

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MALİGN MELANOM TANILI HASTALARDA
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN PROGNOSTİK VE
PREDİKTİF ÖNEMİ

Dr. Yasemin SAĞDIÇ KARATEKE

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2019

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MALİGN MELANOM TANILI HASTALARDA
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN PROGNOSTİK VE
PREDİKTİF ÖNEMİ

Dr. Yasemin SAĞDIÇ KARATEKE

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Lütfiye DEMİR

ESKİŞEHİR
2019

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Yasemin SAĞDIÇ KARATEKE'ye ait 'Malign Melanom Tanılı Hastalarda Klinikopatolojik Özelliklerin Prognostik ve Prediktif Önemi' adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: / /

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Lutfiye DEMİR
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Gök Nur YORULMAZ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Erdem ÇUBUKÇU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun / /
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında ilmi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan tez danışmanım çok değerli hocam Doç. Dr. Lütfiye Demir'e, tez çalışmamda öneri ve deneyimlerini paylaşarak destek olan değerli hocalarım Doç. Dr. Göknur Yorulmaz ve Doç. Dr. Erdem Çubukçu'ya teşekkür ederim.



ÖZET

Sağdıç Karateke, Y. Malign melanom tanılı hastalarda klinikopatolojik özelliklerin prognostik ve prediktif önemi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2019. Malign melanom(MM) yıllara göre insidansı hızla artan yüksek metastaz riski ve mortalite ile giden bir malign neoplazmdır. Bu çalışmada malign melanom tanılı hastalarda demografik, laboratuvar özellikler ve klinikopatolojik parametrelerle birlikte nötrofil-lenfosit oranının(NLR) prognoz ve sağkalım üzerine etkisi araştırıldı. Çalışmamızda 2010-2017 yılları arasında kliniğimizde takip edilen malign melanom tanılı 107 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, serum LDH seviyesi, nötrofil, lenfosit düzeyleri, patolojik parametreler, BRAF mutasyonu durumu ve bunların genel sağkalım(OS) ve hastalıksız sağkalım(DFS) üzerine etkisi ve birbirleri ile ilişkisi araştırıldı. En sık görülen kutanöz melanom alt tipi nodüler malign melanomdu. Medyan NLR 1.97 olarak saptandı. Non-kutanöz MM olgularının hepsi BRAF negatifti. BRAF mutasyon durumuyla diğer klinikopatolojik ve laboratuvar parametreleri arasında ilişki saptanmadı. İleri evrede non-kutanöz MM sıklığı daha fazlaydı. Yüksek NLR, ileri evre, ileri yaş, ülserasyon varlığı ve yüksek mitoz sayısı ile anlamlı olarak ilişkiliydi. Yüksek NLR, LDH seviyesi, artmış Breslow kalınlığı, Clark düzeyi ve mitoz sayısı, ülserasyon varlığı, lenf nodu(LN) tutulumu anlamlı olarak daha kısa OS süresi ile ilişkiliydi. Artmış Breslow kalınlığı, Clark düzeyi, mitoz sayısı ve LN tutulumu anlamlı olarak daha kısa DFS süreleri ile ilişkiliydi. Cox çok değişkenli regresyon analizinde OS üzerinde en etkili bağımsız değişken parametreler LN tutulumu ve yüksek NLR olarak saptandı. Nodal tutulum ayrıca nüksü predikte eden en anlamlı parametre olarak saptandı. Adjuvan IFN alan yüksek riskli erken evre hastalar ve medikal tedavi alan metastatik hastalarda NLR'nin prediktif etkisi saptanmadı. Klasik parametreler yanında NLR de prognozu öngördürebilecek bir biyobelirteç gibi görünmektedir. Nodal tutulumu olan ve NLR değeri yüksek olan hastalar klinikte daha yakından takip edilmelidir. Verilerin geniş çaplı çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Malign melanom, nötrofil lenfosit oranı, prognostik faktörler

ABSTRACT

Sağdıç Karateke, Y. Prognostic and predictive importance of clinicopathological features in patients with malignant melanoma, Department of Internal Medicine, Speciality Thesis, Eskişehir 2019. Malignant melanoma(MM) is a malignant neoplasm with high metastatic potential and mortality with a rapidly increasing incidence by years. We aimed to investigate the effects of clinical, pathological, laboratory parameters, neutrophil lymphocyte ratio(NLR), demographic characteristics of patients on disease prognosis and survival in this study. In this study, 107 patients with malignant melanoma who were followed up in our clinic between 2010 and 2017, were evaluated retrospectively. Age, gender, serum LDH level, neutrophil, lymphocyte levels, pathological parameters, BRAF mutation status and the relationship between each other and the effect of these parameters on overall survival(OS) and disease free survival(DFS) were investigated. The most common subtype of cutaneous melanoma was nodular MM. Median NLR was found to be 1.97. BRAF mutations were not detected in any cases of non-cutaneous MM whose mutation could be examined. No correlation was found between BRAF mutation status and other clinical, laboratory and pathological parameters. The incidence of non-cutaneous MM was higher in advanced stage. High NLR was significantly associated with advanced stage, age, presence of ulceration and high mitosis. High NLR, LDH level, increased Breslow thickness, Clark level and mitosis, presence of ulceration, lymph node(LN) involvement were significantly associated with shorter OS. Increased Breslow thickness, Clark level, mitosis and LN involvement were significantly associated with shorter DFS. In multivariate analysis the most important independent variable parameters on OS were LN involvement and high NLR. Nodal involvement was also the most significant parameter predicting recurrence. There was no predictive effect of NLR in high-risk early stage patients receiving adjuvant IFN and metastatic patients receiving medical treatment. In addition to classical parameters, NLR seems to be a biomarker that can predict prognosis. Patients with nodal involvement and high NLR value should be observed more closely. Data needs to be supported by larger studies.

Key Words; Malignant melanoma, neutrophil lymphocyte ratio, prognostic factors

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Patogenez	3
2.2. Epidemiyoloji ve insidans	6
2.2.1. Etnik Varyasyon	7
2.2.2. Coğrafi Değişiklik	7
2.2.3. Yaş ve Cinsiyet	8
2.2.4. Anatomik Lokalizasyon	8
2.3. Melanom Risk Faktörleri	8
2.3.1. Ultraviyole Radyasyon	9
2.3.2. Fenotipik Faktörler	10
2.3.3. Kişisel Melanom Öyküsü	11
2.3.4. Genetik Faktörler ve Mutasyonlar	11
2.3.5. Diğer Cilt Kanserlerinin Varlığı	12
2.3.6. İmmüsupresyon	12

	Sayfa
2.4. Klinikopatoloji	12
2.4.1. Sınıflandırma	12
2.4.2. Klinik	20
2.5. Prognostik Faktörler ve Evreleme	21
2.5.1. Evreleme	22
2.5.2. Prognostik Faktörler	25
2.6. Tedavi	35
2.6.1. <i>İn situ</i> Melanom Tedavisi	36
2.6.2. Evre I ve II Melanom Tedavisi	36
2.6.3. Evre III Melanom Tedavisi	36
2.6.4. Evre IV Melanom Tedavisi	38
3. GEREÇ ve YÖNTEM	45
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	46
4. BULGULAR	50
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	50
4.2. Genel Sağkalım(OS) Analizi	57
4.2.1. Genel Sağkalım	57
4.2.2. Evrelere göre Genel Sağkalım	59
4.2.3. NLR ve LDH Seviyesi İle OS ilişkisi	60
4.2.4. Yaş ve Cinsiyet ile OS ilişkisi	63
4.2.5. BRAF Mutasyonu Durumu ile OS ilişkisi	64
4.2.6. Kutanöz-Kutanöz Olmayan Olgularda OS ilişkisi	65
4.2.7. Evre III Olgularda Adjuvan IFN Kullanımı ile OS ilişkisi	66
4.2.8. Patolojik Parametreler ve OS ilişkisi	67

	Sayfa
4.3. Hastaliksız Sağkalım(DFS) Analizleri	70
4.3.1. Ortalama Hastaliksız Sağkalım Süresi	70
4.3.2. Evrelere Göre Hastaliksız Sağkalım	71
4.3.3. NLR ve LDH Seviyesi ile DFS ilişkisi	71
4.3.4. Yaş ve Cinsiyet ile DFS ilişkisi	73
4.3.5. BRAF Mutasyon Durumu ve DFS ilişkisi	74
4.3.6. Temel Patolojik Parametrelerin DFS Sürelerine Etkisi	75
4.4. NLR'ye göre Tedavi Yanıt İlişkisi Analizi	78
5. TARTIşMA	80
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	89
KAYNAKLAR	91

SİMGELER ve KISALTMALAR

AIDS	Acquired İmmune Deficiency Syndrome
AJCC	American Joint Comission for Cancer
ALM	Akral Lentiginöz Melanom
ARF	Alternative reading frame
BAP1	BRCA-1 associated protein
BRAF	V-RAF mürin sarkom viral onkogen homolog B1
CDK4/6	Cyclin dependent kinase 4/6
CDKN2A	Cyclin-dependent kynase inhibitör 2A
CLNC	Completion Lenf Nodu Dissection
CR	Complete response
CSD	Cronically sun damaged
CTLA-4	The Cytotoxic T-lymphocyte–Associated Antigen 4
DFS	Hastalıksız Sağkalım
EGFR	Epidermal Growth Factor Reseptor
EIF1AX	The Eukaryotic Translation İnitiation Factor 1-A, X-linked
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FAMMM	Familial Atipical Multipl Mole and Melanoma
FDA	Food and Drug Administration
HR	Hazard Ratio
HSO	Hastalık Stabilizasyon Oranı
IARC	İnternational Agency for Research on Cancer
IFN	İnterferon
IL-2	İnterlökin-2
LDH	Laktat Dehidrojenaz

LN	Lenf Nodu/Lymph Node
LMM	Lentigo Malign Melanom
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
MC1R	Melanokortin 1 reseptör
MDM2	Mouse Double Minute 2
MEK	Mitogen-activated protein kinase
MIA	Melanom İstitute Australia
MITF	Microftalmia Associated Transcription Factor
MM	Malign melanom/ Malignant Melanoma
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NF1	Nörofibromin 1
NLR	Notrofil-lenfosit oranı
NMM	Nodüler Malign Melanom
NRAS	Nöroblastom RAS viral onkogen homolog
NYU	The New York Universty
ORR	Objective Response Rate-Objektif Yanıt Oranı
OS	Overall Survival/Genel Sağkalım
PD	Progresisive Disease
PD-1	Programmed cell death protein 1
PI3K	Fosfatidilinozitol-3-kinaz
PR	Partial Response
PTE	Fosfataz ve tensin homolog
PUVA	Psöralen UV A radyasyon
RB-1	Retinoblastom 1
RECİST	Resonse Evaluation Criteria in Solid Tumors
SD	Stable Disease

SEER	Surveillance, Epidemiology, and Results
SF3B1	The Splicing Factor 3B Subunit 1
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biopsisi
SSS	Santral Sinir Sistemi
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TILs	Tumor İnfiltrating Lenfositler
TNM	Primer tümör, bölgesel metastaz ve uzak metastaz
TP53	Tumor Protein 53
TWT	Triple Wild Type
U/L	Ünite/Litre
UV A	Ultraviyole A
UV B	Ultraviyole B
WHO	World Health Organization
YYM	Yüzeyel Yayılan Melanom

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Melanom Sinyal Yolakları	5
2.2. Lentigo Malign Melanom	14
2.3. Yüzeyel Yayılan Melanom	15
2.4. Nodüler Malign Melanom	16
2.5. Akral Lentiginöz Melanom	17
2.6. Spitzoid Melanom	18
2.7. Desmoplastik Melanom	19
3.1. NLR'nin cut off değerinin belirlendiği Roc eğrisi	47
3.2. Tanıda LDH seviyesinin cut off değerinin belirlendiği Roc eğrisi	48
3.3. Nükste LDH seviyesinin cut off değerinin belirlendiği Roc eğrisi	49
4.1. Tüm hastaların genel sağkalım eğrisi	58
4.2. Tanı anında metastaz durumuna göre OS eğrisi	58
4.3. Tümör evresine göre genel sağkalım eğrisi	59
4.4. Tüm evrelerde NLR değerine göre OS eğrisi	60
4.5. Erken evre hastalarda NLR değerine göre OS eğrisi	61
4.6. Metastatik hastalarda NLR değerine göre OS eğrisi	61
4.7. Tanıda LDH seviyesine göre OS eğrisi	62
4.8. Nükste LDH seviyesine göre OS eğrisi	62
4.9. Cinsiyete göre OS eğrisi	63
4.10. Tanı anındaki yaşa göre OS eğrisi	64
4.11. BRAF mutasyonu durumuna göre OS eğrisi	64
4.12. Tümör yerleşim yerine göre OS eğrisi	66
4.13. Evre III'te adjuvan IFN alımına göre OS eğrisi	66

	Sayfa
4.14. Breslow kalınlığına göre OS eğrisi	67
4.15. Mitoz sayısına göre OS eğrisi	68
4.16. Lenf nodu tutulumuna göre OS eğrisi	68
4.17. Tümör ülserasyonu durumuna göre OS eğrisi	69
4.18. Clark düzeyine göre OS eğrisi	69
4.19. Erken evre hastaların hastalıksız sağkalım eğrisi	70
4.20. Tanı anındaki evreye göre DFS eğrisi	71
4.21. Tanı anında NLR değerine göre DFS eğrisi	72
4.22. Tanı anında LDH seviyesine göre DFS eğrisi	72
4.23. Tanı anındaki yaşa göre DFS eğrisi	73
4.24. Cinsiyete göre DFS eğrisi	73
4.25. BRAF mutasyon durumuna göre DFS eğrisi	74
4.26. Evre III'te adjuvan IFN alımına göre DFS eğrisi	74
4.27. Breslow kalınlığına göre DFS eğrisi	75
4.28. Lenf nodu tutulumuna göre DFS eğrisi	76
4.29. Clark düzeyine göre DFS eğrisi	76
4.30. Tümör ülserasyonu durumuna göre DFS eğrisi	77
4.31. Mitoz sayısına göre DFS eğrisi	77

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Malign Melanom'un 2006-WHO Histolojik Sınıflandırması	13
2.2. AJCC 8. Evreleme Sistemine göre TNM Evrelemesi	24
2.3. Malign Melanomda Klinik ve Patolojik Evreleme	25
2.4. Clark'a Göre İnvazyon Düzeyinin Ölçümü	30
2.5. Malign Melanom Tiplerine Göre Mutasyon Sıklığı	34
4.1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri	50
4.2. Tümörün patolojik ve moleküler özellikleri	51
4.3. BRAF mutasyonu durumu ile diğer hasta-tümör özellikleri ilişkisi	52
4.4. Metastaz bölgelerinin dağılımı	54
4.5. Evre ile demografik ve klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi	55
4.6. NLR değerinin demografik ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi	56
4.7. Nüks ve metastatik evrede hastaların aldığı tedaviler	57
4.8. Tüm hastaların genel sağkalımı	57
4.9. Evrelere göre 1 ve 5 yıllık genel sağkalım süreleri	59
4.10. Cinsiyet ve yaşın genel sağkalım üzerindeki etkisi	63
4.11. Tanı anında metastatik ve erken evrede cinsiyet, yaş ve BRAF mutasyon durumuna göre sağkalım karşılaştırması	65
4.12. Prognostik faktörlerin genel sağkalım üzerine etkisi	67
4.13. Cox çok değişkenli regresyon analizine göre OS üzerinde anlamlı bağımsız parametreler	70
4.14. Prognostik faktörlerin hastalıksız sağkalım üzerine etkisi	75
4.15. Cox çok değişkenli regresyon analizine göre DFS süreleri üzerinde anlamlı bağımsız parametre özellikleri	78
4.16. Erken evre IFN alan hastalarda NLR'ye göre DFS süreleri	78

Sayfa

4.17. Metastatik ve nüks hastalıkta tedavi yanıtları	79
4.18. Metastatik hastalarda NLR değerine göre tedavi yanıt oranları	79



1.GİRİŞ

Malign melanomlar melanositlerden köken alan ve çoğunlukla cilt kökenli olan malign neoplazmlardır. Malign melanom tüm kutanöz malinitelerin %5'inden azını temsil etmesine rağmen, cilt kanseri ölümlerinin çoğundan sorumludur(1). Melanom olgularının yaklaşık %90'ı kutanöz melanom şeklinde görülür(2). Kutanöz malign melanomların en sık görülen tipi yüzeysel yayılan melanom, ikinci sıklıkta görülen tipi nodüler malign melanomdur. Diğer sık görülen tipler lentigo malign melanom, akrall lentiginöz melanomdur (3, 4). Melanositler genel olarak epidermiste bulunur daha nadir olarak mukozal yüzeylerde, uveal bölgede, gastrointestinal sistem ve leptomeningeal bölgede görülür(2).

Dünya genelinde yıllık melanom insidansı 100000'de 22 olduğu tahmin edilmektedir. Melanom insidansı yıllara göre hızlı bir şekilde artmaktadır. İnsidansı yaş ile birlikte artar(5, 6). Melanom dünya genelinde en sık 7. ve 8. dekatta görülmektedir(7). Etiyolojide genetik, fenotipik ve çevresel faktörler birlikte rol oynamaktadır. Etiyolojideki en önemli çevresel faktörün aralıklı ve yoğun güneş ışığı maruziyeti olduğu bilinmektedir.

Melanomda 5 yıllık sağkalım oranları tanı anında hastalığın evresine bağlıdır. Güncel Amerikan Kanser Komite Birliği(AJCC) evreleme sistemine göre evre I ve II'de tümör kalınlığı, ülserasyon esas alınmaktadır. Evre III'te lenf nodu metastazı sayısı, intransit metastaz ve satellit metastaz varlığı ve tümör ülserasyonu varlığı, evre IV'te ise uzak metastazların varlığı ve lokalizasyonu ve serum LDH seviyeleri prognozu belirlemektedir(8).

Melanom erken evrede teşhis edildiğinde cerrahi rezeksiyon ile sağkalım oldukça iyidir. Ancak ileri evrelerde melanom agresif davranış özellikleri göstermekte olup yüksek metastaz kapasitesi ve yüksek mortaliteye sahiptir(1). 2019 Kanser İstatistikleri'ne bakıldığında kutanöz melanomda lokal evrede 5 yıllık sağkalım %98, evre III'te %64, evre IV'te %23 olarak saptanmıştır(6).

Lokal hastalığın tedavisi cerrahi eksizyondur. Evre III nodal hastalığın tedavisinde öncelikle cerrahi ardından adjuvan tedavi önerilir. Adjuvan tedavi olarak immunoterapi ve hedefe yönelik ajanlar geliştirilmeden önce hastalısız sağkalımı(DFS) ve genel sağkalımı(OS) %4 oranında iyileştirdiği gösterilen yüksek doz interferon(IFN) tedavisi mevcuttu. Günümüzde adjuvan tedavi olarak

immunoterapi ve BRAF mutasyonu pozitif olgularda hedefe yönelik ajanlar da adjuvan tedavide önerilmektedir. Evre IV metastatik hastalık ise sistemik kemoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik ajanlarla tedavi edilmektedir.

Çalışmamızda, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Kliniği'ne 2010-2017 yılları arasında başvuran malign melanom tanılı hastaların hem genel profili çıkarılacak hem de prognostik ve prediktif parametreler çıkarılacaktır. Böylece malign melanom tanısı konulan hastaların demografik, klinikopatolojik ve laboratuvar özelliklerinin hastalığın prognozu üzerine etkisi incelenecek ve bulguların literatür verileri ile kıyaslanması sağlanacaktır.

Bu çalışmada ayrıca son yıllarda yeni bir biyobelirteç olduğu düşünülen maliyeti düşük ve oldukça popüler olan, periferik kan sayımından hesaplanan absolü nötrofil-lenfosit oranları(NLR) ile hastalığın prognoz ilişkisini araştırarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım ve Patogenez

Melanomlar melanositlerden köken alan malign neoplazmlardır. Melanositler UV(ultraviyole) radyasyon gibi uyaranlar sonucu melanin üreten hücrelerdir. Bu hücreler pluripotent nöral krest kök hücrelerinden gelişir ve normalde epidermis ve bazen de dermiste yer alırlar. Melanositler ayrıca deri ve saç rengini veren hücrelerdir(9).

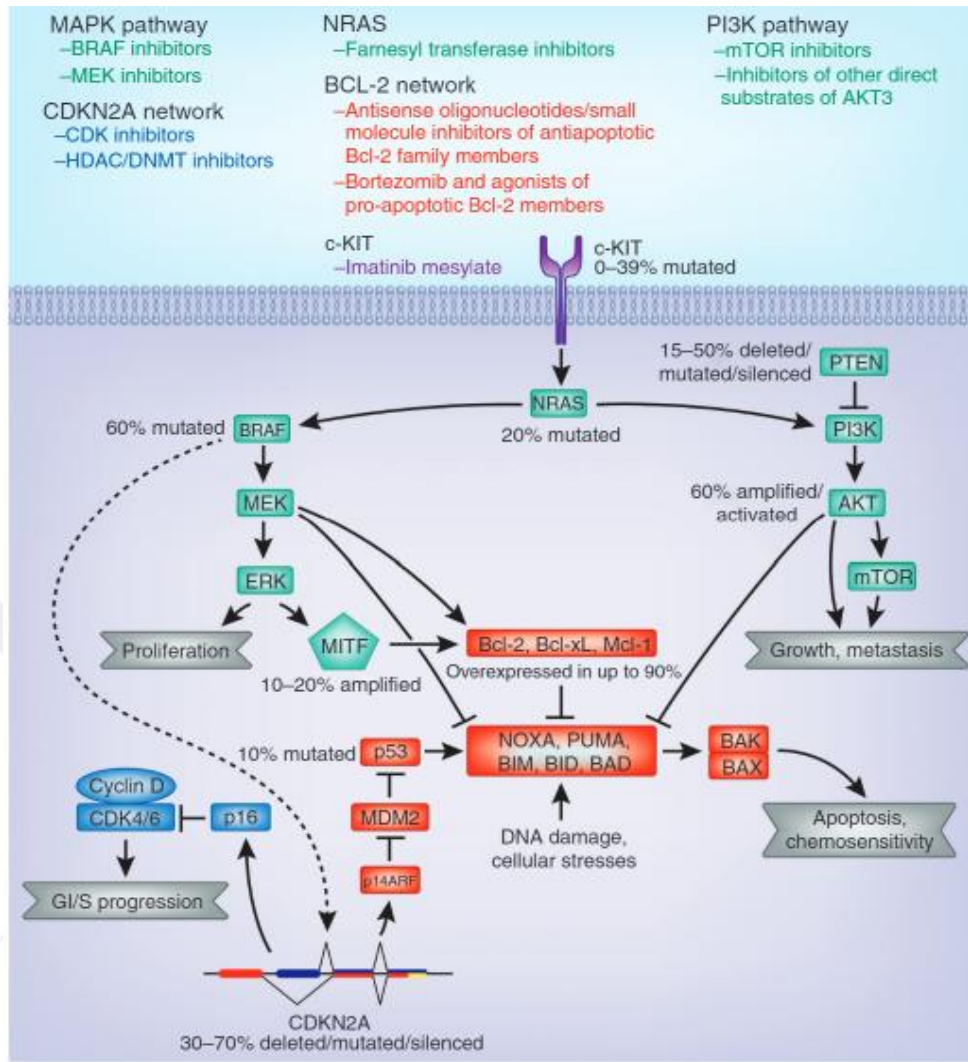
Çevresel faktörler ve genetik faktörler melanositlerde onkogenleri aktive eden ve supressör genleri inaktive eden, DNA onarım mekanizmalarını bozan genetik mutasyon birikimlerine neden olur. Bu değişimler melanosit proliferasyonu, kan damarı oluşumları, tümör invazyonu ve metastazlara yol açar.

Melanomlar, hücre büyüme döngüsündeki proto-onkogenlere ek fonksiyon kazandırıcı mutasyonlar ve tümör baskılayıcı genlerdeki fonksiyon kaybıyla sonuçlanan mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. Proto-onkogenlerdeki ek fonksiyon kazandırıcı mutasyonlar başlatıcı onkojen mutasyonlar, baskılayıcı genlerdeki fonksiyon kaybıyla sonuçlanan mutasyonlar ise ikincil mutasyonlar olarak nitelendirilir. Malign melanomda bilinen başlatıcı mutasyonlar MAP-kinaz sinyal yolağındaki BRAF, NRAS, HRAS, KİT, GNAQ, GNA11, ALK, ROS1, RET, NTRK1 mutasyonlarıdır. İkincil mutasyonlar ise bazıları ailesel melanositik neoplazmlarla birliktelik gösteren sendromlarda da görülen, fonksiyon kaybıyla sonuçlanan CDKN2A, TP53, PTEN, BAP1 mutasyonlarıdır. CDKN2A geninin fonksiyon kaybıyla sonuçlanan *germline* ve sporadik mutasyonlar ailesel melanomlarda görülmektedir. CDKN2A lokusu p16INK4A ve p14ARF olmak üzere iki farklı protein kodlayan gen bölgesidir. Her iki proteinin de hücre döngüsünü yavaşlatma, durdurma, hücreyi apoptoza götürme gibi negatif düzenleyici etkileri vardır. P16INK, CDK4/6'ya bağlanarak retinoblastoma(RB)-1 tümör baskılayıcı proteinin fosforilasyonunu engeller. RB-1 normalde E2F1'e bağlı kalarak E2F1'in G1-S geçişinden sorumlu transkripsiyonu yapmasını engeller. P16INK4A kaybı bu yolla hücrenin kontrolsüz çoğalmasına neden olur ve tümöral gelişime neden olur. Diğer faktör olan p14ARF, p53'ün negatif düzenleyicisi olan MDM2 proteinine bağlanarak bu proteini etkisiz hale getirir ve böylece p53'ün hücre çoğalması

üzerindeki baskılayıcı etkisi sağlanmış olur. P14ARF olmadığında p53'ün MDM2 tarafından inaktivasyonu gerçekleşir ve sonuçta hücre döngüsü kontrolden çıkmış olur(10, 11).

C-KİT, MAPK ve p13K-AKT sinyal yollarını aktive eden bir reseptör tirozin kinazdır. C-KİT melanosit çoğalması ve farklılaşmasında rol almaktadır. C-KİT mutasyonları akril lentiginöz melanomda %36, mukozal melanomda %28, CSD(Cronically Sun-Damaged) melanomlarda %28 oranında görülmektedir(10, 11).

