer verilmemiştir.[88] Gamsızkan ve ark. çalışmasında ortanca Breslow kalınlığı değeri 2,7 mm saptanmıştır. Aynı çalışmada sentinel lenf nodu pozitif saptanan hastalarda negatif saptanan hastalara oranla tümör kalınlıkları daha fazla saptanmıştır.[79] Ünal ve ark. yaptığı çalışmada ortalama tümör kalınlığı 5,5 mm saptanmış olup vakaların %46,5’inde tümör kalınlığı 4 mm’nin üzerinde tespit edilmiştir.[91] İbiloğlu ve ark. çalışmasında ise vakaların %53’ünde Breslow kalınlığı 4 mm’nin üzerinde saptanmıştır.[77] Çalışmamızda Breslow grupları AJCC’nin kullandığı gibi belirlenmiştir. Vakalarımızın %48,4’ünü tümör kalınlığı 4 mm’nin üzerindeki oluşturmuştur. Sırasıyla %36,9’unu 2,1 – 4,0 mm aralığında olanlar, %8,2’sini 1,1 – 2,0 mm aralığında olanlar, %6,5’ini ise 1 mm’den küçük olanlar oluşturmuştur. Tüm gruptaki ortalama Breslow kalınlığı 5,5 mm olarak saptanmıştır. Ünal ve ark. ile İbiloğlu ve ark. çalışmalarıyla benzer veriler çalışmamızda elde edilmiştir. Tümör kalınlıklarının diğer çalışmalara oranla daha yüksek oranda tespit edilmiş olması prognozun daha kötü seyredebileceğini göstermektedir.

Metastatik melanom, malign melanomdaki morbidite ve mortalitenin en önemli sebebini oluşturmaktadır. Malign melanom hem rejyonel hem de uzak bölgelere metastaz yapabilir. Lokal olarak yakınındaki cilde, cilt altı dokuya ve

bölgesel lenf düğümlerine metastaz yapabilir. En yaygın uzak metastaz görülen organlar deri, akciğer, beyin, karaciğer, kemik ve bağırsaklardır. Akciğer sıklıkla metastazın ilk görüldüğü organ olup, diğer organlar daha nadir olarak ilk metastaz bölgesi olmaktadır.[95] Yapılan bazı otopsi çalışmalarında klinik olarak metastaz saptanmamış hastalarda, otopside daha yüksek oranlarda metastazlara rastlanmıştır. Çalışmamızda hastaların %37,1'inde uzak metastaza ait bulgulara rastlanmıştır. Metastatik melanomlu hastaların %53'ünde ilk organ metastazı olarak akciğer saptandı. Akciğeri sırasıyla beyin, kemik ve karaciğer izlemekteydi. Çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Malign melanom subtiplerine göre tümörün maksimum kalınlığında değişiklikler olabilmektedir. Radyal büyüme fazından vertikal büyüme fazına geçmemiş olan tümörlerde tümör kalınlığının artmamış olması beklenen bir durumdur. Yüzeyel yayılan malign melanom gibi vertikal büyüme fazına geçmemiş tümörlerde maksimum tümör kalınlığı, vertikal büyüme fazında olan nodüler malign melanomdaki tümör kalınlığından daha düşük olabilmektedir. Ülkemizde Büyükpınarbaşılı ve ark. yapmış olduğu çalışmada Breslow kalınlığı ile histolojik subtip arasında anlamsal ilişki saptanmamıştır. Ancak çalışmalarında ince malign melanom olgularının %75'inde yüzeyel yayılan malign melanom tespit edilmiştir. Yine lentigo malign melanom olgularının %42,9'u 1 mm ve altında saptanmışken; akrallentiginöz malign melanomda vakaların %50'si ve nodüler malign melanom olgularının %43,8'inde tümör kalınlığı 4 mm ve üzerinde saptanmıştır.[96] Çalışmamızda lentigo malign melanomun ortalama maksimum tümör kalınlığı 2,82 mm olarak en düşük subtip tespit edilmiştir. Yine yüzeyel yayılan malign melanomda ortalama maksimum tümör kalınlığı 2,97 mm tespit edilmiştir. Yüzeyel yayılan malign melanom ve lentigo malign melanomdaki ortalama maksimum tümör kalınlıkları akrallentiginöz ve nodüler malign melanom ile kıyaslandığında daha düşük tespit edilmiştir. Çalışmamız Büyükpınarbaşılı ve ark. çalışmasıyla uyum göstermektedir. Ortalama tümör kalınlıklarının daha fazla olması akrallentiginöz ve nodüler malign melanomun daha kötü prognozda seyrettiğini gösteren çalışmalar olsa da ortalama tümör kalınlıkların benzer olduğu ve farklı subtiplerin karşılaştırıldığı çalışmalarda subtipler arasında bir farka rastlanmamıştır. Bu da

subtipten ziyade maksimum tümör kalınlığının daha önemli bir prognostik faktör olduğunu düşündürmektedir.

