SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KUTANÖZ MELANOMLU HASTALARDA BRESLOW KALINLIĞININ YILLAR İÇERİSİNDEKİ DEĞİŞİMİ

Dr. Zehra Tacizer KILINÇ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2019

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KUTANÖZ MELANOMLU HASTALARDA BRESLOW KALINLIĞININ YILLAR İÇERİSİNDEKİ DEĞİŞİMİ

Dr. Zehra Tacizer KILINÇ

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Şirin YAŞAR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2019

İÇİNDEKİLER

Önsöz……..……İ

Kısaltmalar……İİ

Tablolar dizini…….....İİİ

Şekiller dizini…….....İV

Özet……..…….…V

Abstract…….……..…….Vİ

1. Giriş ve Amaç……1

2. Genel bilgiler……..2

2.1 Malign melanom……....2

2.1.1. Epidemiyoloji……2

2.1.2. Moleküler patogenez……4

2.1.3. Melanomda karşı konakçı immün cevabı…….…….5

2.1.4. Risk faktörleri…….……...5

2.1.5. Klinik özellikler…….……..10

2.1.6. Tanı…….….12

2.1.7. Prognoz…….…...30

2.1.8. Tedavi…….…….32

3. Gereç ve yöntem…….……..41

3.1. Araştırma tipi…….…….41

3.2. Hasta popülasyonu……..……41

3.3. Verilerin toplanması…….…..…….41

3.4. İstatistiksel değerlendirme……..……42

4. Bulgular…….…..……..42

4.1. Demografik ve klinik bulgular……..…..…….42

5. Tartışma ve sonuç……..…….…..55

ÖNSÖZ

Başta, gönülden bağlı olduğum çok sevdiğim Haydarpaşa Numune E.A.H.'de asistanlığım süresince iyi bir eğitim alabilmem için gerekli imkanları sağlayan hastanemiz başhekimi sayın Doç.Dr. Aytekin Kaymakçı'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca engin hoşgörüleriyle deneyimlerini bizimle paylaşan, mesleğine bağlılığını örnek almaya çalıştığım, eğitim ve tez döneminde her zaman desteklerini hissettiğim ve sevgiyle, minnetle anacağım, asistanlığımın bana kazandırdığı en değerli duygu, değerli hocalarım Doç.Dr. Şirin Yaşar, Prof.Dr. Fatih Göktay ve patoloji kliniğinden Doç.Dr. Pembegül Güneş'e,

Eğitimimde bilgi ve tecrübelerini paylaşan Prof. Dr. Sema Aytekin'e, Doç.Dr. Güldehan Atış'a, Uz.Dr. Ayşegül Sevim'e,

Rotasyon eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Refik Demirtunç, Doç.Dr. Sinem Çiloğlu ve Dr. Mecit Çalışkan'a,

Hayatımın bu en zor döneminde benimle birlikte fedakârlık yapan kızlarım Zeliha, Meryem Hena ve Sare Kılınç'a, sevgili eşim Mehmet Kılınç ve aile büyüklerim abilerim Muhammed Cihan Güvenç, Serdar Cenk Güvenç'e şükran ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Zehra Tacizer Kılınç
Ocak 2020, İstanbul

KISALTMALAR

MM **:**Malin melanom

ALMM **:**Akral lentijinöz malin melanom

BK **:** Breslow kalınlığı

AJCC **:** Amerikan Kanser Ortak Komitesi

DEB **:** Dermoepidermal bileşke

SLNB **:** Sentinel lenf nodu biyopsisi

MC1R **:** Melanocortin 1 reseptörü

UV **:** Ultraviyole

WHO **:** Dünya Sağlık Örgütü

CDKN2A **:** Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A

BRAF **:** B-Raf isimli proteini kodlayan insan geni

OD **:** Otozomal Dominant

PUVA **:** Psoralen UV-A

SSMM **:** Yüzeyel yayılan kutanöz melanom

TNM **:** Tümör-lenf nodu-metastaz

SSS **:** Santral sinir sistemi

MIA **:** Melanom inhibe edici aktivite

LDH **:** Laktat dehidrogenaz

HIV **:** İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

PET **:** Pozitron emisyon tomografi

ELND **:** Elektif lenf nodu diseksiyonu

FDA **:** ABD Gıda ve İlaç İdaresi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kutanöz melanom gelişiminde risk faktörleri

Tablo 2. Primer melanom tipleri ve özellikleri

Tablo 3. Tümör kalınlıklarına göre cerrahi sınır marjları

Tablo 4. Melanom tanısında histopatolojik tanı kriterleri

Tablo 5. Kutanöz melanomda biyopsi önerileri ve kanıt düzeyi

Tablo 6. Melanomun dermoskopik incelemesinde patern analizi yaklaşımı

Tablo 7. Melanom TNM sınıflandırması

Tablo 8. Amerikan ortak kanser komitesi 8.edisyon'a göre patolojik evreleme

Tablo 9. Çok değişkenli (multivariate) analizde sağkalım için ana bağımsız prognostik faktörler

Tablo 10. Primer melanom cerrahi

Tablo 11. Melanom tedavisinde sıklıkla kullanılan kinaz inhibitörleri

Tablo 12. Melanom hastalarının özellikleri

Tablo 13. Melanom hastalarında Breslow kalınlık dağılım oranları

Tablo 14. Yaş gruplarına göre Breslow kategorilerinin değerlendirilmesi

Tablo 15. Yıllara göre Breslow kategorilerinin değerlendirilmesi

Tablo 16. Yıllara göre gruplandırılmış melanom olgu sayısı

Tablo 17. Breslow kalınlığı ile yaş ve tanı yılı değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Tablo 18. Lokalizasyonlara göre Breslow kategorilerinin değerlendirilmesi

Tablo 19. Yaş gruplarına göre tanı yılları

Tablo 20. Yaşlı ve genç cinsiyet gruplarında ayrı ayrı yıl gruplarına göre Breslow kategorilerinin dağılımı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Derin shave/kepçeleme tekniği ile tanısal eksizyonel biyopsi

Şekil 2. Geniş shave tekniği ile tanısal eksizyonel biyopsi

Şekil 3. Malign melanomda dermoskopik paternler

Şekil 4 ve 5: Metastatik melanomda yeni immün tedaviler

Şekil 5.Melanositik nevüste dermoskopik paternler

Şekil 6. Gelecek melanom sinyal yolu inhibitörü ve metabolik immün regülatör tedavisi

Şekil 7. Gelecek melanom bağışıklık, Sitokin ve onkolitik virüs terapi

Şekil 8. Hastaların cinsiyet dağılımı

Şekil 9. Malign melanom lokalizasyon dağılım oranları

Şekil 10. Yıllara göre melanom tanı koyma oranları

Şekil 11. Malign melanom hastaları arasında Breslow kalınlığı dağılım oranları

Şekil 12. Melanom hastalarında tür dağılım oranları

Şekil 13. Hastalarda cinsiyete göre Breslow kalınlık oranları

Şekil 14. Yaş gruplarına göre Breslow kalınlık dağılım oranları

Şekil 15. Melanom sayısında yıllara göre görülen değişimin değerlendirilmesi

Şekil 16. Gruplandırılmış yıllar içerisinde Breslow kalınlık dağılımı

Şekil 17. Yaş grupları içerisinde Breslow kalınlığı dağılımı

Şekil 18. Breslow kalınlığı grupları içerisinde lokalizasyon dağılım yoğunluğu

Şekil 19. Yıllara göre melanom tanısı konulan hastaların yaş dağılımı

Şekil 20. Yaş (genç ve yaşlı) ve cinsiyet (kadın, erkek) ile tanı konulma yılları gruplarına göre breslow kategorilerinin dağılımları

ÖZET

Amaç

Kutanöz melanom, genel olarak tüm dünyada artan insidansa sahiptir. Breslow kalınlığı halen prognozda en güçlü faktördür. Bizim amacımız kutanöz melanomlu hastalarda yıllar içinde Breslow kalınlığının değişimini saptamaktı. Artan melanom insidansına rağmen Breslow kalınlığındaki değişim trendine yönelik olarak bu çalışma planlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, 2000 –2018 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH) Dermatoloji kliniğine başvuran, "Kutanöz Melanom'' tanısı almış 213 hastadan oluşmaktaydı. Hastalarımızda yaş, cinsiyet, melanom tipleri, anatomik yerleşim yanında Breslow kalınlıklarının yıllar içindeki insidansları ve değişimleri saptandı.

Bulgular

Çalışma grubumuzdaki 213 hastanın 123'ü (%57,7) erkek ve 90'ı (%42,3) kadındı; yaş ortalaması 60.72±17.25, medyan yaş 61 olarak saptandı. Olgularımızın %16,5'i 40 yaş ve altındayken, %17'si 41-54 yaş arasında, %23,8'i 55-64 yaş arasında ve %42,7'si 65 yaş ve üstünde idi, melanom en sık 65 yaş ve üstü hasta grubunda saptandı.

Kutanöz melanom hastaların %29,1'inde gövdede, %26,8'inde alt ekstremitelerde, %19,7'sinde baş ve boyun bölgesinde, %16,4'ünde üst ekstremitelerde ve %8'inin diğer bölgelerde lokalizeydi. Melanom tipleri %33,8'inde yüzeyel yayılan malign melanom, %31,5'inde nodüler malign melanom, %18,8'inde akral lentijinöz malign melanom, %8'inde lentigo malign melanom idi. Olgularımızın %17,4'ünün tanısı 2000-2004 yılları arasında, %18,3'ünün 2005-2009 yılları arasında, %37,6'sının 2010-2014 yılları arasında ve %26,8'inin 2015-2018 yılları arasında konulduğu saptandı. Yıllara göre melanom sayısında görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu **(p: 0.000; p<0.05).**

Olguların %24,9'unun Breslow kalınlığı 1 mm ve altındayken, %13,1'inin 1 mm'den kalın ve 2 mm ve altında, %24,9'unun 2 mm'den kalın ve 4 mm ve altında, %37,1'inin ise 4 mm üstündeydi. Yıllara göre Breslow kalınlığı değerlendirildiğinde ≤1 mm altında ince melanom ise 2000-2004 yıllarında %16,2 (n:6), 2005-2009 arasında %17,9 (n:7), 2010-2014

yıllarında %21,3 (n:17) ve 2015-2018 yıllarında %40,4 (n:23) idi. 2015-2018 yılları arasında breslow değeri 1 mm ve altında olan kategorinin oranı, 2000-2004 yılları arasında, 2005-2009 yılları arasında ve 2010-2014 yılları arasında olan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p_1: 0.006; p_2: 0.028; p_3: 0.005; $p<0.05$). >1-≤2mm, >2-≤4 mm ve >4 mm kalın melanomda ise yıllar içinde artan insidansa rağmen Breslow kalınlıkları açısından anlamlılık saptanmadı.

Sonuç:

Kutanöz melanom genel insidans olarak artış göstermekle birlikte ≤1.0 mm'den ince melanomlar da artış göstermektedir. Çalışmamızda da yıllar içinde melanom kalınlığı artar iken ≤1 mm altında ince melanomlarda da anlamlı olarak artış saptanması hastalar açısından yüzgüldürücüdür. İnce melanomların saptanması hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltarak surveyi uzatacaktır. Kutanöz melanomun daha erken ve daha ince olarak saptanmasına yönelik olarak melanom farkındalığına yönelik kampanyaların arttırılması, basılı-görsel ve sosyal internet ağlarında melanom bilgilendirmesinin yapılması, UV, solaryum gibi risk faktörleri konusunda halkın bilinçlendirilmesi, ince melanom saptanma oranını arttıracaktır.

Bunun yanında nevüs polikliniklerinin ve dermoskopi eğitimlerinin artması, bilgisayarlı ben haritalaması için uygun altyapı hazırlanması ve deneyimli dermoskopist yetiştirilmesinin sağlanması ve aile hekimlerinde de melanom farkındalığın oluşturulması Breslow kalınlığının azalmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: kutanöz melanom, breslow kalınlığı

ABSTRACT

Aim: Cutaneous melanoma generally has an increasing incidence worldwide. Breslow thickness is still the strongest factor in prognosis. Our aim was to determine the change in Breslow thickness over the years in patients with cutaneous melanoma. Despite the increasing incidence of melanoma, this study was planned for the trend of change in Breslow thickness.

Materials and Methods: Our study consisted of 213 patients who were diagnosed as "Cutaneous Melanoma" admitted to Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital (EAH) Dermatology Clinic between 2000 and 2018. Age, sex, melanoma types, anatomical location, incidence and changes of Breslow thicknesses over the years were determined.

Findings: Of the 213 patients in our study group, 123 (57.7%) were male and 90 (42.3%) were female; The mean age was 60.72 ± 17.25 years and the median age was 61 years. While 16.5% of our cases were under 40 years of age, 17% were between 41-54 years, 23.8% were between 55-64 years and 42.7% were older than 65 years, melanoma was most commonly seen in patients aged 65 years or older.

Cutaneous melanoma was localized in the trunk in 29.1%, in the lower extremities in 26.8%, in the head and neck region in 19.7%, in the upper extremities in 16.4% and in other regions in 8%. Melanoma types were superficial malignant melanoma in 33.8%, nodular malignant melanoma in 31.5%, acral lentiginous malignant melanoma in 18.8%, and lentigo malignant melanoma in 8%. 17.4% of our cases were diagnosed between 2000 and 2004, 18.3% between 2005 and 2009, 37.6% between 2010 and 2014 and 26.8% between 2015 and 2018. The increase in the number of melanomas over the years was statistically significant (p: 0.000; $p < 0.05$).

In 24.9% of the cases, the Breslow thickness was 1 mm or less, 13.1% was thicker than 1 mm and 2 mm or less, 24.9% was thicker than 2 mm and 4 mm or less, and 37.1% 4 mm above. When the Breslow thickness is evaluated according to years, thin melanoma below ≤1 mm is 16.2% (n: 6) in 2000-2004, 17.9% (n: 7) between 2005-2009, 21.3% in 2010-2014 (n: 17) and 40.4% (n: 23) in the years 2015-2018. There was a statistically significant difference between the diagnosis year groups in terms of distribution rates of breslow thickness (p: 0.012; $p < 0.05$). In the case of> 1-≤2mm,> 2-≤4 mm, and> 4 mm thick melanoma, there was no significant difference in Breslow thickness despite increasing incidence over the years.

Result: Although the overall incidence of cutaneous melanoma increases, melanomas thinner than ≤1.0 mm also increase. In our study, while the thickness of melanoma increased over the

years, a significant increase was detected in thin melanomas less than ≤ 1 mm. This situation is very satisfactory for patients. Detection of fine melanomas will reduce mortality and morbidity in patients and prolong surveys. Increasing campaigns for awareness of melanoma for early and thinner detection of cutaneous melanoma, informing the public about printed and visual and social internet networks, raising public awareness of risk factors such as UV and solarium will increase the detection rate of thin melanoma.

In addition to this, increasing the number of nevus outpatient clinics and dermoscopy trainings, preparing suitable infrastructure for computerized mapping and training of experienced dermoscopists, and creating awareness of melanoma in family physicians will help to reduce Breslow thickness.

Keywords: cutaneous melanoma, breslow thickness

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kutanöz melanom, cildin melanositlerinden kaynaklanan potansiyel olarak ölümcül bir tümördür.[1] Çoğunlukla deriden olmak üzere mukozal yüzeyler (oral kavite, konjunktiva, vajina), gözün üveal traktı, leptomeninkslerdende köken alabilir. Melanomların çoğu kahverengi-siyah renktedir ancak bazıları deri rengi, pembe-kırmızı renkte olabilir ve bunlar amelanotik melanom olarak adlandırılır. Dikey tümör (Breslow) kalınlığı, kutanöz melanom sınıflandırmasının esasını oluşturmakta olup klinik olarak lokalize primer kutanöz melanom için en önemli prognostik faktördür.[2,3] Melanomda Breslow kalınlığı, epidermisin (veya ülser mevcutsa ülser tabanından) granüler tabakasının üst sınırından, tümörün ulaştığı en derin noktaya kadar oküler mikrometre ile milimetrik olarak ölçülür. Breslow kalınlığı, Amerikan kanser ortak komitesi (AJCC) tarafından düzenlenen tümör, lenf nod ve metastaz kriterlerinin kullanıldığı (TNM) evreleme sistemindeki T kategorisinin esas belirleyicisidir.[4] T kategorisi, melanom durumunun değerlendirilmesi, prognoz tahminleri, minimal eksizyon marjları için öneriler, sentinel lenf noddiseksiyonunun rutin olarak önerilip önerilmeyeceği ve takip muayenelerinin sıklık ve kapsamı için temel oluşturur.[3,5] Dolayısı ile Breslow kalınlığının raporlanmasındaki hassasiyetin hasta yönetimi üzerinde önemli bir etkisi olacaktır.

Hastaların beşte birinde, genellikle ölüme neden olabilen metastaz görülebilir. Ancak erken tanı ve uygun eksizyon, düşük riskli melanom hastalarının (Breslow<1 mm) %90'ından fazlasında tedaviyi sağlar. Melanom insidansı son yıllarda hızla artmıştır ve tahminler gelecek yıllarda da devam edecek bir artışı öngörmektedir.[6] Hatta insidans açısından dünya çapında en hızlı yükselen kanser insidansı arasındadır.[7,8] İnsidanstaki bu artışa rağmen, çeşitli merkezlerden bildirilen verilerdeki ortalama tümör kalınlığında bir azalma eşlik etmektedir. İnsidans ve Breslow kalınlığı dağılımı, melanom eğilimleri ve önleme stratejilerinin anlaşılmasında son derece önemli parametrelerdir.[9] Son yıllardaki tarama stratejileri ile birlikte saptanan melanomların çoğu daha I–IIB evrelerinde iken teşhis edilmektedir.[8] Dolayısı ile her ne kadar insidansdaki bu artış korkutucu olsa da bu artışa paralel olarak hastalığın daha erken ervrelerde saptanma oranları da artmış olduğu için genel sağkalım süreleri de tüm dünyada genel olarak artmaktadır. Ülkemizdeki dermatoloji kliniklerinden yapılan melanom sıklık ve klinikopatolojik altiplerine ait bilimsel veriler sınırlı olup[10] bu çalışmada ülkemizdeki yetersiz melanom veritabanına bilimsel açısından güncel verilerle katkı sunmak yanında klinik olarak, saptadığımız melanom vakalarındaki Breslow kalınlığının yıllar içerisindeki değişiminin saptanarak ülke sağlık otorite ve kurumlarının toplumsal melanom farkındalık ve politika yol haritalarının belirlenmesine bilimsel açıdan katkı sunma amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Malign melanom

2.1.1 Epidemiyoloji

Dünya genelinde yıllık yeni tanı almış primer malign tümörlerin %1,7'si (232.100 hasta) ve kanserden ölümlerin %0,7 (55.500 ölüm)'sinden melanomun sorumluolduğu tahmin edilmektedir.[11] Melanom insidansı son yıllarda artmaktadır ve özellikle bu artış yüksek sosyo ekonomik grupta en yüksektir. Son yılların trendi bronzlaşma eğilimine bağlı olarak bu artış genç kadınlarda daha belirgindir. İnsidans ve mortalite erkeklerde daha yüksektir. 2008 yılında erkek cinsiyetde 29.1/100.000, kadında ise 19/100.000 sıklığında bildirilmiştir. Ancak yaşam tarzı değişiklikleri nedeniyle 45 yaş öncesi kadınlarda 8.2/100.000, erkeklerde ise 5.3/100.000 oranında insidans farklılığı da mevcuttur. Erkeklerde en sık gövde, takiben üst ekstremite, kadınlarda ise alt ekstremite melanomun geliştiği lokalizasyonlardır. En yaygın beyaz ırkta olup, koyu tenli bireylerde yüksek oranda melanin yoğunluğunun koruyucu etkisiyle daha az oranda görülür. Beyaz ırkta en sık görülen melanom tipi yüzeyel yayılan iken, Asya ve diğer ırklarda akral lentijinöz melanom ön plandadır. Tanı anında beyaz ırkın %4'ü, diğer etnik grupların %7-%13'ü ileri evre aşamada olduğu bildirilmiştir.[12]

Tüm deri kanserlerinin yalnızca %4'ü olmasına rağmen en sık ölüme neden olan deri kanseri melanomdur.[13] Amerika'da genç yetişkinlerde (15-29 yaş) -son yıllarda WHO tarafından da karsinojen grubuna alınan solaryum kullanımının da artması nedeniyle- ikinci en sık kanser türüdür. Melanom'un %90'ından fazlası kutanöz olup, kalan olgular oküler, mukozal ve diğer olası melanom gelişim alanlarıdır.[14] Yakın zamana kadar en çok melanom vakasının 50/100.000 oranda Yeni Zelanda ve Avusturalya' da gözlendiği bildirilirken[15], her 100.000'de melanom görülme sıklığının en çok Amerika ve Avrupa'da olduğunu belirten rehberler de mevcuttur.[11] Avrupa'da Akdeniz komşuluğu olan ülkelerde yıllık insidans 3-5/100.000, İskandinav ülkelerinde 12-35/100.000 sıklığındadır (kuzey kutpuna yakın bu ülkeler daha fazla UV maruziyetine maruz kalırlar).[13] Her ne kadar son 40 yılda melanom insidansı artsa da, yaşlı erkekler hariç mortalite stabil olma eğilimindedir. İnsidans 65 yaş grubunda pik yapmaktadır.[15] Amerika'da 2018 yılında Amerikan Kanser Topluluğu'nun raporuna göre 91.270 yeni melanom vakası (55.150 erkek, 36.120 kadın) ve melanom nedeniyle 9320 ölüm bildirilmiştir.[11]

Melanom insidansı yaşla birlikte artış göstermesine rağmen en sık genç ve orta yaşlı bireylerde (20-45 yaş arası, sıklıkla kadınlarda), 55 yaş üzeri ise erkeklerde daha sık görülür.[16] Konjenital nevüslerden gelişen melanom çocuklarda daha sık görülürken, lentigo malin

melanom kronik güneş maruziyeti ile ilişkili olarak yaşlılarda daha sık görülür. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, ülkemizde melanom görülme sıklığı erkeklerde 2.1/100.000 ve kadınlarda 1.6/100.000 olarak bildirilmiştir.[13] Ülkemizde bu düşük insidans, çoğunlukla Fitzpatrick cilt tipi 3 ve 4 olmamızdan kaynaklanabilir. Ülkemizde 2015 yılında yapılan bugüne dek yapılmış en geniş hasta sayıda retrospektif bir çalışmada ortalama yaş 56.4, çoğunlukla erkek hasta oranı, en yaygın alt ekstremite tutulumu ve en sık yüzeyel yayılan melanom tipinin görüldüğü bildirilmiştir.[13] Yıllar içerisinde dağılımlara bakıldığında, bölgeler arasında ciddi farklar görülmemekte olup ülkemizde dünya geneline benzer bir insidans artışı söz konusudur. Sosyal medya, melanom ile ilgili kampanyalar (Euromelanom vs.) ve basının da katkısı ile artan toplumsal melanom farkındalık bilincinin bu artıştaki etkisi yadsınamaz. Bunun yanı sıra ülkemizde dermatoloji uzmanlarına erişim konusunda bu süreçte kayda değer bir ilerleme kaydedilmesi gibi etkenler nedenli artan hasta başvuru sayılarının da bu artışta önemli bir katkısı olabileceği en akılcı yaklaşım olacaktır.

Kadınlarda ince melanom sıklığı ön planda olduğundan prognoz erkeklere göre daha iyidir. Kadınlarda alt ekstremiteler daha sık tutulurken, erkeklerde baş/boyun ve gövde daha ön plandadır. Melanom sağkalım ve seyrinde cinsiyet bağımsız bir prognostik faktör olsa da yapılan çalışmalarda kadın cinsiyette daha iyi prognoz gözlenmiştir. Her ne kadar bu fenomenden sorumlu mekanizmalar bilinmemekte ise de daha önceki çalışmalarda yazarlar güneşe maruz kalmadaki farklılıklar, cilt kanseri konusunda daha az bilinçlenme ve erkekler arasında daha düşük sağlık bakımı tüketimi gibi davranışsal durumları öne sürmüşlerdir ancak bu hipotezlerin cinsiyetler arasındaki sağkalım farklılıklarını tam olarak açıklayamadığı sonucuna varılmıştır.[17] Bunun yanında östrojenin nispeten daha iyi prognozlu melanom ile ilişkisi olabileceği, melanom ve benign nevüslerde östrojen bağlayıcı protein bulunduğunu, hormon replasman tedavisi, oral kontraseptif kullanımı, gebelik seyrinde melanosit proliferasyonu, hiperpigmentasyon gelişimi ile destekleyen ve farklı olarak östrojenin melanom tümör gelişimi üzerinde direkt inhibitör etkisi olabileceğini belirten çalışmalar da mevcutdur.[18] Sağkalım ile tümör kalınlığının çok sıkı bir ilişkisi vardır.[19] Beş yıllık yaşam süresi erkeklerde %78, kadınlarda %91 oranındadır. Melanom ne kadar erken tanı konulursa, prognoz o kadar iyi olacaktır.

Melanomda insidans artışı vücutta yerleştiği bölgeye göre değişkenlik göstermektedir. Bu farklılıkta yaş ve çevresel faktörlerin de etkisi olmaktadır. İleri yaş gruplarında melanom insidansı, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek görülmektedir.[20] Ayrıca ileri yaştaki erkeklerde baş ve boyun lokalizasyonlu melanom sıklığının kadınlara göre daha fazla

görülmesinin nedenlerinden biri erkeklerde ileri yaşlarda saç kaybına daha sık rastlanmasından dolayı olabilir.

UVB radyasyon siklobütan pirimidin dimerleri oluşturarak DNA hasarına ve melanom oluşumuna, deriye makrofaj ve nötrofil göçünü artırarak oluşan inflamatuar yanıt ile de melanom invazyon ve anjiogenezisine katkıda bulunur. UVA ise serbest radikal üretimi ile melanositlere oksidatif stres yaratarak melanom gelişimini kolaylaştırır.[11] Bu nedenle melanomda en iyi korunma yöntemi uygun giysilerle fiziksel koruma sağlamaktır.[15]

Melanom gelişiminin önlenmesinde antioksidan içerikler, karotenoidler, likopen, brokoli kaynaklı sulforafan antioksidan tüketimi ve bir antikanser olan yeşil çay ekstratı içeren güneş koruyucu krem kullanımı önerilmektedir.[21]

2.1.2 Moleküler patogenez

Melanom gelişiminde rolü olan esas risk faktörleri ileri yaş, deri tipi (Fitzpatrick 1 ve 2, kızıl saç), deri rengi (beyaz ırk), genetik yatkınlık (CDKN2A gen mutasyonu), multipl nevüs sayısı (≥100), displastik (atipik) nevüs varlığı, çevresel faktörler, güneş yanığı öyküsü, solaryum, cilt kanseri öyküsü ve ailede melanom öyküsü bulunmasıdır. Familyal melanom ile ilişkili olan gen bölgesi CDKN2A'dır. Genetik çalışmalarda ailesel melanom olgularının yaklaşık yarısında ve sporadik melanomların ¼'ünde p16, tümör süpresör gen proteininde mutasyonlara rastlanmıştır. Ailesel melanom geni 9. kromozomda lokalizedir ve ilgili CDKN2A geni tümör supresör protein p16 ve p14'ü kodlar. P16 daha aktif olup mutasyonu durumunda kontrolsüz hücre çoğalması izlenir. CDKN2A mutasyonu pankreas kanserinde de izlenebildiğinden bu mutasyon nedeniyle melanom gelişmiş olgularda pankreasa yönelik tetkikler de yapılmalıdır[14]. Melanokortin-1 reseptör (MC1-R) geni de melanom ile ilişkilidir.[22]

Bazı melanomlar, klinik ve histolojik olarak tanınabilen öncü lezyonlardan gelişir. Yüzeyel yayılan melanomlar melanositik nevüslerden gelişirken, akral ve mukozal melanomlar öncü lentijinöz melanositik hiperplazilerden gelişebilmektedir. Selüler atipi ve pleomorfizm, progresyonu düşündürür. Melanom gelişiminde diğer önemli genetik yolaklar, CDK4/CDKN2A, P53 yolu[16], fosfotidilinositol-4,5-bifosfat 3-kinaz-protein kinaz B (P13K/AKT yolu), cadherin[16], nöroblastom RAS[16], mitojen aktive protein kinaz (MAPK)[19], c-KIT[19] ve daha önemlisi BRAF gen mutasyonlarıdır. Sporadik melanomların %40-60'ında BRAF proto onkogen mutasyonu izlenir. En sık BRAF mutasyonu protein kinaz içerisindeki valin yerine glutamik asit kodlanmasıyla gelişen V600E nokta mutasyonudur[16]. BRAF

yolağında sporadik melanomda gelişebilen değişiklikler nedeniyle BRAF inhibitör hedef tedavilerine direnç gelişebilir[19].