MAPK sinyal yolağı RAS, RAF, MEK, ERK proteinlerinin fonksiyon gördüğü, hücre büyümesi ve çoğalmasından sorumlu sinyal yolağıdır. Birçok tümörde olduğu gibi melanomda da RAS, RAF ailesi mutasyonları nedeniyle MAPK sinyal yolağı aktiftir. RAS kinaz ailesi üyesi olan BRAF mutasyonlarının keşfi melanom çalışmalarının ilerlemesi ve yeni tedavilerin geliştirilmesinde çok önemli katkı sağlamıştır. Normalde KRAS'ın uyarısı ile aktif olan BRAF, mutasyonları nedeniyle KRAS'tan uyarı gelmeden de aktif kalarak RAS-RAF-MEK-ERK yolağının sürekli aktif kalmasına ve kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olur. Melanomda MAPK sinyal yolağına alternatif yolak olarak PI3K/AKT yolağının da düzensiz çalıştığı bilinmekte olup, PTEN baskılayıcı geni, PI3K/AKT yolağı aracılığıyla hücre büyümesi ve çoğalmasını düzenleyen bir proteini kodlar. Bu yolağın sürekli aktif kalmasını sağlayan PTEN kaybı melanomların %10-30'unda gözlenmektedir. GNAQ ve GNA11 mutasyonları uveal melanomlarda sıklıkla gözlenen protein kinaz C ve MAPK sinyal yolağını aktive eden mutasyonlardır(10, 11).



Şekil 2.1: Melanom Sinyal Yolakları: Gösterilen şekil karmaşık melanom oluşumunda ve gelişiminde rol alan 3 major sinyal yolağının basitleştirilmiş diyagramıdır. NRAS sinyal ağında(yeşil) melanom proliferasyonu ve ilerlemesinde rol oynayan MAPK ve PI3 Kinase/AKT yolları bulunur. CDKN2A lokusu her ikisinin de yaşlanmaya ve tümör büyümesini baskılayıcı etkileri olan p16 ve p14ARF olmak üzere iki farklı tümör baskılayıcıyı kodlar. P53/Bcl-2 sinyal ağı(kırmızı), melanom apoptoz ve kemosensiviteye önemli katkı sağlar ve onkogenik melanom yolaklarının çoğu tarafından düzenlenir. Şeklin en üst kısmında bu genetik ağların her birini hedef alan teropotik ajanlar gösterilmiştir. 01.11.2008 tarihinde yayınlanan 4642450407782 lisans numaralı yayının yazarı Thomas L. Hocker ve arkadaşlarının(12) izniyle.

Melanomda tümör progresyonu melanositik nevüsten metastatik melanoma yavaş bir seyir gösterir. Proliferasyon normal melanositlerden benign nevüse kontrollü bir şekilde başlar ve melanositlerin önceden var olan bir nevüste veya yeni bir zeminde anormal bir şekilde büyümesiyle değişim devam eder. Bu durum sitolojik atipi veya premalign bir lezyonun oluşmasıyla sonuçlanır (atipik nevüs, displastik nevüs). Bu lezyonlar 5 mm'den büyük, irregüler sınırlı, değişken pigmentasyonlu yüzeyel makul şeklinde gözükür.

Melanom hücreleri epidermiste horizontal çoğalabilir. Bu evreye radyal büyüme evresi denir (melanoma *in situ*). E-cadherinler atipik hücrelerin epidermis içinde sınırlı kalmasını sağlar. E-cadherin kaybını ve N-cadherinin ekspresyonunu içeren bir dizi biyokimyasal olay, malign hücrelerin bazal membranı geçmesine ve dermiste metastatik potansiyeli olan bir nodül olarak dikey çoğalmaya sebep olur. Bu evreye radyal büyüme evresi denir. Bu fazdan sonra malign melanositler genellikle önce bölgesel lenf nodlarına, sonra cilde, deri altı yumuşak dokulara ve vücudun diğer bölgelerine yayılır(13).

2.2. Epidemiyoloji ve İnsidans

Malign melanom dermatolojik kanserler içinde prognozu en kötü seyreden kanser türüdür. Tüm kutanöz kanserler arasında görülme sıklığı % 5'den az olmasına rağmen mortalitenin %90'ından sorumludur. Melanom insidansı yıllara göre hızlı bir artış göstermektedir ve yıllara göre artış hızı diğer kanser türlerine göre daha hızlıdır(2, 14, 15). Amerika Birleşik Devletleri'nde(ABD) 1950-2007 yılları arasında melanom insidansı erkeklerde 17 kat (1.9/100000'den 33.5/100000), kadınlarda ise 9 kat(2.6/100000'den 25.3/100000'e) artmıştır. Dünya genelinde insidansı 1990 yılında kadınlarda ve erkeklerde 100000'de 2.2 ve 2.3 iken 2008 yılında 100000'de 2.8 ve 3.1'dir(16, 17). 2012 yılında dünya genelinde 232000 yeni melanom vakası ve 55000 melanomdan ölüm tespit edilmiştir(18). GLOBOCAN 2018 kanser verilerine göre dünya genelinde, 287723 melanom vakası, 60712 melanom sebebiyle ölüm tespit edilmiştir(19). Malign melanom ABD'de erkeklerde ve kadınlarda 6. sıklıkta görülen malignitedir(20). 30-35 yaş grubu kadınlar arasında meme kanserinden sonra ikinci ölüm sebebidir(21). IARC verilerine göre 2018 yılında Türkiye'de 1622 kutanöz melanom olgusu bildirilmiş olup 669 melanom sebepli

ölüm bildirilmiştir. Bildirilen 1622 melanom olgusunun 814'ü kadın, 808'i erkek cinsiyettir(22). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın 2017 yılında yayınladığı 'Sağlık İstatistikleri Yıllığı'nda 2015 yılları verilerine göre kutanöz melanom erkeklerde 100000'de 1.5, kadınlarda 100000'de 1.4 olarak saptanmıştır(23).

2.2.1. Etnik Varyasyon

Melanom farklı etnik kökenler arasında diğer kanser çeşitlerine göre çok farklı insidans oranları göstermektedir(7). Bu farklılığın derideki UV A ve B radyasyonunu azaltıp fotokoruma sağlayan melanin pigmentinin kişiler arası farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Koyu renkli bireylerde artmış olan melanin pigmenti, derideki UV A ve B radyasyonu azaltıp fotokoruma sağlar(24). Melanom insidansı Kafkas kökenlilerde 100000'de 24.6; Amerikan Kızılderili/Alaska yerlilerinde 100000'de 4.3; Asyalı/Pasifik adasında yaşayanlarda 100000'de 1.3, Afrika kökenli Amerikalı'larda 100000'de 1'dir(1). Açık tenli populasyonlarda koyu tenli populasyonlara göre melanom riski 10 kat artmıştır. Hem Afrikalı Amerikan populasyonu hem de beyaz populasyonda plantar melanom gelişme insidansı benzerdir; ancak beyaz olmayan populasyonda kutanöz olmayan melanom gelişme riski daha fazladır(25).

2.2.2. Coğrafi Değişiklik

Melanom insidansı aynı etnik kökene sahip insanlar arasında coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. UV ışınlarını etkileyen coğrafi farklılıklar, atmosferik absorpsiyon, enlem, iritifa, mevsimsel farklılıklar gibi tüm değişkenler buna sebep olabilmektedir. Ekvatora yaklaştıkça melanom oranlarında artış olduğu bildirilmiştir; 1956'da Lancaster bu durumu 'Enlem Gradyanı' olarak adlandırmıştır (1).

Melanom insidansı dünya genelinde özellikle yoğun güneş ışığına maruz kalan açık tenli populasyonlarda artış göstermektedir(26). Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Avusturalya, Yeni Zelanda gibi bölgelerde birçok açık tenli populasyonda melanom yıllık insidansı %4-6 artmıştır. Queensland Kanseri Araştırma verilerine göre dünya genelinde melanom insidansının en yüksek olduğu bölge 100000'de 72 insidansla Avusturalya'dır(27). Melanom insidansının yüksek olduğu diğer bir ülke

Yeni Zelanda'dır. İnsidans oranındaki bu artışlar etnik köken, coğrafya, yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterebilmektedir.

2.2.3. Yaş ve Cinsiyet

Melanom insidansı yaş ile birlikte artar(28). Melanomun en sık görüldüğü dekatlar 7. ve 8. dekatlardır (7). Melanomda tanı anında ortalama yaş 57'dir(29, 30). Melanom insidansı 40 yaş altında düşük olmasına rağmen melanom genç ve adolosan yaştaki en sık görülen kanserler arasındadır. Melanom dünya genelinde genç erişkinlerde en sık tanı alan kanserler arasındadır(1).

Melanom 40 yaş altında kadınları daha fazla etkiler. 40 yaşından sonra erkeklerde melanom insidansı daha yüksektir(31, 32). 39 yaş altında melanom kadınlarda erkeklere göre 1.7 kat daha sık gözükmetedir. 70 yaş üzerinde ise melanom erkeklerde kadınlardan 2.2 kat daha sık gözlenmektedir. Genel olarak bakıldığında tüm yaşam boyunca erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre 1.5 kat artmış risk mevcuttur(33). Kadınlar erkeklere göre daha iyi sağkalım avantajına sahiptir(34). Genel olarak erkekler melanoma daha yatkındır bu yatkınlığın sebebinin androjen hormonlarla ilgili olduğu düşünülmektedir(35).

2.2.4. Anatomik Lokalizasyon

Anatomik lokalizasyon cinsiyete göre değişir. Erkeklerde en sık lokalizasyon %55 oranla gövde olup, bunun %39 oranı sırt yerleşimlidir. Kadınlarda ise %42 oranla alt extremitte, bunun %24 oranı bacak yerleşimlidir. Alt extremitteyi %25 oranla gövde takip eder(36, 37). En az görülen lokalizasyonlar ise her iki cinsiyette kalça bölgeleri ve kadınlarda kafa derisidir(38, 39). Yaş ilerledikçe malign melanomun sık görüldüğü anatomik lokalizasyonların yeri değişmektedir. İlerleyen yaşlarda sık görülen anatomik lokalizasyonlar baş ve boyundur(40, 41). Melanomlar 5. ve 6. dekatta en çok gövdede, 8. dekatta en sık baş ve boyun bölgesinde ortaya çıkarlar(42, 43).

2.3. Melanom Risk Faktörleri

Günümüzde melanom genotipik, fenotipik ve çevresel faktörlerden oluşan multi-faktoriyel bir hastalık olarak değerlendirilmektedir(29). Melanom gelişiminde

en önemli çevresel risk faktörü UV radyasyondur. Aralıklı ve yoğun UV maruziyeti melanom gelişimi için major risk faktörü olarak bulunmuştur(44).

2.3.1. Ultraviyole Radyasyon

Ultraviyole radyasyon maruziyetinin hücre ölümüne ve deri hücrelerinin malign transformasyonuna neden olduğu ve böylece maligniteye zemin hazırladığı bilinmektedir. UV radyasyon melanom gelişimi için major bir risk faktörüdür(45, 46). Koyu tenli bireylerde derilerinde artmış melanin bariyeri deriye UV A ve B maruziyetini azaltır ve böylece UV'ye karşı fotokoruma sağlar.

Güneş Işığı Maruziyeti

Epidemiyolojik ve klinik veriler yoğun ve aralıklı güneş ışığı maruziyeti öyküsü olan kişilerde yüksek melanom gelişim riski olduğunu göstermiştir. Melanomların büyük çoğunluğu güneş ışığına maruz kalan bölgelerde ve güneş yanığına yatkın bölgelerde gelişmektedir. Koyu tenli bireyler ve güneş ışığı maruziyeti sonrası kolayca teni koyulaşan bireyler melanom için düşük risklidir, bu da UV radyasyonun deriye yoğun penetrasyonunun melanom gelişimi için risk faktörü olduğunu desteklemektedir(47). Büyük vaka kontrollü çalışmalar çocukluk ve adolesan çağda aralıklı ve yoğun güneş ışığı maruziyeti ve güneş yanığı gelişiminin melanom gelişimi için yüksek risk faktörü olduğunu göstermiştir(48). Coğrafi olarak ekvatorial bölgelerde güneş ışığı maruziyeti ile orantılı olarak melanom insidansı daha fazladır. UV B radyasyon UV A tipine göre melanom gelişimi için daha risklidir. Son zamanlarda UV A ve B radyasyonunun TP53 mutasyonu yoluyla BRAF aracılı melanomagenesi hızlandığı gösterilmiştir(49). Güneş görmeyen yerlerde ortaya çıkan melanomun bir takım biyokimyasal patogenetik değişiklikler nedeniyle tedavilere dirençli olduğu bilinmektedir. Melanomlar yoğun ve aralıklı güneş ışığı maruziyeti olan bölgelerde daha sık gözükmektedir. Melanomların en sık görüldüğü sırt ve bacaklar gibi anatomik lokalizasyonlar bu görüşü desteklemektedir(50, 51).

Kapalı Bronzlaşma (Solaryum)

Kapalı bronzlaşmanın melanom riskini artırdığı bilinmektedir. 2009 yılı Dünya Sağlık Örgütü Kanseri Araştırma Ajansı(IARC) solaryumdan emilen UV

ışığın karsinojen olduğunu belirtmiştir(52). 681 melanom vakası ve 654 kontrol grup içeren populasyon bazlı büyük bir vaka-kontrol çalışmasında kapalı bronzlaşma öyküsü olan kadınlarda hiç solaryum öyküsü olmayan kadınlara göre melanom gelişimi için 2-6 kat risk artışı olduğu saptanmıştır(53).

PUVA(Psoraleen UV A Radyasyon)

PUVA, melanom için geç bir risk faktörüdür(54). 1380 psoriazisli hastadan oluşan çok merkezli bir çalışmada PUVA tedavisinin ilk 15 yılında melanom risk artışı saptanmamış olup tedavinin 16-20 yılları arasında 5 kat risk artışı saptanmıştır(55). PUVA dozu da melanom gelişimi için artmış risk faktörüdür.

2.3.2 Fenotipik Faktörler

Fenotipik faktörler

Açık tenli olmak, kızıl, sarı saç rengi, çillenmeye meyilli cilt yapısı, kötü bronzlaşma alışkanlığı melanom için artmış risk faktörleridir. Derideki melanin pigmenti UV radyasyona karşı absorpsiyonu azaltarak fotokoruma sağlar. Açık tenli bireylerde koyu tenli bireylere göre melanom gelişimi açısından 10-12 kat risk artışı mevcuttur(25, 56).

Tipik Nevüs

Melanomların üçte biri öncesinde bir nevüsten gelişir(57). Basit nevüsler genellikle çapları 5 mm altında düzenli sınırlı ve tek tip renkte melanositlerin benign oluşumlarıdır. Vücuttaki total nevüs sayısı ile melanom risk artışı doğru orantılıdır. Başka bir meta-analizde vücutta 25'ten fazla nevüs varlığı artmış melanom riskiyle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada melanom vakalarının %42'sinde 25'ten fazla nevüs saptanmıştır(58). Başka bir meta-analizde yüksek nevüs sayıları olan bireylerde melanom gelişme riskinin yüksek olduğu anatomik lokalizasyonlar, kronik güneş maruziyeti olan baş ve boyun ile karşılaştırıldığında gövde ve bacaklar olarak bulunmuştur(59).

Konjenital nevüsler doğumda var olan veya yaşamın ilk ayında ortaya çıkan nevüslerdir. Büyük konjenital nevüsü olan bireylerde yaşamın bir döneminde melanom gelişme riski % 2 ile %5 arasındadır(60).

Atipik Nevüs

Atipik nevüsler benign karakterde, görüntü olarak melanomların özelliklerini gösterebilen nevüslerdir. Bu özellikler asimetri, sınır düzensizliği, renk düzensizliği 5 mm'den büyük çapta olabilme özellikleridir. Atipik nevüs varlığı melanom için artmış risk faktörüdür. 5 atipik nevüs varlığı 6 kat artmış melanom gelişme riski ile birliktedir(61, 62).

FAMMM(Familial Atypical Multipl Mole and Melanoma) Sendromu

FAMMM sendromu, malign melanom ve çok sayıda değişik boyut ve kırmızımsı kahverengiden parlak kırmızıya değişen renkle karakterize kutanöz bir fenotip ile ortaya çıkan ailerlerde tanımlanan bir sendromdur(63, 64). FAMMM sendromu otozomal dominant geçen bir sendrom olup hastaların %55'inde 20-59 yaşları arasında, %100'ünde 76 yaşında melanom gelişimi mevcuttur(65). FAMMM sendromu CDKN2A mutasyonları ile ilişkili olup bazı olgularda pankreas kanseri ve diğer malinitelerde artmış risk görülmüştür(66).

2.3.3 Kişisel Melanom Öyküsü

Daha önce melanom öyküsü olmak artmış ikinci primer melanom gelişimi riski ile birliktedir(67). Daha önce melanom öyküsü olan kişilerde %6-10 arasında ve 30 kattan daha fazla riskte ikinci primer melanom gelişme riski mevcuttur(67, 68). Yapılan çalışmalarda daha önce baş ve boyunda melanom öyküsü olan, güçlü aile öyküsü olan, yüksek nevüs sayısı olan ve lentigo malign melanom veya nodüler malign melanom öyküsü olanlar yüksek ikinci primer melanom riski olduğu görülmüştür(69).

2.3.4 Genetik Faktörler ve Mutasyonlar

Melanomların yaklaşık %7-15'i aileseldir(70). Farklı aileler arasında melanoma yatkınlık oluşturan genetik bir heterojenite varlığı söz konusudur(71). Tümör baskılayıcı gen ve onkogenlerin mutasyonu ailesel melanoma sebep olur.

Kromozom 9p üzerinde bulunan ana gen, baskılayıcı gen CDKN2A'yı kodlar. CDKN2A mutasyonları ailesel melanomlarda en sık rastlanan mutasyondur(72). Bu genin mutasyonu hücrelerin G1 fazına kontrolsüz geçişine ve kontrolsüz hücre

çoğalmasına neden olur. CDKN2A'nın bir ailede artan mutasyon sıklığı erken yaşta melanom oluşması ve aynı kişide birçok melanom gelişmesi ile karakterizedir.

MC1R mutasyonu da ailesel melanom oluşumu için risk faktörüdür. MC1R geni kromozom 16q24 üzerinde bulunmakta olup MC1R'i kodlar ve pigmentasyonun kontrolünü sağlar(73). MC1R'nin varyantları melanom için bilinen risk faktörleri olan kıvrık saç ve açık ten fenotipiyle ilişkilidir(74). Bununla birlikte bazı MC1R varyantları fenotipten ve UV maruziyetten bağımsız olarak riski artırabilmektedir ve bu kanserler genellikle CDKN2A ve BRAF genlerindeki ek mutasyonlarla ilişkilidir(75).

Melanom riskinin arttığı diğer genetik durumlar Kseroderma Pigmentosum, Familial Retinoblastoma, Lynch Sendromu tip 2 ve Li-Fraumeni Sendromudur.

2.3.5. Diğer Cilt Kanserlerinin Varlığı

Melanom dışı kutanöz kanser öyküsü olan hastalarda artmış melanom gelişim riski mevcuttur(76).

2.3.6 İmmünsupresyon

Transplant alıcıları, lenfomalı hastalar, AIDS hastaları gibi immünsuprese hastalarda melanom gelişim riski artmıştır ve bu hastalarda melanom kötü prognozlu seyretmektedir(77, 78).

2.4. Klinikopatoloji

Melanomlar melanositlerin malign neoplazmından gelişirler. Melanositler daha çok epidermisin bazal tabakasında bulunurlar. Melanositlerin görüldüğü diğer bölgeler gözün uveal tabakası ve sinuzoidal mukoza, oral mukoza, vulvar mukoza, gastrointestinal mukoza gibi mukozal yüzeylerdir.

2.4.1. Sınıflandırma

Daha önceleri malign melanom Clark ve arkadaşları tarafından yüzeysel yayılan melanom, lentigo malign melanom, nodüler malign melanom olarak sınıflandırılmış olup(79, 80) daha sonra Dr. Richard Reed bu tiplere akril lentiginöz melanomu eklemiştir(81). Malign melanom 2006-WHO(Dünya Sağlık Örgütü) sınıflamasında bu dört tipe desmoplastik mavi nevüsten gelişen melanom, dev

konjenital nevüsten gelişen melanom ve diğer histolojik tipler eklenmiştir(Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Malign Melanom'un 2006-WHO Histolojik Sınıflandırması

MALİGN MELANOM
Yüzeyel yayılan melanom
Nodüler malign melanom
Lentigo maligna
Akrall lentiginöz melanom
Mukozal lentiginöz melanom
Desmoplastik melanom
Mavi nevüsten kaynaklanan melanom
Dev konjenital nevüsten kaynaklanan melanom
Çocukluk çağı melanomu
Nevoid melanom
Persistent melanom
Sınıflandırılmayanlar

LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, eds. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumors. Lyon: IARC Press; 2006(82).

Lentigo Malign Melanom (LMM)

Lentigo maligna melanositlerin dermal-epidermal birleşim yerinde atipik proliferasyonudur. Eğer lentigo maligna tedavi edilmezse lezyon dermise doğru ilerler, bu evrede lezyon lentigo malign melanom(LMM) adını alır(83).

LMM tipik olarak yaşlı kişilerde kronik güneş ışığına maruz kalan güneşten hasar görmüş bölgelerde, en sık baş ve boyunda ortaya çıkar(84, 85). Tüm melanomların %4-15'ini oluşturur(85, 86). Lezyon genel olarak irregüler tarzda çile benzeyen açık kahverengi bir makul olarak ortaya çıkar ve yıllar içerisinde yavaş bir şekilde değişerek ilerler. Malign melanomun bu formu diğer melanom tiplerine göre daha iyi bir seyir gösterir(87). Lezyon renk, şekil, boyut değiştirir açık renkten koyu renge değişebilir. Bazı vakalarda pembe yama şeklinde görülür, pigmentasyon içermez; buna amelanotik lentigo malign melanom denir(88).



Şekil 2.2. Lentigo Malign Melanom

Lezyon epidermis içine sınırlı iken palpabl değildir, bu evrede lezyona lentigo maligna denir. Lentigo maligna bir bakıma melanoma *in situ* olarak değerlendirilebilir. Lezyonun en az %5'i palpabl hale geldiğinde dermise yayılmaya başladığının belirtisidir. Dermise yayıldığı evre lentigo malign melanom olarak değerlendirilir. Lentigo malign melanomun gelişimi yavaştır. Lezyon lentigo malignadan LMM'ye yavaş bir progresyon gösterir. Tümör vertikal büyüme evresine kadar 10-50 yıl kadar epidermis içinde seyredebilir(89). LMM histolojik olarak radyal büyüme evresinde hiperkromatik poligonal şekilli çekirdekleri olan atipik melanositleri içerir. Vertikal büyüme evresinde ise dermal nodüller ve fasiküller oluşur, tümör hücrelerinin stoplazması büzülür ve soluk bir çekirdek görüntüsü, pagetoid yayılma ve lenfositik infiltrasyon görülür. LMM yüz bölgesinin en sık görülen melanom tipidir(90). Tümör lentigo maligna evresinde %97.2 gibi en iyi 5 yıllık sağkalıma sahiptir. Tümör invaziv evreye geçtiğinde yüksek metastaz riskiyle birlikte agresif davranış gösterebilir. LMM yüzeysel yayılan melanomun aksine nevüslerle ilişkili değildir ve diğer cilt kanserleri ile ilişkili olabilir(91) ve 60 yaş üzerinde diğer melanom tiplerine göre daha sık rastlanır ve tipik olarak 6. ve 7. dekatlarda görülür. Görüldüğü ortalama yaş aralığı 66-72 yaş arasındır(83, 92).

Yüzeysel Yayılan Melanom(YYM)

Yüzeysel yayılan melanom yaklaşık olarak tüm melanom olgularının %75'ini oluşturur, en sık rastlanan tiptir. YMM'lerin %30'u nevüs zemininde gelişir(57). Nevüs zemininde gelişen malign melanomlarda görülen en sık alt tip yüzeysel yayılan malign melanomdur ve gençlerde nevüs zemininde gelişen melanomların en sık

lokalizasyonu gövdedir(93, 94). YMM tüm vücut bölgelerinde görülebilir ancak en sık görüldükleri vücut bölgeleri erkeklerde sırt bölgesi, kadınlarda bacaklardır ve aralıklı güneş ışığı maruziyeti ile ilişkilidir(84, 95, 96). Genellikle beyaz ırkta sık görülür. YMM vertikal büyüme evresinden önce bir dönem radyal büyüme evresi olduğu için ismini buradan alır(97).



Şekil 2.3. Yüzeyel Yayılan Melanom

Klinik olarak yüzeyel yayılan melanomlar irregüler sınırlı santralinde çeşitli renk ve pigment varyasyonları gösteren öncesinde makül ile başlayan birkaç milimetreden birkaç santimetreye ulaşabilen plaklar olarak tanımlanır. Hastaların anamnezinde zamanla büyüyen bir plak öyküsü mevcuttur(95). Büyümüş lezyonlarda kırmızı, ten rengi, mavi, kahverengi, siyah, gri gölgelenmeler olabilir. YYM'ler genç orta yaş grubu olgularda en sık görülen melanom tipidir ve YYM olgularının % 70'i 30-50 yaş grubudur. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Yüzeyel yayılan melanom diğer histolojik alttıplere göre genel olarak daha iyi prognozla ilişkili gözükmektedir(98, 99).

Nodüler Malign Melanom(NMM)

Nodüler malign melanomlar vertikal faz tümörlerdir(100). NMM ikinci en sık tip olup melanomların %15-30'unu oluşturur(101). En sık görüldüğü yaş aralığı 5. ve 6. dekattır ve en sık görüldüğü anatomik lokalizasyonlar gövde ve kollar ile bacaklardır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Radyal büyüme fazı mevcut değildir sadece vertikal büyüme fazı mevcuttur ve çok hızlı büyür ve metastaz yapmaya meyillidir(96). Nodüler melanom prognozu diğer alt tiplere göre kötü seyretmektedir(102-104). 2018 yılında yayınlanan 1973-2013 yılları SEER veri

tabanı ve NYU'dan alınan verilerle yapılan bir çalışmada nodüler melanom alt tipi ölüm için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır(99).



Şekil 2.4. Nodüler Malign Melanom

Nodüler malign melanom klinik olarak koyu renkli pigmente, genellikle ülser zeminden yüksek palpabl plak, pedinkül veya polipoid irregüler sınırlı nodül olarak görülür(29). Aralıklı UV maruziyetine bağımlı tiptir. Yüzeyel yayılan melanom ve lentigo malign melanom sıklıkla 1 mm'den daha az kalınlıkta yakalanırken teşhis anında nodüler melanomlar genel olarak 2 mm'den daha kalındır(105).