Ülserasyon varlığı malign melanomda kötü prognostik faktörlerden biridir. Balch ve ark. yapmış olduğu çalışmada Evre I ülserasyon saptanmayan vakalarda ortalama tümör kalınlığı 1,2 mm saptanırken, ülserasyon saptanan vakalarda bu kalınlık 2,1 mm olarak bulunmuştur. Evre II hastalarda da ülserasyon saptanan grupta maksimum tümör kalınlığı daha fazla tespit edilmiştir.[50] Büyükpınarbaşı ve ark. çalışmasında da tümör kalınlığı ile ülserasyon arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır.[96] Çalışmamızda ülserasyon varlığı tümör kalınlığı artmış olan hastalarda daha yüksek oranda tespit edilmiş ve bu ilişki anlamlı olarak saptanmıştır. Çalışmamız ülkemizdeki diğer çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Malign melanom cilt kanserleri arasında sağkalımı en kötü olanıdır. SEER verilerine göre ABD’de 2000-2016 yılları arasında tüm gruplar içerisinde 1 yıllık sağkalım oranı %97,3, 5 yıllık sağkalım oranı %91,8 ve 10 yıllık sağkalım oranı %90,0 olarak saptanmıştır. Uzak metastaz saptanan hastalarda ise 1 yıllık sağkalım oranı %45,0, 5 yıllık sağkalım oranı %21,2 ve 10 yıllık sağkalım oranı ise %18,0 olarak saptanmıştır.[20] Ülkemizde Taş ve ark. yapmış olduğu çalışmada tüm malign melanom hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı %50,5 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada erken evre vakalardaki 5 yıllık sağkalım oranı %63,6, lenf nodu metastazı saptanan Evre III hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %36,6 ve ileri evre metastatik hastalarda 1 yıllık sağkalım oranı %32,7 olarak saptanmıştır.[88] Çalışmamızda tüm grup içerisinde 5 yıllık sağkalım oranı %48,0 olarak saptanmıştır. Takip süresince en az 5 yıllık takibi yapılan 81 hastanın 45’i ölmüştür. Çalışmamızdaki veriler Taş ve ark. çalışmasıyla uyumlu saptanmıştır. ABD’deki veriler ile kıyaslandığında tüm malign melanom grupları içerisindeki sağkalım oranları belirgin derecede düşük saptanmıştır. Bundaki temel sebep hastalığa geç evrede tanı konulmasıdır. Ortalama tümör kalınlıkları da daha fazla saptanan çalışmamızda hastalığın metastaz oranları da yüksek bulunmuştur. Bu da 5 yıllık sağkalım oranlarında düşüklük şeklinde verilerimize yansımaktadır.

Sağkalım oranları primer tümörün maksimum kalınlığı ile yakın ilişkilidir. Jeffrey ve ark. 1983 yılında yayınladığı bir çalışmada tümör kalınlığı 1,5 mm’nin altında saptanan hastalarda sağkalım %100 olarak saptanmışken, tümör

kalınlığı 8 mm'nin üzerinde saptanan hastalarda ise bu oran %12,5 olarak raporlanmıştır. Aynı çalışmada bu oranın tümör kalınlığı arttıkça azaldığı gösterilmiştir.[97] Maurichi ve ark. ultra ince melanomları incelediği çalışmada Breslow kalınlığı 0,5 mm'den daha ince olan hastalarda 12 yıllık sağkalım oranı %96,8 olarak raporlanmıştır.[98] Zettersten ve ark. kalın malign melanomlu hastalarda yaptığı çalışmada tümör kalınlığı 4-8 mm arasında olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %49,0 saptanırken, tümör kalınlığı 8 mm'den fazla saptanan hastalarda bu oran %33,0 olarak raporlanmıştır.[99] Çalışmamızda tümör kalınlığı 4 mm ve altında olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %57 saptanırken, tümör kalınlığı 4 mm'den büyük olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı ise %39 olarak tespit edilmiştir. Tümör kalınlığının artmasıyla lenfovasküler invazyonun artması ve sonucunda hem lenf nodu hem de uzak metastaz oranlarının artması bu şekilde bir tabloya sebebiyet vermektedir. Ülkemizde bu verileri karşılaştıracak mevcut çalışma bulunmamaktadır.

