

TC
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MALİGN MELANOMLU HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK İNCELENMESİ

Dr. Hüsrev Önder AYDIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Işıl SOMALI

İZMİR 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği olan ana bilim dalı başkanımız Prof Dr.İlkay Şimşek'e ,Değerli hocam Doç. Dr. Işıl Somalı'ya tezin planlanması ve yazımı aşamasındaki katkılarından,Prof. Dr. Uğur Yılmaz'a tezin planlanması aşamasındaki katkılarından, tezin başlangıcında bana malign melanom fikrini veren Doç.Dr Tuğba Yavuzşen ve hasta toplamamda katkıları olan Uzm.Dr Tülay Akman'a ve tezin istatistik aşamasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Araştırmam süresince ve tezin her aşamasında, her zaman yanımda olan ve her türlü yardım ve katkıyı veren çok sevgili arkadaşım Uzm.Dr.Olcun Ünal'a çok teşekkür eder minnetlerimi sunarım.

Hüsrev Önder AYDIN

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER LİSTESİ	II
TABLOLAR LİSTESİ.....	III
1.ÖZET.....	1
2.SUMMARY.....	3
3.GİRİŞ VE AMAÇ	5
4.GENEL BİLGİLER.....	7
5.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
İSTATİKSEL ANALİZ	27
6.SONUÇLAR.....	28
7.TARTIŞMA	34
8.KAYNAKLAR.....	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.Tüm hastaların ortalama sağkalım eğrisi	30
Şekil 2.Cinsiyete özel sağkalım eğrisi.....	31
Şekil 3.Melanomun yerleşim yerlerine göre sağkalım eğrisi.....	32
Şekil 4.Breslow kalınlığına göre hastaların sağkalım eğrisi.....	33

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. TNM sınıflaması	20
Tablo 2. Hasta özellikleri	28
Tablo 3. Tümörün yerleşim yeri ve breslow kalınlığına göre sınıflandırılması	28
Tablo 4. Primer tümör yerleşim bölgesi ile breslow kalınlığı arasındaki ilişki.....	29
Tablo 5. Hastaların metastaz yerleri	29

ÖZET

Malign Melanomlu hastaların klinikopatolojik incelenmesi

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada,Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğinde Ocak 1996-Aralık 2011 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen Malign Melanom tanılı hastaların Klinikopatolojik özellikleri, primer yerleşim yerleri,metastaz yerleri,primer yerleşim yerlerine göre sağ kalım oranlarına bakmayı amaçladık.Malign Melanom çevre şartlarından etkilenen bir hastalıktır.Güneş ışığına maruziyet bir risk faktörüdür.Fakültemiz bulunduğu konum itibariyle daha çok Ege bölgesi hastalarına hitap etmektedir.Ege bölgesi ülkemizde görece güneş ışığının fazla olduğu bir bölgedir.Dolayısıyla İzmir ve çevresindeki Malign Melanom hastalarını klinikopatolojik olarak değerlendirme imkanımız olacaktır.Ayrıca Türkiye’de malign melanom hastalarının özelliklerinin belirlenmesine yönelik çalışmaların sayısı oldukça azdır.Bu çalışmanın diğer bir amacı da Türkiye veri tabanına katkıda bulunmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde 1991-2011 Yılları arasında takip edilen malign melanom tanılı 166 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.Öncelikle hastane otomasyon sistemine malign melanom ICD kodu girilerek 334 malign melanomlu hastanın bilgisine ulaşılmıştır.Daha sonra bu hastalar Tıbbi Onkolojinin kendi arşivi taranarak 240 tane hasta dosyası bulunmuştur.84 hasta dışlama kriterleri içinde olduğu için çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik ve klinik verileri olan tanıda yaş, cinsiyet, metastaz, tümörün yeri, breslow kalınlığı, son kontrol tarihi, ilk metastaz tarihi, exitus tarihi Tıbbi Onkoloji dosyalarındaki veriler ve hastane otomasyon sistemi baz alınarak kaydedildi. Tümörün ortalama görülme yaşına bakıldı.Ayrıca cinsiyete,yaşa,breslow kalınlığına,genel sağ kalıma ve lokalizasyona göre ortalama sağ kalıma bakıldı.Yine lokalizasyona göre breslow kalınlığında anlamlı bir fark olup olmadığına bakılarak analiz edildi.

Sonuçlar: Hastalardan 87’si erkek, 79’u kadındır. Tüm hastaların ortanca yaşı 52,66 (21-81) dır. En sık extremitte bölgesinde malign melanom görülürken daha az sıklıkta baş boyun ve gövdede gözlenmiştir. Primer tümör bölgesi ile breslow kalınlığı arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır(p=0.109). Ancak breslow kalınlığı ile sağ kalım arasında istatistiksel bir fark bulunmuştur. Breslow kalınlığı 0-2 mm arasında olanların ortalama

sağkalımı 125,6 ay(99-151), 2-4 mm arasında olanların ortalama sağkalımı 121,2 ay(92-151), 4 mm ve üstünde olanların ortalama sağkalımı 89 ay(68-111) olarak saptanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır($p=0,012$). Tüm hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %96, iki yıllık sağkalım oranı %92.1 ve 5 yıllık sağkalım oranı %82.7 saptanırken; ortalama sağkalım süresi $89,74 \pm 6,9$ ay olarak saptanmıştır. Kadın cinsiyette ortalama sağkalım 108.8 ay, erkeklerde ortalama sağkalım 72.7 ay saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($P=0,001$). Melanomun primer yerleşim yerine göre sağkalımları sırasıyla baş-boyun yerleşiminde 69.6 ay, gövde 114.1 ay, ekstremiteler yerleşiminde 82.0 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır($P=0,32$).

Tartışma: Malign melanom en kötü seyirli deri tümörü olup prognozu etkileyen faktörler birden fazladır. Bu çalışmada en önemli prognostik faktörler breslow kalınlığı, primer tümör yerleşim bölgesi ve cinsiyet olarak saptanmıştır. Ülkemizde malign melanomun prognozu ve kliniği ile ilgili yapılmış nadir çalışmalardan biridir.

SUMMARY

Clinicopathological Analysis of Patients with Malign Melanoma

Introduction and Objective: Our aim in this study is to analyse clinicopathological features, primary locations, metastasis locations and survival rates due to primary locations in malign melanoma patients that followed by Dokuz Eylul University Hospital Medical Oncology Clinic in years between 1999 and 2011. Malign melanoma is depended on environmental factors. Sunlight exposure is a risk factor. We mostly administer patients from Aegean Region that gets more sunlight relatively. Consequently, we would have opportunity to evaluate malign melanoma patients around Izmir clinicopathologically. Furthermore the descriptive studies about malign melanoma are few in Turkey. Contribution to Turkish data would be our other objective.

Patients and Method: In this study, 166 malign melanoma patients that followed by Dokuz Eylul University Hospital Medical Oncology Clinic in years between 1991 and 2011 were evaluated retrospectively. Initially, malign melanoma ICD code was entered to hospital computer system, we achieved 334 malign melanoma patient data. We found complete data of 240 patients in Oncology records. 84 patients were excluded from the study. The demographic and clinical datas of all patients were included in the study such as age, sex, metastasis, tumor location, breslow thickness, last follow-up date, first metastasis date, exitus date and datas in oncology charts which are recorded by hospital otomation system. Average age of tumor occurence and average time of survival were detected due to sex, breslow thickness, general time of survival and location. Significance of difference between location and breslow thickness was also analysed.

Results: 87 of patients is male, 79 is female. The median age is 52,66 (21-81). The most common site for malign melanoma is extremity; head, neck and body are less commonly involved. There is no statistically significant difference between primary tumor site and breslow thickness ($p=0.109$). Breslow thickness and survival are related statistically significant. Average survival time for Breslow thickness between 0 and 2mm is 125,6 months (99-151), 2 and 4 mm is 121,2 months (92-151) and over 4mm is 89 months (68-111) and difference between groups are statistically significant ($p=0,012$). 1 year survival rate for all patients is 96%, 2 year survival rate is 92.1% and 5 year survival rate is 82.7%. Average survival time is detected as $89,74\pm6,9$ months. Mean survival time for female patients is 108.8

months, 72.9 months for male patients which is statistically significant ($P=0,001$). The mean survival time for head-neck malign melanoma is 69.6 months, 114.1 months for body involvement and 82.0 months for extremity involvement.). There is no significant difference in survival due to melanoma primary site ($P=0,32$).

Discussion: Malign melanoma has the worst progress in all skin cancers and there are several factors affecting the prognosis. The most important prognostic factors detected in this study are Breslow thickness, primary tumor site and sex. This study is one of the few studies designed to investigate malign melanoma prognosis and clinic in our country.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Melanom nöral krest kaynaklı pigment üreten melanositlerden köken alan malign neoplazidir. Melanositler beyin ve medulla spinaliste matriks oluşturan nöro-ektodermal krest hücrelerinden köken alırlar ve erken fetal dönemde daha sonra bulunacakları bölgelere göç ederler(1,2). Geçmişte bu tümörlerin orijini konusunda çelişkiler olmasına rağmen bugün ürogenital, respiratuar ve gastrointestinal sistem epitelinde melanositlein varlığı tanımlanmıştır. Nöroektodermal kökenli olan melanositlerin cilt, retina, uvea ve diğer ektoderm kökenli dokulara migrasyonu bilinen bir gerçektir. Daha nadir olarak nazofarenks, larenks, trakeobronşial ağaç ve özefagus gibi endoderm kökenli mukozalara da migrasyon yapabilmektedir. Bu lokalizasyondaki melanositlerin nadir görülmesi, bu lokalizasyonlardaki melanomların neden daha az sıklıkta olduğunu açıklamaktadır(3). Melanositlerin en önemli görevi ultraviyole ışınlarını ısı enerjisine dönüştürerek yayan ve cildi bu zararlı ışınlardan koruyan melanin pigmenti üretmektir.

İngiltere, Amerika, İskoçya ve Avustralya'da yaşayan açık tenli ve yüksek riskli toplumlarda malign melanom vakalarının belirgin olarak artması, hükümetlerin sağlık stratejilerini oluştururken malign melanom ile mücadeleyi öne çıkarmıştır(4,5).

Kuzey ülkeleri başta olmak üzere dünyada hastalığın sıklığı artmaktadır. En önemli risk faktörü güneş ışığı(ultraviyole) olmasına rağmen, etyopatogeneizde başka faktörlerde rol oynar. Melanom cilt kanserlerinin % 5'inden daha az bölümünü oluştursa da, uzak metastaz yapma ve kanserden ölüme neden olma sıklığının artması nedeniyle son yıllarda üzerinde oldukça fazla durulan bir kanser türüdür. Bu arada cilt dışı yerleşimlerde de görülen bir kanser olsa da bu oran tüm melanomların % 5'ini geçmez. Sıklıkla çıplak gözle ayırt edilebilen bir kanserdir, bu özellik izlem açısından önemlidir. Ayrıca bu durum daha kolay ulaşılabilir bir kanser olmasına yol açar.

Çoğunlukla yüzeysel dokudan kaynaklanıyor olması etiyoloji ile doğrudan ilgilidir. İnsan cildi 2 m² alanıyla oldukça büyük bir dokudur. Bu büyüklüğü nedeniyle fiziki ve kimyasal etkenlere en yoğun maruz kalan dokudur. Melanomun çoğunlukla mor ötesi(ultraviyole) ışınlarının etkisi ile meydana geldiği bilinir.