Akral Lentiginöz Melanom(ALM)

Akral lentiginöz melanomlar tüm melanomların %5'inden az bir oranını oluşturur. Radyal büyüme fazlı melanomların en seyrek görülen tipidir. Genellikle görüldüğü anatomik lokalizasyonlar palmar bölge, plantar bölge, subungual bölge ve mukozal yüzeylerdir. Asya ırkında, İspanyollar'da ve Afrikalı popülasyonda en sık görülen malign melanom tipidir(96). Bu bölgeler içinde en sık görüldüğü bölge plantar bölgedir(106). ALM beyaz popülasyonda görülen melanom tiplerinin %2-8'ini oluştururken siyah popülasyonda görülen melanomların %29-72'sini oluşturur(101), Asyalı popülasyonda görülen melanomların ise %50'sinden fazlasını oluşturur(107, 108). Çoğunlukla yaşlı popülasyonu etkiler ve kadınlarda daha sıktır. Subungual melanom tırnak matriksinden oluşur ve tırnak distrofisi olsun veya olmasın kahverengi siyah bantlar görülür(109). Yapılan çalışmalarda akral lentiginöz melanomun kötü prognoz gösterdiği saptanmıştır(102, 104, 110, 111).



Şekil 2.5. Akral Lentiginöz Melanom

ALM klinik olarak siyah ya da koyu kahverengi düzensiz pigmentli yama şeklinde görülür(112). Regresyon alanları lezyon içinde gri-beyaz renk değişiklikleri olarak görülür.

Subungual olmayan alanda akral lentiginöz melanom atipik pigmentte bir makul olarak görülür ve sınır düzensizliği oluşur. Lezyon vertikal büyüme fazına geçtiğinde ise yüzeyden eleve palpabl nodül ve yama haline geçer ve bazen ülserasyon gelişir. Subungual akral lentiginöz melanomda ise tırnak ve tırnak yatağında irregüler sınırlı pigmentte bant şeklinde oluşur. Bazen lezyon tırnak ve tırnak kıvrımı sınırlarını aşar ve parmak cildine uzanabilir. Bu belirtiyeye ‘Hutchinson belirtisi’ denir(113).

Nevoid Melanom

Nevoid melanomlar malign melanomların çok nadir görülen bir tipi olup tüm melanomlar içinde %1-2 sıklıktadır.

Nevoid melanomlar hem klinik hem de histolojik olarak benign nevüslerle karışır. Farkı ise diğer melanom tipleri gibi lokal nüks ve metastaz yapabilme özelliğinin olmasıdır(114). Nevoid melanomlar klinik olarak verriköz ve kubbe biçimli lezyonlar olarak görülürler ve en sık gövde ve ekstremitelerin proksimalinde görülürler(115). Makroskopik olarak 5-10 mm boyutlarda papuler, verriköz veya nodüler görünümündedirler ve düzgün sınırlıdır(116). Nevoid melanomların iki tipi vardır. Bunlardan biri spitzoid nevüsün hücrelerine benzeyen epitelooid hücrelerden oluşan tipidir. Diğer nevoid melanom tipi ise küçük nevüs benzeri hücreler içerir (117).

Spitzoid Melanom

“Spitzoid melanom” terimi klinik ve histolojik olarak spitz tümörlerine morfolojik olarak benzerlik gösteren melanom alt grubunu tanımlamak için kullanılmıştır. 2006’da WHO spitzoid melanomu nevoid melanomun orta ve büyük spitzoid hücrelerden oluşan bir varyantı olarak tanımlamıştır(118). Bu lezyonlar genellikle eritemli büyüyen papul ve nodüller şeklinde görülür. Spitzoid melanomlarda spitz tümörlere göre daha şiddetli atipi görülür ve histolojik olarak bu lezyonların tanısı genellikle zor olup ek moleküler testler gerektirir. Spitzoid melanomda diğer varyantlardan farklı olarak BAP-1 mutasyonları görülür.



Şekil 2.6. Spitzoid Melanom

Desmoplastik Melanom

Desmoplastik melanom skara benzeyen amelanotik, soluk plak şeklinde ortaya çıkar. Görünüşü sebebiyle skar, fibroma, bazal hücreli kanser ile karıştırılabilir(119). Klinik olarak amelanotik güneş hasarlı bölgelerde eritemli, soluk, parlayan renkli nodül veya plak şeklinde ortaya çıkabilir(96). Histolojik olarak incelendiğinde iğ şeklinde melanom hücreleri kollajen fibriller ve fibröz stroma ile ayrılır ve reaktif fibroblastlar melanom hücreleri ile yakın ilişkidir(118, 120). Tümörün ilişkide olduğu epidermis lentiginöz melanositik hiperplazi ya da lentigo malignayı içerebilir(121).



Şekil 2.7. Desmoplastik Melanom

Desmoplastik melanomlar genellikle yaşlılarda güneş hasarlı bölgelerde, sıklıkla baş, boyun ve üst sırtta oluşurlar fakat diğer kutanöz ve mukozal yüzeylerde de görülebilir. Bazen lentigo maligna ile ilişkili olarak ortaya çıkabilirler(122). Erkeklerde hafifçe daha sıktır.

Amelanotik Melanom

Tüm melanom tipleri amelanotik melanom olarak görülebilir. En çok nodüler melanomlar ve desmoplastik melanomlarda görülür. Melanom olgularının %2-8'ini amelanotik melanomlar oluşturur. Amelanotik melanomlar sıklıkla pembe, kırmızı makul, plak, nodül şeklinde sınırları belirgin lezyonlar olarak görülürler(123, 124). Amelanotik melanomlar sıklıkla seboreik keratoz, hemanjiom, melanositik nevüs, piyojenik granulom gibi benign lezyonlarla karıştırılır. Bu da tanıda güçlüklerle gecikmelere neden olarak kötü bir prognoza sebep olur.

Mukozal Melanom

Mukozal melanomlar melanomun nadir görülen tipleridir. Tüm melanomların %1'ini oluşturur(102). Genel olarak mukozal melanomlar yaşlı popülasyonda görülür, görüldüğü ortalama yaş aralığı 7. dekadattır(125). Solunum sistemi, genitoüriner sistem ve gastrointestinal sistem mukozasında epitel tabaka boyunca yayılan melanositlerden gelişen tümörlerdir. Mukozal melanomun sık görüldüğü anatomik lokalizasyonlar baş, boyun, vulvo-vaginal ve anorektal mukozadan gelişen melanomlardır. Mukozal melanomlar tanı anında çoğunlukla ilerlemiş evrededir; sebebi ise mukozal melanomlarda teşhisteki güçlüktür. Mukozal melanomlar lokal

evrede teşhis edilse bile agresif tedaviye rağmen kısa sürede metastaz yapma potansiyeline sahiptir ve 5 yıllık sağkalımı %25 civarındır. Bu nedenlerle mukozal melanomun prognozu kutanöz melanoma göre kötü seyretmektedir(102, 126). Mukozal melanomlar Afrikalı, Asyalı ve İspanyol popülasyonda kutanöz melanoma göre daha siktir. Kutanöz melanomlar erkeklerde daha sık olmasına rağmen mukozal melanomlar kadınlarda daha sık teşhis edilmektedir. Mukozal melanomların %40-50'si baş ve boyunda görülür. Mukozal melanomların son zamanlarda moleküler patolojisinin anlaşılmasına başlaması hastalığın tedavi stratejilerinde yeni bakış açıları getirmiştir. Mukozal melanomlarda KIT amplifikasyonları artmış gözükmektedir. BRAF ve NRAS mutasyonları mukozal melanomda nadirdir(127, 128).

Uveal Melanom

Uveal melanomlar uveanın iris, silier cisim ve koroidindeki melanositlerden meydana gelebilir. Uveal melanomların %95 kadarı silier cisim ve koroidden oluşur. Uveal melanomda lokal hastalık evresindeki hastaların her türlü tedavilerine rağmen %50'sinde metastazlar gelişir. Uveal melanomların %20-30'u teşhisten 5 sene sonra metastatik evreye geçer, %45'i ise teşhisten 15 sene sonra ölür(129, 130).

Uveal melanomların gelişiminde kutanöz melanomdan farklı olarak UV maruziyetinin rolü olmadığı düşünülmektedir. Uveal melanom risk faktörleri koroidal nevüs varlığı, oküler/okülodermal melanositozis (episklera, uvea, cildin hiperpigmentasyonu), kutanöz nevüs varlığı, ailesel uveal melanom varlığıdır. Son yıllarda BAP-1 mutasyonu saptanan hastalarda otozomal dominant gelişim gösteren bir herediter kanser sendromu tanımlanmıştır. Bu mutasyonun olduğu hastalar uveal melanom, kutanöz melanom, atipik spitzoid tümörler, mezotelyoma, meningioma, akciğer adenokanseri ve birçok kanser çeşidinde artmış riske sahiptir(131).

2.4.2 Klinik

Melanomların %90'ı kutanöz melanom olarak ortaya çıkar, %4'ü herhangi bir orijin saptanamadan metastatik olarak ortaya çıkar. Birçok melanomda özellikle erken fazlarda tümörde renk açılma alanları, solma alanları görülür. Bu alanlar tümör regresyon alanlarıdır. Tümör regresyonu tümöre karşı güçlü immün yanıtı gösterir(101). Hatta metastazla tanı konulup primeri bulunamayan melanomlarda primer tümörün zamanla regrese olduğu düşünülmektedir.

Melanomun erken teşhisi melanom mortalitesinde önemli bir rol oynar. Klinik tanıda herhangi bir tanı yardımının amacı iyi huylu ve kötü huylu lezyonları birbirinden ayırmak ve erken teşhistir. Melanom klinik tanısı için 1985'te ABCD akronimi tanımlandı ve 2004 yılında bu kriterler ABCDE olarak geliştirilmiştir. Bu kriterler pigmentli lezyonların değerlendirilebilmesi için sistematik bir yöntem olup melanom klinik tanısında yardımcı olur. Benign lezyonlar genellikle düzenli sınırlı, homojen renkli, simterik ve yuvarlaktır. Melanomlar ise genellikle asimetric, heterojen pigmente renkte, düzensiz sınırlı ve genel olarak 6 mm'den daha geniş çaptadır(132).

Klinik tanıda yardımcı olan ABCDE akronimi;

A-Asimetry: Lezyonun bir yarısı ile diğer yarısının aynı olmaması

B-Border irregularity: Sınır düzensizliği

C-Color variation: Lezyonda kırmızı, mavi, siyah, gri, beyaz gibi birçok renk değişikliklerinin oluşması

D-Diameter: Tümör çapının 6 mm veya daha fazla olması

E-Evolution: Var olan bir lezyonda renk, çap, şekil olarak değişmesi yada yeni lezyon oluşumu

Melanomlar çoğunlukla ciltte oluşan tümörler olduğu için diğer kanser türlerine göre tanı avantajına sahiptir ve melanomun deri boyunca kalınlığı ile prognozu arasında doğru bir orantı olduğu için melanomun klinik olarak erken fark edilmesi melanom prognozu için kritik bir durumdur. Bu nedenle tüm vücut incelemesini hastalara anlatarak, öğretmek ve tanı yöntemlerini uygun kullanarak melanomun erken tanısı mümkündür. Vücutta önceden var olan nevüslerde gelişen renk değişikliği, boyut değişikliği, şekil değişikliği klinisyeni ve hastaları malign melanom şüphesi açısından uyarmalıdır. Tanı klinik ve patoloji ile ortak olarak konur ve tanı için altın standart patolojik biopsidir(29).

2.5. Prognostik Faktörler ve Evreleme

Melanomda prognoza etki eden bir takım faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörlerin belirlenmesindeki amaç hastaların sağkalımını tahmin etmek, riskli hastaları belirlemek ve tedavileri şekillendirmektir. Prognostik faktörler histopatolojik karakteristikler, kişisel faktörler, biyokimyasal ölçümler ve genetik

faktörleri içerir. Evrelemedeki amaç prognozu tahmin etmek, uygun cerrahi tedavileri ve adjuvan tedavi uygunluğunu belirlemektir. Melanom evrelemesinde geçerli olan en yeni evreleme sistemi AJCC tarafından 2017 yılında 8. versiyon olarak güncellenen TNM sistemidir(133). TNM sisteminde primer tümör, bölgesel lenf nodu ve uzak metastaz yer alır.

2.5.1. Evreleme

Primer Tümör(pT)

AJCC 8. evreleme sisteminde önceki evreleme sistemine göre T1 tümör sınıflamasından kriter olarak mitotik oran çıkarıldı ve diğer kriterler aynı alındı(134). Ayrıca 7. evreleme sisteminde tümör kalınlığı yuvarlama olarak 0.01 mm'e yakın olan taraf alınırken yeni evreleme sisteminde 0.1 mm'ye yakın olan tarafa yuvarlanmaktadır(135). Diğer bir değişiklik ise T1 tümör alt sınıfında T1a'da tümör kalınlığı <8 mm ve ülserasyon yok; T1b'de tümör kalınlığı <8 mm ve ülserasyon mevcut ya da tümör kalınlığı 0,8 ile 1 mm arası ülserasyon yok şeklinde değiştirildi.

Bölgesel Lenf Nodları(pN)

Bölgesel LN tutulumu melanomda metastatik hastalığın yaygın tutulan bir bölgesidir ve uzun dönem sonuçlarda olumsuz etkiye sahiptir. Nodal tutulumun histolojik kanıtları olan (bölgesel lenf nodlarının mikro ve makrometastazları, satellit, mikrosatellit nodül, intransit kutanöz ve/veya subkutan metastazlar) ve uzak metastazı olmayan tüm hastalar evre III hastalık olarak sınıflandırılır.

Bölgesel LN tutulumunda AJCC 7. evreleme sistemine göre bir takım değişiklikler mevcuttur. 7. evreleme sisteminde bölgesel LN tutulumunda mikrometastaz ve makrometastaz terimleri kullanılıyordu. Bu terimler güncel evreleme sisteminde artık kullanılmıyor. Güncel evreleme sisteminde bölgesel LN tutulumu mikrometastaz yerine klinik olarak saptanamayan, sentinel lenf nodu biopsisi(SLNB) ile tespit edilen LN tutulumu, makrometastaz yerine ise klinik olarak saptanan LN tutulumu terimleri kullanılmıştır(136). 8. evreleme sisteminde her N kategorisi klinik olarak saptanamayan SLNB ile tespit edilen, klinik olarak tespit edilen LN tutulumu olarak ayrılmış ve intralenfatik metastaz varlığı açısından a, b, ve c'ye göre kategorilendirilmiştir. 7. evreleme sisteminde N1 kategorisi N1a;1 tane

mikrometastaz içeren LN tutulumu, N1b;1 tane makrometastaz içeren LN tutulumu olarak ayrılırken; 8. evreleme sisteminde N1a; 1 tane klinik olarak tespit edilen LN metastazı varlığı, N1b; 1 tane SLNB ile tespit edilen LN metastazı varlığı, N1c; bölgesel LN metastazı olmadan intralenfatik metastaz varlığı olarak derecelendirilir. 7.evreleme sisteminde N2 kategorisi 2-3 bölgesel LN tutulumu üzerinden N2a;2-3 tane mikrometastaz içeren LN varlığı, N2b; 2-3 tane makrometastaz içeren LN varlığı, N2c; bölgesel LN tutulumu olmadan intralenfatik tutulum olarak derecelendirilirken 8. evreleme sisteminde ise N2 kategorisi 2-3 bölgesel LN tutulumu üzerinden N2a; SLNB ile tespit edilen 2-3 bölgesel lenf nodunda metastaz varlığı, N2b; klinik olarak saptanan 2-3 LN metastaz varlığı, N2c; 1 tane klinik olarak saptanamayan veya saptanan LN metastazı varlığıyla birlikte intralenfatik metastaz varlığı olarak sınıflandırılır. 7. evreleme sisteminde N3, 4 veya daha fazla metastatik LN varlığı, konglomere LN varlığı veya metastatik LN tutulumuyla birlikte satellit/intransit metastaz varlığı olarak tanımlanırken 8. evreleme sisteminde N3; N3a, N3b, N3c olarak 3 sınıfa kategorilendirilmiştir. N3a; 4 veya daha fazla klinik olarak saptanamayan, SLNB ile tespit edilen LN metastazı varlığı, N3b; en az bir tanesi klinik olarak saptanan lenf nodu metastazı olmak üzere 4 veya daha fazla LN metastazı veya konglomere LN varlığı; N3c; klinik olarak tespit edilip edilmediğine bakılmaksızın intransit, satellit ve/veya mikrosatellit metastazın eşlik ettiği konglomere LN varlığı olarak belirtilmiştir(137).

Uzak Metastaz(pM)

AJCC 8. evreleme sisteminde uzak metastazları olan hastalar metastazın olduğu anatomik bölgeye göre sınıflandırılır. 7. evreleme sistemine kıyasla 8. evreleme sisteminde önemli değişiklikler serum LDH seviyesi her M kategorisinde kullanılmıştır ve SSS metastazları için ayrı bir M4 kategorisi oluşturulmuştur(136).

Tablo 2.2. AJCC 8. Evreleme Sistemine göre TNM Evrelemesi

T Sınıflaması	Kalınlık	Ülserasyon
Tx T0 Tis T1 T2 T3 T4	Primer tümör kalınlığı değerlendirilememiş Primer tümör kanıtı yok Melanoma in situ ≤1 mm >1 mm-2mm >2 mm-4 mm > 4mm	Primer tümör bilinmiyor ya da regrese olmuş a:<0.8 mm ülserasyon yok b:0.8 mm ülserasyon var veya 0.8 mm-1 mm ülserasyon var veya yok a:ülserasyon yok b:ülserasyon var a:ülserasyon yok b:ülserasyon var a:ülserasyon yok b:ülserasyon var
N sınıflaması		
Nx N0 N1 N2 N3	Lenf nodu değerlendirmesi yapılamamış Bölgesel metastaz yok 1 LN metastazı ya da LN metastazı olmadan intransit met(ler)/satellit(ler)/mikrosatellit(ler) varlığı N1a: SLNB ile tespit edilen 1 klinik olarak okkult metastaz varlığı N1b: Klinik olarak saptanabilen 1 LN metastazı varlığı N1c: LN metastazı yok intransit met(ler)/satellit(ler)/mikrosatellit(ler) varlığı N2 2-3 lenf nodu metastazı yada 1 lenf nodu metastazı ile birlikte intransit(ler)/satellit(ler)/ mikrosatellit(ler) varlığı N2a:SLNB ile saptanan 2-3 LN klinik okkult metastaz varlığı N2b:En az biri klinik olarak saptanabilen 2-3 LN metastaz varlığı N2c:Klinik olarak okkult veya saptanabilen 1 LN ve intrasit(ler)/satellit(ler)/ mikrosatellit(ler) varlığı N3 ≥4 veya ≥2 LN metastaz varlığı ve intransit met(ler)/satellit(ler)/mikrosatellit(ler) varlığı veya Herhangi bir sayıda konglomere LN metastazı ve/veya intransit met(ler)/satellit(ler)/ mikrosatellit(ler) varlığı N3a: SLNB ile saptanan ≥4 LN klinik okkult metastaz varlığı N3b: En az biri klinik olarak saptanan ≥ 4 LN metastazı veya herhangi bir sayıda konglomere LN metastazı varlığı N3c: Klinik olarak okkult veya saptanabilen ≥2 LN metastazı (intransit met(ler)/satellit(ler)/mikrosatellit(ler) var veya yok) ya da intransit met(ler)/satellit(ler)/ mikrosatellit(ler) metastazın eşlik ettiği herhangi bir sayıda konglomere LN metastazı varlığı	
M sınıflaması	Tutulum yerleri	Serum LDH
M1a M1b M1c M1d	Uzak deri,subkutan doku,kas doku içeren yumuşak doku ve/veya bölgesel olmayan LN metastazı Akciğer metastazları(Uzak deri, subkutan doku,kas doku içeren yumuşak doku ve/veya bölgesel olmayan LN metastazı var veya yok SSS dışı visceral organ tutulumu(Akciğer metastazı, uzak deri,subkutan doku,kas doku içeren yumuşak doku ve/veya bölgesel olmayan LN metastazı olsun veya olmasın SSS tutulumu	0:LDH yüksek değil 1:LDH yüksek

SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biopsisi, LN:Lenf Nodu, LDH:Laktat dehidrojenaz, SSS:Santral Sinir Sistemi

Amin MB,FL Greene AJCC 8.evrelendirme klavuzundan(82)

Tablo 2.3. Malign Melanomda Klinik ve Patolojik Evreleme

KLİNİK EVRELEME				PATOLOJİK EVRELEME			
E0	Tis	N0	M0	E0	Tis	N0	M0
E1A	T1a	N0	M0	E1A	T1a T1b	N0 N0	M0 M0
E1B	T1b T2a	N0	M0	E1B	T2a	N0	M0
E1A	T2b T3a	N0	M0	E1A	T2b T3a	N0 N0	M0 M0
E1B	T3b T4a	N0	M0	E1B	T3b T4a	N0 N0	M0 M0
E1C	T4b	N0	M0	E1C	T4b	N0	M0
EIII	T1-4	≥N1	M0	EIIIA	T1-2a	N1a/N2a	M0
				EIIIB	T0 T1-2a T2b-3a	N1b,N1c N1b/c/N2b N1a-N2b	M0 M0 M0
				EIIIC	T1-3a T3b/4a T4b	N2c/N3 N1/N2/N3 N1a-N2c	M0 M0 M0
				EIIID	T4b	N3a/b/c	M0
EIV	T1-4	N1-3	M1	EIV	T1-4	N0-3	M1

Amin MB, FL Greene AJCC 8.evrelendirme klavuzundan(82)

2.5.2. Prognostik faktörler

Evre 0 (Melanoma *in situ*)

In situ melanomda tümör hücreleri epidermis içine sınırlı olup dermiste malign hücre infiltrasyonu gözlenmez. Çok iyi prognozu vardır ve metastaz potansiyeli taşımaz fakat çok düşük riskli lokal nüks riski taşır(138).

Evre I ve II

Evre I ve II lokal hastalık evresi olarak kabul edilir. Tümör kalınlığı ve ülserasyon en önemli prognostik faktörlerdir. AJCC 8. evreme sisteminin bazaldığı büyük data verilerine göre evre I'de 5 yıllık sağkalım %98, evre II'de 5 yıllık sağkalım ise %90'dır (8).

Tümör kalınlığı(Breslow); tümör kalınlığı gönderilen örnekte tümörün en kalın olduğu cilt katmanına dik açıyla ölçülen değer ile hesaplanır. Bunun için wedge veya punch biopsiden ziyade eksizyonel biopsi önerilir. Erken evre melanomların evresini etkileyen ve prognozla tutarlı ilişkisi olduğu gösterilen iki önemli değişken breslow kalınlığı ve ülserasyon varlığıdır(139).

AJCC 8. evreleme sisteminde lokal tümör evrelendirmesi için breslow kalınlığı ve ülserasyon kullanılmıştır. T1N0 tümörlerin alt kategorilere bölmelendirilmesi için 7568 hastanın alındığı büyük bir veri sisteminde değerlendirilmiş olup 0.8 mm altı ve 0.8 mm ile 1 mm arasında tümör kalınlığı olan hastalar karşılaştırılmış ve 0.8 mm ve üzerinde breslow kalınlığı olan hastalarda sağkalımın daha kötü olduğu saptanmış ve ayrıca lenf nodu metastaz potansiyelinin 0.8 ve üzeri Breslow kalınlığı olan olgularda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca ülserasyon varlığı bu verilere göre kötü sağkalımla ilişkili bulunmuş olup lokal evreyi a ve b olarak bölmelendirmek üzere evrelemeye alınmaya devam edilmiştir. Bu verilere göre T1 tümörlerde mitotik oranın bağımsız bir risk faktörü olmadığı görülmüş olup T1 evrelemesinden çıkarılmıştır(135).

Ülserasyon; ülserasyon tümör üzerinde sağlam epitelin olmaması olarak tanımlanır. AJCC evreleme sisteminde primer tümör evrelemesi için önemli bir prognostik faktördür ve her tümör kalınlığı grubunda ülserasyon varlığı ve yokluğuna göre a ve b olarak bölümlendirilir. Ülserasyon varlığı hem primer kutanöz melanom hem nodal hastalık için kötü prognostik faktördür(137).

Mitotik oran; mitotik oran 8. evreleme sisteminde primer tümör evrelemesinde T1 evrelendirme kriteri olarak dahil edilmemiştir(135). Ancak mitotik oran tüm tümör kalınlığı(T1-T4) kategorilerinde önemli bir prognostik faktördür ve

tüm primer melanomlarda değerlendirilmeli ve kaydedilmelidir(8) ve tüm tümör kalınlık kategorilerinde sağkalım ile ilişkilidir(137).

Mitotik oranı hesaplamak için en çok mitozu içeren dermis alanı(the “hot spot”) tanımlanır. Bu alan belirlendikten sonra 1 mm² bitişik alandaki toplam mitoz sayısı mitotik oranı verir.

Evre III(Nodal Hastalık)

Malign melanomda sentinel lenf nodu tutulumu başlıbaşına kötü prognostik faktördür. Çok merkezli çalışmalar sentinel lenf nodunun durumunun hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ile korele olduğunu göstermektedir. AJCC 8. evreleme sisteminin kullandığı uluslararası melanom verilerine göre evre III melanomda 5 yıllık sağkalım oranları %77’dir. Nodal hastalıkta 5 yıllık sağ kalım oranları N1 için %82, N2 için %76, N3 için %57 dir(8).

Tutulan lenf nodlarının ve lenf nodu bölgelerinin durumu; tutulan sentinel lenf nodunun tümör yükü, tutulan lenf nodunun büyüklüğünün >1 mm olması, tutulan en büyük lenf nodunun maksimum boyutu, tutulan lenf nodlarının klinik olarak saptanmayıp SLNB ile saptanabilir olması veya klinik olarak değerlendirilebilir olması, kapsül dışı yerleşim, artan tümör invazyon derinliği gibi büyük tümör yükünü gösteren parametreler ve tutulan lenf nodu sayısı kötü prognozla ilişkilidir(8, 140).

Satellit, mikrosatellit ve *in-transit* metastazların varlığı; satellit metastaz primer tümörün 2 cm çevresinde oluşan metastatik kutanöz veya subkutan lezyonlardır. Mikrosatellit lezyonlar ise patolojik değerlendirme sırasında primer tümörün bitişğinde veya derinde mikroskopik olarak görülen lezyonlar olarak tanımlanır. 7. evreleme sisteminde mikrometastaz ana tümörü çevreleyen ve arasında en az 0.03 mm’lik sağlam doku ile ayrılmış en az 0.05 mm çapında ana tümör etrafında veya derininde tümör yuvalanmaları olarak tanımlanmaktaydı; ancak 8. evreleme sistemi bu tanıma ana tümörün etrafında büyüklüğüne ve ana tümör arasında mesafeye bakılmaksızın birincil melanomun bitişğinde veya derininde herhangi bir tümör çökeltisi şeklinde genişletmiştir(137). *In-transit* metastazlar ise primer tümörün 2 cm’den daha uzak mesafesinden başlayıp bölgesel lenf nodlarının

başladığı ilk basamağa kadar olan bölgede klinik olarak tanımlanan kutanöz ve/veya subkutan metastatik lezyonlardır. Satellit, mikrosatellit ve *in-transit* metastazların varlığının görece daha kötü prognoz gösterdiği belirtilmektedir(8).