Breslow kalınlığının yanı sıra tümörün invazyon derinliğini belirtmedeki diğer bir parametrede Clark seviyesidir. Tümörün invazyon seviyesi malign melanomda sağkalımı etkilemektedir. Wanebo ve ark. yapmış olduğu çalışmada tümör seviyesi Clark II olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %100 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada tümör seviyesi Clark IV olan hastalarda sırasıyla lenf nodu metastazı saptananlarda ve saptanmayanlarda 5 yıllık sağkalım oranları %27 ve %82 olarak raporlanmıştır. Clark V olan 4 hastada ise 5 yıllık takip sürecinde tüm hastalar eksitus kabul edilmiştir.[100] Kelly ve ark. 0,6 mm-1 mm arasındaki tümör kalınlığı olan hastalarda yapmış olduğu çalışmada tümör seviyesi Clark II, Clark III ve Clark IV olanlarda 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %96,8, %94,4 ve %59,3 olarak raporlanmıştır.[101] Morton ve ark. 5860 hasta ile yapmış olduğu çalışmada sırasıyla Clark II, Clark III, Clark IV ve Clark V olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %95, %81, %68, %47 tespit edilmiştir.[102] Çalışmamızda tümör invazyon seviyesi Clark V olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %30 olarak raporlanmıştır. Diğer çalışmalar ile kıyaslandığında çalışmamızdaki ortalama tümör kalınlığının daha yüksek tespit edildiği ve tanının geç konulduğu görülmüş ve buna ikincil olarakta hastalarımızdaki sağkalım oranları düşük bulunmuştur.

Malign melanomda çoğu çalışmada histolojik subtip prognostik bir belirteç olarak gösterilmemektedir. Lideikait  ve ark. alışmasında yüzeyel yayılan ve lentigo malign melanom subtipleri arasında benzer 5 yıllık sağkalım oranlarına rastlanmıştır.(%88,4 - %89,2) Aynı çalışmada nodüler malign melanomda %51,6, akrallentiginöz malign melanomda ise %72,3 oranında 5 yıllık sağkalım oranlarına rastlanmıştır. Ancak bu veriler arasında istatistiksel anlam bulunmamıştır.[103] Bradford ve ark. SEER verilerini baz alıp ABD’de yapmış olduğu bir çalışmada akrallentiginöz malign melanom tanısı konmuş olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %80,3, diğer malign melanom hastalarında ise bu oran %91,3 olarak saptanmıştır.[104] çalışmamızda ise yüzeyel yayılan ve lentigo malign melanom saptanan hastalardaki 5 yıllık sağkalım oranı %61,0, nodüler malign melanom saptananlarda %50,0 ve akrallentiginöz malign melanom saptanan hastalarda ise %25,0 olarak tespit edilmiştir. Akrallentigin z malign melanomda tespit edilen maksimum tümör kalınlığının yüzeyel yayılan ve lentigo melanomdan daha fazla tespit edilmesi ve tümör kalınlığı arttıkça ülserasyonun artması bu tipin daha kötü sağkalım sonuçlarına sahip olmasını açıklamaktadır.

6.SONUÇ

Çalışmamızda gerek ülkemizde gerekse dünyadaki diğer çoğu çalışmanın aksine yüzeysel yayılan malign melanom yerine nodüler malign melanom en sık rastlanan subtip tespit edilmiştir. Ayrıca güneşlenme ile az ilişkili olan akrall lentiginöz malign melanomda diğer çoğu çalışmadan farklı olarak daha sıklıkla tespit edilmiştir.

Yurt dışı menşeli çoğu çalışmanın aksine çalışmamızdaki sağkalım oranları daha düşük olarak tespit edilmiştir.

Bölgemizdeki yaşam tarzı, toplumun sosyoekonomik durumu hastaneye ilk başvuru süresini geciktirmiştir. Buna ikincil olarak hem maksimum tümör kalınlığı artmış hem de lenf nodu metastazı veya uzak metastaz gelişimine zemin hazırlanmıştır. Artan tümör kalınlığı ve metastatik hastalık sağkalım oranlarında düşmenin en önemli sebepleri olmuştur.

Yurt dışı çalışmalarından farklı olarak ülkemizde malign melanom tanısı geç konulmaktadır. Daha iyi sağkalım oranları yakalamak amacıyla erken tanı modaliteleri geliştirilmelidir. Toplum malign melanom hakkında bilgilendirilmeli ve periyodik olarak cilt muayenesine teşvik edilmelidir.

Hastalar hangi lezyonların tehlikeli olabileceği hakkında aydınlatılmalı ve ne gibi değişiklikler olduğunda hekimine başvurması gerektiği anlatılmalıdır.

Ülkemizde malign melanom epidemiyolojisini anlatan kısıtlı sayıda çalışmanın varlığına rağmen sağkalımın araştırıldığı çalışma neredeyse yoktur. Daha net veri elde edilmesi amacıyla çok merkezli çalışmaların sayısı artırılmalıdır.