C-kit mutasyonu özellikle akral melanom, mukozal melanomve yoğun güneş maruziyeti olan alanlardan gelişmiş melanomlarda gözlenir[19].

2.1.3.Melanomda karşı konakçı immün cevabı

Melanom immünmodülasyona en hassas malinitelerden biridir. UV maruziyeti, özellikle UV-B, melaninin biyolojik yapısı nedeniyle melanosit DNA'sında sık rastlanan mutasyonlar sonucu sekansı değişen proteinler melanosit hücre yüzey MHC moleküllerinde yabancı peptid olarak algılanır ve takiben immün T hücre cevabı başlar. MART-1, gp 100, tirozinaz melanozomal proteinleri T hücreleri tarafından mutasyonel protein olarak tanımlanınca immün cevap oluşur. Ayrıca melanom hücrelerinin kanser-testis antijeni gibi immün cevap oluşumunu tetikleyen proteinleri geliştirme özelliği olduğu belirtilmektedir. Dolayısıyla melanom tümörünün kısmi veya tam regresyonu, vitiligo benzeri depigmentasyona sahip halonevüs oluşumuna yol açabilir ve immünsuprese hastalarda daha sık görülmesi de melanomun immünojenik bir tümör olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle geliştirilen immünolojik tedavi sitotoksik T hücreleri üzerinden etkili olmaktadır[23].

2.1.4. Risk Faktörleri

Günümüzde melanomun genetik yatkınlık ve çevresel etkiler arasındaki etkileşimden geliştiği düşünülmekte olup en önemli risk faktörü genotoksik etkiye neden olan aralıklı UV maruziyetidir. Güneş yanığı öyküsü aralıklı yoğun güneş maruziyetine işaret olup çocukluk döneminde olması riski daha da artırır[20]. Kronik sürekli maruziyet ise daha çok aktinik keratoz ve melanom harici deri kanserleri ile ilişkilidir. Bronzlaşma amacıyla yapay UVA maruziyeti, günlük hayatdaki rutin UV maruziyetinden daha risklidir. Psoriasis hastalarına fotokemoterapi amacıyla verilen psoralen-UV-A-radyasyon ile de artmış melanom riski mevcuttur. Özetle non-melanom deri kanserleri UVB, melanom ise UVA ile daha çok ilişkilidir.

Kutanöz Melanom Gelişiminde Risk Faktörleri	
Genetik Faktörler	• Ailede kutanöz melanom öyküsü • Açık ten • Yanmaya eğilimli olmak, bronzlaşamamak • Kızıl saç • DNA onarım bozuklukları (kseroderma pigmentosum)
Çevresel Faktörler	• Aralıklı yoğun güneş maruziyeti • Devamlı güneş maruziyeti • Ekvatoryel bölgelerde yaşamak • PUVA • Özellikle 35 yaş altında solaryum öyküsü • İyatrojenik veya edinsel immunsupresyon • Çocuklukta güneş yanığı
Gen ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda gelişen fenotipik özellikler ✓ Melanositik nevüsler ve solar lentijinler: ▪ Edinsel melanositik nevüs (MN) sayısında artış ▪ 100 MN, yaklaşık 8-10 kat artmış risk ▪ Atipik melanositik nevüsler (AMN) ▪ 5 AMN, yaklaşık 4-6 kat artmış risk ▪ Birden çok solar lentijinler (SL) yaklaşık 3-4 kat artmış risk ✓ Kişisel melanom öyküsü	

Tablo 1. Kutanöz Melanom Gelişiminde Risk faktörleri[24]

2.1.4.1 Basit Melanositik Nevüsler

Melanom gelişiminde bireye ait en önemli risk faktörleri melanositik nevüs sayısı, aile öyküsü ve genetik yatkınlıktır.

Melanositik nevüsler, melanosit veya nevüs hücrelerinin benign birikimleri olup konjenital veya kazanılmıştır. Melanom olgularının yaklaşık %25'i daha önceden mevcut ben üzerinden gelişmektedir[20]. Melanom gelişim riski ile total nevüs sayısı korele olup sayı, çap ve nevüs tipi de önemlidir. Sayıca 100'den fazla, 5 mm'den daha geniş ve 20 cm'den büyük dev

nevüsle rriski belirgin artırır. Basit melanositik nevüs'den gelişen melanom sıklıkla yüzeyel yayılan melanom tipindedir[20].

2.1.4.2 Atipik Melanositik Nevüsler

Atipik nevüs genelde 5 mm'den geniş, düzensiz pigmentasyon gösteren, asimetrik, düzensiz ve net sınırlı olmayan düz yapıdaki nevüslerdir. Bu kriterlerden en az ikisine sahip olan nevüsler "atipik nevüs" olarak adlandırılır. Bu nevüsler histopatolojik olarak displazi içerir. Sıklıkla merkezi bir papül ve ''fried egg'' görünümünü anımsatan pigmente maküler halka ile çevrilidir. Melanom öykülü hastalarda %34-%59 sıklıkta displastik nevüs mevcuttur[25].

Atipik nevüs sendromu (ANS) sporadik veya OD geçişli, başlıca CDKN2A gen lokusunda germline ve BRAF geninde somatik mutasyon gelişmesi ile görülebilen, en son 1993 yılında Newton ve arkadaşlarının aşağıda belirtilen bir skorlama sistemi ile tanımladığı, yanısıra klasik atipik nevüs sendromu olarak da ayrıca sınıflandırılmış, melanom gelişme riski yüksek bir sendromdur. Bu kişilerde erken yaşta, skalp gibi pek alışılmadık bölgelerde neoplazi gelişimine yatkınlık vardır ayrıca oküler melanom gibi cilt dışı gelişim lokalizasyon riski de artmıştır.

ANS diyebilmek için aşağıdaki bulgulardan en az üçünün olması gerekir[25]

1) 2 veya daha fazla atipik nevüs,
2) 20-50 yaş arasındaki hastalarda 100'den fazla sayıda nevüs,
3) 20 yaş altı veya 50 yaş üzerindeki hastalarda 50'den fazla sayıda nevüs,
4) Kalçalarda veya ayağın üzerinde birden fazla nevüs,
5) Skalp anteriorunda nevüs,
6) İriste 1 veya daha fazla sayıda pigmente lezyon varlığı

Klasik nevüs sendromlu hastalarda ise en az 100 nevüs olmalı ve en az 1 tanesinin klinik olarak atipik nevüs özelliğinde, 1 tanesinin ise 8 mm veya daha geniş çaplı olması gerekir. Displastik nevüsler en sık gövdede, ayrıca iris, ayak sırtı, skalp ve kalça-göğüs gibi örtülü alanlarda dahi görülebilir. Genelde pubertede görülmekte olup prepubertal ve yetişkin dönemde de rastlanabilir. Çoğunlukla stabil veya regresyon seyri gösterdiğinden profilaktik eksizyon yerine dermoskopik takip daha çok önerilmektedir. Genellikle 50'den fazla çoklu melanositik nevüs ve pozitif aile kutanöz melanom öyküsü ile karakterize otozomal dominant bir genodermatoz olan ailesel atipik multipl nevüs melanom sendromunda ise etkilenmiş bireyler,

daha yüksek tümör evrelemesi ve daha yüksek metastaz riskine sahip daha agresif seyreden kanserlere sahip olma eğilimindedir. Bu nedenle peryodik olarak yıllık abdominal bölge ultrasonları ile birlikte yıllık dermatolojik ve oftalmolojik takip önerilir. Mezotelyoma gelişim riskine odaklanan yıllık fizik muayenelerin yanı sıra her 2 yılda bir manyetik rezonans görüntüleme ile takip önerilir[26]. Prospektif çalışmalarda melanom gelişimi açısından bu klinik antitelere sahip 10-50 yaş arası bireylerde %49, 70 yaş üzerinde ise %82 tahmini kümülatif risk gösterilmiştir[25] ve bu hastaların eşlik edebilecek santral sinir sistemi tümörü, meme kanseri, pankreatik neoplazi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.1.4.3 Melanom ve Gebelik

Melanom günümüzde genç kadınlarda sık rastlanmakta olup bazı çalışmalarda gebelik seyrinde en sık rastlanan malinite olduğu bildirilmektedir[27]. Abdomen ve göğüs bölgesinde cildin gerilmesine bağlı olarak nevüslerde çap artmış gibi dursa da bu dönemde koyulaştıkları ve büyüdüklerine dair kanıtlar yetersizdir.[27] Reproduktif çağdaki genç kadınlarda sık görülmesinden dolayı oral kontraseptif ve diğer hormonal faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Bu yüzden 5 veya daha fazla sayıda canlı doğum yapmış olmak ve erken yaşta gebe kalmanın melanom riskini azalttığı gösterilmiştir. [27]Bir gebede erken evre melanom (in situ ve evre 1) var ise düşük metastaz riski nedeniyle bir sonraki gebeliği ertelemeye gerek yok iken, evre 2 ve ötesi durumunda melanom rekürrensinin en sık bu dönemde görülmesinden dolayı 2-3 yıl ertelemesi önerilir.[27]Transplasental ve fetal metastazlar nadir görülür.

Melanom dahil tanı almış çoğu kanser spesifik ölüm riskinin-meme ve over kanseriharici gebelik/laktasyon döneminde artmadığı yapılan çalışmalarla desteklenmiştir[27]. Ancak aksi yönde, gebelik ilişkili melanom olgularının gebelik dışı döneme göre %56 oranında daha mortal seyredebildiği de belirlenmiştir. Yine de bu hastalarda tümör proliferatif markerlarının (mitotik indeks, fosfohiston H3, Ki-67 immünboyama) gebe olmayan melanomlu hastalarla benzer oldukları bildirilmektedir.[27] Bir sonraki gebelik planı karar verilirken hastanın yaşı, evresi, reprodüktif dönemi dikkate alınmalıdır[27].

Tedavide evre 1 ve 2, gebe olmayanlarla aynı olup evre 3 ve 4'de tanı konulan trimestr önemlidir. SLNB ilk trimestrda genel anesteziden kaçınmak amacıyla önerilmemekte olup 2. ve 3. Trimestrde anaflaksi riski nedeniyle mavi boya kullanılmadan yapılabilir[27].

2.1.4.4 Çocukluk çağı melanomu

Pediatrik melanom tüm melanomların ¼'ünü oluşturup 20 yaşından küçük bireylerde nadir görülür. Melanomların yaklaşık %2'si 20 yaşından küçüklerde, %0,3'ü ise 14 yaşından küçüklerde görülür. Özellikle prepubertal dönemde nonspesifik, nonpigmente ve benign lezyon görünümü verdiğinden daha kalın tümöre, gecikmiş tanı ve tedaviye neden olabilmektedir[28]. Sıklıkla sporadiktir ve UV ilişkili DNA hasarı nedeniyle gelişir. Hastaların %22'sinde açık ten rengi, genetik yatkınlık, yaş, nevüspaterni, aile öyküsü, kseroderma pigmentozum risk faktörleridir. Konjenital nevüs, immünsüpresyon, çillenme melanom riskini artırmaktadır.

Tanıda yetişkin ABCDE kriterlerinden farklı olarak A: amelanotik, B: kanama, tümsek, C: tek renk, D: de novo, herhangi bir çap, E: nevüsden gelişim kriterleri kullanılır[29]. Pediatrik melanom 3 ana kategoride sınıflandırılır: *de novo* konvansiyonel melanom, konjenital melanositik nevüsten gelişen melanom ve spitzoid melanom veya malignensi potansiyeli bilinmeyen spitzoid tümör.

Pediatrik de novo konvansiyonel melanom, yetişkin olanı ile büyük oranda genomik benzerlikte olup spitzoid melanomu ise, diğer pediatrik ve yetişkin melanomya göre daha az agresif seyir ve nadir extranodal metastaz göstermektedir. Ancak pediatrik melanom, erişkinlere kıyasla, kötü prognozla seyreden daha kalın primer lezyon ve daha yüksek oranda sentinel lenf nod mikrometastazı yapma eğilimindedir. Sağkalım, melanom tipine bağlıdır. İnvaziv melanom melanom için spesifik 5 yıllık sağkalım %90'larda iken tüm sağkalım %78-95 oranındadir[30]. Önlemede WHO tarafından sınıf 1 karsinojen grubunda bulunan daha az UV maruziyeti önerilir[29].

2.1.4.5. Tırnakta melanom

Melanonişi tırnak plağında melanine bağlı pigmentasyon sonucu oluşur. Melanosit aktivasyonu veya proliferasyonundan kaynaklanır. Tırnak anatomisi zorluğu ve melanomun matriksden gelişmesi nedeniyle iyi örnekleme yapılması, tırnak plak kaldırılıp lezyon çapına göre değişmekle birlikte insizyonel veya eksizyonel biyopsi yapılması önerilir[27,] Tırnak matriks ve yatak epitelindeki melanosit proliferasyonunda benign (nevüs) ya da malign (melanom) olup olmadığı belirlenmelidir[31]. Tırnak muayenesinde melanonişi sitriata, diffüz pigmentasyon, amelanotik değişiklikler gibi şüpheli bir tırnak lezyonu görüldüğünde tırnak matriksinden biyopsi alınmalıdır. Matrix melanomu genelde erişkinlerde görülmekte olup ayak ve el başparmak tırnağını daha sık etkiler[31].

Tırnak melanom dermoskopisinde açık-koyu kahverengi zemin, kahverengi-siyah longitudinal çizgilenmeler (renk ve kalınlık konusunda düzensizlik), subungual hemoraji (kanama alanları, lineer mikrohemoraji) ve kutikulada pigmentasyonu tanımlayan mikro-Hutchinson işareti görülür[32].

2.1.5 Klinik Özellikler

Primer kutanöz melanom, büyüme şekline göre beş alt gruba ayrılmıştır. Sağkalımı belirleyen melanom türünden öte, tümör kalınlığı ve evredir.

2.1.5.1. Yüzeyel Yayılan Melanom

Açık tenli bireylerde en sık görülen kutanöz melanom tipidir. En sık 40-60 yaş arası tanı konulur. Vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkan tüm melanomların yaklaşık %70'i yüzeyel yayılan melanomdur. En sık intermitan güneş gören bölgelerde; kadınlarda daha sıklıkla alt ekstremite arka yüzde, erkeklerde ise sıklıkla gövdede görülürler. Yüzeyel yayılan kutanöz melanom de novo veya mevcut bir nevüs üzerinden gelişebilir. Nevüsten gelişen melanomların çoğu bu tiptedir. Muayenede bronz-kahverengi, gri, siyah, viyolese, pembe ve nadiren mavi veya beyaz renkte papüler, nodüler lezyon şeklinde görülebilir. Beyazımsı-gri alanlar regresyonu işaret eder. Başlangıçta radyal büyüme fazı gösterip, zamanla vertikal faza geçen, epidermiste pagetoid patern oluşturan malign melanositler klinikte başlangıçta maküler lezyon iken vertikal büyüme fazına geçince papül veya nodül gelişimi şeklinde görülür[33]. Genelde keskin sınırlı, düzensiz yarımada benzeri protrüzyonlara rastlanır[20].

2.1.5.2 Nodüler Melanom

Nodüler melanom, açık tenli kişilerde, ikinci en sık görülen melanom tipidir. Genelde 5.-6. dekatda gelişip, sıklıkla gövde ve ekstremitelerde olmak üzere, erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Haftalar-aylar içinde hızlı büyüme gösterir. Radyal büyüme fazı olmayıp, kısa sürede vertikal faza geçer. Klinik olarak uniform, kahverengi, siyah, mavi-siyah renkte olup düz yüzeyli nodül, ülsere polip, eleve bir papül halinde olabilir[20]. İntermitant güneş maruziyetiyle yakın ilişkili bu tümör %50 oranında akromik görülebilir. Melanom tanısının klasik ABCD kriterleri, nodüler melanom için geçerli değildir. Dermal invaziv bu tümör, atipik melanositlerin yuva ve agregatları ile oluşan nodül yapısındadır[33]. Tanı sırasında daha kalın ve

ileri evrede olurlar, bu da kötü prognozla ilişkilidir. Melanomun metastaz yapabilme yeteneğiyle en güçlü örtüşen faktörler Breslow kalınlığı, ülserasyon, noduler histolojik subtip olması nedeniyle bu melanom tipinde erken metastaz beklenir[34].

2.1.5.3 Lentigo Malin Melanom

Lentigo malin melanom (LMM) tüm melanomların %4-15'ini oluşturur ve genellikle ileri yaşda görülür. Süperfisyel ve nodüler tipin aksine, kronik güneş hasarı ve ileri yaş ile koreledir. Yıllarca insitu kalabilir. Lentigo maligna in situ olup invazyon olunca lentigo malign melanom adıyla anılır[33]. Yüz ve boyun gibi kronik güneş hasarı almış deride oluşurlar. Klinikte düzensiz sınırlı, bronz renk zemininde siyah, kahverengi makül ve papül halinde görülür. Hutchinson'un melanositik makülü olarak da anılan bu antite epidermis bazal tabakada lokalize melanosit proliferasyonu ile karakterizedir[20]. Dermal invazyon gelişince üzerlerinde nodüller gelişir[33].

2.1.5.4. Akral Lentijinöz Melanom

Akral lentijinöz melanom (ALM), beyaz ırkta kutanöz melanomların yaklaşık %5'ini oluştururken[20] Asyalı, Uzakdoğulu, Afrikalı ve Hispanik toplumda en sık görülen melanom tipidir. UV maruziyeti ile ilişkili değildir[16].Tipik olarak volar bölgelerde (avuç içi, ayak tabanı), tırnak yatağı(subungual) ve çevresinde gelişen, tipik lentiginöz paterne sahip melanomlardır. Genellikle yaşlı popülasyonda görülüp kadın cinsiyet baskındır[20]. Düzensiz sınırlı, 2-3 cm çapa ulaşabilen, başlangıçta düz yüzeyli, progrese olduğunda papüler ve nodüler gelişim gösteren bazen de amelanotik (pigmentsiz) olabilen lezyonlardır. Daha geç yaşlarda ortaya çıkarlar ve prognozları kötüdür[35].Subungual melanom genelde başparmakta görülür[33].Mukozal ve akral melanomda görülebilen c-kit mutasyonu, tümörün c-KIT inhibitörlerine (ör. imatinib, nilotinib) karşı yanıt vermesini sağlar[19].

2.1.5.5 Mukozal melanom

Mukozal melanom nazal kavite ve aksesuar sinüsler, oral kavite, dudaklar, farinks, vulvar, vajinal, uterus, anorektal bölge, kısaca mukozal epitelyumun bulunduğu alanlarda gelişebilen kötü prognozlu bir melanomdur. Bu okkült alanlardan gelişmesi tanı gecikmesine yol açar. Tüm melanomların %1'ini oluşturup bu nedenle hakkında risk faktörleri ve patogenezi

tam açıklanamamış olduğundan kutanöz ve oküler melanom göre 5 yıllık survi düşüktür. En sık baş ve boyunda, takiben anorektal ve vulvovajinal bölgede gelişir. Tedavide ilk yaklaşım cerrahi rezeksiyondur. Mukozal melanomda en sık rastanan c-KIT aktive mutasyonuna karşı verilmesi önerilen immünoterapi (imatinib), bu agresif tümörde umut vadetmektedir[36].

2.1.5.6. Amelanotik/hipomelanotik melanom

Amelanotik/hipomelanotik melanom, tüm melanom tipleri içerisinde %2-%20 oranında görülür. Pigmente melanoma göre daha hızlı büyüme paterni olup deri tipi 1, kızıl saç, çillenme fenotipine sahip bireylerde ve ileri yaşda daha sık rastlanır. Genelde yüz, kulak, boyun yan yüz, kol, el dorsali, bacak ön yüz gibi kronik güneş maruziyetine uğrayan lokalizasyonlarda gelişir. İlişkili olarak aktinik keratoz sık görülür. Bu melanom tipinde kızıl saç ile ilişkili olarak melanocortin 1 reseptör gen genotipi (MC1R) taşıyıcılığı mevcutdur. Tanıda gecikmeden kaynaklanan kötü prognoz vardır[37].

Bu klasik alt tiplerin dışında melanomda klinikopatolojik varyantları arasında pigment sentezleyen malign melanom (“animal type’’melanom), nevoid, spitzoid, desmoplastik (nörotropik)[33], berrak hücreli sarkom (yumuşak dokunun melanomu), oküler melanomve dermal melanositlerden (dev konjenitalnevüs, malign blue nevüs, spitzoid nevüs) gelişebilen[15]tipleri de vardır. Metastatik potansiyeli olmayan atipik spitzoid tümör, spitzoid melanomdan ayırt edilmelidir[15].

Melanom Tipi	Sıklık (%)	Yerleşim	Radyal büyüme	Özellikler
Yüzeyel yayılan melanom	60-70	Kadınlarda alt ekstremite, erkeklerde gövde	Var	Daha pagetoid, daha az solar elastoz
Nodüler melanom	15-30	Gövde, baş, boyun ağırlıklı olmak üzere tüm vücut	Yok	Vertikal büyüme gösteren nodül
Lentigo maligna	5-15	Yüz, özellikle burun ve yanak	Var	Güneş hasarlı deri, yıllar içerisinde yavaş ilerler
Akral lentiginöz melanom	5-10	Ellerde palmar, ayaklarda plantar bölge, subungual yerleşim	Var	Koyu tenli kişilerde en sık görülen tip

Tablo 2. Primer melanom tipleri ve özellikleri[24]

2.1.6 Tanı

Kutanöz melanomda metastaz eğiliminin fazla olması, ileri evrelerde kötü prognoz seyri nedeniyle erken tanı zorunludur. Tanıda altın standart biopsi olmasına rağmen erken tanıyı ve nevüs değişikliklerini saptamayı kolaylaştırabilecek çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Kutanöz melanom önemli oranda dermoskopik (epiluminesans mikroskopi) muayene ile teşhis edilebilir[38]. Melanomlar yaygın olarak ilk, hasta tarafından fark edildiğinden melanomun tanınmasına yardımcı ABCDE kısaltması geliştirilmiştir[20,38].Yanısıra son zamanlarda artık "ABCD'' kuralı uygulanmaktadır[15]. İlgili lezyonda asimetri, kenar düzensizliği, renk değişikliği, çap artışı (>6 mm)[20] ve gelişim seyrinde (E) görülebilecek bu değişikliklerin hasta tarafından farkedilmesi erken tanıyı sağlar. Ancak amelanotik melanom tanısı gecikebilir ve de novo (önceden var olan nevüs üzerinden gelişmez) gelişen melanomlar erken evrede 6 mm'den küçük olabilir[38].

Şüpheli pigmente lezyon klinikte ''çirkin ördek'' kavramı ve 'ABCD' kuralı ile analiz edilir[15].

A: "Asymmetry" asimetri

B: "Border irregularity" kenar düzensizliği,

C: "Color" renk farklılığı,

D: "Diameter" Çap özellikle 6 mm'den büyük olma

Günümüzde çoğu primer melanom <5 mm çaptadır. Dinamik (evolüsyon) kuralı, eğitimli hastalarda hızla büyüyen amelanotik melanom teşhisi açısından önemlidir[15]. Kanama ve ülserasyon ince melanomlarda %10 oranında, kalın melanomlarda %54 oranında gözlenir. Kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir[39].Clark level-4 ve 5 olan ince melanomlarda papiller ve retiküler dermis arası sınırda konumlanmış dermal lenfatiklere bağlı olarak artmış metastaz ve rekürrens riski bulunmaktadır. İnce (<0.8 mm) melanom hastaların yaklaşık %15'inde rekürrens ve metastatik hastalık gelişebilir. Erkek cinsiyet, ileri yaş ve artmış tümör kalınlığı rekürrens riskini arttırır[40].

Melanom şüphesinde minimal yan kenar payı ile tam kat eksizyonel biyopsi önerilmektedir[15]. Genelde perilezyonel 1-3 mm periferal kenar uygulaması önerilmektedir[27]. Tanısal eksizyonel biyopsi 3 şekilde yapılabilir:

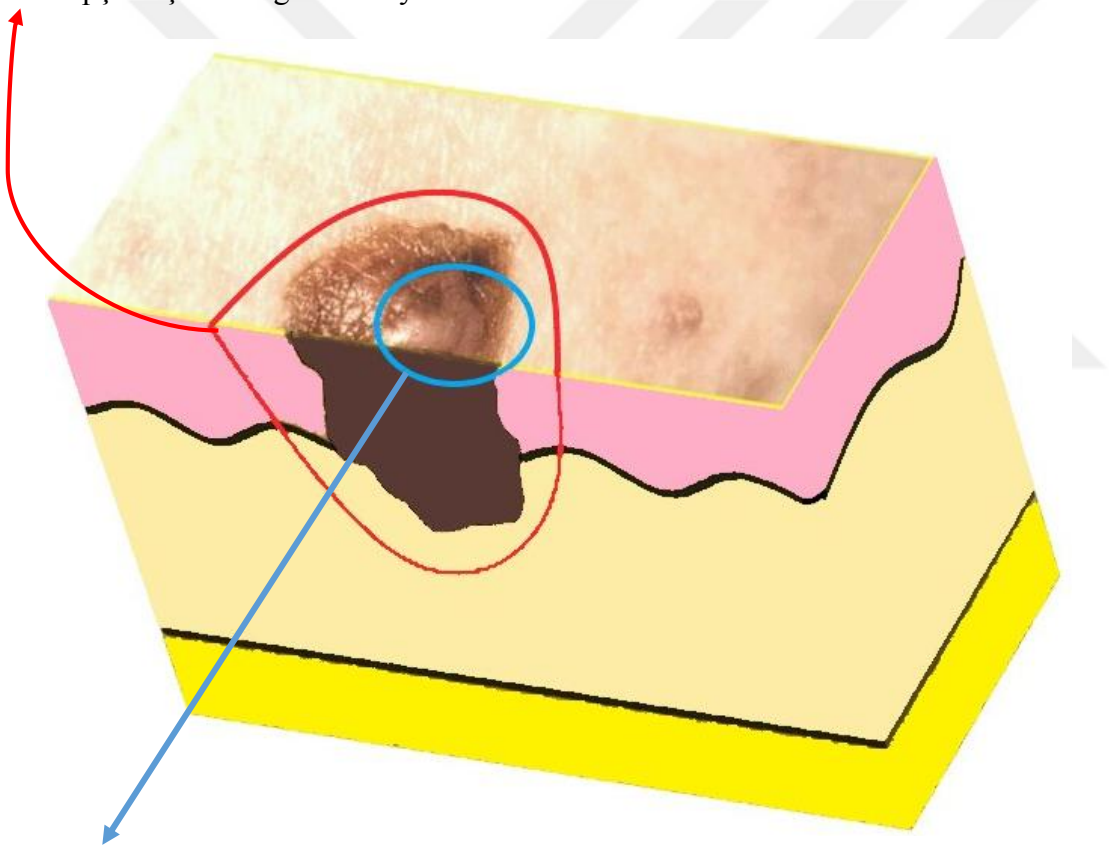
- Eliptik (fusiform) eksizyon
- Punch eksizyon

- Derin shave/ kepçeleme yöntemi

Günümüzde dermatologlar tarafından en sık saucerization (‘’scoop’’, kepçeleme) yönteminin kullanıldığı bildirilmektedir. Bu yöntem ile derin retiküler dermise ulaşma amaçlanmıştır[27]. Melanoma in situ, lentigo maligna şüphesi veren maküler lezyon varlığında derin papiller ve süperfisyel retiküler dermisi hedefleyen geniş shave biyopsi yapılabilir. Biyopsi sonrası hemostaz elektrokoterizasyon/elektrofulgurasyon, spot elektrokoter, topikal alimünyumklorid/ ferriksubsulfat solüsyonu, koagülanlar (dermiste ferrik pigment yapan emilir jelatin) ile sağlanabilir[27].

