



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DERİ VE DERİ-DIŞI MALİGN MELANOMLARDA C-KİT,
MMP-2, KI-67, BCL-2 VE METALLOTHİONEİN'İN
PROGNOSTİK FAKTÖRLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Berna ERİTEN
UZMANLIK TEZİ**

**Prof. Dr. Ö. Fahrettin GÖZE
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS
2013**

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senato'sunun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi'ne uygun olarak yazılmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Patoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza**Üye Prof. Dr. Ö. Fahrettin GÖZE****Üye Prof. Dr. Şahande ELAGÖZ****Üye Prof. Dr. H. Reyhan EĞİLMEZ**

Bu tez, 14.11.2003 tarih ve 2013/10 sayılı yönetim kurulu kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Okay BULUT
Tıp Fakültesi Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm başta tez danışmanım Prof. Dr. Ö. Fahrettin GÖZE olmak üzere çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Şahande ELAGÖZ, Prof. Dr. Handan AKER, Prof. Dr. H. Reyhan EĞİLMEZ, Prof. Dr. Esin YILDIZ, Doç. Dr. Hatice ÖZER ve Yrd. Doç. Dr. Ersin TUNCER'e, istatistiksel analiz aşamasında zaman ayırarak yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a;

Asistanlığım boyunca desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşime ve aileme, ayrıca beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, anabilim dalımız laboratuvarları ve sekreterliği çalışanlarına;

Çok teşekkür ederim....

ÖZET

MM (malign melanom) sıklığı tüm kanserler arasında %1, tüm deri kanserleri arasında %3-5 olan tümörlerdir. Kansere bağlı tüm ölümlerin %1-2'sinden, deri kanserlerine bağlı ölümlerin %75'inden sorumludur. MM'lar deride görülebildiği gibi, melanositlerin bulunduğu deri-dışı diğer mukozal yüzeylerde de ortaya çıkabilir. Bu yüzeyler başlıca nazal ve oral kavite, konjunktiva, genital ve gastrointestinal sistem mukozaları olarak sayılabilir. Deri-dışı MM'ların prognozu, deri MM'larına göre daha kötüdür, ancak daha seyrekir.

MM'larda önemi farklı birçok histolojik prognostik faktör vardır. Bunlar Breslow kalınlığı, Clark invazyon derinliği, ülserasyon, mitotik indeks, histolojik tip, lokalizasyon, lenfositik infiltrasyon, tümör regresyonu, mikroskopik satellit, eşlik eden nevüs, cinsiyet, yaş, vasküler invazyon ve sitolojik özelliklerdir.

Çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 01 Ocak 2000 - 01 Haziran 2011 tarihleri arasında tanı almış 30 deri ve 15 deri-dışı MM olgusu incelendi. Bu olgulara c-Kit, MMP-2 (Matriks Metalloproteinaz-2), Ki-67, bcl-2 ve MT (Metallothionein) belirleyicileri uygulandı. Bu belirleyicilerin seçilen prognostik faktörlerle (histolojik tip, kalınlık, mitotik indeks, ülserasyon ve lokalizasyon) ilişkisi araştırıldı.

Deri grubundaki bireylerin yaşları (3-89) arasında değişmekte olup ortalama yaş (67.68 ± 16.17), deri-dışı grubundaki bireylerin yaşları (49-88) arasında değişmekte olup ortalama yaş (69.84 ± 12.44) idi. Deri grubundaki bireylerin 17'si (%57) erkek, 13'ü (%43) kadın, deri-dışı grubundaki bireylerin 7'si (%47) erkek, 8'si (%53) kadındı. Her iki grupta en sık histolojik tip nodüler malign melanom (NMM) idi.

Deri ve deri-dışı grupları karşılaştırıldığında, aralarındaki fark istatistiksel olarak Ki-67 ve MMP-2 ile boyanmada önemli bulunurken, c-Kit, MT ve bcl-2 ile boyanmada önemsiz olarak tespit edildi. Sonuçta, yüksek MMP-2, c-Kit, bcl-2 ekspresyonları ile yüksek Ki-67 indeksinin yanı sıra MT ekspresyon kaybının, ilişkili prognostik faktörlerle birlikte değerlendirildiğinde, kötü prognozla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: malign melanom, prognostik faktörler, Ki-67, c-Kit, MMP-2 Metallothionein, bcl-2

ABSTRACT

The incidence of MM (malignant melanoma) is %1 of all cancers and %3-5 of all skin cancers. MM is responsible for %1-2 of all the deaths and %75 of skin cancer related deaths. MM as can be seen in the skin, it can be seen in other extracutaneous mucosal surfaces where melanocytes are present. These are nasal and oral cavity, conjunctiva, genital and gastrointestinal tract mucosal surfaces. Prognosis of mucosal melanomas is worse than of the cutaneous melanomas and it is less than the frequency. There are many histological prognostic factors for malignant melanoma and they have different degrees of importance. These prognostic factors are Breslow thickness, Clark level of invasion, ulceration, mitotic index, histological type, localization, lymphocytic infiltration, tumor regression, the presence of microscopic satellites, pre-existent nevus, gender, age, vascular invasion, and cytologic features. In this study, we determine 30 cutaneous and 15 extracutaneous mucosal melanomas between 1 January 2000 and 1 June 2011 in Cumhuriyet University Faculty of Medicine Department of Pathology. All of the cases were analyzed by c-Kit, MMP-2 (Matrix Metalloproteinase-2), Ki-67, bcl-2 ve MT (Metallothionein) immunohistochemical markers. We investigated the relationship between these markers and selected prognostic factors such as histological type, thickness, mitotic index, ulceration and localization. In the cutaneous MM group individuals ages were between (3-89) and mean age was (67.68±16.17), and in the extracutaneous melanoma group individuals ages were between (49-88) and mean age was (69.84±12.44). In the cutaneous MM group there were 17 male (%57) and 13 female (%43), and in the extracutaneous melanoma group there were 7 male (%47) and 8 female (%53). In both groups, the most common histological type was nodular malignant melanoma (NMM). When cutaneous and extracutaneous melanoma group compared, Ki-67 and MMP-2 immunostaining were statistically significant but c-Kit, MT ve bcl-2 immunostaining weren't statistically significant. In conclusion, evaluation with the prognostic factors, overexpression of MMP-2, c-Kit, bcl-2, high Ki-67 index and loss of MT expression were related to the poor prognosis.

Key words: malignant melanoma, prognostic factors, Ki-67, c-Kit, MMP-2, Metallothionein, bcl-2

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Deri Embriyolojisi.....	3
2.2. Deri Histolojisi.....	4
2.3. Malign Melanom.....	7
2.3.1. Deri Malign Melanomları.....	7
2.3.1.1. Malign Melanomların Klinikopatolojik Sınıflaması.....	8
2.3.1.2. Histopatoloji.....	9
2.3.1.3. Prognostik Faktörler.....	10
2.3.2. Deri-Dışı Malign Melanomlar.....	17
2.4. Histokimyasal Belirleyiciler.....	19
2.5. İmmünohistokimyasal Belirleyiciler.....	20
2.5.1. Ki-67.....	20
2.5.2. Matriks Metalloproteinaz-2 (MMP-2).....	20
2.5.3. Bcl-2 (B-cell lymphoma 2).....	21
2.5.4. Metallothionein (MT).....	21
2.5.5. C-Kit (CD117).....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	58
KAYNAKLAR.....	61

SİMGELER ve KISALTMALAR

- AJCC** : American Joint Committee on Cancer
ALMM : Akral Lentiginöz Malign Melanom
EBV : Epstein-Barr Virus
GIST : Gastrointestinal Stromal Tümör
H&E : Hematoksilen-Eozin
İHK : İmmünohistokimya
LM : Lentigo Maligna
LMM : Lentigo Maligna Melanoma
MITF : Microphthalmia Transcription Factor
MM : Malign Melanom
MMP-2 : Matriks Metalloproteinaz-2
MT : Metallothionein
NMM : Nodüler Malign Melanom
PBS : Phosphate Buffer Saline
YYMM : Yüzeyel Yayılan Malign Melanom

ŞEKİLLER

- Şekil 4.1.** NMM; Yüzeyde incelmış skuamöz epitel, altında atipik melanositlerden oluşan ve dermisi dolduran yuvalar tarzında tümöral infiltrasyon, arada bol kahverengi pigmentasyon (H&E; x100).....27
- Şekil 4.2.** YYMM; Epidermiste atipik melanositlerin pagetoid yayılımı (H&E; x40).....27
- Şekil 4.3.** ALMM; a) Yüzeyde kısmen ülserli epitel, dermiste yaygın tümöral infiltrasyon (H&E; x40); b) Epidermisen bazal tabakasında lentiginöz hiperplazi odakları (H&E; x100).....27
- Şekil 4.4.** LMM; Lentiginöz paternde yayılan ve papiller dermisi bant tarzında dolduran tümöral yuvalar (H&E; x100).....28
- Şekil 4.5.** a) Deri MM'larında \geq %20 oranında Ki-67 boyanması (İHK; x100); b) Deri-dışı MM'larda (vajina) \geq %20 oranında Ki-67 boyanması (İHK; x100).....30
- Şekil 4.6.** a) Deri MM'larında %21-50 oranında MMP-2 boyanması (İHK; x100); b) Deri-dışı MM'larda (konjunktiva) %21-50 oranında MMP-2 boyanması (İHK; x100).....31
- Şekil 4.7.** a) Deri MM'larında \square %50 oranında bcl-2 boyanması (İHK; x100); b) Deri-dışı MM'larda (oral kavite) \square %50 oranında bcl-2 boyanması (İHK; x100)....32
- Şekil 4.8.** a) Deri MM'larında \square %10 oranında MT boyanması (İHK; x100); b) Deri-dışı MM'larda (oral kavite) \square %10 oranında MT boyanması (İHK; x100).....33
- Şekil 4.9.** a) Deri MM'larında %10-50 oranında c-Kit boyanması (İHK; x200); b) Deri-dışı MM'larda (konjunktiva) \square %50 oranında c-Kit boyanması (İHK; x100)...34

TABLOLAR

Tablo 2.1. Malign melanomun varyantları.....	8
Tablo 2.2. 7. Edisyon AJCC' ye göre MM'da TNM sınıflaması.....	12
Tablo 2.3. Anatomik evre/prognostik gruplar.....	13
Tablo 2.4. Clark sınıflaması.....	15
Tablo 2.5. Prognostik belirleyicilerin özeti.....	17
Tablo 2.6. Deri ve deri-dışı MM'ların karşılaştırılması.....	19
Tablo 4.1. Histolojik tiplerine göre deri ve deri-dışı MM'ların karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.2. Ülser açısından deri ve deri-dışı MM'ların karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.3. Mitoz açısından deri ve deri-dışı MM'ların karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.4. Breslow kalınlığı açısından deri ve deri-dışı MM'ların karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.5. Ki-67 indeksi açısından deri ve deri-dışı MM'ların karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.6. MMP-2 ekspresyonu açısından deri ve deri-dışı MM'ların karşılaştırılması	31
Tablo 4.7. Bcl-2 ekspresyonu açısından deri ve deri-dışı MM'ların karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.8. MT ekspresyonu açısından deri ve deri-dışı MM'ların karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.9. C-Kit ekspresyonu açısından deri ve deri-dışı MM'ların karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.10. Histolojik tiplerine göre deri ve deri-dışı MM'ların Ki-67 ekspresyonu açısından karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.11. Histolojik tiplerine göre deri ve deri-dışı MM'ların MMP-2 ekspresyonu açısından karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.12. Histolojik tiplerine göre deri ve deri-dışı MM'ların bcl-2 ekspresyonu açısından karşılaştırılması.....	36

Tablo 4.13. Histolojik tiplerine göre deri ve deri-dışı MM'ların MT ekspresyonu açısından karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.14. Histolojik tiplerine göre deri ve deri-dışı MM'ların c-Kit ekspresyonu açısından karşılaştırılması.....	38

GİRİŞ

Malign melanom (MM) sık görülen, mortalite hızı ve invazyon kapasitesi yüksek olan en önemli malign tümörlerdendir. Büyük çoğunluğu deride yerleşmekle beraber deri dışındaki mukozal yüzeylerde de yer alabilmektedir. Bu yüzeyler arasında oral ve anogenital mukoza, özefagus, barsaklar, meninksler ve göz sayılabilir (1,2).

Çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 01 Ocak 2000 - 01 Haziran 2011 tarihleri arasında tanı almış 30 deri ve 15 deri-dışı MM olgusu incelendi. Bu olgulara c-Kit, MMP-2 (Matriks Metalloproteinaz-2), Ki-67, bcl-2 ve MT (Metallothionein) belirleyicileri uygulandı. Bu belirleyicilerin seçilen prognostik faktörlerle (histolojik tip, kalınlık, mitotik indeks, ülserasyon ve lokalizasyon) ilişkisi araştırıldı.

Bu immunohistokimyasal (İHK'sal) belirleyicilerden c-Kit (CD117) melanosit migrasyonu ve proliferasyonu için bir büyüme faktörüdür. Çeşitli benign ve malign melanositik lezyonlarda farklı boyanma özellikleri gösterir. Yapılan çalışmalarda farklı oranlarda c-Kit ekspresyonu görülürken, bazı çalışmalarda da melanomun gelişimi c-Kit ekspresyon kaybı ile ilişkili olarak belirtilmiştir (3,4).

Melanom hücre migrasyonu, invazyonu ve metastaz oluşumu için, bazal membran ve ekstraselüler matriksin degradasyonu temel basamaktır. Matriks metalloproteinaz ve onların doku inhibitörleri bu kompleks çok basamaklı süreçte çok önemli rol oynar. Bunlardan MMP-2'nin artmış ekspresyonu ve fonksiyonel olarak aktif olması melanomun progresyonu ile ilişkilidir (5,6).

Bir proliferasyon belirleyicisi olan Ki-67, hücre siklusunun istirahat halindeki G0 hücrelerinde eksprese edilmezken, G1, S, G2 ve M fazlarında eksprese edilir. Birçok agresif melanom olgusunda Ki-67 düzeyinin yüksek olması beklenir (7-9).

Pro- ve anti-apoptotik proteinler ailesinden olan bcl-2 proteini, mitokondriyal membran geçirgenliği ve proapoptotik mitokondriyal yolağı düzenler. Sitotoksik kemoterapiye karşı apoptotik yanıtı azaltır. MM'larda da buna benzer bir durum söz konusudur. Ancak bazı araştırmacılara göre normal melanositik hücrelerin melanoma dönüşüm sürecinde bcl-2 artarken diğerlerine göre tam tersidir (10-12).

Metallothioneinler (MT) intraselüler, düşük moleköl ağırlıklı, sisteinden zengin proteinlerdir. Birçok tümörde görülebilen aşırı ekspresyonu antikanser ilaçlar ve radyoterapiye karşı direnci ve kötü prognozu gösterir. Benzer sonuçlar melanom ve melanom-dışı deri tümörlerinde de elde edilebilir (13-15).

Çalışmada deri ve deri-dışı malign melanomlarda bu İHK'sal belirleyicilerin prognostik faktörlerle ilişkisi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DERİ EMBRİYOLOJİSİ

Deri, yüzey ektoderminden gelişen ve yüzeyel bir tabaka olan epidermis ile bunun altında bulunan, daha kalın bir tabaka olan, mezenkimal kökenli dermis olmak üzere iki farklı tabakadan meydana gelir (16,17).

Başlangıçta embriyo tek sıralı bir ektodermal hücre tabakasıyla örtülüdür. İkinci ayın başında bu epitel ikiye bölünür ve yüzeyin üzerine periderm veya epitrikiyum adı verilen yassı hücrelerden oluşan bir tabaka dizilir. Bazal tabakadaki hücrelerin daha ileri proliferasyonu ile üçüncü bir ara bölge oluşur. Dördüncü ayın sonunda epidermis, son şeklini alır ve dört tabakası ayırt edilebilir (16).

1. Bazal katman, germinatif tabaka olarak bilinir. Yeni hücre yapımından sorumludur. Bu tabakadan daha sonra parmak izini oluşturacak girinti ve çıkıntılar meydana gelir.

2. Spinöz tabaka ince tonofibriller içeren polihedral hücrelerden oluşur.

3. Granüler tabaka hücreleri küçük keratohyalin granüller içerir.

4. Boynuzsu tabaka birbirine sıkıca bağlanmış ve keratinle dolu ölü hücrelerden oluşur.

Peridermin hücreleri intrauterin hayatın ikinci yarısında genellikle dökülür ve amniyotik sıvı içinde görülebilir (16,17).

Dermis mezenkimden köken alır. Üçüncü ve dördüncü aylarda korium adı verilen doku, epidermise doğru uzanan çok sayıda düzensiz ‘dermal papilla’ adı verilen papiller yapıları oluşturur. Bu papillalar genellikle küçük bir kapiller damar veya sinir uçlarını içerir. Dermisin daha derin tabakası olan subkorium (subkutis) ise, önemli miktarda yağ dokusundan oluşur (16).

Gelişimin ilk 3 ayı içerisinde epidermis, nöral krest kökenli melanositler tarafından işgal edilir. Bu hücreler dentritik uzantılar yoluyla epidermisin diğer hücrelerine transfer edilebilen melanin pigmentini sentetize eder ve doğumdan sonra da derinin pigmentasyonunu sağlar (16,17).

Melanositlerin maturasyonu dört aşamada gerçekleşir. Evre I melanozomlar melanin içermez ve yuvarlaktır. Evre II’den IV’e kadar melanozomlar elipsoid şekildedir ve birkaç longitudinal filament içerir. Melanin depozitleri evre II’de

yapılmaya başlar. Evre III'de melanin depozitleri belirgindir. Evre IV melanozomlar, internal yapıları örten melaninle tamamen doludur (17).

Melanozomların gelişmesiyle melanin komşu bazal keratinositlere ve kıl kökünün foliküler hücrelerine transfer edilir (17).

2.2. DERİ HİSTOLOJİSİ

Deri, ektoderm kökenli bir epitel katmanı olan epidermis ve mezoderm kökenli bir bağ dokusu katmanı olan dermisten oluşur. Dermis ile epiderminin birleşme yeri düzensizdir. Dermisin papilla adı verilen uzantıları epiderminin epidermal çıkıntıları uzantı (rete ridge) ile iç içe geçer. Dermisin altında subkutis ya da yağ hücrelerinden oluşan adipöz doku yer alır (18).

Epidermis 7-8 sıralı, çok katlı yassı keratinize epitelden oluşur. Keratin yapıcı hücreler olan keratinositler ile melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücrelerini içerir (18).

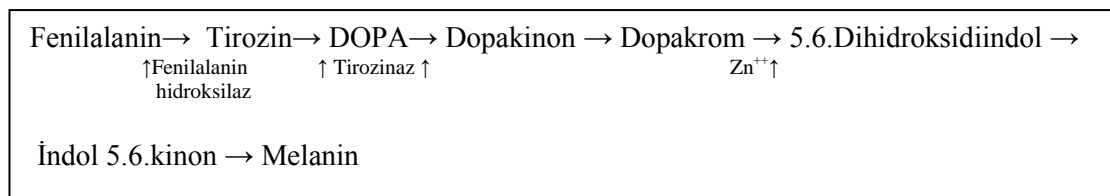
Dermisten dışarıya doğru epidermis 5 katmandan oluşur (17,18):

1. Bazal tabaka (Stratum basale): Dermoepidermal bileşkede bazal membran üzerine oturmuş, bazofilik, prizmatik ya da kübik hücrelerden oluşan tek bir hücre tabakasından meydana gelir. Bu tabakadaki hücreler desmozomlar ile birbirlerine ve üstteki hücrelere bağlanırlar. Bu tabakada mitotik aktivite yüksektir.
2. Spinal tabaka (Stratum spinosum): Bazal tabakanın üstünde yer alan kübik ya da hafif yassılaştırmış hücrelerden oluşur. Hücreler birbirlerine sitoplazmik dikensi çıkıntılarla (desmozom) bağlanmışlardır. Keratin sentezinin bir aşaması olan tonofilament sentezi bu tabakadaki hücrelerde yapılmaktadır.
3. Granüler tabaka (Stratum granulosum): Bu tabaka, sitoplazmaları keratohiyalin granülleri denen kaba bazofilik granüllerle dolu, 3-5 sıra halinde dizilmiş poligonal hücrelerden meydana gelir.
4. Lapidum tabakası (Stratum lucidum): Son derece yassılaştırmış eozinofilik hücrelerin oluşturduğu yarı saydam ince bir tabakadır. Kalın olan deride daha belirgindir.
5. Korneum tabakası (Stratum corneum): Sitoplazması keratin ile dolu, nükleus içermeyen yassılaştırmış hücrelerden oluşur.

Melanositler, nöral krestten gelişen dendritik hücrelerdir. Bu hücreler epitelyal yüzeylerde bol bulunurlar ve bazal hücreler arasında yerleşirler. Komşu keratinositlere doğru uzanan ve pigment transferini sağlayan çok sayıda dendritik uzantıları vardır. Melanositler epidermiste bazal tabaka hücreleri arasına teritoryal tarzda yerleşmiştir. Yani, üç-dört bazal tabaka hücresi arasında bir melanosit bulunur. Normal melanositlerin dendritik özellikleri, rutin hematoksilin-eozin (H&E) boyalı kesitlerde görülmemektedir. Melanositler komşu bazal keratinositlerden daha küçüktür, desmozom içermezler ve bazal hücrelere desmozomlarla bağlı değildir (17).

Melanositlerin fizyolojik relatifi olan nevüs hücresi, diğer benign (nevüsler) ve malign (melanomlar) neoplastik lezyonlardan sorumludur. Bunlar melanositlerden morfolojik olarak farklı olmakla birlikte, fonksiyonel olarak benzer ve aynı enzimi (tirozinaz) salgırlar (2).

Melanin derideki melanositler tarafından yapılan endojen bir pigmenttir. Öncü maddesi, esansiyel bir aminoasid olan fenilalaninden oluşan, başlıca karaciğerde hidroksilasyonla meydana gelen, tirozindir (1). Tirozin, aromatik-ketojen ve proteinojen bir aminoasid olup, kupröz bir enzim olan tirozinaz aracılığıyla çeşitli kademelerden geçerek melanin haline döner (19):



Melanin oluşumunu katalize eden tirozinaz enziminin eksikliği sonucunda albinizm ortaya çıkar. Bu durumda kıl kökü, retina pigment epiteli ve deride melanin yokluğu görülür ve deri, saç, gözlerde pigmentasyon bozukluğu ortaya çıkar (19).

Melanin sentezi melanozomlarda olur. Gelişimin erken evrelerinde melanozomlar membranla çevrili veziküller halindedir ve golgi-ilişkili endoplazmik retikulumda yerleşmiştir (17).

Melanin kırmızı (pheomelanin) ya da sarı-siyah (eumelanin) renklidir. Normal epidermal melanositler her iki melanini de sentetize eder; ancak kılın rengi melaninin miktarı ve dağılımı ile ilişkilidir. Bu nedenle melaninin açık sarıdan en

koyu kuzguni siyaha kadar değişen renklere görülür. Ayrıca güneş ışığı, hormonlar ve genetik özellikler, yapılan pigment miktarını etkiler (17).