Evre 4 (Metastatik Hastalık)

Malign melanom erken evrelerde cerrahi rezeksiyon ile oldukça iyi sağkalıma sahip olmakla birlikte metastatik evrede kötü prognozlu seyretmektedir. Metastatik hastalıkta 5 yıllık sağkalım beklentisi %16'dır(141). Metastatik hastalıkta önemli prognostik parametreler serum LDH seviyesi, melanomun metastaz yaptığı organlardır. 2009 AJCC melanom evreleme sisteminin referans aldığı verilere göre metastatik hastalıkta bir yıllık sağkalımlar M1a için %62, M1b için %53, M1c için %33 olarak saptanmıştır. Metastatik melanom deri, subkutan doku ve uzak LN metastazı olan hastalar diğer metastaz tiplerine göre en iyi sağkalıma sahiptir. Akciğer metastazı olan hastalar diğer viseral organ metastazı olanlara göre daha iyi sağkalım göstermektedir(142). AJCC 8. evreleme sisteminin referans aldığı hasta verilerine göre akciğer dışı viseral organ metastazlarından en kötü prognozlu olan metastaz tipi SSS metastazları olarak saptanmış olup güncel AJCC melanom evreleme sisteminde SSS metastazları M1d alt grubuna ayrılmıştır(8).

Serum LDH seviyeleri; AJCC 8.evreleme sisteminde metastatik evre serum LDH seviyesine göre her kategoride 0 ve 1 olarak bölümlendirilmiştir. Serum LDH seviyeleri metastatik hastalık için bağımsız bir prognostik faktördür ve serum LDH seviyesi yüksekliği kötü sağkalımla ilişkilidir. Serum LDH seviyeleri immünoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin kullanıldığı günümüzde tedaviye yanıt, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ile ilişkili önemli bir faktör olmaya devam etmektedir.

Diğer Prognostik Faktörler

Malign melanomlu hastaların uzun dönem sonuçlarını öngörmede faydalı olan AJCC sistemine dahil edilmemiş bir takım klinik ve patolojik prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bunlar;

Yaş ve cinsiyet; ilerlemiş yaş melanom için kötü prognostik faktördür. Genç yaş hastalar tanı anında tümörleriyle ilişkili agresif özelliklere sahip olsalar da yaşlı hastalara göre daha iyi bir prognoza sahiptirler.

Kadınlarda erkek cinsiyete göre ülsere olmayan daha ince tümör kalınlığı olan tümörlerin oluşması ve melanomun anatomik lokalizasyon olarak ekstremitelerde oluşma ihtimali daha olasıdır. Tüm bu ihtimallerle birlikte kadın cinsiyet evre I ve II tümörlerde iyi prognozla ilişkilidir(143). EORTC tarafından yapılan 5 randomize çalışmanın analizlerinde evre III ve IV hastalıkta hastalıksız sağkalımın ve genel sağkalımın kadınlarda erkeklere göre daha iyi olduğu saptanmıştır(144).

Anatomik lokalizasyon; kutanöz melanomlarda baş-boyun, gövde ve alt ekstremitelik lokalizasyonları üst ekstremitelere göre daha kötü prognoz göstermektedir(145-147). Melanomda evrelemeyi etkileyen prognostik faktörler göz önüne alındığında anatomik lokalizasyonun progresyona etkisi daha azdır. Mukozal melanomlarda primer çıkış bölgesinden bağımsız olarak tümörün geniş eksizyonu çok iyi sağkalım sağlar. Metastatik evrede mukozal melanomun diğer melanom tiplerine göre prognozu kötüdür(102, 148). Mukozal melanomların diğer melanomlara göre prognozunun kötü seyretmesinin nedeni klinik olarak erken teşhisin güç olması, her anatomik lokalizasyondan kaynaklanan mukozal melanomun benzersiz biyolojisi gibi sebeplerdir. Uveal melanomda lokal hastalığın agresif tedavisine rağmen metastaz sık karşılaşılan bir durumdur. Lokal hastalık evresinde olan olguların tüm lokal tedavilere rağmen neredeyse %50'sinde ilerleyen zamanlarda metastatik hastalık gelişmektedir. Olguların %20-30'unda 5 yıl içinde metastatik hastalık gelişmekte, %45'i de 15 sene içinde ölmektedir(129).

Patolojik Faktörler

AJCC evreleme sisteminde bulunmayan bir takım patolojik faktörler kötü prognozla ilişkilidir.

Clark invazyon düzeyi; Clark seviyesi tümör hücrelerinin deri boyunca deri katmanlarını invazyonunun bir ölçüsüdür. Artan clark seviyesi kötü prognozla ilişkilidir(80). Clark seviyesi AJCC 6. evreleme sisteminde prognostik faktör olarak mevcuttu daha sonra 7. evreleme sisteminde Clark seviyesinin yerini mitotik oran almıştır. Son veriler Breslow kalınlığı göz önüne alındığında bu parametrenin anlamlı bağımsız prognostik faktör olmadığını göstermiştir(142). Clark, 5 invazyon

düzeyi tanımlamış olup bu düzeyleri derinin histolojik tabakalarına göre belirlemiştir (Tablo 2.4.).

Tablo 2.4. Clark’a Göre İnvazyon Düzeyinin Ölçümü

CLARK SEVİYESİ	İNVAZYON DERİNLİĞİ
I	Epidermisde sınırlı melanom(melanoma <i>in situ</i>)
II	Hücreler papiller dermise ulaşmış fakat tamamen doldurmamış
III	Hücreler papiller dermisi işgal eder ve genişletir
IV	Hücreler retiküler dermisi invaze eder
V	Hücreler subkutan yağ dokuyu invaze eder

Histolojik alttip; histolojik alttip olarak tümör kalınlığı, ülserasyon ve evre düzeltilmediğinde nodüler malign melanom kötü prognozla ilişkili bulunmuştur(103). Yüzeyel yayılan melanom diğer melanom tiplerine göre daha iyi prognoza sahip görülmektedir fakat diğer prognostik faktörler düzeltilmediğinde histolojik alttipin çok belirgin bir etkisi gözükmemektedir(149). Desmoplastik melanomlar daha düşük LN metastaz potansiyeline sahip olup yüksek lokal nüks riskine sahiptirler(150). Diğer ilerlemiş lezyonlara göre desmoplastik melanomun prognozu daha iyi gözükmemektedir(151). Mukozal ve uveal melanom tipleri kutanöz melanoma göre kötü prognozlu seyretmektedir.

Lenfovasküler invazyon; çeşitli çalışmalar lenfovasküler invazyonun kötü prognostik faktör olduğunu ve lenfovasküler invazyon varlığının bölgesel ve sentinel lenf nodu metastazı gelişiminin öngördürücüsü olduğunu göstermiştir(152, 153).

Nevüs ilişkisi; atipik nevüsü olan kişilerde olmayan kişilere göre 3-20 kat artmış melanom riski mevcuttur. Nevüs ilişkili melanomların *de novo* gelişen melanomlara göre daha iyi prognozla ilişkili olduğu görülmüştür(154).

Tümörü infiltre eden lenfositler; 1969'da Clark '*Tümör Infiltrating Lenfositler*'(TIL's) terimini kullandı ve bu hücreleri tümöre karşı vücudun oluşturduğu yoğun immün cevabın bir parçası olarak tanımladı(80). Lenfositler antitümör hücre aracılı immünitede rol oynayan tümöre karşı immün yanıtta birincil öneme sahip hücrelerdir. Malign melanom immunitenin etkili olduğu tümörlerden biridir. Tümöre infiltre lenfositlerin varlığı yapılan çeşitli çalışmalarda melanom, kolon kanseri, over kanseri gibi immünitenin etkili olduğu kanserlerde iyi prognozla ilişkili olabileceğini göstermiştir(155). Clark ve Colleagues'in erken prognostik modellerinden birinde evre I melanomda tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı sağkalımın öngördürücüsü olarak tanımlanmıştır(156). Melanoma karşı immün yanıtın rolü son yıllarda ilerlemiş hastalıkta immün-modüle edici tedavilerin ortaya çıkmasıyla büyük ilgi görmüştür. TIL'lerin varlığının konağın primer tümöre immün cevabının bir yansıması olduğu düşünülmektedir(157). TIL'lerin yararını destekleyen daha ileri çalışmalar bu hücrelerin melanomun vertikal büyüme fazındaki varlığının sağ kalımda artış ve metastaz gelişme riskinde azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(156, 158).

Tümörü infiltre eden lenfositler intratümöral lenfositler terimine karşılık gelen melanom hücreleri ile temas halinde olan lenfositler olarak tanımlanmış olup peritümöral lenfositler tümörü infiltre eden lenfosit grubuna girmemektedir. 1989'da Clark ve arkadaşları melanomdaki farklı lenfosit infiltrat yapılarını kapsamlı bir şekilde sınıflandırmıştır. Bu sınıflamaya göre hiçbir lenfosit bulunmadığında TIL'leri '*absent*' olarak, fokal bir TIL infiltrasyonu durumunda '*non-brisk*' olarak, tümörün vertikal büyüme fazının bazali boyunca yayılan ya da tüm vertikal büyüme fazı boyunca bulunan TIL durumunda ise '*brisk*' olarak adlandırılırlar.

Son zamanlarda Melanom İSTITUTE Australia(MIA), TIL'ler için yeni bir derecelendirme sistemi önerdi. TIL'ler yoğunluklarına ve dağılımına göre 0-3 derece arasında sınıflandırıldı:

0 : TIL yokluğunu tarif eder.

1 : Hafif veya orta derecede fokal veya hafif çok odaklı infiltratın olduğu derece

2 : İşaretlenmiş bir fokal, orta veya işaretli bir çok odaklı veya hafif dağınık infiltrasyonu ifade eder.

3 : Orta veya diffüz lenfositik infiltratı ifade eder.

Son yıllarda antitümöral etkileri ve tümör prognozunda potansiyel rolleri ve kanser immünitesindeki yaygın doğası göz önüne alındığında TIL'ler kanser immunoterapisinde araştırmacılar için birincil hedef haline gelmiştir(155).

Tümör regresyonu; Sumner melanomda regresyonu ilk 1953'te tanımlamıştır(159). Primer kutanöz melanomda histolojik olarak %10-35 regresyon görülmektedir(160). Tümör regresyonu geleneksel olarak melanomda kötü prognoz ile ilişkilendirilir(142, 160, 161). Ancak fibroblastik reaksiyon oluşumu ile karakterize tarif edilen melanomda regresyonun prognostik önemi belirsizliğini korumaktadır. Bazı çalışmalar melanomda regresyonun lenfatik metastaz riskini artırmadığını göstermiştir; bazı çalışmalarda ise özellikle ince melanomlarda regresyonun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(139, 162).

Mutasyon durumu; Malign melanomda MAP kinaz sinyal yolağında spesifik mutasyonların varlığı (BRAF, NRAS mutasyonları) daha yüksek evre ile birliktelik gibi kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. 912 melanom olgusunun alındığı bir seride BRAF mutasyonu ve NRAS mutasyonu pozitif olgular *wild* tip melanom olgularına göre daha düşük evre ile ilişkili bulunmuş olup cerrahi rezeksiyonla kür olabilecek evrede yakalanma olasılıkları daha az bulunmuştur(163). Kutanöz melanomlarda BRAF, NRAS mutasyonları en siktir(164, 165). NRAS ve BRAF mutasyonu pozitif melanomlar daha kötü prognoza sahip olmakla birlikte BRAF inhibitörleri ile tedavi edildiklerinde iyileşmiş sağkalım oranlarına sahiptir.(166). KİT mutasyonları nadir ancak sıklıkla CSD melanomlar, mukozal ve akral melanomlarda görülmektedir.

Kutanöz melanomlarda %40-50 oranında BRAF mutasyonları, %30 oranında RAS mutasyonları, %10-15 oranında NF1 mutasyonları görülmektedir. Ayrıca mutasyon tipi sıklığı anatomik lokalizasyon, patolojik tip, UV maruziyet tipi gibi çeşitli faktörlere göre de değişmektedir. Aralıklı UV radyasyona maruz kalan (non-CSD) bölgelerden gelişen malign melanomların sık anatomik lokalizasyonları gövde ve ekstremitelerdir. Sürekli UV radyasyona bağlı gelişen CSD malign melanom lokalizasyonları baş, boyun, alt ekstremitenin alt kısımları, üst ekstremitenin alt kısımlarıdır. Aralıklı UV radyasyona maruz kalan bölgelerdeki malign melanom olgularında BRAF ve NRAS mutasyonu CSD melanomlarından daha sık

gözükmektedir. Non-CSD melanomlarda BRAF %60, NRAS %20-22 görülürken CSD melanomlarda BRAF %2-22, NRAS %0-15 oranda görülür. CSD melanomlarda KIT mutasyonları sık görülür(%15-30), NF1 %30 oranında görülür(167-169). Genç hastalarda, yüzeysel yayılan melanom alttipinde ve gövde lokalizasyonlu malign melanomda BRAF mutasyonu daha sık görülmektedir. NRAS mutasyonları daha çok yaşlı populasyonda, nodüler melanom histolojik alttipinde görülmektedir. MITF amplifikasyonları primer melanomlarda %10 oranında görülürken metastatik melanomlarda daha sık görülmektedir(11, 170).

BRAF, NRAS mutasyonları uveal melanomlarda nadir görülür. Uveal melanomlarda GNAQ ve GNA11 genlerinin aktivasyonu MAPK sinyal yolağını aktifleştirerek tümöral oluşuma neden olur. Olguların yaklaşık %80'inde bu mutasyonlar görülür. Uveal melanomlarda ayrıca BAP-1, SF3B1 geni, EIF1AX mutasyonları görülür. Uveal melanomda BRAF, NRAS, KIT mutasyonları nadir görülür(171, 172). Bu mutasyonlardan GNA11 mutasyonları yapılan çalışmalarda metastatik ve metastatik olmayan gruplarda benzer sıklıkta saptanmış olup sağkalım ile ilişkilendirilmemiştir, GNAQ mutasyonları ise bu mutasyonu içermeyen melanomlara göre daha kötü prognozlu seyrettiği saptanmıştır(170). BAP-1 mutasyonları yüksek metastaz geliştirme oranı ile kötü prognozla ilişkili saptanmış olup(173), SF3B1 VE EIF1AX mutasyonları daha iyi prognozla ilişkili saptanmıştır(170, 174).

Mukozal melanom nadir bir melanom tipi olup diğer tiplere göre daha kötü prognozlu seyretmektedir. Mukozal melanomlarda BRAF, NRAS ve NF-1 mutasyonları kutanöz melanomlara göre daha az sıklıkta saptanmaktadır. Mukozal melanomlarda KIT mutasyonları daha sık gözükmetedir(%25). Akral lentiginöz melanomlarda ise BRAF, N-RAS ve NF-1 mutasyonları diğer kutanöz melanomlara göre daha az sıklıkta görülmekte olup toplamda vakaların %42-55'inde görülmektedir. KIT mutasyonları %3-36 sıklıkta görülmektedir(170). Melanom tiplerine göre mutasyon sıklığı tablo 2.5.'teki gibidir.

Tablo 2.5. Malign Melanom Tiplerine Göre Mutasyon Sıklığı

Melanom tipi	Mutasyon tipleri		
Akral lentiginöz melanom	BRAF(%10-35), RAS(%8-22), NF1(%11-23), TWT(%45-58), KİT %3-36		
Desmoplastik melanom	BRAF(%0-5), RAS(%0-6), TWT(%7-48), KIT nadir, GNAQ nadir, GNA11 nadir		
Diğer kutanöz malign melanom tipleri	BRAF(%40-50), RAS %30, NF1 %10-15, KIT(%5-10), TWT(%5-10), KIT(%3-36)	Non-CSD melanomlar	CSD melanomlar
		BRAF %60 NRAS 20-22 KIT <%1	BRAF %6-22 NRAS %0-15 KİT %15-30
Uveal melanom	BRAF nadir, RAS nadir, NF1 nadir, TWT %100, KIT(%11), GNAQ(%43-57), GNA11(%41-49), BAP1(%70-83), SF3B1(%19-30), EFIAx %24,		
Mukozal melanom	BRAF(%0-21), RAS(5-25), NF1(%0-18), TWT(%65-75), KIT(%7-25), GNAQ(%1-12), GNA11(%1)		

Serum S-100 protein; serum S-100 proteini fonksiyonu bilinmeyen dimerik bir protein olup serum seviyeleri klinik evre ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur(175). Rezeke edilen kutanöz melanom olgularında serum S-100 proteininin yükselmesi kötü prognozla, kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur (176).

Amelanotik melanom; SEER veritabanında kayıtlı bulunan 628 amelanotik melanoma olgusunun bulunduğu bir analiz verilerine göre amelanotik melanomlar diğer melanomlarla karşılaştırıldığında bölgesel lenf nodu metastazı ve uzak

metastazlarla ve diğer kötü prognostik faktörler ile birlikte ortaya çıkma olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular amelanotik melanomda artan agresif davranışı değil kötü sağkalımı göstermektedir(177).

Yeni bir biyobelirteç olarak Nötrofil-lenfosit oranı; Sistemik inflamasyonun tümör gelişimi, progresyonu ve metastazda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Tümörün mikroçevresinde oluşan inflamatuvar yanıt periferik kandan çalışılan bir takım parametrelere yansır. Bunlara örnek olarak CRP, plazma fibrinojen, lökositler, bazı sitokinler, *glaskow* prognostik skoru ve nötrofil-lenfosit oranları verilebilir. Nötrofiller ve lenfositler immün sistemin önemli hücreleridir. Nötrofiller tümör hücrelerini harekete geçirerek metastatik potansiyel kazanmasına yardımcı olur ve tümör progresyonunda önemli rol oynarlar. Lenfositler ise antitümör aktivite sergiler, sitotoksik hücre ölümünü uyarır ve tümör proliferasyonuna ve progresyonuna engel olurlar(178). İnflamasyon durumunda inflamasyona cevap olarak nötrofil sayısı artar ve lenfosit sayısı düşer. Bu da artmış NLR olarak yansır. Son yıllarda sistemik inflamatuvar yanıtın hematolojik parametrelerinin melanomun da içinde bulunduğu çeşitli kanserlerde prognostik değeri olduğu gösterilmiştir ancak yapılan bazı çalışmalarda sonuçlar tutarsızdır. Bu hematolojik parametrelerden sistemde dolaşan nötrofillerin lenfositlere oranı çok fazla ilgi çekmiştir ve bu değer rutin kan testlerinden kolaylıkla elde edilebilir ve maliyet gerektirmemektedir. Absolü nötrofillerin absolü lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen yüksek nötrofil-lenfosit oranlarının melanomda kötü sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(179-181). Nötrofil-lenfosit oranının melanomdaki prognostik rolüne ışık tutmak için son yıllarda artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır.

2.6. Tedavi

Metastatik hastalık için sistemik kanser tedavisi alanı immün kontrol noktalarını hedef alan yeni immunmodülatör tedavi stratejilerinin ve melanom genetiğinin çözümlenmeye başlamasıyla geliştirilen hedefe yönelik tedavi stratejilerinin kullanılmaya başlamasıyla yeni bir döneme girmiştir. Evrelere göre tedavi stratejileri aşağıdaki gibidir;

2.6.1. *İn situ* Melanom Tedavisi

İn situ melanomun tedavisi cerrahi yaklaşımdır. *İn situ* melanomların 0.5-1 cm bir cerrahi marjin ile rezeke edilmesi önerilir. *İn situ* malign melanomda prognoz çok iyidir. Lokal nüks riski düşüktür. *İn situ* melanomlarda SLNB çoğunlukla önerilmemektedir(137, 182).

2.6.2. Evre I ve II Melanom Tedavisi

Erken evre melanomun tedavi yaklaşımı tümörün etrafında sağlam dokuyu içeren cerrahi marjin ile eksizyonel rezeksiyonudur. Erken evre melanomlarda cerrahi rezeksiyon ile kür mümkündür ve cerrahi rezeksiyon uzun süreli prognoz sağlar(182). T1 melanomda 1 cm cerrahi marjin ile rezeksiyon önerilir. T2 tümörlerde 1-2 cm arası cerrahi marjin ile tümörün rezeksiyonu önerilir. T3 ve T4 tümörlerde 2 cm cerrahi marjin ile tümörün cerrahi rezeksiyonu önerilir.

Mevcut uygulama klavuzlarına göre SLNB güncel evreleme sisteminde T1a tümörlerde çoğunlukla önerilmemektedir. T1b tümörler için SLNB önerisi tartışmalıdır. SLNB pozitiflik oranları bu evre tümörlerde düşüktür. T2a ve üzeri evre ile T4 evre tümörlerde SLNB önerilir. Eksizyon yeterliliği operasyon sırasında tümörün yeterli marjin ile rezeke edilmesine bağlıdır.

Evre I ve IIa tümörler genellikle cerrahi ile küratiftir ve genellikle adjuvan tedavi önerilmez bu evre tümörler rekürrens riski düşük tümörler olarak kabul edilir(183). Evre IIb ve IIc tümörler lokal nüks ve hastalık yayılım riski yüksek olan tümörlerdir; ancak yüksek riskli olmalarına rağmen lenf nodu metastazı olan evrelere göre göreceli iyi prognozu mevcuttur. Bu evrelerde düşük öneri derecesiyle adjuvan tedavi verilebilir ancak çalışmalarda sağkalım katkısı gösterilememiştir.

2.6.3. Evre III Melanom Tedavisi

Bölgesel lenf nodları kutanöz malign melanomda en sık görülen ilk metastaz bölgesidir. Cerrahi olarak kontrol altına alınamayan nodal hastalık varlığı yaşam kalitesi ve sağkalım üzerinde olumsuz etkiye sahiptir ve mümkünse nodal hastalık varlığında cerrahi önerilmektedir. Klinik olarak saptanamayan dönemde lenfadenektomi ile klinik olarak saptanan lenfadenektomi karşılaştırıldığında klinik

olarak saptanamayan dönemde lenfadenektomi durumunda daha iyi sağkalım ve aynı bölgede düşük lenf nodu rekürrens oranları gözlenmektedir(184).

SLNB *in situ* malign melanom ve güncel evreleme sistemine göre T1a tümörlerde önerilmemektedir. SLNB, T2a ≤ tümörlerde önerilmektedir. T1b tümörlerde ise SLNB pozitifliği oranı hala düşük olduğu için SLNB önerisi tartışmalıdır. T1a tümörlerde ise genç yaş, derin cerrahi sınır pozitifliği veya cerrahi sınır pozitifliği, lenfovasküler invazyon varlığı veya yüksek mitotik oran gibi kötü prognostik faktörlerin varlığı durumunda SLNB önerilebilir.

Geleneksel olarak SLNB pozitif olduğu durumda olguların %8-20'sinde sentinel dışı lenf nodu pozitifliği mevcut olabildiği için Sentinel Sonrası Geniş Lenf Nodu Diseksiyonu (CLND-Completion Lenf Nodu Dissection) önerilmektedir. Bununla birlikte baş, boyun lokalizasyonu içermeyen 483 melanom olgusunun izlendiği randomize bir çalışmada 36 aylık bir takip süresince SLNB pozitif olup tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu yapılan ve yapılmayan hastalar karşılaştırıldığında genel sağkalımda bir fark saptanmamıştır. SLNB pozitif hastalarda ultrason görüntülemesi ile yapılan aktif nodal gözlem ile direkt tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonunu karşılaştıran daha büyük randomize çok merkezli çalışmada tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda bölgesel hastalık kontrol oranını artırdığı ve hastalar arasında evrelemeyi artırdığı gösterilmiştir ancak SLNB pozitif tüm hastalar arasında melanom spesifik sağkalımı artırmadığı gösterilmiştir. Mevcut NCCN klavuzları tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonunun yüksek sentinel lenf nodu tümör yükü varlığı, yüksek sayıda pozitif sentinel lenf nodu sayısı, kötü histolojik özellikler varlığında makul olmasıyla birlikte pozitif SLNB varlığında nodal bölgenin ultrasonla aktif takibininin düşünülmesini göz önünde bulundurulmasını önerir(184).

Evre III malign melanomda adjuvan tedavi önerilmektedir. Adjuvan tedavisinde immun kontrol noktası inhibitörleri ve hedefe yönelik ajanlar çıkmadan önce genel sağkalımda iyileşme gösteren tek alternatif yaklaşım yüksek doz IFN-a kullanımıydı. Yüksek doz IFN-a'nın teropatik indeksini iyileştirmek amaçlı düşük, orta doz IFN a ve pegile IFN a kullanımı geliştirilmiştir; ancak hiçbirinin genel sağkalıma etkisi yüksek doz IFN-a kadar değildir(185-187). Yapılan büyük çaplı meta-analizlerde yüksek riskli evre II ve evre III melanom tedavisinde adjuvan IFN

kullanımının hastalıksız sağkalımı artırdığı ve genel sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir(26). Günümüzde evre III melanom için genel olarak adjuvan immunoterapi olarak bir PD-1 inhibitörü olan nivolumab kullanımı da önerilmektedir. Ayrıca BRAF v600 mutasyonu pozitif tümörlerde özellikle evre IIIA ve IIIB’de dabrafenib-trametinib kullanımı önerilen alternatif seçeneklerdir (188, 189).

2.6.4. Evre IV Melanom Tedavisi

Melanomda lokal hastalık cerrahi rezeksiyon ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilirken hastaların bir kısmı metastatik evrede tanı alır veya metastatik hastalığa ilerler. Hastalar metastatik evredeyken prognozları kötü seyreder, bu evredeki hastaların çok büyük çoğunluğu hastalık sebebiyle hayatını kaybeder. Melanom metastatik evreye geçtiğinde yüksek invazyon kapasitesine sahip olup mevcut sistemik kemoterapi rejimlerine dirençli bir tümördür. Bu nedenle sadece sistemik kemoterapi rejimlerinin olduğu dönemde metastatik melanomun genel sağkalımı çok kötüydü; ancak hedefe yönelik ajanlar ve immünoterapi rejimlerinin geliştirilmesinden sonra metastatik melanomda sağkalım sistemik kemoterapi ile karşılaştırıldığında belirgin bir şekilde artmıştır. Metastatik melanomda tedavisiz sağkalım 6-9 ay civarındadır(184).