7.KAYNAKÇA

- [1] S. Cell, “Skin Cancer : Basal and Squamous Cell What are the key statistics about basal and squamous What are basal and squamous cell skin cancers ?,” pp. 1–6, 2013.
- [2] A. C. Society, “What is melanoma skin cancer?,” *American Cancer Society*, 2019. <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/what-is-melanoma.html>.
- [3] K. A. B.K, Armstrong, “How much melanoma is caused by sun exposure?,” *Melanoma Res.*, 1993.
- [4] F. Aubin, C. K. Donawho, and M. L. Kripke, “Effect of Psoralen plus Ultraviolet A Radiation on in Vivo Growth of Melanoma Cells,” *Cancer Res.*, vol. 51, no. 21, pp. 5893–5897, 1991.
- [5] P. Baade, X. Meng, D. Youlden, J. Aitken, and P. Youl, “Time trends and latitudinal differences in melanoma thickness distribution in Australia, 1990-2006,” *Int. J. Cancer*, vol. 130, no. 1, pp. 170–178, 2012, doi: 10.1002/ijc.25996.
- [6] “Meteoroloji Genel Müdürlüğü.” <https://mgm.gov.tr/kurumici/turkiye-guneslenme-suresi.aspx> (accessed Oct. 27, 2020).
- [7] C. M. Balch *et al.*, “Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 19, no. 16, pp. 3622–3634, Aug. 2001, doi: 10.1200/JCO.2001.19.16.3622.
- [8] A. Breslow, “Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.,” *Ann. Surg.*, vol. 172, no. 5, pp. 902–908, 1970, doi: 10.1097/00000658-197011000-00017.
- [9] H. Yousef and S. Sharma, *Anatomy, Skin (Integument), Epidermis*. StatPearls Publishing, 2018.
- [10] S. F. Gilbert, “The Epidermis and the Origin of Cutaneous Structures,” 2000, Accessed: Oct. 28, 2020. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10037/>.

- [11] B. Bandarchi, L. Ma, R. Navab, A. Seth, and G. Rasty, "From Melanocyte to Metastatic Malignant Melanoma," *Dermatol. Res. Pract.*, vol. 2010, 2010, doi: 10.1155/2010/583748.
- [12] S. J. O. The and R. O Perelman, "Melanosomes Are Specialized Members of the Lysosomal Lineage of Organelles," 1995.
- [13] J. L. Bolognia and J. M. Pawelek, "Biology of hypopigmentation," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 19, no. 2, pp. 217–255, 1988, doi: 10.1016/S0190-9622(88)70168-1.
- [14] T. M. Brown and K. Krishnamurthy, *Histology, Dermis*. StatPearls Publishing, 2019.
- [15] C. Prost-Squarcioni, S. Fraitag, M. Heller, and N. Boehm, "Functional histology of dermis," *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 135, no. 1 PART 3, pp. 5–20, 2008, doi: 10.1016/s0151-9638(08)70206-0.
- [16] C. Erickson and M. S. Driscoll, "Melanoma epidemic: Facts and controversies," *Clin. Dermatol.*, vol. 28, no. 3, pp. 281–286, 2010, doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.06.021.
- [17] W. Tuong, L. S. Cheng, and A. W. Armstrong, "Melanoma: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Outcomes," *Dermatol. Clin.*, vol. 30, no. 1, pp. 113–124, 2012, doi: 10.1016/j.det.2011.08.006.
- [18] M. Rastrelli, S. Tropea, C. R. Rossi, and M. Alaibac, "Melanoma: Epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification," *In Vivo (Brooklyn)*, vol. 28, no. 6, pp. 1005–1012, 2014.
- [19] R. M. MacKie, A. Hauschild, and A. M. M. Eggermont, "Epidemiology of invasive cutaneous melanoma," *Ann. Oncol.*, vol. 20, no. SUPPL. 4, pp. 1–7, 2009, doi: 10.1093/annonc/mdp252.
- [20] "National Cancer Institute; Surveillance, Epidemiology and End Results Program," www.seer.cancer.gov.
https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=53&data_type=1&graph_type=2&compareBy=sex&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&race=1&age_range=1&stage=101&rate_type=2&advopt_precision=1&advopt_display=1#tableWrap (accessed Oct. 29, 2020).
- [21] A. K. Hausauer, S. M. Swetter, M. G. Cockburn, and C. A. Clarke, "Increases