Epidemiyolojik araştırmalar ve hastalığın doğal seyri dikkate alınırđa melanom dışı cilt kanserlerinde ve prekanseröz lezyonlarda güneş ışının kümülatif etkisi ön planda iken melanomda güneş ışınlarına aralıklı ve şiddetli maruziyet ön plandadır. Tümör, yüz, eller, kollar gibi güneşe sürekli değil; gövde, bacak arkası gibi aralıklı maruz kalan bölgelerde daha sık görölmektedir.

Sürekli güneş ışınına maruz kalmada melanositler yeterli korumayı sağlayacak melanin pigmenti oluşumunu sağlamakta ve göreceli olarak güneş ışınlarından daha az etkilenmektedir. Fakat aralıklı ve şiddetli ışığa maruz kalmada melanositler yeterli miktarda melanin pigmenti sentezi için yeterli zamanı bulamadıkları için ultravioleye karşı korumasız kalırlar.

Bu tip zararlı etkilere maruz kalan melanositlerin apoptoz ve diğer hücre ölüümü mekanizmaları ile yok edilmeleri beklenir. Uzun süre ultravioleye maruz kalan melanositler, melanin sentezleyerek bazal tabaka üzerinde koruyucu bir pigment tabakası sağlarlar. Zararlanma sonucu hücre ölüümüne yol ačan mekanizmalarda bozulmalara belirli büyüme faktörlerinin etkileri eklenirse, hasarlanmış melanositlerin transformasyon olasılığı artar. Bu şekilde melanomun, kabaca ultraviole ışınların özellikle DNA üzerindeki zararlı etkilerinin, hücrenin zararlanmaya rağmen varlığını sürdürmesini sağlayan genetik ve moleküler mekanizmalara bağlı olarak ve hücre çevresel kolaylaştırıcı değişikliklerin de katkısıyla melanositlerin malign transformasyonu sonrası ortaya çıkan bir tümör olduğu söylenir(6). Ultraviole-A(320-400 nm) tipi morötesi ışınlar güneş ışığında daha yoğun bulunsa da ultraviole-B(260-320 nm) tip ışınlar, deneysel modellerde daha kanserojendir ve daha belirgin olarak DNA hasarı yapar(7). Morötesi ışınlar en yoğun olarak 300 nm dalga boyunda primidin dimerlerine yol açarlar ve oluşan hasarların düzeltilememesi mutasyonlara yol açar(8).

Malign Melanom çevre şartlarından etkilenen bir hastalıktır. Güneş ışığına maruziyet bir risk faktörüdür. Fakültemiz bulunduğu konum itibariyle daha çok Ege bölgesi hastalarına hitap etmektedir. Ege bölgesi ölkemizde görece güneş ışığının fazla olduğu bir bölgedir. Dolayısıyla İzmir ve çevresindeki Malign Melanom hastaların klinikopatolojik olarak değerlendirme imkanımız olacaktır. Ayrıca Türkiye’de malign melanom hastalarının özelliklerinin belirlenmesine yönelik çalışmaların sayısı oldukça azdır. Bu çalışmanın Türkiye veri tabanına bir katkıda bulunmasını amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Malign Melanomun Tanımı:

Malign melanom melanositlerin neoplazik transformasyonu sonucu ortaya çıkan bir kanser türüdür (9)

2.2 Epidemiyoloji-Etyoloji:

Amerika Birleşik Devletleri(ABD) verilerine göre de Amerika Birleşik Devletlerinde yaşayanlarda yaşam boyu invaziv melanoma yakalanma şansı dramatik olarak artmaktadır; 1935 yılında yaşam boyu risk 1/1500(10) iken 2010 yılında yaşam boyu risk kafkas ırkındaki kadınlarda 1/59, erkeklerde 1/39'dur(11). 1992-2004 yılları arasındaki yıllık insidans % 3.1'dir. İnsidans hızı daha yaşlı bireylerde daha hızlı artmaktadır. 1983-2007 yılları arasında 25 yıllık peryotta 60-64 yaşındaki erkeklerde insidans 2 kat, 75-79 yaşındaki erkeklerde 4 kat artmıştır(12).

Total mortalite 20-44 yaşındaki bireylerde azalırken, 65 yaşını aşmış bireylerde bu oran artmıştır(13).2011 yılında Amerika Birleşik Devletlerinede 8790 birey malign melanomdan ölmüştür. Erkeklerin yaşam boyu malign melanomdan ölüm riski 0.36 iken bu oran kadınlarda 0.21 dir. Melanomun insidansı Avrupa ülkelerinde de Amerika Birleşik Devletlerine yakındır.

2.3 Risk

Melanom için risk faktörleri çevresel ve genetik beraberdir.

2.3.1. Aile Hikayesi

Melanomların yaklaşık % 10'u aileseldir(14). Ailede birinci dercede akrabalarda malign melanom hikayesi olan kişilerde melanom insidansının daha yüksek olduğu bilinmektedir.

2.3.2. Atipik nevus

Atipik nevuslù bireylerde malign melanom gelişme riski normal popölasyona göre 3-20 kat daha fazladır(15).

2.3.3. Nevüs durumu

Özellikle 25 den fazla nevüsü olanlarda melanom gelişme riski artmıştır. Bu risk özellikle bacaklar ve gövdede daha belirgindir(16).

2.3.4. Güneş veya UV(ultraviole) ye maruziyet

Klinik ve epidemiyolojik kanıtlar güneş ışığına yoğun ve kısa süreli maruziyetin daha önemli olduğunu söyler. Sistemik vaka kontrollü çalışmalar en güçlü etkinin çocukluk ve adolesan çağda güneş ışığına yoğun ve kısa süreli maruz kalmanın olduğunu kanıtlamaktadır(17).

2.3.5. Kişinin Fenotipi

Derinin pigmentasyonu, kızıl veya sarı saç, açık göz rengi ve yüksek yoğunluklu çil olması melanom riskini artırır. Ayrıca düşük sosyo-ekonomik düzeyde kötü prognozla ilişkilidir.

2.3.6. Daha önceden melanom varlığı

2.4. Malign Melanomun Benign Öncü Lezyonları:

2.4.1. Displastik/Atipik Nevüs:

Yaklaşık 30 yıl önce Clark tarafından 6 melanomlu ailede tanımlanmış ve günümüzde melanositik nevüslerin bir alt tipi olarak kabul edilir(18). Displastik nevüslü ailelerde çok yüksek oranda melanom saptanmıştır. Ailesel veya kalıtsal olabilir(19). Displastik nevüs, klinik olarak in-situ melanomu taklit edebilen ama aslında benign bir melanositik lezyondur. Morfolojik olarak 5 mm den büyük, deriden kabarık olmayan sadece orta kısmında kabarıklık olan bir lezyondur.

Tüm bu tanımlanmış klinik ve histopatolojik özelliklerine rağmen displastik nevüslerin melanom ile ilişkisi halen tartışmalıdır(20,21).

2.4.2. Atipik Melanositik Hiperplazi:

Genelde yüzeyel yayılan malanomun erken evresi, akral lentijenöz melanom veya lentigo maligna durumunu belirtir. Mikroskobik olarak epiteloid ve dentritik karakterde hücrelerin atipik proliferasyonu ile kendini gösterir(22-24).

2.4.3. Spitz nevüs:

İlk defa Sophie Spitz tarafından çocukluk çağı habis melanomlarında tarif edilmiştir.

2.4.4. Konjenital Dev Kılı Nevüs:

Doğumsal nevüslerin boyut ve şekilleri çok değişkendir. Bunlardan biri olan konjenital dev kılı nevüs malign melanom etyolojisinde risk faktörüdür. Büyük ya da dev doğumsal nevüslerin çapları erişkin dönemde 20 cm ve üzerindeki nevüslerdirler ki bunlar melanom için en önemli öncü lezyonlardır. Yaşam boyu bu risk % 4.5-10 arasındadır(25,26). Dev doğumsal melanositik nevüsü olan kişilerde melanom gelişme riski her yaşta olmasına rağmen % 70'i 10 yaşın altındadır.

2.5 Malign Melanomun Histopatolojik Sınıflaması:

Malign melanomun patolojisi genel olarak 4 alt gruba ayrılabilir:

1-Yüzeyel yayılan melanom

2-Nodüler melanom

3-Lentigo malign melanom

4-Akral lentijenöz melanom

5-Diğer formlar

2.4.1. Yüzeyel yayılan melanom:

Bu grup en sık rastlanan gruptur. Toplam vakaların % 70'ini oluşturur. Beyaz ırkta en sık görülen melanom tipidir. En çok 30-50 yaş arasında ortaya çıkar ve kadınlarda biraz daha

sıktır. Siyah ırkta çok nadirdir. En sık yerleştiği bölgeler erkeklerde gövde, kadınlarda ise bacaklardır. Yüzeyel yayılan malign melanom başta olmak üzere melanomlu hastaların önemli bir bölümünde saptanabilen ABCD kriterleri özellikle melanositik nevuslardan ayırırda önemli bir özelliktir.

ABCDE Kriterleri;

A(asymmetri:simetri): Lezyonun bazı bölgelerinin diğerlerinden farklı olması,belirli kısımlarının daha kabarık veya daha çökük olması

B(border irregularity;sınır düzensizliği): Lezyon sınırının düzensiz,çentikli ve çökük olması

C(colour variability:renk çeşitliliği): Lezyonun haim renkleri olan kahverengi ve siyahın dışında mavi,pembe ve beyaz odaklarda bulunması

D(Diameter:çap): Lezyon çapının 6 mm ve daha büyük olması veya son dönemde artmış olması

E(evaluation:süreç içinde değişim) : Lezyonun son dönemde değişmiş olması

Yüzeyel yayılan malign melanom lentigo malign melanomdan sonra en iyi huylu melanomdur.

2.4.2. Nodüler Melanom

İkinci sıklıkta görülen gruptur ve tüm malign melanomların %15-30'unu oluşturur(27). Epidermisle ilişkisi olmaksızın doğrudan vertikal büyüme fazına geçmesi ile diğer üç melanom tipinden ayrılır. Bunun sonucunda çoğunlukla başlangıcından itibaren çevresinde maküler pigmentasyon olmayan bir papül ve nodül olarak görülür. En sık 50-60 yaşlarında görülür.

Nodüler melanom en sık baş, boyun ve gövdede yerleşir. Hızlı büyüme özelliği nedeniyle erken evrede yakalanması zordur(28-30). Klinik olarak koyu kahve ile siyah tonları arasında değişen renkte, deriden kabarık, ülser, kanayan papül ve nodül şeklinde kendini gösterir. Nodüler melanomlu hastaların çoğunda tanı sırasında Breslow kalınlığı fazla olduğundan, en kötü prognozlu tip olarak kabul edilir(31-33).

2.4.3. Lentigo Maligna Melanom:

Bu histolojik tip tüm malign melanom vakalarının % 4-10'unu oluşturur(34). Lentigo maligna uzamış radyal faz ile seyreden ve zaman içinde invaziv lentigo malign melanoma dönüşme olasılığı olan bir in situ melanom varyantıdır. Daha çok yaşlı popülasyonda olur ve 40 yaş altı nadirdir. En sık yerleşim yeri kronik olarak güneşe maruz kalan yüz, yanaklar ve burun bölgesidir; erkeklerde ise bu alanlara ek olarak boyun, saçlı deri ve kulaklar tutulabilir(35,36). Patogenezin güneşin aralıklı maruziyetinden çok güneşin biriktirici etkisinin sorumlu olduğu düşünülüyor. Lentigo malignanın invaziv melanoma dönüşme süresi 5-50 yıldır. Lentigo maligna için standart tedavi yaklaşımı lezyonun 0.5 cm marjin ile eksizyonudur. Standart eksizyon sonrası nüks oranı % 8-20 arasındadır(37).