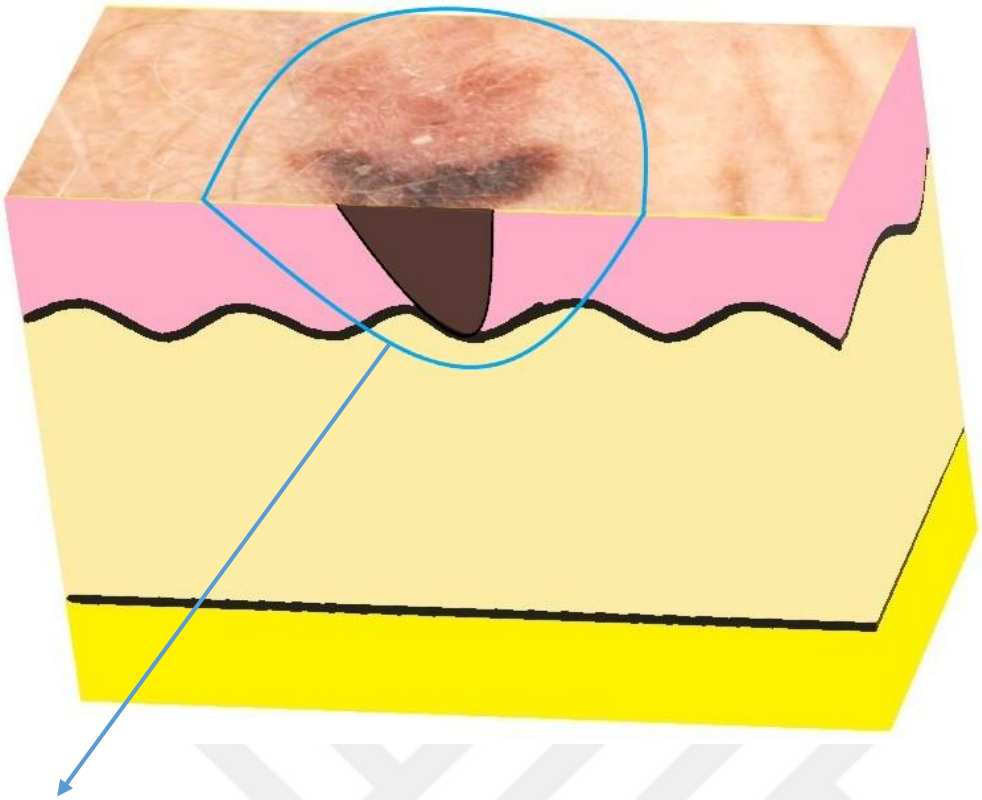
Yüz ve akral bölgede klinik ve dermoskopik açıdan lezyonun en atipik kısmından bu 3 biyopsi tekniğinden biriyle parsiyel örnekleme yapılabilir[27].

Kepçe/kaşık tekniği tüm lezyonun alınması ve derin sınırların tam örneklemesine olanak sağlar.



Superfisyal, kısmi shave biyopsiler daha geniş/kalın melanomlarda tam olmayan örneklemeyle sonuçlanacaktır.

Şekil 1: Derin shave/kepçeleme tekniği ile tanısal eksizyonel biyopsi (Dr. Serdar Cenk Güvenç tarafından çizilmiştir.)



Şekil 2: Geniş shave tekniği ile tanısal eksizyonel biyopsi Lentigo melanom ve melanoma in situ lezyonlarında geniş shave biyopsi yapılması optimal doku örneklemesine olanak sağlar.

Tümör kalınlığı	Cerrahi sınır*
İn situ	0.5-1 cm‡†
≤1.0 mm	1 cm
>1.0 - 2.0 mm	1-2 cm
>2.0 mm	2 cm

Tablo 3. Tümör kalınlıklarına göre cerrahi sınır marjları

Önerilen cerrahi eksizyon sınırları, cerrahi sırasında lezyonun kenarından veya önceki biyopsi ile klinik olarak ölçülür; patolog tarafından ölçülen histolojik sınırlar değildir. Sınırlar, fonksiyonel önem veya anatomik konum için değiştirilebilir.

Melanom in situ ve lentigo maligna lezyonlarında 0.5 cm'den daha büyük sınırlar gerekebilir.

2.1.6.1. Histopatoloji

Melanom tanısında histopatoloji altın standarttır. Kutanöz melanom, tipik olarak asimetrik, kötü sınırlı, epidermiste bulunup birbirleriyle eşit mesafede olmayan, boyut ve şekil olarak değişkenlik gösteren, odaksal olarak birleşen, yuva yapıları oluşturan melanositler ile karakterizedir[24]. Melanomun histopatolojik tanısında önemli olan kriterler Tablo 4'de verilmiştir.

Hematoksilen-eosin boyası ile tanı konulamayan veya ''pigmentasyon, nesting-yuva yapıları, pagetoid yayılım'' gibi morfolojik belirteçlerin yokluğunda tümörün melanositik kökenini doğrulamak amacıyla immunhistokimya boyama yapılır[27]. Melanom tanısında melanozomal proteinler olan HMB45 (gp100), tirozinaz, Melan-A/MART-1 (bu 3 boya daha spesifik), S100 boyaları en sık kullanılan boyalardır[27]. Kalsiyum bağlayıcı protein olan S100, melanosit ve melanom için yüksek duyarlılıktadır ancak spesifik değildir[24]. Diğer yardımcı testler Ki-67 proliferasyon marker ekspresyonu, p16 boyamadır[27]. Spitzoid lezyonlarda agresif tutum ile ilişkili homozigot kromozom 9p21 kaybı da bakılabilir[27].

Melanom iki farklı büyüme şekline sahiptir ve bu büyüme şekli prognozu belirler. İlk faz, radial (horizontal) büyüme şekli olup, bu fazda neoplastik melanositlerin epidermis içine yatay olarak yayılması ve papiller dermiste fokal olarak soliter melanositlerin veya melanosit yuvalarının olması sözkonusudur. Vertikal büyüme fazında ise, epidermis içindeki melanositlerden sitolojik olarak farklı olan ve büyük dermal nodüller, yuvalar oluşturan melanositler mevcuttur. Vertikal büyüme fazında tümör metastaz yeteneği kazanır[24].

2.1.6.2. Histopatoloji Raporunda Olması Gerekenler

Histopatoloji raporunda belirtilen parametreler prognozu belirler. Raporda numunenin boyutu (ölçüsü), tümör kalınlığı (Breslow), ülserasyon, dermal mitotik hız ("hot spot" metodu; mitoz sayısı/mm^2), periferal ve derin kenar durumu (negatif/pozitif), mikrosatellit belirtilmesi gereken zorunlu parametrelerdir. İsteğe bağlı olarak lezyonun makroskopik tanımı, anjiolenfatik invazyon (lenfovasküler), histolojik alt tipi, nörotropizm (perinöral invazyon), regresyon, evreleme için tümör kategorisi, tümörü infiltre eden lenfositler, anatomik invazyon seviyesi, vertikal büyüme fazı da belirtilebilir[27].

MELANOM TANISINDA HİSTOPATOLOJİK TANI KRİTERLERİ
MİMARİ MODEL
▪ Asimetri ▪ İntraepidermal melanositik bölümün zayıf sınırlandırılması ▪ Tümör tabanı siluetinin düzensiz olması (nevoid melanom hariç) ▪ Melonositlerde matürasyon kaybı ve dermise doğru uzanmaları ▪ Epidermisteki melanosit yuvalarının birbirleriyle eşit uzaklıkta olmaması ▪ Melanosit yuvalarının boyut ve şekil değişkenliği ▪ Bazı melanosit yuvalarının birleşmesi ▪ Dermo-epidermal bileşke üzerinde dağınık melanositler ▪ Epidermal soliter melanositlerin yuva yapılarına göre çoğunlukta olması ▪ Yuva yapılarındaki melanositlerin birleşmemesi ▪ Melanositlerin adneksiyal epitele uzanması ▪ Dermiste melanosit şeritleri ▪ Lezyonların tabanındaki yuva yapılarının genellikle büyük olması
SİTOMORFOLOJİ
▪ Atipik melanositler (pleomorfik nükleusların mevcut olduğu) ▪ Mitofik figürler ▪ Nekrotik melanositler
DİĞER BULGULAR
▪ Regresyon bulgusu ▪ Aktinik elastozis ▪ Tümör hücreleri içinde melanin “tozu” ▪ Melaninin dağınık dağılımı ▪ Lezyon tabanında plazma hücreleri

Tablo 4. Melanom tanısında histopatolojik tanı kriterleri[24]

ŞÜPHELİ KUTANÖZ MELANOMLARDA BİYOPSİ İÇİN ÖNERİLERİN GÜCÜ VE KANIT DÜZEYİ İLE KLİNİK BİLGİLER VE PATOLOJİ RAPORLARI		
Öneri	**Öneri gücü**	**Kanıt düzeyi**
• Biyopsi o Klinik olarak 1 ila 3 mm arasında negatif sınırlı eksizyonel biyopsi o Belirli durumlarda kısmi biyopsi o Kısmi biyopsiye eksizyonel biyopsi takibi	B	II
Patololoji uzmanına sağlanan klinik bilgiler	C	III
Patoloji raporu		
Klinik bilgi	C	III
Tümör (Breslow) kalınlığı	A	I/II
Ülserasyon	A	I/II
Mitotik hız	A	I/II
İnvazyon düzeyi (Clark düzeyi)	B	II
Mikrosatellitler	B	II
Anjiyolenfatik invazyon	B	II
Histolojik alt tipi	B	II
Nörotropizm/perinöral invazyon	C	III
Regresyon	B	I/II
Tümör infiltrasyonlu lenfositler	B	II
Şüpheli melanositik neoplazmalar için yardımcı moleküler tanı tekniklerinin kullanımı	C	III
Metastatik melanom yokluğu veya klinik bir çalışmanın dışındaki onkojenik mutasyonların test edilmesi karşıtı rapor	C	III

Tablo 5. Kutanöz melanomda biyopsi önerileri ve kanıt düzeyi[27]

2.1.6.3. Melanom Dermoskopisi

Genel olarak melanomların yaklaşık %70'i klinik inspeksiyonla doğrudan tanı alır. Dermoskopi ile bu oran %90'ın üzerine çıkabilir[41]. Dermoskopi; pigmente veya nonpigmente deri lezyonlarını transillüminasyon ışık kaynağı ve standart büyütme optikleri (10x) kullanarak inceleyen noninvaziv bir in vivo görüntüleme tekniğidir[42]. Dermoskopi, epilüminesans mikroskopi, deri yüzey mikroskopisi adıyla da anılan bu teknik ile epidermis, dermo-epidermal bileşke ve papiller dermisteki pigmente anatomik yapılar, yüzeyel damar ağı ve kollajenöz stroma incelenebilir[42]. Nonpolarize klasik kontakt dermoskopi ile sıvı yüzey (ultrason jeli, alkol ile) sağlanarak süperfisyel tabaka daha iyi görüntülenir. Polarize dermoskopi ise kontakt veya nonkontakt kullanılabilir olup epidermisin derin tabakaları ve papiller dermis daha iyi görüntülenebilir. Sıvı yüzey ile veya olmaksızın da kullanılabilir[42].

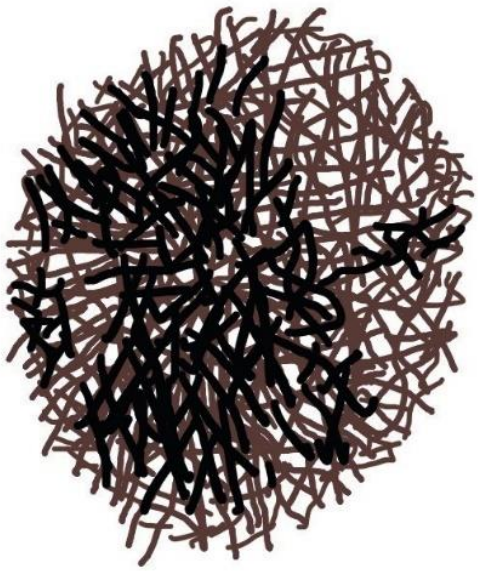
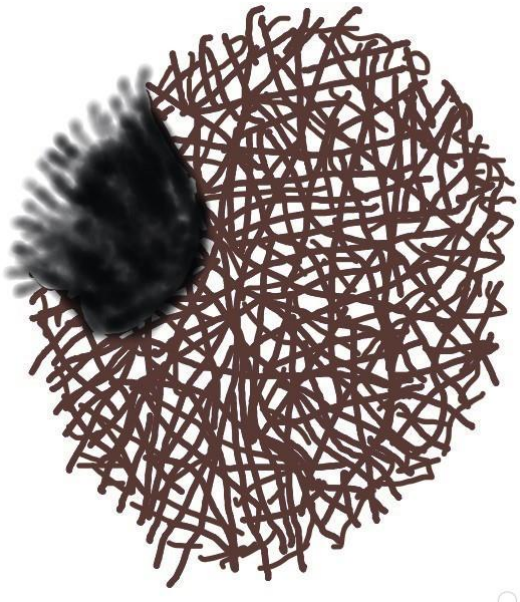
Bu cihaz kullanılarak lezyonlara tanı koymak amacıyla tanımlanmış dermoskopik tanı metodları önemli olup şunlardır; Stolz'un ABCD kuralı[31], Menzies'in skorlama yöntemi[31], Argenziano-7 puan kontrol listesi[31], Patern analizi[31], Soyer-3 özellik kontrol listesi[31]. Bu metodlar dermoskopi ile ilk aşamada melanositik lezyon olduğuna karar verdiğimiz lezyonun benign-şüpheli-malign kriterlerinden hangisine sahip olduğunu tespit etmemiz konusunda yardımcı olacaktır.

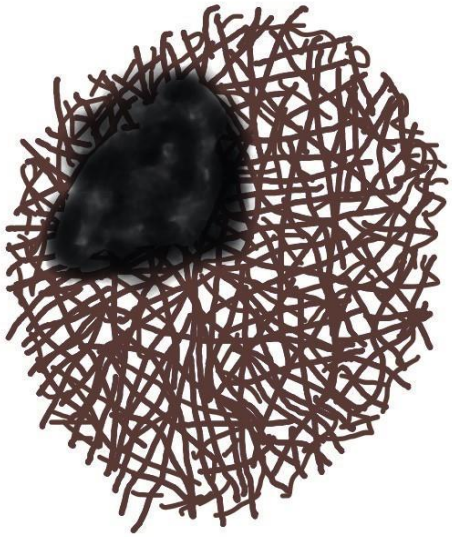
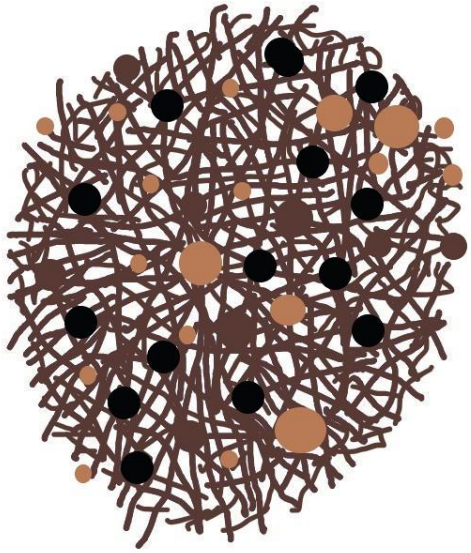
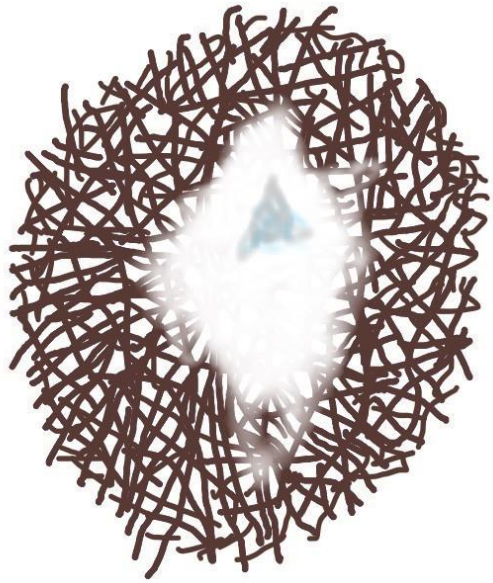
Melanom Dermoskopik Kriterler ve Karşılık Gelen Histopatolojik Özellikler (Patern analizi)

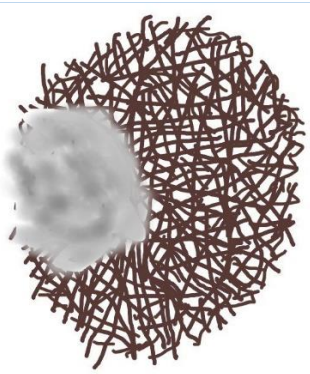
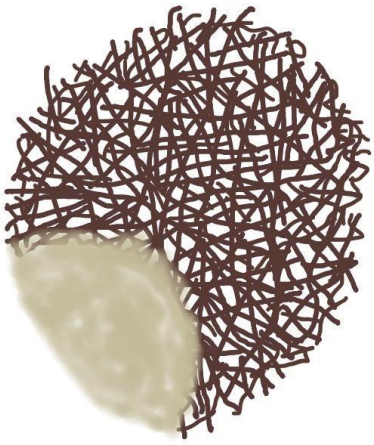
Kriter	**Morfolojik tanım**	**Histopatolojik karşıtı**	**Tanı**
Atipik ağ yapısı	Siyah-kahverengi veya gri ağ gözleri irili-ufaklı ve ağ atkıları kalın, düzensiz dağılımlı	Düzensiz ve kalınlaşmış "rete sırt"ları	Melanom
Nokta ve globüller	Siyah, kahverengi ve/veya gri yuvarlak-oval, değişik büyüklüklerde, lezyonun içinde dağılmış yapılar	Stratum korneum, epidermis, DEB, papiller dermiste pigment/melanosit kümelenmeleri	Düzensiz ise: Melanom
Işınsal yapılar (ışınsal uzantı ve psödopod)	Lezyon kenarındaki lineer, parmaksı uzantılar olup ağ yapısından/ana kitleden çıkarlar	Junktional pigmente melanosit yuvaları	Düzensiz ise: Melanom
Mavi-beyazımsı tül	Üzerinde beyaz''buzlu cam'' görüntüsü ile birlikte olan, düzensiz, homojenöz mavi pigmentasyon alanı. Lezyonun sıklıkla yükselmiş olan kısmını gösterir.	Dermiste yoğun melanin ya da pigmente melanositler üzerinde yerleşmiş kompakt ortokeratoz ile akantotik epidermis	Melanom veya Spitz nevüs

Leke	Siyah, kahverengi, gri renkli homojen pigmentasyon, alttaki yapıların görülmesini engeller.	Epidermis/üst dermis boyunca yoğun hiperpigmentasyon	Düzensiz ise: Melanom
Regresyon yapıları	‘’Beyaz skar-benzeri depigmentasyon’’, ‘’mavi-gri serpilmiş karabiber görünümü’’şeklindedir. Lezyonun yassı kısmıdır.	Kalınlaşmış papiller dermise eşlik eden fibrozis-/ değişik oranlarda melanofajlar	Her iki kavram birlikteyse melanom için spesifiktir.
Vasküler yapılar	Noktasal/ lineer, düzensiz/ polimorf vasküler damarlar		Melanom
Çoklu renk (5-6) bulgusu			

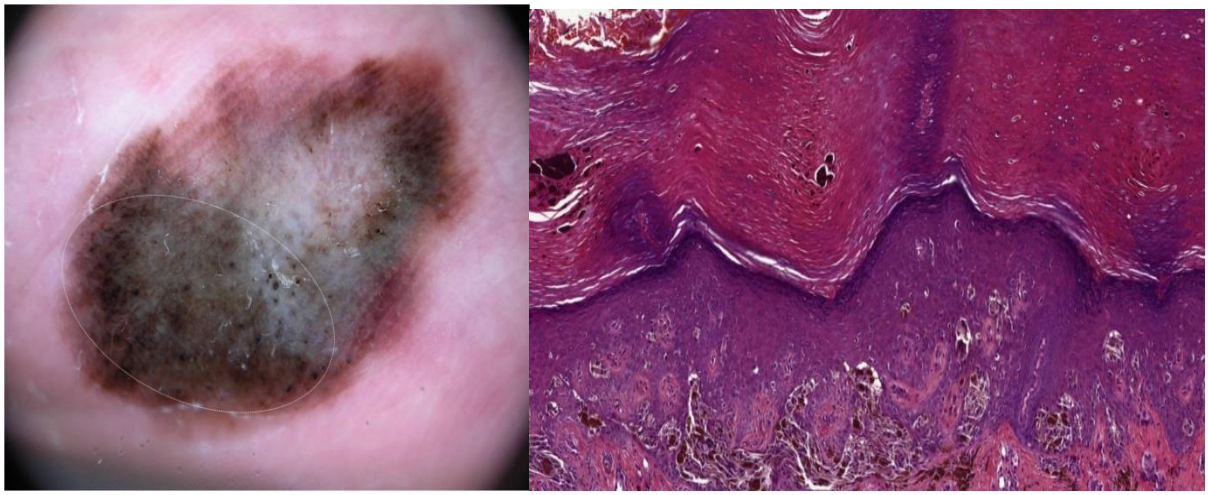
Tablo 6.Melanom dermoskopik incelemede patern analizi [31]

İrregüler/atipik pigment ağı	Ağ ve ağ atkıları renk, kalınlık ve şeklinde artmış değişiklik	
Negatif pigment ağı	Kıvrık uzun globüllere benzeyen düzensiz şekilli pigmente yapıları çevreleyen serpijinöz hipopigmente alanlar	
Streak yapılar (psödopod, radial uzantılar)	Lokal, asimetrik, lezyonun periferinde radial uzantılar	

Periferik leke	Lezyon periferinde asimetrik/fokal yerleşimli	
Atipik dot ve globüller	Farklı çap, ölçü ve renkte multiple dot ve globüller, asimetrik ve fokal yerleşim	
Regresyon yapıları	Skar benzeri depigmentasyon, biber serpilmiş görünüm, mavi-beyaz tül belirtisi	

Mavi-beyaz tül belirtisi, kabarık alanları örten	Diffüz, fokal, asimetrik olmaya eğilimli	
Atipik vasküler yapılar	Noktalı/ benekli/ serpentine (düzensiz, lineer)/ polimorfik damarlar	
Şeffaf, berrak (kristalin) yapılar	Dik düzenlenmiş, beyaz parlak çizgiler	
Periferal kahve yapısız alanlar	Lezyonun %10'undan fazlası, periferik yerleşimli	

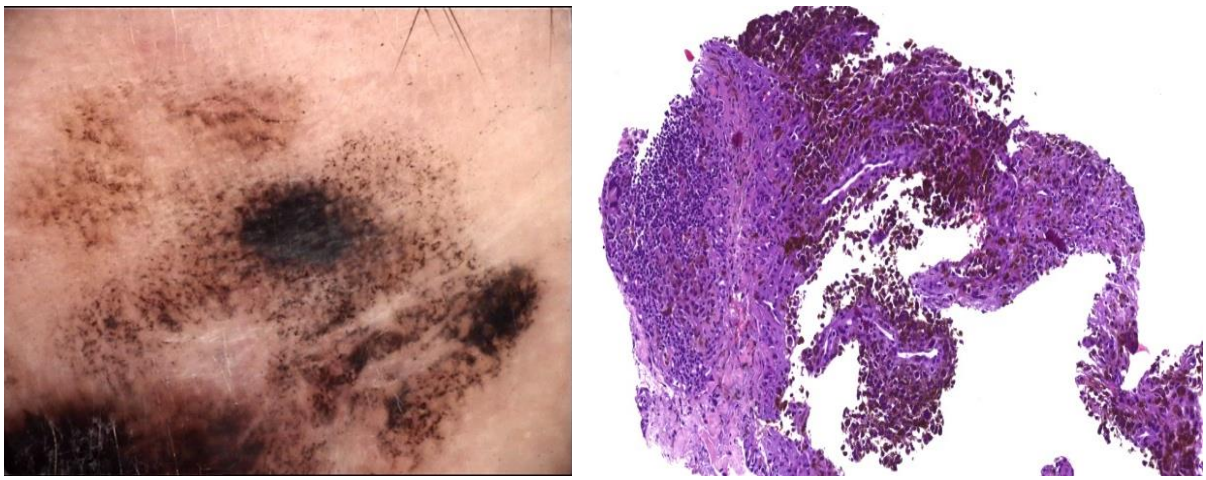
Şekil 3. Malign melanomda dermoskopik paternler (Dr. Serdar Cenk Güvenç tarafından çizildi)



Resim 1: Akral lentijinöz melanom.