- in melanoma among adolescent girls and young women in California: Trends by socioeconomic status and UV radiation exposure,” *Arch. Dermatol.*, vol. 147, no. 7, pp. 783–789, 2011, doi: 10.1001/archdermatol.2011.44.
- [22] J. B. Heistein and U. Acharya, *Cancer, Malignant Melanoma*. StatPearls Publishing, 2019.
- [23] K. Hemminki, H. Zhang, and K. Czene, “Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: Effects of proband and age,” *J. Invest. Dermatol.*, vol. 120, no. 2, pp. 217–223, 2003, doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12041.x.
- [24] J. Read, K. A. W. Wadt, and N. K. Hayward, “Melanoma genetics,” *J. Med. Genet.*, vol. 53, no. 1, pp. 1–14, 2015, doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103150.
- [25] A. M. Goldstein *et al.*, “Features associated with germline CDKN2A mutations: A GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents,” *J. Med. Genet.*, vol. 44, no. 2, pp. 99–106, 2007, doi: 10.1136/jmg.2006.043802.
- [26] S. Wu, E. Cho, W. Q. Li, M. A. Weinstock, J. Han, and A. A. Qureshi, “History of Severe Sunburn and Risk of Skin Cancer among Women and Men in 2 Prospective Cohort Studies,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 183, no. 9, pp. 824–833, 2016, doi: 10.1093/aje/kwv282.
- [27] R. Ghiasvand, C. S. Rueegg, E. Weiderpass, A. C. Green, E. Lund, and M. B. Veierød, “Indoor Tanning and Melanoma Risk: Long-Term Evidence from a Prospective Population-Based Cohort Study,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 185, no. 3, pp. 147–156, 2017, doi: 10.1093/aje/kww148.
- [28] S. Carr, C. Smith, and J. Wernberg, “Epidemiology and Risk Factors of Melanoma,” *Surg. Clin. North Am.*, vol. 100, no. 1, pp. 1–12, 2020, doi: 10.1016/j.suc.2019.09.005.
- [29] E. L. Yanik *et al.*, “Brief report: Cutaneous melanoma risk among people with HIV in the United States and Canada,” *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 78, no. 5, pp. 499–504, 2018, doi: 10.1097/QAI.0000000000001719.
- [30] S. M. Naik *et al.*, “Cutaneous Malignancies in Xeroderma Pigmentosum: Earlier Management Improves Survival,” *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, vol. 65, no. 2, pp. 162–167, Apr. 2013, doi: 10.1007/s12070-012-0614-6.

- [31] N. Marwah, "Malignant melanoma in case of xeroderma pigmentosum," *Egypt. Dermatology Online J.*, vol. 7, no. 2, pp. 5–9, 2011.
- [32] W. H. Ward, F. Lambreton, N. Goel, J. Q. Yu, and J. M. Farma, "Clinical Presentation and Staging of Melanoma," in *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*, Codon Publications, 2017, pp. 79–89.
- [33] M. H. Kanzler and S. Mraz-Gernhard, "Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: Diagnostic and therapeutic overview," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 45, no. 2, pp. 260–276, 2001, doi: 10.1067/mjd.2001.116239.
- [34] K. Duffy and D. Grossman, "The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: I. Historical, histologic, and clinical aspects," doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.047.
- [35] T. S. Belysheva *et al.*, "Melanoma arising in a Giant congenital melanocytic nevus: two case reports," doi: 10.1186/s13000-019-0797-1.
- [36] R. Murali, S. W. McCarthy, and R. A. Scolyer, "Blue nevi and related lesions: a review highlighting atypical and newly described variants, distinguishing features and diagnostic pitfalls.," *Adv. Anat. Pathol.*, vol. 16, no. 6, pp. 365–382, 2009, doi: 10.1097/PAP.0b013e3181bb6b53.
- [37] A. N. Crowson, C. M. Magro, and I. Sanchez-carpintero, "The Precursors of Malignant Melanoma The Dysplastic Melanocytic Nevus and the Dysplastic Nevus Syndrome," vol. 160.
- [38] P. Grammatico *et al.*, "Lentigo Maligna," vol. 6, pp. 141–146, 1992.
- [39] W. W. Dzwierzynski, "Managing malignant melanoma," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 132, no. 3, pp. 446–460, 2013, doi: 10.1097/PRS.0b013e31829ad411.
- [40] M. A. Erkurt, I. Aydogdu, I. Kuku, E. Kaya, and Y. Basaran, "Nodular melanoma presenting with rapid progression and widespread metastases: A case report," *J. Med. Case Rep.*, vol. 3, p. 50, Feb. 2009, doi: 10.1186/1752-1947-3-50.
- [41] K. H. Hall and R. P. Rapini, *Acral Lentiginous Melanoma*. StatPearls Publishing, 2020.
- [42] R. J. Mole and D. N. MacKenzie, *Cancer, Melanoma, Subungual*. StatPearls

Publishing, 2019.