2.4.4. Akral Lentiginöz melanom

Malign melanomların nadir görülen alt tipidir ve tüm malign melanomların % 2-8'ini kapsar. Ancak Asya, Afrika ve İspanyol kökenli şahıslarda oluşan malign melanomların % 35-90 'ını oluşturmaktadır(38-40). Başlıca avuç içi, ayak tabanı ve tırnak çevresinde yerleşen melanom tipidir. Sıklıkla 50-70 yaş civarında ortaya çıkar. Ayak tabanında avuç içine göre daha sıktır. Radyal büyüme fazının yüzeyel yayılan tipden biraz daha kısa olduğu kabul edilir. Buna ek olarak yerleşimden dolayı tanı gecikmesi ALM(Akral Lentiginöz Melanom) de sıktır. Tanı esnasında aksiler ve epitrokleer lenf nodlarında metastaz bulunabilir. Bu özellikleri ile ilişkili olarak prognozu lentigo maligna melanom ve yüzeyel yayılan melanoma göre biraz daha kötüdür(41). Tırnakta yerleşen lezyon daha çok ayak ve ellerin başparmaklarını ilgilendirir. Diğer tırnaklarda nadirdir.

2.4.5. Diğer formlar:

2.4.5.1. Amelanotik melanom

Siyah ve kahverengi tonları bulunmaksızın daha çok pembe ve kırmızı tonların baskın olduğu açık renkli lezyonlar şeklinde ortaya çıkan melanom tipidir. Tüm melanomların % 2-8'i amelanotiktir.

2.4.5.2. Desmoplastik melanom

Klinik olarak başlıca açık renkli papülonodüler veya plak şeklinde lezyonlar olmak üzere oldukça farklı bir melanom tipidir. Erkeklerde daha sıktır. Sıklıkla 60 yaş üzerinde ortaya çıkar(42).

2.4.5.3. Malign mavi nevüs

Mavi nevüsten veya sağlam deriden bir melanomdur(43-45). Özellikle derin dermis tutulduğundan ve çok yavaş büyüdüğünden tanı çoğunlukla gecikir. En sık başta yerleşir.

2.4.5.4. Metastatik melanom

Primer lezyonları çoğunlukla cerrahi yöntemlerle çıkarılan melanomların yarattığı en önemli sorun metastazdır. Metastaz hastaların yaklaşık % 20'sinde saptanmaktadır. İlk metastaz çoğunlukla lenf yoluyla sentinal lenf nodunadır. Zaman içinde hematojen yolla hemen hemen tüm iç organlara metastaz olabilir.

2.6 Malign Melanomun Büyüme Fazları

1.Radyal büyüme fazı

2.Vertikal büyüme fazı

2.6.1.Radyal Büyüme Fazı

Bu faz, intraepidermal genişleme sürecini tarif eder. Klinik olarak renk değişikliği ve horizontal büyüme ile kendini gösterir. Genellikle bu fazda büyüyen malign melanom tipleri;

a-Lentigo maligna melanoma

b-Akral lentiginöz melanom

c-Yüzeyel yayılan melanom

d-Melanoma in situ

2.6.2. Vertikal Büyüme Fazı

Bu faz epidermisin kökenini oluşturan hücrelerin nodüler bir şekilde büyümesini ifade eder. Papiller dermise doğru büyür ve/veya retiküler dermis ile deri altı yağ dokusunu infiltre eder. Mikroskopik incelemede vertikal fazın görülmesi, malign melanomun metastaz yapma kabiliyetini gösterir. Bu büyüme fazı genellikle nodüler melanomlarda görülür(46).

2.7. Malign Melanomda Prognostik Faktörler

Melanomlarda prognostik faktörleri hastalığın evrelerine göre ayrı ayrı incelemek gerekir

2.7.1 Primer Hastalık(Evre I-II) Prognostik Faktörler:

Amerikan Kanser Birleşik Komitesi(AJCC) melanom evreleme grubunun 13581 olgu veritabanına göre yaptığı incelemede lokalize primer hastalıkta en önemli bağımsız prognoz belirleyici faktörlerin tümörün kalınlığı ve ülserasyonun varlığı olduğu anlaşılmıştır(47). Diğer istatistiksel olarak anlamlı olan prognostik faktörler invazyon seviyesi, hastanın yaşı ve cinsiyetidir.

1-Tümörün kalınlığı

2-İnvazyon düzeyi

3-Ülserasyon

4-Hastanın yaşı

5-Hastanın cinsiyeti

6-Primer tümörün yerleşim yeri

7-Mitoz oranı

2.7.1.1. Tümörün kalınlığı

Erken evrelerde tümör kalınlığı evreleme sisteminde önemli bir yer tutar(48,49). Breslow milimetrik olarak tümörün dikey yüksekliğini ölçmektedir. Tümör kalınlığı ve sağkalım

ilişkisi Breslow tarafından ilk kez gösterilmiş ve diğer bilim adamları tarafından doğrulanmıştır(50,51).

2.7.1.2.İnvazyon derinliği

Clark sınıflaması: Melanom invazyonunun anatomik derinliği Clark tarafından ortaya atılmış bir parametredir(52).

Clark I: Epidermis içine sınırlı malign melanomu gösterir. Melanoma in situ olarak kabul edilir.

Clark II: Papiller dermiste küçük topluluklar halinde melanom hücrelerinin olması.

Clark III: Papiller dermisi dolduran ve genişleten ancak retiküler dermise ulaşmamış melanom hücrelerinin varlığı

Clark IV: Retiküler dermise yayılımı ifade eder

Clark V:Subkutan yağ dokusu infiltrasyonu

Clark derinlik I ve II malign melanomlarda radyal büyüme fazını, III, IV, V ise vertikal büyüme fazını ifade eder. Clark düzeyi sağ kalım ile ters orantılıdır(53, 54, 55, 56). Ancak tümör kalınlığı kadar sağkalım ile uyumlu değildir. Çok değişkenli analizlerin yapıldığı çalışmalarda tümör kalınlığı ile invazyon düzeyinin karşılaştırılmasında tümör kalınlığı prognoz bakımından çok daha anlamlı bulunmuştur(57). Tümör kalınlığı, ülserasyon ve invazyon düzeyi göreceli belirleyicilik özelliklerinin araştırılmasında invazyon düzeyi 1 mm ve altındaki lezyonlarda prognoz belirlemede ülserasyondan daha önemli bulunmuştur(58). Buna karşın, 1 mm üzerindeki lezyonlarda prognoz belirlemede invazyon düzeyi hasta yaşı ve anatomik yerleşim yerinden daha sonra gelmiştir.

2.7.1.3. Tümörün ülserasyonu

Tümör ülserasyonu, mikroskopik olarak primer hastalık üzerinde sağlam epidermis tabakasının olmaması olarak tanımlanır(53, 54, 59). Ülserasyon, tümör kalınlığından bağımsız agresif metastaz davranışı ile uyumludur. Ülser olanlarda yineleme ve ölüm, ülser

olmayanlara göre 2 kat fazladır(58). Tümör kalınlığı arttıkça ülser insidansı artmaktadır; kalınlığı 1 mm altında ülserasyon % 6 iken, 4 mm ve üzerinde % 63 'dür.

2.7.1.4. Hastanın yaşı

Genel olarak yaşlı hastalarda daha kalın tümör oluşmaktadır. AJCC melanom veritabanı bilgilerine göre yaş ilerledikçe sağkalım azalmakta ve yaş bağımsız prognoz belirteci olmaktadır(58). Yaşlı hastaların daha düşük sağkalımları vardır(54).

2.7.1.5. Hastanın cinsiyeti

Evre I ve II melanomun her iki cinsteki dağılımı eşittir. Kadınlarda sağkalım oranlarının daha iyi olmasının nedeni tümörün daha ince olması, yerleşim yerinin daha çok ekstremitelerde olması ve de ülserasyonsuz lezyonların çokluğuna bağlanabilir, ama yine de cinsiyet küçük oranda bağımsız belirleyici risk faktörü kabul edilir(54,58). Ancak lenf nodu tutulumunda çok değişkenli analizlerde cinsiyet sağkalımda bir farklılık yaratmamaktadır(58).

2.7.1.6. Primer tümörün yerleşim yeri

Gövde, baş-boyun yerleşimli tümörlerde prognoz ekstremiteler yerleşimli tümörlere göre daha kötüdür(60). Bununla beraber primer tümörün yeri AJCC sınıflamasında diğer faktörlerden (tümörün kalınlığı, lenf nodu tutulumu, ülserasyon, mitoz oranı) daha az önemlidir.

2.7.1.7. Mitoz oranı

Mitotik oran 2010 AJCC sınıflamasında lokalize hastalıkta, tümör kalınlığından sonra ikinci en önemli prognostik faktördür. 11264 lokalize melanomlu hastada bu durum tespit edilmiştir(61). Mitotik oranla prognoz arasında yüksek bir ilişki vardır. 10 yıllık yaşam süresi 1 mitoz/mm² % 93 iken, 20 mitoz/mm² yaşam süresi % 43 'e düşmüştür.

2.7.2 Bölgesel Metastatik Hastalık (Lenf Bezi, Satellit lezyonlar) Evre III Prognostik Faktörler;

AJCC Melanom veritabanına göre bölgesel metastatik hastalık prognostik faktörleri:

1-Metastatik lenf bezi sayısı

2-Metastatik lenf bezi tutulum yükü

3-Primer hastalıkta ülserasyon

4-Satellit ve in-transit lezyonlar

En önemli bağımsız prognostik faktörler metastatik lenf bezi sayısı, metastatik lenf bezi tutulum yükü ve primer hastalıkta ülserasyondur(58). Primer tümör yeri ve hastanın yaşı istatistiksel bakımdan anlamlı bulunmamıştır, sağkalım üzerine etkileri yoktur.

2.7.2.1. Metastatik lenf bezi sayısı

Evre III hastalıkta en belirgin prognostik faktördür. Tutulan lenf bezi sayısı arttıkça sağkalım oranlarında azalma mevcuttur.

2.7.2.2. Metastatik lenf bezi tutulum yükü

Lenf bezi tutulum sayısının ardından en önemli prognostik faktör lenf bezlerinde hastalığın tutulum miktarıdır. Makroskopik veya klinik olarak ele gelen lenf bezi varlığında sağkalım düşüktür(62).

2.7.2.3. Primer tümör ülserasyonu

Evre III olan hastalarda primer tümöre ait önemli olay ülserasyondur. Bu, hastalığın metastaz yapma kabiliyetinin yüksek olduğunu gösterir.

2.7.2.4. Satellit ve in transit metastazlar

3 tip satellit lezyon tanımlanmıştır:

-Mikrosatellit(mikroskopik satellit): Ana tümör kitlesinden kollagen doku veya subkutan yağ dokusu ile ayrılan, ana kitleye 2 cm ‘den daha yakın 0.05 mm’den büyük melanosit topluluğudur.

-Makrosatellit(gözle görülen satellit): Ana kitleden 2 cm ‘den daha uzak klinik olarakta seçilebilen tümör nodülüdür.

-İn-transit metastaz: Bölgeyi drene eden lenf nodunun proksimalinde, lenfatik trase üzerinde yer alan metastatik nodüllerdir.

Satellit lezyonlar erken aşamadaki intralenfatik metastazlardır. AJCC sınıflamasında yer bulmuşlardır. Varlıkları kötü prognoz ile ilişkilidir.