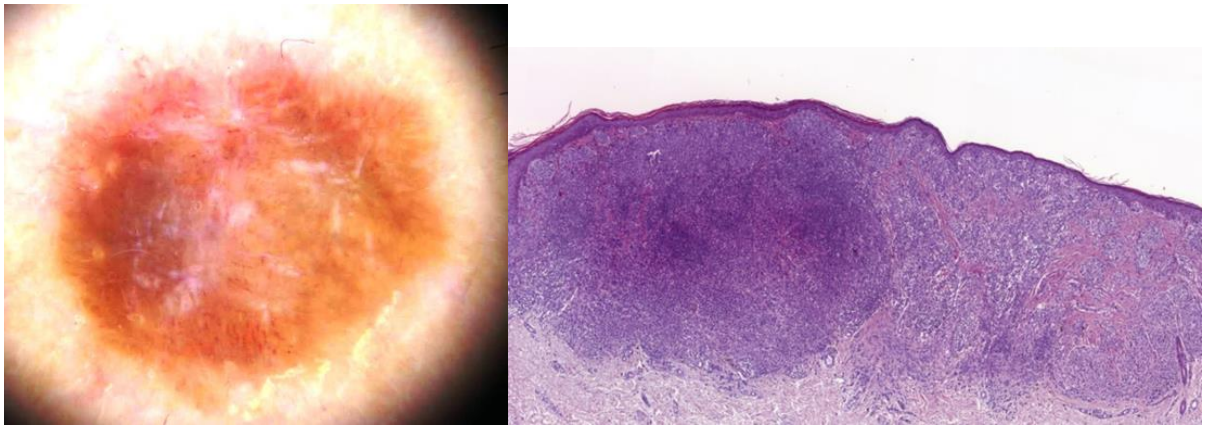
Melanom için oldukça spesifik olan "Paralel sırt paterni," mavi-beyaz tül belirtisi ve multikomponent patern ve histopatolojisi

SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji ve Patoloji Klinikleri (Doç. Dr. Şirin Yaşar, Doç. Dr. Pembegül Güneş'den izin alınmıştır)



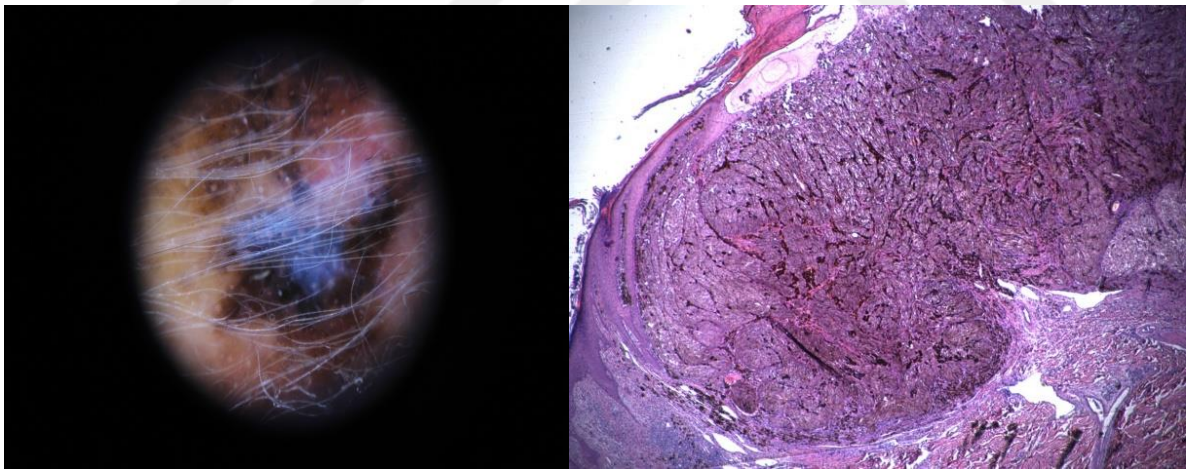
Resim 2: 86 yaş, K, yüz, Lentigo MM, Breslow 3 mm, Serpilmiş karabiber manzarası ve blotch (leke) ve histopatolojisi.

SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji ve Patoloji Klinikleri (Doç. Dr. Şirin Yaşar, Doç. Dr. Pembegül Güneş'den izin alınmıştır)



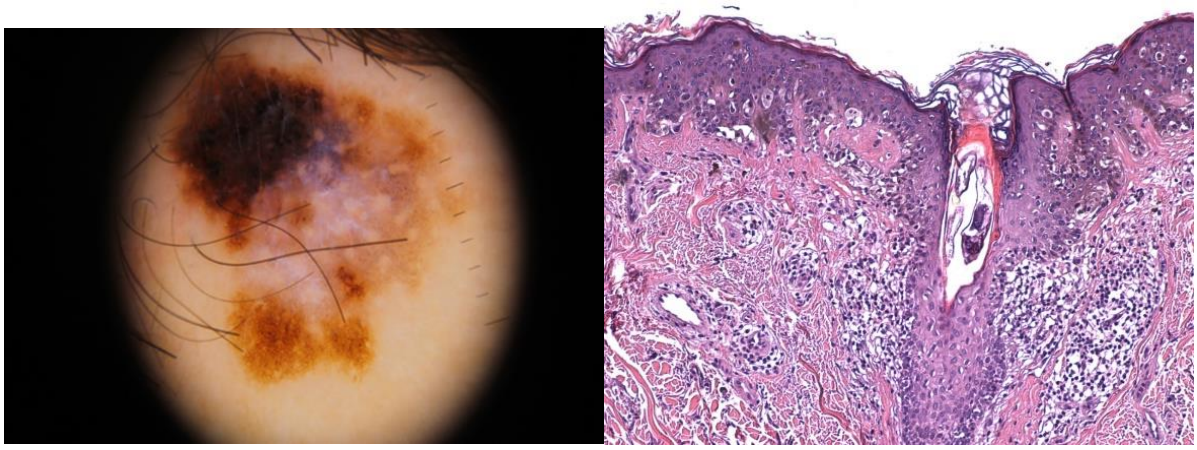
Resim 3: 39 yaş, K, sırt, SSMM, Breslow 1.3 mm, ancak polarize dermoskopi ile görülebilen krizalit benzeri yapılar ve histopatolojisi

SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji ve Patoloji Klinikleri (Doç. Dr. Şirin Yaşar, Doç. Dr. Pembegül Güneş'den izin alınmıştır)



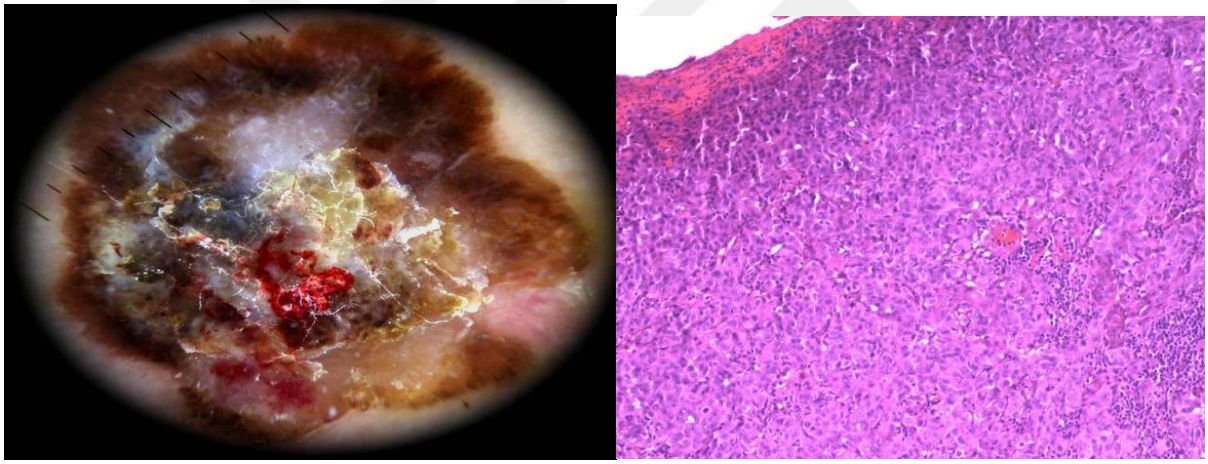
Resim 4: 66 yaş, E, Nodüler mm, Breslow 2.5 mm, Atipik pigment ağı, regresyon, mavi-beyaz tül belirtisi ile kaotik multikomponentpaterngörünümü ve histopatolojisi

SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji ve Patoloji Klinikleri (Doç. Dr. Şirin Yaşar, Doç. Dr. Pembegül Güneş'den izin alınmıştır)



Resim 5: 66 yaş, E, İnsitu mm, Atipik pigment ağı, asimetri, sol üst polde blotch, ortada mavi-beyaz tül belirtisi ile regresyon bulguları ve histopatolojisi

SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji ve Patoloji Klinikleri (Doç. Dr. Şirin Yaşar, Doç. Dr. Pembegül Güneş'den izin alınmıştır)



Resim 6: 84 yaş, K, sağ üst kol SSMM, Breslow 2.5 mm, merkezde sarımsı krut, ülserasyonve kanama odakları, mavi-beyaz tül belirtisi, atipik pigment ağı, ışınsal yapılar ve atipik vasküler yapılar içeren kaotik görünümlü multikomponent paterne sahip tipik bir melanom görüntüsü ve histopatolojisi

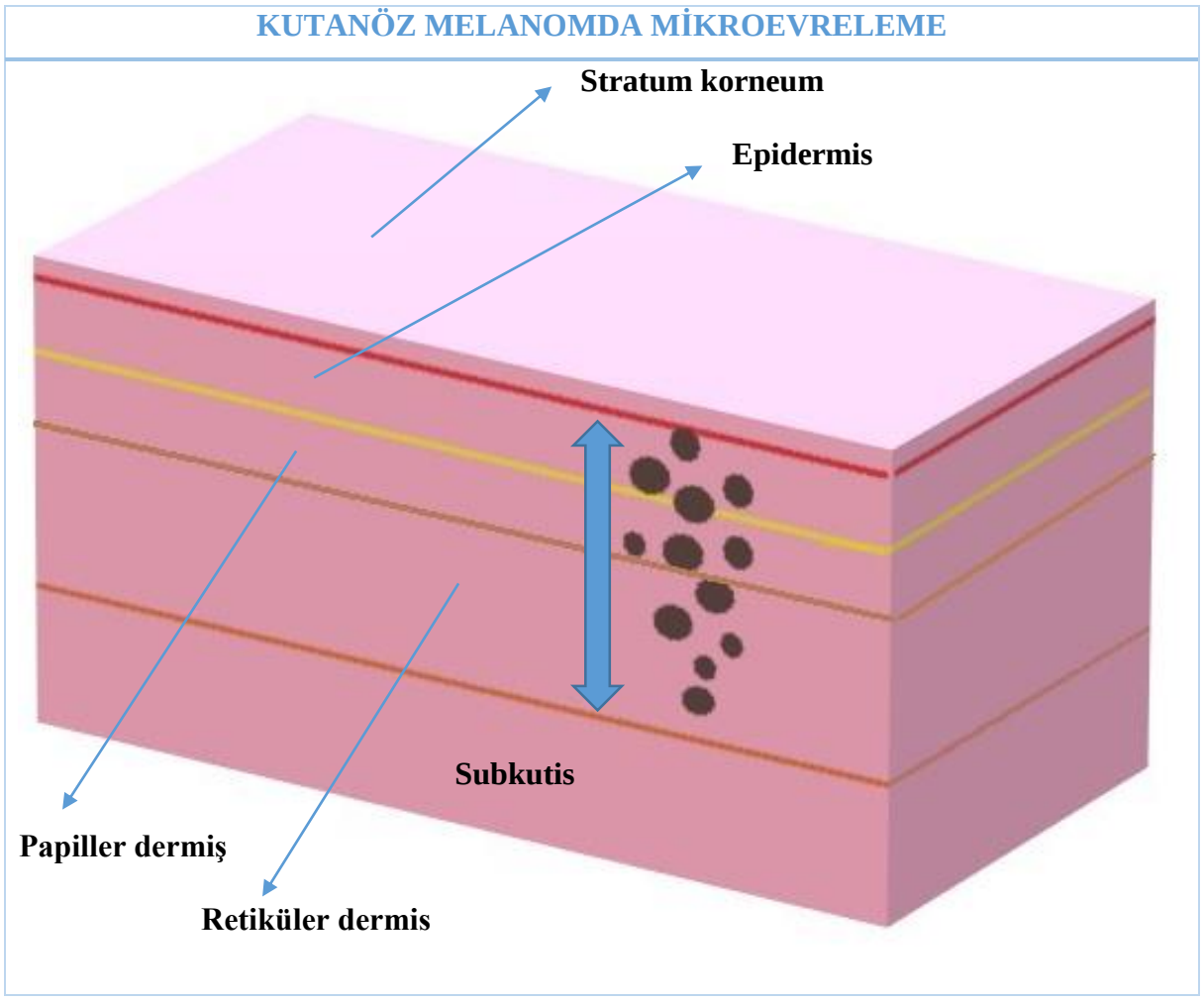
SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji ve Patoloji Klinikleri (Doç. Dr. Şirin Yaşar, Doç. Dr. Pembegül Güneş'den izin alınmıştır)

2.1.6.4. Mikroevreleme

Tümör invazyon derinliği iki farklı şekilde ölçülebilir; 1) Milimetrik olarak ölçülen Breslow kalınlığı, 2) Derinin tabakalarına göre basamak basamak ölçülen Clark seviyesi[43]

2.1.6.5.Breslow kalınlığı

İlk olarak patoloji uzmanı Dr.Alexander Breslow tarafından 1970'de tanımlanan, kutanöz melanomda tümörün invazyon derinliğini ölçen Breslow kalınlığı, melanomun metastaz riski ile korele olup AJCC evreleme kılavuzlarına göre melanomda sağkalımın en güçlü belirleyicisidir[44]. Maksimum tümör kalınlığı, epidermisin (ülser mevcutsa ülser tabanından) granüler tabakasının üst sınırından, tümör invazyonunun en derin noktasına kadar kalibre oküler mikrometre ile milimetrik olarak ölçülür[43]



Breslow kalınlığı: Epidermisin granüler tabakasından tümörün en derin kısmına kadarki mesafedir. (Dr.Serdar Cenk Güvenç tarafından çizilmiştir.)

Amerikan kanser komitesinin melanom evreleme 8. son edisyonuna göre tümör kalınlığının en yakın 0.1 mm'e göre kaydedilmesi önerilmektedir, özellikle de >1 mm tümörler için (örneğin 0.75-0.84 aralığında ölçülmüş melanomun 0.8 mm belirtilmesi gibi)[43].

Ülserasyon ve mitotik hız da önemli prognostik faktörler olup[44]melanom sitoloji özelliği olan atipik mitotik figür yoğunluğu ile Breslow kalınlığı arasında paralel bir korelasyon bulunmuştur[45].

2.1.6.6. Clark (Anatomik) seviyesi[43]

Seviye 1: İntraepidermal tümör (melanoma in situ)

Seviye 2: Tümör papiller dermiste ancak doldurmamış, genişletmemiş

Seviye3: Tümör yüzeyel retiküler dermise kadar tüm papiller dermisi doldurmuş, genişletmiş

Seviye 4: Retiküler dermisi invaze etmiş tümör

Seviye 5: Yağ dokusuna kadar invaze olmuş tümör

2.1.6.7. Evreleme

Melanom evrelemesi için 2000 yılında, AJCC tümör-nod-metastaz (TNM) evreleme sistemini oluşturdu ve en son 2018 yılında bu evreleme sistemi revize edildi. Evre 0 in situ melanomu temsil eder. Evre 1 ve 2, lokalize hastalığı temsil eder, henüz lenf nodu tutulumu olmamıştır (evre 2C hariç). Evre 3 ise bölgesel nodal ve/veya intralenfatik metastazların görüldüğü evredir. Evre 4'de uzak metastazlar mevcuttur[41].

MELANOM TNM SINIFLANDIRMASI	
T sınıflaması	
T1	A: <0.8 mm kalınlık, ülserasyon yok
	B: 0.8-1 mm kalınlık (<0.8 mm, ülserasyon var)
T2	A: >1-2 mm kalınlık, ülserasyon yok
	B: >1-2 mm kalınlık, ülserasyon var
T3	A: >2-4 mm kalınlık, ülserasyon yok
	B: >2-4 mm kalınlık, ülserasyon var
T4	A: >4 mm kalınlık, ülserasyon yok
	B: >4 mm kalınlık, ülserasyon var
N sınıflaması	
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1a-c	1 lenf nodu, mikro veya makrometastaz/in-transit/satellitler
N2a-c	2-3 lenf nodu veya en az 1 lenf nodu metastaz ve in-transit/satellitler
N3a-c	en az 4 lenf nodu metastaz veya en az 2 lenf nodu ve keçeleşmiş nodüller
M sınıflaması	
M1	
a	Uzak deriye metastaz
b	Akciğere metastaz
c	Tüm diğer viseral metastazlar
d	SSS metastazı

Tablo 7. ***Melanom TNM sınıflandırması***. *Amerikan ortak kanser komitesi 8.edisyon'a göre 2017*[41]

	T sınıflaması	N sınıflaması	M sınıflaması
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1a veya T1b	N0	M0
Evre 1B	T2a	N0	M0
Evre 2A	T2b/ T3a	N0	M0
Evre 2B	T3b, T4a/ T4b	N0	M0
Evre 2C	T0	N1b ve N1c	M0
Evre 3A	T1a, b-T2a	N1a/N2a	M0
Evre 3B	T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0
Evre 3B	T1a, b-T2a	N1b-c/ N2b	M0
Evre 3B	T2b-T3a	N1a-N2b	M0
Evre 3C	T1a-T3a	N2c/ N3a-c	M0
Evre 3C	T3b-T4a	Herhangi N≥ N1	M0
Evre 3C	T4b	N1a-N2c	M0
Evre 3D	T4b	N3a-c	M0
Evre 4	Herhangi T ve Tis	Herhangi N	M1

Tablo 8. Amerikan ortak kanser komitesi 8.edisyon'a göre patolojik evreleme, 2017[41]

2.1.7. Prognoz

Melanom hastasındaki prognoz tanı sırasındaki evreye bağlıdır. Lokalize primer kutanöz melanom ve nodal veya uzak olmayan hastalarda (evre 1 veya 2) prognoz genelde iyidir. Göreceli sağkalım kadınlarda daha yüksek olup yaş arttıkça azalmaktadır. Lenf nodu tutulumu olmaksızın primer melanom'da 5 yıllık göreceli sağkalım evre 1'de %98, evre 2'de %90 oranındadir[41].

Mikroevreleme değişkenlerine ek olarak yüksek tümör yükü, beyin metastazı, artmış laktat dehidrogenaz düzeyleri hala kötü prognoz ile ilişkilidir[41] .Kötü prognoz ile ilişkilendirilen histolojik ülserasyon, lenfovasküler invazyon ve yüksek mitotik hız T1 kutanöz melanomda göreceli yaygın değilken artmış sentinel lenf nodu riski ile ilişkilendirilmişlerdir. Bu risk <40 yaş hastalarda da artmıştır[27]. Serum S100-beta (S100B) seviyesi pozitifliği kötü prognoz olup hastalığın progresyonuna işaret eder[27]. Aynı zamanda Evre 3 ve 4 hastalarında terapötik biyomarker olarak kullanılabilir. Görüntüleme yöntemleri, sentinel veya elektif lenf

nodu diseksiyonuyla bulunan okkült (gizli) metastazlar; artmış primer tümör kalınlığı, ülserasyon ve sentinel lenf nodlarındaki fazla tümör yükü ile korele bulunmuştur[27].

Evre 4 hastalarda ana prognostik faktör uzak metastazın yeri olup, non-viseral metastazlara (deri, subkutanöz ve uzak lenf nodu) göre viseral metastazlar daha kötü prognozludur (tablo 9). Karaciğer, beyin veya kemik metastazı kutanöz, nodal veya gastrointestinal metastaza göre sağkalımı daha kısadır. Metastatik melanom hastalarının %9 kadarının primer tümörü tanımlanamayabilir. Hakkında araştırmalar yapılan biyolojik belirteçlerden periferik kan örneğinden tirozinazm RNA tetkikinin prognostik belirleyici olmadığı düşünülmektedir. İleri evre hastalarda metastazları belirlemede S100-β ve MIA (melanom inhibe edici aktivite) en yüksek duyarlılıkta, LDH en yüksek özgünlükte bulunmuştur[24].

ÇOK DEĞİŞKENLİ (MULTİVARİATE) ANALİZDE SAĞKALIM İÇİN ANA BAĞIMSIZ PROGNOSTİK FAKTÖRLER	
Prognostik faktör	**Açıklama**
Tümör kalınlığı	≤1 mm düşük risk, >1 mm daha yüksek riskli melanom
Ülserasyon	Ülserasyonla birlikteyse prognoz daha kötü
Yaş	İleri yaşta prognoz daha kötü
Cins	Sadece lokal hastalık için erkeklerde prognoz daha kötü
Anatomik alan	Gövde, baş ve boyunda prognoz, ektremiteye göre daha kötü
Tutulan lenf nodusayısı	Sınır noktaları: 1,2-3,4 veya daha çok lenf nodülü
Bölgesel lenf nodu tümör yüklü	Makroskopik (palpabl) nodal metastazlar mikroskobik (non-plapabl) nodal metastazlara göre daha kötü prognozlu
Uzak metastazın yeri	Viseseral metastazlar, non-visseral metastazlara göre (deri, subkutan, uzak lenf nodları) daha kötü prognozlu

Tablo 9. Çok değişkenli (multivariate) analizde sağkalım için ana bağımsız prognostik faktörleri

2.1.8. Tedavi

Klinisyen melanom şüphesinde hastayı kişisel/ailesel melanom anamnezi, deri tipi 1-2, yoğun UV lambalarıyla güneşlenme, çocuklukta güneş yanığı anamnezi, çok sayıda melanositik nevüsler, atipik melanositik nevüslerin varlığı, büyük konjenital melanositik nevüslerin varlığı, deri kanseri predispozisyonu ile birlikte olan genetik sendromlar (ör:kseroderma pigmentosum), iatrojenik (transplantasyon nedeniyle kullanılan immünsüpresif ilaçlar veya uzamış PUVA tedavisi) veya edinsel (ör: HİV) immünsüpresyon gibi melanom gelişim risk faktörleri açısından dikkatli olmalıdır[24].Çevredeki nevüslere göre dış hatların düzensiz olması, çapın 6 mm'den büyük olması, renk alacası varlığı gibi atipik görünen "çirkin ördek yavrusu" olarak da tabir edilen pigmente lezyon, melanom şüphesi uyandırmalıdır ve biyopsi alınmalıdır. Eksizyonel biyopsi, tümörün mikroevrelendirilmesine de olanak sağlayacağı için tercih edilmelidir. Lenf nodu bölgelerinin incelenmesi ve hepatosplenomegali için karın palpasyonu, rutin yapılmalıdır[24].

Evre 3-4 melanom hastalarında metastazların erken tespiti için en önemli görüntüleme tekniği 18F-florodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak yapılan tüm vücut pozitron emisyon tomografisidir (PET). Ancak akciğer ve karaciğer metastazlarında, 1 cm'den küçük akciğer nodülleri için BT, FDG-PET'den daha duyarlıdır. FDG-PET'in BT veya USG rehberli ince iğne aspirasyonu (FNA) ile kombinasyonu melanomun lenf nodu, akciğer ve karaciğer metastazlarının sitolojik tanısında faydalıdır.

Primer Melanom Yaklaşım (Evre 1 ve 2)

Melanom şüphesinde ideal biyopsi 2 mm gibi dar kenar payı ile eksizyonel yapılmasıdır. Eksizyonun olanaksız olduğu (ör: tırnak ünitesi) ve büyük tümörlerde, eklem ve yüz yerleşimli melanomlarda insizyonel biyopsi veya azaltılmış güvenlik marjı ile eksizyonel biyopsi yapılabilir[41]. FNA (tomografi veya ultrason rehberli ince iğne aspirasyonu) sitolojisi, primer tümörü saptamada kullanılmamalıdır[24]. Melanom hücrelerinin tümör kaynağından göç etme potansiyelinden dolayı eksizyonda kenar payları, Breslow kalınlığına göre belirlenmelidir. Amaç lokal nüksü ve progresyonu engellemektir. Eksizyon payı, ekstremitelerin distali ve yüzün müköz membranları gibi anatomisi zor alanlarda bireyselleşebilir[24]. Orta kalınlıktaki melanomlarda (1-4 mm derinlikte) lokal nüks, yüksek mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur. Primer melanomun ülsere olması, lokal rekürrens riskini arttıran en önemli prognostik faktör[24] olup nörotropizm de riski arttırır[43]. Lokalize hastalıkda primer cerrahi tedavidir ve geniş

eksizyon ile de lokal rekürrens riskini azaltmaktadır[41]. Cerrahi tedavi sonrası Breslow kalınlığı ve ailede melanom öyküsü gibi risk faktörleri de dikkate alınarak ilk 2 yıl için yılda 1-4 kez, sonrasında yılda 1-2 kez takip önerilir[24].

Lokal nüks, primer melanomun eksizyonel cerrahi sikatrisinden 2 cm'lik mesafe içinde oluşan nükse denir. Primer tümörün uzantısı, intralenfatik yayılımdan kaynaklanabilir. Nüks riski %4 olup kalın ülsere tümör, baş, boyun ve distal ekstremite yerleşiminde artar. Kalınlığı 4 mm'den daha az melanomlarda lokal nüks gelişimi, sıklıkla yetersiz cerrahi tedaviye bağlıdır. Nüks tedavisinde anatomik bölgeye göre 3 cm'e varabilen geniş cerrahi kenar payı ile rezeksiyon en sık ve etkin tedavidir[24].

Melanomun metastatik yayılımı genelde bölgesel olup lenf nodu mikrometastazı, belirgin hızla büyüyen makro-metastazlar veya in-transit metastazlar şeklinde olabilir[24].

PRİMER MELANOMUN CERRAHİ TEDAVİSİ		
Kalınlık	**Eksizyon kenarları (cm)**	**Açıklama**
İn situ	*0.5*	Randomize çalışma yok; yüzün lentigo malignası, özel merkezlerde radyoterapi ile tedavi edilebilir
< 1mm	*1.0*	AAD çalışma kolu, 2mm'den küçük melanomlar için eksizyon kenarı önerilir[98]
1-4 mm	*2.0*	AAD çalışma kolu, 2mm yada daha büyük melanomlar için 2cm eksizyon kenarı önerir[98]
>4 mm	*2.0-3.0*	Randomize çalışma yok

Tablo 10. Primer melanomun cerrahi tedavisi[24].

Bir milimetreden daha derin, klinik ve radyolojik nodal hastalığı olmayan melanomlu hastaların %20'si mikroskobik tutulum gösterir. Daha önceleri postoperatif lenfödem, yara enfeksiyonu, hematom ve seroma gibi önemli morbiditelere yol açabilen, orta-yüksek risk tümörlü tüm hastalara önerilen "elektif lenf nodu diseksiyonu (ELND)"u şimdilerde primer melanomlu hastalara önerilmemektedir[24].