Melanin vücutta deri dışında başta uveal traktüs olmak üzere mukozalarda da bulunur. Oral mukozadaki melanositler nispeten az miktarda pigment yapımından dolayı rutin kesitlerde berrak boyanır ve gözden kaçar. Oral mukozada fokal veya genel olarak pigment yapımı veya proliferasyonu aktifleşirse, fizyolojik hiperpigmentasyonlardan neoplazilere kadar birçok antiteler ortaya çıkar. Oral melanin pigmentasyonları da kahverengiden siyaha ve maviye kadar değişir. Genel olarak süperfisyel pigmentasyon kahverengidir. Daha derin pigmentasyon siyahtan maviye kadar değişir. Önceden mevcut lezyonun koyulaşması, başka bir sebep yoksa pigment hücrelerinin daha fazla melanin ürettiklerini ya da daha derine invazyon yaptıklarını gösterir (20).

Deri, mukozalar ve göze rengini veren bu pigment, yalnız estetik açıdan değil, vücudun zararlı dış etkenlerden (güneş ışığı, ultraviyole ışınları) korunması için de lüzumlu ve hatta zorunludur (1,21).

Hiç melaninsiz bir yaşam mümkün değildir; İnsan melaninsiz, ancak hiç güneşsiz bir ortamda veya ebediyen bir örtü altında yaşayabilir (21).

Dermis, papiller dermis ve retiküler dermis olmak üzere iki tabakadan oluşur. Papiller dermis epiderminin hemen altında yer alır. Gevşek bağ dokusu ve özellikle tip III kollajenden zengindir. Ayrıca bol miktarda bağ dokusu matriksi, fibroblast ve kapiller damarlar içerir. Retiküler dermis papiller dermise göre daha kalındır. İyi organize olmuş kalın kollagen bantlardan oluşur (17). Tip I kollajen daha yoğundur (22).

Subkutanöz doku, subkutis ya da hipodermis olarak da adlandırılır. Lobüllere ayrılmış matür yağ dokusundan meydana gelir. Isı regülasyonu, dış ortamdan izolasyon, enerji sağlama ve mekanik hasarlardan koruma gibi görevleri vardır. Lobüllerdeki matür adipositler, sitoplazmaları lipitten zengin, nükleusları bir kenara itilmiş yuvarlak hücrelerdir. İnce dermal konnektif doku bantları bu lobülleri ayırarak interlobüler septaları meydana getirir (17).

2.3. MALİGN MELANOM

Malign melanomlar (MM) yüksek metastatik potansiyele sahip, erken evrede tanı almadığı zaman ölümcül seyreden neoplazmlardır (23).

Büyük bir kısmı deride ortaya çıkmakla birlikte oral, anogenital mukoza, özefagus, meninks ve göz gibi deri-dışı alanlarda da görülebilir (1).

2.3.1. Deri Malign Melanomları

Kanserden kaynaklanan ölümlerin %1-2'sine sebep olur (2). Yüksek invazyon kapasitesi ve metastaz özelliğine sahiptir (5).

Deri melanomlarının büyük bir kısmı güneş ışığına maruziyet ile ilişkili olup ultraviyole radyasyona da bağlı olarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (22).

Deri MM'lerinin çoğunluğu puberteden sonra ortaya çıkar ancak çocukluk döneminde de görülebilir (22). Puberteden önce ortaya çıkan melanomlar tüm melanomların yüzde 0.3-4'ünü kapsar. 20 yaşın altında ise yaklaşık %2 oranında görülür. Bu melanomlar konjenital (doğumda bulunan), infantil (1 yaşında kadar) ve çocukluk çağı (1 yaşından puberteye kadar) melanomları olarak sınıflandırılabilir (24).

Sıklıkla asemptomatiktir, bununla birlikte kaşıntı ve ağrı erken bulgular olarak görülebilir. Melanomlarla ilgili en önemli uyarıcı bulgular ABCD olarak özetlenebilir (25):

- A: Asymmetry (asimetri),
- B: Border irregularity (sınır düzensizliği),
- C: Color variegation (renk değişikliği),
- D: Diameter (çap).

Melanomların sınırları benign lezyonların aksine düzensiz ve asimetriktir. Lezyonların çoğu tanı anında 6 mm çapından daha büyüktür. En önemli klinik belirti pigmente bir lezyonun renk, boyut ve çapında olan değişikliktir. Benign lezyonların aksine melanomlar daha heterojen renktedir. Siyah kahverengiden kırmızı, koyu mavi ve griye kadar renk değişikliği olabilir. Nadiren tümörde regresyona bağlı olarak fokal hipopigmente alanlar görülebilir (1,25).

2.3.1.1. Malign Melanomların Klinikopatolojik Sınıflaması

MM'lar klasik olarak 4 alt tipe ayrılırlar:

1. Yüzeysel yayılan malign melanom (YYMM),
2. Lentigo maligna melanoma (LMM),
3. Nodüler malign melanom (NMM),
4. Akral lentiginöz malign melanom (ALMM).

Clark ve McGovern'ın klinikopatolojik sınıflandırmasında bunlara iki alt tip daha eklenmektedir (25) :

5. Desmoplastik melanom (nadir),
6. Diğer gruplar.

Ayrıca MM'un nadir varyantları da bildirilmiştir (Tablo 2.1) (25).

Tablo 2.1. Malign melanomun nadir varyantları.

MALİGN MELANOMUN VARYANTLARI	
Angiomatoid melanom	Rozet içeren melanom
Angiotropik melanom	Sebosit içeren melanom
Balon hücreli melanom	Miksoid melanom
Büllöz melanom	Nöroendokrin melanom
Kondroid melanom	Nevoid melanom
Berrak hücreli sarkom (yumuşak doku melanomu)	Osteojenik melanom
Kistik (adenoid kistik) melanom	Plazmasitoid melanom
Dermal melanom	Psödoglandüler melanom
Foliküler melanom	Psödolipoblastik melanom
Ganglionöroblastik melanom	Rabdoid melanom
Melanokarsinom	Sarkomatoid melanom
Merkel hücreli karsinoma benzeyen melanom	Schwannomatöz melanom
Malign periferik sinir kılıfı tümörüne benzeyen melanom	Taşlı yüzük hücreli melanom
Monster hücreli melanom	Küçük hücreli melanom
Psammom cismi içeren melanom	Küçük çaplı melanom
	Spitzoid melanom
	Vitiligo benzeri melanom

YYMM, herhangi bir yaşta ve vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilir. En sık görülen MM tipidir (2). Erkeklerde gövdede, kadınlarda alt

ekstremitelerde sıktır. LMM'a göre radyal büyüme fazı daha kısadır. Değişken renkli ve irregüler sınırlıdır. Regresyon alanları seyrek değildir (25).

LMM, sıklıkla yüzde ve güneş ışığına maruz kalan bölgelerde görülür. Öncü lezyonu olan lentigo maligna (LM), yavaş gelişen ve irregüler, pigmente bir maküldür. LM'dan LMM gelişme oranı tüm yaşam boyunca %5'tir (25).

NMM'un, radyal büyüme fazı yoktur. Bu nedenle nodüler, polipoid veya nadiren pedinküllü olabilir. Vücudun herhangi bir bölgesinde gelişebilir. ABCD kriterlerine uymayabilir. Bu tip melanomlar süratle büyür ve kısa sürede metastaz yapar (25,26).

ALMM, el ayası, ayak tabanı gibi kıl bulunmayan akril bölgelerde ve subungual deride görülür. Genellikle erişkinlerde ve sık olarak 6. dekatta ortaya çıkar. Çocukluk çağında nadiren bildirilmiştir. Sıklıkla ülsere olmuş pigmente plak ya da nodül görünümündedir (25,26).

2.3.1.2. Histopatoloji

MM'un gelişiminde radyal ve vertikal büyüme fazlarını ilk kez Clark ve ark. araştırmıştır. Bugüne kadar kabul edilen anlayışa göre MM dermoepidermal bileşkedeki melanositlerin atipik özellik kazanmasıyla başlar. Atipik melanositler tek tek ya da küçük topluluklar (yuvalar) halinde bazal membranı geçmemek şartı ile intraepidermal olarak çoğalır ve stratum corneum'a doğru yükselirler. Bu faza radyal veya intraepidermal faz denir. Daha sonra melanomun tipine göre değişik zamanlarda atipik melanositlerin bir kısmı papiller dermise girer. Bu durumda radyal büyüme fazı sonra ermiş olur ve vertikal (intradermal) büyüme fazı başlar. Atipik melanositler daha sonra retiküler dermis ve subkutise de yayılabilir (26).

YYMM, epidermin tüm katlarında ve dermoepidermal bileşkede tek tek ya da yuvalar halinde atipik melanositler ile karakterizedir. En önemli histolojik özelliği, epidermis içindeki atipik melanositlerin pagetoid yayılım göstermesi ve dermal komponentin bitiminden sonra en az üç rete ridge boyunca devam etmesidir. Epidermiste düzensiz bir kalınlaşma görülür ve rete ridgelerde şekil bozukluğu olabilir. Dermal komponent genellikle atipik epitelioid melanositlerin yaptığı düzensiz topluluklar, nodüler gelişmeler ya da fibrotik stroma içinde tek tek yerleşmiş melanositlerden ibarettir (2,25,26).

LMM, histolojik olarak yuvarlak, atipik epitelioid melanositlerden oluşabildiği gibi oval ya da fuziform, iğsi hücrelerden veya bu iki tip hücrenin karışımından meydana gelebilir. İğsi şekilli hücreler fibroblastlara da benzeyebileceğinden mikroinvazyonların saptanmasında zaman zaman zorluk yaratabilir. Bu durumlarda İHK yardımcı olur (2,26). Öncü lezyonu olan LM'nın histolojik özellikleri arasında epidermiste atrofi, dermiste aktinik hasar bulguları, erken dönemde epidermiste düzensiz hiperpigmentasyon sayılabilir. Melanositler daha ziyade tek tek bulunur; ancak sayıca artmıştır. Bazal membran sağlamdır (26).

NMM, yüzeysel yayılan melanoma benzer, ancak intraepidermal lateral yayılımı yoktur. Tümöre komşu epidermisteki yapı düzenlidir. Tümör hücreleri sıklıkla epitelioid tiptedir; nadiren iğsi hücrelerden oluşur (2,26). Sıklıkla "kalın" tümörlerdir (25). NMM'da eğer tümörün tamamı orijinal epidermis seviyesinin üstündeyse "polipoid melanom" terimi kullanılabilir. Bu tip ekzofitik lezyonlara sıklıkla ülserasyon eşlik eder ve prognozları kötüdür (2).

ALMM, bazıları yuvalar oluşturan lentiginöz paterndeki atipik melanositlerden oluşan, radyal büyüme fazındaki tümörlerdir (25). Hem intraepidermal yayılım, hem de lentiginöz patern gösterirler. Atipik melanositler tek tek epidermal bazal membranda yerleşir ve sıklıkla ter bezi duktuslarına da yayılım gösterir. Bu hücreler orta boyda, sıklıkla dentritik uzantıları olan, pleomorfizm ve hiperkromazi gösteren hücrelerdir. Atipik melanositlerin bir kısmı epidermisen üst tabakasına kadar yükselmiş, hattâ stratum korneum'a ulaşmıştır. Tümör dermisi invaze ettiğinde vertikal büyüme fazı başlamış olur (2,26). Olguların %15'i amelanotiktir (25).

2.3.1.3. Prognostik Faktörler

MM'daki prognostik faktörleri ve metastatik potansiyeli belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır. Ancak şu ana kadar bilinen prognostik faktörler yeterli midir sorusunun yanıtı maalesef hayırdır. Çünkü bu prognostik faktörler ışığında tedavi edilen bazı vakalarda farklı sonuçlar görülmektedir. Bu nedenle yeni ve daha belirleyici prognostik faktörlere ihtiyaç olduğu muhakkaktır (26,27).

Şimdiye kadar belirlenmiş prognostik faktörler arasında evre, Breslow kalınlığı, Clark invazyon derinliği, ülserasyon, mitotik indeks, histolojik tip,

lokalizasyon, lenfositik infiltrasyon, tümör regresyonu, mikroskopik satellit varlığı, eşlik eden nevüs varlığı, cinsiyet, yaş, vasküler invazyon, sitolojik özellikler sayılabilir (2,25,27).

Melanomlu hastalarda hem patolojik, hem de klinik evreleme hastanın sağkalımını etkilemektedir. Bu nedenle 2002 yılında 6. edisyon American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanom evreleme tabanı geliştirilmiş olup, 2009 yılında 7. edisyon yayınlanarak, genişletilmiştir. Böylece TNM evreleme sisteminde yenilenmeler olmuştur (Tablo 2.2) (28,29,30,31).

Klinik veya patolojik olarak bölgesel veya uzak metastaz bulgusu olmayan primer melanomlu hastalar ikiye ayrılır. Evre I, metastaz ve melanom mortalitesi açısından 'düşük riskli' erken evre hastalardır. Evre II, metastaz ve melanom mortalitesi açısından 'orta riskli' hastalardır. Her evrede ülserasyonun varlığı eşit kalınlıktaki ülserasyonsuz melanomlu hastalardan daha yüksek metastaz riskine işaret eder. Evre I ve II, lokalize melanomlar iken, Evre III'de bölgesel metastazlar ve Evre IV'de uzak metastazlar görülür (29).

Evre I-II melanomlarda önemli olan klinik prognostik faktörler yaş, cinsiyet, lokalizasyon, gebelik; cerrahi prognostik faktörler cerrahi sınırlar ve elektif lenf nodu disseksiyonudur. Patolojik prognostik faktörler ise Breslow kalınlığı, invazyon derinliği, ülser, mitoz, mikroskopik satellit, iltihabi infiltrasyon, histolojik tip, regresyon, vasküler invazyon, stromal vaskülarite, eşlik eden nevüs varlığı, tümör volümü olarak sayılabilir. Evre III melanomlardaki klinik prognostik faktörler lokalizasyon, yaş, palpabl lenf düğümlerinin boyutu, remisyon süresi ve primeri bilinmeyen metastatik melanomlardır. Patolojik prognostik faktörler ise lenf nodu metastazlarının sayısı, ülserasyon ve diğer faktörlerdir. Evre IV melanomlu hastaların prognozu genellikle kötü kabul edilir. Bu evredeki en önemli prognostik faktörler uzak metastazın lokalizasyonu ve metastatik organların sayısıdır (26).

Tablo 2.2. 7. Edisyon AJCC' ye göre MM'da TNM sınıflaması.

7. EDİSYON AJCC' YE GÖRE MELANOMLARDA TNM SINIFLAMASI		
T Sınıflaması	Kalınlık	Ülserasyon durumu/Mitozlar
T1	≤ 1.0 mm	a. Ülserasyon yok ve mitoz < 1/mm ² b. Ülserasyon var ve mitoz ≥1/mm ²
T2	1.01 - 2.0 mm	a. Ülserasyon yok b. Ülserasyon var
T3	2.01- 4.00 mm	a. Ülserasyon yok b. Ülserasyon var
T4	> 4.00 mm	a. Ülserasyon yok b. Ülserasyon var
TX	Primer tümör belirlenemez. (Örneğin kürete edilmiş ve ya ciddi bir şekilde gerilemiş melanom)	
T0	Primer tümör kanıtı yok	
Tis	Melanoma <i>in situ</i>	
N Sınıflaması	Metastatik lenf nodu sayısı	Nodal metastatik kitle
N1	1 nod	a. Mikrometastaz* b. Makrometastaz**
N2	2-3 nod	a. Mikrometastaz b. Makrometastaz c. Metastatik nod olmadan intransit metastaz(lar)/satellit(ler)
N3	4 veya daha fazla metastatik nodlar ya da konglomere nodlar veya intransit metastaz(lar)/satellit(ler) ile birlikte metastatik nod(lar)	
NX	Hastalardaki reyonel nodlar değerlendirilemez (örneğin; önceden çıkarılmış olması)	
N0	Reyonel metastazı saptanamayan	
M sınıflaması	Tutulmuş yerleri	Serum LDH
M1a	Uzak deri, subkutanöz doku veya nodal metastazlar	Normal
M1b	Akciğer metastazı	Normal
M1c	Diğer tüm organ metastazları Herhangi bir uzak metastaz	Normal
M0	Uzak metastaz saptanamaz	Yükselmiş

*Sentinel lenf nodu biyopsisi ve tamamlayıcı lenfadenektomi (eğer yapılmışsa) sonrasında tanı konan mikrometastazlar.

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

Tablo 2.3. Anatomik evre/prognostik gruplar.

KLİNİK EVRE*				PATOLOJİK EVRE**			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Herhangi bir T	N□N0	M0	IIIA	T14a	N1a	M0
					T14a	N2a	M0
				IIIB	T14b	N1a	M0
					T14b	N2a	M0
					T14a	N1b	M0
					T14a	N2b	M0
					T14a	N2c	M0
				IIIC	T14b	N1b	M0
					T14b	N2b	M0
					T14b	N2c	M0
					Herhangi bir T	N3	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

*Klinik evreleme primer melanomun mikroevrelemesini ve metastazlar için klinik/radyolojik değerlendirmeyi içerir. Kabul edildiği üzere, primer melanomun tam çıkarılmasından sonra bölgesel ve uzak metastazlar için klinik değerlendirme ile birlikte kullanılmalıdır.

**Patolojik evreleme primer melanomun mikroevrelemesini ve kısmi ya da tam lenfadenektomi sonrasında bölgesel lenf nodları hakkında patolojik bilgiyi içerir. Patolojik Evre 0 veya Evre IA hastalar bunun dışındadır, çünkü bu grup hastalar lenf nodlarının patolojik değerlendirmesini gerektirmezler.

Kalınlıkları eşitlendiği zaman NMM, YYMM ve ALMM arasında sağkalım açısından fark olmadığı genel olarak kabul edilir. Bazı çalışmalar LMM'un, özellikle kadınlarda görüldüğünde, kalınlıktan bağımsız olarak daha iyi prognozlu olduğunu öne sürse de bu diğer çalışmalarla desteklenmemiştir. Almanya'da yapılmış bir çalışmada NMM'lerin prognozlarının nodüler olmayanlara göre, kalınlıktan bağımsız olarak, biraz daha kötü olduğu gösterilmiştir (25).

Bazı çalışmalarda da desmoplastik melanomların eksizyonu tam olarak yapılmadığında lokal rekürrens yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum, melanomların bu alt tipinde, cerrahi sınırların daha önemli olduğunu göstermektedir (27).

Ülser en önemli kötü prognoz göstergelerinden biridir. Özellikle ülserin genişliği 3 mm'den daha fazla ise prognoz daha da kötüleşir. Ülsere melanomlarda mitoz da sık görülür. İstatistiksel olarak tümördeki ülserasyonun oranı attıkça sentinel lenf nodu tutulumu ve dolayısıyla sağkalım süresi azalır (2,25). Son AJCC evrelemesine göre ülserasyon üçüncü en önemli sağkalım belirleyicisidir. Kalın tümörler sıklıkla ülsere olurken (%63) ince melanomlar daha nadiren (%6) ülserleşir (32).

Mitotik indeks, sağkalımla ilişkisi en güçlü ve en bağımsız olan prognostik faktördür (31). Tümördeki proliferasyon hızının göstergesidir (32). Tanı anından sonraki 10 yıllık periyod içinde melanomun metastaz kapasitesiyle yakından ilişkilidir. Son AJCC evrelemesine göre ≥ 1 mitoz/mm² olması, T1 melanomlarda, risk oranını değiştirici bir faktör olarak ele alınmıştır (27). Vertikal büyüme fazında tespit edilirse en önemli prognostik faktörler arasında yer alırken epidermal komponentteki mitozların prognostik değeri yoktur (32).

Mitotik indeksi hesaplarırken ilk olarak dermiste mitozun en yüksek olduğu 'sıcak alan' seçilir. Sıcak alanda mitoz sayıldıktan sonra diğer alanlara geçilerek toplamda en az 1 mm²'lik alanda mitoz sayısı. Sonuçlar mitoz/mm² olarak belirtilir. Bazen mitozlar nadirdir ve sıcak alan bulunamayabilir. Bu durumlarda temsili mitoz seçilir ve bu alanın çevresindeki 1 mm²'lik alanda mitoz sayısı. Eğer tümörün invaziv komponenti 1 mm²'den küçükse, tümörü de içeren 1 mm²'lik dermiste mitotik indeks ölçülür ve en az 1/mm² (mitojenik) ya da 0/mm² (non-mitojenik) olarak belirtilir (28,32). Bazı araştırmacılara göre birkaç alan taradıktan sonra eğer mitoz tespit edilemediyse mitoz sayımı < 1 /mm² olarak belirtilmelidir. Her mikroskop için değişmekle birlikte 1 mm² birçok mikroskopta yaklaşık olarak 4 büyük büyütme alanına (x400) tekabül etmektedir (33).

Kalınlık, ilk olarak 1970 yılında Breslow tarafından tanımlanmıştır. Melanomun kalınlığı granüler tabakanın en üst seviyesinden dermisteki en derin tümör hücresine kadar olan mesafedir. Breslow'a göre 0.76 mm'den daha ince

tümörlerde prognoz çok iyidir ve metastaz yoktur. Kalınlığı 0.76-1.5 mm olan tümörler düşük-orta riskli, 1.5-4.0 mm arası yüksek-orta riskli hastalardır. Kalınlığı 4.0 mm'den fazla olan tümörlerde ise rekürrens oranı oldukça yüksektir (25,27,32).

AJCC'ye göre tümör kalınlığı için belirlenen eşik değerleri 1.0 mm, 2.0 mm ve 4.0 mm'dir. Kalınlığı 1 mm ve daha az olan tümörler "ince melanom" olarak tanımlanır; prognozları iyidir. Prognozları oldukça kötü olan, 4 mm'den kalın olan tümörler ise "kalın melanomlar" olarak adlandırılır (32).

Lokalizasyon, melanomlu hastaların prognozunda bağımsız bir faktördür. Baş, boyun ve gövde yerleşimli melanomlar ekstremiteler yerleşimli olanlara göre daha kötü prognozludur. Kural olarak vücudun daha az görülebilen bölgelerinde diğer bölgelere göre tanı anında tümörler daha kalındır. Farklı anatomik bölgelerdeki klinik gidişin farklı olması lenfatik drenajın da farklı olmasına bağlıdır. Örneğin ekstremitelerdeki melanomların prognozunun daha iyi olması lenfatik akım yolunun daha uzun olması ve çok sayıda lenf nodunun bulunması ile açıklanabilir (25,32).

Clark invazyon derinliği, uzun süre prognostik parametre olarak kabul edilmiştir (28). Ancak son AJCC klasifikasyonunda, Clark invazyon seviyesi, evreleme kriteri olarak alınmamıştır (32). Clark beş invazyon düzeyi tanımlamış olup bu düzeyleri derinin histolojik tabakalarına göre belirtmiştir (Tablo 2.4) (22,25). Mitotik indeks göz önüne alındığında invazyon derinliği bağımsız bir prognostik faktör olarak alınmamaktadır. Ancak mitotik indeksle ilgili bir bilgi yoksa veya ince melanomlarda mitotik indeks belirlenemiyorsa, Clark invazyon seviyesi prognostik bilgi sağlar (32).