2.7.3 Uzak Metastaz Varlığında(Evre IV) Prognostik Faktörler

Evre IV hastalığın prognozu kötüdür. Uzak metastaz saptanmasından itibaren medyan sağkalım 6-7.5 aydır. 5 yıllık sağ kalım ise % 10 dan azdır(54). Yine de prognozu belirleyici bir çok faktör mevcuttur. AJCC Melanom veritabanına göre prognostik faktörler:

- 1.Metastaz yeri
- 2.Metastaz sayısı
- 3.Serum Laktik dehidrogenaz(LDH) seviyesi
- 4.Performans durumu

2.7.3.1. Metastaz yeri

Uzak metastaz yeri çok önemli bağımsız prognoz belirleyicidir. Uzak metastaz yerleri organ ve organ dışı diye ayrılır. Uzak lenf bezi ve yumuşak doku metastazları organ metastazlarına göre daha iyi prognoza sahiptir. Akciğer metastazları deri, yumuşak doku ve lenf metastazlarından daha kötü fakat diğer visseral organ metastazlarından daha iyi bir prognoza sahiptir(54, 58, 63, 64).

2.7.3.2. Metastaz sayısı

Bir organ metastazı olanlarda prognoz, birden fazla metastazı olanlara göre daha iyidir(54, 64, 65).

2.7.3.3. Serum LDH seviyesi

Yüksek LDH seviyesi çok değişkenli analizlerde en önemli prognoz belirleyicilerden biridir. Dissemine melanomlu 764 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 1 ve 2 yıllık yaşam süresine bakılmış; LDH normal olan grupta 1 yıllık yaşam süresi % 32 'ye karşılık % 65,2 yıllık yaşam süresi %18 karşılık % 40 bulunmuştur.

2.7.3.4. Performans durumu

Evre IV hastalarda düşük performans durumu negatif prognoz belirleyicisidir.

2.7.4. AJCC Evreleme sisteminde yer almayan prognozla ilişkili faktörler

1. Büyüme paterni
2. Lenfatik invazyon
3. Diğer histopatolojik bulgular
4. Gebelik
5. Dolaşımdaki melanom hücreleri
6. Serum S-100 protein
7. Gen ekspresyon profili ve proteomiksler

2.7.4.1. Büyüme paterni

Dört major büyüme patterni mevcuttur(histolojik subtip). Bunlar: Lentigo maligna melanoma, akral lentiginöz melanom, yüzeysel yayılan melanom, nodüler malign melanom. En kötü prognozlu melanom tipi nodüler melanomdur.

2.7.4.2. Lenfatik invazyon 1971-1972 yılları arasında vertikal büyüme fazında olan ancak 10 yıl metastazı olmayan ve lenf nodu tutulumu olmayan 271 hasta retrospektif izlenmiş lenfatik invazyonun negatif prognostik faktör olduğu söylenmiştir(66). Bu çalışmanın sonlanım noktası metastaz kabul edilmiştir.

2.7.4.3. Diğer histopatolojik bulgular

Bazı araştırmalarda tümör dokusuna lenfositik infiltrasyonun ve tümör dokusunda regresyonun iyi prognoz göstergesi olduğu öne sürülmüştür(67). Fakat bu çok yönlü diğer çalışmalarda kanıtlanamamıştır.

2.7.4.4. Gebelik

Gebelikte ortaya çıkan melanomların daha agresif seyrettiğini belirten çalışmalar vardır(68). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda fark bulunamamıştır(69).

2.7.4.5. Dolaşımdaki melanom hücreleri

RT-PCR kullanılarak periferal kandaki melanom hücreleri tespit edilmiştir. Bu durumun relaps sıklığını artırdığının belirten çalışmalar vardır(70).

2.7.4.6. Serum S-100 proteini

Evre I-III 1007 hasta üzerinde yapılan çok değişkenli araştırmada S 100 proteini yüksek olan deri melanomlu hastalarda 5 yıllık sağ kalım %51 iken, normal olan grupta bu oran % 91 bulunmuştur(71). Bu oran aynı çalışmada evre II-III olan hastalarda % 6 ‘ya karşılık % 30 ‘dur. Serum S-100 proteini bağımsız bir sağkalım prediktörüdür.

2.7.4.7. Gen ekspresyon profili ve proteomiksler

Serum ve dokulardaki gen ve protein ekspresyonunu analiz etmek melanomun moleküler yapısını anlamamıza olanak sağlayabilir. Yeni tekniklerle prognostik indikatör olabilirler.

2.8. MALİGN MELANOM EVRELEME

Melanomun uluslararası evrelendirilmesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) sınıflaması kullanılmaktadır. Buna göre evre (T: Tümör, N: Nod, M: Metastaz) sınıflaması ile yapılmaktadır(72).

Tablo 1. TNM sınıflaması

Tx	Primer tümör kalınlığı bilinmiyor
T0	Primer tümör belirtisi yok
Tis	Melanoma in situ
T1	$\leq 1.0\text{mm}$ a: ülserasyon ve mitoz $< 1/\text{mm}^2$ b: ülserasyon var veya mitoz $> 1/\text{mm}^2$
T2	1.01-2 mm a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
T3	2.01-4 mm a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
T4	$> 4\text{ mm}$ a: ülserasyon yok b:ülserasyon var
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Bir lenf noduna metastaz var a: mikrometastaz var b: makrometastaz var
N2	İki veya üç lenf noduna metastaz var a:mikrometastaz var b:makrometastaz var c:metastatik lenf nodsuz in transit met(s)/satellit(s)
N3	Dört veya daha fazla lenf noduna metastaz veya matted lenf nodu veya metastatik lenf nodu tutulumlu in transit(s)/satellit (s)
M0	Uzak metastaz yok.
M1a	Serum LDH normal iken deriye, derialtına veya uzak lenf noduna metastaz
M1b	Akciğer metastazı normal LDH
M1c	Serum LDH normal iken viseral organlara metastaz veya LDH yüksek ve herhangi bir uzak organ metastazı

Bu alt sınıflamayı göz önüne alarak malign melanomların evrelendirilmesi aşağıdaki gibidir.

Klinik sınıflandırma:

Evre 0: Tis N0 M0

Evre IA: T1a N0 M0

Evre IB: T1b N0 M0

T2a N0 M0

Evre IIA: T2b N0 M0

T3a N0 M0

Evre IIB: T3b N0 M0

T4a N0 M0

Evre IIC: T4b N0 M0

Evre III: Herhangi bir T N1,N2 veya N3 M0

Evre IV: Herhangi bir T,herhangi bir N M1

Patolojik sınıflandırma(72):

Evre 0: Tis N0 M0

Evre IA: T1 N0 M0

Evre IB: T1b N0 M0

T2a N0 M0

Evre IIA: T2b N0 M0

T3a N0 M0

Evre IIB: T3b N0 M0

T4a N0 M0

Evre IIC: T4b N0 M0

Evre IIIA: T1-4a N1a M0

T1-4a N2a M0

Evre IIIB: T1-4b N1a M0

T1-4b N2a M0

T1-4a N1b M0

T1-4a N2b M0

T1-4a N2c M0

Evre IIIC: T1-4b N1b M0

T1-4b N2b M0

T1-4b N2c M0

Herhangi bir T N3 M0

Evre IV: Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

2.9. MALİGN MELANOMUN TEDAVİSİ

Melanomun tedavisi hastalığın evresine göre planlanır(73). Literatür verileri, melanomlu hastaların % 29' unun Evre IIA, IIB, IIIA da, % 7 sinin Evre IIC, IIIB, IIIC teşhis edildiklerini göstermektedir. Bu hastaların 5 yıllık sağkalım oranları % 24-59 arasında değişmektedir(74,75).

2.9.1. Cerrahi Tedavi

Melanomun primer tedavisi cerrahi eksizyondur. Cerrahi sonrası ek tedavi hastalığın evresine göre değişmektedir. Cerrahi sonrası Evre I hastalığa (5 yıllık sağ kalım % 90) nüks riski az olduğundan adjuvan tedavi önerilmemektedir.

2.9.2. Adjuvan Tedavi

Postoperatif dönemde uygulanan adjuvan tedavinin, erken evre hastalığın standart tedavisi olan cerrahi eksizyon sonrasında nüks etme potansiyeli yüksek olan hastalarda uygulanması önerilir. Bu amaçla özellikle genç ve performansı iyi olan hastalarda yüksek doz interferon tedavisi önemli bir yer tutar. Bu tedavi hastalıksız sağ kalım süresini uzatmasına rağmen total yaşam süresini uzatmamaktadır. Bu güne kadar bu hedef hastalara yapılan adjuvan çalışmalarda denenen sitotoksik ajanlar arasında tek olası başarı IFN alfa ile olmuştur.

2.9.3 Sistemik Tedavi

Melanom, cilt kanserlerinin % 10'undan az bir kısmını oluşturmakla beraber, cilt kanserlerine bağlı ölümlerin % 80 'inden fazlasını oluşturur. Metastatik melanomda prognoz

oldukça kötüdür. Melanom nedeniyle ölen hastaların otopsilerinde en sık akciğer, karaciğer, beyin ve lenf bezi metastazlarına rastlanmaktadır. Ancak kalp, gastrointestinal ve ürogenital organlar olmak üzere tüm organlarda melanom metastazına rastlamak mümkündür. Metastazın yerine bağlı olarak ortalama sağ kalım değişmekle beraber bunların ortalaması 4-9 aydır. Beş yıllık sağ kalım ise ortalama % 1-2 'dir. Akciğer, cilt ve lenf metastazında prognoz biraz daha iyidir ve sağkalım ortalama 10-12 aydır. Beyin ve karaciğer metastazında bu oran ortalama 2-4 aydır. Gastrointestinal sistem metastazları genellikle soliter olmakla beraber, bazen bir organda birden fazla bölgeye yayılmış melanom metastazlarına rastlanır. Soliter lezyonlar, kanama ve tıkanmaya bağlı erken belirti verdikleri için, mortalite ve morbitesi düşüktür. Ancak çoğu defa bu metastazlara sistemik yayılım eşlik eder. Böyle hastaların yaşam süresi 5-11 aydır. Melanomlarda Merkezi Sinir Sistemi metastazları, tedavinin başarısızlığında çok önemli bir role sahiptir. Melanomlar beyine en çok metastaz yapan akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü sıradadır(76,77). Yaygın metastaz yapmış melanomda kür mümkün değildir. Soliter metastazlarda ise cerrahi rezeksiyon önerilmekte ve bu uygulama sağ kalımı uzatmaktadır(77). Metastatik melanomun tedavisinde multidisipliner yaklaşım gereklidir. Seçilmiş hastalarda cerrahi uygun bir seçenektir. Bunun yanı sıra sistemik kemoterapi, immünoterapi, hedefe yönelik tedavi uygun olabilir. Ayrıca kemik metastazı ve beyin metastazında radyoterapi sistemik tedaviye eklenmelidir.

Metastatik malign melanom, sistemik tedavilerin birçoğuna ya dirençlidir ya da yanıt oranı çok düşüktür. Metastaz yapmış melanomlarda 5 yıllık sağkalım lenf nodu metastazı hariç % 10 'dur. Tek veya çok ilaçlı kombinasyonlarda yanıt oranı % 10-40 arasındadır. Bu yanıtlar genellikle kısa süreli olmakta ve tedavinin sağkalıma etkisi sınırlı kalmaktadır.