Kutanöz melanomun özellikle 1 lenf noduna drene olduğu bulgusuna dayanarak metastatik hücrelerin ilk depolandığı alan, sentinel lenf nodudur. Primer kutanöz melanomlarda en yaygın metastaz alanı bölgesel lenf nodları olduğundan klinik ve patolojik değerlendirilmesi kritik olup[46], bu işlemde melanom lezyonunu drene eden lenf bezi havuzu içerisindeki sentinel bezin yerleşimi lenfosintigrafi sırasında preoperatif, üstteki deri yüzeyinde işaretlenir. Yakın geçmişte kullanılan teknesyum^{99m} sülfür kolloid, metilen mavi ve isosulfan mavi boya yerine

artık derin doku penetrasyonu, 1 cm'den daha derin mesafeyi görüntüleyebildiğinden, daha az radyasyon ve yan etki (%0.05) profilindendolayı indosiyanin yeşil floresans tercih edilmektedir[47]. Bu madde melanom biyopsi alanını çevreleyen deri içine enjekte edilir. İşaretlenmiş alana küçük bir insizyon yapılıp gama sayacı ile "sıcak"sentinel lenf bezi tanımlanır. Yanlış negatiflik oranı %7.4'dür[47]. Bu noda biyopsi yapılıp immünhistokimyasal (S100, HMB45 monoklonal antikorları ile) olarak incelenir. Yapılan SLNB'nin bölgesel lenf bezi havuzunu doğruca yansıttığı düşünüldüğünden metastazik melanom tanımlanırsa bölgesel lenf nodu diseksiyonu yapılır[24]. Ayrıca sentinel nodlarda tirozinaz, Melan-A/MART-1 gibi melanom ilişkili proteinlerin mRNA'sıda RT-PCR ile çalışılarak tanı duyarlılığı artırılabilir[46]. RT-PCR pozitif olup histolojisi negatif SLNB'li hastalarda nüks riski her ikisi de negatif hastalara göre daha yüksektir[24].

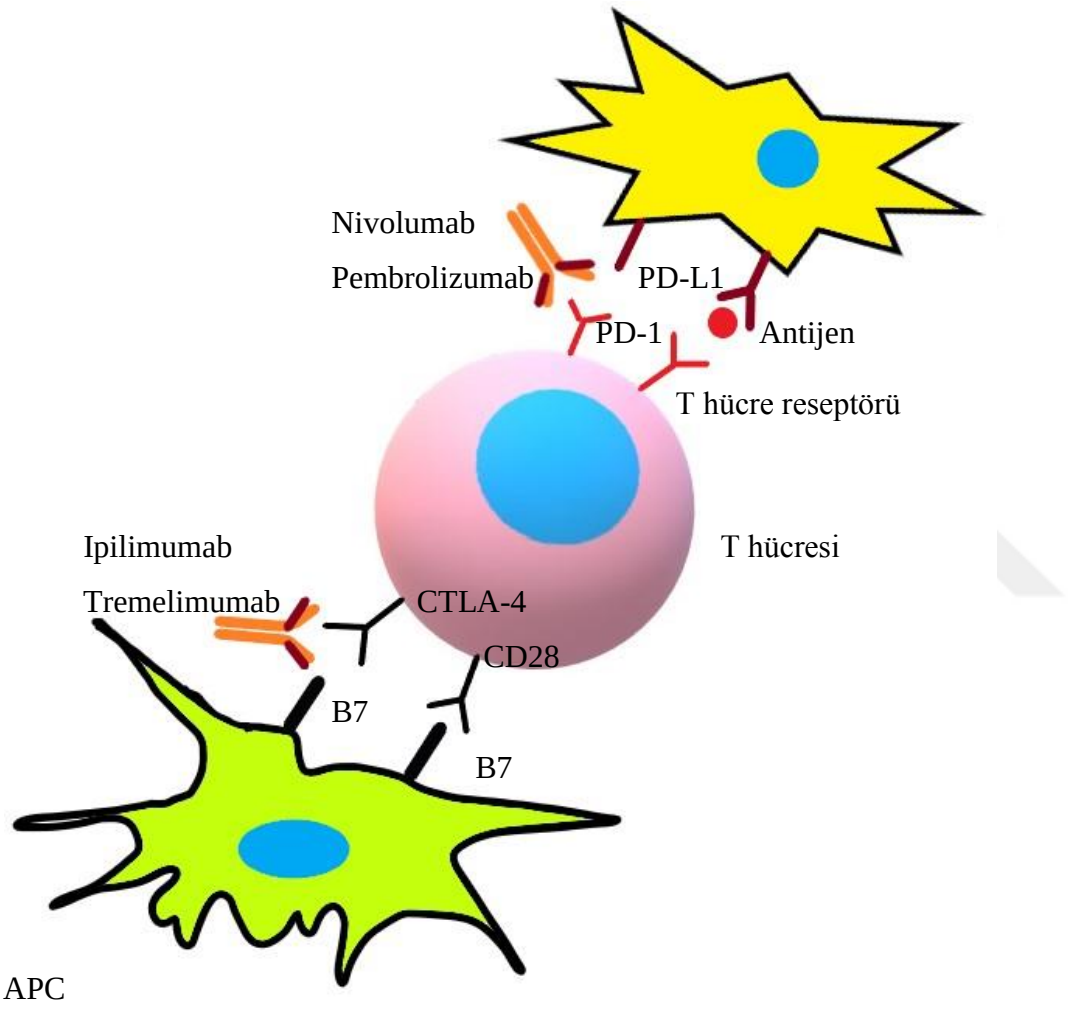
SLNB yapılmasındaki amaçlar; evreleme, metastatik lenf bezinin belirlenip erken terapotik diseksiyon olanağı ve INF-α ile adjuvan tedavi için aday hastaları belirlemektir. SLNB negatif olgularda tümör nüksünün düşük olduğu (%11) bildirilmiştir. AJCC son 8. edisyon'a göre tümör kalınlığı >0.8 mm veya <0.8 mm olup ülserasyon mevcut veya genç yaşta olan melanom hastalarına sentinel lenf biyopsisi yapılması önerilmekte iken pT1a melanomlara önerilmemektedir[15,41]. Pozitif sentinel lenf nodu biyopsisi sonrası bu hastaların %8-%20'sinde[27] komplet lenf nod diseksiyonu tarafından sağlanan non-sentinel lenf nod tutulumu olduğundan, komplet lenf nodu diseksiyonu ek evreleme bilgisi vermesi açısından yapılabilir [41]. Klinik bölgesel hastalık teşhisi (makroskopik, non-sentinel nod tutulumu) olması durumunda terapötik lenf nod diseksiyonu önerilmektedir[41]. Bir çalışmada orta kalınlıkta melanom'da (1.2-3.5 mm) pozitif SLNB sonrası erken dönem tam lenf nodu diseksiyonunun 10 yıllık hastalıksız ve melanom spesifik sağkalımı arttırdığı belirtilmiştir[47].

Non-nodal bölgesel metastatik hastalık (mikrosatellit, satellit, in transit metastaz) tümör içeren nodların sayısı dikkate alınarak N kategoride değerlendirilmektedir[43].

Adjuvan tedavi

Adjuvan tedavinin amacı, klinik olarak belirgin olmayan mikrometastazları yok etmek ve ileri evre melanomlarda tam bir cerrahi eksizyon sonrası rekürrensleri önlemektir[47]. Daha çok yüksek risk evre 2 ve 3 melanomlu hastalarda uygulanır ve yakın geçmişte en sık rekombinan protein olan INF-α kullanılırdı. Ancak ABD'de daha tedavinin 1. ayında doz değişimine neden olan sıklıkla görülen yan etkilerden dolayı (depresyon, intihar girişimi,

hematolojik yan etki, fatal rabdomiyoliz) komplet cerrahi eksizyon sonrası rekürrensleri önlemek amacıyla 2017 yılı aralık ayında FDA tarafından Nivolumab onaylanmıştır. Bu amaçla yapılan randomize çalışmalarda ayrıca ipilimumab'ın INF-α' ya üstünlüğü, rezeksiyon sonrası evre 3 ve 4 hastalarına verilen her iki ajandan nivolumab'ın yine de ipilimumab'a göre rekürrensiz 12 aylık sağkalımı daha çok sağladığı raporlanmıştır[47]. Bunun yanında faz 3 aşamasında olup evre 3 rezekte melanom hastaları üzerinde çalışılmakta olan adjuvan tedavi amacıyla dabrafenib (BRAF inhibitör) ve trametinib (MEK inhibitör) de bulunmaktadır[47].



Şekil 4 ve 5. Metastatik melanomda yeni immün tedaviler

İn-Transit metastaz tedavisi

İn-transit metastaz bölgesel lenf nodlarını geçmeksizin primer melanom odağından 2 cm'den daha uzak mesafede lenfatik ve cilt içerisinde melanom depositlerinin bulunmasıdır. Satellit lezyonlar ise primer tümörün 2 cm'lik çap çevresinde yerleşiktirler. Her ikisi de melanomlar içerisinde %4 sıklıkta görülür. İzole in-transit odaklar eksize edilebilir, kutane olanlar ise antitümör Toll-like reseptör agonisti-imiquimod, T-VEC, radyoterapi ile tedavi

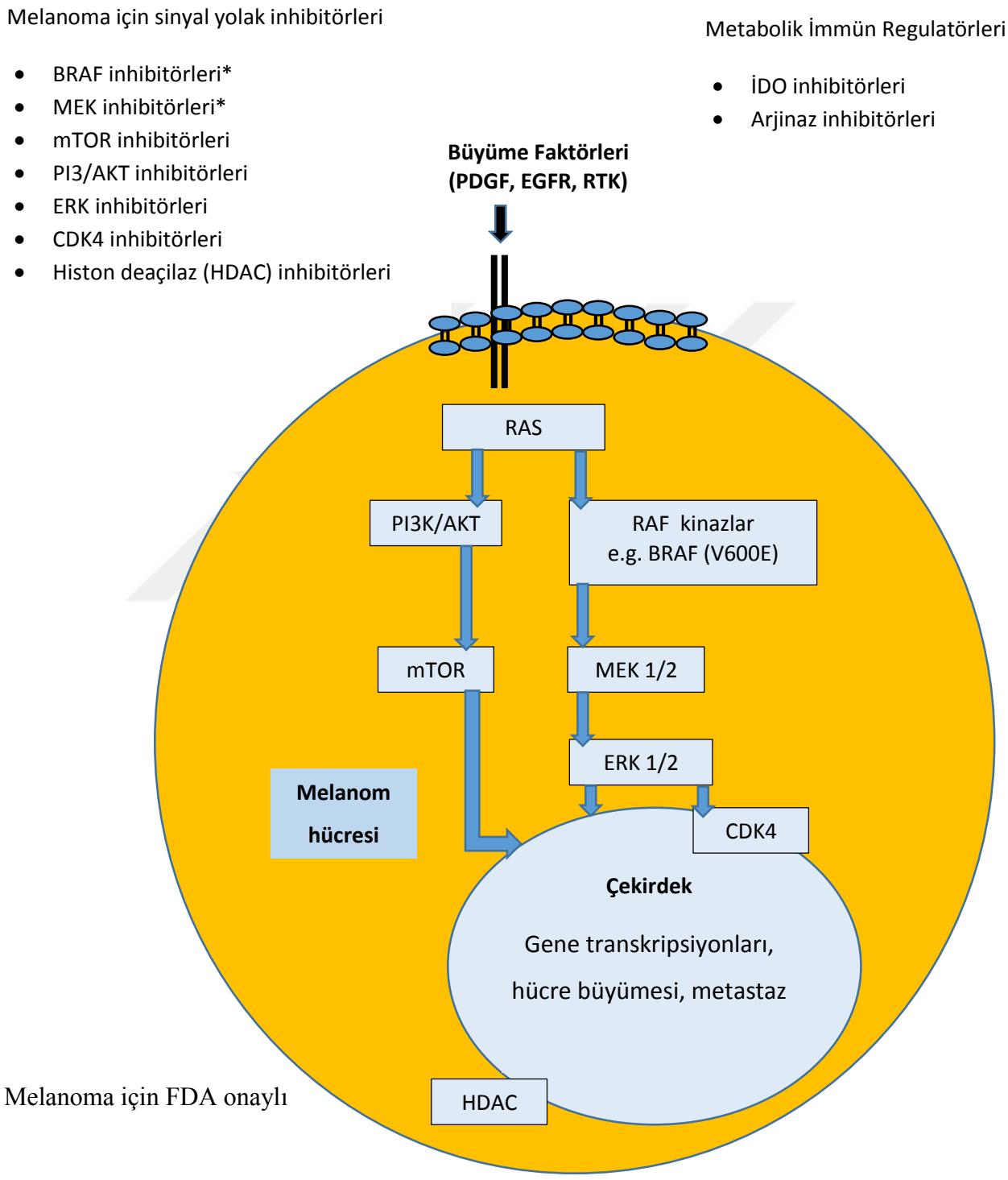
edilebilir[25]. Bu doğrultuda intratümöral onkolitik virüs enjeksiyonları umut vermiş olup nihayetinde 2015 yılında FDA tarafından zayıflatılmış HSV-tip 1 virüs'ten kodlanan onkolitik, granülosit-makrofaj koloni stimülate faktör; Talimogene laherparepvec (intralezyonel T-VEC)[14]melanom için onaylandı. Bu ajanın unrezektabl melanom tedavisinde cevabı arttırdığı, evre 2B-4 (M1a) melanomlu hastalarda ortalama sağkalımı arttırdığı açıklanmıştır. İntratümöral enjeksiyona uygun dermal, subkutanöz, nodal lezyonu olan ileri evre melanom hastalarında faz 1b aşamasında intratümöral talimogene laherparepvec enjeksiyonu ile birlikte sistemik pembrolizumab verilmesi araştırılmakta olup lezyonlarda tümör yükünün %50'den fazla azaldığı açıklanmıştır. 2017 yılında randomize faz 2 bir çalışmada ise bu kez ipilimumab ile kombine edilmiş olup, bu tedaviyi almış hastaların %52'sinde enjeksiyon yapılmamış viseral lezyonlar azalmıştır[47]. Radyoterapi ayrıca baş ve boyun gibi cerrahi tedavinin sınırlanacağı alanlarda yerleşik primer melanomlarda adjuvan olarak kullanılabilir[14]. Örneğin Breslow'u 4 mm veya daha fazla, nörotropizm gibi yüksek riskli özellikler göstermiş desmoplastik melanomda (lokal agresif bir subtipi) düşünülebilir[14].

Tümör immünolojisi ve tedavi hedefleri

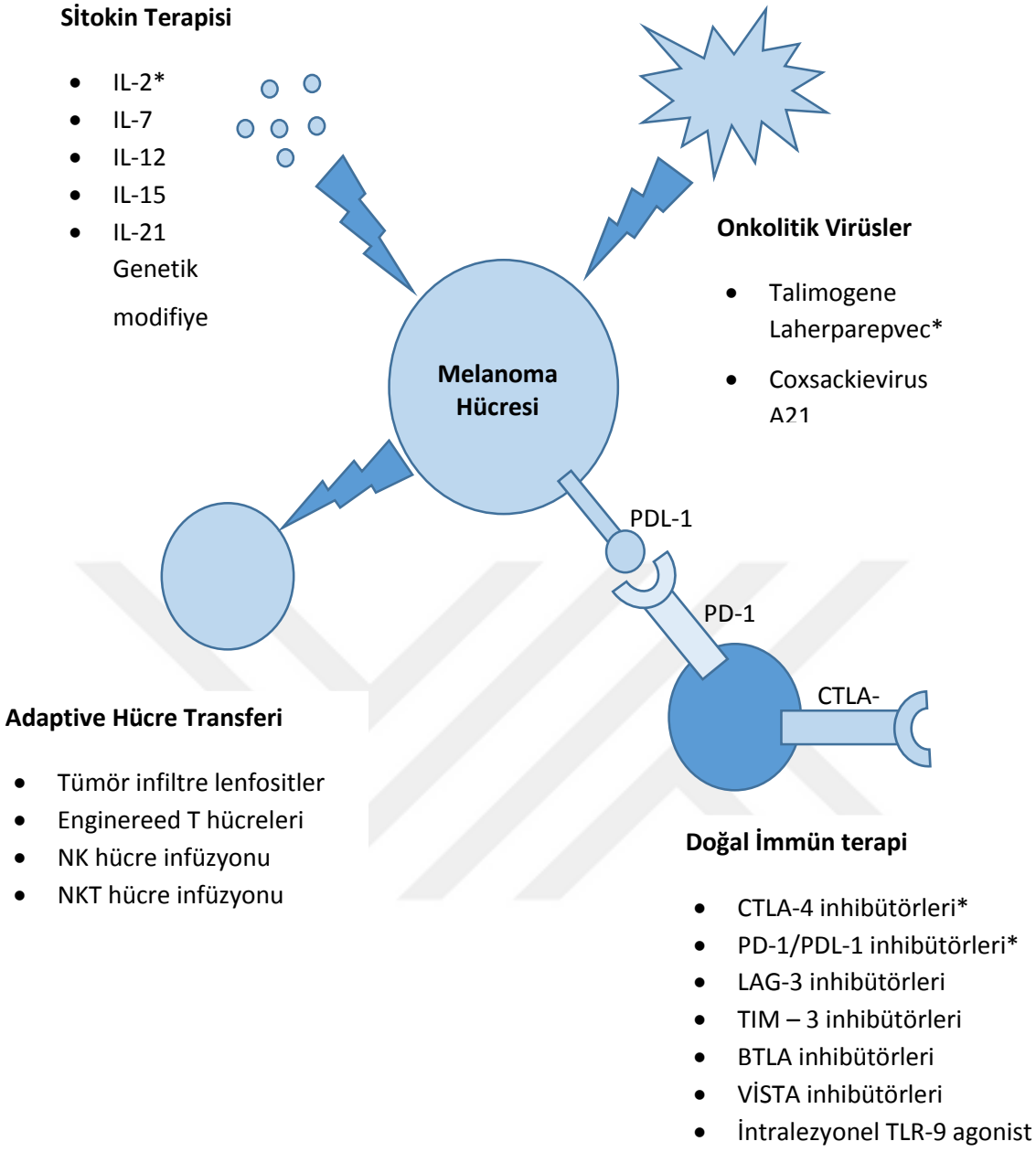
İleri evre ve metastatik melanomda sağkalımı artırmak amacıyla üretilmekte olan immünoterapötik ajanlardan en dikkat çekeni, CTLA-4 ve PD-1 molekülleridir. Tümör mikroçevresinde CTLA-4, T lenfositlere inhibitör sinyaller göndererek immün cevabı baskılar. Bu amaçla geliştirilen İpilimumab, anti-CTLA-4 proteini olup ko-stimülatör reseptör CD28 'e bağlanmayı engellemek ve T lenfosit aktivasyonunu hedefler. İpilimumab 545 2011 yılında FDA onayı almıştır. PD-1 ve ligandı PDL-1, T lenfosit proliferasyon inhibisyonu yapmakta olup 2014 yılında antitümör T lenfosit reaktivasyonu sağlayan anti-PD-1 immünglobünleri, Nivolumab ve Pembrolizumab FDA onayı almıştır. Biyopsi spesmenlerinde tedavi öncesi PDL-1 ekspresyonu çalışılması tedaviden alınacak cevap ve progresyonsuz survi ile korele olacaktır. Tedavi yan etkileri T hücre aktivasyonuna sekonder olup raş, diare, kolit, vitiligo, hipopitüitarizm, hipofizitis ve adrenal yetmezliktir. İmmüntoksik etkiler PD-1 inhibitör kullanımında daha seyrek, İpilimumab kullanımında daha hafif seyirlidir. İpilimumab kullanımında kolit, PD-1 inhibitör de ise tiroid toksisitesi ön plandadır.

Melanom hücrelerinde en sık mutasyon BRAF mutasyonu olup bir serin-treonin kinaz olan bu molekül, hücre gelişimini mitojen-aktive protein kinaz vasıtasıyla düzenlemektedir. Kodon 600'da aminoasit mutasyonu ile gelişen bu değişim, günümüzde biyopsi spesmenlerinde rutin olarak immünhistokimyasal bakılmaktadır. Mutant BRAF-V600E inhibitör tedavisinde

artralji, halsizlik, diare, alopesi ve sekonder cilt kanserleri görülebilen yan etkiler olup keratoakantoma, iyi diferansiye SCC ve sekonder primer melanom gelişimi %19-26 oranda raporlanmıştır. Tedaviye MEK inhibitör eklenmesinin bu yan etkileri gelişimi yanında ilaç direnç ve kutanöz SCC gelişimini de azaltacağı belirtilmiştir[47].



Şekil 6. Gelecek melanom sinyal yolu İnhibütörü ve metabolik immün regülatör tedavisi. PDGF, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, EGFR, epidermal büyüme faktörü reseptör, RTK, reseptör tirozin kinaz.



Şekil 7.Gelecek melanom bağışıklık, Sitokin ve onkolitik virüs terapi[47]. IL, interlökin; nk, doğal katil; FDA, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (Muhammed Cihan Güvenç tarafından tasarlandı).

Uzak metastaz tedavisi

Malin melanom bilinen cilt, subkutan doku, uzak (bölgesel olmayan) lenf nodlarının yanında akciğer, beyin, gastrointestinal sistem, kemik ve karaciğer gibi viseral organlara yayılabilir. Metastazın ilk olduğu yer prognozu belirler. Bölgesel olmayan nodal metastaz ve GİS metastazı, akciğer metastazına göre nispeten daha iyidir[24]. En kötü prognoz karaciğer, beyin ve kemik metastazlarında gözlenmiştir[24]. Melanomda uzak metastazın hasta sağkalımı

üzerindeki hayli kısaltıcı etkisinden dolayı yapılan çalışmalar sonucu yeni ajanlar keşfedilmiştir. İmmünoterapide ilk buluş ipilimumab olup sonrasında geliştirilen pembrolizumab 24 aylık survi açısından %55 oran ile daha üstün bulunmuştur. En son, standart doz pembrolizumab ve düşük doz ipilimumab kombine tedavi şeklinde verilse de kombine tedavinin daha toksik olduğu da belirtilmektedir[47]. İpilimumab dirençli, BRAF mutant melanomlarda, survi açısından dakarbazin'e üstün, Nivolumab geliştirilmiştir. V600E mutant metastatik melanomda BRAF inhibitörleri; vemurafenib ve dabrafenib'in surviyi uzattığı, MEK inhibitörleri; trametinib, cobimetinib ile kombine tedavinin progresyonu dahi durdurduğu raporlanmıştır. Son olarak binimetinib gibi MEK inhibitörlerinin NRAS-mutant tümörler üzerinde etkisi çalışılmaktadır[47].

İnhibitör tipi		Dozu
Trametinib ile kombine Dabrafenib		
Trametinib	MEK inhibitörü	Günde 1 kez, oral, 2 mg
Dabrafenib	BRAF inhibitörü	Günde 2 kez, oral, 150 mg
Cobimetinib ile kombine Vemurafenib		
Cobimetinib	MEK inhibitörü	Günde 1 kez, oral,60 mg(1.-21.gün)
Vemurafenib	BRAF inhibitörü	Günde 2 kez, oral, 960 mg
Binimetinib ile kombine Encorafenib		
Binimetinib	MEK inhibitörü	Günde 2 kez, oral, 45 mg
Encorafenib	BRAF inhibitörü	Günde 1 kez, oral, 450 mg
Nilotinib ile kombine İmatinib		
Nilotinib	KIT inhibitörü	Günde 2 kez, oral, 400 mg
İmatinib	KIT inhibitörü	Günde 1 kez, oral, 400-800 mg

BRAF: B-raf protoonkogen serin/treoninkinaz. MEK: mitojen aktive protein kinazKIT: KIT protoonkogen reseptör tirozinkinaz

Tablo 11. Melanom tedavisinde sıklıkla kullanılan kinaz inhibitörleri[41]

Beyin metastaz tedavisi

Melanom, beyine en sık metastaz yapan 2. malignitedir. İleri evre melanomlarda 3 yıl içinde %30-40 sıklıkta gelişir. Kötü prognozludur. Tedavide cerrahi rezeksiyon (metastazektomi), immünoterapi, radyorezistan bir tümör düşünülmesine rağmen stereotaktik

radiocerrahi ve tüm beyin radyoterapisi düşünülür. Stereotaktik radyocerrahi ile ipilimumab kombine tedavi radyasyon nekrozu ve intrakranial kanamayı arttırmaksızın surviyi uzatmıştır. Ayrıca dabrafenib, vemurafenib, anti-PD-1 immünoterapi de kullanılabilir[47].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma tipi

Çalışmamız non-randomize, kesitsel, retrospektif analitik bir çalışmadır.

3.2. Hasta popülasyonu

Araştırma popülasyonumuzu, 1 Ocak 2000 – 30 Aralık 2018 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH) Dermatoloji kliniğine başvuran, ön tanıda düşünülüp bu amaçla alınan eksizyonel biopsi sonuçlarında "Kutanöz Melanom" olarak raporlanmış hastalar oluşturmaktadır. Tüm hastaların histopatolojik tanıları SBÜ Haydarpaşa Numune EAH Patoloji kliniği tarafından konulmuştur.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş üzeri olan hastalar
2. Eksizyonel biopsi ile Melanom tanısı alan hastalar
3. Birden fazla deri biyopsisi olan hastaların "Melanom" tanılı ilk eksizyonel biopsi raporları

Dışlama kriterleri:

1. 18 yaş altı olan hastalar
2. Punch, insizyonel biopsi ile "Melanom" olarak raporlanmış hastalar
3. Başka bir merkezden hastanemiz patoloji kliniğine konsültasyon amacıyla gönderilmiş biopsi spesmenleri incelemesi sonucu "Melanom" olarak raporlanmış hastalar

3.3. Verilerin toplanması

"Hasta grubu"na ait patolojik sonuçlar SBÜ Haydarpaşa Numune EAH' ne ait sağlık bilgileri sisteminden ve patoloji kliniğindeki basılı rapor arşivinden elde edilmiştir. Bu veriler; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, melanom türü, level (Clark), melanom tümör boyutu, Breslow kalınlığı, tanı yılı, lokalizasyonu ve biyopsi türüdür.

3.4. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmada elde edilen patolojik veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu ShapiroWilk testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Tek Gözlü Düzende Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman'srho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 221 adet eksizyonel biopsi sonucu "Melanom" olarak raporlanmış, patolojik veri dahil edildi.