- [43] H. Z. Gong, H. Y. Zheng, and J. Li, "Amelanotic melanoma," *Melanoma Res.*, vol. 29, no. 3, pp. 221–230, 2019, doi: 10.1097/CMR.0000000000000571.
- [44] L. L. Chen, N. Jaimes, C. A. Barker, K. J. Busam, and A. A. Marghoob, "Desmoplastic melanoma: A review," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 68, no. 5, pp. 825–833, 2013, doi: 10.1016/j.jaad.2012.10.041.
- [45] M. Livaoğlu, A. Livaoğlu, E. Sözen, and Ş. Ersöz, "Malign melanomun nadir bir varyant: Balon hücreli melanom," *Şişli Etfal Hastan. Tıp Bülteni*, vol. 43, no. 3, pp. 137–141, 2009.
- [46] C. M. Magro, A. Neil Crowson, and M. C. Mihm, "Unusual variants of malignant melanoma," *Mod. Pathol.*, vol. 19, pp. 41–70, 2006, doi: 10.1038/modpathol.3800516.
- [47] R. Cabrera and F. Recule, "Unusual Clinical Presentations of Malignant Melanoma: A Review of Clinical and Histologic Features with Special Emphasis on Dermatoscopic Findings," *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 19, no. s1, pp. 15–23, 2018, doi: 10.1007/s40257-018-0373-6.
- [48] W. H. Clark, L. From, E. A. Bernardino, and M. C. Mihm, "The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin," *Cancer Res.*, vol. 29, no. 3, pp. 705–727, 1969.
- [49] C. L. Day *et al.*, "Malignant melanoma. Prognostic significance of 'microscopic satellites' in the reticular dermis and subcutaneous fat," *Ann. Surg.*, vol. 194, no. 1, pp. 108–112, 1981, doi: 10.1097/00000658-198107000-00019.
- [50] C. M. Balch, J. A. Wilkerson, T. M. Murad, S. -J Soong, A. L. Ingalls, and W. A. Maddox, "The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma," *Cancer*, vol. 45, no. 12, pp. 3012–3017, 1980, doi: 10.1002/1097-0142(19800615)45:12<3012::AID-CNCR2820451223>3.0.CO;2-O.
- [51] S. S. Banerjee and M. Harris, "Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma," *Histopathology*, vol. 36, no. 5, pp. 387–402, 2000, doi: 10.1046/j.1365-2559.2000.00894.x.
- [52] N. G. Ordóñez, "Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: A review and update," *Hum.*

Pathol., vol. 45, no. 2, pp. 191–205, 2014, doi:
10.1016/j.humpath.2013.02.007.

- [53] S. J. Ohsie, G. P. Sarantopoulos, A. J. Cochran, and S. W. Binder, “Immunohistochemical characteristics of melanoma,” *J. Cutan. Pathol.*, vol. 35, no. 5, pp. 433–444, May 2008, doi: 10.1111/j.1600-0560.2007.00891.x.
- [54] A. Mudun, “Melanomun tani, evreleme ve takibinde FDG-PET’in değeri,” *Turk Onkol. Derg.*, vol. 22, no. 2, pp. 88–94, 2007.
- [55] C. L. Slingluff, K. R. Stidham, W. M. Ricci, W. E. Stanley, and H. F. Seigler, “Surgical Management of Regional Lymph Nodes in Patients with Melanoma Experience with 4682 Patients,” 1994.
- [56] J. B. McHugh *et al.*, “Significance of multiple lymphatic basin drainage in truncal melanoma patients undergoing sentinel lymph node biopsy,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 13, no. 9, pp. 1216–1223, 2006, doi: 10.1245/s10434-006-9014-z.
- [57] F. Amersi and D. L. Morton, “The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Melanoma,” *Adv. Surg.*, vol. 41, pp. 241–256, 2007, doi: 10.1016/j.yasu.2007.05.015.
- [58] P. Beitsch and C. Balch, “Operative morbidity and risk factor assessment in melanoma patients undergoing inguinal lymph node dissection,” *Am. J. Surg.*, vol. 164, no. 5, pp. 462–466, 1992, doi: 10.1016/S0002-9610(05)81181-X.
- [59] D. L. Morton *et al.*, “Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma,” *Arch. Surg.*, vol. 127, no. 4, pp. 392–399, 1992, doi: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005.
- [60] J. E. Gershenwald, D. G. Coit, V. K. Sondak, and J. F. Thompson, “The challenge of defining guidelines for sentinel lymph node biopsy in patients with thin primary cutaneous melanomas,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 19, no. 11, pp. 3301–3303, 2012, doi: 10.1245/s10434-012-2562-5.
- [61] S. Ribero *et al.*, “Sentinel Lymph Node Biopsy in Thick-Melanoma Patients (N=350): What is Its Prognostic Role?,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 22, no. 6, pp. 1967–1973, 2015, doi: 10.1245/s10434-014-4211-7.
- [62] B. A. E. Kapteijn *et al.*, “Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: Gamma probe detection versus blue dye,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 4, no. 2, pp.

156–160, 1997, doi: 10.1007/BF02303799.