Melanomlarda kemoterapik olarak, yüksek doz interleukin-2, paclitaxel, temozolamide dakarbazin, fotemustin ve cisplatin gibi ajanlar kullanılmıştır. Dakarbazinin tek ajan olarak kullanımında tedaviye yanıt özellikle yumuşak doku ve akciğer metastazlarında belirgindir ama ne yazık ki çok kısa sürelidir; ortalama yanıt süresi 6 ayı geçmez.

Biyokemoterapi; kemoterapi ilaçlarından bir veya bir kaçı ile IFN alfa ile IL-2 gibi immünoterapi ilaçlarının birlikte kullanılmasıdır. Özellikle yaygın hastalığı olan, hızlı cevap alınması gereken hastalarda kullanılabilir. Biyokemoterapi ile elde edilen yanıt oranları yüksek olmakla beraber tek başına kemoterapiye üstünlüğü kanıtlanmamıştır.

Hedefe yönelik tedaviler, moleküler onkolojideki gelişmelere paralel olarak önemli bir araştırma konusudur. Bu amaçla ilgili olarak vemurafenib ve ipimulumab gibi ilaçlar seçilmiş vakalarda kullanılmaktadır. İpulumumab 2011 de FDA tarafından onaylanmıştır. Toplam sağ kalımı uzatmıştır. Vemurafenib de yine metastatik melanomlu hastalarda ve özellikle BRAF mutasyonu olan metastatik melanomlarda total sağ kalımı uzatmıştır.

2.9.4. Radyoterapi

Melanomlar radyoterapiye dirençli tümör grubundandır. Ancak radyoterapi üç şekilde uygulanabilmektedir.

A-Primer radyoterapi: Melanomun primer tedavisi cerrahidir ancak yüzeysel yayılan geniş lentigo maligna tipinde, özellikle yüz gibi geniş rezeksiyonların vereceği kötü kozmetik sonuçtan kaçınmak için RT primer tedavi olarak kullanılabilir.

B-Adjuvan radyoterapi: Bölgesel lenf nodu tutulumu olan hastaların yaklaşık % 34-50' sinde lokal-bölgesel nüks görülür(78,79). Adjuvan RT de amaç bu lokal-bölgesel nüks riskini azaltmak iken etkinlik ve ışınlanan bölgelerdeki etkiler arasında seçim yapmak gerekir.

C-Palyatif Radyoterapi: Melanoma bağlı uzak metastazlarda (özellikle beyin ve kemik) ve cerrahi olarak çıkarılamayan hastalıkta palyatif RT uygulanabili

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma planlanırken öncelikle taranacak parametreler belirlendi. Plan sonrası Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 08.03.2012 tarih ve 522-GOA protokol numarası ve 2012/09-24 karar numarası ile çalışma için izin alınmıştır.

Hasta seçimi:Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde ocak 1996-aralık 2011 Yılları arasında takip edilen malign melanom tanılı 166 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.Öncelikle hastane otomasyon sistemine malign melanom ICD kodu girilerek 334 tane malign melanomlu hastanın bilgisine ulaşılmıştır.Daha sonra bu hastalar Tıbbi Onkolojinin kendi arşivinden taranarak 240 hasta dosyası bulunmuştur.84 hasta dışlama kriterleri içinde olduğu için çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik ve klinik verileri olan tanıda yaş, cinsiyet, metastaz, tümörün yeri, breslow kalınlığı, son kontrol tarihi, ilk metastaz tarihi, exitus tarihi Tıbbi Onkoloji dosyalarındaki veriler ve hastane otomasyon sistemi baz alınarak kaydedildi. Tümörün ortalama görülme yaşına bakıldı. Ayrıca cinsiyete, yaşa, breslow kalınlığına, genel sağ kalıma ve lokalizasyona göre ortalama sağ kalıma bakıldı. Yine lokalizasyona göre breslow kalınlığında anlamlı bir fark olup olmadığına bakılarak analiz edildi. Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

Çalışmaya alınma kriterleri;

- 1) Malign melanom tanısı almış olmak
- 2) Evrelendirme tetkiklerinin yapılmış olması
- 3) Hasta dosyalarında klinik ve patolojik özelliklerinin olması
- 4)Takip ve tedavilerini hastanemizde sürdürmek

Dışlama kriterleri;

- 1)Hasta dosyalarındaki bilgileri eksik olmak
- 2)Dış merkezde tanı almış ama parafin blokları hastanemiz patoloji bölümünde doğrulanmamış olmak
- 3)Tedavi ve takiplerine gelmemiş, telefonla kendilerine ulaşılamamış olmak

Değerlendirilen Parametreler ve Yöntem: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik ve klinik verileri olan tanıda yaş, cinsiyet, metastaz, tümörün yeri, breslow kalınlığı, son kontrol tarihi, ilk metastaz tarihi, exitus tarihi onkoloji dosyalarındaki veriler ve hastane otomasyon sistemi baz alınarak kaydedildi. Hastanın histopatolojik tanısı onkoloji dosyasındaki veya hastane otomasyon sistemindeki patoloji raporlarından elde edildi. Tümörün lokalizasyonu ve metastaz yeri Pozitron Emisyon Tomografisi, Bilgisayarlı Tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, kemik sintigrafisi, direkt grafiler gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak tespit edildi. Son dönem genel ve hastalıksız sağ kalım oranlarını değerlendirmek amacıyla hastaların ilk tanı tarihleri, hastaneye son başvuru tarihleri ve yaşamını yitiren hastaların ölüm tarihleri hastane otomasyon sistemi ve onkoloji hasta dosyaları yardımıyla elde edildi. Hastane otomasyon sistemi ve onkoloji hasta dosyalarındaki bilgiler doğru olarak kabul edildi. Altı ay ve daha uzun süreyle kontrol amaçlı hastaneye başvurmayan hastaların son durumlarının belirlenmesi için telefon aracılığıyla hasta veya yakınlarına ulaşıldı.

İSTATİKSEL ANALİZ: Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistik programına kaydedildi.

4.SONUÇLAR

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde 1996-2011Yılları arasında takip edilen malign melanom tanılı 166 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalardan 87'si erkek, 79'u kadındır. Erkek/kadın oranı 1.1/1 dir. Tüm hastaların ortalama yaşı 52,66 (21-81) dır. En sık ekstremité bölgesinde malign melanom görülürken daha az sıklıkta baş boyun ve gövdede gözlenmiştir. Hasta özellikleri tablo 2'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 2. Hasta özellikleri **n / %**

Erkek/kadın	87/79
Yaş(ortalama,aralık)	52,6 (21-81)

Tümörün yerleşim yeri ve Breslow kalınlığına göre sınıflandırılması Tablo 3 de verilmiştir.

Tablo 3. Tümörün yerleşim yeri ve Breslow kalınlığına göre sınıflandırılması

n/%

Yer	
Ekstremité	68 (%41)
Başboyun	52 (%31.3)
Gövde	46 (%27.7)
Breslow kalınlığı	
0-1 mm	19 (%11.4)
1-2 mm	11 (%6.6)
2-4 mm	20 (%12)
4 mm ve üstü	79 (%47.7)
Bilinmeyen	37 (%22.3)
Lenf metastaz	
Var	73 (%44)
Yok	86 (%51.8)
Bilinmiyor	7 (%4.2)

Hastaların primer tümör yerleşim bölgesi ile breslow kalınlığı arasındaki ilişki tablo 4’te gösterilmiştir. Primer tümör bölgesi ile breslow kalınlığı arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır($p=0.109$)

Tablo 4. Primer tümör yerleşim bölgesi ile breslow kalınlığı arasındaki ilişki

Primer tümör bölgesi	0-2 mm	2-4 mm	4 mm ve üstü
Baş-boyun	4 (% 11,8)	7 (% 20,6)	23 (% 67,6)
Gövde	5 (% 14,3)	12 (% 34,3)	18 (% 51,4)
extremite	10 (% 20,4)	15 (% 30,6)	24 (% 49)

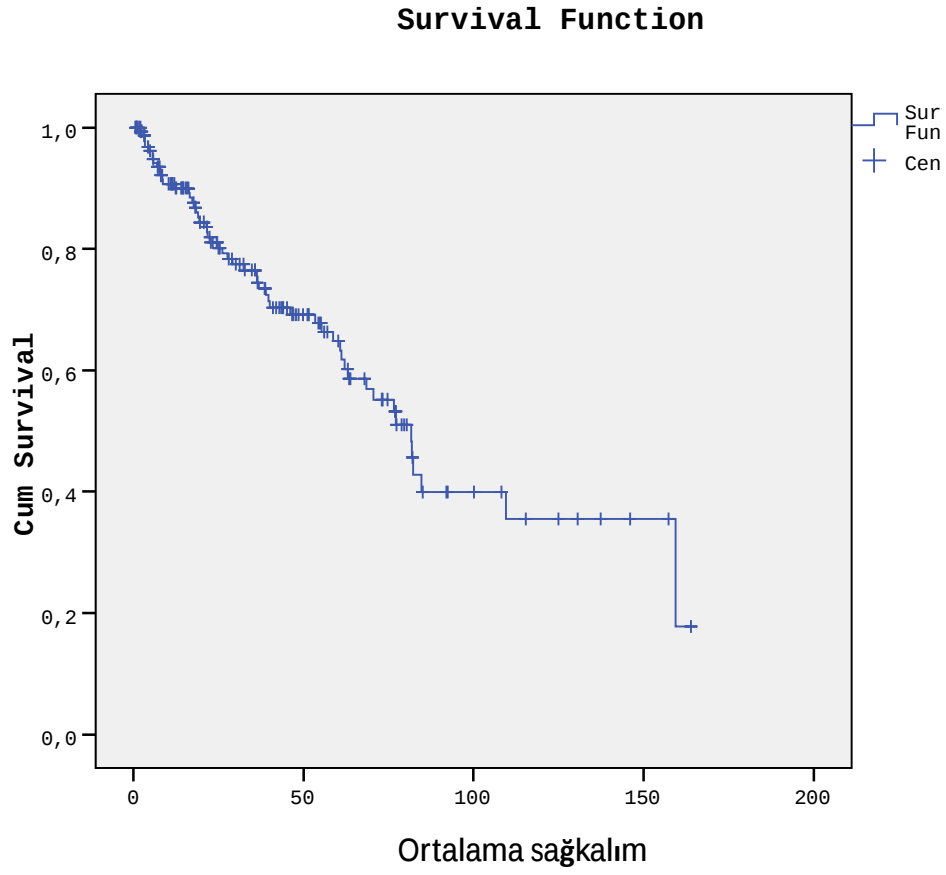
Hastalardan 76’sında tanı anında veya sonradan metastaz saptandı. En sık metastaz akciğerlere sonra sırasıyla karaciğer, beyin ve kemiğe saptanmıştır. Hastaların metastaz özellikleri tablo 5 ‘de verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların metastaz yerleri n/%

Akciğer	36 (% 21,7)
Karaciğer	27 (% 16,3)
Beyin	17 (% 10,2)
Kemik	10 (% 6)
Diğer *	44 (% 26,5)