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

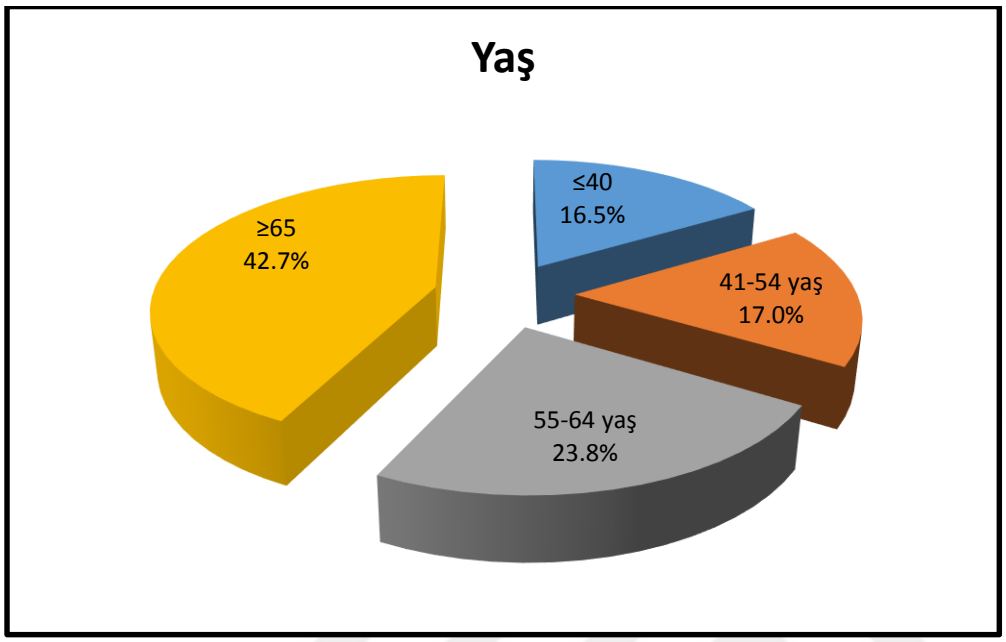
Çalışmamız 1 Ocak 2000–30 Aralık 2018 tarihleri arasındaki eksizyonel biyopsisi melanom olarak raporlanmış hastaları kapsamakta olup hastaların yaşları 23 ile 95 arasında değişmektedir. Çalışma 123'ü (%57,7) erkek ve 90'ı (%42,3) kadın olmak üzere toplam 213 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları ortalaması 60.72±17.25, medyan yaş 61'dir.

		n	%
Yaş (n=206)	**≤40**	34	16,5
	41-54 yaş	35	17
	55-64 yaş	49	23,8
	≥65	88	42,7
Cinsiyet	**Erkek**	123	57,7
	Kadın	90	42,3
Lokalizasyon	**Baş ve boyun**	42	19,7
	Gövde	62	29,1
	Üst ekstremiteler	35	16,4
	Alt ekstremiteler	57	26,8
	Diğer	17	8
Yıl	**2000-2004**	37	17,4
	2005-2009	39	18,3
	2010-2014	80	37,6
	2015-2018	57	26,8
Breslow kategori	**≤1 mm**	53	24,9
	>1-≤2	28	13,1
	>2-≤4	53	24,9
	>4 mm	79	37,1
Türler	**Mm**	10	4,7
	Almm	40	18,8
	Yymm	72	33,8
	Nmm	67	31,5
	Al-nmm	1	0,5
	Verrüköz nm	2	0,9
	Subungual desmoplastik mm	1	0,5
	Subungal mm	2	0,9
	Lentigo mm	17	8
	Tümorojenik mm	1	0,5

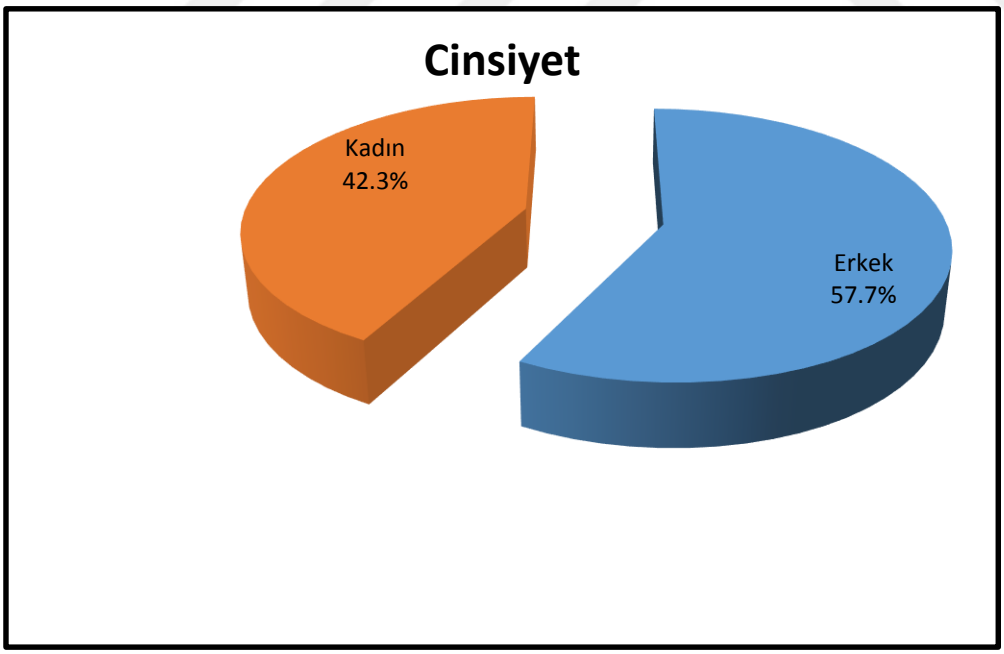
Tablo 12.Melanom hastalarının özellikleri

Mm: Malign melanom, Almm: Akral lentijinöz mm, Yymm: Yüzeyel yayılan malign melanom, Nmm: Nodüler mm,

Olguların %16.5'i 40 yaş ve altındayken, %17'si 41-54 yaş arasında, %23.8'i 55-64 yaş arasında ve %42.7'si 65 yaş ve üstündedir.



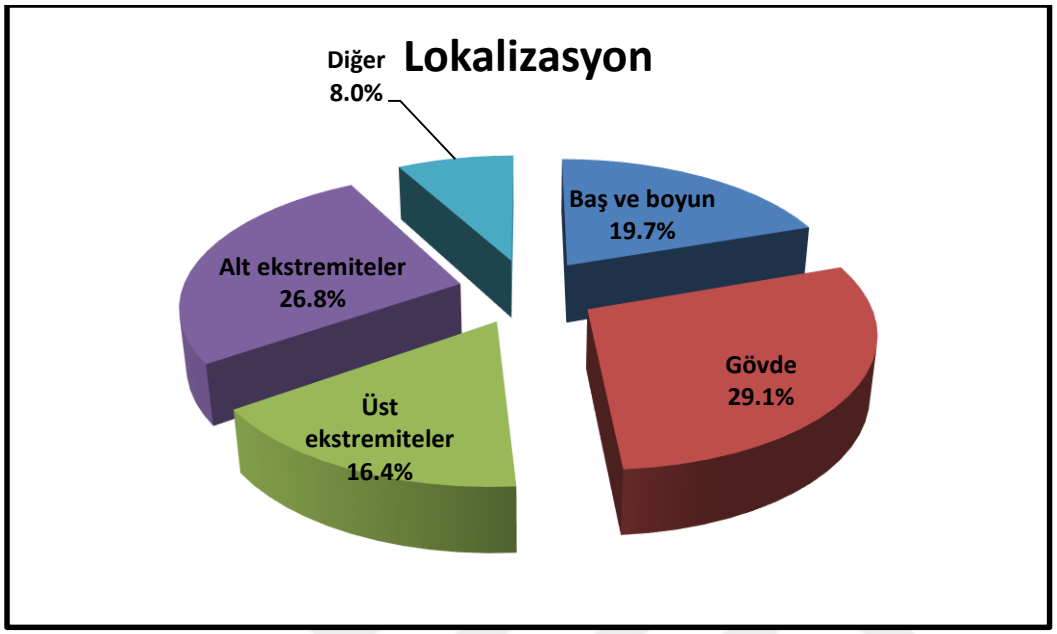
Şekil 12. Hastaların yaş dağılımı



Melanom hastalarının %57.7'si erkek iken, %42.3'ü kadındır.

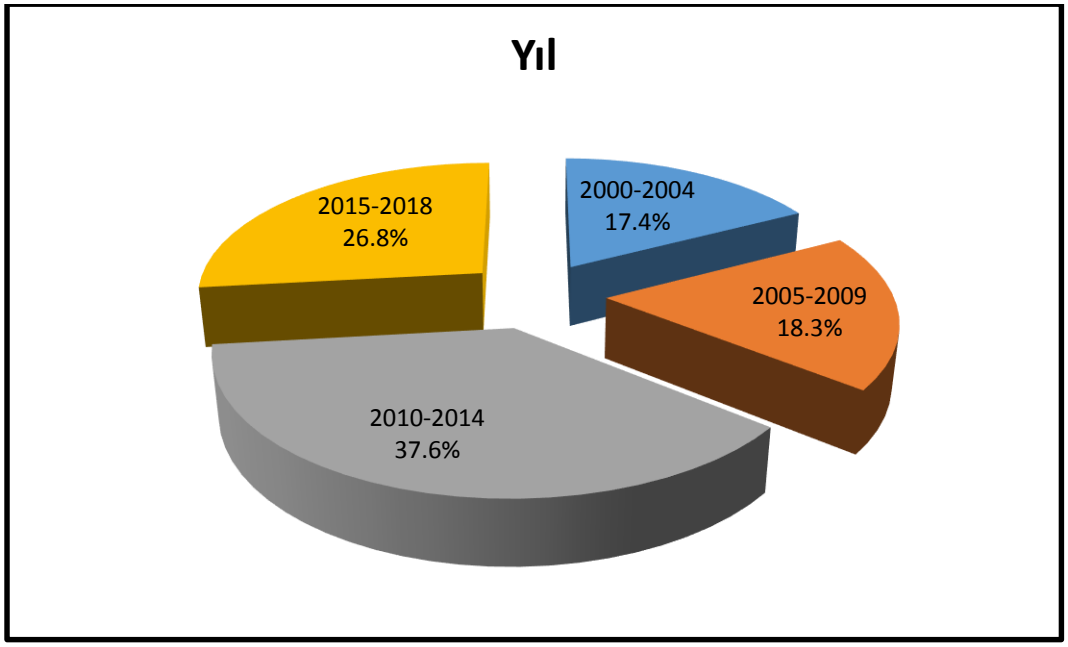
Şekil 13. Hastaların cinsiyet dağılımı

Melanom hastalarının %29,1'inin lokalizasyonu gövdede iken, %26,8'inin alt ekstremitelerde, %19,7'sinin baş ve boyun bölgesinde, %16.4'ünün üst ekstremitelerde ve %8'inin diğer bölgelerde idi.



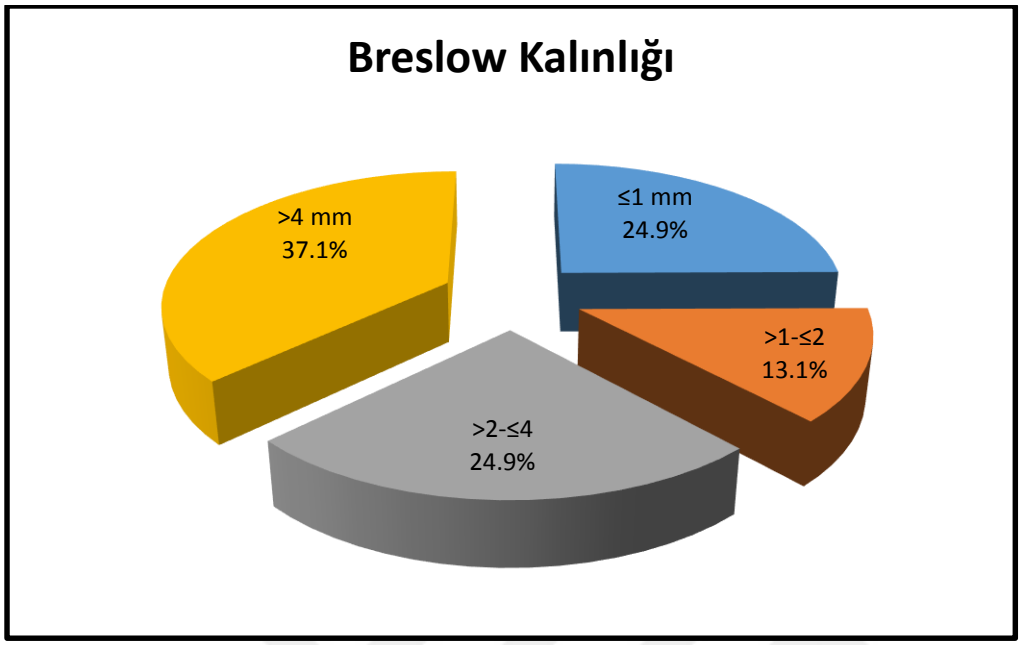
Şekil 14. Malign melanom, lokalizasyon dağılım oranları

Olguların %17,4'ünün tanısı 2000-2004 yılları arasında, %18,3'ünün 2005-2009 yılları arasında, %37,6'sının 2010-2014 yılları arasında ve %26,8'inin 2015-2018 yılları arasında konmuştur.



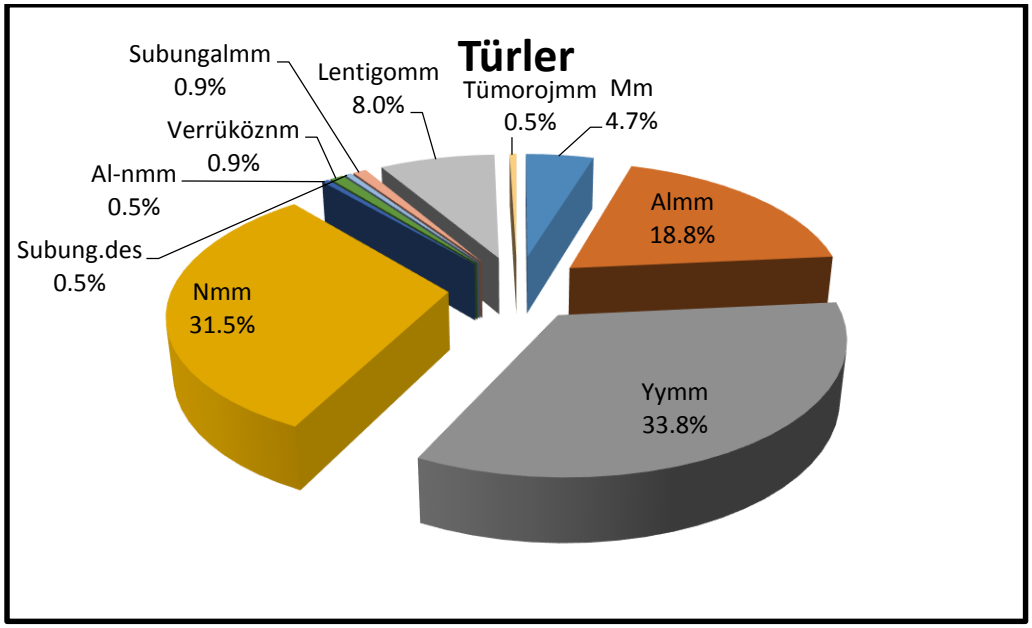
Şekil 15. Yıllara göre malign melanom tanı koyma oranları

Olguların %24,9'unun Breslow kalınlığı 1 mm ve altındayken, %13,1'inin 1 mm'den kalın ve 2 mm ve altında, %24,9'unun 2 mm'den kalın ve 4 mm ve altında, %37,1'inin ise 4 mm üstündedir.



Şekil 16.Melanom hastaları arasında Breslow kalınlığı dağılım oranları

Melanom hastalarının %33,8'inde YYMM, %31,5'inde NMM, %18,8'inde ALMM, %8'inde Lentigo MM, ikişer kişide (%0,9) Verrüköz NM ve Subungual MM, birer kişide de Al-NMM, Subungual desmoplastik ve Tümorojenik MM görülmüştür.

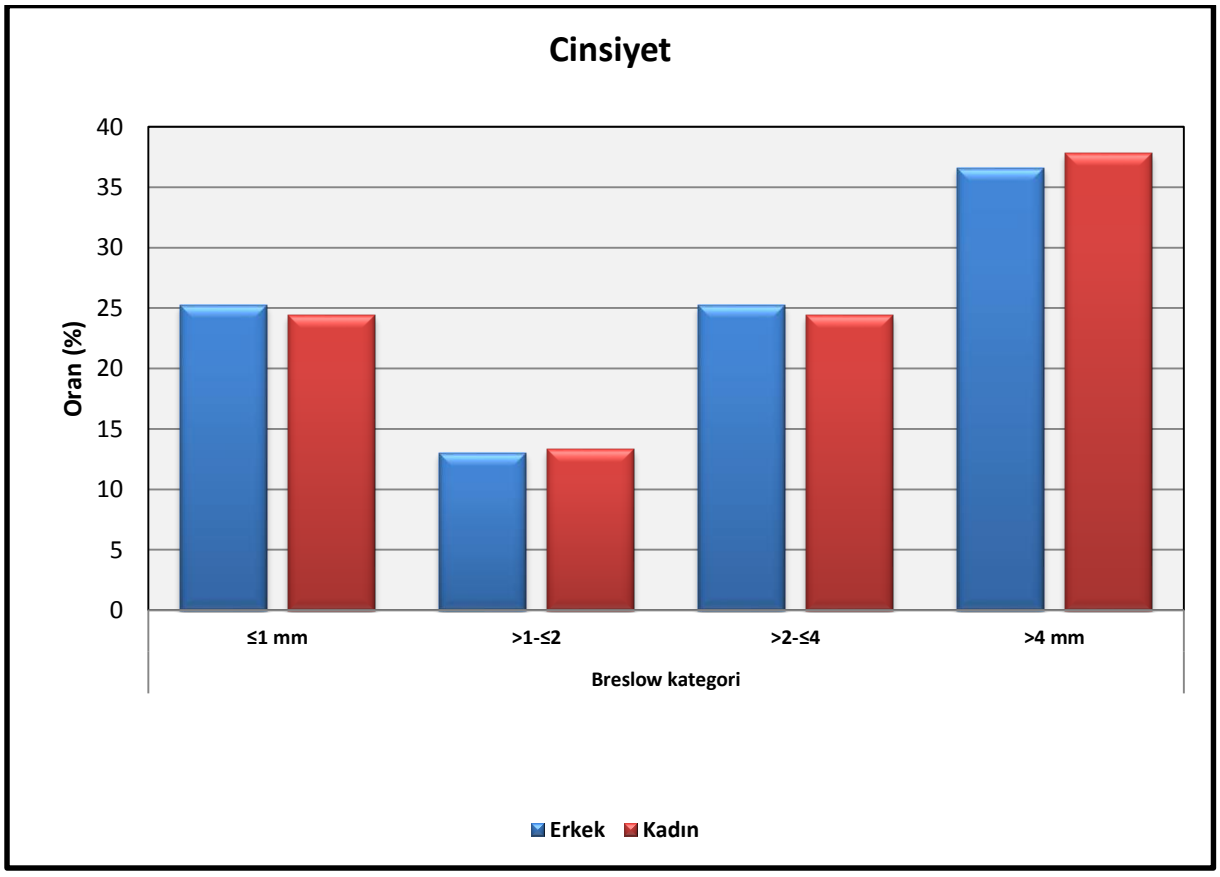


Şekil 17. Melanom hastalarında tür dağılım oranları

Erkekler ve kadınlar arasında Breslow kategorileri dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Breslow kategori	Cinsiyet		p
	Erkek	**Kadın**	
	n (%)	**n (%)**	
≤1 mm	31 (%25,2)	22 (%24,4)	**0,997**
>1-≤2	16 (%13)	12 (%13,3)	
>2-≤4	31 (%25,2)	22 (%24,4)	
>4 mm	45 (%36,6)	34 (%37,8)	

Tablo 13.Melanom hastalarında Breslow kalınlık dağılım oranları

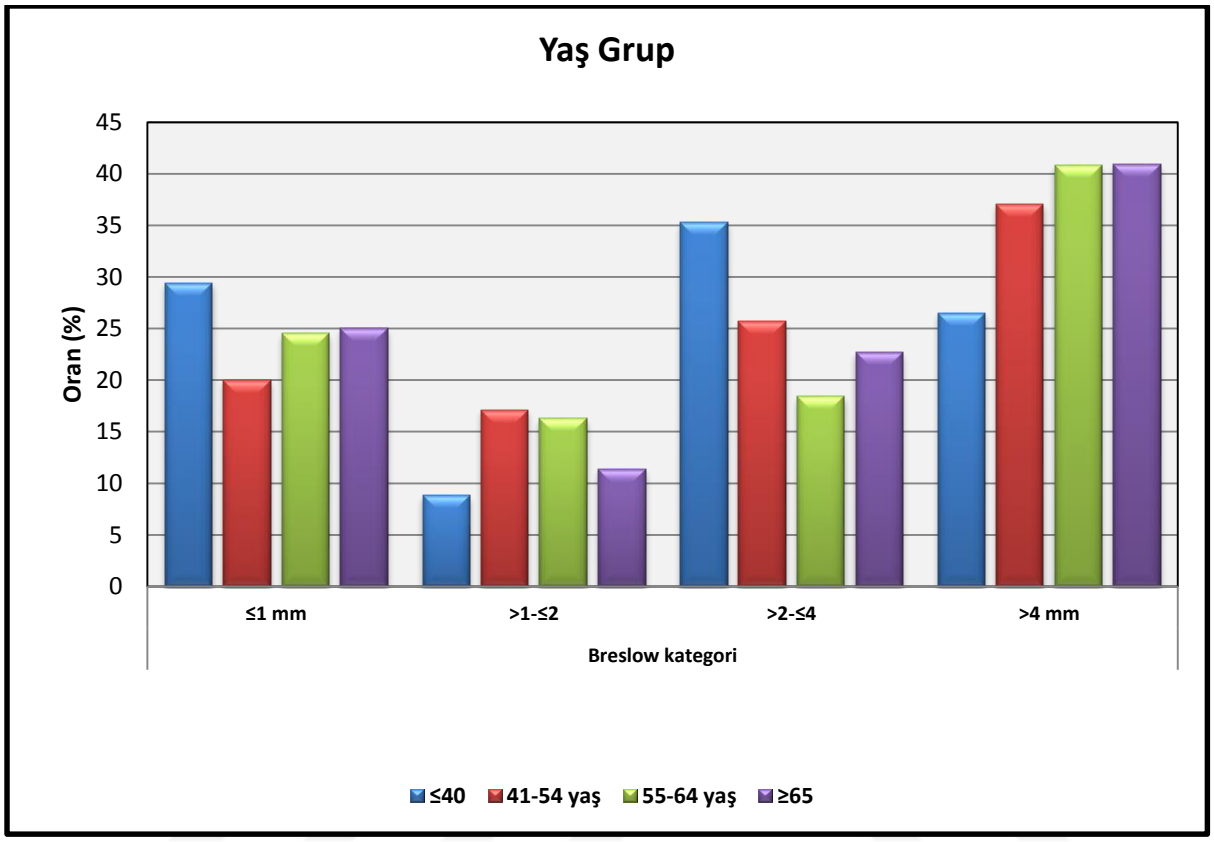


Şekil 18.Hastalarda cinsiyete göre Breslow kalınlık oranları

Breslow$_{n(\%)}$	Yaş				p
	≤40	**41-54 yaş**	**55-64 yaş**	**≥65**	
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	
≤1 mm	10 (%29,4)	7 (%20)	12 (%24,5)	22 (%25)	**0,725**
>1-≤2	3 (%8,8)	6 (%17,1)	8 (%16,3)	10 (%11,4)	
>2-≤4	12 (%35,3)	9 (%25,7)	9 (%18,4)	20 (%22,7)	
>4 mm	9 (%26,5)	13 (%37,1)	20 (%40,8)	36 (%40,9)	

Tablo 14.Yaş gruplarına göre Breslow kategorilerinin değerlendirilmesi

Yaş grupları arasında Breslow kategorileri dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).



Şekil 19.Yaş gruplarına göre Breslow kalınlık dağılım oranları

Breslow kategori *n(%)*	Yıl				p
	2000-2004	**2005-2009**	**2010-2014**	**2015-2018**	
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	
≤1 mm	6 (%16,2)	7 (%17,9)	17 (%21,3)	23 (%40,4)	**0,012 ***
>1-≤2	3 (%8,1)	5 (%12,8)	8 (%10)	12 (%21,1)	
>2-≤4	12 (%32,4)	8 (%20,5)	25 (%31,3)	8 (%14)	
>4 mm	16 (%43,2)	19 (%48,7)	30 (%37,5)	14 (%24,6)	

Ki-kare test **p<0.05*

Tablo15.Yıllara göre Breslow kategorilerinin değerlendirilmesi

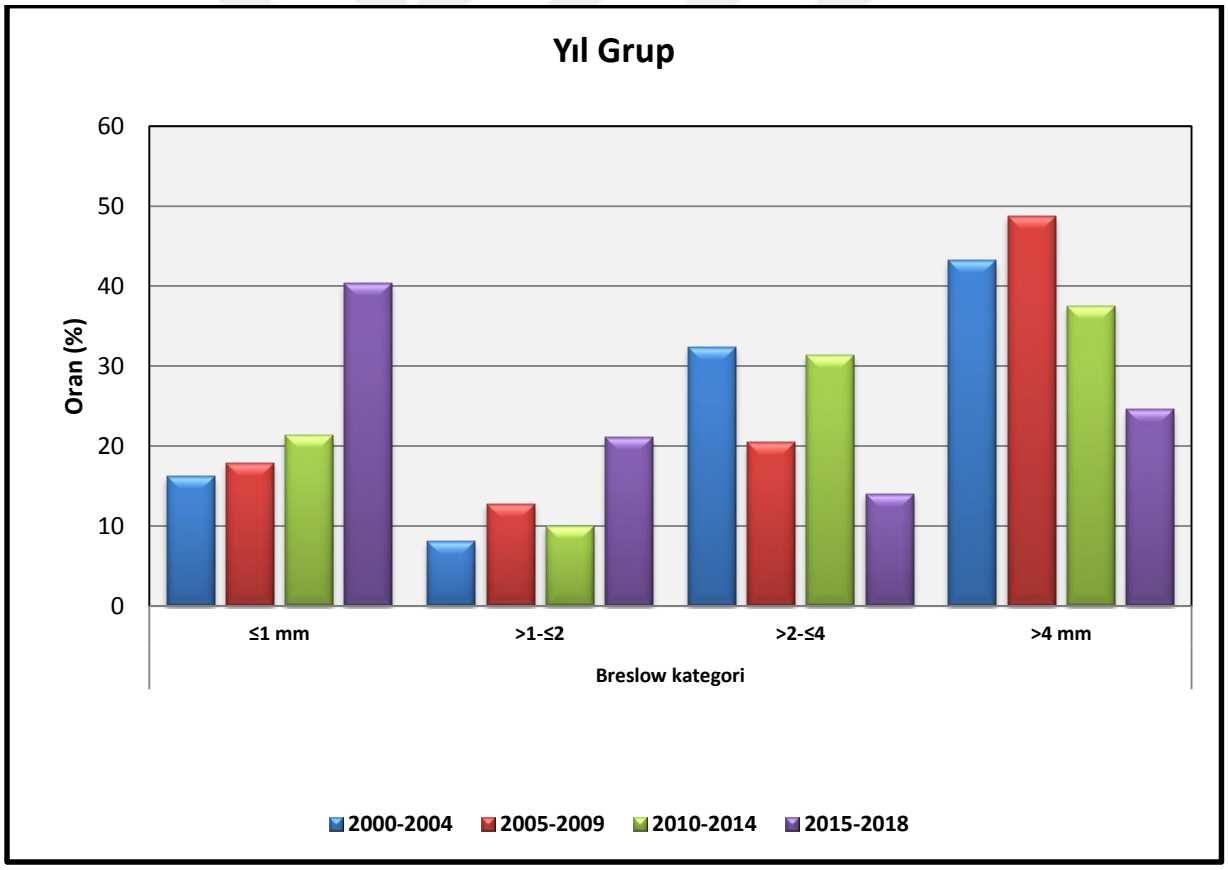
Tanı yılı grupları arasında breslow kategorileri dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,012; p<0,05). **Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 2015-2018 yılları arasında breslow değeri 1 mm ve altında olan kategorinin oranı, 2000-2004 yılları arasında, 2005-2009 yılları arasında ve 2010-2014 yılları arasında olan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek**

bulunmuştur (p_1: 0,006; p_2: 0,028; p_3: 0,005; p<0,05). Diğer tanı yılı grupları arasında breslow kategorileri dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

	Melanom Sayısı
	n (%)
2000-2004	37 (%17,4)
2005-2009	39 (%18,3)
2010-2014	80 (%37,6)
2015-2018	57 (%26,8)
p	**0,000***

*Tek gözlü düzende ki-kare testi *p<0.05*

Tablo 16. Yıllara göre gruplandırılmış melanom olgu sayısı



Şekil 20.Melanom sayısında yıllara göre görülen değişimin değerlendirilmesi

Yıllara göre melanom sayısında görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,000; p<0,05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar

sonucunda; 2010-2014 yılları arasında melanom sayısında görülen artış oranı, 2000-2004 yılları arasında, 2005-2009 yılları arasında ve 2015-2018 yılları arasında olan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1: 0,000; p_2: 0,000; p_3: 0,049; p<0,05). 2015-2018 yılları arasında melanom sayısında görülen artış oranı, 2000-2004 yılları arasında olan grubdan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p: 0,039; p<0,05). Diğer yıllara göre melanom sayısında görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır (p>0,05).