Tablo 2.4. Clark sınıflaması.

CLARK SINIFLAMASI	
Seviye I	Epidermis içinde sınırlı (<i>in situ</i>)
Seviye II	Papiller dermise invazyon
Seviye III	Papiller dermisi doldurmuş ve papiller/retiküler dermis arasındaki interfazda durmuş
Seviye IV	Retiküler dermis invazyonu
Seviye V	Subkutanöz yağ dokusu invazyonu

Bazı araştırmacılara göre lenfositik infiltrasyon ile prognoz arasında herhangi bir ilişki yok iken Clark'a göre, infiltrasyonun fazla olması daha iyi prognozun göstergesidir (25).

Tümör regresyonunda tümör dokusunun yerini fibrozis, dejenere melanom hücreleri, lenfositik proliferasyon ve telenjiektaziler alır. Regresyonun prognoz üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Bazı alışmalar ince melanomlarda regresyonun kötü prognostik faktör olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte bir çalışmada regresyon belirtisinin olmadığı ince melanomlarda, metastazın da olmadığı ne sürülmüştür (27).

MM'lar birçok yol üzerinden metastaz yapabilir. Bu yollardan biri satellitlerdir. Satellitler 0.05 mm ya da daha büyük çaplı, tümörün hemen altındaki retiküler dermiste veya subkutiste yerleşmiş, ancak tümörden en az 0.3 mm uzaklıkta olan tümöral yuvalardır. Satellitler, 1.5 mm'den daha büyük tümörlerde (%12'den %53'e kadar) bölgesel lenf nodu metastazlarının artan sıklığı ile beraberdir (27).

İn-transit metastazlar, başka bir yol olup, primer tümör ile onu drene eden lenf nodu arasındaki lenf yolundaki metastatik nodüllerdir (27).

Hem satellit nodüller, hem de in-transit metastazlar çoğunlukla dissemine sistemik hastalığı işaret eder (22).

Melanomların yaklaşık üçte birine displastik ya da klasik (banal) nevüs eşlik eder. Bazı çalışmalarda, zeminde akiz melanositik nevüs varlığının, melanomların prognozunu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (22,25).

Cinsiyet, melanom hastalarında prognozu etkileyen önemli bir faktördür. Klinik olarak Evre I melanomlarda, kadınlarda prognoz daha iyidir; çünkü tümörlerin büyük bir kısmı ekstremiteler yerleşimli, daha ince ve daha az lseredir (2,32).

Yaş faktörü de prognoz üzerinde etkili ve önemlidir. Birçok çalışmada yaşlı hastalarda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir. Kadınlarda özellikle genç yaşta tümörün görülmesi daha iyi prognoza işaret eder. Yaşlı hastalarda tümörler daha kalın ve ülsere olmasına rağmen, tanı anındaki hasta yaşı bağımsız bir prognostik faktör olarak kanıtlanmıştır. İleri yaşlarda immün fonksiyonlarda ortaya çıkan azalma buna neden olabilir (2,32).

Ayrıca artmış nükleer volüm, pleomorfizm ve büyük nükleoller de kötü prognoz göstergesidir (2,25).

Tablo 2.5. Prognostik belirleyicilerin özeti (25).

MORFOLOJİK ÖZELLİKLER	PROGNOSTİK ÖNEM
Artmış Breslow kalınlığı	Kötü
Ülser varlığı	Kötü
Artmış mitotik indeks	Kötü
Artmış nükleer volüm	Kötü
Satellitlerin varlığı	Kötü
Hemanjiyolenfatik invazyon	Kötü
İleri klinik evre	Kötü
Okkült metastazlar	Kötü
Lokal rekürrens	Kötü
Clark seviyesi	Çelişkili sonuçlar-sınırlı değer
Yerleşim yeri	Çelişkili sonuçlar-sınırlı değer
Histolojik tip	Çelişkili sonuçlar-sınırlı değer
Lenfositik infiltrasyon	İyi / Çelişkili sonuçlar-sınırlı değer
Regresyon yokluğu	İyi / Çelişkili sonuçlar-sınırlı değer
KLİNİK ÖZELLİKLER	
Kadın cinsiyet	İyi
Vitiligo	İyi
İleri yaş	Kötü
Hamilelik	Çelişkili sonuçlar-sınırlı değer

2.3.2. Deri-Dışı Malign Melanomlar

Olguların büyük bir kısmını oluşturan deri melanomlarına kıyasla deri-dışı melanomlar oldukça nadirdir. Deri-dışı melanomlar oküler, anorektal, vajinal, nazal ve gastrointestinal mukoza gibi çeşitli alanlarda ortaya çıkabilir (34). Baş-boyun yerleşimli melanomlar tüm mukozal melanomların % 55'ini kapsar (35).

Deri melanomlarıyla karşılaştırıldığında prognozu kötü olup, daha ileri evrede, daha kalın ve sıklıkla metastaz yapmışlardır. Deri melanomlarının aksine deri-dışı melanomlarda güneş ışığı, risk faktörü değildir. 5 yıllık sağkalım oranları %10-15'tir (2,36,37).

Nazal kavitenin melanomları orta ya da ileri yaştaki hastalarda daha sık olmakla birlikte nadir görülür ve prognozları kötüdür. Yaş ve cinsiyet prognozu etkilemez (2,37). En sık septum ve lateral duvar yerleşimli tümörler görülür (38). Hastalarda epistaksis, havayolu obstrüksiyonu, epifora, yüz ağrısı veya yüzde şişlik

görülebilmektedir. Tanı anında sıklıkla ileri evrede olup ve metastazlar görülür (39). Histolojik olarak tümör, epitelioid/iğsi hücrelerin proliferasyonu ile karakterlidir. Melanin miktarı az olabilir (2).

Oral kavite melanomları tüm melanomların %0.2-8'ini kapsar (40). Sıklıkla damak ve maksiler gingivada yerleşme eğilimindedir (2,38). Histolojik olarak intraepidermal komponent akral lentiginöz melanomu andırır, proliferen olan tümör hücreleri epitelyal bazal membran boyunca lentiginöz paternde yayılır. Erkeklerde ve 40 yaşın üstünde daha sık görülür (24).

Konjunktival melanomlar erişkinlerde, sıklıkla 6. dekatta ve her iki cinsiyette eşit oranda görülür. Kalınlık artışı, tümör hücrelerinin konjunktival epitel boyunca pagetoid yayılımı, kornea ve episklere invazyonu ile palpebral konjunktiva, karunkül ve forniks tutulumu, kötü prognostik belirleyicilerdir (2).

Vulvar melanom, yassı hücreli karsinomlardan sonra vulvada en sık görülen ikinci malignitedir. Prognozu kötü olup, sıklıkla yaşlı hastalarda ortaya çıkar ve kalın olma eğilimindedir (25,38,41). Olguların çoğu postmenopozal dönemde ortaya çıkar ve yaş ortalaması 73'tür. Tümör altta yatan pigmentli bir lezyondan ya da normal deriden gelişebilir. Altta yatan pigmentli lezyon sadece vulvanın kıllı bölgesinden gelişen YYMM için prekürsördür. Kıl olmayan deriden gelişen NMM'lar ise sıklıkla *de novo* ortaya çıkar (41).

Melanomlar ayrıca uterus, serviks, vajina ve overlerde de görülebilir, ancak çok nadirdir. Vajinanın MM'ları sıklıkla yaşlı ve postmenopozal hastalarda görülür. En sık anterior duvar ve alt 1/3'lük kısımda ortaya çıkar. Tümör boyutu sağkalım için en önemli belirleyicidir (38). Otopsilerde %3 oranında normal mukozada melanositler görülmüştür (2).

MM gastrointestinal mukozanın herhangi bir bölgesinde gelişebilir. Ancak en sık anorektal mukozada görülür. Deri ve oküler melanomlardan sonra vücutta üçüncü en sık yerleşim yeri olan rektumda, MM'lar oldukça nadirdir ve prognozları deri melanomlarına göre kötüdür (38,42).

Tablo 2.6. Deri ve deri-dışı MM'ların karşılaştırılması (38).

	DERİ MM	DERİ-DIŞI MM
Milyondaki oran	153.5	2.2
Milyondaki kadın/erkek oranı	193.7 / 125.2	1.5 / 2.8
Tüm melanomlara oranı	%91.2	% 1.4
İnsidans	Artıyor	Sabit
Risk faktörleri	UV ışığı	Bilinmiyor
Ortalama yaş	55.3 yıl	67 yıl
Beyaz: Zenci oranı	16:1	2:1
Uzak metastazların en sık görüldüğü yerler	Deri (%13-38) Uzak lenf nodları (%5-34) Uzak subkutanöz doku (%32) Akciğer (%18-36) Karaciğer (%14-20) Santral sinir sistemi (%2-20) Kemik (% 4-17)	Akciğer (%54) Karaciğer (%35) Kemik (% 25)
5 yıllık sağkalım	%80.8	%25
Tedavi	%91.5 sadece cerrahi	%57 sadece cerrahi %19 cerrahi + radyoterapi

2.4. HİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

Rutin kesitlerde zor seçilen ya da hiç seçilemeyen melanin pigmentini göstermek ve bazı hallerde hemosiderinden ayırt etmek için birçok histokimyasal yöntemler tarif edilmiştir. Argentaffin boyaları (özellikle Masson-Fontana) bunların başında gelir. Bu boya ile hem H&E kesitlerde seçilemeyen pigment granülleri görülür; hem de negatif demir boyasıyla kombine edilirse, pigmentin hemosiderinden ziyade melanin olduğu gösterilmiş olur (22).

Çok basit ve pratik bir yöntem, *Dizdaroğlu*'ndan nakledilen “sırf hematoksilen”dir. H&E boyama prosedürü, hematoksilende durdurulur ve eozin kullanılmazsa, melanin pigmenti kolaylıkla görülür.

2.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

İHK'sal olarak tipik melanomlar S-100, HMB-45, melan-A, tirozinaz, Microphthalmia transcription factor (MITF) ve vimentin eksprese ederler. Bunlardan S-100 nonspesifiktir; ancak vakaların % 90'ında pozitiflik gösterir. Özellikle ayırıcı tanıda yarar sağlar. HMB-45, S-100'e göre daha spesifiktir, ancak daha az sensitiftir. Melan-A melanomların %80'inde pozitifdir ve bu tümörün tanısında sıkça kullanılan bir belirleyicidir (22). HMB-45'ten daha sensitiftir, fakat yalnız malign hücrelerle değil, lenf nodlarındaki nevüs hücreleri gibi benign hücrelerle de reaksiyon verir. Tirozinaz, tirozinden melanin oluşumu aşamasında rol alan anahtar bir enzimdir. İHK'sal olarak pozitiflik oranı %90'ların üstündedir. MITF, embriyonal melanositlerin sağkalımıyla ilgili anahtar bir rol oynar ve hayat boyu melanositlerde eksprese edilir. Melanositik tümörlerde yüksek oranda ekspresyonu bulunur (24). Bu antikörlerin dışında da NSE, vimentin, SM5-1, PLN2, MAGE-1 (melanoma antigen-encoding gene), WT1 ve CAM 5.2 gibi düşük moleküler ağırlıklı keratinler de çeşitli oranlarda eksprese edilebilir (22).

Çalışmada tanıdan ziyade, prognostik açıdan önemli olabilecek c-Kit, bcl-2, MMP-2, Ki-67 ve MT belirleyicileri çalışıldı.

2.5.1. Ki-67

Ki-67 tümör hücre proliferasyonunu gösteren güvenilir bir belirleyicidir. İstirahat halindeki G0 hücrelerinde eksprese edilmezken, hücre siklusunun G1, S, G2 ve M fazlarında eksprese edilir. Ki-67 bazı tümörlerde bağımsız olarak prognostik bilgi verir. Birçok kalın MM'da artmış Ki-67 ekspresyonu ile kötüleşen sağkalım arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (7,8).

2.5.2. Matriks Metalloproteinaz-2 (MMP-2)

Bazal membran ve ekstraselüler matriksin degradasyonu melanom hücre migrasyonu, invazyonu ve metastaz oluşumu için temel basamaktır. Matriks metalloproteinaz ve onların doku inhibitörleri bu kompleks çok basamaklı süreçte çok önemli rol oynar. Melanom hücreleri matriks metalloproteinaz ailesinden birkaç tanesini (MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-13) eksprese eder. MMP-2 tümör

invazyonu ve metastazı ile ilişkili olduğundan, bazı çalışmalarda yüksek MMP-2 ekspresyonunun MM'un progresyonu ile korele olduğu gösterilmiştir (5).

2.5.3. Bcl-2 (B-cell lymphoma 2)

Bcl-2 geni ilk olarak foliküler B hücreli lenfomada tanımlanan bir protoonkogendir. Lenfoma hücrelerinde bcl-2 gen aktivasyonu kromozom 18 ile kromozom 14 arasındaki translokasyona bağlı olarak görülür (43). Bcl-2 proteinleri ise mitokondriyal membran geçirgenliği ve proapoptotik mitokondriyal yolağı düzenleyen kritik proteinlerdir. Hücre nükleusu, mitokondri ve endoplazmik retikulumda bulunurlar. Hücre proliferasyonuna etki etmeden apoptozis inhibitörü olarak görev yaparlar. Bazı araştırmacılara göre normal melanositik hücrelerin melanoma dönüşüm sürecinde bcl-2 artarken diğerlerine göre tam tersidir (10,11).

2.5.4. Metallothionein (MT)

İntraselüler, sisteinden zengin, 6.5 kDa ağırlığında, çinko, bakır ve kadmium gibi ağır metal iyonlarına yüksek afinite gösteren düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. MT ekspresyonu over ve prostat kanserleri, duktal meme karsinomu, pankreatik karsinom ve safra kesesi karsinomu gibi bazı tümörlerde antikanser ilaçlarına ve radyoterapiye karşı dirençle ilişkilidir ve kötü prognozu gösterir. Melanomlar ve melanom-dışı bazı malign deri tümörlerinde de benzer sonuçlar elde edilebilir. Bazal keratinositler, foliküler bulbusun proliferatif epitel ile ekrin ve apokrin bezlerin duktal epitel pozitif kontrol olarak kabul edilir (13-15).

2.5.5. C-Kit (CD117)

C-Kit, melanosit migrasyonu ve proliferasyonu ile ilgili bir büyüme faktörüdür. Bazı çalışmalarda melanomun gelişimi c-Kit ekspresyon kaybı ile ilişkilendirilirken, yapılan diğer çalışmalarda farklı oranlarda c-Kit ekspresyonu görülmüştür (3). Bununla birlikte GIST (gastrointestinal stromal tümör), seminom, adenoid kistik karsinom, akciğerin büyük hücreli karsinomu gibi bazı tümörlerde çeşitli oranlarda boyanma görülebilir (44). Melanositler, mast hücreleri, intertisyel Kajal hücreleri ve memenin epitelyal hücreleri gibi normal hücrelerde de boyanma olur (3).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 01 Ocak 2000 - 01 Haziran 2011 tarihleri arasında tanı almış 30 deri ve 15 deri-dışı MM olgusu incelendi. Bu olgulara c-Kit, MMP-2, Ki-67, bcl-2 ve MT belirleyicileri uygulandı. Bu belirleyicilerin seçilen prognostik faktörlerle (histolojik tip, kalınlık, mitotik indeks, ülserasyon ve lokalizasyon) ilişkisi araştırıldı.

%10'luk formalin solüsyonu ile tespit edilmiş dokulara ait tüm H&E kesitler arşivden çıkarıldı. Bunlar incelenerek uygun melanom odaklarını içeren kesitler belirlendi. Seçilen kesitlere ait rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklar tespit edildi.

Bu parafin bloklardan Poly-L-Lysine ile kaplı lamlara 3 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitlere avidin-biyotin peroksidaz İHK'sal yöntemi ile MMP-2 (*Abcam, Mouse Monoclonal Antibody, clone 4D3, 1:20 dilüsyon oranında*), bcl-2 (*Novocastra, Mouse Monoclonal Antibody bcl-2 Oncoprotein, clone bcl-2/100/D5, kullanıma hazır form*), MT (*İnvitrogen, Mouse Monoclonal Antibody, clone E9, kullanıma hazır form*), Ki-67 (*Biocare, Rabbit Monoclonal Antibody, clone SP6, kullanıma hazır form*), c-Kit (*Biogenex, Mouse Monoclonal Antibody, clone T595, kullanıma hazır form*) yapıldı.

İHK'sal boyama yöntemi

Boyama işlemi nemlendirilmiş, oda sıcaklığı 27 °C'ye kadar çıkarılmış, ıslak zeminli bir ortamda uygulandı.

1. Formalinle fikse edilen ve parafine gömülü bloklardan 3 µm kalınlığında hazırlanan doku kesitleri 65°C'de en az 90 dakika etüvde bekletildikten sonra ksilene alınarak 30 dakika süreyle 65°C etüvde tekrar deparafinize edildi.
2. Bu işlemden sonra kesitler %96'luk alkolde 5 dakika bekletildi. Beş dakikanın sonunda 1 dakika distile suda yıkandı. Bu işlem 5 defa tekrarlandı. Sonra kesitler tekrar %99'luk alkolde 5 dakika bekletilerek dehidrate edildi.
3. Dehidratasyondan sonra 5 dakika distile suda tutulan kesitler endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırabilmek için oda ısısında 10 dakika hidrojen peroksit ile inkübe edildi.

4. İnkübasyondan sonra kesitler PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.
5. Dokudaki antijenleri ortaya çıkarabilmek için kesitler mutfak tipi, 3 kademeli mikrodalga fırında;
 - C-Kit ve Ki-67 antikoru kaynatma solüsyonu pH değeri 8.4 olan EDTA tamponu kullanılarak 3. kademedede 35 dakika,
 - Bcl-2 antikoru kaynatma solüsyonu pH değeri 8.4 olan EDTA tamponu kullanılarak 3. kademedede 5 dakika, 2. kademedede 15 dakika,
 - MT antikoru kaynatma solüsyonu pH değeri 8.7 olan EDTA tamponu kullanılarak 3. kademedede 40 dakika,
 - MMP-2 antikoru kaynatma solüsyonu pH değeri 8.7 olan EDTA tamponu kullanılarak 3. kademedede 30 dakika kaynatıldı.
6. Takiben kesitler 20 dakika aynı solüsyonlar içerisinde oda ısısında tutularak soğumaya bırakıldı.
7. Soğutulan kesitler PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.
8. Kesitlerin hidrofobik doku sınırlama kalemi ile sınırları belirlendi.
9. Kesitler tekrar PBS solüsyonuna alınarak 5 dakika yıkandı.
10. Daha sonra içerisine ılık su konulan ağzı kapanan tablaya alınan kesitlere Ultra-V blok damlatılarak 15 dakika inkübasyon uygulandı.
11. Tablanın ağzı açılarak preparatlar üzerine kullanıma hazır solüsyonları olan antikorlardan damlatılıp 90 dakika inkübe edildi.
12. Daha sonra kesitler 5 dakika PBS solüsyonunda yıkandı.
13. Kesitler tekrar içerisinde ılık su bulunan ağzı kapanan tablaya alınarak bağlayıcı solüsyon (Link) ile 15 dakika oda ısısında inkübasyon yapıldı.
14. Kesitler tekrar 5 dakika PBS solüsyonunda yıkandı.
15. Kesitler tablaya alınarak Streptavidin-Peroksidaz (Label) ile 15 dakika inkübe edildi.
16. Kesitler tekrar 5 dakika PBS'de yıkandı.
17. Son olarak substrat kromojen karışımı ile renklendirme işlemi yapıldı. Bunun için bir damla AEC (3-amino-9-ethylcarbazole) kromojen ve 2 ml H₂O₂'li substrat tamponu karışımından oluşan dilüsyon ile hazırlanan solüsyonla kesitler 10 dakika inkübe edildi.
18. Kesitler tekrar 5 dakika PBS'de yıkandı.

19. Zıt boyama için kesitlere 45 saniye süre ile Haris Hematoksilen'in kullanıma hazır formu uygulandı.
20. Kesitler distile sudan geçirildi.
21. Etüvde bekletilmek suretiyle dokudan suyun arındırılması sağlandı.
22. Son olarak kesitler immun mount kullanılarak lamel ile kapatıldı.

Değerlendirme

Çalışmadaki histolojik değerlendirmede olgulara ait bütün H&E boyalı preparatlar, NİKON, OPTIPHOT, JAPAN ışık mikroskopunda incelendi.

Tümörün lokalizasyonuna ait bilgiler patoloji rapor arşivinden elde edildi.

Histolojik tip NMM, YYMM, ALMM, LMM ve diğer tipler olarak belirtildi.

Breslow kalınlığı da aynı mikroskopta mikrometre ile, ≤ 1 mm, 1.01–2.0 mm, 2.01–4.0 mm ve >4 mm olarak sınıflandırıldı.

Mitotik indeks, mitotik aktivitenin en yüksek olduğu “sıcak alan”da, yani mikroskopumuzda 4 büyük büyütme tekabül eden 1 mm^2 de sayıldı ve 0, (0.1–6) ve 6'dan büyük olarak gruplandırıldı.

Ülser var ya da yok olarak belirtildi.

Her bir İHK'sal boya için eksternal kontrol preparatları hazırlandı.

Ki-67 ekspresyonu değerlendirilirken, nükleer boyanma esas alındı. Boyanmanın en yüksek olduğu alan belirlenerek yüzde oranı verildi. Boyanma $<20\%$ ise düşük ekspresyon, $\geq 20\%$ ise aşırı ekspresyon olarak kabul edildi (7).

MMP-2 ekspresyonu değerlendirilirken sitoplazmik boyanma göz önüne alındı. 5% 'ten az malign hücrede boyanma varsa negatif, $5-20\%$ malign hücrede boyanma varsa zayıf pozitif, $21-50\%$ malign hücrede boyanma varsa orta derecede pozitif ve $>50\%$ malign hücrede boyanma varsa kuvvetli pozitif olarak değerlendirildi (6).

Bcl-2 ekspresyonu değerlendirilirken sitoplazmik boyanma esas alındı. Tümör hücrelerinde 5% 'ten az boyanma 0 (negatif), $5-50\%$ tümör hücrede boyanma 1 (zayıf pozitif), 50% 'den fazla tümör hücrede boyanma 2 (kuvvetli pozitif) kabul edildi (10).

MT ile sitoplazmik ve nükleer boyanma dikkate alındı. Tümöral hücrelerde $<10\%$ boyanma negatif, 10% 'dan fazla boyanma varsa MT aşırı ekspresyonu olarak

kabul edildi. Yanlış pozitif sonuçları engellemek için %10 sınır değeri olarak alındı (13-15).

C-Kit ekspresyonu değerlendirilirken sitoplazmik ve membranöz boyanma esas alındı. Boyanma yoksa 0 (negatif), < %10'dan az hücrede boyanma varsa (+), %10-50 hücrede boyanma varsa (++) , >%50 hücrede boyanma varsa (+++) olarak kabul edildi (4,36).