Melanosit biyolojisinin ve melanom gelişme patolojisinin artan bir şekilde çözümlenmeye başlanması hedefe yönelik tedaviler, immünoterapiler gibi hedefli tedavilerin günden güne gelişmesini sağlamakta, bu da ileri evre hastaların tedavi ve takibinde önemli gelişmelere yol açmaktadır.

Melanom tedavisinde en önemli buluşlar MAP kinaz sinyal yolağının melanom patolojisinde anahtar sinyal yolak olduğunun ve MITF’in kritik rolünün kesfidir.

Metastatik melanomun tedavisi 3 kategoriye ayrılır. Bunlar; hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi rejimleri, sistemik kemoterapidir.

MAP Kinaz Sinyal Yolağı ve Hedefe Yönelik Tedaviler

MAP kinaz sinyal yolağı neredeyse tüm melanomlarda aktive olur(230). Normal sağlıklı hücrelerde bu yolağın aktivasyonu için bir büyüme faktörü ve hücre membranında ligant arasında etkileşim gereklidir. Sinyalin hücre içerisinde iletimi

için RAS ailesi üyeleri olan G-proteinleri rol oynar. Bu sinyal sağlıklı hücrelerde hücrenin büyümesi yaşaması ve çoğalması için gereklidir. Bu yolağın basamaklarında yer alan NRAS, BRAF, MEK mutasyonları bu yolun sürekli aktivasyonuna, sürekli sinyal oluşmasına ve hücrenin kontrolsüz büyümesine çoğalmasına yol açar.

Kanser Genomik Atlası(TCGA) ve diğer büyük ölçekli genomik analiz çalışmalarından elde edilen verilere göre onkogenезin önemli sürücü mutasyonları olarak tahmin edilen NRAS mutasyonları %25-30 gibi bir oranda görülür(190). Ek olarak bu olaylar dizisine c-MET, EGFR, KİT gibi çeşitli büyüme faktörlerinin aşırı ekspresyonu ve NF1 tümör baskılayıcısının fonksiyon kaybı aracılık edebilir(191, 192). NF-1 mutasyonu BRAF ve NRAS mutasyonlarından sonra 3. sıklıktaki genetik mutasyon olup sıklığı %13-14 oranlarındadır. Aktivasyonundan sonra sinyalin aşağı hücre çekirdeğine doğru akışında sonraki akış araçları serin/treonin kinazlar olan BRAF, CRAF'tır. BRAF kinazlardaki aktive edici mutasyonlar olguların %40-50'sinde görülmektedir(164, 193).

BRAF mutasyonları melanositik nevüslerde, vertikal büyüme fazlı melanomlarda ve metastatik melanomlarda yaygındır(%70-80, %40-50, %40-50). Radyal büyüme fazlı melanomlarda ve *in situ* melanomlarda nadir görülür. Bu veriler BRAF mutasyonlarının melanom gelişiminde kurucu olay değil invaziv melanomda ortaya çıkan kazanılmış bir olay olduğunu desteklemektedir(164, 194, 195).

Sistemik tedavinin ana endikasyonu opere edilemeyen bölgesel lenf nodu metastazları ve uzak metastaz varlığıdır. Metastatik malign melanomda tedavinin amacı hayat kalitesini artırmak, metastazların ilerlemesini engellemek, sağkalımı uzatmak, riskli sahalardaki hastalık kontrolünü sağlamaktır.

Metastatik melanomun tedavisinde uzun süredir mevcut olan sitotoksik ilaçlardan sadece birkaç tanesi tümör yanıtı sağlayabildi ancak bu ilaçlar da sağkalımda uzama sağlayamadı. Bununla birlikte son yıllarda tümör genetiğinin çözümlenmesi ile bulunan immunoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin metastatik melanomda sağkalımı artırdıkları gösterilmiştir(196, 197). İmmunoterapi ve hedefe yönelik tedavilerle dakarbazin kemoterapisinin karşılaştırıldığı klinik deneyimler immunoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin dakarbazine göre belirgin bir sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir.

BRAF inhibitörleri BRAF mutasyonu pozitif hastalarda metastatik melanomun tedavisinde önemli gelişmeler sağlamıştır. Bu ajanlar başlangıçta BRAF inhibitörü olarak tek ajan olarak kullanılırken artık BRAF-MEK inhibitörü kombinasyonu şeklinde ikili ajan olarak kullanılmaktadır. BRAF pozitif melanomlarda BRAF negatiflere göre hastaların daha kötü bir prognozla seyrettiği bilinmektedir.

Vemurofenib ve dabrafenib BRAF mutasyonu olan malign melanom olgularında antitümöral aktivite gösteren BRAF inhibitörleridir. Vemurofenib ve dabrafenib dakarbazin tedavisine göre karşılaştırıldığında metastatik malign melanom olgularında önemli ölçüde progresyonsuz sağ kalım ve genel sağkalımı artırdığı gösterilmiştir(196). Ayrıca MEK inhibitörleri BRAF inhibitörleri ile kombine şekilde kullanıldıklarında aktive MAP kinaz sinyal yolağının inhibisyonunu desteklediği ve objektif cevap oranını, progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı önemli ölçüde artırdıkları gösterilmiştir. BRAF-MEK inhibitörleri dabrafenib-trametinib ve vemurofenib-cobimetinib şeklinde kombine olarak kullanımı BRAF mutasyonu pozitif malign melanom tedavisinde endike olan geçerli standart tedavidir(26).

Vemurofenib-Dabrafenib

Vemurofenib mutant BRAF'ın kinaz domaininin potent bir inhibitörüdür. Vemurofenib BRAF mutasyonu pozitif malign melanomda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. 675 hastanın randomize olarak incelendiği faz III BRİM-3 çalışmasında dakarbazin ile vemurofenib genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırılmış ve vemurofenibin dakarbazine göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı belirgin artırdığı gösterilmiştir.

Dabrafenib BRAF mutasyonu pozitif ileri evre malign melanomda kullanılan ve dakarbazine göre belirgin aktivite gösteren diğer bir BRAF inhibitörüdür. Yapılan faz III çalışmasında dabrafenib ile dakarbazin karşılaştırılmış ve dabrafenibin dakarbazine göre progresyonsuz sağkalımı belirgin olarak artırdığı gösterilmiştir(198).

MEK İnhibitörleri

MEK inhibitörleri BRAF mutasyonu pozitif malign melanomda belirgin aktivite gösteren ve BRAF inhibitörleri ile kombine halde kullanılan ajanlardır. Trametinib MEK 1 ve MEK 2'nin potent inhibitörüdür. Cobimetinib ise Vemurofenib ile kombine olarak kullanılan ve yüksek selektif MEK inhibitörüdür.

BRAF-MEK İnhibitörü Kombinasyonu

Dabrafenib-trametinib; BRAF inhibisyonuna bağlı toksik yan etkileri azaltmak ve ilaca bir süre sonra direnç gelişimini engellemek amacıyla dabrafenib trametinib ile kombine edilir. Faz III COMBI-d çalışmasında dabrafenib-trametinib kombinasyonu alan olgularla dabrafenib-plasebo alanlar karşılaştırılmış olup çalışmanın birincil bitiş noktası olan progresyonsuz sağkalım, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım, objektif cevap oranları kombinasyon tedavisinde belirgin şekilde artmış olduğu gösterilmiştir. Toksisite bulguları kombinasyon tedavisi ile dabrafenib tek başına karşılaştırıldığında değişkendir. Dermatolojik toksisite kombinasyon tedavisinde daha azdır; ancak ateş, diyare gibi yan etkiler kombinasyon tedavisinde daha fazladır(199).

Vemurofenib-cobimetinib; Faz I çalışma sonuçlarının referans alındığı bir faz III çalışmasında vemurofenib-cobimetinib kombinasyonu ile vemurofenib-plasebo karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre progresyonsuz sağkalım objektif cevap oranı, ortanca sağkalım kombinasyon tedavisinde daha fazla olduğu saptanmıştır(200).

İmmunoterapiler

Lenfositler tarafından eksprese edilen CTLA-4 molekülü antijen sunan hücre yüzeyindeki B7 ile birleşerek lenfosit yüzeyindeki CD 28 ile B7'nin birleşmesini engeller ve lenfosit yüzeyindeki PD 1 ile antijen sunan hücre yüzeyindeki PDL-1 ile birleşerek normal vücut hücrelerinin immün sistem tarafından tanınması sağlar. Lenfosit yüzeyinden eksprese edilen CTLA-4 ve PD-1 inhibisyonu ile lenfositlerin tümör hücrelerini tanınması engellenir ve tümör hücrelerinin öldürülmesini sağlayan immün sistem aktivasyonu oluşur(201, 202). Ayrıca metastatik hastalıkta önceki

yıllarda kullanılan tedavi yanıtları ve yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlı olan IFN a-2b ve interlökin-2 gibi immunoterapi tedavi rejimleri de mevcuttur.

İnterferon a-2b; yüksek riskli melanomun adjuvan tedavisinde FDA tarafından onaylanan IFN a'nın metastatik melanomlu hastaların tedavisinde de mütevazı bir etkisi mevcuttur. Tedavi yanıtı deri veya yumuşak doku bölgelerinde düşük tümöral yoğunluklu hastalığı olan hastalarla sınırlıdır. Ateş, üşüme, yorgunluk, kas ağrısı ve otoimmün olaylar gibi yan etkiler nedeniyle uzun süreli IFN-a kullanan hastaların hayat kalitesi olumsuz yönde etkilenmektedir. Pegile edilmiş IFN-a yan etkiler açısından daha iyi tolere edilmekte olup daha rahat kullanımı mevcuttur. IFN-a'nın tedaviye yanıt olasılığının sınırlı oluşu ve yan etkileri nedeniyle metastatik hastalıkta kullanımı sınırlıdır(203).

CTLA-4 inhibitörleri; ipilimumab CTLA-4 inhibisyonu sağlayan monoklonal antikordur. Randomize faz III çalışmasında her ne kadar ipilimumab uzun süreli genel sağkalım sağlamış olsa da anti PD-1 antikorlarının geliştirilmesiyle anti PD-1 antikorlarının daha aktif ve daha az toksik olması nedeniyle metastatik melanomda rolü azalmıştır.

Yapılan iki randomize çalışma, 8 prospektif çalışma ve 2 retrospektif çalışmaya katılan hastaların toplamından elde edilen verilere göre çalışmalarda olguların çok az bir kısmında tam yanıt olsa da olguların çoğunda uzun süreli yanıt elde edildiği görülmüştür. Bu çalışmalarda tüm seriler için genel sağkalım 11.4 ay olarak bulunmuş olup 3 yıllık takip süresi sağlanan 254 hasta için 3 yıllık sağkalım oranı %22 olarak bulunmuştur(204).

PD-1 inhibitörleri; nivolumab ve pembrolizumab PD-1 inhibisyonu yapan monoklonal antikorlardır. Yapılan faz I ve faz II çalışmalarında bu ajanların önemli sayıda hastada uzun süreli progresyonsuz sağkalım sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda pembrolizimaba tam cevap alınan hastaların %90'ında ilaç kesildikten sonra progresyonsuz 2 senelik bir sağkalım sağlandığı gösterilmiştir(205, 206).

Sistemik Kemoterapi

Sistemik kemoterapi rejimi son yıllarda geliştirilen immunoterapi ve hedefe yönelik ajanlar kullanılmaya başlamadan önce metastatik malign melanom

tedavisinde tek seçenektir. Malign melanom tedavisinde mevcut sistemik kemoterapi ajanlarından sadece bir kaçı tümör yanıtı sağlayabildi; ancak bu ajanların sağkalım avantajı sağladığı gösterilememiştir. Günümüzde sistemik kemoterapi halen immunoterapiler ve hedefe yönelik ajanlara dirençli melanom olgularında 2. ve 3. seri tedavi olarak kullanılmaktadır(26). Metastatik ve inoperabl malign melanom tedavisinde kullanılan sistemik kemoterapi rejimleri aşağıdaki gibidir;

Dakarbazin ; dakarbazin metastatik malign melanomda genişçe kullanılan bir ajandır. Faz III çalışmalarda dakarbazinin sağkalım avantajı gösterilememesine rağmen metastatik melanomda endikedir. Metastatik melanomda %8-20 tümör yanıt oranlarına sahip olup yanıt oranlarının büyük kısmı parsiyel yanıttır ve ortalama yanıt süreleri 4-6 aydır(207).

Temozolamid; temozolamid dakarbazin analogu bir ajandır. Dakabazine üstünlüğü oral alınabilmesi ve kan-beyin bariyerini daha iyi geçtiği için beyin metastazlarında daha etkili olmasıdır. Yapılan çalışmalarda temozolamid ile dakarbazin karşılaştırıldığında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında bir fark saptanmamıştır(208).

Platinli rejimler; carboplatin ve cisplatin metastatik melanomda sınırlı aktivite gösteren rejimlerdir. Yapılan çalışmalarda yanıt oranları düşük olup ortalama yanıt süreleri 4 ay olarak saptanmıştır(209).

Fotemustine; fotemustine, carmustine ve lonustine olarak bulunur. 229 ilerlemiş melanomalı hastanın randomize olarak fotemustine ve dakarbazin grubuna alındığı bir faz III çalışmasında objektif yanıt oranı fotemustinede 2 kat daha yüksekti(%15'e %7) fakat progresyona kadar geçen süre(1.9'a 1.8 ay) ile genel sağkalım(7.3 e 5.3 ay) arasında anlamlı fark bulunamadı(210).

Dakarbazin veya temozolamid kombinasyonları; kombinasyon rejimleri immünoterapi ve hedefe yönelik ajanlar ile kontrol edilemeyen metastatik hastalıkta düşünülebilir. Faz III çalışmaları tekli ajanlarla karşılaştırıldığında dakarbazin bazlı ya da temozolamid bazlı kombinasyonlar arasında sağ kalım avantajı göstermemiştir. 240 hastanın alındığı çok merkezli bir çalışmanın bir ayağı dakarbazin bir ayağı da dakarbazin, cisplatin, carmustine ve tamoksifen'den oluşan kombinasyon

kemoterapileri alınmıştır. Cevap oranları tamoksifenle olan kombinasyonda en yüksek bulunmuş olup çalışmanın iki ayağında da ortalama sağkalım 7 ay civarında bulunmuştur(211).

Carboplatin-paklitaksel kombinasyonları; carboplatin ve paklitaksel kombinasyonu ile tekli ajan dakarbazin veya temozolamidi karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır; ancak bu rejimin aktif olabileceği ve 2. ve 3. seride faydalı olabileceği düşünülmektedir(212).



3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine 2010-2017 yılları arasında malign melanom tanısı ile başvuran toplamda 107 hasta alındı.

Olguların dosyaları retrospektif olarak taranarak hastaların demografik özellikleri, tümör makroskopik tipi, yerleşim yeri, tümör boyutu, kalınlığı, Clark düzeyi, ülserasyon varlığı, mitoz sayısı, satellit-mikrosatellit nodül varlığı gibi histopatolojik özellikleri, sentinel lenf nodu örneklemeinin yapıp yapılmadığı, makroskopik lenf nodu diseksiyonu veya sentinel sonrası geniş lenf nodu diseksiyonunun yapıp yapılmadığı, tümör rezeksiyonu sırasında cerrahi sınır durumu, hastaların klinik veya patolojik evrelemesi, tanıdan sonra nüks varlığı, adjuvan IFN kullanımı olup olmadığı, tanıda evre, BRAF mutasyon durumu, periferik kandan bakılan nötrofil, lenfosit, LDH düzeyleri, tanı anında nötrofil/lenfosit oranları, nüks sırasında alınan tedaviler belirlendi. Genel sağkalım(OS); tanı anından son görüş tarihine veya ölüme kadar geçen süre olarak, hastalıksız sağkalım(DFS); operasyon tarihinden ilk lokal ve/veya uzak nüksün tespit edildiği tarihe veya takibe gelmeyen hastalarda son görüldüğü tarihe kadar geçen süre olarak, progresyonsuz sağkalım(PFS) ise metastatik olan hastalarda aldıkları sistemik tedavinin başlangıç tarihinden progresyona kadar ya da ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Nüks ve metastaz sonrası alınan tedavilerde yanıt değerlendirmeleri RECİST versiyon 1.1(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)'e göre yapıldı. Tam yanıt(CR); tedavi sonrası tüm hedef lezyonların yok olması, patolojik lenf nodlarının hepsinin kısa aksının <10 mm olması, parsiyel yanıt(PR); bazaldeki hedef lezyonların çaplarının toplamında en az %30 azalma olması, stabil hastalık(SD); parsiyel yanıt kadar küçülmemiş, progresif hastalık kadar büyümemiş hastalık cevabı, progresif hastalık(PD) ise bazaldeki hedef lezyonların çaplarının toplamda en az %20 artış olması ve toplam çapın en az 5 mm net artış göstermesi veya bir ya da daha fazla yeni lezyonun oluşması olarak tanımlandı.

Bu çalışmada 2010-2017 yılları arasında kliniğimizde takip edilen hastalar alındığı için AJCC 7. evreleme sistemi kullanıldı.

Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından 21.11.2017 tarih ve 14 karar sayılı Etik Kurul onayı alındı.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi 'SPSS 25,0 for Windows' istatistik programı kullanılarak yapıldı. Hastaların klinik, demografik ve patolojik özelliklerinin ilk analizi için tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Buna göre medyan ve ortalama değerler verildi. Sağkalım analizleri için 'Kaplan-Meier metodu' kullanıldı ve grupların sağkalımını karşılaştırmak için long-rank regresyon analizi kullanıldı. Gruplar arası oranların karşılaştırılması için 'Pearson ki-kare testi', prognoz ve sağkalım üzerine etkili çoklu bağımsız değişkenleri belirlemek için 'Cox risk regresyon analizi' kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Hastaların tanı anındaki hemogramları alınarak nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı hesaplandı. Tüm hastaların NLR değerinin ortalamasının hesaplanması ile elde edilen NLR medyan değeri 1.97 olarak bulundu. Ayrıca NLR değerinin genel sağkalım için risk oluşturan cut off değeri Roc eğrisine göre belirlendi ve Roc eğrisine göre de 1.97 olarak saptandı ($p < 0.0001$, eğri altında kalan alan %79,5). Tüm hastalar NLR 1.97'ye göre yüksek ve düşük olarak iki gruba ayrıldı. Ayrıca tanı anında ve nüks sırasındaki serum LDH seviyesinin genel sağkalım için risk oluşturan cut off değeri Roc eğrisi ile hesaplandı. Roc eğrisine göre tanıda ve nükste serum LDH seviyesinin ayrı ayrı cut off değeri 297.5 U/L olarak saptandı. Tanıda ve nükste tüm hastalar serum LDH seviyesi 297.5 U/L'ye göre yüksek ve düşük olarak iki gruba ayrıldı ($p < 0.0001$, eğri altında kalan alan %77; $p = 0.02$, eğri altındakalan alan %73).

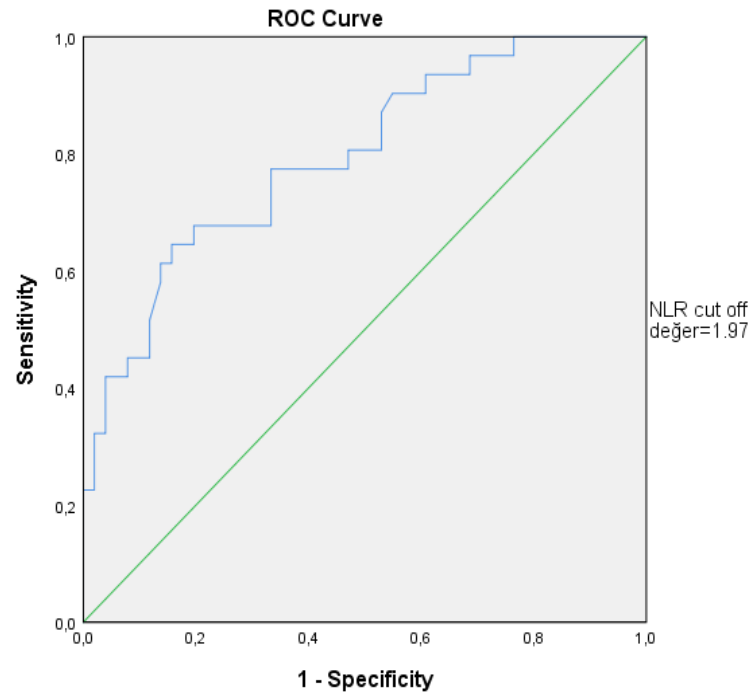
Area Under the Curve

Test Result Variable(s): NLR

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,795	,051	,000	,695	,894

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5



Şekil 3.1. NLR'nin cut off değerinin belirlendiği Roc eğrisi

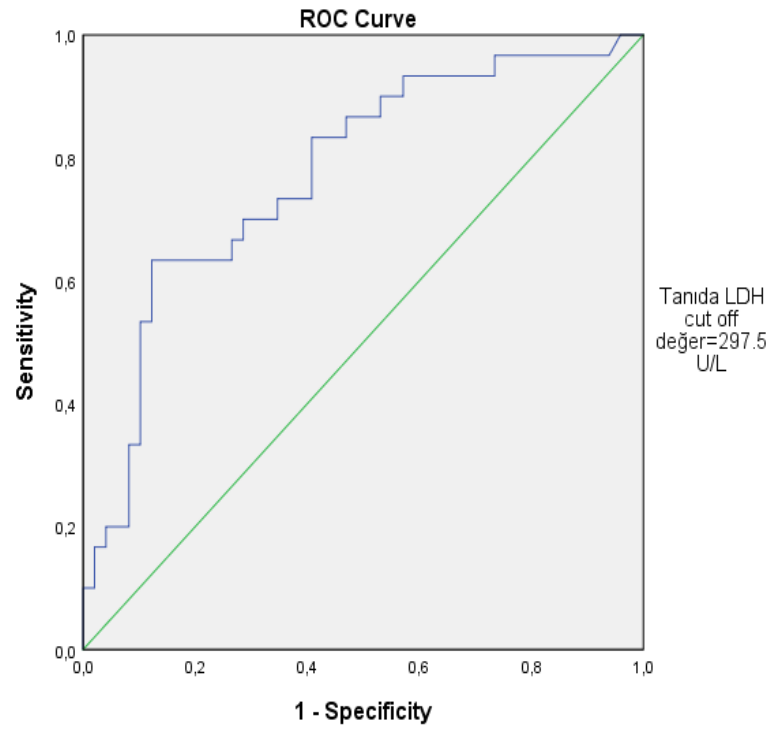
Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Tanıda LDH

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,774	,055	,000	,667	,882

a.Under the nonparametric assumption

b.Null hypothesis: true area=0.5



Şekil 3.2. Tanıda LDH seviyesinin cut off değerinin belirlendiği Roc eğrisi

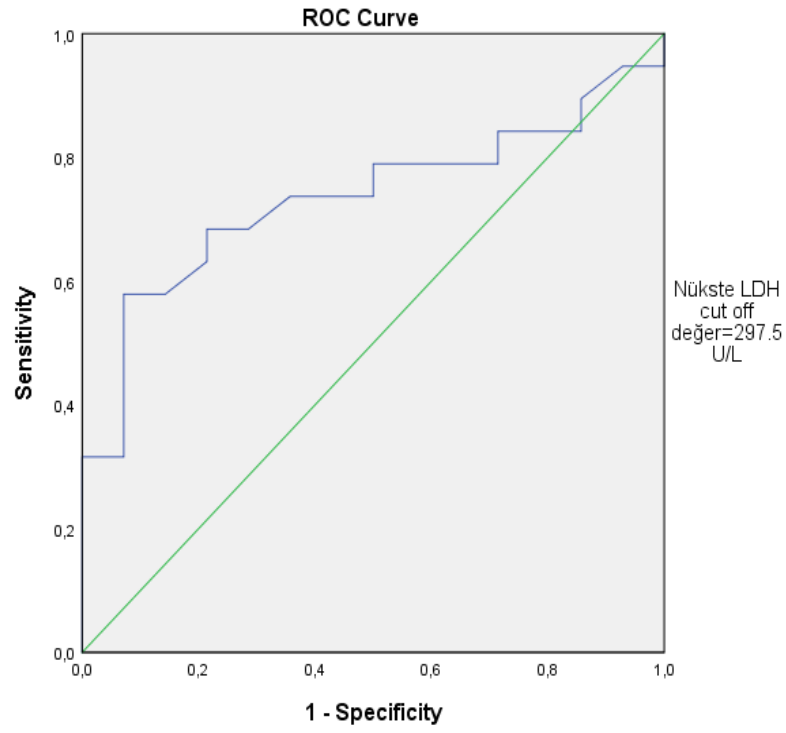
Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Nükste LDH

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,735	,089	,023	,561	,909

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area= 0.5



Şekil 3.3. Nükste LDH seviyesinin cut off değerinin belirlendiği Roc eğrisi

4.BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Hastaların genel demografik özelliklerini istatistiksel olarak incelediğimizde genel bir tablo oluşturarak bulgularımızı değerlendirdik(Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	52	48.6
Erkek	55	51.4
Yaş		
<55	53	49.5
≥55	54	50.5
Tümör yerleşim yeri		
Uveal	13	12.1
Yüz-kafa derisi boyun	33	30.8
Gövde	16	15
Üst ekstremité	14	13.1
Alt ekstremité	20	18.7
Mukozal bölge	8	7.5
Bilinmeyen	3	2.8
LDH seviyesi		
297.5 U/L altı	35	44.3
297.5 U/L ve üzeri	44	55.7
NLR		
<1.97	41	50
≥1.97	41	50
Nüks		
Var	41	45.1
Yok	50	54.9
Cerrahi sınır		
Negatif	75	84.3
Pozitif	14	15.7
Adjuvan IFN		
Aldı	26	24.5
Almadı	80	75.5
Nüks şekli		
Bölgesel nüks	4	9.8
Uzak metastaz şeklinde nüks	24	58.5
Bölgesel+uzak metastaz şeklinde nüks	13	31.7

Tablo 4.2. Tümörün patolojik ve moleküler özellikleri

Değişkenler	Sayı(n)	Yüzde(%)
Tanı anında evre		
İn situ-evre I	29	30.9
Evre II	27	28.7
Evre III	23	24.5
Evre IV	15	16
Tümör tipi		
Uveal malign melanom	13	12.1
Yüzeyel yayılan malign melanom	17	15.9
Lentigo malign melanom	8	7.5
Nodüler malign melanom	22	20.6
Akral lentiginöz malign melanom	9	8.4
Spitzoid malign melanom	1	0.9
Mukozal melanom	8	7.5
Diğer tipler	24	22.4
Sınıflandırılmayan kutanöz melanom	5	4.7
Clark seviyesi		
Evre I	11	14.7
Evre II	13	17.3
Evre III	16	21.3
Evre IV	28	37.3
Evre V	7	9.3
Ülserasyon		
Var	31	47
Yok	35	53
Mitoz (mm2)		
4 ve altı	35	59.3
5 ve üzeri	24	40.7
BRAF mutasyonu		
Pozitif	21	53.8
Negatif	18	46.2

Çalışmamızda toplamda 107 tane malign melanomlu hasta olup ortalama yaş 55 ± 14 (19-87) saptandı. Bu hastaların 55'i erkek (% 51.4), 52 (%48.6)'si kadın cinsiyetti. Tümör tiplerine bakıldığında hastaların %80.4'ü kutanöz malign melanom (n=86), %12'si uveal melanom (n=13), %7.5 mukozal melanomdu (n=8). Kutanöz melanomlu olgular içinde en sık görülen alttip nodüler malign melanom olup olguların %20.6'sıydı (n=22). Hastalar yerleşim yerine göre sınıflandırıldığında en sık yerleşim yeri yüz-kafa derisi-boyun olup %30.8 oranındaydı (n=33).