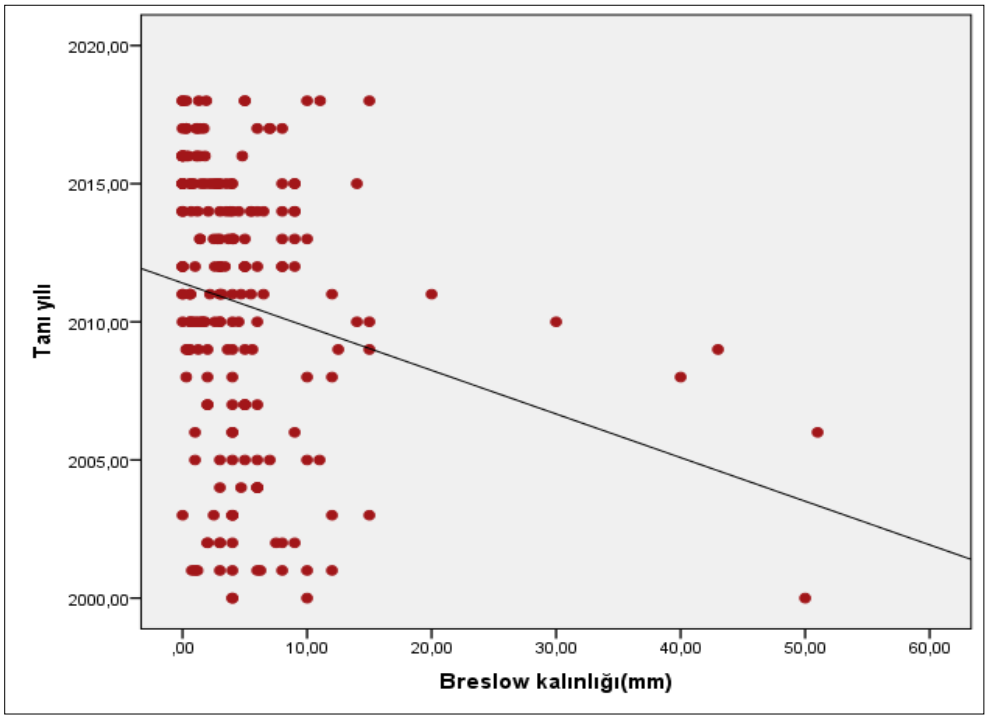
		Breslow kalınlığı (mm)
Yaş	**r**	0,009
	p	0,903
Tanı yılı	**r**	**-0,294**
	p	**0,000***

*SpearmanRho korelasyon analizi *p<0.05*

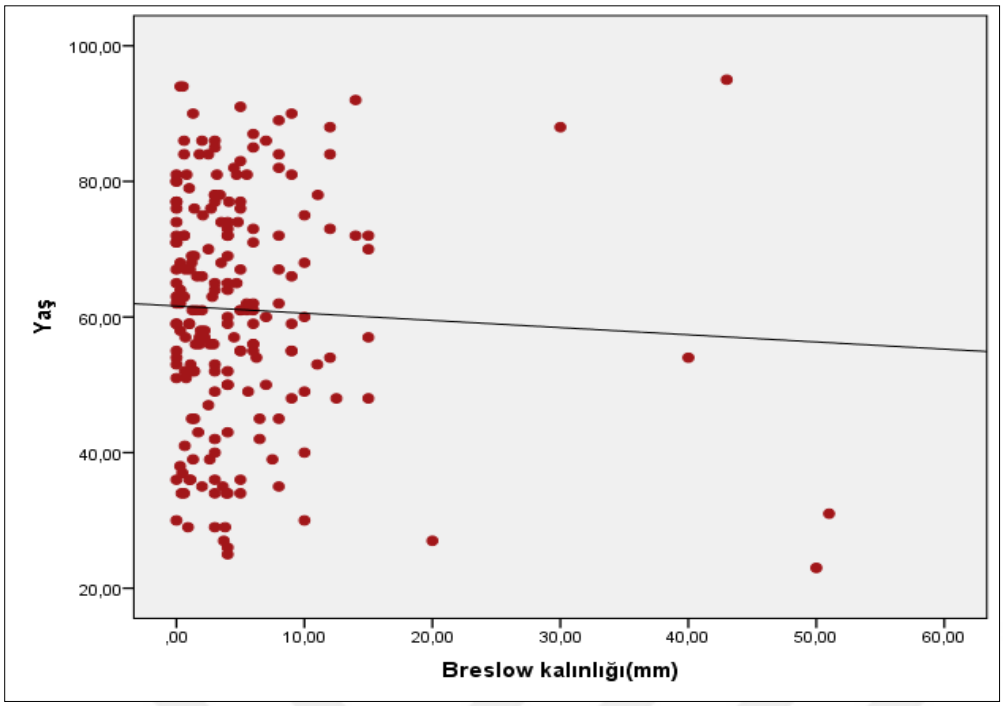
Tablo 17.Breslow kalınlığı ile yaş ve tanı yılı değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Breslow kalınlığı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

Breslow kalınlığı ile tanı yılı arasında ters yönlü, %29,4 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p: 0,000; p<0,05).



Şekil 21. Gruplandırılmış yıllar içerisinde Breslow kalınlık dağılımı



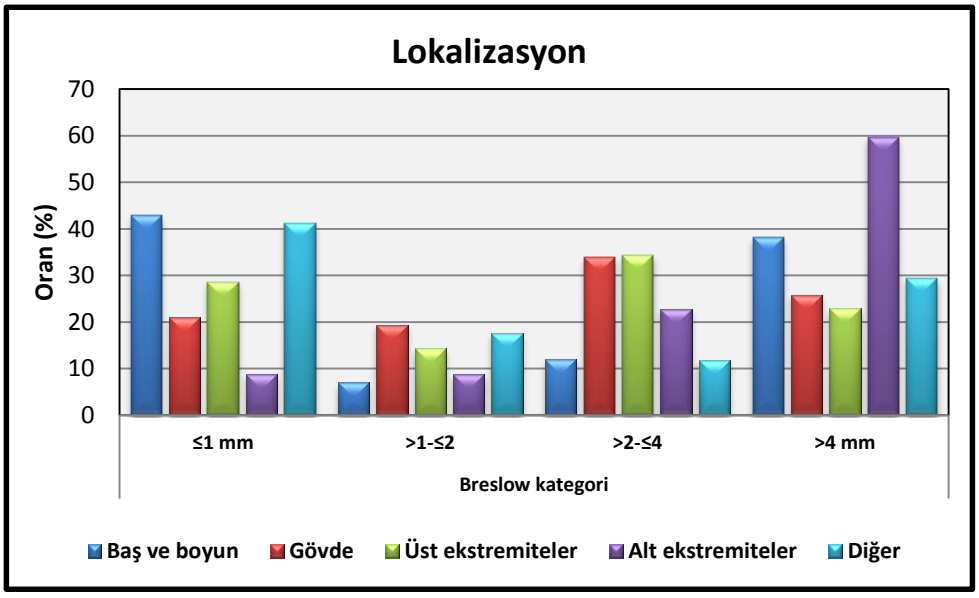
Şekil 22.Yaş grupları içerisinde Breslow kalınlığı dağılımı

Breslow kategori	Lokalizasyon					p
	Baş ve boyun	**Gövde**	**Üst ekstremiteler**	**Alt ekstremiteler**	**Diğer**	
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	
≤1 mm	18 (%42,9)	13 (%21)	10 (%28,6)	5 (%8,8)	7 (%41,2)	**0,000***
>1-≤2	3 (%7,1)	12 (%19,4)	5 (%14,3)	5 (%8,8)	3 (%17,6)	
>2-≤4	5 (%11,9)	21 (%33,9)	12 (%34,3)	13 (%22,8)	2 (%11,8)	
>4 mm	16 (%38,1)	16 (%25,8)	8 (%22,9)	34 (%59,6)	5 (%29,4)	

Ki-kare test **p<0.05*

Tablo 18.Lokalizasyonlara göre breslow kategorilerinin değerlendirilmesi

Lokalizasyon grupları arasında breslow kategorileri dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p: 0,000; p<0,05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; alt ekstremiteler lokalizasyon grubunda breslow değeri 1 mm ve altında olan kategorinin oranı, baş ve boyun, gövde, üst ekstremiteler ve diğer lokalizasyon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1: 0,001; p_2: 0,002; p_3: 0,004; p_4: 0,007; p<0,05). Gövde lokalizasyon grubunda breslow değeri 1 mm ve altında olan kategorinin oranı, baş ve boyun lokalizasyon grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p: 0,005; p<0,05). Diğer lokalizasyon grupları arasında breslow kategorileri dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

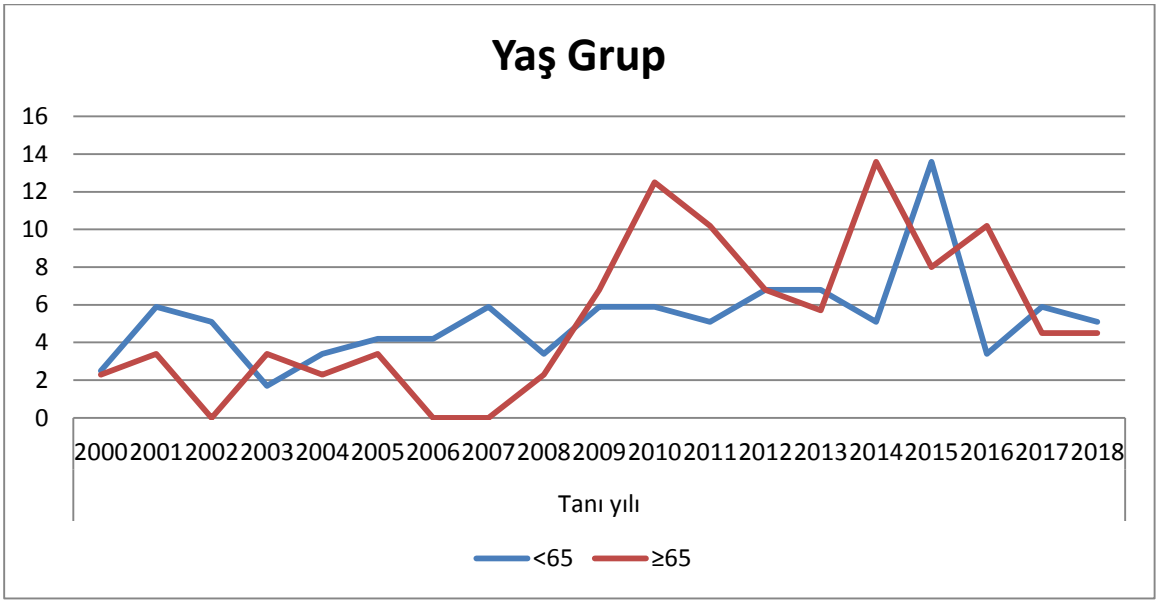


Şekil 23. Breslow kalınlığı grupları içerisinde lokalizasyon dağılım yoğunluğu

Tanı yılı	Yaş grup 2	
	<65	**≥65**
	n (%)	**n (%)**
2000	3 (%2,5)	2 (%2,3)
2001	7 (%5,9)	3 (%3,4)
2002	6 (%5,1)	0 (%0)
2003	2 (%1,7)	3 (%3,4)
2004	4 (%3,4)	2 (%2,3)
2005	5 (%4,2)	3 (%3,4)
2006	5 (%4,2)	0 (%0)
2007	7 (%5,9)	0 (%0)
2008	4 (%3,4)	2 (%2,3)
2009	7 (%5,9)	6 (%6,8)
2010	7 (%5,9)	11 (%12,5)
2011	6 (%5,1)	9 (%10,2)
2012	8 (%6,8)	6 (%6,8)
2013	8 (%6,8)	5 (%5,7)
2014	6 (%5,1)	12 (%13,6)
2015	16 (%13,6)	7 (%8)
2016	4 (%3,4)	9 (%10,2)
2017	7 (%5,9)	4 (%4,5)
2018	6 (%5,1)	4 (%4,5)

Tablo 19.Yaş gruplarına göre tanı yılları

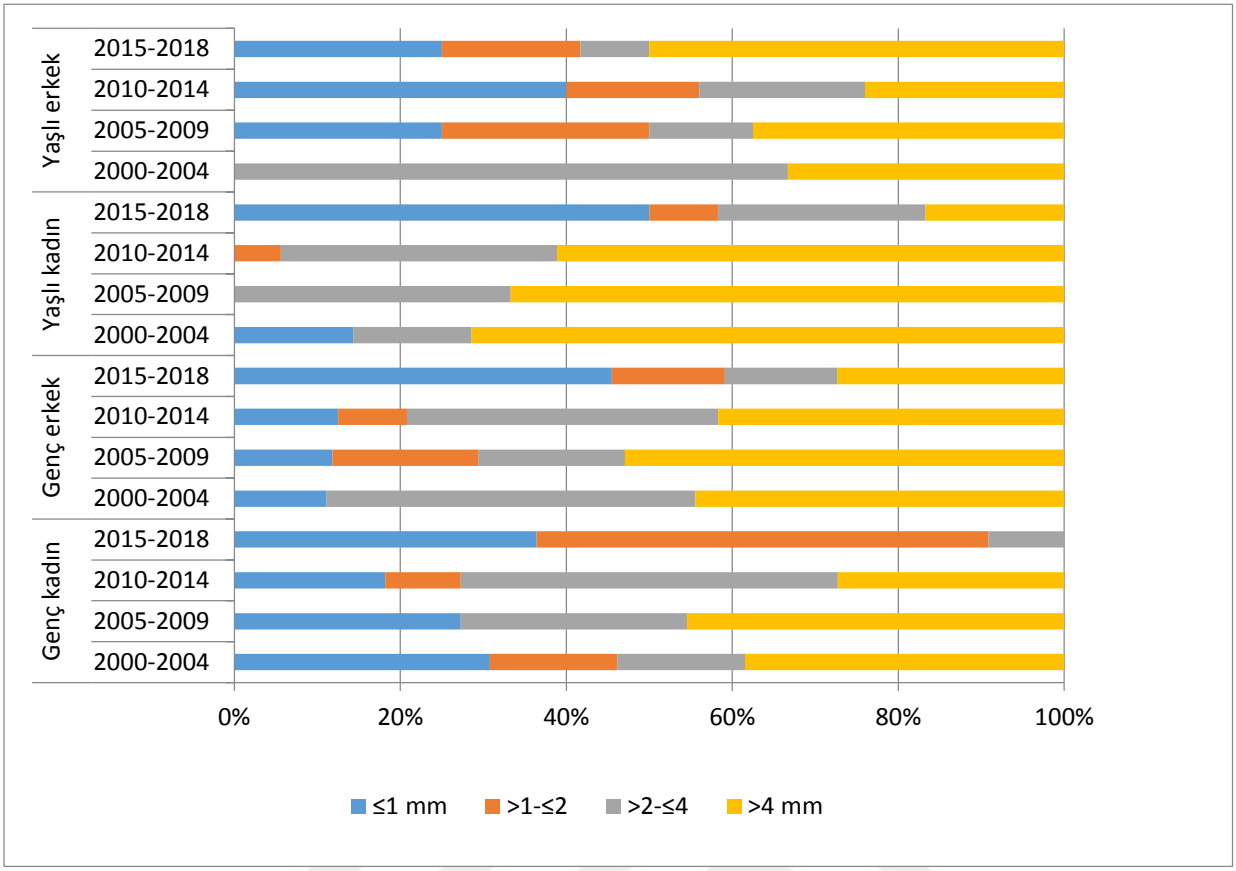
Yaş gruplarına göre melanom hastalarına tanı konulma yılları aşağıdaki grafikte görüldüğü gibi dağılım göstermektedir.



Şekil 24. Yıllara göre melanom tanısı konulan hastaların yaş dağılımı

	Breslow kategori	Yıl grup			
		2000-2004	**2005-2009**	**2010-2014**	**2015-2018**
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Genç kadın	**≤1 mm**	4 (%30,8)	3 (%27,3)	2 (%18,2)	4 (%36,4)
	>1-≤2	2 (%15,4)	0 (%0)	1 (%9,1)	6 (%54,5)
	>2-≤4	2 (%15,4)	3 (%27,3)	5 (%45,5)	1 (%9,1)
	>4 mm	5 (%38,5)	5 (%45,5)	3 (%27,3)	0 (%0)
Genç erkek	**≤1 mm**	1 (%11,1)	2 (%11,8)	3 (%12,5)	10 (%45,5)
	>1-≤2	0 (%0)	3 (%17,6)	2 (%8,3)	3 (%13,6)
	>2-≤4	4 (%44,4)	3 (%17,6)	9 (%37,5)	3 (%13,6)
	>4 mm	4 (%44,4)	9 (%52,9)	10 (%41,7)	6 (%27,3)
Yaşlı kadın	**≤1 mm**	1 (%14,3)	0 (%0)	0 (%0)	6 (%50)
	>1-≤2	0 (%0)	0 (%0)	1 (%5,6)	1 (%8,3)
	>2-≤4	1 (%14,3)	1 (%33,3)	6 (%33,3)	3 (%25)
	>4 mm	5 (%71,4)	2 (%66,7)	11 (%61,1)	2 (%16,7)
Yaşlı erkek	**≤1 mm**	0 (%0)	2 (%25)	10 (%40)	3 (%25)
	>1-≤2	0 (%0)	2 (%25)	4 (%16)	2 (%16,7)
	>2-≤4	2 (%66,7)	1 (%12,5)	5 (%20)	1 (%8,3)
	>4 mm	1 (%33,3)	3 (%37,5)	6 (%24)	6 (%50)

Tablo 20. Yaşlı ve genç cinsiyet gruplarında ayrı ayrı yıl gruplarına göre breslow kategorilerinin dağılımı



Şekil 25. Yaş (genç ve yaşlı) ve cinsiyet (kadın, erkek) ile tanı konulma yılları gruplarına göre breslow kategorilerinin dağılımları

5. TARTIŞMA

Kutanöz melanom, pigment üretiminden sorumlu olan melanosit hücresinden gelişen ölümcül hastalıktır ve son 30 yılda melanom insidansı dünyada giderek artmaktadır, deri kanserlerinin %1'ini oluşturmasına rağmen deri kanserlerinde en sık ölüm nedeni melanom kaynaklıdır[10,48]. Melanom insidansı en sık Avustralya ve Yeni Zelanda'dadır ve oran 40–60/100.000 dır[10]. ABD'de 2018 yılında 91.320 yeni vaka raporlanmıştır. 2018 yılında ABD'de 9320 ölüm bildirilmiş olup genç yetişkinlerde (15-29 yaş) 2. en sık tanı alan kanser türüdür. Avusturalya'da ise en sık kanser ölüm nedenlerinden 8. sıradadır[14]. Deri melanomu tüm dünyada artış gösterir iken özellikle de in situ ve ince (<1 mm) melanomlar giderek artmakta ve kalın (≥1 mm) melanomlar çoğu çalışmada stabil seyretmektedir[9]. Bu sonuç artan insidansa rağmen melanom tanısının daha erken evrelerde yakalandığı yönündedir ve bu kadar ölümcül prognoza sahip bir hastalıkta bu durum umut vaat edicidir. Kutanöz melanom insidansındaki artış, artan UV maruziyeti, ozon tabakasındaki incelme, güneşli bölgelerde yapılan tatiller, solaryum gibi yapay UV maruziyetinin artmasının yanı sıra, melanom farkındalık

çalışmalarının görsel medya, internet gibi geniş sosyal alanlarda bilgilendirme yapılmasına ve hekimler tarafından gerek el dermoskopisi gerekse bilgisayarlı nevüs takibinin düzenli yapılmasına bağlanabilir[49].

Çalışmamızda toplam 213 olgunun 123'ü (%57,7) erkek ve 90'ı (%42,3) kadın olgulardı ve literatürle uyumlu idi. Reed ve ark. nın, yaptığı çalışmada tüm yaş gruplarında cinsiyet olarak erkeklerde melanom daha sık olarak saptanmıştır[50]. Enninga ve ark. nın yaptığı çalışmada da erkeklerde kadınlara göre melanom daha sık saptanmıştır ve kadınlarda melanomun daha az görülmesi östrojen gibi sex hormonlarına, UV korumasına daha fazla önem vermelerine ve doktor muayenelerine daha sık gitmelerine bağlanmıştır[51].

Son yıllarda kutanöz melanom insidansı ile östrojen kullanımı arasında doz bağımlı bir ilişki tanımlanmıştır. Bazı in vitro çalışmalarda östrojen hormonunun melanom tümörü gelişimi üzerinde direkt inhibitör etkisi olduğu önerilmekte olup östrojenin oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi gibi farklı kullanımlarının azalmış Breslow kalınlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Toplamda 687 kadın melanom olgusunda melanom tanısı öncesi 3 yıl takibi olan hastaların tek değişkenli lineer regresyon analizinde OKS ve HRT kullanımı ile düşük kalınlıkta Breslow seviyesi arasında ilişki bulunmuştur. Ancak farklı yaş gruplarında (<45, 45-55, ≥55 yaş), tabakalı çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir[18].

Olgularımızın yaş ortalaması incelendiğinde 60,72±17.25, medyan yaş 61 olarak saptandı. Olgularımızın %16,5'i 40 yaş ve altındayken, %17'si 41-54 yaş arasında, %23,8'i 55-64 yaş arasında ve %42,7'si 65 yaş ve üstünde idi, melanom en sık 65 yaş ve üstü hasta grubunda saptandı. Melanom en sık 6. dekad sonrasındaydı.

Baykal ve ark. nın 227 hastayı kapsayan çalışmalarında yaş ortalaması 57,7 olarak saptanırken (2016 yılı), Gamsızkan ve ark. nın 1574 hastayı içeren geniş kapsamlı çalışmalarında yaş ortalaması 56,7 (2014 yılı), Abalı ve ark. nın 1157 hastayı kapsayan çalışmalarında yaş ortalaması 56,4 (2015 yılı) saptanmıştır[10,13,52].

Diğer ülkelere baktığımızda Kanada'da yaş ortalaması 54 iken, Hong Kong'da 65,5 olup bizim verilerimizde bu bilgilerle koreledir yani melanom çoğunlukla 5-6. dekadda en sık ortaya çıkmaktadır[35,53].

Çalışma grubumuzda melanom tiplerine bakıldığında %33,8'inde YYMM, %31,5'inde NMM, %18,8'inde ALMM, %8'inde Lentigo MM, ikişer kişide (%0,9) Verrüköz NM ve Subungual MM, birer kişide de Al-NMM, Subungual desmoplastik ve Tümorojenik MM görülmüştür. Çalışmamızda Breslow kalınlığındaki değişimleri hedeflediğimiz için in situ

melanomları kalınlık olarak değerlendirmek bias yaratabileceği için değerlendirmeye almadık ve in situ melanom sıklığı araştırılmadı. Baykal ve ark. nın çalışmasında %37,19 YYMM, %31,4 LMM, %19,32 ALMM, %6,76 NMM ve %23,19 in situ melanom saptanmıştır[10]. Gamsızkan (2014) ve Abalı'nın çalışmalarında (2015) ise en sık YYMM> NM> ALM> LMM olarak saptanmıştır[13,52]. Kim ve ark. nın (Kore) melanomda histopatolojik çalışmasında ALM > NM > YYMM >LMM tipleri sık iken[34](Kore de akral melanom, melanom tipleri arasında en sık görülen tiptir), Rastrelli ve ark. nın (İtalya) çalışmasında en sık YYMM > LMM>NM=ALM olarak saptanmıştır[20].

Çalışmamızda melanom hastalarında lezyon %29,1'inde gövdede iken, %26,8'inin alt ekstremitelerde, %19,7'sinin baş ve boyun bölgesinde, %16,4'ünün üst ekstremitelerde ve %8'inin diğer bölgelerde lokalize olduğu saptandı. Baykal ve ark. ı 227 hastayı kapsayan çalışmalarında melanomun en sık her iki sekste baş-boyun %34,78, alt ekstremitelerde %28.02, gövde %23,67 ve diğer lokalizasyonlarda yerleştiğini saptamışlardır[10].

İntermitant güneş hasarı, çok sayıda melanositik nevüse ve displastik nevüse sahip olma, ailesel melanom öyküsü gibi klasikleşmiş birçok risk faktörü tanımlansa da melanom prognozunda en önemli belirteç halen Breslow kalınlığıdır. 1970 yılında Breslow ilk kez adını verdiği tümörün vertikal kalınlığına yönelik Breslow kalınlığını tariflemiştir[54].

Melanomda Breslow kalınlığı halen günümüzde tek başına en güçlü prognostik faktördür[55]. Özellikle de T1 evrelemesinde cut-off değer olan 1mm hem patolojik evreleme hem de klinik tedavi yönetiminde temeldir[55].American Joint Committee on Cancer'e (AJCC) göre T (tümör) hem prognoz, minimal eksizyon marjı ve sentinel lenf nodu biyopsisinde temeldir[56].

Breslow kalınlığı dışında AJCC prognostik öneme sahip ülserasyon ve mitoz oranını da belirtmiştir. Clark seviyesi önemli olmakla birlikte mitotik oran daha fazla öneme sahiptir. Tümörü infiltre eden lenfositler ve regresyon ise prognoz açısından tartışmalı öneme sahiptir[44]. Rashed ve ark. nın yaptığı çalışmada Breslow kalınlığının yanı sıra Breslow dansitesi de prognozda önemlidir ve tümör invazyonu ile ilgili olup Breslow kalınlığından bağımsız bir belirteçtir [44]. Düşük kalınlıkta olup tümör dansitesi yüksek melanomlar prognoz açısından kötüdür ve gelecekte belki de hem Breslow kalınlığı hem de Breslow dansitesi prognozu belirleyecektir.

Bu çalışmada amacımız yıllar içinde melanomda Breslow kalınlığındaki değişimleri incelemekti yani, melanom insidansı artmasına rağmen biz daha ince özellikle de 1 mm altındaki melanomları daha mı sık yakalıyoruz sorusuna cevap bulmaktı.