İstatistiksel değerlendirme

Çalışmanın verileri SPSS 14.0 (*SPSS Inc, Chicago, II, America*) programına yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde 2x2 düzenlerde Khi-kare ve çok gözlü düzenlerde Khi-kare testi kullanıldı. Verilerimiz tablolarda denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için gerekli etik kurul onayı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Kurulu'ndan 04.12.2012 tarihinde 2012-12/13 karar nolu rapor ile alındı.

4. BULGULAR

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 01 Ocak 2000 – 01 Haziran 2011 tarihleri arasında tanı almış 30 deri ve 15 deri-dışı MM olgusu incelendi.

Deri grubundaki bireylerin yaşları (3-89) arasında değişmekte olup ortalama (67.68 ± 16.17), deri-dışı grubundaki bireylerin yaşları (49-88) arasında değişmekte olup ortalama (69.84 ± 12.44) idi. Yaş yönünden iki grup arasındaki fark önemsiz bulundu ($\chi^2:0.41$; $p:0.681$; $p>0.05$).

Deri grubundaki bireylerin 17'si (%57) erkek, 13'ü (%43) kadın, deri-dışı grubundaki bireylerin 7'si (%47) erkek, 8'i (%53) kadın olup cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ($\chi^2: 0.43$; $p:0.508$; $p>0.05$).

Histolojik tip: Deri MM'lerinde 22 olgu (%73.3) NMM, 4 olgu (%13.3) YYMM, 3 olgu (%10.0) LMM ve 1 olgu (%3.3) ALMM idi. Deri-dışı MM'larda 14 olgu (%93.3) NMM, 1 olgu (%6.7) YYMM idi. Deri ve deri-dışı gruplar histolojik tip açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

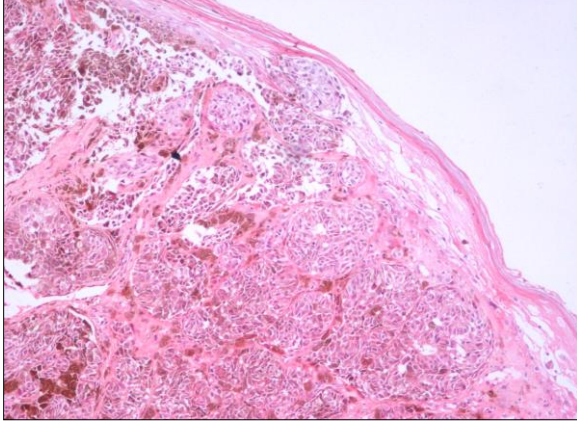
Tablo 4.1. Histolojik tiplerine göre deri ve deri-dışı MM'lerin karşılaştırılması.

Gruplar		Histolojik Tip				Toplam
		NMM	YYMM	ALMM	LMM	
Deri MM	N	22	4	1	3	30
	%	73,3	13,3	3,3	10,0	100,0
Deri-dışı MM	N	14	1	0	0	15
	%	93,3	6,7	0	0	100,0
Toplam	N	36	5	1	3	45
	%	80,0	11,1	2,2	6,7	100,0

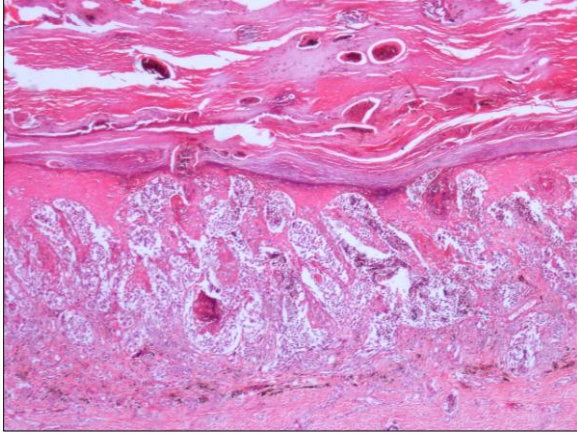
$\chi^2=2.90$

$p=0.407$

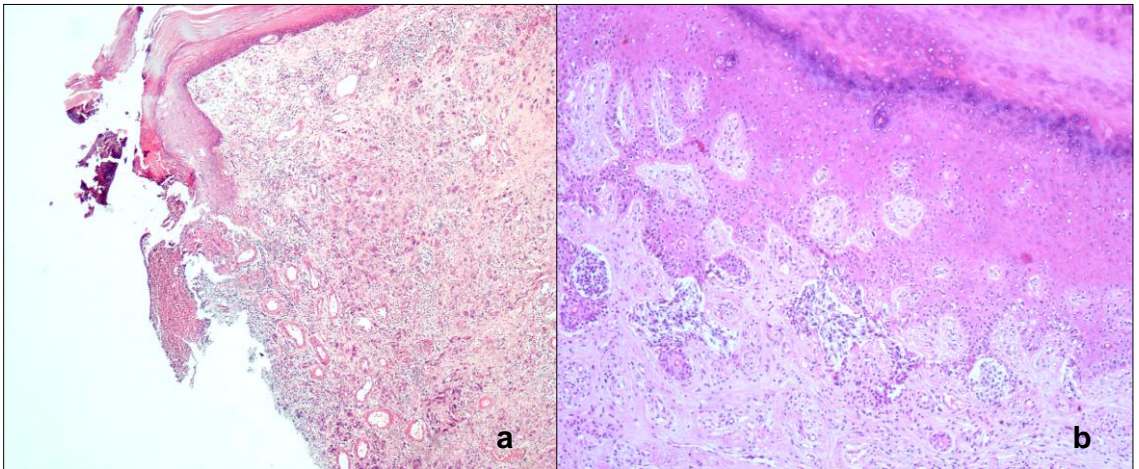
$p>0.05$



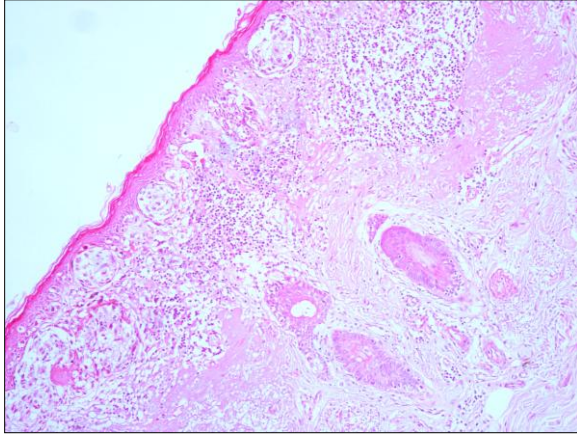
Şekil 4.1. NMM; Yüzeyde incelmış skuamöz epitel, altında atipik melanositlerden oluşan ve dermisi dolduran yuvalar tarzında tümöral infiltrasyon, arada bol kahverengi pigmentasyon (H&E; x100).



Şekil 4.2. YYMM; Epidermiste atipik melanositlerin pagetoid yayılımı (H&E; x40).



Şekil 4.3. ALMM; a) Yüzeyde kısmen ülserli epitel, dermiste yaygın tümöral infiltrasyon (H&E; x40); b) Epidermisen bazal tabakasında lentiginöz hiperplazi odakları (H&E; x100).



Şekil 4.4. LMM; Lentiginöz paternde yayılan ve papiller dermisi bant tarzında dolduran tümöral yuvalar (H&E; x100).

Ülser: Deri MM'lerinde 13 olguda (%43.3) ülser bulunmazken, 17 olguda (%56.7) ülser görüldü. Deri-dışı MM'larda 5 olguda (%33.3) ülser bulunmazken, 10 olguda (%66.7) ülser görüldü. Deri ve deri-dışı MM'lar, ülser yönünden karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2. Ülser açısından deri ve deri-dışı MM'ların karşılaştırılması.

Gruplar		Ülser		Toplam
		Yok	Var	
Deri MM	N	13	17	30
	%	43,3	56,7	100,0
Deri-dışı MM	N	5	10	15
	%	33,3	66,7	100,0
Toplam	N	18	27	45
	%	40,0	60,0	100,0

$X^2=0.41$

$p=0.519$

$p>0.05$

Mitoz: Deri MM'lerinde mitoz görülmeyen 13 olgu (%43.3), 0.1- 6 arasında mitoz görülen 15 olgu (%50) ve > 6 mitoz görülen 2 olgu (%6.7) saptandı. Deri-dışı MM'larda mitoz görülmeyen 4 olgu (%26.7), 0.1- 6 arasında mitoz görülen 9 olgu (%60) ve >6 mitoz görülen 2 olgu (%13.3) bulunmaktaydı. Deri ve deri-dışı MM'lar, mitoz yönünden karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3. Mitoz açısından deri ve deri-dışı MM'ların karşılaştırılması.

Gruplar		Mitoz			Toplam
		0	0.1- 6	> 6	
Deri MM	N	13	15	2	30
	%	43,3	50,0	6,7	100,0
Deri-dışı MM	N	4	9	2	15
	%	26,7	60,0	13,3	100,0
Toplam	N	17	24	4	45
	%	37,8	53,3	8,9	100,0

$X^2=1.42$ $p=0.491$ $p>0.05$

Breslow kalınlığı: Deri MM'lerinde Breslow kalınlığı ≤ 1.0 mm olan 7 olgu (%23.3), 1.01–2.0 mm olan 4 olgu (%13.3), 2.01–4.0 mm olan 4 olgu (%13.3) ve > 4 mm olan 15 olgu (%50) bulunmaktaydı. Deri-dışı MM'larda ise ≤ 1.0 mm ve 1.01–2.0 mm olan 1'er olgu (% 6.7) , 2.01–4.0 mm olan 5 olgu (% 33.3) ve > 4 mm olan 8 olgu (%53.3) bulunmaktaydı. Deri ve deri-dışı MM'lar, Breslow kalınlığı yönünden karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Breslow kalınlığı yönünden deri ve deri-dışı MM'ların karşılaştırılması.

Gruplar		Breslow Kalınlığı				Toplam
		≤ 1.0 mm	1.01–2.0 mm	2.01–4.0 mm	≥ 4 mm	
Deri MM	N	7	4	4	15	30
	%	23,3	13,3	13,3	50,0	100,0
Deri-dışı MM	N	1	1	5	8	15
	%	6,7	6,7	33,3	53,3	100,0
Toplam	N	8	5	9	23	45
	%	17,8	11,1	20,0	51,1	100,0

$X^2=3.98$ $p=0.263$ $p>0.05$

Lokalizasyon: Deri MM'larından 11 olgu (%36.7) baş-boyun, 10 olgu (%33.3) ekstremitte (el ve ayak), 9 olgu (%30.0) gövde yerleşimli idi. Deri-dışı MM'larda 4 olgu (%26.6) konjunktiva, 4 olgu (%26.6) nazal pasaj, 2 olgu (%13.3) vajina, 2 olgu (%13.3) oral kavite, 1'er olgu barsak (%6.6), vulva (%6.6) ve serviks (%6.6) yerleşimli idi. (Bu parametrede Khi- kare dağılışı ile ilgili varsayımlar yerine getirilemediğinden test istatistiğine ait sonuçlar verilememiş ve yüzdeler ile açıklanmıştır.)

Ki-67 indeksi: Deri MM'lerinde Ki-67 indeksi $< \%20$ olan 19 olgu (%65.5) ve $\geq \%20$ olan 10 olgu (%34.5) bulunmaktaydı. Deri-dışı MM'larda Ki-67 indeksi $< \%20$ olan 5 olgu (%33.3) ve $\geq \%20$ olan 10 olgu (%66.7) bulunmaktaydı. Teknik sebeplerden dolayı bir olguda Ki-67 boyası uygulanamadı ve değerlendirme dışı bırakıldı. Deri ve deri-dışı gruplar Ki-67 indeksi açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4.5).

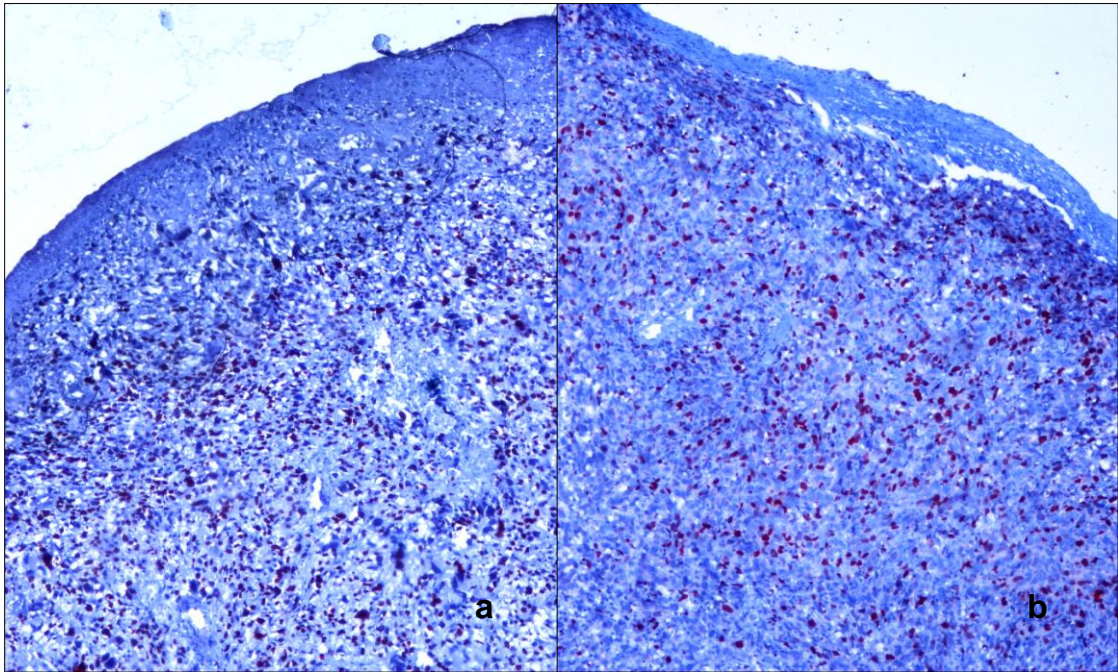
Tablo 4.5. Ki-67 indeksi açısından deri ve deri-dışı MM'lerin karşılaştırılması.

Gruplar		Ki-67		Toplam
		$< \%20$	$\geq \%20$	
Deri MM	N	19	10	29
	%	65,5	34,5	100,0
Deri-dışı MM	N	5	10	15
	%	33,3	66,7	100,0
Toplam	N	24	20	44
	%	54,5	45,5	100,0

$X^2=4.13$

$p=0.042$

$p < 0.05$



Şekil 4.5. a) Deri MM'lerinde $\geq \%20$ oranında Ki-67 boyanması (İHK; x100);

b) Deri-dışı MM'larda (vajina) $\geq \%20$ oranında Ki-67 boyanması (İHK; x100).

MMP-2 ekspresyonu: Deri MM'lerinde MMP-2 ekspresyonu < %5 olan 7 olgu (%24.1) , %5-20 olan 6 olgu (%20.7), %21-50 olan 4 olgu (%13.8) ve \square %50 olan 12 olgu (%41.4) belirlendi. Deri-dışı MM'larda MMP-2 ekspresyon oranı <%5 ve %5-20 olan olgu bulunmadı. %21-50 oranında boyanma gösteren 7 olgu (%46.7) ve \square %50 oranında boyanma gösteren 8 olgu (%53.3) belirlendi. Teknik sebeplerden dolayı bir olguda MMP-2 boyası uygulanamadı ve değerlendirme dışı bırakıldı. Deri ve deri-dışı gruplar MMP-2 ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.6).

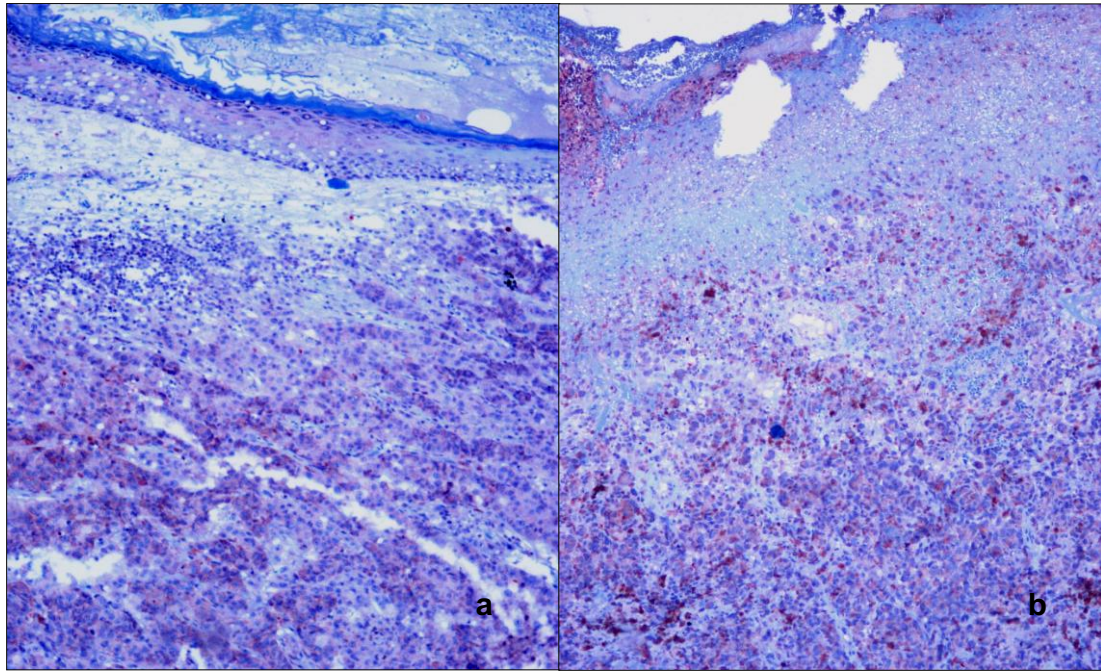
Tablo 4.6. MMP-2 ekspresyonu açısından deri ve deri-dışı MM'lerin karşılaştırılması.

Gruplar		MMP-2				Toplam
		<% 5	% 5- 20	% 21- 50	>% 50	
Deri MM	N	7	6	4	12	29
	%	24,1	20,7	13,8	41,4	100,0
Deri-dışı MM	N	0	0	7	8	15
	%	0	0	46,7	53,3	100,0
Toplam	N	7	6	11	20	44
	%	15,9	13,6	25,0	45,5	100,0

$X^2=11.3$

$p=0.010$

$p<0.05$



Şekil 4.6. a) Deri MM'lerinde %21-50 oranında MMP-2 boyanması (İHK; x100);

b) Deri-dışı MM'larda (konjunktiva) %21-50 oranında MMP-2 boyanması (İHK; x100).

Bcl-2 ekspresyonu: Deri MM'lerinde < %5 oranında boyanma gösteren 10 olgu (%33.3), %5-50 oranında boyanma gösteren 6 olgu (%20.0) ve \square %50 oranında ekspresyon gösteren 14 olgu (%46.7) belirlendi. Deri-dışı MM'larda < %5 oranında boyanma gösteren 6 olgu (%40.0) ve \square %50 oranında boyanma gösteren 9 olgu (%60.0) belirlendi. Deri-dışı MM'larda %5-50 oranında ekspresyon gösteren olgu bulunmamaktaydı. Deri ve deri-dışı MM'lar, bcl-2 ekspresyonu yönünden karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p \square 0.05$) (Tablo 4.7).

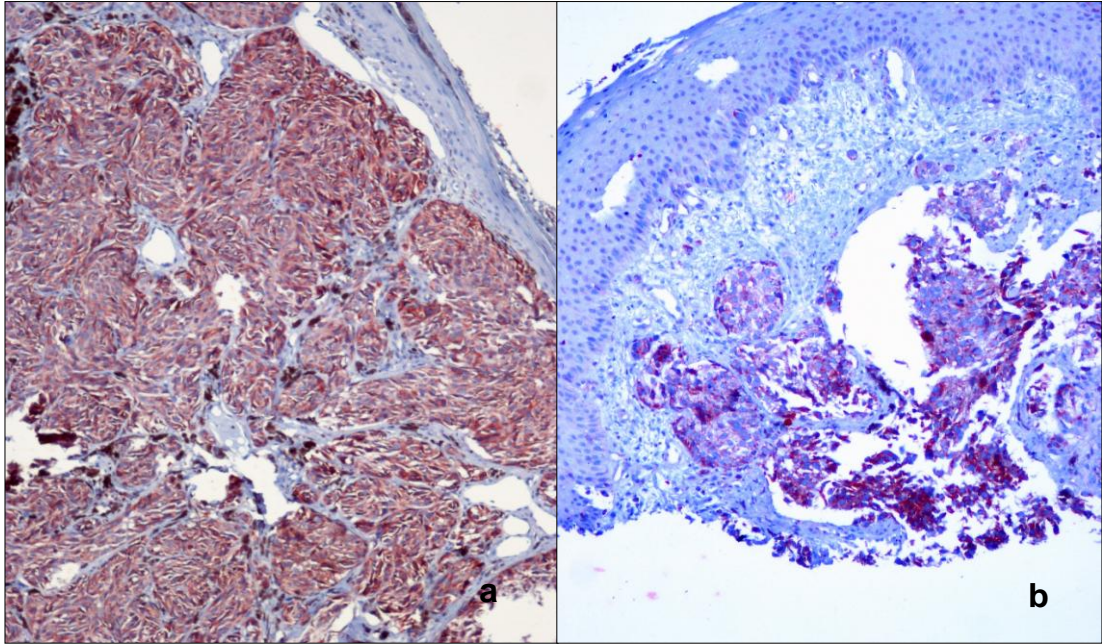
Tablo 4.7. Bcl-2 ekspresyonu açısından deri ve deri-dışı MM'lerin karşılaştırılması.

Gruplar		Bcl-2			Toplam
		<%5	%5- 50	>%50	
Deri MM	N	10	6	14	30
	%	33,3	20,0	46,7	100,0
Deri-dışı MM	N	6	0	9	15
	%	40,0	0	60,0	100,0
Toplam	N	16	6	23	45
	%	35,6	13,3	51,1	100,0

$X^2=3.47$

$p=0.176$

$p>0.05$



Şekil 4.7. a) Deri MM'lerinde \square %50 oranında bcl-2 boyanması (İHK; x100);

b) Deri-dışı MM'larda (oral kavite) \square %50 oranında bcl-2 boyanması (İHK; x100).

MT ekspresyonu: Deri MM'larında <%10 oranında boyanma gösteren 23 olgu (%76.7), \square %10 oranında boyanma 7 olgu (%23.3) belirlenirken, deri-dışı MM'larda <%10 oranında boyanma gösteren 9 olgu (%60.0) ve \square %10 oranında boyanma gösteren 6 olgu (%40.0) tespit edildi. Deri ve deri-dışı MM'lar, MT ekspresyonu yönünden karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p \square 0.05$) (Tablo 4.8).