Tanı anında olguların evrelere göre dağılımı; evre 0-I vakalar %30.9 (n=29), evre II vakalar %28.7 (n=27), evre III vakalar %24.5 (n=23), evre IV vakalar %16 (n=15) oranındaydı.

Hastalardan BRAF mutasyonu bakılabilenlerin (39/107) %53.8'inde BRAF v600 mutasyonu saptandı (n=21). Çalışmada BRAF durumu ile çeşitli demografik

özellikler ve prognostik faktörlerin ilişkisi araştırıldı. Kutanöz melanom tipi ile BRAF mutasyon pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptandı ve kutanöz olmayan melanom olgularından bakılabilenlerin hepsi BRAF negatifti($p<0.0001$). Ayrıca <55 yaş hasta grubunda daha yaşlı gruba göre daha fazla BRAF mutasyonu pozitifliği saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi($p:0.07$). BRAF mutasyonu durumunun serum LDH seviyesi, cinsiyet, LN tutulumu, NLR, evre, mitoz sayısı, Clark düzeyi, ülserasyon varlığı, nüks gelişimi, nüks gelişim şekli, nodüler malign melanom altipi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmadı(Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. BRAF mutasyonu durumu ile diğer hasta-tümör özellikleri ilişkisi

DEĞİŞKENLER	BRAF mutant		BRAF wild tip		p değeri
	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	
Nodüler melanom	8	61.5	5	38.5	p:0.19
Diğer kutanöz melanom	13	86.7	2	13.3	
LDH ≥ 297.5 U/L	8	47.1	9	52.9	p:0.4
LDH <297.5 U/L	9	60	6	40	
Kadın	9	47.4	10	52.6	p:0.4
Erkek	12	60	8	40	
LN tutulumu var	11	73.3	4	26.7	p:0.41
LN tutulumu yok	5	55.6	4	44.4	
NLR ≥ 1.97	9	45	11	55	p:0.2
NLR <1,97	10	66.7	5	33.3	
Metastatik evre	4	40	6	60	p:0.26
Erken evre	17	65.4	9	34.6	
Cilt yerleşimli	21	70	9	50	p<0.0001
Cilt dışı yerleşim	-	0	9	100	
Mitoz sayı ≥ 5	5	45.5	6	54.5	P:0.4
Mitoz sayı ≤ 4	8	66.7	4	33.3	
Clark 4-5	9	60	6	40	P:0.39
Clark1-2-3	9	81.8	2	18.2	
Ülserasyon var	8	53.3	7	46.7	p:0.21
Ülserasyon yok	9	81.8	2	8.2	

Tablo 4.3. Devam BRAF mutasyonu durumu ile diğer hasta-tümör özellikleri ilişkisi

DEĞİŞKENLER	BRAF mutant		BRAF wild tip		p değeri
	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı (n)	Yüzde(%)	
Nüks var	13	59	9	41	p:0.6
Nüks yok	6	50	6	50	
≥55 yaş	8	40	12	60	p:0.07
<55 yaş	13	68.4	6	31.6	
Bölgesel nüks	1	100	0	0	p:0.4
Uzak metastaz şeklinde nüks	8	66.7	4	33.3	
Bölgesel ve uzak metastaz şeklinde nüks	4	44.4	5	56.6	

Tanı anında erken evre hastaların oranı %85.9(n=92) olarak saptandı. Bu hastalardan %45.1'i nüks etmiş olup (n=41), %54.9'unda nüks mevcut değildi(n=50). Tanı anında erken evre hastaların %96.7'si opere olmuştu(n=89). Opere olanların patoloji raporlarına bakıldığında %84.3'ünde cerrahi sınırlar intakt (n=75), %15.7'sinde cerrahi sınır pozitif(n=14). Hastalarda metastaz bölgelerinin sıklık oranları sırasıyla akciğer metastazları (%64.7), uzak lenf nodu metastazları (%40.4), karaciğer metastazları (%39.2), beyin metastazları (%37.3), kemik metastazları (%28.8), sürrenal metastazları (%19.6), deri-yumuşak doku metastazları (%19.6), periton metastazları (%15.4), mukozal metastaz(%3.9) şeklindeydi(Tablo 4.4).

Hastaların %24.5'i adjuvan IFN almıştı(n:26). Tanı anında toplamda 23 tane evre III hasta mevcuttu(%24.5). Evre III hastaların %65.2'si adjuvan IFN almıştı(n:15).

Hastalar tanı anında metastatik ve erken evre olarak iki gruba ayrıldı ve klinikopatolojik özelliklerine göre karşılaştırıldı. Cilt dışı tutulum ve NLR yüksekliği hastalığın daha ileri evrede olmasıyla ilişkiliydi. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı.(p:0.001,p:0.001). Cinsiyet, BRAF mutasyonu durumu, yaş, tanıda serum LDH seviyelerinin hastalığın evresi ile ilişkisi saptanmadı(Tablo 4.5.).

Tablo 4.4. Metastaz bölgelerinin dağılımı

Metastaz bölgesi	Sayı(n)	Yüzde(%)
Karaciğer metastazı		
Var	20	39.2
Yok	31	60.8
Akciğer metastazı		
Var	33	64.7
Yok	18	35.3
Beyin metastazı		
Var	19	37.3
Yok	32	62.7
Kemik metastazı		
Var	15	28.8
Yok	37	71.1
Sürrenal metastazı		
Var	10	19.6
Yok	41	80.4
Uzak LN metastazı		
Var	21	40.4
Yok	31	59.6
Periton metastazı		
Var	8	15.4
Yok	44	84.6
Deri-yumuşak doku metastazı		
Var	10	19.6
Yok	41	80.4
Mukozal metastaz		
Var	2	3.9
Yok	49	96.1

Tablo 4.5. Evre ile demografik ve klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi

Değişkenler	Tanıda erken evre		Tanıda metastatik		P değeri
	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	
Cinsiyet					0.45
Erkek	39	81.3	9	18.7	
Kadın	40	50.6	6	40	
Yerleşim yeri					0.001
Cilt dışı	4	44.4	5	55.6	
Cilt	75	88.2	10	11.8	
NLR					0.001
<1.97	36	97.3	1	2.7	
≥1.97	26	68.4	12	31.6	
BRAF mutasyonu					0.16
Negatif	9	60	6	40	
Pozitif	17	81	4	19	
Yaş					0.21
< 55	40	88.9	5	11.1	
≥55	39	79.6	10	20.4	
Serum LDH					0.1
<297.5 U/L	28	90.3	3	9.7	
≥297.5 U/L	31	75.6	10	24.4	

Hastaların demografik, klinikopatolojik özellikleri ile NLR arasındaki ilişki değerlendirildiğinde yüksek NLR ile mitoz sayısı, ileri evre, ileri yaş, tümör ülserasyonu varlığı arasında anlamlı ilişkisi saptandı. Serum LDH seviyesi, cinsiyet, Clark düzeyi, lenf nodu tutulumu, nüks şekli ve yerleşim yeri ile NLR arasında anlamlı ilişki saptanmadı(Tablo 4.6).

Tablo 4.6. NLR değerinin demografik ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi

DEĞİŞKENLER	NLR<1.97		NLR≥1.97		p değeri
	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	
Cilt yerleşimi	35	52.2	32	47.3	p:0.3
Cilt dışı yerleşim	6	40	9	60	
Erken evre	36	58.2	26	41.9	p:0.001
Metastatik evre	1	7.7	12	92.3	
<55	25	65.8	13	34.2	p:0.008
≥55	16	36.4	28	63.6	
Erkek	18	43.9	23	56.1	p:0.2
Kadın	23	56.1	18	43.9	
LN tutulumu yok	24	60	16	40	p:0.2
LN tutulumu var	9	45	11	55	
Clark 4-5	17	54.8	14	45.2	p:0.5
Clark 1-2-3	18	62.1	11	37.9	
Ülserasyon var	10	41.7	14	58.3	p:0.01
Ülserasyon yok	22	75.9	7	24.1	
LDH<297.5 U/L	18	51.4	17	48.6	p:0.6
LDH≥297.5 U/L	19	46.3	22	53.7	
Mitoz sayısı≤4	21	70	9	30	p:0.05
Mitoz sayısı ≥5	9	42.9	12	57.1	
Bölgesel nüks	1	50	1	50	p:0.9
Uzak metastaz şeklinde nüks	9	52.9	8	47.1	
Bölgesel ve uzak metastaz şeklinde nüks	4	44.4	5	55.6	

Nüks ve metastatik evredeki hastaların I. seri, II. seri ve III. seri aldığı tedaviler tablo 4.7'deki gibidir.

Tablo 4.7. Nüks ve metastatik evrede hastaların aldığı tedaviler

	Sayı(n)	Yüzde(%)	Medyan PFS(ay)
1. seri tedaviler			
Temozolamid	15	29.4	3.8
Temozolamid-platin	10	19.6	2.1
Paklitaksel-carboplatin	1	2	1.6
Vemurofenib-cobimetinib	6	11.8	11.1
Dabrafenib-trametinib	2	3.9	12
İpilimumab	1	2	2.1
Almadı	16	31.4	
2. seri tedaviler			
Temozolamid	1	2	3.1
Temozolamid-platin	1	2	1.1
Vemurofenib	3	6	4.9
Vemurofenib+cobimetinib	1	2	4.6
İpilimumab	7	14	0.9
Paklitaksel	1	2	2
Nivolumab	1	2	0.9
Fotemustin	1	2	8.6
Almadı	34	68	
3.seri tedaviler			
Paklitaksel-carboplatin	2	4.3	0.3
Dakarbazin-cisplatin	1	2.1	2.6
Nivolumab	3	6.4	4.9
Almadı	41	87.2	

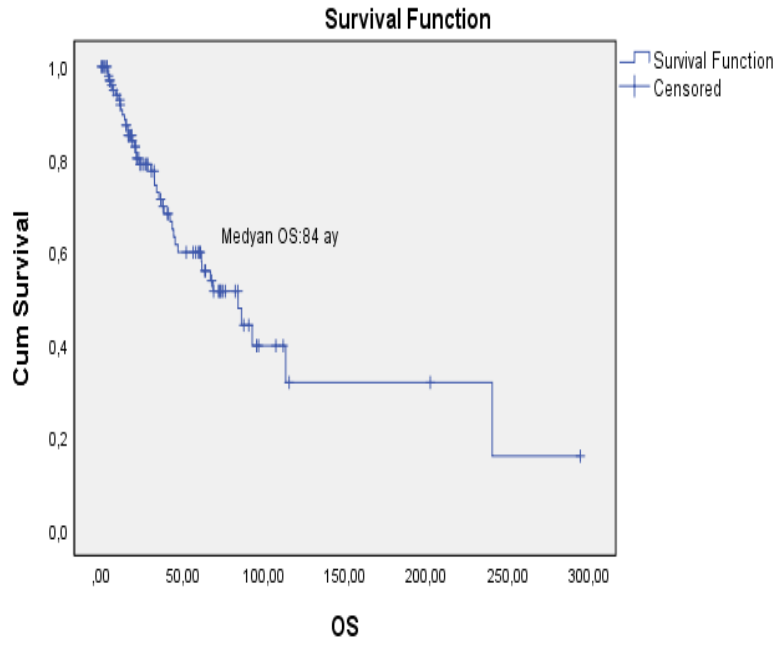
4.2. Genel Sağkalım(OS) Analizi

4.2.1.Genel sağkalım

Hastaların genel sağkalım süresi ortalama 84 (±27) ay olarak, hastaların 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları %90,7 ve %59,9 olarak saptandı(Tablo 4.8 ve şekil 4.1.).

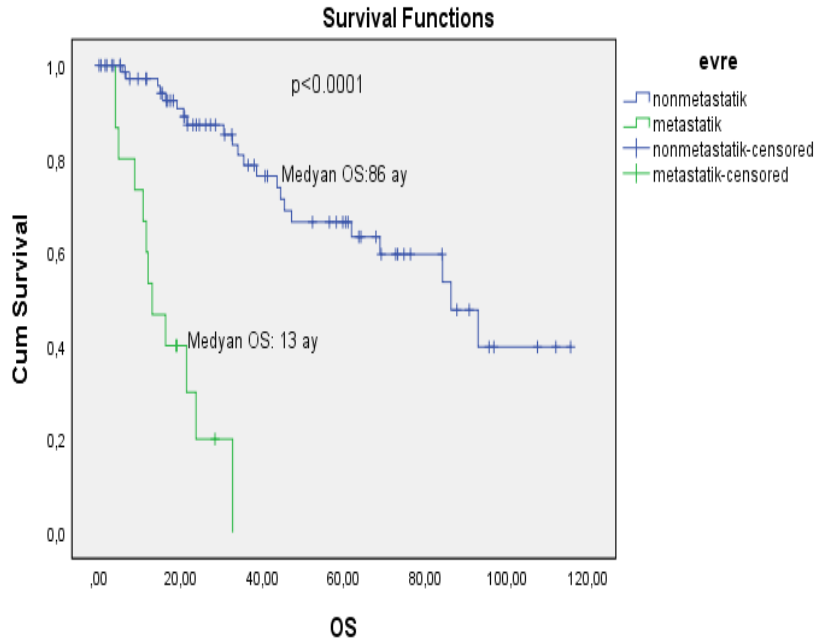
Tablo 4.8. Tüm hastaların genel sağkalımı

Tanı anından itibaren genel sağkalım	
1 yıllık(%)	%90,7
5 yıllık(%)	%59,9
Medyan sağkalım(ay)	84



Şekil 4.1. Tüm hastaların genel sağkalım eğrisi

Hastalar tanı anında erken evre ve metastatik grup olarak ayrıldığında erken evre grupta medyan OS süreleri 86 ay(± 23) olarak saptandı. Metastatik grupta ise medyan OS süreleri 13 ay(± 5.9) olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak belirgin anlamlıydı $p < 0.0001$ (Şekil 4.2).



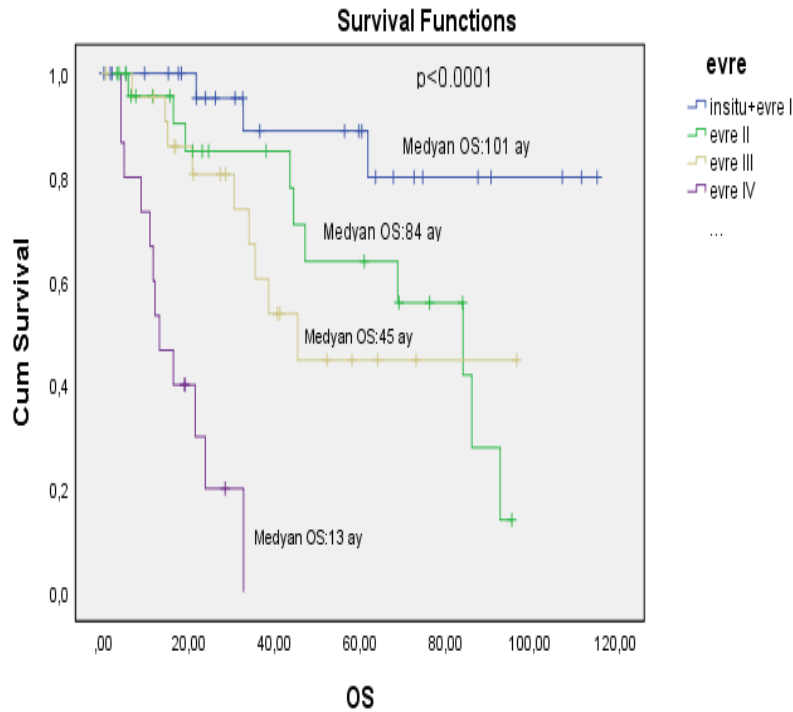
Şekil 4.2. Tanı anında metastaz durumuna göre OS eğrisi

4.2.2. Evrelere göre Genel Sağkalım

Tanı anında evrelere göre genel sağkalım süreleri hesaplandığında medyan OS süreleri *in situ* ve evre I'de 101 ay(± 14), evre II'de 84 ay(± 33), evre III'te 45 ay(± 16), evre IV'te 13 ay(± 5) olarak saptandı($p < 0.0001$). Evre arttıkça sağkalım belirgin azalıyordu. Ayrıca evrelere göre 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla *insitu*-evre I'de %100- %88, evre II'de %95-%63, evre III'te %95- %44, evre IV'te ise %53-%0 idi(Tablo 4.9, şekil 4.3).

Tablo 4.9. Evrelere göre 1 ve 5 yıllık genel sağkalım süreleri

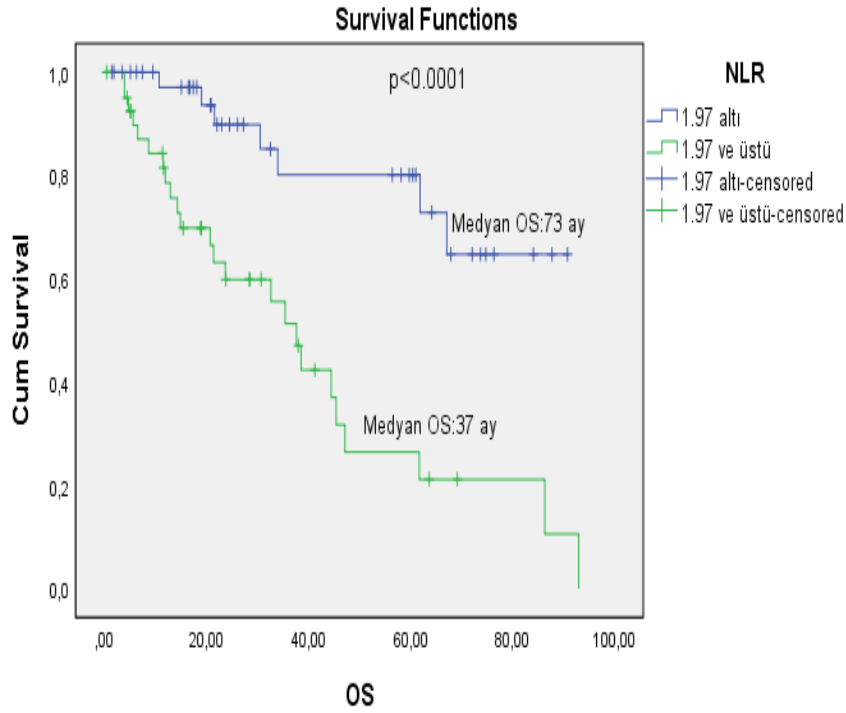
Evre	<i>İn situ</i> -evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
1 yıllık(%)	%100	%95	%95	%53
5 yıllık(%)	%88	%63	%44	%0
Genel sağkalım(ay)	101	84	45	13



Şekil 4.3. Tümör evresine göre genel sağkalım eğrisi

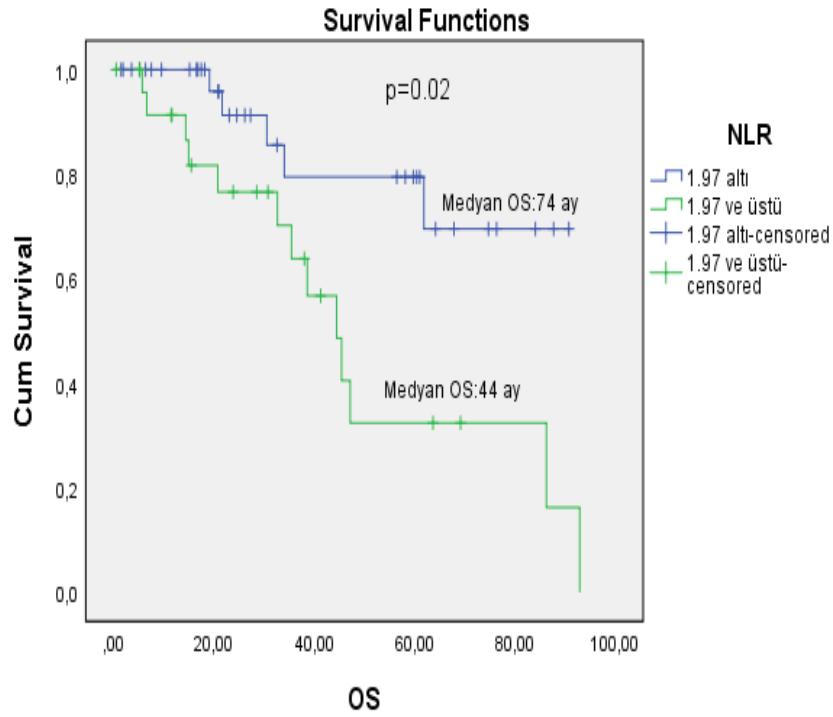
4.2.3. NLR ve LDH Seviyesi ile OS ilişkisi

Tüm hastaların genel sağkalım süreleri NLR<1.97 olan grupta 73 ay(± 10); NLR ≥ 1.97 olan grupta ise 37 ay(± 8) olarak saptandı($p<0.0001$). Fark istatistiksel olarak anlamlıydı(Şekil 4.4).

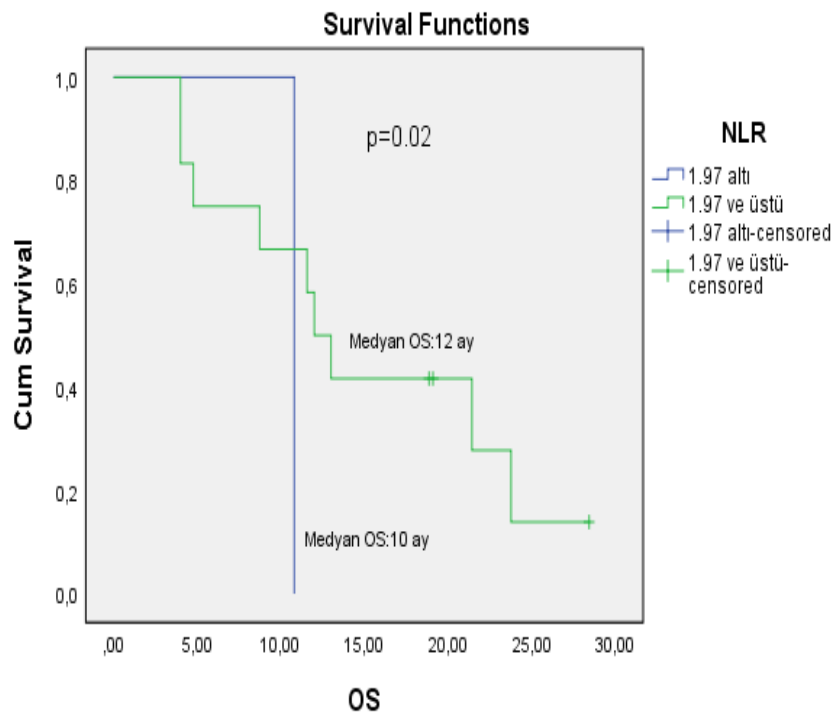


Şekil 4.4. Tüm evrelerde NLR değerine göre OS eğrisi

NLR'ye göre medyan sağkalım karşılaştırması tanıda erken evre ve metastatik grupta ayrı ayrı değerlendirildiğinde tanıda erken evre grupta NLR <1.97 hastalarda medyan OS 74 ay (± 12), NLR ≥ 1.97 olan hastalarda 44 ay(± 10) olarak saptandı. Metastatik grupta bakıldığında medyan OS NLR<1.97 olanlarda 10 ay; NLR ≥ 1.97 olanlarda 12 ay(± 2) olarak saptandı. Erken evre grupta NLR yüksekliği kötü sağkalım ile ilişkiliydi(Şekil 4.5.). Metastatik grupta NLR'ye göre sağkalım farkı yoktu. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı(Şekil 4.6)($p:0.02$).