- [63] K. M. Joyce, “Surgical Management of Melanoma,” in *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*, Codon Publications, 2017, pp. 91–100.
- [64] R. E. Hunger, S. M. Seyed Jafari, S. Angermeier, and M. Shafighi, “Excision of fascia in melanoma thicker than 2 mm: No evidence for improved clinical outcome,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 171, no. 6, pp. 1391–1396, 2014, doi: 10.1111/bjd.13478.
- [65] V. Umberto, “Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma: comparison of excision with margins of 1 or 3 cm,” *N. Engl. J. Med.*, pp. 1244–1248, 1988.
- [66] P. L. Baron and C. L. Nguyen, “Malignant of melanoma,” 2001, Accessed: Nov. 07, 2020. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6877/>.
- [67] C. M. Balch, “Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial,” *Ann. Surg.*, 1993.
- [68] B. Badgwell *et al.*, “Pelvic lymph node dissection is beneficial in subsets of patients with node-positive melanoma,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 14, no. 10, pp. 2867–2875, 2007, doi: 10.1245/s10434-007-9512-7.
- [69] L. Leong *et al.*, “Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma,” *Arch. Surg.*, 1997.
- [70] E. K. Bartlett *et al.*, “Sartorius transposition during inguinal lymphadenectomy for melanoma,” *J. Surg. Res.*, vol. 184, no. 1, pp. 209–215, 2013, doi: 10.1016/j.jss.2013.04.033.
- [71] M. A. Wilson and L. M. Schuchter, “Chemotherapy for melanoma,” *Cancer Treat. Res.*, vol. 167, pp. 209–229, 2016, doi: 10.1007/978-3-319-22539-5_8.
- [72] T. Knackstedt, R. W. Knackstedt, R. Couto, and B. Gastman, “Malignant melanoma: Diagnostic and management update,” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 142, no. 2, pp. 202E–216E, 2018, doi: 10.1097/PRS.00000000000004571.
- [73] B. Domingues, J. Lopes, P. Soares, and H. Populo, “Melanoma treatment in review,” *ImmunoTargets Ther.*, vol. Volume 7, pp. 35–49, Jun. 2018, doi: 10.2147/itt.s134842.

- [74] C. Franklin, E. Livingstone, A. Roesch, B. Schilling, and D. Schadendorf, "Immunotherapy in melanoma: Recent advances and future directions," *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 43, no. 3, pp. 604–611, 2017, doi: 10.1016/j.ejso.2016.07.145.
- [75] M. S. Brose *et al.*, "BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma," *Cancer Res.*, vol. 62, no. 23, pp. 6997–7000, 2002.
- [76] W. F. Anderson, R. M. Pfeiffer, M. A. Tucker, and P. S. Rosenberg, "Divergent cancer pathways for early-onset and late-onset cutaneous malignant melanoma," *Cancer*, vol. 115, no. 18, pp. 4176–4185, 2009, doi: 10.1002/cncr.24481.
- [77] İ. İbiloğlu and U. Alabalık, "Diyarbakır Yöresindeki MM Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi Retrospective Evaluation of MM Cases in Diyarbakir Region Türkiye ' nin Güney Doğu Anadolu Bölgesini Çalışmamızda Güney Doğu Anadolu bölgesinin," vol. 7, pp. 394–403, 2020, doi: 10.5798/dicletip.
- [78] Y. Külahçı and M. Şengezer, "Yetmiş Dokuz Malign Melanoma Olgusunun Retrospektif Analizi," *Türk Plast. Estet. ve Rekonstruktif Cerrahi Derg.*, 2007.
- [79] M. Gamsizkan *et al.*, "A retrospective multicenter evaluation of cutaneous melanomas in Turkey," *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, vol. 15, no. 23, pp. 10451–10456, 2014, doi: 10.7314/APJCP.2014.15.23.10451.
- [80] "GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11." <https://gco.iarc.fr/> (accessed Dec. 05, 2020).
- [81] A. Østerlind, K. Hou-Jensen, and O. Møller Jensen, "Incidence of cutaneous malignant melanoma in denmark 1978-1982. Anatomic site distribution, histologic types, and comparison with non-melanoma skin cancer," *Br. J. Cancer*, vol. 58, no. 3, pp. 385–391, 1988, doi: 10.1038/bjc.1988.225.
- [82] E. J. Macdonald, "Epidemiology of melanoma.," *Prog. Clin. Cancer*, vol. 6, pp. 139–149, Dec. 1975, doi: 10.15586/codon.cutaneoumelanoma.2017.ch1.
- [83] A. Green, R. Maclellan, P. Y. And, and N. Martin, "Site distribution of cutaneous melanoma in queensland," *Int. J. Cancer*, vol. 53, no. 2, pp. 232–236, 1993, doi: 10.1002/ijc.2910530210.
- [84] A. Green, "A theory of site distribution of melanomas: Queensland,