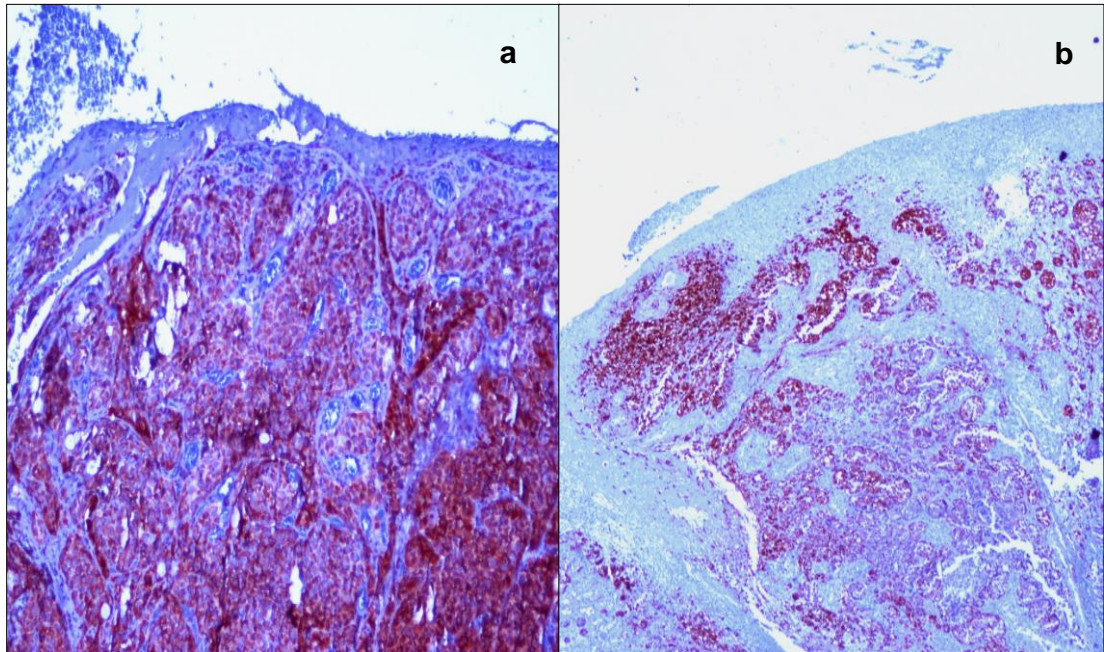
Tablo 4.8. MT ekspresyonu açısından deri ve deri-dışı MM'ların karşılaştırılması.

Gruplar		MT		Toplam
		<%10	>%10	
Deri MM	N	23	7	30
	%	76,7	23,3	100,0
Deri-dışı MM	N	9	6	15
	%	60,0	40,0	100,0
Toplam	N	32	13	45
	%	71,1	28,9	100,0

$X^2=1.35$

$p=0.245$

$p>0.05$



Şekil 4.8. a) Deri MM'larında \square %10 oranında MT boyanması (İHK; x100);

b) Deri-dışı MM'larda (oral kavite) \square %10 oranında MT boyanması (İHK; x100).

C-Kit ekspresyonu: Deri MM'lerinde 8 olguda (%27.6) boyanma tespit edilmezken, 9 olguda (%31.0) < %10, 7 olguda (%24) %10-50, ve 5 olguda (%17.2), > %50 oranında boyanma görüldü. Deri-dışı MM'da 3 olguda (%20.0) boyanma tespit edilmezken, 2 olguda (%13.3) < %10, 6 olguda (%40.0) %10-50 ve 4 olguda (%26.7) > %50 oranında boyanma görüldü. Teknik sebeplerden dolayı bir olguda c-Kit boyası uygulanamadı ve değerlendirme dışı bırakıldı. Deri ve deri-dışı MM'lar, c-Kit ekspresyonu yönünden karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p \geq 0.05$) (Tablo 4.9).

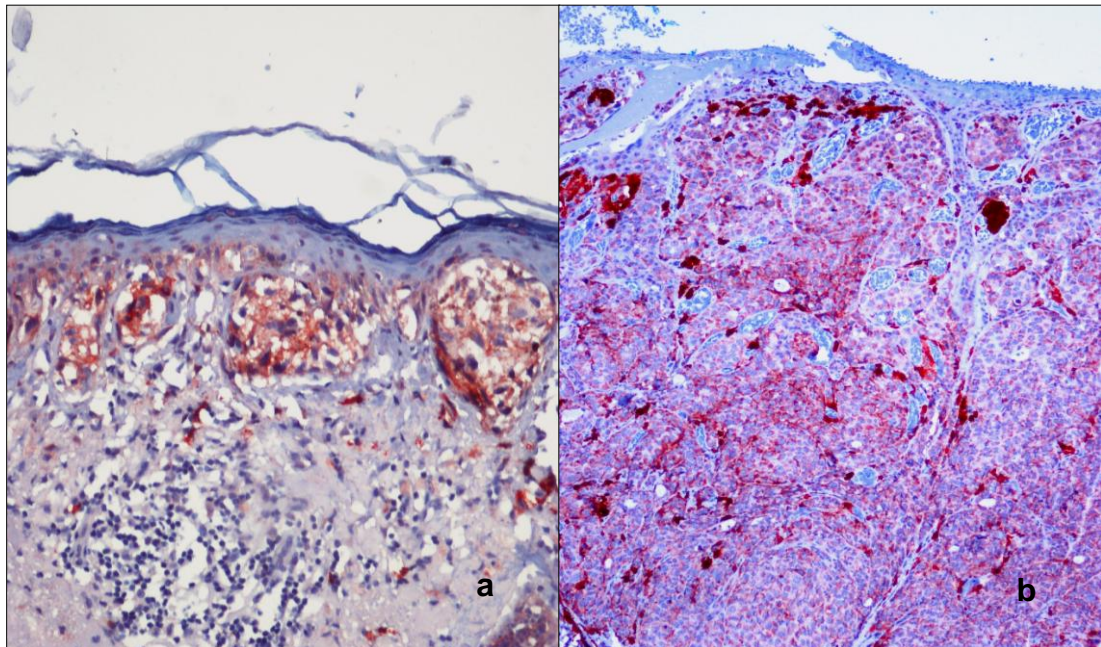
Tablo 4.9. C-Kit ekspresyonu açısından deri ve deri-dışı MM'ların karşılaştırılması.

Gruplar		c-Kit				Toplam
		0	< %10	%10-50	>%50	
Deri MM	N	8	9	7	5	29
	%	27,6	31,0	24	17,2	100,0
Deri-dışı MM	N	3	2	6	4	15
	%	20,0	13,3	40,0	26,7	100,0
Toplam	N	11	11	13	9	44
	%	25,0	25,0	29,5	20,5	100,0

$\chi^2=2.73$

$p=0.434$

$p>0.05$



Şekil 4.9. a) Deri MM'lerinde %10-50 oranında c-Kit boyanması (İHK; x200);

b) Deri-dışı MM'larda (konjunktiva) > %50 oranında c-Kit boyanması (İHK; x100).

Histolojik tiplerine göre deri ve deri-dışı MM'lar Ki-67 ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında, deri MM'ları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0.05$), deri-dışı MM'ları arasındaki fark ise önemsiz bulundu ($p > 0.05$). Deri grubunda, NMM olgularında, $< \%20$ oranında boyanan 15 olgu ($\%68.2$) tespit edildi. Deri-dışı MM'larda ise, NMM olgularında, $\geq \%20$ oranında boyanma gösteren 10 olgu ($\%71.4$) izlendi (Tablo 4.10). MMP-2 ve c-Kit ile teknik sebeplerden dolayı boyanamayan olgu burada da boyanamadı ve seri dışında bırakıldı.

Tablo 4.10. Histolojik tiplerine göre deri ve deri-dışı MM'ların Ki-67 ekspresyonu açısından karşılaştırılması.

Gruplar				Ki-67		Toplam
				$< \% 20$	$\geq \% 20$	
Deri MM	Histolojik tip	NMM	N	15	7	22
			%	68,2	31,8	100,0
		YYMM	N	0	3	3
			%	0	100,0	100,0
		ALMM	N	1	0	1
			%	100,0	0	100,0
		LMM	N	3	0	3
			%	100,0	0	100,0
	Toplam		N	19	10	29
			%	65,5	34,5	100,0
Deri-dışı MM	Histolojik tip	NMM	N	4	10	14
			%	28,6	71,4	100,0
		YYMM	N	1	0	1
			%	100,0	0	100,0
	Toplam		N	5	10	15
			%	33,3	66,7	100,0

$X^2D=7,87$

$p=0,049$

$P < 0.05$

$X^2DD=2,14$

$p=0,143$

$P > 0.05$

Histolojik tiplerine göre deri ve deri-dışı MM'lar MMP-2 ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p \geq 0.05$). Buna rağmen deri grubunda, NMM'larda, 10 olguda ($\%45.5$) MMP-2 ekspresyonu $\geq \%50$ oranında tespit edildi. Deri-dışı grupta, NMM'larda, 8 olguda ($\%57.1$) MMP-2 ekspresyonu $\geq \%50$ oranında belirlendi (Tablo 4.11). Teknik sebeplerden dolayı boyanamayan bir olgu seri dışında bırakıldı.

Tablo 4.11. Histolojik tiplerine göre deri ve deri-dışı MM'ların MMP-2 ekspresyonu açısından karşılaştırılması.

Gruplar				MMP-2				Toplam		
				<%5	%5- 20	%21-50	>%50			
Deri MM	Histolojik tip	NMM	N	5	5	2	10	22		
			%	22,7	22,7	9,1	45,5	100,0		
		YYMM	N	0	0	1	2	3		
			%	0	0	33,3	66,7	100,0		
		ALMM	N	1	0	0	0	1		
			%	100,0	0	0	0	100,0		
		LMM	N	1	1	1	0	3		
			%	33,3	33,3	33,3	0	100,0		
		Toplam			N	7	6	4	12	29
					%	24,1	20,7	13,8	41,4	100,0
Deri-dışı MM	Histolojik tip	NMM	N			6	8	14		
			%			42,9	57,1	100,0		
		YYMM	N			1	0	1		
			%			100,0	0	100,0		
		Toplam			N			7	8	15
					%			46,7	53,3	100,0

X²D=8,69 p=0,466 P>0.05

X²DD=1,22 p=0,0.268 P>0.05

Histolojik tiplerine göre deri ve deri-dışı MM'lar bcl-2 ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p \geq 0.05$). Buna rağmen deri grubunda, NMM'larda, 10 olguda (%45.5) bcl-2 ekspresyonu \geq %50 oranında tespit edildi. Deri-dışı grupta, NMM'da 8 olguda (%57.1) bcl-2 ekspresyonu \geq %50 oranında tespit edildi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Histolojik tiplerine göre deri ve deri-dışı MM'ların bcl-2 ekspresyonu açısından karşılaştırılması.

Gruplar				Bcl-2			Toplam		
				<%5	%5-50	>%50			
Deri MM	Histolojik tip	NMM	N	9	3	10	22		
			%	40,9	13,6	45,5	100,0		
		YYMM	N	1	2	1	4		
			%	25,0	50,0	25,0	100,0		
		ALMM	N	0	0	1	1		
			%	0	0	100,0	100,0		
		LMM	N	0	1	2	3		
			%	0	33,3	66,7	100,0		
		Toplam			N	10	6	14	30
					%	33,3	20,0	46,7	100,0
Deri-dışı MM	Histolojik tip	NMM	N	6	0	8	14		
			%	42,9	0	57,1	100,0		
		YYMM	N	0	0	1	1		
			%	0	0	100,0	100,0		
		Toplam			N	6	0	9	15
					%	40,0	0	60,0	100,0

X²D=5,78 p=0,448 P>0.05

X²DD=0,71 p=0,398 P>0.05

Histolojik tiplerine göre deri ve deri-dışı MM'lar MT ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p \geq 0.05$). Buna rağmen deri grubunda NMM'larda MT ekspresyonu $< \%10$ olan 17 olgu ($\%77.3$) tespit edildi. Deri-dışı grupta NMM'larda MT ekspresyonu $< \%10$ olan 8 olgu ($\%57.1$) belirlendi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Histolojik tiplerine göre deri ve deri-dışı MM'ların MT ekspresyonu açısından karşılaştırılması.

Gruplar				MT		Toplam	
				$< \%10$	$> \%10$		
Deri MM	Histolojik Tip	NMM	N	17	5	22	
			%	77,3	22,7	100,0	
		YYMM	N	2	2	4	
			%	50,0	50,0	100,0	
		ALMM	N	1	0	1	
			%	100,0	0	100,0	
		LMM	N	3	0	3	
			%	100,0	0	100,0	
	Toplam			N	23	7	30
				%	76,7	23,3	100,0
Deri-dışı MM	Histolojik tip	NMM	N	8	6	14	
			%	57,1	42,9	100,0	
		YYMM	N	1	0	1	
			%	100,0	0	100,0	
	Toplam			N	9	6	15
				%	60,0	40,0	100,0

$X^2D=2.81$ $p=0,422$ $P>0.05$
 $X^2DD=0,71$ $p=0,398$ $P>0.05$

Histolojik tiplerine göre deri ve deri-dışı MM'lar c-Kit ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p \geq 0.05$). Bununla birlikte, deri grubundaki NMM'larda $< \% 10$ oranında boyanma gösteren 8 olgu ($\% 36.4$) tespit edildi. Deri-dışı MM'larda ise NMM grubunda 5 olguda ($\%35.7$) $\%10-50$ oranında boyanma görüldü (Tablo 4.14). Teknik sebeplerden dolayı boyanamayan bir olgu burada da boyanamadı ve seri dışında bırakıldı.

Tablo 4.14. Histolojik tiplerine göre deri ve deri-dışı MM'ların c-Kit ekspresyonu açısından karşılaştırılması.

Gruplar				c-Kit				Toplam
				0	< %10	% 10-50	>% 50	
Deri MM	Histolojik Tip	NMM	N	7	8	3	4	22
			%	31,8	36,4	13,6	18,2	100,0
		YYMM	N	0	1	1	1	3
			%	0	33,3	33,3	33,3	100,0
		ALMM	N	1	0	0	0	1
			%	100,0	0	0	0	100,0
		LMM	N	0	0	3	0	3
			%	0	0	100,0	0	100,0
	Toplam		N	8	9	7	5	29
			%	27,6	31,0	24,1	17,2	100,0
Deri-dışı MM	Histolojik Tip	NMM	N	3	2	5	4	14
			%	21,4	14,3	35,7	28,6	100,0
		YYMM	N	0	0	1	0	1
			%	0	0	100,0	0	100,0
	Toplam		N	3	2	6	4	15
			%	20,0	13,3	40,0	26,7	100,0

X²D=14.80

p=0,097

P>0.05

X²DD=1,60

p=0,658

P>0.05

6. TARTIŞMA

MM'ların tüm deri kanserleri arasında sıklığı %3-5'tir. Deri kanserlerine bağlı ölümlerin %75'inden, tüm kanserlere bağlı ölümlerin ise %1-2'sinden sorumludur (24,45).

Endüstriyel ülkelerdeki beyazlarda son iki dekatta insidansının belirgin olarak artış gösterdiği, bugünlerde ise insidansının stabilize olduğu, hattâ azaldığı belirtilmektedir. Melanomların insidansı Kuzey Avustralya'da en yüksektir. Kadınlarda her yıl 100.000'de 42.89, erkeklerde ise 55.8 yeni vaka görülmektedir. Bu oran İngiltere'de 8, Güney Afrika'da 24.4, İskoçya'da ise 4.9'dir. Amerika'da 1987 yılında hayat boyu melanom gelişme riski 120'de 1 iken, bu oran 2000 yılında 75'te 1 olarak bildirilmiştir (25).

Melanomlu hastalarda sağkalım oranları, hastaların daha erken ve daha ince melanomla başvurmasından dolayı artmaktadır. Beş yıllık sağkalım oranları kadınlarda %85 veya daha fazla, erkeklerde ise %75 oranında bildirilmiştir. Almanya'da yapılan bir çalışmada 1990 - 2001 yılları arasında tanı almış melanomlu vakalarda 10 yıllık sağkalım oranı %88.6 olarak bildirilmiştir. Bunun nedeni, özellikle ince lezyonlarda, tedavi imkânlarının artmasına bağlanabilir (25).

MM gelişimi için risk faktörleri arasında saç ve deri rengi, çok sayıda çil bulunması, PUVA tedavisi, çok sayıda büyük atipik nevüslerin bulunması, genetik faktörler (*CDK2A* ve *CDK4* mutasyonları), kseroderma pigmentosum, immunosupresyon, kimyasallar, petrol ve yazıcı ürünlerine maruziyet, travma (subungual melanom için) ve yanıklar bulunmaktadır (25).

MM'da farklı önemlere sahip birçok prognostik faktör bulunmaktadır. Bunlar, histolojik tip, Breslow kalınlığı, ülserasyon, mitotik indeks, satellitlerin varlığı, anjiyolenfatik invazyon, ileri evre, okkült metastazlar, lokal rekürrens, Clark invazyon derinliği, yerleşim yeri, eşlik eden nevüs, lenfositik infiltrasyon, regresyon, nükleer volüm, cinsiyet, vitiligo, yaş ve hamilelik olarak sayılabilir (2,25,27).

MM'da tedavinin düzenlenmesinde cerrahi sınırlar, lenfatik invazyon, sentinel lenf nodu biyopsisi ve reeksizyon spesmenlerinin değerlendirmesinin önemi büyüktür. MM'larda Breslow kalınlığına göre önerilen cerrahi sınırlar, kalınlığı <1 mm olan tümörler için 1cm, 1-2 mm olan tümörler için 1-2 cm, 2-4 mm olan

tümörler için 2cm ve \square 4 mm olan tümörler için 3 cm olmalıdır. Sentinel lenf nodunun durumu rekürrens ve sağkalım oranını gösteren güçlü bir belirleyicidir. Eğer sentinel lenf nodunda metastaz görülürse tamamlayıcı lenfadenektomi ve adjuvan tedavi düşünülmelidir (25).

Deri-dışı MM'lar mukozal melanositlerin bulunduğu tüm alanlarda özellikle de üst gastrointestinal sistem, ürogenital sistem ve anal bölgede görülür. Sıklıkla orta yaşta ya da yaşlı bireylerde ortaya çıkar. Birçok mukozal yüzeydeki MM erkeklerde siktir. Genellikle prognozları deri melanomlarına göre kötüdür. Bunun nedeni, deri melanomlarına göre daha kalın, ülser ve komşu yapılara erken yayılım göstermiş olmasıdır (24).

Deri ve deri-dışı MM'lar arasındaki en belirgin fark sıklıklarıdır. Deri, MM'ları deri-dışı olanlara göre daha siktir (38).

Güneş ışığı deri melanomları için major risk faktörü olmasına karşın mukozal melanomlarla ilgisi yoktur. Ayrıca yaş, cinsiyet, ırk, sağkalım oranlarında da farklılıklar görülmektedir (Tablo 2.6) (38).

Çalışmada yer alan olgu sayısı 45 olup bunların 30 tanesi (2/3, %66.6) deri ve 15 tanesi (1/3, %33.3) deri-dışı MM idi. Bu durum literatürle genel olarak uyumlu olmakla beraber, rakamlar arasında küçük farklılıklar vardır. Bir çalışmada bu oran deride 94/135 (%70), deri-dışında 41/135 (%30) olarak bulunmuştur (46).

Konrad ve ark., 2005-2007 yılları arasında, Brezilya'nın Criciuma-SC bölgesinde, primer deri melanomu olan 72 olguda, histopatolojik ve epidemiyolojik profili araştırmışlar, yaşları (15-85) arasında değişen olguların yaş ortalamasını 51 olarak bulmuşlardır (23).

Çalışmada deri MM'ları için yaş aralığı (3-89), yaş ortalaması (67.68), deri-dışı MM'ları için yaş aralığı (49-88), yaş ortalaması (69.84) bulunmuştur.

Attis ve Vollmer, mitotik indeksi araştırdıkları 2302 MM olgusundan meydana gelen seride hastaların çoğunu erkek (1247/2302, %54), yaş ortalamasını 48 (14-91), en sık yerleşim yerlerini baş ve gövde (1379) olarak belirlemiştir (47). Çalışmada deri MM'larında cinsiyet dağılımı %57 erkek, %43 kadın şeklinde iken, deri-dışı MM'larda %47 erkek, %53 kadın olarak bulunmuştur.

Çalışmada deri MM'ları kendi aralarında yerleşim yerine göre sınıflandırıldığında, en sık yerleşim yeri, 11 olgu ile, güneş ışığına en çok maruz

kalan baş-boyun bölgesi olarak bulundu. Bunu 10 olgu ile ekstremiteler (el-ayak) ve 9 olgu ile gövde takip etti. Yine Konrad ve ark., erkeklerde en sık lokalizasyonu gövde (%60), kadınlarda alt ekstremitelerde (%30.5) olarak belirlemişlerdir (23).

Konrad ve ark.'nın çalışmasında en sık görülen histolojik tip olan YYMM (%50) olup kadınlarda 17, erkeklerde 15 olguda tespit edilmiştir. İkinci sık görülen tip ise NMM olarak belirtilmiştir (23). Attis ve Volmer de 2302 vakanın 1594'ünde (%69), yani en sık, YYMM olgusu görmüşlerdir (47).

Çalışmada, deri grubunda 22 (%73) olguda ve deri-dışı grupta 14 (%93) olguda olmak üzere en sık görülen histolojik tip NMM idi. Bunun dışında deri grubunda 4 olguda YYMM, 3 olguda LMM ve 1 olguda ALMM tespit edildi. Deri-dışı grupta ise kalan 1 olgu, histolojik olarak YYMM tipinde idi.

MM'un prognostik parametrelerini araştıran Barnhill ve ark., deri melanomu olan hastalarda popülasyon tabanlı bir çalışma yaparak 14'ü patolojik (histolojik tip, mikroskopik satellit, Clark seviyesi, regresyon, Breslow kalınlığı, ülserasyon, vasküler invazyon, mitotik indeks, tümörü infiltre eden lenfositler, radyal ve vertikal büyüme fazı, solar elastozis, eşlik eden nevüs, lenfositik yanıt ve pigmentasyon), 3'ü klinik (yaş, cinsiyet, lokalizasyon) olmak üzere toplam 17 parametre araştırmışlardır. Yapılan tek değişkenli analizlerden sonra 10 parametrenin prognostik önemi olduğu ortaya çıkmıştır. Bu parametreler histolojik tip, Clark seviyesi, mikroskopik satellit, regresyon, Breslow kalınlığı, ülserasyon, vasküler invazyon, mitotik indeks, vertikal büyüme fazı ve solar elastozis olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde ise sadece Breslow kalınlığı ve mitotik indeksin bağımsız prediktif önemi olduğu görülmüştür (48).

Thompson ve ark., lokalize primer deri melanomlarında mitotik indeksin prognostik önemini araştırmışlar, bu amaçla AJCC melanom evreleme veritabanındaki 10.233 hastayı analize etmişlerdir. 10 yıllık sağkalım oranı mitozun $0/\text{mm}^2$ olduğu hastalarda %93 iken, mitozun $\geq 20 /\text{mm}^2$ olduğu olgularda %48'e kadar düşmüştür. Mitotik indeksin artışı, tümör kalınlığı ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir. Bununla birlikte ülserasyon da yüksek mitotik indeks ile ilişkili olarak bulunmuştur. 10.233 olgunun çok değişkenli analizinde sağkalım için önemli belirleyici faktörler istatistiksel önem sırasına göre tümör kalınlığı, mitotik indeks,

yaş, ülser, anatomik yerleşim yeri ve cinsiyet olarak belirlenmiştir. Clark invazyon derinliği bağımsız bir belirleyici olarak görülmemiştir (49).