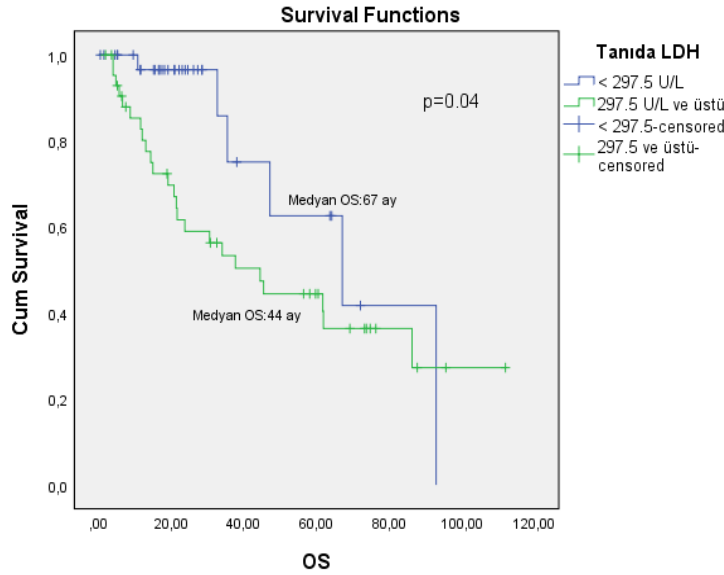


Şekil 4.5. Erken evre hastalarda NLR değerine göre OS eğrisi



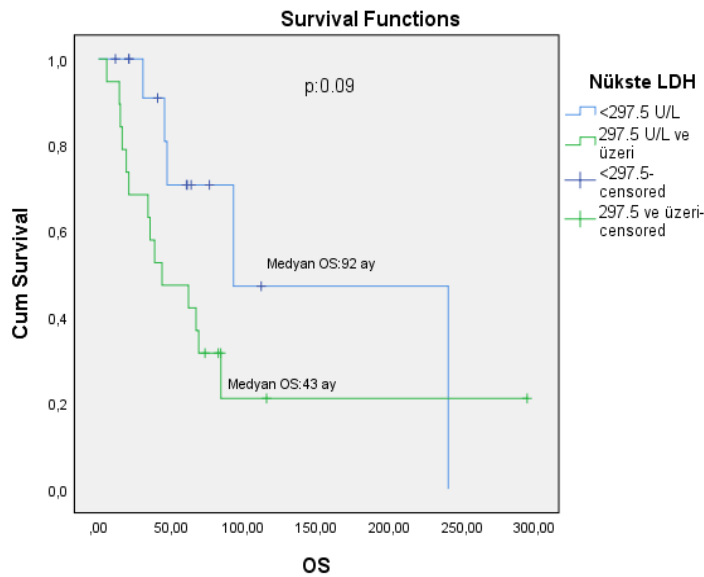
Şekil 4.6. Metastatik hastalarda NLR değerine göre OS eğrisi

Tanıda LDH seviyesine göre medyan OS, LDH seviyesi <297.5 U/L olan grupta 67 ay(± 37), ≥ 297.5 U/L olan grupta 44(± 20) aydı. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı($p:0.04$)(Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Tanıda LDH seviyesine göre OS eğrisi

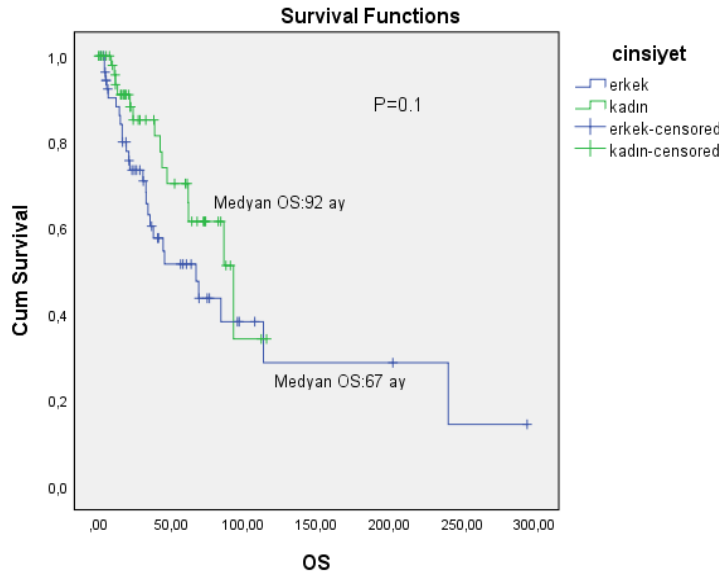
Nükste LDH seviyelerine göre medyan OS süreleri LDH <297.5 U/L olan grupta 92 ay, ≥ 297.5 U/L olan grupta 43 aydı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0.09$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Nükste LDH seviyesine göre OS eğrisi

4.2.4. Yaş ve Cinsiyet ile OS İlişkisi

Hastaların cinsiyete göre medyan OS süreleri kadınlarda 92 ay(± 35), erkeklerde 67 ay(± 35) ay olarak saptandı. Cinsiyete göre 5 yıllık sağkalım süreleri değerlendirildiğinde kadınların 5 yıllık sağkalım süresi %70, erkeklerin %51'di. Genel sağkalım süresi kadınlar lehine daha iyi olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p:0.125$)(Şekil 4.9.).

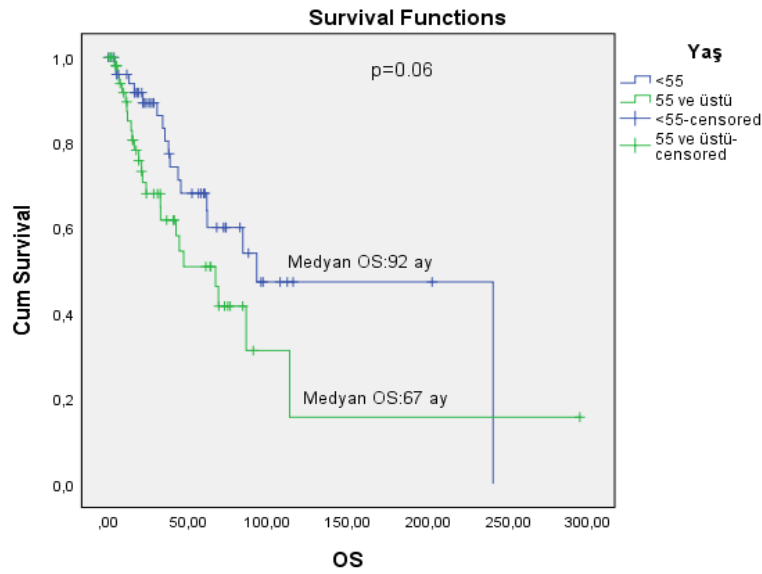


Şekil 4.9. Cinsiyete göre OS eğrisi

Yaşa göre medyan OS süreleri <55 yaş grupta 92 ay(± 61); ≥ 55 yaş grupta 67 ay(± 28) olarak saptandı($p:0.06$)(Şekil 4.10). Erkeklerde medyan OS <55 yaş grupta 84 ay, ≥ 55 yaş grupta 44 ay; kadınlarda medyan OS <55 yaş grupta 92 ay, ≥ 55 yaş grupta 86 aydı. 55 yaş altı grubun 5 yıllık sağkalımı % 68, ≥ 55 grubun 5 yıllık sağkalımı %50 idi. 55 yaş altı hastalar daha yaşlı hastalara göre uzun sağkalım gösterme eğilimindeydi($p:0.06$) ve bu fark erkeklerde daha belirgindi($p:0.08$).

Tablo 4.10. Cinsiyet ve yaşın genel sağkalım üzerindeki etkisi

Değişken	5 yıllık sağkalım(%)	Medyan sağkalım(ay)	p
Cinsiyet			
Kadın	%70	92	0.12
Erkek	%51	67	
Yaş			
<55	%68	92	0.06
≥ 55	%50	67	

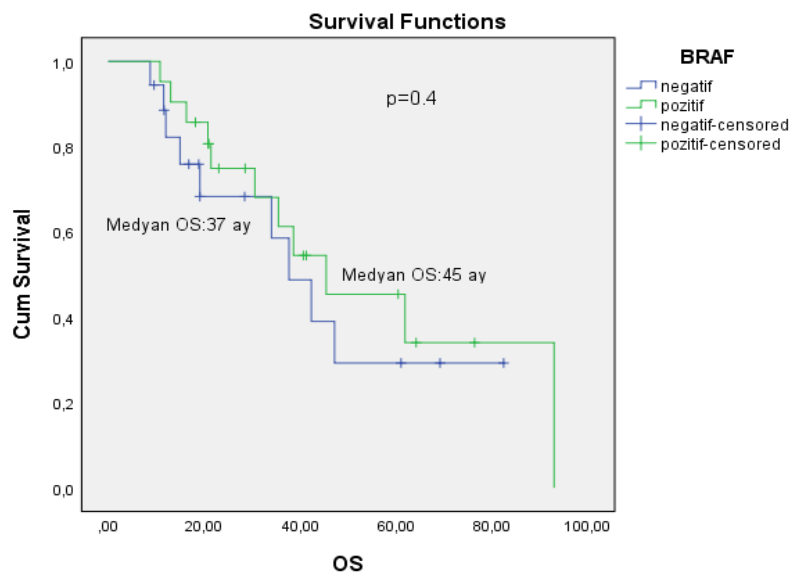


Şekil 4.10. Tanı anındaki yaşa göre OS eğrisi

Yaş ve cinsiyete göre tanı sırasında erken evre ve metastatik olanlarda sağkalım oranları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.11).

4.2.5. BRAF Mutasyonu Durumu ile OS İlişkisi

BRAF mutasyonu durumuna göre medyan OS hesaplandığında BRAF negatif olgularda medyan OS 37 ay(± 12); BRAF pozitif olgularda medyan OS 45 ay(± 25) olarak saptandı ($p:0.49$). BRAF mutasyonunun sağkalım üzerine etkisi olmadığı görüldü (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. BRAF mutasyonu durumuna göre OS eğrisi

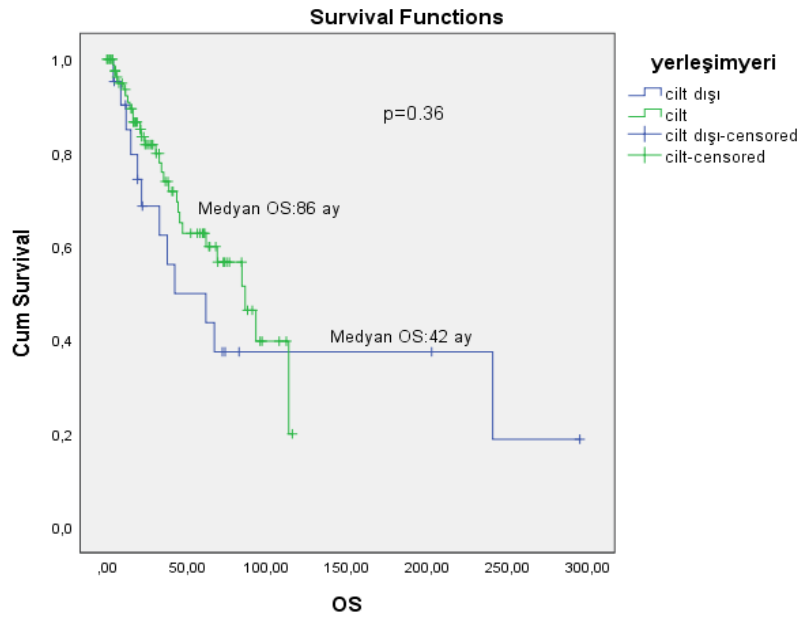
Tanı anında erken evre hasta grubunda BRAF mutant olgularda medyan OS 61 ay, BRAF negatif olgularda 47 ay idi. Tanı anında metastatik olan hasta grubunda BRAF pozitif olgularda medyan OS, 13 ay; BRAF negatif olgularda 12 ay idi. Evreye göre BRAF durumu sağkalım ilişkisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p:0.8)(Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Tanı anında metastatik ve erken evrede cinsiyet, yaş ve BRAF mutasyon durumuna göre sağkalım karşılaştırması

Değişkenler	Genel sağkalım(ay), 1 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları(%)		p
	Erken evre	Metastatik evre	
Erkek	68 ay %94(1 yıllık) %55(5 yıllık)	16 ay %55(1 yıllık) %0(5 yıllık)	p:0.18
Kadın	92 ay %100(1 yıllık) %80(5 yıllık)	11 ay %50(1 yıllık) %0(5 yıllık)	
55 yaş altı	92 ay %100(1 yıllık) %70(5 yıllık)	13 ay %60(1 yıllık) %0(5 yıllık)	p:0.4
55 yaş ve üzeri	86 ay %94(1 yıllık) %61(5 yıllık)	12 ay %50(1 yıllık) %0(5 yıllık)	
BRAF pozitif	61 ay %100(1 yıllık) %56(5 yıllık)	13 ay %75(1 yıllık) %0(5 yıllık)	p:0.8
BRAF negatif	47 ay %100(1 yıllık) %34(5 yıllık)	12 ay %50(1 yıllık) %0(5 yıllık)	

4.2.6. Kutanöz-Kutanöz Olmayan Olgularda OS İlişkisi

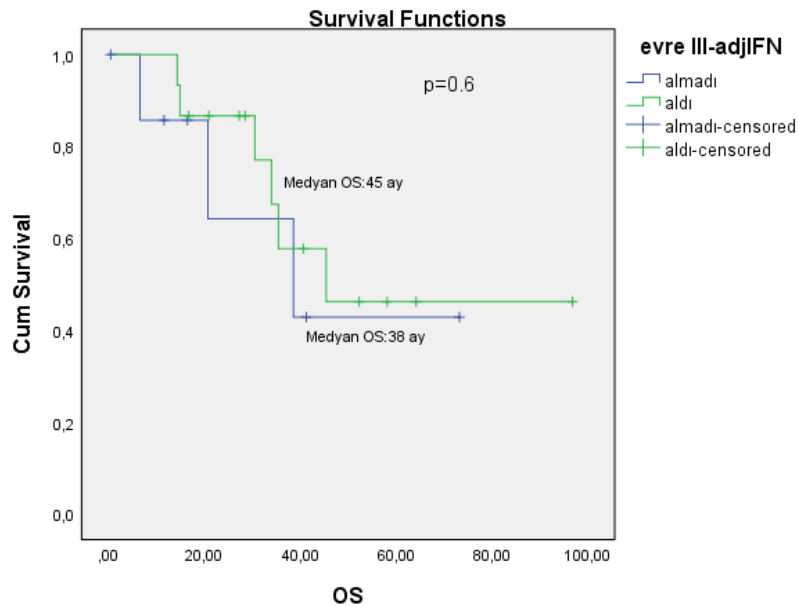
Kutanöz tutulumlu hastalarda medyan OS 86 ay(± 24); kutanöz olmayan malign melanom hastalarında medyan OS 42 ay (± 45) olarak saptandı. Kutanöz olguların genel sağkalımı kutanöz olmayan olgulara göre daha uzun gözüküyordu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.36)(Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Tümör yerleşim yerine göre OS eğrisi

4.2.7. Evre III Olgularda Adjuvan IFN Kullanımı ile OS ilişkisi

Evre III'te adjuvan IFN almayan hastalarda medyan OS 38 ay, adjuvan IFN alanlarda ise 45 ay olarak saptandı(p:0,65). Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(Şekil 4.13).



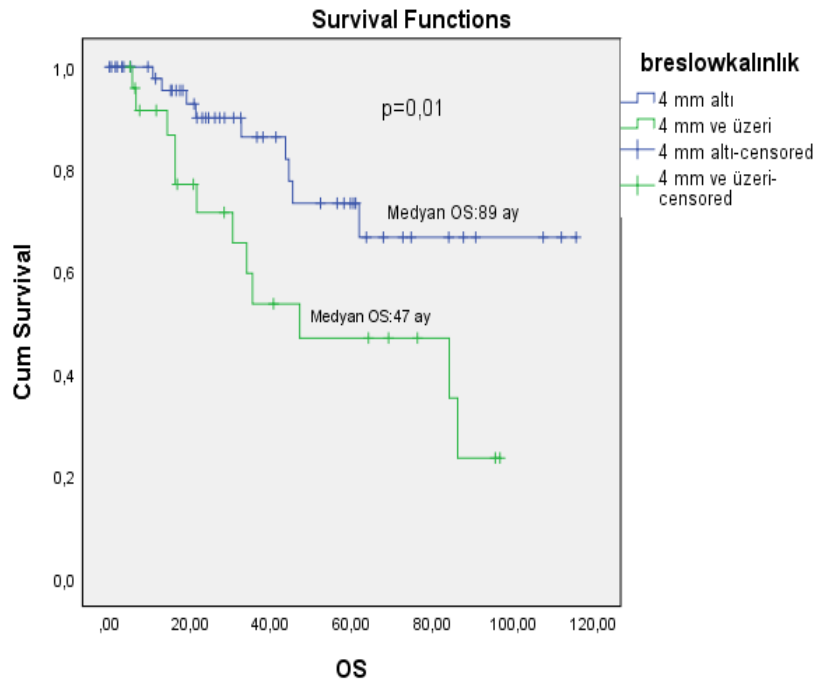
Şekil 4.13. Evre III'te adjuvan IFN alınma göre OS eğrisi

4.2.8. Patolojik Parametreler ve OS İlişkisi

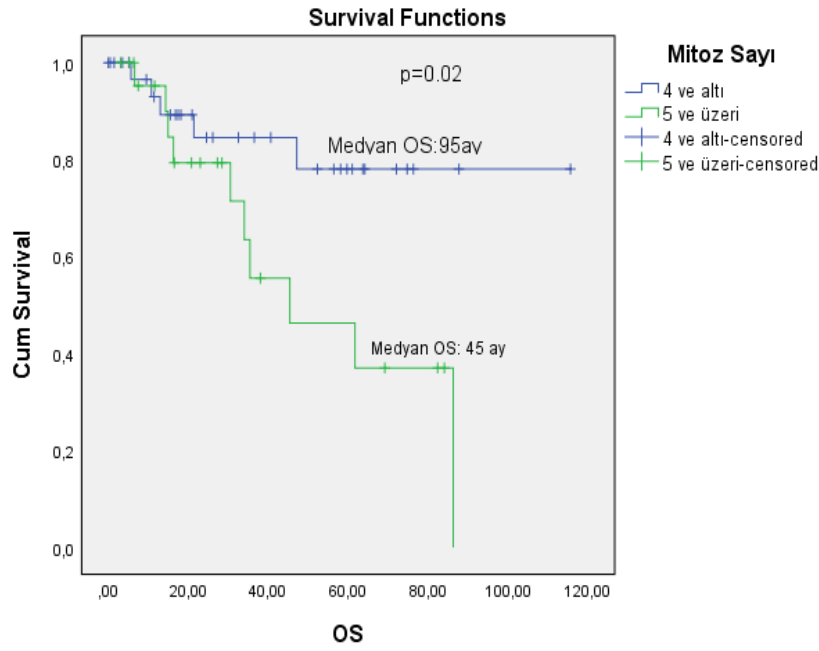
Breslow kalınlığı, mitoz sayısı, Clark düzeyi, ülserasyon durumu, lenf nodu tutulumu olup olmasının genel sağkalım üzerindeki etkisi long rank testi ile değerlendirildiğinde hepsinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ve bu faktörlerin OS üzerinde prognostik etkisi olduğu saptandı(Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. Prognostik faktörlerin genel sağkalım üzerine etkisi

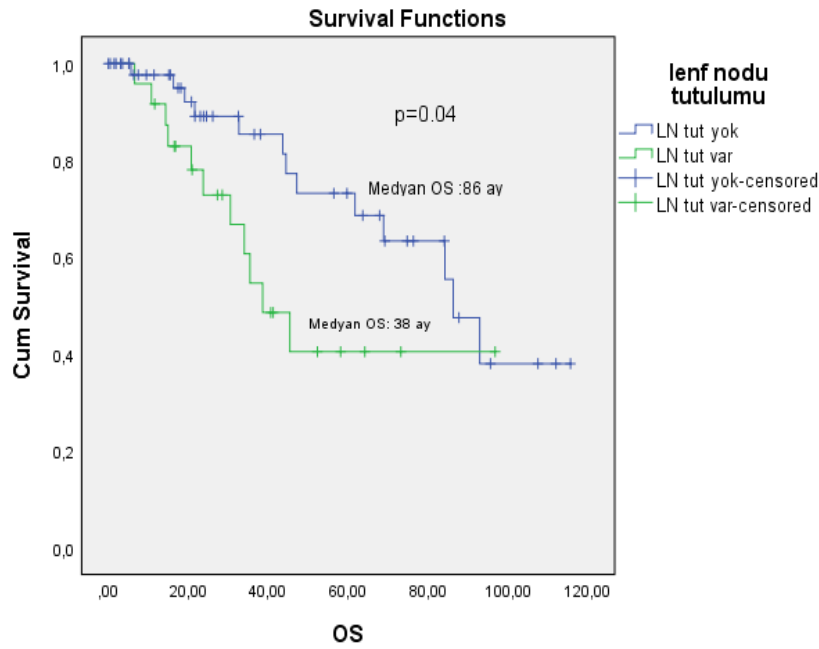
Prognostik faktörler ve sağkalım ilişkisi	p değeri
Breslow kalınlığı	0.01
Mitoz	0.02
Clark düzeyi	0.01
Ülserasyon	0.03
Lenf nodu tutulumu	0.04



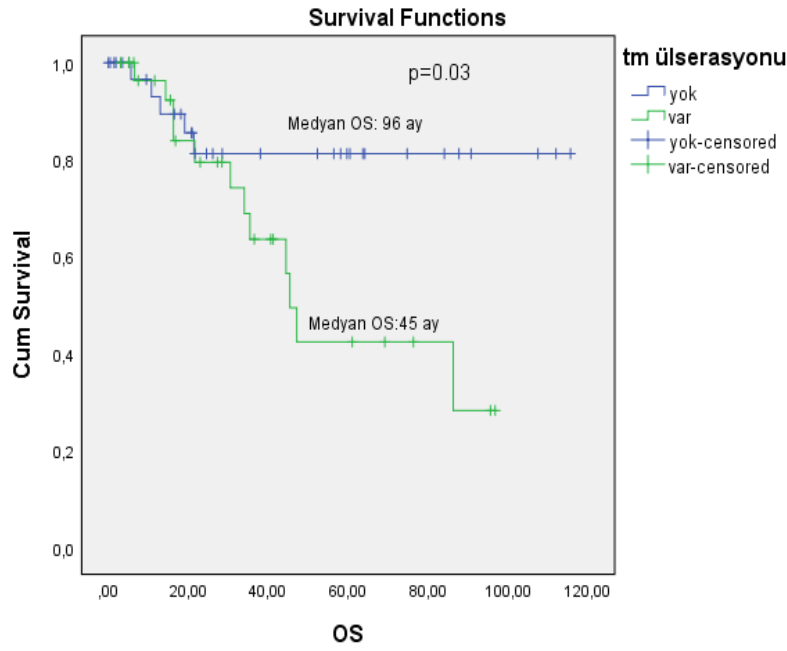
Şekil 4.14. Breslow kalınlığına göre OS eğrisi



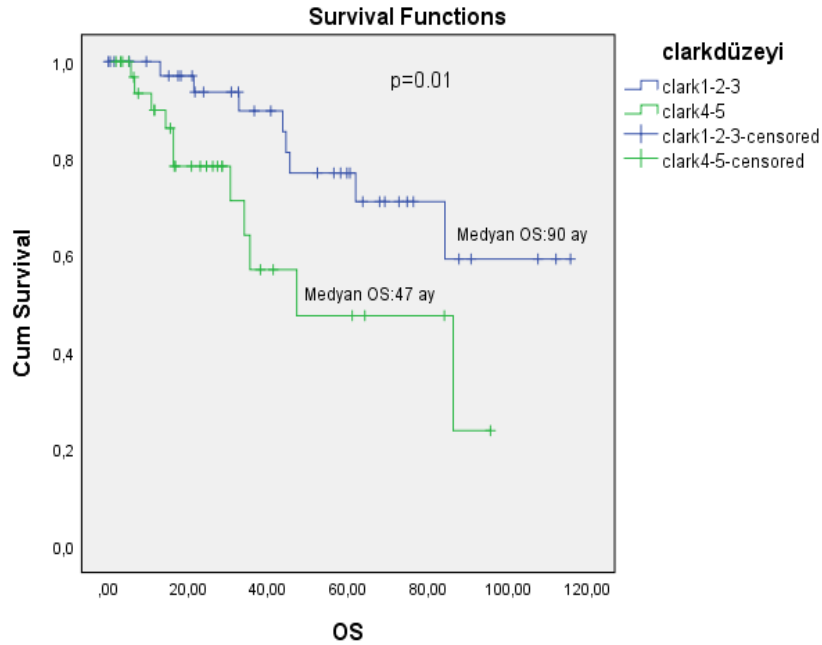
Şekil 4.15. Mitoz sayısına göre OS eğrisi



Şekil 4.16. Lenf nodu tutulumuna göre OS eğrisi



Şekil 4.17. Tümör ülserasyonu durumuna göre OS eğrisi



Şekil 4.18. Clark düzeyine göre OS eğrisi

Çalışmamızda genel sağkalım için anlamlı olarak prognostik değer taşıyan parametreler ile Cox çok değişkenli regresyon analizi yapıldı. Modele Breslow kalınlığı, mitoz sayısı, cinsiyet, lenf nodu tutulumu, tümör ülserasyonu, LDH seviyesi, NLR değişkenleri alındı. Ölümlü predikte eden en anlamlı bağımsız değişken parametreler NLR yüksekliği ve nodal hastalık olarak saptandı(Tablo 4.13).

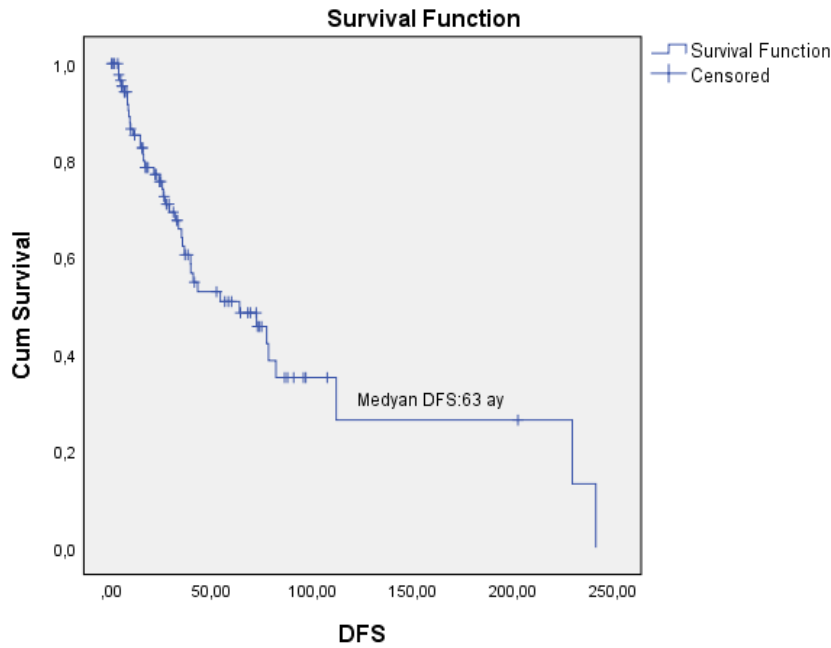
Tablo 4.13. Cox çok değişkenli regresyon analizine göre OS üzerinde anlamlı bağımsız parametreler

Değişkenler	HR(hazard ratio)	p değeri
Lenf nodu tutulumu	4.6(1.2-16)	0.01
NLR	3.4(1-11.9)	0.04

4.3. Hastalıksız Sağkalım(DFS) Analizleri

4.3.1. Ortalama Hastalıksız Sağkalım Süresi

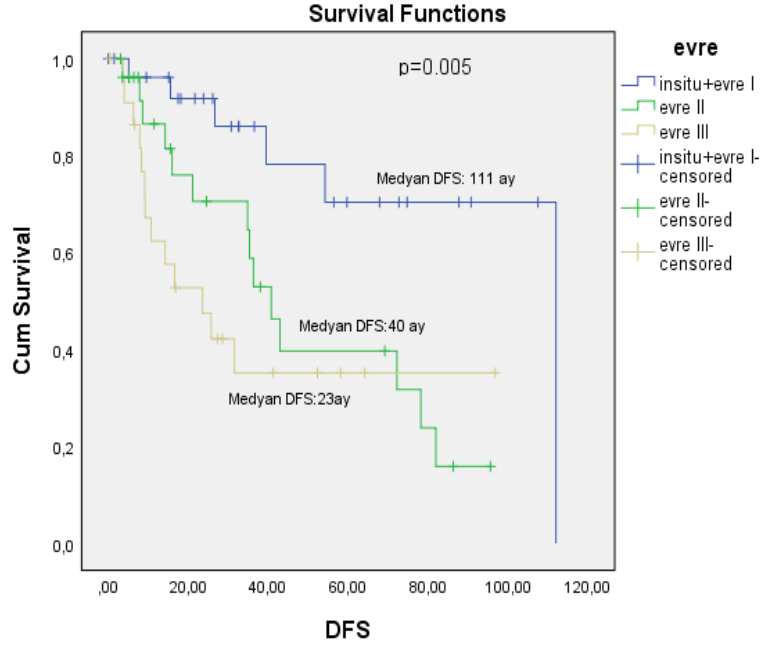
Çalışmada erken evre hastaların medyan hastalıksız sağkalım süresi(DFS) 63 ay (± 33) olarak saptandı(Şekil 4.19).