- Australia,” *Cancer Causes Control*, vol. 3, no. 6, pp. 513–516, 1992, doi: 10.1007/BF00052747.
- [85] M. Norval, P. Kellett, and C. Y. Wright, “The incidence and body site of skin cancers in the population groups of south africa,” *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, vol. 30, no. 5, pp. 262–265, 2014, doi: 10.1111/phpp.12106.
- [86] D. Hudson, “Melanoma in black South Africans - PubMed,” 1995. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8000657/> (accessed Dec. 06, 2020).
- [87] R. D. Cress and E. A. Holly, “Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic Whites, Hispanics, Asians, and Blacks: An analysis of California Cancer Registry Data, 1988-93,” *Cancer Causes Control*, vol. 8, no. 2, pp. 246–252, 1997, doi: 10.1023/A:1018432632528.
- [88] F. Tas, S. Kurul, H. Camlica, and E. Topuz, “Malignant melanoma in Turkey: A single institution’s experience on 475 cases,” *Jpn. J. Clin. Oncol.*, vol. 36, no. 12, pp. 794–799, 2006, doi: 10.1093/jjco/hyl114.
- [89] C. M. Balch, J. E. Gershenwald, S. J. Soong, and J. F. Thompson, “Update on the melanoma staging system: The importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate,” *J. Surg. Oncol.*, vol. 104, no. 4, pp. 379–385, 2011, doi: 10.1002/jso.21876.
- [90] M. L. Bønnelykke-Behrndtz *et al.*, “Prognostic stratification of ulcerated melanoma not only the extent matters,” *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 142, no. 6, pp. 845–856, 2014, doi: 10.1309/AJCPW56PHGLFTKZC.
- [91] T. Ünal, “Kutanöz ve Mukozal Malign Melanom Olgularının Histopatolojik Analizi,” pp. 31–37, 2016.
- [92] T. Devrim, “Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında tanı alan kutanöz malign melanom olgularının retrospektif değerlendirilmesi,” *SDÜ Tıp Fakültesi Derg.*, vol. 22, no. 1, pp. 8–13, 2015.
- [93] C. Garbe, M. Boniol, J. Sallin, and J. F. Doré, “Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe [1],” *Cancer*, vol. 94, no. 6, pp. 1902–1903, 2002, doi: 10.1002/cncr.10408.
- [94] W. R. Shaikh, S. W. Dusza, M. A. Weinstock, S. A. Oliveria, A. C. Geller, and A. C. Halpern, “Melanoma Thickness and Survival Trends in the United

- States, 1989-2009,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 108, no. 1, pp. 1–7, 2016, doi: 10.1093/jnci/djv294.
- [95] C. M. Balch, A. N. Houghton, A. J. Sober, and Soong, *Cutaneous Melanoma, 4th Edition*, vol. 31, no. 12. 2005.
- [96] N. Büyükpınarbaşılı, C. Demirkese, O. Oğuz, and G. Kaner, “Kutanöz malin melanomlarda prognostik faktörler,” *Turkderm Deri Hast. ve Frengi Ars.*, vol. 36, no. 2, pp. 115–124, 2002.
- [97] I. Jeffrey *et al.*, “Prognostic value of tumour thickness in cutaneous malignant melanoma,” *J. Clin. Pathol.*, vol. 36, no. 1, pp. 51–56, 1983, doi: 10.1136/jcp.36.1.51.
- [98] A. Maurichi *et al.*, “Prediction of survival in patients with thin melanoma: Results from a multi-institution study,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, no. 23, pp. 2479–2485, 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.54.2340.
- [99] E. Zettersten, R. W. Sagebiel, J. R. Miller, S. Tallapureddy, S. P. L. Leong, and M. Kashani-Sabet, “Prognostic factors in patients with thick cutaneous melanoma (> 4 mm),” *Cancer*, vol. 94, no. 4, pp. 1049–1056, 2002, doi: 10.1002/cncr.10326.
- [100] H. J. Wanebo, J. Woodruff, and J. G. Fortner, “Malignant melanoma of the extremities: A clinicopathology study using levels of invasion,” *Ann. Surg.*, vol. 115, no. 3, pp. 336–354, 1974, doi: 10.1097/00000658-194203000-00002.
- [101] J. W. Kelly, R. W. Sagebiel, S. Clymn, and M. S. Blois, “Thin level IV malignant melanoma. A subset in which level is the major prognostic indicator,” *Ann. Surg.*, vol. 202, no. 1, pp. 98–103, 1985, doi: 10.1097/00000658-198507000-00016.
- [102] D. L. Morton, D. G. Davtyan, L. A. Wanek, L. J. Foshag, and A. J. Cochran, “Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by clark level and breslow thickness,” *Cancer*, vol. 71, no. 11, pp. 3737–3743, 1993, doi: 10.1002/1097-0142(19930601)71:11<3737::AID-CNCR2820711143>3.0.CO;2-7.
- [103] A. Lideikaitė, J. Mozūraitienė, and S. Letautienė, “Analysis of prognostic factors for melanoma patients,” *Acta medica Litua.*, vol. 24, no. 1, pp. 25–34, 2017, doi: 10.6001/actamedica.v24i1.3460.

- [104] P. T. Bradford, A. M. Goldstein, M. L. McMaster, and M. A. Tucker, “Acral lentiginous melanoma Incidence and Survival Patterns in the United States, 1986-2005,” *Cancer Treat. Res.*, vol. 167, no. 4, pp. 321–329, 2016, doi: 10.1007/978-3-319-22539-5_14.