Attis ve Vollmer'in 2302 MM olgusunda mitotik indeksi araştırdıkları çalışmalarında, ortalama tümör kalınlığı 2.0 mm (0.14-25.7) olup 479 tane olguda ülser belirlenmiştir. Ortalama mitotik indeks 3.2 (0-92) olarak bulunmuştur. İstatistiksel analizlerde tümör ülserasyonunun, tümör kalınlığı ve mitotik indeks ile belirgin olarak doğru orantılı olduğu bulunmuştur. Ayrıca mitotik indeksin önemli ölçüde sağkalımla ilişkili olduğunu ve tümör ülserasyonundan daha çok prognostik öneme sahip olduğunu belirtmişlerdir. Mitoz, tümör kalınlığı ve ülserasyonla bağlantılı olduğundan, bağımsız bir prognostik faktör olarak görülmemiştir. Ancak bu üç değişkenin birbirleriyle istatistiksel olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir (47).

AJCC evreleme sistemine göre ise üç önemli histopatolojik kriter, Breslow kalınlığı, ülser ve mitotik indekstir. Bunlar dışında AJCC sisteminde yer almayan yaş, cinsiyet ve primer tümörün anatomik lokalizasyonu da primer MM vakalarının sağkalımını etkiler. Bu faktörler histopatolojik özellikler ile kombine edildiğinde, hastanın prognozunu AJCC sistemine göre daha iyi gösterir (32).

Deri-dışı MM'lar deri melanomlarına göre daha nadir görülürler. Prognozları kötüdür ve daha ileri evrede, daha kalın ve sıklıkla metastaz yapmış olarak tanı alırlar (2).

Göze ve Sevim, burun ve paranazal sinüs yerleşimli bir MM olgusu bildirmişlerdir. Bu olguda klinik ön tanı olarak 'iltihabi nazal polip' düşünülmüş, ancak histopatolojik incelemeler sonucunda 'MM' tanısı konulmuş, hasta ikinci ameliyattan sonraki 3. günde ex. olmuştur (50).

Yıldız ve ark., 1983-1994 yılları arasında tanı alan, nazal kavite ve larinks yerleşimli iki MM olgusu bildirmişlerdir. Larinks yerleşimli olguda pigment görülmemiş ve amelanotik MM tanısı konulmuştur (51).

Kim ve ark., 129 deri-dışı melanomu kapsayan bir çalışmalarında MM'ların prognozunun yerleşim yerine göre değiştiğini göstermişlerdir. Kim ve ark.'nın ortalama 64.5 aylık takipten sonra, genel ortalama sağkalımı tüm hastalar için 24.4 ve küratif olarak rezeke edilmiş mukozal melanomlu hastalar için 34.6 ay olarak belirledikleri bu çalışmalarında, mukozal melanomlar için yerleşim yerlerini,

anorektumda 39, nazal kavitede 30, genitoüriner sistemde 21, oral kavitede 14, üst gastrointestinal sistemde 6 ve maksiller sinüste 5 olgu olarak belirtmişlerdir. Ayrıca 14 oküler MM'un 11 tanesi koroidal ve 3 tanesi konjunktival melanomdur. Bu olgularda yaş ve cinsiyet dağılımı diğer mukozal melanomlarla benzer olup, sağkalım oranları daha yüksektir (34).

Çalışmada, 4'ü nazal, 4'ü konjunktival, 2'si vajinal, 2'si oral, 1'er tanesi rektal, vulvar ve uterin servikal olmak üzere toplam 15 mukozal MM'da, Breslow kalınlığı, ülser, mitoz ve Ki-67 indeksleri kötü prognoza işaret eden faktörler olarak ön plana çıkmıştır.

Jethanamest ve ark., 1973 ve 2007 yılları arasında tanı almış 815 baş-boyun mukozal melanomunda sağkalımı etkileyen faktörleri araştırmışlardır. Hastaların %46.1'i erkek ve %53.9'u kadın ve tanı anındaki ortalama yaş 72 (17-100 yaş, ortalama 68.7) yıldır. Nazal kavite (%49.1) en sık yerleşim yeri olup bunu paranazal sinüsler (%23.1), oral kavite (%18.8) ve nazofarinks (%5.5) takip etmektedir. Takiplerde 778 (%95.5) hasta ölmüştür. 5 ve 10 yıllık genel sağkalım %25.2 ve %12.2 iken, hastalısız sağkalım %32.4 ve %19.3 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, anatomik yerleşim, hastalısız ve genel sağkalımda bağımsız bir belirteç olarak bulunmuştur. Ayrıca nazal ve oral kavite tümörlerinde, nazofarinks ve paranazal sinüs tümörlerine göre sağkalım oranı daha yüksek olarak belirlenmiştir. 70 yaşın üstü, tümör boyutu, lenf nodlarının tutulumu ve uzak metastaz kötü prognozu gösteren ek belirleyicilerdir (35).

Moreira ve ark., oral kavite ve deri melanomlarını derledikleri bir çalışmada, oral kavite melanomlarında 5 yıllık sağkalım oranını, deri melanomlarına göre daha geç tanı almaları nedeniyle, %10 ile %25 arasında belirtmişler ve tanı anındaki lenfatik metastazın, oral melanom için en önemli prognostik faktör olduğunu da vurgulamışlardır. Eğer yeterince erken dönemde (yani malign hücreler epidermise sınırlı ise veya minimal invazyon varsa) tanı konursa, MM cerrahi ile %100 oranında tedavi edilebilir ve ülseri olmayan, 1 mm'den daha ince tümörlerde 5 yıllık sağkalım % 95'i bulur (52).

Deri grubundaki tümörlerde ülser görülen olgu sayısı 13 (%43.3) idi. Ayrıca Breslow kalınlığı \leq 4 mm olan olgu sayısı 15, yani tam yarı (%50) olup, diğer kalınlık gruplarının her birinden daha fazla idi. Ayrıca deri MM vakalarının yarısı

(%50), mitotik indeksi 0.1-6 (orta grup) arasında idi. Bu bulgularla çalışmada, kötü prognoza işaret eden faktörlerin deri grubunda, deri-dışı gruba oranla daha az olduğu söylenebilir.

Paridaens ve ark., 256 primer konjunktival MM'u incelediği bir çalışmada palpebral konjunktiva, forniks, pilika, karüncül ve gözkapağı kenarlarını tutan MM'ların, epibulbar melanomlara oranla 2.2 kat daha kötü prognozlu olduğunu göstermiştir. Bu bölgelerde yerleşmiş ve başlangıçtaki tümör kalınlığı 4 mm'den fazla olan tümörlerde ölüm oranı da yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca epitelioid ve iğsi hücrelerden meydana gelen mikst hücreli melanomlardaki mortalitenin saf iğsi hücreli melanomlara oranla 3 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir. Lenfatik invazyon da olumsuz prognostik faktör olarak mortaliteyi 4 kat arttırmaktadır. Bunun dışında cinsiyet, yaş ve tümörün kaynağı (primer akiz melanozis, eşlik eden nevüs, *de novo*) kullanışlı prognostik faktörler arasına alınmamıştır (53).

Fuchs ve ark., 26 konjunktival melanomu olan hastanın çeşitli histopatolojik özelliklerinin inceleyip bu özellikleri prognozlarıyla karşılaştırmıştır. Hastaların takiplerinde primer tümörün lokalizasyonunun metastatik risk ile yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca metastaz yapan primer tümörlerden iki tanesinde tümör kalınlığı 1.5 mm'den az olup, diğer tümörlerde kalınlık 0.8 mm'den yüksek olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak mitotik indeks, inflamatuvar yanıt, hücre tipi ve komşu intraepitelyal bölgedeki tutulumun tedavi sonuçları ile korele olmadığı gösterilmiştir (54).

Anastassiou ve ark., 69 olguyu içeren retrospektif bir çalışmada konjunktival melanomlarda klinik ve histopatolojik parametrelerin prognostik değerini araştırmışlardır. Olgulardan 33'ünde (%47.8) nodüler büyüme paterni tespit edilmiştir. En genci 14, en yaşlısı 88 yaşında ve ortalama yaş 60 olup tek değişkenli analizlerde irregüler pigmentasyon, inkomplet cerrahi eksizyon, tümörün substansiya propriyadan daha derine invazyonu ve epitelioid tümör hücrelerinin bulunması rekürrens gelişimi için belirgin risk faktörleri olarak bulunmuştur (55).

Çalışmada konjunktiva yerleşimli 4 olgu belirlendi. Bu olguların tümü histolojik olarak NMM idi. Olgular arasında en genci 50 yaşında olup, bu olguda Breslow kalınlığı (2.01-4.0 mm arası) diğerlerine göre daha az olarak ölçüldü ve

ülser de tespit edilmedi. Diğer olgular ise sırasıyla 66, 81 ve 88 yaşında olup Breslow kalınlıkları (4 mm ve üstü) daha fazla ve ülserasyon gösteren olgular idi.

Baderca ve ark., 2008 yılında 71 yaşında amelanotik vulvar melanomu olan bir vaka bildirmiştir. Bu tümör 11 mm kalınlığında olmakla birlikte, lenfovasküler invazyon ve satellit tespit edilmemiştir (41).

Çalışmada vulva yerleşimli YYMM'u olan bir olgu tespit edildi. Vulvar melanomlar sıklıkla ileri yaşta (7. dekat) ortaya çıkmasına rağmen, bu olgu 49 yaşında idi. Ayrıca mitoz ve ülserasyon göstermeyen bu tümörün kalınlığı ≤ 1 mm idi. Bundan başka çalışmada iki vajinal ve bir de uterin servikal MM olgusu belirlendi. Bu olguların tümü literatürle uyumlu olarak ileri yaşta idi. Servikte yerleşim gösteren MM olgusu NMM histolojik tipinde olup diğer histolojik özellikleri (Breslow kalınlığı ≤ 4 mm, ülserasyon ve ≤ 6 mitoz) ile değerlendirildiğinde, kötü prognozu işaret ettiği söylenebilir. Vajina yerleşimli olgularda da histolojik tip NMM idi. İlk olgudaki histolojik parametreler Breslow kalınlığı 4 mm, ülserli, mitotik indeksi 0.1- 6 arası şeklinde iken, ikinci olguda Breslow kalınlığı ≤ 4 mm idi, ülser yoktu, ancak paradoksal şekilde mitoz ≤ 6 olarak saptandı. Her iki olgu da Ki-67 indeksi yüksek olan grupta idi.

Tas ve Keskin, baş-boyun bölgesindeki mukozal ve deri melanomlarını inceleyerek klinik özellikleri ve sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Bu amaçla 41 mukozal melanom ve 94 deri melanomunu araştırmış, mukozal melanomların oral kavite (%51) ve sinonazal (nazal kavite ve paranasal sinüs) (%49) yerleşimli ve olguların ortalama yaşının 60 olduğunu bulmuşlardır. Deri MM'ları ise sıklık sırasına göre yüz (%53), saçlı deri (%28) ve kulak (%19) yerleşimli olup olguların ortalama yaşı 54 olarak bulunmuştur. Mukozal melanomlar kadınlarda (%51), deri melanomları ise erkeklerde (%54) sık görülmüştür. Ayrıca baş boyun bölgesinde yerleşim gösteren deri ve mukozal melanomların genel sağkalım oranlarının benzer olduğu da gösterilmiştir (46).

Scoggins ve ark., 1829 melanomlu hastada cinsiyete bağlı ortaya çıkan farklılıkları araştırmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgular 18-70 yaşları arasında ve Breslow kalınlıkları ≥ 1 mm olanlardan seçilmiştir. Tek değişkenli analizlerde erkeklerdeki tümörler daha kalın ve ülser olma eğiliminde olup, regresyon sık görülmüştür. Tanı anında erkeklerde yaş 60'ın üstünde olma eğilimindedir ve aksiyal

yerleşim erkeklerde daha sık olarak tespit edilmiştir. Clark invazyon seviyesi, histolojik tip, lenfovasküler invazyon ve vertikal büyüme fazı açısından kadınlarla erkekler arasında bir fark bulunmamıştır. Çok değişkenli analizlerde ise sadece Breslow kalınlığı, ülserasyon, yaş ve primer tümör yerleşimi açısından kadın ile erkek hastalar arasında fark bulunmuştur (56).

Çalışmada deri grubundaki olgularda erkeklerde en sık (13/17) NMM görüldü. Erkeklerde daha sonra YYMM (3/17) ve LMM (1/17) histolojik tipleri belirlendi. Deri grubunda kadınlarda en sık görülen histolojik tip NMM (9/12) idi. Daha sonra LMM (2/9), YYMM (1/9) ve ALMM (1/9) görüldü. Deri-dışı grupta ise erkeklerin tümündeki histolojik tip NMM idi. Deri-dışı grupta kadınlarda ise 1 YYMM olgusu hariç tüm olgular NMM idi.

Kruijff ve ark., Hollanda'da genç ve yaşlı hastalar arasındaki Breslow kalınlığını karşılaştırmışlar, bu maksatla 1994-2008 yılları arasında tanı almış 40.880 olguyu incelemişlerdir. 65 yaş altı olgular genç, 65 yaş üstü olgular yaşlı olarak kabul edilmiştir. Hastaların %42.3'ü erkek, %57.7'si kadın ve olguların büyük bir kısmında tümör alt ekstremite (%30.0) yerleşimli olup, Breslow kalınlığı ≤ 1 mm olan olguların oranı %47.3 bulunmuş, MM'un insidansı yaşlı hastalar arasında genç olanlara göre daha yüksek olarak belirlenmiştir. Ayrıca genç hastalardaki MM'ların, yaşlı olanlara göre daha ince olduğu tespit edilmiş, tanı anındaki Breslow kalınlığının zaman içinde, her iki grup arasında azaldığı belirlenmiştir. Genç hastalar arasındaki tanı anındaki Breslow kalınlığı hemen hemen bütün lokalizasyonlar için azalırken, yaşlı erkek hastalarda ise baş-boyun ve gövde yerleşimli melanomlarda kalınlığın azaldığı görülmüş, diğer bölgelerde ise anlamlı bir azalma görülmemiştir. 1994 yılında erkeklerin %16'sı ve kadınların %10'unda kalın melanomlar görülürken, 2008 yılında bu oran %9 ve %5'e düşmüştür. Yaşlı kadın hastalarda ise sadece gövde yerleşimli melanomlarda Breslow kalınlığı azalmıştır. Yaşlı hastaların rölatif seyri, genç hastalarla kıyaslandığında kötü bulunmuştur (57).

Macdonald ve ark., 610 MM'lu hastada tanı anındaki yaşın hastalığın gidişine etkisini araştırmıştır. Yaptıkları çalışmada 237 hasta (%39) 70 yaşın üstünde idi. Yaşlı hastalarda genç olanlara oranla baş-boyun melanomları daha sık (%34) olup ortalama tümör kalınlığı daha fazla (2.4 mm) ölçülmüştür. Ayrıca yaşlı hastalarda T3 veya T4 melanom oranı artmış ve mitotik figür oranı daha yüksek bulunmuştur.

Kalınlığın artmasına rağmen 70 yaşın üstündeki hastalarda sentinel lenf nodu metastaz insidansı, T3/T4 melanomu olanlarda, daha düşüktür. Yaşlı hastalarda yüksek oranda lokal rekürrensler ve in-transit metastazlar da görülmüştür (58).

Fernandez ve Calmon, 2004-2008 yılları arasında 42 deri melanomunu içeren retrospektif bir çalışmada, olguların %71.2'sinin 50-79 yaş arasında, %54.7'sinin kadın, %88'inin beyaz ırktan olduğunu bulmuştur. Ayrıca en sık histolojik tip YYMM olup tümörler en sık gövde yerleşimli (%54.7) olarak belirlenmiştir (59).

Çalışmada ise deri grubunda en sık görülen yerleşim yeri baş-boyun bölgesi olup en sık histolojik tip NMM idi.

Agrawall ve ark., önceden mevcut bir benign skrotal nevüsten malign dönüşümle ortaya çıkan bir MM olgusu bildirmiştir. Bu hasta 45 yaşında olup, 30 yıl önceden mevcut olan nevüsün boyutunda artış, ülserasyon ve renk değişikliği olmuştur. Skrotumun primer MM'u en nadir lezyonlardan biri olup 1949-2009 yılları arasındaki 60 yılda, sadece 19 vaka bildirilmiştir (60).

20 yaşından önce ortaya çıkan melanomlarla ilgili yapılan çalışmalarda belirgin bir cinsiyet farklılığı saptanmamış olup, geçmiş çalışmalarda kadınlarda hafifçe bir fazlalık görülmüştür. Erkeklerde baş-boyun ve gövdede, kadınlarda kollar ve bacaklarda sık yerleşim göstermekle birlikte klinik ve histolojik özellikleri, erişkinler ile aynıdır. Bazı konjenital ve çocukluk çağı melanomları dev konjenital nevüsten gelişebilir; ancak küçük boyutta olanlardan melanom gelişimi nadirdir (24).

Öztürkcan ve ark., 9 yaşında bir hastada küçük bir 'konjenital melanositik nevüsten (<3cm) gelişmiş MM olgusu' bildirmişlerdir (61).

Bazı melanomlar kseroderma pigmentozumlu veya ailesel displastik nevüs sendromu olan hastalarda ortaya çıkabilir. Genel olarak tümör kalınlığı ve ülserasyon açısından kontrol edildiğinde juvenil ve erişkin melanomlarında tüm sağkalım oranları arasında belirgin bir fark görülmemiştir. Ancak bir çalışmada 15 yaşın altında prognozun kötü olduğu gösterilmiştir (24).

Çalışmada bir hastada skrotal yerleşimli MM tespit edildi. Deri grubundaki diğer olguların tümü 45-89 yaş aralığında olmasına rağmen bu olgu 3 yaşında idi. Olguda histolojik tip NMM olup, Breslow kalınlığı \square 4 mm idi. Ayrıca ülser de tespit edildi. Bu histolojik parametreler birlikte değerlendirildiğinde, bu hastada prognozun da kötü olacağı söylenebilir.

Ki-67 bir proliferasyon belirleyicisi olup, hücre siklusunun birçok aşamasında eksprese edilir ve bazı tümörlerde bağımsız olarak prognostik bilgi sağlar (7).

Ladstein ve ark., 202 NMM olgusunu içeren bir çalışmada mitotik indeks ve Ki-67'nin diğer proliferasyon belirleyicilerine (PHH3, MCM4, mitosin) karşı üstünlüğünü araştırmıştır. Ki-67 indeksi için tüm olgularda ortalama değer %27 bulunurken, artmış Ki-67 ekspresyonunun tümör kalınlığının artışı, ülserasyon, tümör nekrozu, ileri Clark invazyon derinliği ve vasküler invazyon ile korele olduğu gösterilmiştir. Ayrıca metastazlarda (%43) primer melanomlara (%27) oranla yüksek Ki-67 ekspresyonu belirlenmiştir. Buna paralel olarak yüksek Ki-67 indeksi gösteren olgularda 5 yıllık sağkalım %57, 10 yıllık sağkalım %47 iken düşük oranda Ki-67 pozitifliği gösteren grupta 5 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %89 ve %86 bulunmuştur. Artmış mitotik indeksin tümör kalınlığı, ülserasyon, tümör nekrozu, ileri Clark invazyon derinliği ve vasküler invazyonla kuvvetli ilişkisinin olduğu saptanmış ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tek değişkenli analizlerde ise Ki-67 indeksi ve mitotik oranı yüksek olgularda prognozun kötü olduğu, PHH3, MCM4 ve mitosinin ise bir önemi olmadığı ortaya çıkmıştır (9).

Hazan ve ark., 137 olguyu içeren bir çalışmada Ki-67'nin deri MM'lerinde prognoz üzerindeki etkisini araştırmışlardır. 137 hastanın 65'inde (%47.5) yüksek proliferatif indeks (\geq %20) tespit edilirken, $<$ %20 olan 72 olgu (%52.5) belirlenmiştir. Ki-67 indeksi \geq %20 olan 65 olgunun 39'u erkek, 26'sı kadın idi. Olguların 5'inde tümör kalınlığı \leq 1 mm, 20 olguda 1.01-2.0 mm, 23 olguda 2.01-4.0 mm ve 17 olguda \geq 4 mm olarak bulunmuştur. Olgulardan 22 tanesinde ülser bulunurken 38 tanesinde ülser tespit edilmemiş ve 5 olguda ise ülser olup olmadığı belirlenememiştir. Sonuç olarak, yüksek proliferatif indeksin belirgin olarak artmış tümör kalınlığı ve daha ileri evre ile korele olduğu, rekürrens ve genel sağkalım ile arasında belirgin bir ilişki bulunmadığı gösterilmiş; çok değişkenli analizlerde tümör kalınlığı, klinik gidişin en önemli göstergesi olarak bulunmuştur (7).

Çalışmada deri-dışı MM olgularında Ki-67 indeksi yüksek olan olgu sayısı (%66) daha fazla bulundu. Ayrıca deri-dışı melanomlarda ülseri olan olgu sayısı (%66) ve Breslow kalınlığı \geq 4 mm olan olgu sayısı (%53) da deri grubuna göre fazla idi. Bu durum deri-dışı MM'larda, deri melanomlarına göre prognozun daha kötü olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Gimotty ve ark., “ince melanomu” olan (kalınlığı ≤ 1 mm) 396 olguyu içeren bir çalışmada dermal Ki-67 ekspresyonu, mitotik indeks ve tümörjenisitenin, yani tümör gelişiminin vertikal fazının biyolojik ve prognostik önemini araştırmışlardır. Bu amaçla hastaları 10 yıl takip etmiş, mitozun ≥ 1 mm² ve Ki-67 indeksinin \geq %20 olmasının, metastaz için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir (62).

Kim ve ark., yaptıkları bir çalışmada 27 sinonazal mukozal melanomlu olguyu retrospektif olarak incelemiş ve Ki-67 ekspresyonunu araştırmışlardır. Ki-67 ile $<$ %35 boyanma olmasının iyi prognozla korele olduğunu ve Ki-67'nin mukozal MM'lar için kullanışlı bir prognostik belirleyici olduğunu göstermişlerdir (63).

Çalışmada Ki-67 için sınır değeri, diğer birçok çalışmada olduğu gibi, %20 olarak alındı. Bu değer üstünde deri-dışı MM grubundaki 15 olgunun 10'unda (%66.6) ekspresyon saptandı. Ayrıca deri-dışı grupta bu 10 olgudan biri hariç olguların tümünde (9/15, %60) mitoz da görüldü. Dolayısıyla hücrenin proliferasyon kinetiğini gösteren bu iki parametre arasında bir korelasyondan söz edilebilir.