Yıllara göre melanom sıklığına baktığımızda 213 olguyu içeren çalışmamızda 2000-2004 yılları içinde 37 (%17,4), 2005-2009 yıllarında 39 (%18,3) 2010-2014 yıllarında 80 (%37,6) ve 2015-2018 yılları arasında 57 (%26,8) melanomlu olgu saptandı. Hasta sayımız küçük bir grup olmasına rağmen bu veriler yıllar içinde melanom sıklığının artması ile koreledir. Ülkemizde melanom insidansına yönelik çalışmalar son derece kısıtlıdır. Baykal ve ark. nın yaptığı 1995-2015 yılları arasında 227 melanom hastasında 2016 yılına dek Breslowkalınlığı 1mm den az 43 (%30,9),1–2 mm 33 hastada (%23,7),2–4 mm 35 (%25,2), 4 mm'den kalın 28 (%20,1) olarak Breslow kalınlığı saptanmıştır[10]. Bu çalışmada yıllar içindeki breslow kalınlık değişimi değil 20 yıl içinde saptanan breslow kalınlıkları insidans olarak belirtilmiştir.

213 olguyu kapsayan çalışmamızda Breslow kalınlıkları açısından olguların %24.9'unun Breslow kalınlığı 1 mm ve altındayken, %13,1'inin 1 mm'den kalın ve 2 mm ve altında, %24,9'unun 2 mm'den kalın ve 4 mm ve altında, %37,1'inin ise 4 mm üstünde saptandı.Erkeklerde 1 mm nin altında 31 (%25,2), kadınlarda 22 (%24,4), 1-2 mm arası erkeklerde 16 (%13), kadınlarda 12 (%13,3), 2-4 mm erkeklerde 31 (%25,2), kadınlarda 22 (%24,4), 4 mm ve üzeri melanom ise erkeklerde 45 (%36,6), kadınlarda ise 34 (%37,8) şeklinde saptandı. Bu verilere göre en sık 4 mm ve üzeri yani kalın melanom hem erkek hem de kadın cinsiyette total olarak en yüksekti. Yıllar içindeki Breslow kalınlıkları değerlendirildiğinde ise en fazla 2015-2018 yılları arasında ≤1 mm altında %40,4 melanom saptanmıştır.

Tanı yılı grupları arasında breslow kalınlıkları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p:0,012; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 2015-2018 yılları arasında breslow değeri 1 mm ve altında olan kategorinin oranı, 2000-2004 yılları arasında, 2005-2009 yılları arasında ve 2010-2014 yılları arasında olan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p_1: 0,006; p_2: 0,028; p_3: 0,005; $p<0,05$). Diğer tanı yılı grupları arasında breslow kalınlıkları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$). Bu istatistik sonuçlarına göre melanom insidansı artmasına rağmen 2015-2018 yılları arasında 1 mm ve altı yani ince melanomlara tanı koyma oranı geçmiş yıllara göre anlamlı olarak artmış olarak saptandı. Breslow kalınlığı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Ancak 2015-2018 yıllarında >4 mm üzeri melanom en sık yaşlı erkek grubunda saptandı. Ülkemiz coğrafi konumu nedeniyle fazla güneş alan bir bölgededir ve özellikle kırsal kesimde tarım, çiftçilik gibi çalışma alanlarında güneşin yoğun olduğu zamanlarda erkek hastaların UV hasarına yoğun maruz kalmaları bu sıklığı açıklayabilir. Kırsal kesimdeki erkek hastaların güneş koruyucu yöntemleri bilmemesi (güneş koruyucu kremler, gözlük, şapka gibi)

ve yaşlı erkeklerde androgenetik alopesi nedeniyle oluşan kellik melanom oluşumunda risk faktörleri olabilir.

Çalışmada BK ile melanom lokaliasyonu arasında ilişki incelendiğinde alt ekstremitelerde yerleşen melanom lokalizasyon grubunda breslow değeri 1 mm ve altında olan kategorinin oranı, baş ve boyun, gövde, üst ekstremiteler ve diğer lokalizasyon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p_1: 0,001; p_2: 0,002; p_3: 0,004; p_4: 0007; $p<0,05$). Gövde lokalizasyon grubunda breslow değeri 1 mm ve altında olan kategorinin oranı, baş ve boyun lokalizasyon grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p: 0,005; $p<0,05$). Diğer lokalizasyon grupları arasında breslow kalınlıkları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Stefansson ve ark. ları İzlanda'da 1980-2009 yılları arasında Breslow kalınlığındaki yıllar içindeki değişimleri konu alan bir çalışma yapmışlardır[49]. Bu çalışmada ≤1.0 mm'den ince melanomların her yaş ve her iki cinsiyette daha fazla tanı aldığını göstermişlerdir. Özellikle de ince melanomlar genç kadın grubunda erkekelere oranla daha fazla tanı almıştır. İnce yani ≤1,0 mm'den ince melanomlar özellikle kadınlarda 1980-1989 arasında 100.000'de 2,6, 2000-2009 arasında ise 100.000 'de 13,3 artış şeklinde olup, özellikle de <50 yaş kadınlarda oranlar aynı periyodda 1,6-12,2 iken erkeklerde oran 0,2-3,4/100.000 (<50 altı erkeklerde) bulunmuştur (P <0.05). 1.01–4.0 mm orta kalınlıkta olan melanom sadece 50 yaş üzeri erkeklerde 2.1 iken 1980-1989, 11.3 /100.000 2000-2009 yılları arasında artış göstermiştir (P <0.05). Bu yıllar içinde kalın melanom (>4 mm) insidansı artış göstermemiştir. Ortalama Breslow kalınlığı erkeklerde 2,15 mm 1980–1989 yıllarında iken, 0.9 mm 2000–2009 yıllarında, kadınlarda ise 1.0-0.6 mm olarak saptanmıştır (P <0.001)[49]. Bu çalışmanın sonucunda özellikle 50 yaş üzeri kadınlarda ince melanomlar daha fazla sıklıkta iken, orta kalınlıktaki melanomlar erkeklerde daha sık saptanmıştır ve gelecekte özellikle de yaşlı, şüpheli nevüsü olan erkeklerde melanomla ilgili eğitim kampanyalarına ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışma, UV ışınlarına artan maruziyetin, populasyonda ve hekimlerde farkındalığın artmasının melanomda insidansın artmasında rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

Ambrosini-Spaltro ve ark. nın yaptığı çalışmada ise İtalya'nın kuzeyinde yer alan Güney Tyrol ve Alpine dağlık bölgesinde melanom insidansı ve Breslow kalınlığı 1998-2012 yılları arasında değerlendirilmiştir.784 in situ melanom, 1663 invaziv melanom incelenmiştir. İn situ melanom en fazla artan melanom olmuştur; 2,44/100.000 1998–2002, 16,01 sıklıkta 2008–2012 yıllarında saptanmıştır. İnvaziv melanom ise 12,69/1998–2002, 22,88/2008–2012 yıllarında saptanmıştır. İnce melanomlarda Breslow kalınlığı (8,39'den 16,18), kalın melanomda ise

4,30'dan 6,70'e artmıştır. En yüksek Breslow değeri özellikle ileri yaş (P <0.001), erkek hastalarda (P = 0,017), noduler melanomda (P <0,001) ve yüksek Clark düzeyinde saptanmıştır[9]. İsviçrede Minini ve ark. ının 1980- 2010 yılları arasında 8469 melanomlu hastayı kapsayan çalışmalarında ise her iki sekste melanom insidansının arttığı ve ince melanomların da (0,01-1,00 mm) giderek arttığı yönünde sonuca ulaşmışlardır[57].

Bizim çalışmamızda hasta grubumuz küçük olmasına rağmen sonuçlarımız İsviçre grubu ile benzer bulundu. Armstrong ve ark. ı İngiltere'de yapılan melanom farkındalık çalışmalarının etkili olup olmadığına yönelik 2003-2012 arasında 2001 hastada ince melanomların son on yılda anlamlı olarak arttığına yönelik pozitif lineer trend gösterdiğini ancak 4 mm'den kalın melanomlarda bir değişiklik olmadığını bulmuşlardır[58]. İngiltere'de 2003 yıllarından itibaren "benler-deri kontrol rehberleri" adı altında el broşürleri kuaför, güzellik merkezleri, masaj salonları, make-up artistlerin olduğu alanlara dağıtılmış bunun yanında farkındalık yaratmak için basında ve internet ortamında melanom günleri ve sosyal aktiviteler ve hasta eğitimi adı altında melanom ve deri muayenesi, güneşkoruyucuların kullanımı gibi konular özellikle de 50 yaş üstü kişiler hedeflenerek insanlara ulaşılmıştır. Bu çalışmalar da ince melanomların giderek artan insidansını açıklamaktadır[58].

Hollestein ve ark. ı Hollanda'da 45919 hastayı kapsayan 1989-2008 yıllarındaki kohort çalışmalarında melanomun yıllık %4,1 oranında insidansının arttığını, insidans oranlarının da en fazla ≤1,0 mm den ince melanomda ve kalın melanomda (>4 mm) olduğunu saptamışlardır[59]. Yine Hollanda'dan Kruijff ve ark.nın 40.880 hastayı içeren 1994-2008 yıllarını kapsayan çalışmalarında melanomun son yıllarda insidans olarak hızlıca arttığını ve bu artışın özellikle yaşlı hasta grubunda (≥65) %5,4, gençlerde ise %3,9 olduğunu, Breslow kalınlığının ise anlamlı derecede azaldığını ancak özellikle genç hastalarda tüm lokalizasyonlarda azaldığını, yaşlılarda ise baş-boyun ve gövde lokalizasyonunda BK'nın azaldığını saptamışlardır. Surveyin yaşlı hastalarda gençlere göre daha kötü olduğunu vurgulamışlar ve ülkelerinde özellikle yaşlı hastalarda melanomu daha ince yakalamak amacıyla melanom kampanyalarına ağırlık verilmesine değinilmiştir[6].

Criscione ve ark. ı yaşlılarda BK nın daha kalın olmasını çocukluk döneminden itibaren güneş yanıkları ki geçmiş yıllarda güneş koruyucular yaygın olarak kullanılmamakta idi, kümülatif UVA hasarına bağlanabileceğini savunmuşlardır[60].

Kelly ve ark.ları da yaşlı hastalarda seboreik keratoz gibi çok sayıda pigmente lezyon arasından melanomun atlanabilir benzer lezyon sanılabileceğini vurgulamışlardır Yaşlılarda komorbideteler fazla olup, görme bozukluğu, bilişsel fonksiyonların bozulması ve hareket

zorlukları nedeni ile doktora başvurmakta gecikebilineceğine ve özellikle de sırt yerleşimli melanomun kolaylıkla gözden kaçabileceğine dikkat çekmişlerdir[61].

Avustralya'da, cilt kanseri ulusal sağlık önceliği olarak tanımlanmıştır ve sağlık teşviki faaliyetleri sayesinde nüfusun farkındalığı yüksek düzeydedir[62]. Buna karşın, çalışmalar Avrupa'da melanom bilincinin bu kadar yüksek düzeyde olmadığını ve odak noktanın da daha çok genç bireyler olduğunu göstermiştir[63]. Bu hipotez yaşlılardaki kalın melanomların henüz daha sağlık önceliği haline gelmeden önceki çağda güneşe maruz kalma nedeniyle (artan insidans göz önüne alındığında) yüksek yüzdesini açıklayabilir[6]. Lasithiotakis ve ark.ları Almanya'nın güney bölgesinde 1980 hastada 1976-2003 arasında BK'nı değerlendirmişler ve BK'nın azalma trendi gösterdiğini saptamışlardır[64].

Sacchetto ve ark.ları Avrupa ülkelerinde ince, kalın ve in-situ melanom trendini 1995-2012 yılları arasında 18 kanser merkezinde 415.000 lezyonda incelemişlerdir. Ortalama yıllık yüzde değişim olarak invaziv melanomun (≤1.00 mm ve üstü) erkeklerde %4, kadınlarda ise %3 arttığını, in situ melanomun da erkeklerde %7,7 kadınlarda ise %6,2 arttığını saptamışlardır. İn-situ ve ince melanomlardaki artışa rağmen Norveç, İzlanda (sadece yaşlı hastalarda), Hollanda ve Slovenya'da invaziv melanomdan mortalitenin halen artmaya devam ettiğini göstermişlerdir[65].

İtalya'dan Rubegni ve ark. nın yaptığı çalışmada 25 yılda 993 melanom hastası incelenmiş ve 1985-1989 yıllarındaki BK'nın 1,2'den 2005-2009 yılında 0,4 mm ye azaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Kalın melanomun özellikle 65 yaş üstü yaş grubunda fazla olduğu ve sırt gibi muayenesi zor bölgelerde melanomun atlanabileceği vurgulanmıştır[66].

Bizim çalışmamızda Breslow kalınlığı acaba yaşlı hastalarda daha mı fazla sorusuna yönelik incelemede ise yaş grupları ≤40, 41-54 yaş, 55-64 yaş ve ≥65 yaş üstü olarak BK açısından farklılığa yönelik istatistiki çalışmada yaş grupları arasında Breslow kalınlıkları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$). Ancak sonuçlarımıza göre melanom genel insidans olarak her iki cinsiyette ve her yaş grubunda artmıştır, ancak ≤1.0 mm'den ince melanomlar özellikle genç kadın, genç erkek ve yaşlı kadınlarda daha fazla artmıştır. >4 mm'den kalın melanom ise en sık geç kadın grubunda bariz şekilde azalırken yine genç erkek ve yaşlı kadınlarda azalma göstermiş ancak yaşlı erkek grubunda literatürdeki örneklere benzer şekilde %33,3 den %50'ye artış göstermiştir. Bu sonuç ta özellikle yaşlı erkek grubuna yönelik melanom farkındalık çalışmalarına ağırlık verilmesini düşündürtmektedir.

Sonuç olarak melanomda genel insidans artış gösterir iken bunun yanı sıra ≤1,0 mm'den ince melanomlar da artış göstermektedir. Breslow kalınlığı halen melanomda en güçlü

prognostik faktör olup ince melanomları saptamak mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan melanom hastaları için yüz güldürücü olacaktır.

Yıllar içinde BK nın azalması, mortaliteyi belirgin anlamda azaltacak ve surveyi uzatacaktir. Bu nedenle melanom yönelik halk sağlığı kampanyaları arttırmak, sosyal ağları özellikle de gençlerin daha sık kullandığı internet, televizyon, radyo ve basın yoluyla farkındalığı arttırmak ve yaşlı hasta grubunu bu ağları kullanmaya teşvik etmek, mobil teledermatoloji programlarını geliştirmek, topluma kendi kendine vücut muayenesini ögretmek, özellikle sırt gibi muayenesi zor ve gözden kaçabilecek alanlara dikkat çekmek, güneş koruyucuların kullanımı ve solaryum gibi yapay UV ışınlarının zararları hakkında halkı bilinçlendirmek, nevüs polikliniklerini arttırmak, dermoskopi eğitimlerini arttırmak ve bilgisayarlı ben haritalaması için uygun altyapı ve deneyimli dermoskopist yetiştirmek, aile hekimlerinde melanom farkındalığı yaratmak BK nın azalmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Claeson M, Gillstedt M, Whiteman D, Paoli J. Lethal Melanomas: A Population-based Registry Study in Western Sweden from 1990 to 2014. Acta Dermato Venereologica, 2017;97(10), 1206–1211.

2. Scolyer RA, Judge MJ, Evans A, Frishberg DP, Prieto VG, Thompson JF, Ellis DW. Data Set for Pathology Reporting of Cutaneous Invasive Melanoma. The American Journal of Surgical Pathology,.2013; 37(12): 1797–1814.

3. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, Eggermont AM. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016. European Journal of Cancer.2016;63:201–17.

4. Boland GM, Gershenwald JE. Principles of Melanoma Staging. Melanoma Cancer Treatment and Research, 2015; 131–148.

5. Trotter SC, Sroa N, Winkelmann RR, Olencki T, Bechtel MA. Global Review of Melanom Follow-up Guidelines. *J Clin Aesthet Dermatol.*2013; 6(9): 18-26.

6. Kruijff S, Bastiaannet E, Francken AB, Schaapveld M, Hoekstra HJ. Breslow thickness in the Netherlands: a population-based study of 40 880 patients comparing young and elderly patients. British Journal of Cancer.2012; 107(3): 570–574.

7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer 2014;136(5).

8. Munsch C, Lauwers-Cances V, Lamant L, Gentil C, Rochaix P, Garrido I, Meyer N. Breslow Thickness, Clark Index and Ulceration Are Associated with Sentinel Lymph Node Metastasis in Melanoma Patients: A Cohort Analysis of 612 Patients. Dermatology. 2014;229(3): 183–9.

9. Ambrosini-Spaltro A, Cappello TD, Deluca J, Carriere C, Mazzoleni G, Eisendle K. Melanoma incidence and Breslow tumour thickness development in the central Alpine region of South Tyrol from 1998 to 2012: a population-based study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.2014;29(2): 243–248.

10. Baykal C, Atci T, Ekinci AP, Buyukbabani N. An update on cutaneous melanoma in Turkey: evaluation of 19-year data in a single tertiary centre and review of the literature.

Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.2016; 31(2): 236–240.

11. Sonia W, Malgorzata P, Ewa S. The Clinical Trial Landscape for MelanomTherapies. J.Clin.Med. 2019; 8(3).

12. Little EG, Eide MJ. Update on the Current State of Melanoma Incidence. Dermatologic Clinics. 2012;30(3): 355–361.

13. Abali H, Celik I, Karaca B et al. Cutaneous melanom in Turkey: analysis of 1157 patients in the Melanom Turkish Study. J BUON.2015; 20(4): 1137–41.

14. Hartman RI, Lin JY. Cutaneous Melanoma—A Review in Detection, Staging, and Management. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2019; 33(1): 25–38.

15. Michielin O, Akkooi AV, Ascierto P, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology.2019;30(12):1884–1901.

16. Payandeh Z, Yarahmadi M, Nariman-Saleh-Fam Z,et al. Immunotherapy of melanom: Overview of therapeutic vaccines. J Cell Pysiol. 2019; 1-10.

17. Joosse A, van der Ploeg AP, Haydu LE, Nijsten TE, et al. Sex differences in melanoma survival are not related to mitotic rate of the primary tumor. Ann Surg Oncol. 2015; 22(5):1598–603.

18. Koomen ER, Joosse A, Herings RM, Casparie MK, Guchelaar HJ, Nijsten T. Does use of estrogens decrease the Breslow thickness of melanoma of the skin? Oral contraceptives and hormonal replacement therapy. Melanoma Research.2009; 19(5): 327–332.

19. Tracey EH, Vij A. Updates in Melanoma. Dermatol Clin.2019; 37(1): 73–82.

20. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanom: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. InVivo. 2014; 28(6): 1005-11.

21. Grimaldi AM, Cassidy PB, Leachmann S, Ascierto PA. Novel Approaches in Melanoma Prevention and Therapy. Cancer Treatment and Research. 2013;159: 443–455.

22. Cust AE, Goumas C, Vuong K, Davies JR, Barrett JH, et al. MC1Rgenotype as a predictor of early-onset melanoma, compared with self-reported and physician-measured traditional risk factors: an Australian case-control-family study. BMC Cancer. 2013; 13(1).

23. Weiss SA, Wolchok JD, Sznol M. Immunotherapy of Melanom: Facts and Hopes. Clin Cancer Res. 2019; 25(17): 5191-5201.

24. Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, Cerroni L. Melanom. Dermatology 2012. Elsevier; 1885-1914 4. basım

25. Silva JH, Sá BC, Avila AL, Landman G, Duprat Neto JP. Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: identification of populations at risk for developing melanoma - review article. Clinics (Sao Paulo).2011;66(3):493–9.

26. Schierbeck J, Vestergaard T, Bygum A. Skin Cancer Associated Genodermatoses: A Literature Review. Acta Dermato Venereologica.2019;99(4):360–9.

27. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol.2019; 80(1): 208–250.

28. Averbook BJ, Lee SJ, Delman KA, et al. Pediatric melanoma: analysis of an international registry. Cancer 2013; 119(22):4012-9.

29. Saiyed FK, Hamilton EC, Austin MT. Pediatric melanoma: incidence, treatment, and prognosis. Pediatric Health Med Ther.2017; 8: 39–45.

30. Eggen CAM, Durgaram VVL, van Doorn R, Mooi WJ, Pardo LM, Pasmans SGMA, Hollestein LM. Incidence and relative survival of melanoma in children and adolescents in the Netherlands, 1989-2013. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32(6):956–61.

31. Özdemir F, Arca E, Karaarslan I, et al. Dermoskopi Atlası, 2017 (1.edisyon), Dünya Tıp Kitabevi.

32. Russo T, Piccolo V, Ferrara G, Agozzino M, Alfano R, Longo C, Argenziano G. Dermoscopy pathology correlation in melanoma. J Dermatol.2017; 44(5): 507–14.

33. Demirkesen C, Erdem O, Lebe B, Heper A, et al. Deri tümörleri, 2018 (1. edisyon), Kongre Kitabevi.

34. Kim JE, Chung BY, Sim CY, Park AY, Lee JS, Whang KU, et al. Clinicopathologic Features and Prognostic Factors of Primary Cutaneous Melanoma: a Multicenter Study in Korea. J Korean Med Sci.2019; 34(16):e126.

35. Luk NM, Ho LC, Choi CL, Wong KH, Yu KH, Yeung WK. Clinicopathological features and prognostic factors of cutaneous melanoma among Hong Kong Chinese. Clin Exp Dermatol. 2004;29(6): 600–4.

36. Goldembeg DC, Thuler LCS, de Melo AC. (2019) An Update on Mucosal Melanom: Future Directions. Acta Dermatovenerol Croat.2019; 27(1), 11-15.

37. Wee E, Wolfe R, Mclean C, Kelly JW, Pan Y. Clinically amelanotic or hypomelanotic melanoma: Anatomic distribution, risk factors, and survival. J Am Acad Dermatol.2018; 79(4): 645-51.

38. Goodson AG, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: Approaches to the patient with nevi. J Am Acad Dermatol. 2009;60(5): 719–35.

39. De Vita VT Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 4 th ed. Philadelphia, PA. JB Lippincott, 1993: 1499-1542.

40. Kalady MF, White RR, Johnson JL, et al. Thin Melanomas: predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience. Ann Surg.2003; 238(4): 528-35.

41. Schadendorf D, Akkooi AC, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. The Lancet. 2018; 392: 971–984.

42. Marghoob AA, Usatine RP, Jaimes N. Dermoscopy for the family physician. Am Fam Physician. 2013; 88(7): 441-50.

43. Compton C, Barnhill R, Wick MR, Balch C, for Members of the Cancer Comittee. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. Arch Pathol Lab Med 2003; 127: 1253-62.

44. Rashed H, Flatman K, Bamford M, Teo KW, Saldanha G. Breslow density is a novel prognostic feature in cutaneous malignant melanoma. Histopathology. 2017; 70(2): 264–272.

45. Marsch AF, McKee RM, Hinds BR. Morphologic Forms and Classification of Dermal Mitotic Figure Density in Primary Cutaneous Melanoma: A Retrospective Study. Am J Dermatopathol. 2020; 42(1):35-40.

46. Boland GM, Gershenwald JE. Principles of Melanoma Staging. Cancer Treat Res. 2016;167: 131–148.

47. Knackstedt T, Knackstedt RW, Couto R, Gastman B. Malignant Melanoma: Diagnostic and Management Update. Plast Reconstr Surg.2018; 142(2): 202e-216e.

48. Stiegel E, Xiong D, Ya J, Funchain P, Isakov R, Gastman B, Vij A. Prognostic value of sentinel lymph node biopsy according to Breslow thickness for cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol. 2018; 78(5): 942–948.

49. Stefansson H, Tryggvadottir L, Olafsdottir EJ, Mooney E, Olafsson JH, Sigurgeirsson B, Jonasson JG. Cutaneous melanoma in Iceland: changing Breslow's tumour thickness. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29(2): 346–52.

50. Reed KB, Brewer JD, Lohse CM, Bringe KE, Pruitt CN, Gibson LE. Increasing Incidence of Melanoma Among Young Adults: An Epidemiologic Study in Olmsted County, Minnesota. Mayo Clin Proc.2012;87(4):328-34.

51. Enninga EAL, Moser JC, Weaver AL, et al. Survival of cutaneous melanom based on sex, age, and stage in the United States, 1992-2011. Cancer Med.2017; 6(10): 2203-2212.

52. Gamsizkan M, Yilmaz I, Buyukbabani N, Demirkesen C, Demiriz M, Cetin ED, et al. A Retrospective Multicenter Evaluation of Cutaneous Melanomas in Turkey. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014; 15(23):10451–6.

53. Metelitsa AI, Dover DC, Smylie M, de Gara CJ, Lauzon GJ. A population-based study of cutaneous melanoma in Alberta, Canada (1993-2002). J Am Acad Dermatol. 2010;62(2): 227–32.

54. Breslow A. Thickness, Cross-Sectional Areas and Depth of Invasion in the Prognosis of Cutaneous Melanoma. Ann Surg. 1970;172(5): 902–908.

55. Ge L, Vilain RE, Lo S, Aivazian K, Scolyer RA, Thompson JF. Breslow Thickness Measurements of Melanomas Around American Joint Committee on Cancer Staging Cut-Off Points: Imprecision and Terminal Digit Bias Have Important Implications for Staging and Patient Management. Ann Surg Oncol.2016;23(8): 2658-63.

56. Veierød MB, Page CM, Aaserud S, Bassarova A, Jacobsen KD, Helsing P, Robsahm TE. Melanoma staging: Varying precision and terminal digit clustering in Breslow thickness data is evident in a population-based study. J Am Acad Dermatol.2018; 79(1):118-25.

57. Minini R, Rohrmann S, Braun R, Korol D, Dehler S. Incidence trends and clinical–pathological characteristics of invasive cutaneous melanoma from 1980 to 2010 in the Canton of Zurich, Switzerland. Melanoma Res.2017;27(2):145–51.

58. Armstrong A, Powell C, Powell R, Hallam N, Taylor J, Bird J, et al. Are we seeing the effects of public awareness campaigns? A 10-year analysis of Breslow thickness at presentation of malignant melanoma in the South West of England. J Plast Reconstr Aesthet Surg.2014; 67(3): 324–30.

59. Hollestein LM, van der Akker SA, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, de Vries E. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all

Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. Ann Oncol.2012; 23(2): 524–30.

60. Criscione VD, Weinstock MA. Melanoma Thickness Trends in the United States, 1988–2006. J Invest Dermatol.2010; 130(3): 793–7.
61. Kelly JW. Melanoma in the elderly - a neglected public health challenge. Med J Aust. 1998; 169(8): 403–4.
62. Rassaby J, Larcombe I, Hill D, Walker M. Slip, Slop, Slap! Health education about skin cancer. Cancer Forum 1983;7:63–69.
63. Levi F, Franceschi S, Te V-C, Randimbison L, La Vecchia C. Trends of skin cancer in the Canton of Vaud, 1976-92. British Journal of Cancer.1995; 72(4): 1047–1053.
64. Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkievicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in southern Germany. Cancer. 2006;107(6): 1331–1339.
65. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, Bouchardy C, Brewster D, Broganelli P, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. Eur J Cancer.2018; 92: 108–118.
66. Rubegni P, Rossi S, Nami N, Risulo M, Biagioli M, Miracco C, Fimiani M. A single centre melanoma thickness trend (1985-2009) in relation to skin areas accessible and non-accessible to self-inspection. Australas J Dermatol.2012; 53(1): 32–6.