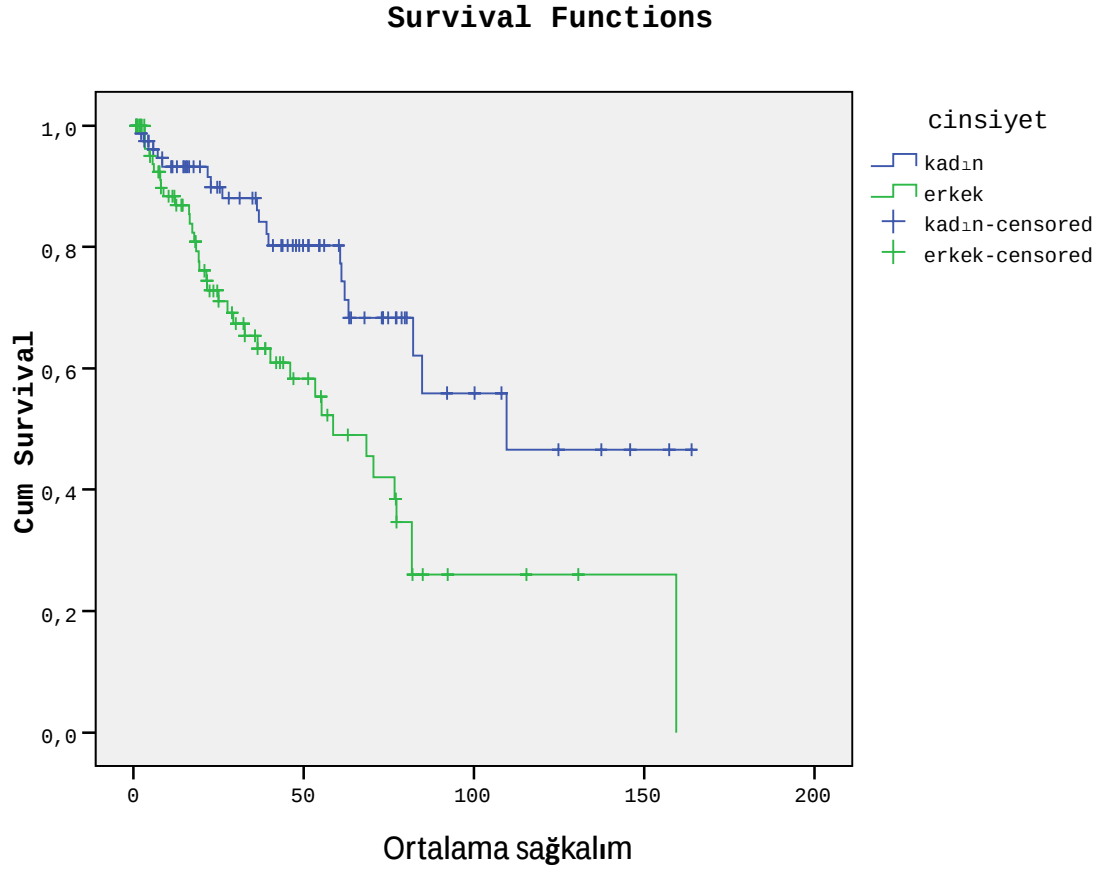
* Diğer metastazlar: Göz, böbrek, rektum, lenf bezi.

Tüm hastaların 1 yıllık sağkalım oranı % 96, iki yıllık sağkalım oranı % 92,1 ve 5 yıllık sağkalım oranı % 82,7 saptanırken; ortalama sağkalım süresi $89,74 \pm 6,9$ ay olarak saptanmıştır. Tüm hastaların ortalama sağkalım eğrisi şekil 1 ‘de gösterilmektedir.



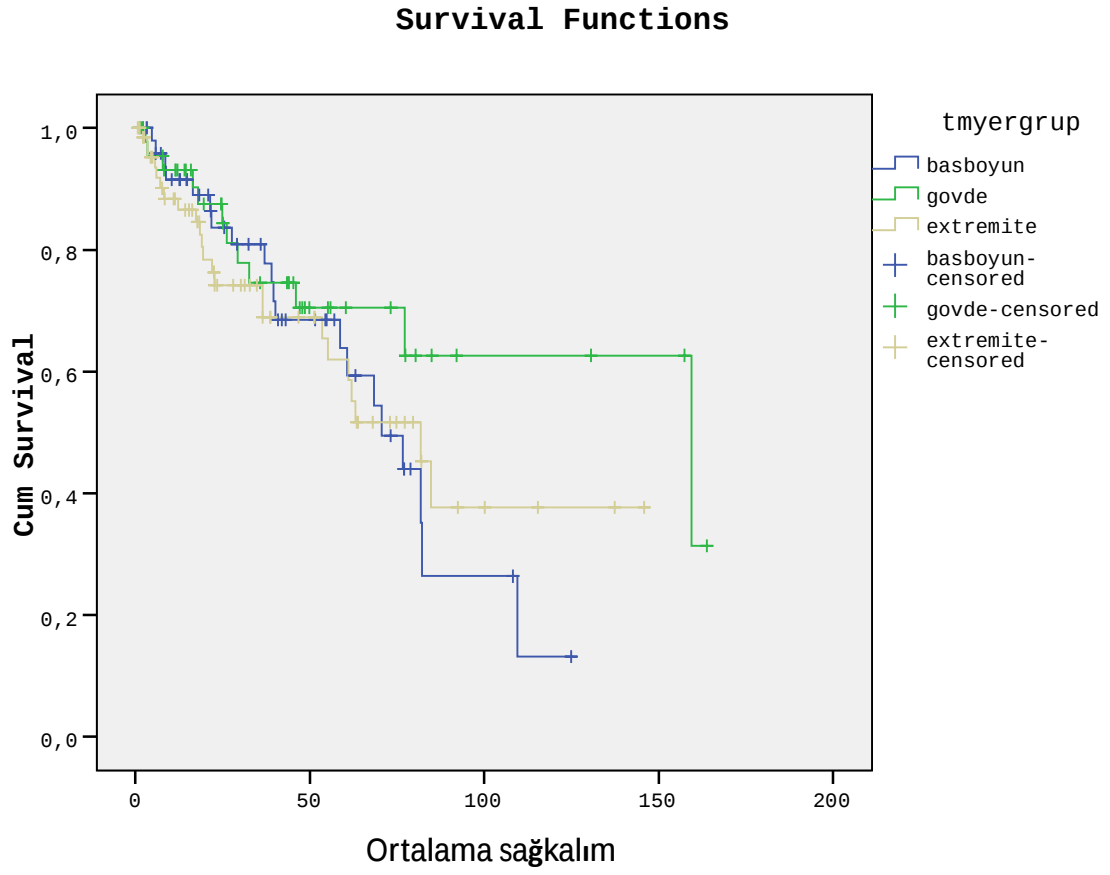
Şekil 1. Tüm hastaların ortalama sağkalım eğrisi

Kadın cinsiyette ortalama sağkalım 108.8 ay, erkeklerde ortalama sağkalım 72.7 ay saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($P=0,001$). Cinsiyete özel sağkalım eğrisi şekil 2 de gösterilmektedir.

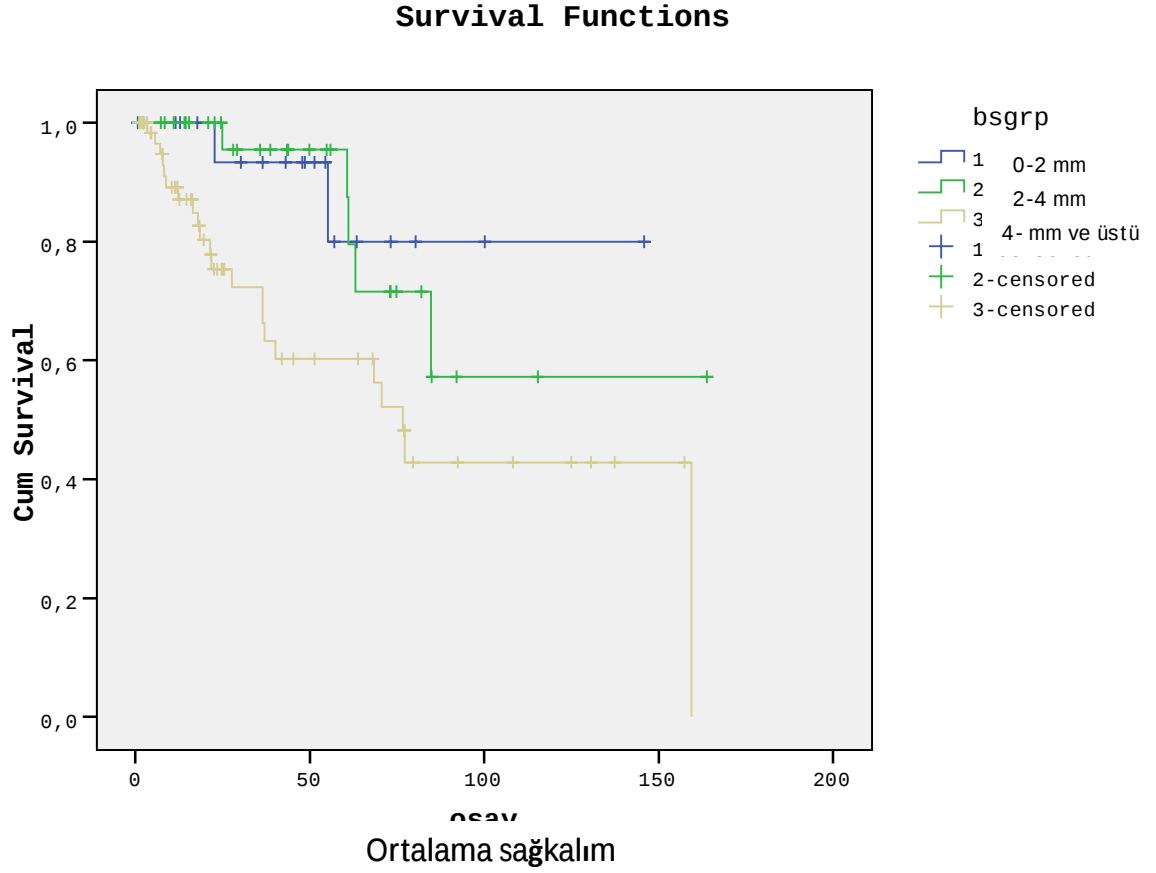


Şekil 2. Cinsiyete özel sağkalım eğrisi

Melanomun primer yerleşim yerine göre sağkalımları sırasıyla baş-boyun yerleşiminde 69.6 ay, gövde 114,1 ay, extremitte yerleşiminde 82.0 ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır($P=0,32$). Yerleşim yerine göre sağkalım eğrisi şekil 3 de verilmiştir.



Şekil 3 . Melanomun yerleşim yerine göre sağkalım eğrisi



Şekil 4. Breslow kalınlığına göre hastaların sağkalım eğrisi

Breslow kalınlığına göre hastaların sağkalım eğrisi şekil 4'te gösterilmektedir. Breslow kalınlığı 0-2 mm arasında olanların ortalama sağkalımı 125,6 ay(99-151), 2-4 mm arasında olanların ortalama sağkalımı 121,2 ay(92-151), 4 mm ve üstünde olanların ortalama sağkalımı 89 ay(68-111) olarak saptanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır($p=0,012$).

5. TARTIŞMA

Melanom bilinen mortalitesi en yüksek deri tümörü olup, son yıllarda insidansında artış görülmektedir. Bu daha çok son yıllarda yaşam süresinde uzama ve bu nedenle güneşe maruziyetin artışına bağlanmaktadır. Malign melanomda literatür tarandığında belirli prognostik faktörler tanımlanmıştır; örneğin yaş, hastalığın evresi, breslow kalınlığı, belirli lokalizasyonlarda olması gibi. Bu retrospektif çalışmada hastalarımızın klinik özellikleri, prognostik faktörleri ve sağkalımları incelenmektedir.