Kaleem ve ark., derinin melanositik tümörlerini içeren 253 olgulu bir çalışmada Ki-67 ve p53'ün eşzamanlı ekspresyonunu araştırmış, 76 klasik nevüs, 39 Spitz nevüs, 62 radyal büyüme fazında olan YYMM, 32 NMM, 21 radyal büyüme fazında olan LMM ve 23 eşlik eden nevüsten gelişmiş MM olgusunu incelemişlerdir. Klasik ve Spitz nevüste, LMM ile eşlik eden nevüsten gelişmiş MM'a benzer şekilde önemsiz derecede Ki-67 ve p53 ekspresyonu saptanmıştır. NMM ve YYMM'da ise Ki-67 ve p53'ün en yüksek oranda olduğu gözlenmiştir. Vertikal büyüme fazındaki tümörlerde (özellikle NMM) Ki-67 indeksi ve p53 ekspresyonu istatistiksel olarak diğer tüm lezyonlardan belirgin derecede farklılık göstermiştir (64).

Bcl-2 (B cell lymphoma 2) geni ilk olarak foliküler B hücreli lenfomalarda tanımlanmıştır. Bcl-2 ailesine ait proteinler apoptozisi düzenleyen ana proteinlerdir. Ayrıca Pisano ve ark. bcl-2 ekspresyonunun sitotoksik kemoterapiye karşı apoptotik yanıtı azalttığını belirtmiştir (12).

Van den Oord ve ark., 10 nevoselüler nevüs, 1 Spitz nevüs, 2 klasik ve 1 selüler mavi nevüs, 1 LM, 10 YYMM, 2 LMM ve 1 NMM içeren 28 pigmente deri lezyonunda bcl-2 ekspresyonu ile ilgili çalışmalarında, YYMM'da intraepidermal

radial büyüme fazı ve dermal vertikal büyüme fazındaki neoplastik hücrelerde bcl-2 ile pozitif boyanma olduğunu tespit etmişler ve normal melanositlerle birçok nevoselüler nevüs ve primer malign melanom hücrelerinde (metastazları hariç) bcl-2 ekspresyonu belirlemişlerdir. Sonuç olarak malign melanomun, akciğer tümörleri, gastrik adenokarsinom, EBV-ilişkili nazofaringeal karsinom, meme karsinomu, hormon-rezistan prostat kanserleri ve nöroblastom gibi bcl-2 eksprese eden tümörler arasına eklenebileceğini göstermişlerdir (65).

Zhuang ve ark., benzer bir çalışmada benign nevüs, primer melanom ve metastatik melanomu içeren 100 olguda Bcl-2, AP-2 α (Activating Protein 2 α) ve MITF ile Mcl-1, Bcl-XL, Stat3 ekspresyonunu araştırmışlardır. Bcl-2, ince melanomlar (≤ 1 mm) ve benign nevüslerde %100 oranında eksprese edilirken kalın melanomlar (>1 mm) (%88), subkutanöz (%62) ve lenf nodu metastazlarında (%35) daha az oranda eksprese edilmiştir. Hastaların takiplerinde bcl-2 ekspresyonu %100 olan hastalarda hastalısız sağkalım oranları daha yüksek çıkmıştır. Sonuç olarak bcl-2 ekspresyonunun iyi prognozla korele olduğu sonucuna varılmış, AP-2 α ve MITF ile de benzer sonuçlar elde edilmiş ve Mcl-1, bcl-XL, Stat3 ekspresyonunun ise melanomun progresyonu ile ilgili olduğu gösterilmiştir (43).

Divito ve ark., 402 hastada 'doku mikroarray' yöntemiyle bcl-2 ekspresyonunu araştırmışlar, metastatik spesmenlerde bcl-2 ekspresyonunu daha yüksek oranda bulmuşlar, ancak bcl-2 ekspresyonu ile Breslow kalınlığı ve Clark invazyon derinliği arasında ilişki saptamamışlardır. Ancak yazarların kendileri de bu bulgunun literatür ile uyumsuz olduğunu belirtmişlerdir (66).

Prasad ve ark., baş-boyun bölgesinin 63 primer mukozal melanomunda p16, p53 ve bcl-2'nin prognostik önemini araştırmışlar, 32 nazal/paranasal kavite, 28 oral kavite ve 4 farinkse ait MM olgusu tespit etmişler, p16, p53 ve bcl-2 ekspresyon oranlarını sırasıyla %25, %21 ve %74 oranında bulmuşlardır. Bu belirleyicilerin özellikle başlangıç dönemindeki mukozal tümörlerde genel ve hastalısız sağkalımla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bcl-2 eksprese eden tümör hücrelerinin bulunmasının belirgin olarak daha uzun sağkalımı işaret ettiğini de belirtmişlerdir (67).

Espindola ve Corleta, deri melanomlarına ait metastazlarda bcl-2 ekspresyonunu araştırıp, 35 reyonel lenf nodu, 28 subkutanöz doku ve 17 visseral

organda görülen boyanmaları karşılaştırmıştır. Olgulardan 50'sinde Evre III ve Evre IV deri melanomu bulunurken, bunların 28'i erkek (%56) ve 22'si kadın (%44) olarak tespit edilmiştir. Tanı anında ortalama yaş 43 (16-74), ortalama Breslow kalınlığı ise 5.01 mm (0.4-27.5 mm) olarak bulunmuştur. Hastaların takibinde ortalama sağkalım süresinin 33.9 ay olduğu belirlenmiştir. Yapılan analizlerde bcl-2 ekspresyonunun MM metastazlarında tek başına bir prognostik faktör olmadığı gösterilmiştir (10).

Tron ve ark., benign nevüs ve melanomları içeren 49 olguluk bir çalışmada bcl-2'nin melanositik tümörlerdeki rolünü araştırmıştır. 4 normal deri biyopsisinden 3'ünde (%75) ve 7 klasik akiz nevüsten 5'inde (%71.4) kuvvetli bcl-2 ekspresyonu görülürken, primer deri melanomu olan 23 vakanın ancak 3'ünde (%13) ve metastatik melanomu olan 9 vakanın 3'ünde (%33.3) kuvvetli boyanma izlenmiştir. Geri kalan vakalardan 15 primer MM olgusunda (%65) zayıf boyanma görülürken, 5 olguda (%22) hiç boyanma görülmemiştir. Enteresan bir bulgu da, çalışma kapsamına alınan ve bir melanom prekürsörü olan 6 displastik nevüsün hiçbirinde, melanositler ve klasik akiz nevüslerle kıyaslandığı zaman, kuvvetli bcl-2 ekspresyonu görülmemesi, melanomlara benzer şekilde zayıf bcl-2 ekspresyonu görülmesidir. Bu sonuçlara göre bcl-2 ekspresyonu MM'larda azalmaktadır (68).

Çalışmada deri grubunda 7 olguda ve deri-dışı grubunda 6 olguda bcl-2 ile boyanma oranı %5'ten az olup diğer bütün olgularda boyanma görüldü. Kuvvetli (\square %50 oranında) boyanan olguların oranı hem deri (14/30) hem de deri-dışı (9/15) grupta fazla idi. Her iki grupta bcl-2'yi daha fazla oranda eksprese eden histolojik tip NMM olarak belirlendi.

Deri grubunda bcl-2 ekspresyonu kuvvetli olan olgularda Breslow kalınlığı fazla (\square 4 mm olan 8 olgu) olup, ülserasyon gösteren olgu sayısı da (10/14) fazla idi. Bütün bu histolojik parametreler birlikte değerlendirildiğinde MM'larda bcl-2'nin, olguların çoğunda eksprese edildiği ve kötü prognozla ilişkili olduğu söylenebilir.

C-Kit (CD117), tipik olarak GIST'lerde bulunan bir tirozin kinaz reseptörü olup melanositlerin fonksiyonu ve proliferasyonu ile de ilişkilidir (69).

Went ve ark., çeşitli tümörlerde KIT (CD117) ekspresyonunu araştırmışlardır. Bu amaçla çalışma kapsamına aldıkları 28 GIST olgusunun 28'inde, 50 seminomun 42'sinde, 52 adenoid kistik karsinomun 34'ünde, 39 MM'un 14'ünde, 47 akciğerin

büyük hücreli karsinomunun 8'inde ve bunların yanısıra 47 diğer tümörde *KIT* pozitifliği saptamışlardır. Ayrıca Went ve ark., aynı hasta grubu üzerinde *KIT* gen mutasyonunu da araştırmıştır. Bu olgular arasından analiz edilen 12 GIST vakasının 6'sında, diğer 24 tümörün de 1'inde *KIT* gen mutasyonunu belirlenmiştir. Böylelikle İHK'sal olarak c-Kit pozitifliği görülen olgularda *KIT* gen mutasyonunun nadir olduğunu da göstermişlerdir (44).

Gonzalez ve ark., GIST belirleyicilerinin MM'da prognoz ve sonuçlar ile ilişkisini araştırmışlar, 62 primer deri MM'u ve 15 metastatik melanomda poliklonal c-Kit (pc-Kit), monoklonal c-Kit (mc-Kit), DOG1, protein kinaz Cθ (PKCθ) ekspresyonunu inceleyip prognostik parametreler ve sağkalım oranları ile karşılaştırmışlar, sonuç olarak primer deri melanomlarında c-Kit ile boyanmayı, olguların %55'inde tespit etmişlerdir. Ayrıca pc-Kit'in, mc-Kit'e göre prognostik faktörlerle daha iyi korele olduğunu göstermişlerdir (69).

All-Ericson ve ark., uveal melanomu olan 134 olguda İHK'sal yöntemle ve 8 olguda da Western blot yöntemiyle c-Kit ekspresyonunu araştırmışlardır. İHK'sal yöntemle olguların 84'ünde (%36) ve Western blot yöntemiyle de 6 olguda (%75) c-Kit ekspresyonu saptamışlardır. 50 olguda (%37) İHK'sal yöntemle belirlenebilir bir immünaktivite görülmemiştir. Sonuç olarak uveal melanomların büyük bir kısmında İHK'sal ve Western blot yöntemleriyle c-Kit ekspresyonu gösterilmiştir. Bu sonuçlar 134 olgunun klinik takibi ile korele edildiğinde, c-Kit ekspresyonu ile sağkalım arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır (70).

Potti ve ark., 202 deri melanomunda, İHK'sal yöntemle, HER-2/neu ve c-Kit ekspresyonunu araştırmışlardır. Olgular arasında en sık görülen histolojik tip amelanotik MM (62 olgu) olup ikinci sırada YYMM (54 olgu) görülmüştür. Olguların 156'sı c-Kit ile boyanmazken 46'sı c-Kit ile boyanma göstermiştir. C-Kit pozitifliği en yüksek oranda, 54 olgudan 29'unda olmak üzere (%53.7), YYMM'da tespit edilmiştir. Ayrıca 62 amelanotik MM'dan 3'ü, 27 NMM'dan 4'ü, 23 ALMM'dan 3'ünde ve 30 LMM'un 7'sinde de c-Kit pozitif bulunmuştur. C-Kit pozitif grupta ortalama tümör kalınlığı da negatif gruba oranla daha az bulunmuştur. Sonuç olarak c-Kit'in sağkalımla ilişkisi bulunmamıştır. Ayrıca analizler sonucunda HER-2/neu aşırı ekspresyonunun prognostik öneminin olmadığı da gösterilmiştir (4).

Çalışmada deri grubunda 4 ve deri-dışı grupta 1 tane YYMM olgusu belirlendi. Bu olgulardan bir tanesinde teknik nedenlerle boyanma olmadı. Geriye kalan dört olgunun tümünde c-Kit ile boyanma tespit edildi. Ayrıca deri grubundaki üç LMM olgusunun üçünde de boyanma tespit edildi.

El-Sheikh ve ark., benzer bir çalışmalarında, oral ve deri melanomu bulunan 12 olguda c-Kit ve HER-2/neu ekspresyonunu araştırmışlardır. Olguların tümü NMM olup, 8 olguda c-Kit pozitifliği bulmuşlar, sonuç olarak c-Kit ekspresyonunun oral kavite ve deri melanomlarının büyük bir kısmında (% 66.6) görüldüğünü göstermişlerdir. Bu durumun tedavi seçeneklerinin düzenlenmesi açısından yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. HER-2/neu'nun ise bu konuda herhangi bir rolünü saptamamışlardır (71).

Satzger ve ark., farklı lokalizasyonlarda ortaya çıkmış 44 melanomlu hastada İHK'sal yöntemle c-Kit ve PCR yöntemiyle de *KIT* mutasyonunu araştırmışlar, c-Kit ekspresyonu 44 olgunun 40'ında (%91) görmüşlerdir. PCR çalışılabilen 37 hastadan 6 tanesinde de (%16) *KIT* mutasyonunu belirlemişlerdir. 35 primer MM'un 31'inde, 4 lenf nodu metastazının 4'ünde, 2 deri metastazının 2'sinde ve 3 lokal rekürrens gösteren olgunun 3'ünde c-Kit pozitifliği saptamışlardır. C-Kit ekspresyon derecesinin, hastaların ortalama 31.1 ve 21.1 ay takibinden sonra, hastaliksız ve tüm sağkalım ile korele olmadığını görmüşlerdir (36).

Terada, konjunktival melanomu olan bir olguda İHK'sal olarak *KIT* ve *PDGFRA* ekspresyonunu, PCR yöntemiyle *KIT* ve *PDGFRA* mutasyonu olmaksızın, göstermiştir. Terada'ya göre *KIT* ekspresyon oranı araştırmacılara göre farklılık göstermektedir ve konjunktival melanomlarda *KIT* ekspresyonu ile ilgili bir yayın bulunmamaktadır (72).

Çalışmada ise konjunktival MM'ların tümünde c-Kit ekspresyonu tespit edildi.

Liu ve ark., 28 sinonazal mukozal melanomlu hastada c-Kit ve Sox10 ekspresyonlarını araştırmışlar, hastaların 24'ünde c-Kit ekspresyonu belirlemişler, bu nedenle tedavinin düzenlenmesinde c-Kit ekspresyonunun yararlı olabileceğini vurgulamışlardır. Bununla birlikte Sox10'un YYMM'larda sensitif bir belirleyici olduğunu da belirtmişlerdir (73).

Çalışmada deri-dışı grupta, konjunktiva dışında kalan 11 olgunun 3'ü hariç hepsinde, c-Kit ekspresyonu saptandı.

Pilloni ve ark., melanositik lezyonlarda c-Kit ekspresyonunun yararlılığını araştırdıkları bir çalışmada, 39 benign nevüs, 18 primer MM ve 3 metastatik melanomu incelemişler, nevüslerin ve MM'ların büyük kısmında c-Kit'i pozitif bulmuşlar, malign ve benign lezyonlar arasında c-Kit ekspresyonu yönünden minimal farklar olduğunu belirtmişlerdir. Bu makalenin referanslarından birinde, CD117'nin benign melanositik nevüslerde %59, displastik nevüslerde %100 ve MM'larda ise %96 pozitif olduğu bildirilmektedir. Yazarlar ayrıca, C-Kit'in özellikle MM'ların melanositik nevüslerden ayrımı için güçlü bir İHK'sal belirleyici olmadığını ilave etmişlerdir (3).

Kong ve ark., 502 MM olgusunu içeren bir çalışmada DNA'da PCR amplifikasyonu ile *KIT* mutasyonu, kantitatif PCR yöntemiyle *KIT* geninin kopyalanma sayısı ve İHK'sal olarak KIT (CD117) ekspresyonunu araştırmıştır. *KIT* genindeki mutasyon melanomların tüm alttiplerinde görülmüştür. Artmış *KIT* geni kopya sayısı (*KIT* mutasyonları değil) CD117 aşırı ekspresyonu ile korele olarak bulunmuştur. Ayrıca genetik olarak *KIT* aberrasyonu kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir (74).

Çalışmada 29 deri MM olgusunun 21'inde, 15 deri-dışı MM olgusunun 12'sinde, c-Kit ile boyanma görüldü. Bu açıdan, diğer çalışmalarla benzer şekilde, tedavinin düzenlenmesinde c-Kit ekspresyonunun bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca deri MM olgularının 15'inde ve deri-dışı MM olgularının 11'inde, histolojik tip, kötü prognozu işaret eden NMM olup Breslow kalınlıkları da daha fazla olarak belirlendi. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde c-Kit ekspresyonunun kötü prognoza işaret ettiği de düşünülebilir.

Bazal membran ve ekstraselüler matriksin degradasyonu melanom hücre migrasyonu, invazyonu ve metastaz oluşumu için temel basamaktır. MMP ailesi ve onların doku inhibitörleri bu aşamada rol oynar. Bunlardan MMP-2'nin MM'larda tümör invazyonu ve metastazında önemli rolleri bulunmaktadır (6).

Vaisanen ve ark., 157 deri melanomunda MMP-2, Ki-67 ve p53 kombinasyonunun prognostik değerini araştırmışlar, artmış Ki-67 ekspresyonu ve p53 pozitifliğinin metastaz eğilimini artırdığını ve hastalıksız sağkalımı azalttığını

göstermişlerdir. Yüksek Ki-67 (\square %10) indeksine sahip hastalarda 10 yıllık hastaliksız sağkalım %39 iken, düşük Ki-67 indeksine sahip hastalarda bu oran %73 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte MMP-2 ekspresyonu ile birlikte görülen Ki-67 ekspresyonu da melanomlarda yüksek metastatik potansiyele işaret ettiği gösterilmiştir. Ayrıca Ki-67 ekspresyonu ile Breslow kalınlığı arasında da bir ilişki saptanmıştır. Breslow kalınlığı 2 mm'den az olan olgularda %28 oranında, 2 mm'den kalın tümörlerde %48 oranında Ki-67 ekspresyonu belirlenmiştir. Daha yüksek Ki-67 seviyeleri (\square %40) MMP-2 aşırı ekspresyonu ile koreledir. MMP-2 ve p53 ile MMP-2 ve Ki-67'nin birlikte ekspresyonu yüksek metastatik potansiyele sahip melanomları belirler ve azalmış hastaliksız ve rekürrensiz sağkalım ile ilişkilidir. Ayrıca MMP-2, Ki-67 ve p53'ün kombinasyonu prognostik olarak her birinin tek tek ekspresyonundan daha değerli olarak bulunmuştur (6).

Simonetti ve ark., 18 invaziv melanom ve 10 *in situ* melanomu içeren bir çalışmada VEGF, MMP-2 ve MMP-9'un ekspresyonunu araştırmışlardır. İnvaziv ve *in situ* melanomlarda MMP-2 ve MMP-9 koekspresyonunu değişken oranlarda görmüşlerdir. 18 invaziv melanomun 14'ünde (%78) yüksek oranda MMP-2 boyanması izlenirken, *in situ* melanomların %60'ında kuvvetli MMP-2 boyanması izlenmiştir. Geriye kalan %40 *in situ* melanomda ise orta seviyede pozitif boyanma izlenmiştir (75).

Çalışmada deri-dışı melanomlarda MMP-2 ekspresyonu bütün olgularda saptandı. Kuvvetli (\square %50 oranında) boyanan 8 olgu (%53) bulunduğu için, ekspresyon oranının yüksek olduğu da söylenebilir. Ayrıca ekspresyon gösteren olguların çoğu NMM tipinde idi. Deri-dışı melanomlarda ve NMM tipinde prognozun diğer gruplara göre daha kötü olduğu ve MMP-2'nin varlığının metastaz riskini artırdığı göz önüne alınırsa, yüksek MMP-2 ekspresyonu kötü prognozla ilişkilendirilebilir. Deri grubunda ise MMP-2 ekspresyonu 7 olguda $<$ % 5 oranında olup ekspresyonun kuvvetli olduğu sadece 12 olgu (%40) tespit edildi. Buna göre, deri ve deri-dışı grup, MMP-2 ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında deri-dışı grupta prognozun daha kötü olduğu söylenebilir.

MT'ler ilk olarak 1957 yılında Margoshes ve Vallee tarafından tanımlanmış, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir. Bu belirleyicinin en karakteristik özelliği sistein içermesi ve aromatik aminoasitlerin yokluğudur (76). MT ekspresyonu over

ve prostat kanserleri, duktal meme karsinomu, pankreatik karsinom ve safra kesesi karsinomu gibi bazı tümörlerde antikanser ilaçlarına ve radyoterapiye karşı rezistansla ilişkilidir ve kötü prognozu gösterir (13,14).

Bu belirleyici üzerinde bulabildiğimiz bütün çalışmalar Weinlich ve ark. tarafından yapılmıştır.

Weinlich ve ark., 2003 yılındaki 520 olguyu içeren ilk çalışmalarında, MT'nin prognostik değerini araştırmışlar, İHK'sal olarak primer MM'u olan 156 olguda (%30) MT aşırı ekspresyonu tespit etmişlerdir. Bu olgular, MT negatif olanlarla karşılaştırıldığında, hastalığın ilerleyişi ile ilgili yüksek risk ve azalmış sağkalım oranı tespit edilmiştir. Sonuç olarak primer melanomu olan olgularda MT aşırı ekspresyonu, hastalığın progresyonu ile paraleldir; yani, kötü sürviye işaret etmektedir. MT ekspresyonu, Breslow kalınlığından bağımsızdır ve progresyon riski artmış ince melanomlu olguları belirlemeye yardımcı olur (13).

Weinlich ve ark., 2006 yılındaki 1270 olguyu kapsayan ikinci çalışmalarında, MT aşırı ekspresyonunun prognostik faktörlerle olan ilişkisini araştırmışlardır. İHK'sal olarak MT'nin aşırı ekspresyonu 310 olguda (%24.4) belirlenirken 960 olguda (%75.6) MT negatif olarak bulunmuştur. Hastaların kadın/erkek oranı (%51/%49) birbirlerine yakın olup, lezyonların ortalama eksize edilme yaşı 54 yıl (7-95) olarak belirlenmiştir. Takiplerinde 167 olguda hastalığın ilerlediği ve 110 olguda metastatik hastalığa bağlı ölüm olduğu saptanmıştır. Bu gruplar içinde 167 olgunun 117'sinde ve 110 olgunun 80'inde MT aşırı ekspresyonu belirlenmiştir. MT pozitif melanomların oranı, daha yüksek Clark invazyon derinliği ve Breslow kalınlığı ile artmaktadır. Buna göre MT aşırı ekspresyonunun bağımsız bir prognostik faktör mü, yoksa sadece artan invazyon derecesi ya da tümör kalınlığı ile korele bir parametre mi olduğunu da araştırmışlardır. Bu amaçla hastalık progresyonu için bir istatistik modelinde, MT aşırı ekspresyonunun anlamlı olduğunu bulmuşlardır ($p < 0.001$). Sonuç olarak MT aşırı ekspresyonu güçlü, yüksek oranda anlamlı ve tümör kalınlığından bağımsız bir faktördür, hastalığın ilerleme riskini belirler ve ölçer (14).

Weinlich ve ark., son olarak 2007'de 158 olguda, sentinel lenf nodu biyopsilerindeki MT aşırı ekspresyonunun melanom progresyonundaki rolünü araştırmışlar, 28 hastada (%18) metastazların geliştiğini, 17'sinin (%11) dissemine

hastalıktan dolayı öldüğünü belirlemişlerdir. Sonuçların primer melanomlu hastalarda, kullanışlı bir prognostik belirleyici olarak MT aşırı ekspresyonunun geçerliliğini desteklediğini göstermişlerdir (77).

Çalışmada ise, deri ve deri-dışı grubunda $MT < \%10$ olan olgu sayısı, MT aşırı ekspresyonu görülen olgulara göre daha fazla bulundu. Bununla birlikte MT-negatif olguların çoğu histolojik olarak NMM tipinde idi ve Breslow kalınlığı daha yüksekti. Ayrıca çalışmada deri-dışı grupta MT ekspresyonu düşük oranda görülen olgularda ülser de fazla oranda görüldü. Çalışmadaki bu bulgular, dolaylı olarak, MT ekspresyon kaybının az da olsa ciddi prognoza işaret ettiği yönünde yorumlanabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmada CÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda 01 Ocak 2000 – 01 Haziran 2011 tarihleri arasında tanı almış 30 deri ve 15 deri-dışı MM olgusu incelendi. Bu olguların prognostik önemi olduğu bilinen beş histolojik özelliği (histolojik tip, lokalizasyon, ülser, mitotik indeks, Breslow kalınlığı) seçilen İHK'sal antikorların (Ki-67, bcl-2, MT, MMP-2 ve c-Kit) boyanma oranlarıyla karşılaştırıldı. Ayrıca deri ve deri-dışı gruplardaki tümörler boyanma açısından değerlendirildi. Şu sonuçlar elde edildi:

1. Deri MM'ları grubunda 17 erkek, 13 kadın olguya karşılık, deri-dışı MM grubunda 7 erkek 8 kadın olgu belirlendi.
2. Deri MM grubundaki hastaların ortalama yaşı 67.6, deri-dışı grubundaki hastaların ortalama yaşı 69.8 idi.
3. Deri MM grubunda bir olgu 3 yaşında olup diğer olgular 45-89 yaşları arasında idi.
4. Deri grubunda 22 olguda, deri-dışı grupta 14 olguda olmak üzere en sık görülen histolojik tip NMM idi. Bunu deri grubunda 4 olgu ve deri-dışı grupta 1 olgu ile YYMM takip etti.
5. Deri grubunda en sık yerleşim yeri 11 olgu ile baş-boyun bölgesi idi. Deri-dışı grupta ise en sık yerleşim yerleri 4'er olgu ile nazal pasaj ve konjunktiva idi.
6. Deri grubunda 17 olguda, deri-dışı grupta 10 olguda ülser belirlendi.
7. Deri grubunda 13 olguda mitoz hiç görülmez iken, olguların 15'inde mitoz 0.1-6 arasında, 2 olguda da ≥ 6 idi. Deri-dışı grupta ise 4 olguda hiç mitoz görülmez iken, olguların 9'unda mitoz 0.1-6 arasında ve 2 olguda da ≥ 6 idi.
8. Breslow kalınlıkları bakımından, ≤ 4 mm'nin üzerindeki, yani kalınlığın en yüksek olduğu grupta, 15 deri (%50), 8 deri-dışı MM (%53) olgusu belirlendi.
9. Deri grubunda Ki-67 indeksi $< \%20$ olan olgu sayısı (19/30, %63.3) daha fazla iken, deri-dışı grupta $\geq \%20$ olan olgu sayısı (10/15, %66.6) daha fazla idi. İki grubun Ki-67 ekspresyonu açısından karşılaştırılması istatistiksel

olarak önemli bulundu. Bu da deri-dışı grupta proliferasyon hızının daha yüksek olduğunu gösterdi.

10. Deri ve deri-dışı grubunda MMP-2 ile boyanma oranlarına bakıldığında deri grubunda 12 olguda, deri-dışı grubunda 8 olguda olmak üzere olguların çoğunda MMP-2 ekspresyon oranı yüksek olarak belirlendi. İki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak önemli bulundu.
11. Her iki grupta MMP-2 ekspresyonunun yüksek oranda görüldüğü olguların histolojik tipi NMM idi.
12. Deri-dışı grupta MMP-2 ekspresyonu olguların tümünde yüksek oranda saptandı. Bu durum, diğer prognostik belirteçler ile birlikte incelendiğinde, invazyon kapasitesinin yüksek olduğuna ve kötü prognoza işaret edebilir. Ancak invazyonla ilgili daha detaylı araştırma yapmak gerekmektedir.
13. Deri ve deri-dışı grupta bcl-2 ekspresyonu olguların çoğunda (%66-%60) belirlendi. İki grubun karşılaştırılmasında aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu. Bcl-2 ekspresyonu histolojik olarak NMM'larda, Breslow kalınlığı fazla ve ülserasyonu olan olgularda daha yüksek oranda görüldü. Böylelikle bcl-2 ekspresyonu kötü prognozla ilişkilendirilebilir.
14. Bcl-2 eksprese eden olgu sayısının fazla olması nedeniyle MM'ların, "bcl-2 eksprese eden tümörler" arasında sayılabileceği düşünüldü.
15. Deri grubunda 21, deri-dışı grupta 12 olguda c-Kit ekspresyonu izlendi. Her iki grupta da ekspresyon gösteren olguların çoğu histolojik olarak NMM olup Breslow kalınlıkları da fazla idi. Ayrıca deri-dışı grupta c-Kit ekspresyonu gösteren olgu yüzdesi de fazla idi. Bütün bulgular göz önüne alındığında c-Kit ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu söylenebilir.
16. Deri ve deri-dışı grupta c-Kit eksprese eden olgu sayısının fazla olması, tirozin kinaz inhibitörleri gibi bazı ilaçlarla tedavi yönetimi için yardımcı olabilir. Ayrıca KIT mutasyonunun da araştırılması da önemlidir. Bu nedenle bu yönde moleküler çalışmaların yapılması önerilir.
17. Deri ve deri-dışı grubunda MT < %10 olan olgu sayısı, MT aşırı ekspresyonu görülen olgulara göre daha fazla bulundu. Bu olgularda kötü prognostik faktörler olarak Breslow kalınlığının fazla olması, ülserasyon görülmesi ve

çoğunda NMM histolojik tipinin olmasıyla, MT ekspresyon kaybı kötü prognozla ilişkilendirilebilir.

18. Sonuç olarak; Deri ve deri-dışı grupları karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak Ki-67 ve MMP-2 ile boyanmada önemli bulunurken, c-Kit, MT ve bcl-2 ile boyanmada önemsiz olarak tespit edildi. Yüksek MMP-2, c-Kit, bcl-2 ekspresyonları ile yüksek Ki-67 indeksinin yanı sıra MT ekspresyon kaybının, ilişkili histolojik prognostik faktörlerle birlikte değerlendirildiğinde, kötü prognozla ilişkili olabileceği düşünüldü. Ancak MM'ların prognozunu kesin olarak tayin edebilmek ve daha etkin tedavileri belirlemek için, daha geniş olgu serilerinin moleküler patoloji çalışmaları eşliğinde takip edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease, 8th ed. Chapter 25: The skin, Saunders Elsevier, Philadelphia, 1165-1202, 2010.
2. Mooi WJ, Krausz T. Biopsy pathology of melanocytic disorders, 1th ed. Chapter 9- 10 -11, Cutaneous melanoma, prognostic factors in cutaneous melanoma, extra cutaneous melanocytic lesions. Chapman & Hall medical, London, 215-303, 304-330, 331-383, 1992.
3. Pilloni L, Bianco P, Difelice E, Cabras S, Castellanos ME, Atzori L et al. The usefulness of c-Kit in the immunohistochemical assesment of melanocytic lesions. Eur J Histochem, 55:e20, 2011.
4. Potti A, Hille RC, Koch M. Immunohistochemical determination of HER-2/neu overexpression in malignant melanoma reveals no prognostic value, while c-Kit (CD117) overexpression exhibits potential therapeutic implications. J Carcinog, 2:1-8, 2003.
5. Hofmann UB, Westphal JR, Muijen GNP, Ruiter DJ. Matrix metalloproteinases in human melanoma: J Invest Dermatol 115:337-344, 2000.
6. Vaisanen A, Kuvaja P, Kallioinen M, Turpeenniemi-Hujanen T. A prognostic index in skin melanoma through the combination of matrix metalloproteinase-2, Ki67, and p53. Human Pathology, 42:1103-1111, 2011.
7. Hazan C, Melzer K, Panageas KS, Li E, Kamino H, Kopf A et al. Evaluation of the proliferation marker MIB-1 in the prognosis of cutaneous malignant melanoma. Cancer, 1;95(3):634-40, 2002.
8. Tu TJ, Ma MW, Monni S, Rose AE, Yee H, Darvishian F, et al. A high proliferative index of recurrent melanoma is associated with worse survival. Oncology, 80(3-4):181-187, 2011.
9. Ladstein RG, Bachmann IM, Straume O, Akslen LA. Ki-67 expression is superior to mitotic count and novel proliferation markers PHH3, MCM4 and mitotin as a prognostic factor in thick cutaneuos melanoma. Bio Med Central, 10:140-155, 2010.

10. Espindola MB, Corleta OC. bcl-2 expression is not associated with survival in metastatic cutaneous melanoma: a historical cohort study. *World J Surg Oncol*, 6:65, 2008.
11. Eberle J, Hossini AM. Expression and function of Bcl-2 proteins in melanoma. *Curr Genomics*, 9:(6):409-419, 2008.
12. Pisano M, Baldinu P, Sini MC, Ascierto PA, Tanda F, Palmieri G. Targeting Bcl-2 protein in treatment of melanoma still requires further clarifications. *Ann Oncol*, 19(12):2092-2093, 2008.
13. Weinlich G, Bitterlich W, Mayr V, Fritsch PO, Zelger B. Metallothionein-overexpression as a prognostic factor for progression and survival in melanoma. a prospective study on 520 patients. *Br J Dermatol*, 149: 535-541, 2003.
14. Weinlich G, Eisendle K, Hassler E, Baltaci M, Fritsch PO, Zelger B. Metallothionein overexpression as a highly significant prognostic factor in melanoma: a prospective study on 1270 patients. *Br J Dermatol*, 94, 835-841, 2006.
15. Weinlich G, Zelger B. Metallothionein overexpression, a highly significant prognostic factor in thin melanoma. *Histopathology*. 51(2):280-283, 2007.
16. Sadler TW. Langman's Medical Embryology, Chapter: İntegumentary system, Lippincott Williams and Wilkins, USA, 339-340, 2012.
17. Mills SE. Histology for Pathologists, 3th ed. Chapter: Normal skin, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 3-18, 2007.
18. Carlos L, Carneiro JJ. Basic histology 10th ed. Çeviri editörleri Aytakin Y, Solakoğlu S. Temel Histoloji, Bölüm: Deri, 369-383, 2003.
19. Gürdol F, Ademoğlu E. Biyokimya, 2. Baskı, Bölüm 15: Azotlu biyomoleküllerin metabolizması, 345-350, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2010.
20. Regezzi JA, Sciubba J. Oral Pathology, Clinical-Pathologic Correlations, 2nd ed. Chapter 1: Pigmentations of oral and perioral tissue, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 161-175p, 1997.

21. Hanağası R. Gözün Primer Malign Melanomları (61 vak'anın analizi). Tıpta Uzmanlık Tezi, TC İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kalem Yayınevi Matbaası, İstanbul, 1978.
22. Rosai J. Rosai and Ackerman Surgical Pathology, 10th ed. Chapter 4: Skin-Tumors and tumor like conditions. Mosby Elsevier, Edinburgh, 160-171p, 2011.
23. Konrad P, Melao S, Fabris MR, Blanco LFO. Histopathological and epidemiological profile of cases of primary cutaneous melanoma diagnosed in Criciuma-SC between 2005 and 2007. *An Bras Dermatol*, 86(3):457-461, 2011.
24. Mooi WJ, Krausz T. Pathology of melanocytic disorders. 2nd ed. Part III: Cutaneous Melanoma. Hodder Arnold, Italy, 251-294, 2007.
25. Weedon D. Weedon's Skin Pathology. 3th ed. Chapter 32: Lentiginous nevi and melanomas, Churchill Livingstone Elsevier, British, 734-754, 2010.
26. Kaner G. Melanositik deri lezyonları patolojisi, Çukurova Patoloji Derneği Dermatopatoloji Kursu, 21-22 Eylül, Adana, 2002.
27. Fernandez-Flores A. Prognostic factors for melanoma progression and metastasis: from Hematoxylin-Eosin to genetics. *Rom J Morphol Embryol*, 53(3):449-459, 2012.
28. Dickson PV, Gershenwald JE. Staging and prognosis of cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 20(1):1-17, 2011.
29. Edge BS, Byrd DR, Compton CC, Frits AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Çeviri editörleri: Parlak C, Topkan E. AJCC Kanser Evreleme Klavuzu. Bölüm 31: Derinin Melanomu. Nobel tıp kitabevleri, 325-344, 2012.
30. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 27:6199-6206, 2009.
31. Nading MA, Balch CM, Sober AJ. Implications of the 2009 American Joint Committee on Cancer melanoma staging and classification on dermatologists and their patients, *Semin Cutan Med Surg* 29: 142-147, 2010.

32. Mervic L. Prognostic factors in patients with localized primary cutaneous melanoma. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*, 21:27-31, 2012.
33. Gershenwald JE, Soong S, Balch CM. 2010 TMN staging system for cutaneous melanoma and beyond. *Ann Surg Oncol* 17:1475-1477, 2010.
34. Kim HS, Kim EK, Jun HJ, Oh SY, Park KW, Lim DH et al. Noncutaneous malignant melanoma: a prognostic model from a retrospective multicenter study, *BMC Cancer*, 10:167, 2010.
35. Jethanamest D, Vila PM, Sikora AG, Morris LGT. Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck. *Ann Surg Oncol* 18(10): 2748-2756, 2011.
36. Satzger I, Schaefer T, Kuettler U, Broecker V, Voelker B, Ostertag H, et al. Analysis of c-KIT expression and *KIT* gene mutation in human mucosal melanomas. *Br J Dermatol*, 99:2065-2069, 2008.
37. Ciolofan S, Ionita E, Mogoanta CA, Popescu FC, Anghelina F, Chiutu L, et al. Malignant melanoma of nasal cavity. *Rom J Morphol Embryol*, 52(2):679-684, 2011.
38. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Exp Pathol*, 5(8):739-753, 2012.
39. Ghosh SK, Patra A, Datta S, Banta A. Malignant melanoma of the nasal cavity - a case report. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Mar;59(1):78-79, 2007.
40. Bhullar RPK, Bhullar A, Vanaki SS, Puranik RS, Sudhakara M, Kamal MS. Primary melanoma of oral mucosa: a case report and review of literature, *Dent Res J*, 9(3): 353-356, 2012.
41. Baderca F, Cojocaru S, Lazar E, Lazureanu C, Lighezan R, Alexa A et al. Amelanotic vulvar melanoma: case report and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol*, 49(2): 219-228, 2008.
42. Tomioka K, Ojima H, Sohda M, Tanabe A, Fukai Y, Sano A et al. Primary malignant melanoma of rectum: report of two cases. *Case Rep Surg*. 247348, 2012.
43. Zhuang L, Lee CS, Scolyer RA, McCarthy SW, Zhang XD, Thompson JF, et al. Mcl-1, Bcl-XL and Stat3 expression are associated with progression of

- melanoma whereas Bcl-2, AP-2 and MITF levels decrease during progression of melanoma. *Mod Pathol*, 20:416-426, 2007.
44. Went PT, Dirnhofer S, Bundi M, Mirlacher M, Schraml P, Mangialaio S, et al. Prevalence of KIT expression in human tumors. *J Clin Oncol*, 15;22(22):4514-22, 2004.
 45. Shenenberger DW. Cutaneous malignant melanoma: a primary care perspective. *Am Fam Physician*, 85(2):161-167, 2012.
 46. Tas F, Keskin S. Mucosal melanoma in the head and neck region: different clinical features and same outcome to cutaneous melanoma. *ISRN Dermatol*, 16;2013:586915, 2013.
 47. Attis MG, Volmer RT. Mitotic rate in melanoma. *Am J Clin Pathol*, 127:380-384, 2007.
 48. Barnhill RL, Fine JA, Roush GC, Berwick M. Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. *American Cancer Society*, 15;79(2):423, 1996.
 49. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol*, 29(16):2199-2205, 2011.
 50. Göze F, Sevim V. Burun ve paranazal sinüslerin malign melanomu. VIII. Ulusal Patoloji Kongre Kitabı, Cilt II. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1221-1227, 1989.
 51. Yıldız E, Eğilmez R, Düzcan E, Özbilim G, Canbay E. Baş boyun bölgesi lokalizasyonlu mukozal melanom (iki olgu sunumu). *Tur J Neoplasia*, 4(1):45-50,1995.
 52. Moreira RN, Santos CRR, Lima NL, Verli FD, Marinho SA. Oral and cutaneous melanoma: similarities and differences. *J Clin Med Res*, 2(4):155-158, 2010.
 53. Paridens ADA, Minassian DC, MacCartney ACE, Hungerford JL. Prognostic factors in primary malignant melanoma of the conjunctiva: a clinicopathological study of 256 cases. *Br J Ophthalmol*, 78:252-259, 1994.

54. Fuchs U, Kivelä T, Liesto K, Tarkkanen A. Prognosis of conjunctival melanomas in relation to histopathological features. *Br J Cancer* 59(2):261-267, 1989.
55. Anastassiou G, Heiligenhaus A, Bechrakis N, Bader E, Bornfeld N, Steuhl KP. Prognostic value of clinical and histopathological parameters in conjunctival melanomas: a retrospective study. *Br J Ophthalmol*, 86(2):163-7, 2002.
56. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Goydos JS, Beitsch PD, et al. Gender-related differences in outcome for melanoma patients. *Ann Surg*, 243(5):693-697; discussion 698-700, 2006.
57. Kruijff S, Bastiaannet E, Francken AB, Schaapveld M, van der Aa M, Hoekstra HJ. Breslow thickness in the Netherlands: a population-based study of 40880 patients comparing young and elderly patients. *Br J Cancer*, 107(3):570-4, 2012.
58. Macdonald JB, Dueck AC, Gray RJ, Wasif N, Swanson DL, Skulic A, et al. Malignant melanoma in the elderly: different regional disease and poorer prognosis. *J Cancer*, 2:538-543, 2011.
59. Fernandes NC, Calmon R. Cutaneous melanoma: a prospective study of 42 cases. *An Bras Dermatol*, 86(6):1233-5, 2011.
60. Agrawal R, Kumar M. A malignant transformation in a pre-existing benign scrotal naevus. *J Clin Diagn Res*, 6(9):1562-1563, 2012.
61. Öztürkcan S, Göze F, Atakan N, İçli F. Malignant melanoma in a child. *J Am ACAD dermatol*, 30:493-493, 1994.
62. Gimotty PA, Van Belle P, Elder DE, Murry T, Montone KT, Xu X, et al. Biologic and prognostic significance of dermal Ki67 expression, mitoses, and tumorigenicity in thin invasive cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*, 23:8048-8056, 2005.
63. Kim DK, Kim DW, Kim SW, Kim DY, Lee CH, Rhee CS. Ki67 antigen as a predictive factor for prognosis of sinonasal mucosal melanoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 4:206-210, 2008.
64. Kaleem Z, Lind AC, Humphrey PA, Sueper RH, Swanson PE, Ritter JH, et al. Concurrent Ki-67 and p53 immunolabeling in cutaneous melanocytic

- neoplasms: an adjunct for recognition of the vertical growth phase in malignant melanomas? *Mod Pathol*, 13(3):217-222, 2000.
65. Van Den Oord JJ, Vandeghinste N, De Ley M, De Wolf-Peeters C. Bcl-2 Expression in human melanocytes and melanocytic tumors. *Am J Pathol*, 145:294-300, 1994.
 66. Divito KA, Berger AJ, Camp RL, Dolled-Filhart M, Rimm DL, Kluger HM. Automated quantitative analysis of tissue microarrays reveals an association between high Bcl-2 expression and improved outcome in melanoma. *Cancer Res*, 64(23):8773-7, 2004.
 67. Prasad ML, Patel SG, Shah JP, Hoshaw-Woodard S, Busam KJ. Prognostic of regulations of cell cycle and apoptosis, p16-INK4a, p53 and bcl-2 in primary mucosal melanomas of the head and neck. *Head and Neck Pathol*, 6:184-190, 2012.
 68. Tron VA, Krajewski S, Klein-Parker H, Li G, Ho VC, Reed JC. Immunohistochemical analysis of Bcl-2 protein regulation in cutaneous melanoma. *Am J Pathol*, 146:643-650, 1995.
 69. Gonzales RS, Carlson G, Page Andrew J, Cohen C. Gastrointestinal stromal tumor markers in cutaneous melanomas. *Am J for Clin Pathol*, 136:74-80, 2011.
 70. All-Ericsson C, Girnita L, Müller-Brunote A, Brodin B, Seregard S, Östman A, et al. C-Kit-dependent growth of uveal melanoma cells: a potential therapeutic target? *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Vol 45:2075-2082, 2004.
 71. Sahar M El-Sheikh, Samar M El-Sheikh, Iman H. El-Morsy. Detection of c-Kit (CD117) and HER-2/neu in Oral and Cutaneous Malignant Melanomas. *J Egypt Women Dermatol Soc*, 6: 66-73, 2009.
 72. Terada T. Malignant melanoma of the conjunctiva: a case report with examination of *KIT* and *PDGFRA*. *Rare Tumors*, 2;4(1):e8, 2012.
 73. Liu HG, Kong MX, Yao Q, Wang SY, Shibata R, Yee H, et al. Expression of Sox10 and c-kit in sinonasal mucosal melanomas arising in the Chinese population. *Head Neck Pathol*, 6(4):401-8, 2012.

74. Kong Y, Si L, Zhu Y, Xu X, Corless CL, Flaherty KT, et al. Large-scale analysis of *KIT* aberrations in Chinese patients with melanoma. *Clin Cancer Res*, 17(7):1684-1691, 2011.
75. Simonetti O, Lucarini G, Broncorsini D, Nita P, Bernardini ML, Biagini G, et al. Immunohistochemical expression of Vascular Endothelial Growth Factor, Matrix Metalloproteinase 2, and Matrix Metalloproteinase 9 in cutaneous melanocytic lesions. *Cancer*, 95:1963-1970, 2002.
76. Thirumoorthy N, Manisenthil Kumar KT, Shyam Sundar A, Panayappan L, Chatterjee M. Metallothionein: an overview. *W J Gastro* 13(7): 993-996, 2007.
77. Weinlich G, Topar G, Eisendle K, Fritsch PO, Zelger B. Comparison of metallothionein-overexpression with sentinel lymph node biopsy as prognostic factors in melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 21(5):669-77, 2007.

ÖZGEÇMİŞ

Berna ERİTEN, 01.09.1980 yılında Elazığ'da doğdu.

İlkokul eğitimini Elazığ Dumlupınar İlkokulu'nda tamamladıktan sonra ortaokulu Elazığ Anadolu Lisesi'nde bitirdi.

1996-1997 yılları arasında Malatya Fen Lisesi'nde okuduktan sonra 1998 yılında Elazığ Mehmet Âkif Ersoy Lisesi'nden mezun oldu.

2004 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdi.

Daha sonra Elazığ Harput Devlet Hastanesi'nde göreve başlayıp Acil Servis ve Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nde çalıştı.

2009 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nı kazandı. Halen görevine devam etmekte olup evli ve bir çocuk annesidir.