Malign melanom beşinci dekatda pik yapan bir hastalık olup 15-70 yaş arasında görülebilmektedir. Van der Spiek Kreiger ve arkadaşlarının 8500 serilik çalışmasında ortalama yaş 46 bulunmuştur(80). Uehara ve arkadaşlarının 103 hastalık çalışmasında ortalama yaş 55 iken Kandolf-Sekulović ve arkadaşlarının 266 hastalık çalışmasında 57 olarak saptanmıştır(81,82). Bir başka çalışma Wu ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış ve siyah ırkta melanoma yakalanma ortalama yaşı 63 iken beyaz ırkta 59 olarak bildirilmiştir(83). Baş boyun bölgesine lokalize malign melanom hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada ortalama tanı yaşı 67 olarak saptanmıştır(84). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 52 olup literatür değerlerine yakın bulunmuştur.

Malign melanom her iki cinsiyette görülebilen bir tümör olup çok az fark da olsa kadınlarda daha sık görülmektedir. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün verilerine göre kadın/erkek oranı 1.02/1 olarak saptanmıştır(5). Wu ve arkadaşlarının çalışmasında siyah ırkta, İspanyol kökenli Latin Amerikalılarda, İspanyol kökenli olmayan Amerikan Hindularında malign melanom kadınlarda daha sık görülürken beyaz ırkta erkeklerde sık saptanmıştır(83). Chi ve arkadaşlarının 522 vakalık çalışmasında erkek ve kadın yüzdesi sırasıyla %52 ve %48 olarak saptanmıştır(85). Marashi-Pour ve arkadaşlarının çalışmasında da erkeklerde daha sık saptanmıştır(86). Sneyd ve arkadaşlarının Yeni Zelanda'da yaptıkları çalışmada Avrupa kökenli ve maori yerlilerinde kadınlarda daha sıkken pasifik kökenlilerde erkeklerde daha sık saptanmıştır(87). Sadece baş boyun bölgesine lokalize malign melanomların değerlendirildiği Berzina ve arkadaşlarının çalışmasında kadınlarda daha sık olarak saptanmıştır(84). Bu retrospektif çalışmamızda çok az fark da olsa erkeklerde fazla saptanmıştır ve bu da daha çok beyaz ırkla yapılmış çalışmalara benzer olarak yorumlanabilir.

Malign melanom vücudun her tarafında görülebilmektedir. Bütün çalışmalarda prognozu değerlendirmek için ekstremiteler, baş-boyun ve gövde olarak üç kısma ayrılarak incelenmiştir. Ramnath ve arkadaşlarının çalışmasında 461 olgunun %43,8'inde gövde, %39,3'ünde ekstremitelerde, %16,9'u baş boyun bölgesinde olarak rapor edilmiştir (88). Bir başka seride 612 olgunun %47,8'i ekstremitelerde, %44,1'i gövde, % 8,1'i baş boyun bölgesinde lokalize olarak saptanmıştır (89). Marashi-Pour ve arkadaşlarının 52330 hasta içeren çalışmasında hastaların %18'i baş boyun bölgesine lokalize, %34'ü gövde ve %48'i ekstremitelere lokalize olarak rapor edilmiştir(86). Sneyd ve arkadaşlarının çalışmasında baş boyuna lokalize olanlar %19,1, gövdeye lokalize olanlar %31,1, ekstremitelere lokalize olanlar %49,8 olarak saptanmıştır(87). Bu çalışmada gövde lokalizasyonlarındaki literatüre göre düşük, ekstremitelere lokalizasyondakilerin oranı benzer, baş boyun bölgesine lokalize olanların biraz daha fazla bulunmuştur ve bunu da bu bölgedeki malign melanomlu olguların yüksek riski nedeniyle diğer kliniklerden hasta referans edilmesinin fazla olmasına bağlanabilir.

Malign melanomda daha önceden yapılan çalışmalarda breslow kalınlığı ile primer tümör bölgesinin yerleşimi arasındaki ilişki araştırılmış ve baş boyun bölgesi yerleşimli olanlarda breslow kalınlığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Sneyd ve arkadaşlarının çalışmasında baş boyun bölgesi yerleşimli olanlar diğer bölgelere göre daha büyük breslow kalınlığı ortalamasına sahip saptanmıştır(87). Bu çalışmada breslow kalınlığı ortalamasına bakılmamış fakat breslow kalınlığı 4 mm ve üstünde olanların büyük çoğunluğu baş boyun bölgesine lokalize olanlarda saptanmış ve Sneyd ve arkadaşlarının çalışmasına paralel sonuç vermiştir.

Malign melanomda sağkalımı etkileyen en önemli faktörlerden biri cinsiyet olarak bilinmektedir ve özellikle erkek cinsiyetinde sağkalımın daha kısa olduğu önceki çalışmalarda saptanmıştır. Levi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada cinsiyetin sağkalımı etkileyen iki önemli faktörden biri olduğunu saptamışlar ve erkek cinsiyetin daha kısa yaşam süresine sahip olduğunu saptamışlardır(90). Aynı şekilde Balch ve arkadaşlarının 17600 malign melanom hastasını inceledikleri çalışmada da erkek hastalar kadın hastalara kıyasla daha az yaşamakta oldukları rapor edilmiştir(74). Marashi-Pour ve arkadaşlarının çalışmasında erkek cinsiyette olanlar kadın cinsiyete göre daha kısa yaşam süresine sahip oldukları saptanmıştır(86). Bu çalışmada literatüre uyumlu saptanmış ve erkekler istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha kısa yaşam süresine sahiptir. Bu da erkeklerde kozmetik

kaygıların daha az olması nedeniyle doktora daha geç başvurmaları ve daha kalın tümörleri veya ülserasyonlu tümörlerinin daha fazla olabileceğine bağlanabilmektedir.

Melanomun primer yerleşim yerine göre yapılan sağkalım analizlerinde baş boyun yerleşimli olanlar diğerlerine göre daha kısa sağkalım ile bağlantılı bulunmuştur. Levi ve arkadaşlarının çalışmasında en uzun extremite, ikinci gövde ve üçüncü başboyun bölgesi olarak saptanmıştır(90). Fortes ve arkadaşlarının çalışmasında en düşük sağkalım baş boyun bölgesine lokalize olanlarda saptanmış sonra sırasıyla gövde ve extremiteler olarak sıralanmıştır(91). Crocetti ve arkadaşlarının çalışmasında baş boyun bölgesi ve diğerlerini bir grup olarak değerlendirmişler ve baş boyun bölgesine lokalize olanlarda sağkalımın daha kısa olduğunu saptamışlardır(92). Callender ve arkadaşlarının çalışmasında en kısa sağkalım baş boyun bölgesine lokalize olanlarda saptanırken en uzun sağkalım extremite bölgesinde saptanmıştır(93). Bu çalışmada da literatüre benzer olarak baş boyun bölgesine lokalize olanlar daha kısa sağkalım ile bağlantılı saptanmış fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Malign melanom metastaz potansiyeli yüksek bir tümördür. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda en sık akciğere metastaz yaptığı bilinmektedir. Taş'ın yaptığı çalışmada en sık akciğer metastazı, sonra sırasıyla karaciğer, beyin ve kemik saptanmıştır(94). Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak en sık akciğer metastazı saptanmıştır.

Malign melanomda en iyi tanımlanmış prognostik faktörlerden birisi breslow kalınlığı olup breslow kalınlığı arttıkça sağkalım kısalmaktadır. Ramnath ve arkadaşları 480 hastalık çalışmasında breslow kalınlığı ile sağkalım arasında ters ilişki saptamışlardır(88). Levi ve arkadaşları 1229 hasta içeren çalışmasında breslow kalınlığı arttıkça sağkalımın kısaldığını saptamışlardır(90). 612 hasta sayılı bir başka seride breslow kalınlığı 4 mm üstü ve altı olarak ayrılmış ve 4 mm üstü olanlar daha düşük sağkalım saptamışlar ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır(89). Marashi-Pour ve arkadaşlarının çalışmasında hem univariate hem multivariate analizde en önemli risk faktörü breslow kalınlığı saptanmış ve breslow kalınlığı arttıkça yaşam süresi kısalmaktadır(86). Bu çalışmada 0-2 mm olanları bir grup 2-4 mm olanları bir grup ve 4 mm ve üstünde olanları bir grup olarak değerlendirdik ve 4 mm üstünde olanlarda sağkalımın belirgin kısaldığını saptadık ve bu da daha önceki literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur. Malign melanom prognozu kötü bir deri tümörüdür. Türkiye' de sıklığı, prognozuna etki eden faktörler ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır. Ülkemizde çok merkezli prognozu etkileyen faktörleri inceleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada literatürde

yayınlanan yayınların sonuçlarına benzer sonuçlar çıkmış fakat hasta sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Çalışmamızın hasta sayısı az da olsa mevcut verilerimiz, Ege ve Akdeniz bölgesinin malign melanom özelliklerini yansıtmaları açısından bilgi verebilecek bir özellik taşımaktadır.

6.KAYNAKLAR

1. Bamhill RL, Fandrey K, Levy MA, Mihm ML, et al. Angiogenesis and tumor progression of melanoma. Quantification of vascularity in melanocytic nevi and cutaneous malignant melanoma 67:331,1992
2. Bamhill RL, Mihm M. Histopathology and precursor lesions. In Balch CM, Houghton AN, Sober AJ Soong SJ: cutaneous melanoma ed 3.sđ Louis Quality Medical Publishing 1998 s. 103-108
3. Elwood JM. Melanoma and sun exposure. Semin Oncol 1996; 23: 650-666.
4. Centers of disease control: Deaths from melanoma-United States 1973-1992.MMWR 44: 337 343-347,1995
5. Horn JW, Asire AJ, Young JL. SEER Program: Cancer Incidence and mortality in the United States 1973-1981(NIH Publication No. 85-1837) Bethesda, National Cancer Institute, 1984.
6. Clark WH. Tumor progression and the nature of cancer. Br J Cancer 1991;64;631.
7. Atilasoy ES, Seykora JT, Soballe PW, Elenitsas R, et al. UVB induces atypical melanocytic lesions and melanoma and human skin. Am J Pathol 1998,152:1179-1186.
8. Freeman SE, Hacham H, Gange RW, Maytum DJ, et al. Wavelength dependence of pyrimidine dimer formation in DNA of human skin irradiated in situ with ultraviolet light. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 5605-5609.
9. Bamhill RL, Fandrey K, Levy MA, Mihm ML. Hyman B: Angiogenesis and tumor progression of melanoma. Quantification of vascularity in melanocytic nevi and cutaneous malignant melanoma. Lab Invest 1992; 67: 331.
10. Kopf AW, Rigel DS, Friedman RJ. The rising incidence and mortality rate of malignant melanoma. RJSOJ Dermatol Surg Oncol. 1982;8(9):760.
11. Rigel DS, Russak J, Friedman RJ. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. Cancer J Clin 2010; 60(5): 301.

12. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, et al. Burden of melanoma in the Increasing United States. *J Invest Dermatol*. 2009; 129(7): 1666.
13. Geller AC, Miller DR, Annas GD, Demierre MF, et al. Melanoma incidence and mortality among US whites, 1969-1999. *JAMA* 2002; 288(14): 1719.
14. Rivers JK. *Lancet* 1996; 347(9004): 803.
15. Elder DE, Goldman LI, Goldman SC, Greene MH, et al. Dysplastic nevus syndrome: a phenotypic association of sporadic cutaneous melanoma. *Cancer* 1980; 46(8): 1787.
16. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for cancer: A meta-analysis of nevi and melanoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3(2): 233.
17. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997; 73(2): 198.
18. Clarc WH, Reimer RP, Grene M, Ainsworth AM, et al. Origin of familial malign melanomas from heritable melanocytic lesions: the B-K mole syndrome. *Arc Dermatol* 1978; 114: 7322-8.
19. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic ve therapeutic overviev. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 269-76.
20. Roth ME, Grant-Kels JM, Ackerman AB, Elder DE, et al. The histopathology or dysplastic nevi continued controversy. *Am J Dermatopathol* 1991; 13: 38-51.
21. Pazo L, Naase M, Cerio R, Blanes A, et al. Critical analysis of histologic criteria for grading atypical(dysplastic) melanocytic nevi. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 194-204.
22. Celmente C, Cochran AJ, Elder DE, Levene E, et al. Histopathologic diagnosis of dysplastic nevi: Concordance among pathologists convened by the World health Organisation Melanoma Programme. *Hum Pathol* 1991; 22: 311.
23. Carey WP, Thompson CJ, Halpern A, Shultz D, et al. Dysplastic nevi as a melanoma risk factor in patients with familial melanoma. *Cancer* 1994; 74: 3118-25.

24. Barnhill RL, Mihm MC. Histopathology and precursor lesions. In Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ(eds): Cutaneous melanoma, ed 3. Saint Louis Quality Medical Publishing 1998,s.133-198
25. Swerdlow AJ, English JSC, Qiao Z. The risk of melanoma in patients large kongenital nevi: cohort study. J Am Acad Dermatol 1995; 31: 595-9.
26. Marghoob AA, Schoenbach SP, Koph AW, Orlow SJ, et al. Large congenital melanocytic nevi and thr risk of development of malignant melanoma. A prospective study. Arch Dermatol.1996; 132: 170-5.
27. Shaw HM, Balch CM, Soong SJ, Milton GW, et al. Prognostic histopathological factors in malignant melanomas. Pathology 1985; 17: 271.
28. Breslow A. Thickness, cross sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Arm Surg 1970; 172: 902.
29. Byers HR, Mihm MCJ. Development of cell morphologic and moleculer variables in melanoma prognosis. In Hori Y, Hearing VJ, Nakayama J(eds): Melanogenesis and malignant melanoma Biochemistry, Cell Biology, Moleculer Biology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. Amsterdam Elsevier science, 1996, p 205.
30. Barhill RL, Mihm M. The histopathology of cutaneous malignant melanoma. Semin Diagnos Pathol 1993; 10: 47.
31. Chamberlain AJ, Fritschil, Kelly JW. Nodular melanoma patients perceptions of presenting features for earlier detection. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 694-701.
32. Chamberlain AJ, Fritschil, Giles GG, Dowling JP, et al. Noduler type and older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia. Arch Dermatol 2003; 138: 609-14.
33. Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early datection of thick melanoma in the United States: beware of the nodular type. Arch Dermatol 2005; 141: 745-50.
34. Betti R, Vergani R, Tolomio E, Santambrogio R, et al. Factors of delay in the diagnosis of melanoma. Eur J Dermatol 2003; 13: 183-88.

35. Tannous ZS, Lerner LH, Duncan LM, Mihm MC, et al. Progression to invasive melanoma from malignant melanoma in situ, lentigo maligna type. *Hum Pathol* 2000; 32: 705-8.
36. Bub JL, Berg D, Snee A, Odland PB. Management of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with staged excision: A 5-year follow-up. *Arch Dermatol* 2004; 140: 552-8.
37. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Merkle T, et al. *Color Atlas of Dermatoscopy*. 2. ed. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 2002.
38. Beral V, Evans S, Shaw H, Milton G. Cutaneous factors related to the risk of malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1983; 109: 165-172.
39. Feibelman CE, Stoll H, Maize JC. Melanoma of the palm, sole and nailbed: Clinicopathologic study. *Cancer* 1980; 46: 2492-504.
40. Ackerman AB. Malignant melanoma: A unifying concept. *Hum Pathol* 1980; 11: 591.
41. Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Garbe C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *Br J Dermatol* 2000; 143: 275-80.
42. Lens MB, Newton-Bishop JA, Boon AP. Desmoplastic malignant melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol* 2005; 152: 673-78.
43. Koch H, Zelger B, Cerroni L. Malignant blue nevus: malignant melanoma in association with blue nevus. *Eur J Dermatol* 1996; 6: 335-38.
44. Temple-Camp CR, Saxe N, King H. Benign and malignant blue nevus: a clinicopathological study of 30 cases. *Am J Dermatopathol* 1998; 10: 289-96.
45. Connelly J, Smith JL. Malignant blue nevus. *Cancer* 1991; 67: 2653-57.
46. Fallowfield ME, Cook MC. Vascular invasion in malignant melanomas. An independent prognostic variable? *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 217.
47. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-48.

48. Crowson AN, Barhill RL, Mihm MC. Pathology in cutaneous melanoma. In Bach CM, Sober AJ, Soong AJ, eds. Cutaneous melanoma, 4. Ed, St Louis, Quality Medical Publishing, 2003, 171.
49. Breslow A. Thickness, cross sectional area and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 70: 902.
50. Breslow A. Stage I melanoma of the limbs: assessment of prognosis by level of invasion and maximum thickness. *Tumori* 1978; 64: 273.
51. Eld J, Peterson LE. Prognostic factor in cutaneous malignant melanoma in stage I. A clinical, morphological and multivariate analysis. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1978; 12: 243.
52. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; 29: 705-27.
53. Crowson AN, Barhill RL, Mihm MC. Pathology in cutaneous melanoma. In Bach CM, Sober AJ, Soong SJ, eds. Cutaneous melanoma, St Louis, Quality Medical Publishing, 2003, 171.
54. Gershwald JE, Soong SJ, Thompson JF. Prognostic factors and natural history in Cutaneous melanoma. In: Bach CM, Sober AJ, Soong SJ, eds. Cutaneous melanoma, St Louis, Quality Medical Publishing, 2003, 25.
55. Morton DL, Davtyan DG, Wanek LA, Foshag LJ, et al. Multivariate analysis of the relation between survival and the microstage of primary melanoma in clark level and Breslow thickness. *Cancer* 1993; 71: 3737.
56. Clark WH, From L, Bernardino EA. The histogenesis and primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res* 1969; 29: 705.
57. Vollmer RT. Malignant melanoma. A multivariate analysis of prognostic factors. *Pathol Annu* 1989; 24: 383-407.

58. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the AJCC melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622.
59. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, et al. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 1980; 45(12): 3012-47.
60. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol* 2011; 29(16): 2199-205.
61. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199-206.
62. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: A randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 793-6.
63. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000; 18(22): 3782-93.
64. Unger JM, Flaherty LE, Liu PY, Albain KS, et al. Gender and other survival predictors in patients with metastatic melanoma on Southwest Oncology Group trials. *Cancer* 2001; 91(6): 1148-55.
65. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, et al. A multifactorial analysis of melanoma. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastasis. *J Clin Oncol* 1983; 1(2): 126-34.
66. Xu X, Chen L, Guerry D, Dawson PR, et al. Lymphatic invasion is independently prognostic of metastasis in primary cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18(1): 229.
67. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså SD, et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 45.

68. Stensheim H, Møller B, Van Dijk T, Fosså SD, et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 45.
69. O'Meara AT, Cress R, Xing G, Danielsen B, et al. Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. *Cancer* 2005; 103(6): 1217.
70. O'Meara AT, Cress R, Xing G, Danielsen B, et al. Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. *Cancer* 2005; 103(6): 1217.
71. Mårtenson ED, Hansson LO, Nilsson B, von Schoultz E, et al. Serum S-100b protein as a prognostic marker in malignant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001; 19(3): 824.
72. Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.
73. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, et al. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 241-52.
74. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the AJCC melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3634.
75. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of AJCC staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19: 3635-8.
76. Morton DL, Essner R, Kirkwood JM, Wollman RC. The skin. In Holland-Frei Cancer Medicine eds. Kufe DW, Bast RC, Hait WN, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E, BC Decker Inc, Hamilton London, 2006; pp: 1644-1662.
77. Sun W, Shuchter LM. Metastatic melanoma. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 1: 120-93.
78. Ang KK, Byers RM, Peters LJ, Maor MH, et al. Regional radiotherapy as adjuvant treatment for head and neck malignant melanoma. Preliminary results. *Arch Otolaryngol Head Surg* 1990;116:169-172

79. Ballo MT, Strom EA, Zagars GK, Bedikian AY, et al. Adjuvant irradiation for axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 964-72.
80. Van Der Sperk-Kreijser LM, Van Der Rhee SJ, T'oth G, Van Westering R, et al. Site, histological type, and thickness of primary cutaneous malignant melanoma in western Netherlands since 1980. *Br J Dermatol* 1997; 136(4): 565-71.
81. Uehara S, Kamo R, Harada T, Ishii M. Survival analysis of malignant melanoma in Japan-multivariate analysis of prognostic factors. *Osaka City Med J.* 2009 Jun;55(1):35-52.
82. Kandolf-Sekulović L, Zivković-Perišić S, Radević T, Rajović M, et al. Melanoma in South-East Europe: epidemiological data from the central cancer registry and clinicopathological characteristics from the hospital-based registry in Serbia. *Int J Dermatol.* 2012; 51(10): 1186-94.
83. Wu XC, Eide MJ, King J, Saraiya M, et al. Racial and ethnic variations in incidence and survival of cutaneous melanoma in the United States, 1999-2006. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(5 Suppl 1): 26-37.
84. Berzina A, Azarjana K, Cema I, Pjanova D, et al. Prognostic factors and epidemiological characteristics of cutaneous and mucosal head and neck melanoma. *Stomatologija* 2011; 13(2): 49-54.
85. Chi Z, Li S, Sheng X, Si L, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: A Study of 522 consecutive cases. *BMC Cancer* 2011; 11: 85-95.
86. Marashi-Pour S, Morrell S, Cooke-Yarborough C, Arcorace M, et al. Competing risk analysis of mortality from invasive cutaneous melanoma in New South Wales: a population-based study, 1988-2007. *Aust N Z J Public Health* 2012; 36(5): 441-5.
87. Sneyd MJ, Cox B. Clinical and histologic factors associated with melanoma thickness in New Zealand Europeans, Maori, and Pacific peoples. *Cancer* 2011; 117: 2489-98.
88. Ramnath EM, Kannath D, Brabeil A, Stall A, et al. Lymphatic mapping for melanoma: Long term results of regional nodal sampling with radioguided surgery. *Cancer Control* 1997; 4(6): 483-90.

89. Gershenwald JE, Thomps W, Mansfield PF, Leed JE, et al. Multi instituinal Melanoma Lymphatic mapping experience: The prognostic value of Sentinel lenf nod status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 976-83.
90. Levi F, Randimbison L, La Vecchia C, Te WC, et al. Prognostic Factors for Cutaneous Malignant Melanoma in Waud, Switzerland. *Int J Cancer* 1998; 78(3): 315-9.
91. Fortes C, Mastroeni S, Sera F, Concolino F, et al. Survival and prognostic variables of cutaneous melanoma observed between 1995 and 2000 at Istituto Dermopatico Dell'Immacolata (IDI-IRCCS), Rome, Italy. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15(2): 171-7.
92. Crocetti E, Mangone L, Lo Scocco G, Carli P. Prognostic variables and prognostic groups for malignant melanoma. The information from Cox and Classification And Regression Trees analysis: an Italian population-based study. *Melanoma Res* 2006; 16(5): 429-33.
93. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, et al. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am J Surg* 2011; 202(6): 659-64.
94. Taş F. Metastatic behavior in melanoma: Timing, Pattern, Survival, and Influencing Factors. *J Oncol* 2012; 2012: 647684.