Şekil 4.19. Erken evre hastaların hastalıksız sağkalım eğrisi

4.3.2. Evrelere Göre Hastalıksız Sağkalım

Evrelere göre DFS sürelerine bakıldığında; insitu-evre I'de 111 ay; evre II'de 40 ay (± 9); evre III'te 23 ay (± 16) olarak saptandı. Evre arttıkça nüks riski artıyordu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.005$) (Şekil 4.20).

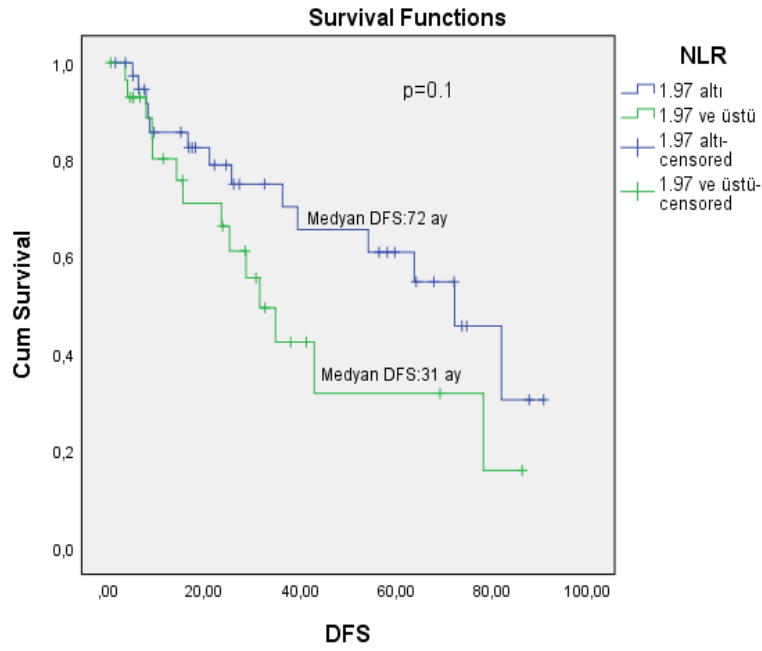


Şekil 4.20. Tanı anındaki evreye göre DFS eğrisi

4.3.3. NLR ve LDH Seviyesi ile DFS ilişkisi

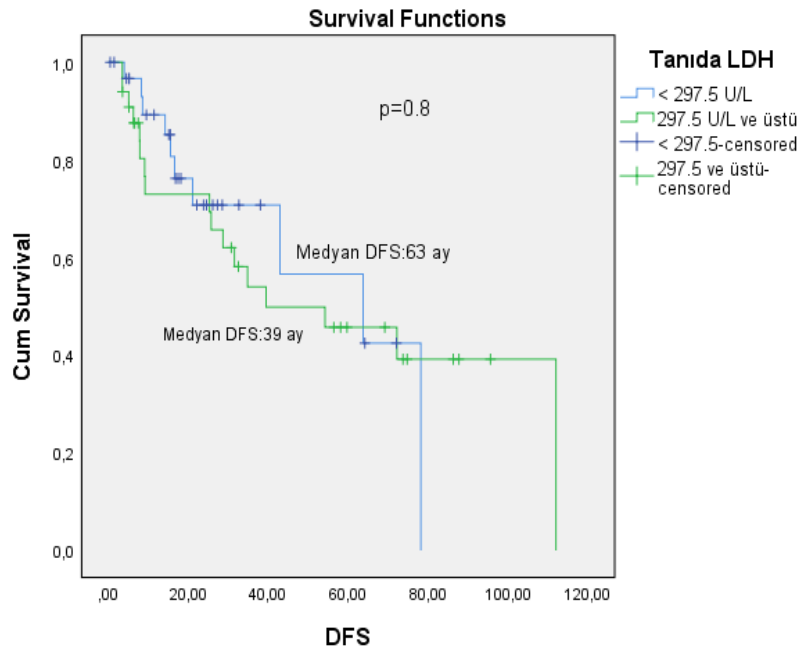
LDH seviyesi ve NLR değişkenlerinin DFS için Roc eğrisine göre anlamlı bir cut off değeri bulunamadı; ancak bu parametreler ile genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandığı için OS için belirlenen aynı cut off değerleri ile DFS farkı da analiz edildi.

NLR 1.97 altı olan grupta medyan DFS süreleri 72 ay (± 21), NLR 1.97 ve üzeri olan grupta ise 31 (± 10) ay olarak saptandı. Hastalıksız sağkalım $NLR \geq 1.97$ olan grupta daha kısaydı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0.1$) (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. Tanı anında NLR değerine göre DFS eğrisi

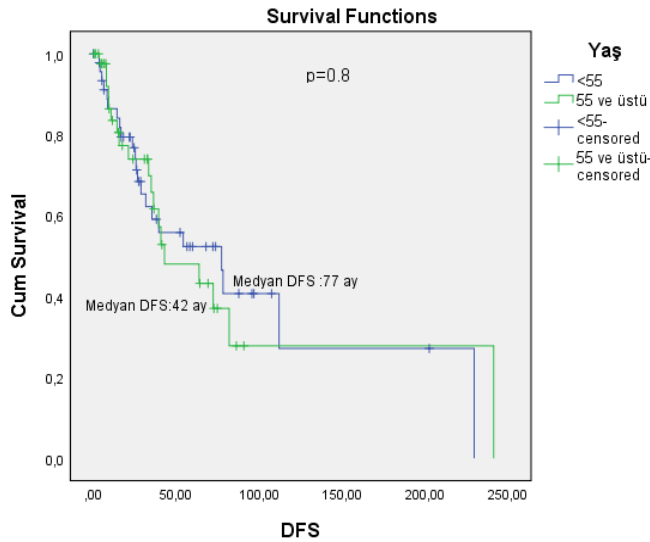
Tanıda LDH seviyesi <297.5 U/L olan grupta DFS süreleri 63 ay(± 48), ≥ 297.5 U/L olan grupta ise 39 (± 40) ay olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p:0.8$)(Şekil 4.22.).



Şekil 4.22. Tanı anında LDH seviyesine göre DFS eğrisi

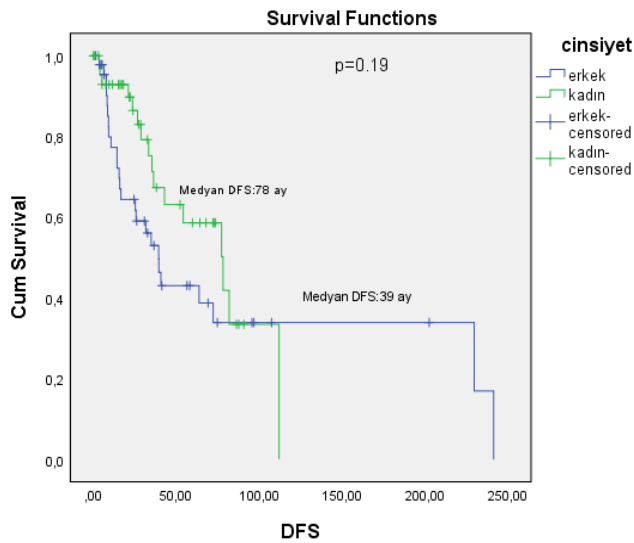
4.3.4. Yaş ve Cinsiyet ile DFS ilişkisi

Yaş ile hastalıksız sağkalım arasında ilişki değerlendirildiğinde <55 yaş grupta DFS süreleri 77 ay(± 46); ≥ 55 yaş grupta DFS süreleri 42 ay(± 33) ay olarak saptandı($p:0.83$)(Şekil 4.23.). Hastalıksız sağkalım genç hastalarda daha iyiydi ancak istatistiki fark gösterilemedi.



Şekil 4.23. Tanı anındaki yaşa göre DFS eğrisi

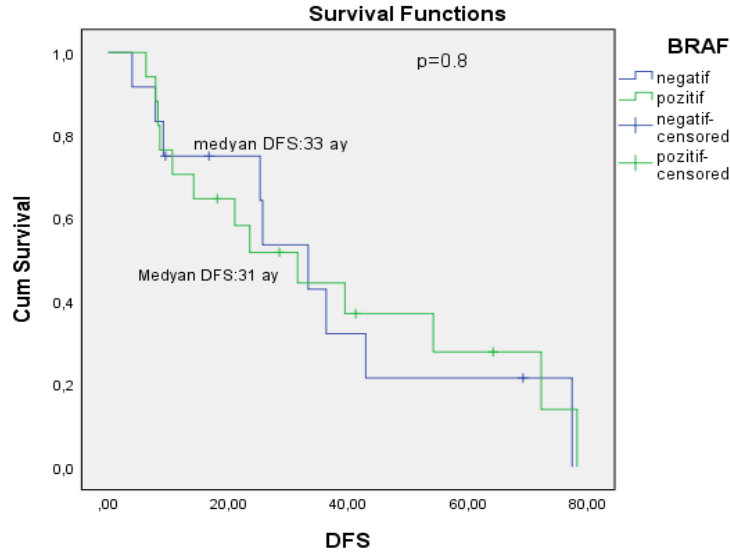
Cinsiyet ile hastalıksız sağkalım arasında ilişki değerlendirildiğinde erkeklerde DFS süreleri 39 (± 11) ay iken kadınlarda 78 (± 34) ay olarak saptandı($p:0.19$). DFS süresi kadın hastalarda uzun olmasına rağmen istatistiki fark gösterilemedi(Şekil 4.24.).



Şekil 4.24. Cinsiyete göre DFS eğrisi

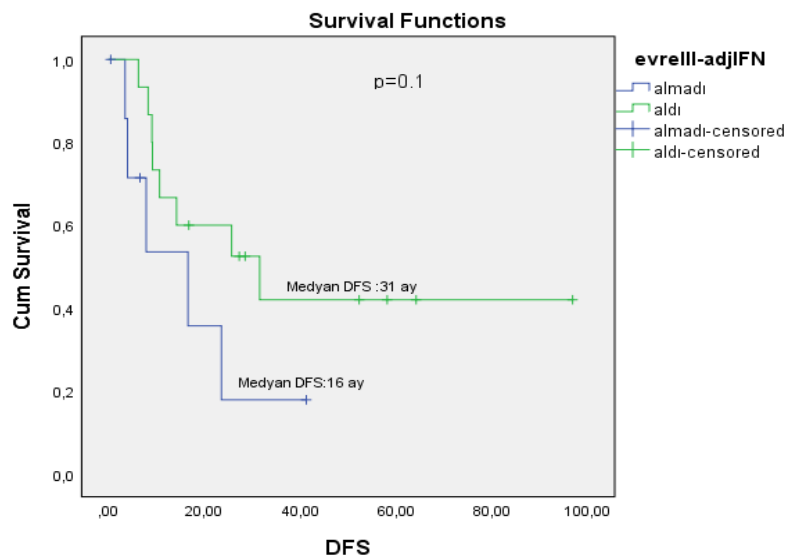
4.3.5. BRAF Mutasyon Durumu ve DFS ilişkisi

BRAF mutasyonu negatif hastaların DFS süreleri 33 ay(± 11); BRAF mutasyonu pozitif hastaların DFS süreleri 31 ay (± 18) olarak saptandı. İstatistiksel olarak fark anlamlı değildi ($p:0.85$)(Şekil 4.25).



Şekil 4.25. BRAF mutasyon durumuna göre DFS eğrisi

Evre III hastalıkta adjuvan IFN alan grupta DFS süreleri 31 (± 26) ay; adjuvan IFN almayan grupta 16(± 13) ay olarak saptandı($p:0.13$). Hastalıksız sağkalım adjuvan IFN alan grupta daha iyiydi ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.



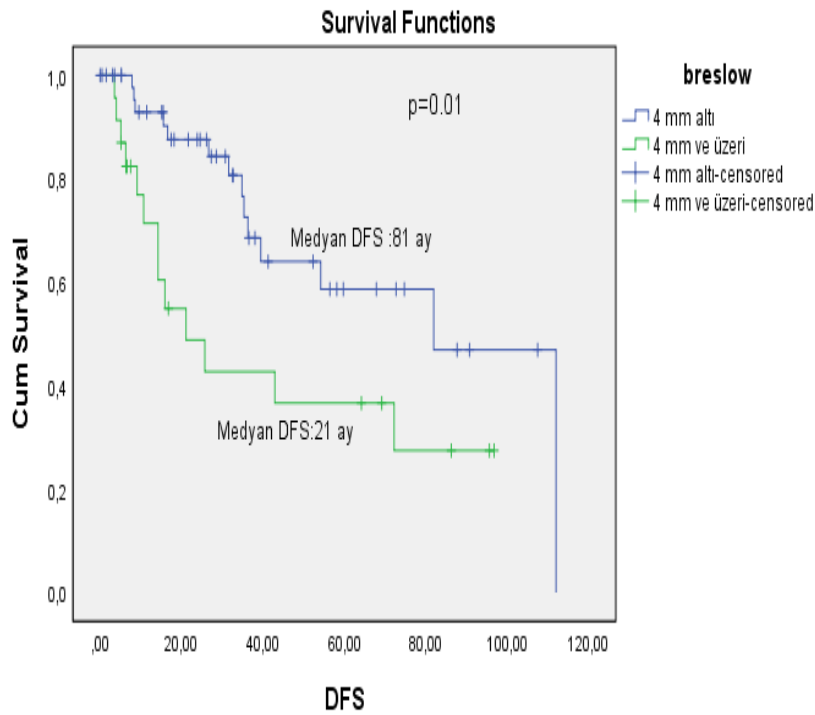
Şekil 4.26. Evre III'te adjuvan IFN alınmasına göre DFS eğrisi

4.3.6. Temel Patolojik Parametrelerin DFS Sürelerine Etkisi

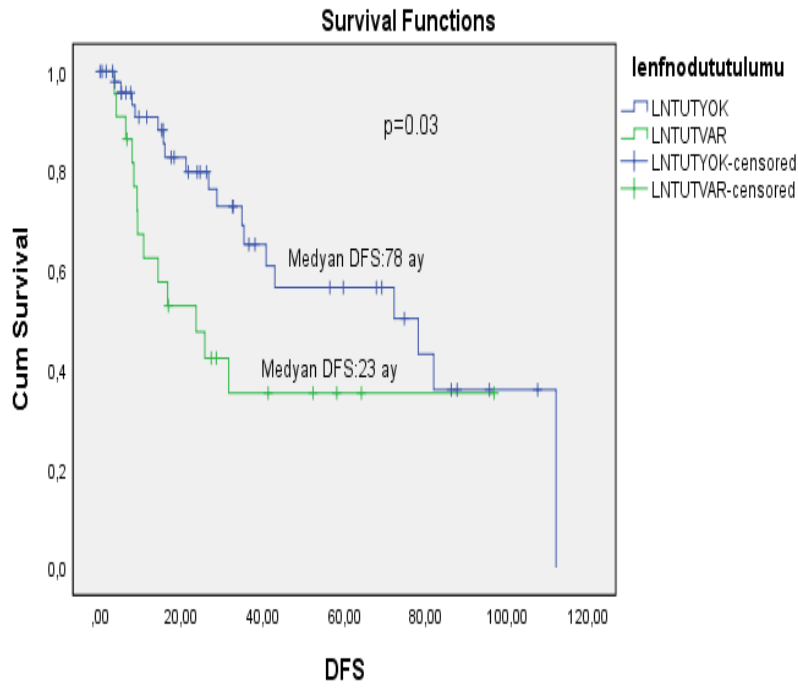
Breslow kalınlığı, Clark düzeyi, mitoz sayısı, ülserasyon varlığı, lenf nodu tutulumunun olup olmamasının hastalısız sağkalım üstündeki etkisi long rank testi ile değerlendirildiğinde bu prognostik faktörlerden artmış Breslow kalınlığı, Clark düzeyi, mitoz sayısı, lenf nodu tutulumu varlığı daha kısa DFS süreleri ile anlamlı olarak ilişkilirdi. Ülserasyon varlığı DFS süresini belirgin kısaltıyordu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Prognostik faktörlerin hastalısız sağkalım üzerine etkisi

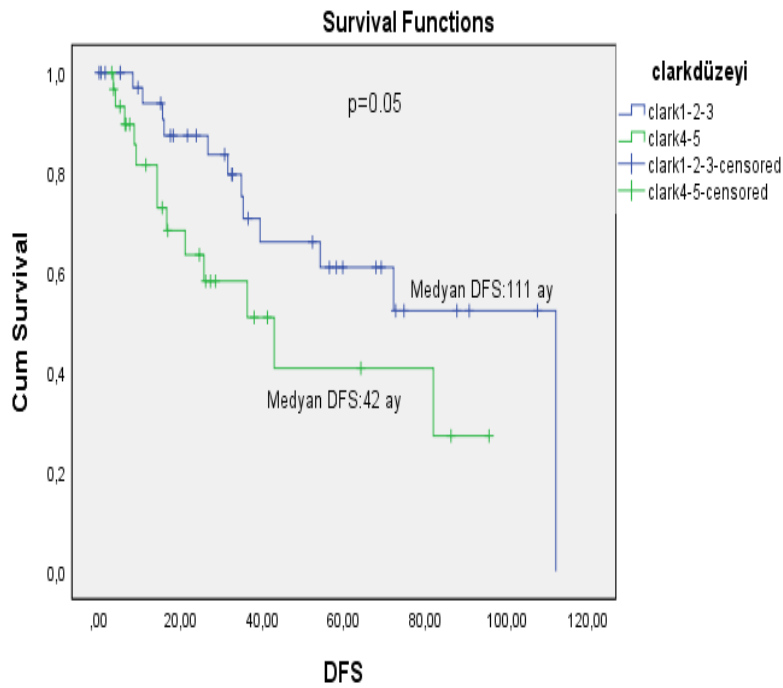
Prognostik faktörler ve hastalısız sağkalım ilişkisi	p değeri
Breslow kalınlığı	0.01
Clark düzeyi	0.05
Mitoz	0.02
Ülserasyon	0.09
Lenf nodu tutulumu	0.03



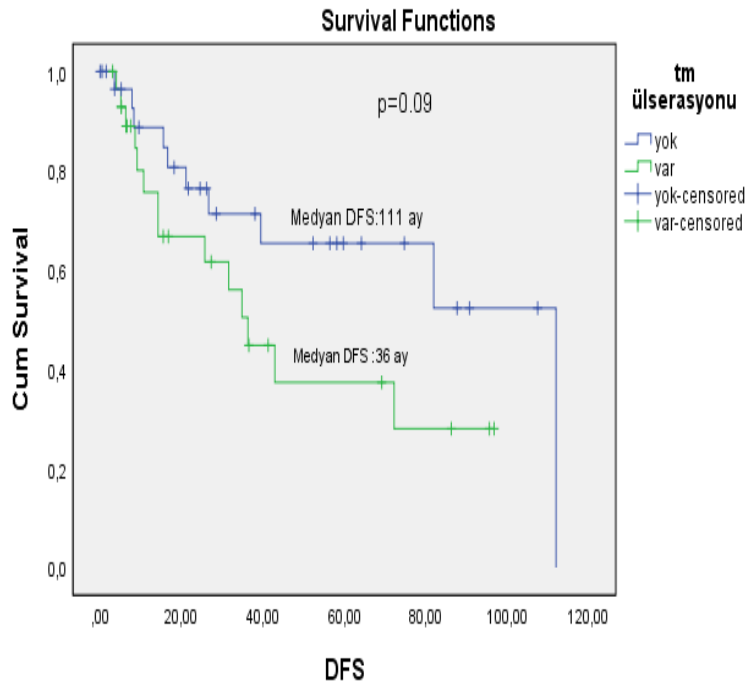
Şekil 4.27. Breslow kalınlığına göre DFS eğrisi



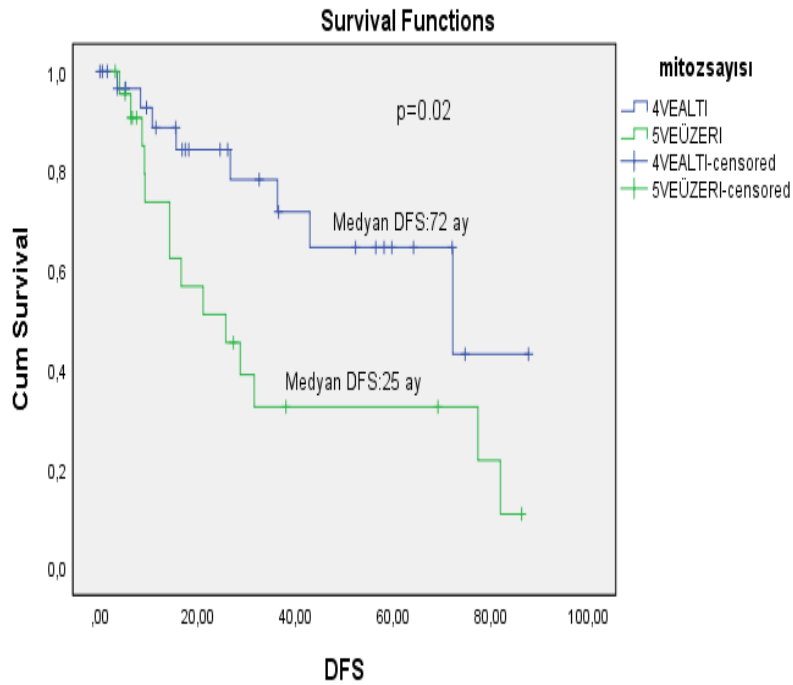
Şekil 4.28. Lenf nodu tutulumuna göre DFS eğrisi



Şekil 4.29. Clark düzeyine göre DFS eğrisi



Şekil 4.30. Tümör ülserasyonu durumuna göre DFS eğrisi



Şekil 4.31. Mitoz sayısına göre DFS eğrisi

DFS üzerinde anlamlı etkisi olan parametrelerle Cox çok değişkenli regresyon analizi yapıldı. Modele hastalıksız sağkalım için anlamlı parametreler yanında OS üzerine anlamlı etkisi gösterilmiş olan NLR, serum LDH değeri, ülserasyon gibi parametreler de katıldı. Nüksü predikte eden en anlamlı değişken parametre 3.2 kat risk artışıyla nodal hastalık olarak saptandı(Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Cox regresyon analizine göre DFS süresi üzerinde anlamlı bağımsız parametre özellikleri

Değişken	HR(Hazard Ratio)	p değeri
Lenf nodu tutulumu	3.2(1-10.2)	0.03

4.4. NLR'ye göre Tedavi Yanıt İlişkisi Analizi

Erken evre hastalardan IFN tedavisi alan hasta grubunda sağkalım açısından bakıldığında NLR'ye göre medyan DFS süreleri $NLR < 1.97$ olan hastalarda daha iyi olmasına rağmen(72.2 aya 31.5 ay) anlamlı fark saptanmadı(p:0.59). Sadece evre III grupta IFN alan hastalarda NLR'ye göre DFS süreleri bakıldığında $NLR < 1.97$ olan hastalarda medyan DFS 25 ay, $NLR \geq 1.97$ olan hastalarda 14.2 aydı(p:0.34). IFN alan evre III grupta NLR'ye göre istatistiksel olarak anlamlı DFS farkı saptanmadı(Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Erken evre IFN alan hastalarda NLR'ye göre DFS süreleri

	DFS Süreleri(ay)		
	$NLR < 1.97$	$NLR \geq 1.97$	p
IFN alan erken evre hastalar	72.2 ay	31.5 ay	p:0.59
IFN alan evre III hastalar	25 ay	14.2 ay	p:0.34

Tablo 4.17. Metastatik ve nüks hastalıkta tedavi yanıtları

Tedavi yanıtları	PR(n)	SD(n)	CR(n)	PD(n)
I. seri tedavi	11	6	0	20
II. seri tedavi	2	3	0	9
III. seri tedavi	0	2	0	4

PR: Parsiyel Yanıt, SD: Stabil Hastalık, CR: Tam Yanıt, PD: Progresif Hastalık

Metastatik hastalarda 1. seri tedavide NLR değerine göre yanıt oranlarına bakıldığında hastalık stabilizasyon oranları(HSO) $NLR < 1.97$ hastalarda %40, $NLR \geq 1.97$ hastalarda %42,9 olarak saptandı(p:1). Objektif yanıt oranlarına(ORR) bakıldığında $NLR < 1.97$ olan grupta ORR %40, $NLR \geq 1.97$ olan grupta %38.1 olarak saptandı(p:1)(Tablo 4.18). Metastatik hastalıkta NLR'ye göre hem HSO hem de ORR açısından anlamlı fark saptanmamış olup NLR'nin prediktif etkisi saptanmadı(p:1).

2. seri tedavi alan metastatik hasta grubunda NLR'ye göre yanıt oranlarına bakıldığında $NLR < 1.97$ olan hastalarda %50 oranında $NLR \geq 1.97$ olan hastalarda %63.6 oranında nüks mevcut olup $NLR \geq 1.97$ olan hastalarda nüks oranı daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p:1). Tedavi yanıtları açısından NLR değerinin prediktif etkisi saptanmadı ve nüks oranları arasındaki bu fark daha çok NLR'nin prognostik etkisine bağlandı.

Tablo 4.18. Metastatik hastalarda NLR değerine göre tedavi yanıt oranları

I. Seri Tedavi Grubu	NLR<1.97	NLR>1.97	p değeri
HSO	%40	%42.9	p=1
ORR	%40	%38.1	p=1

5. TARTIŞMA

Melanomlar kutanöz kanserler içerisinde prognozu en kötü seyreden kanser türüdür ve insidansı yıllara göre hızlı bir artış göstermektedir. Malign melanom yüksek metastaz riski ve invazyon potansiyeli olan agresif karakterli bir tümördür. Hastalık metastatik evreye geçtiği zaman gerek agresif davranışı gerek sistemik kemoterapilere dirençli olması nedeniyle sağkalım oldukça azalmaktadır.

Malign melanomda Breslow kalınlığı, Clark düzeyi, mitoz sayısı, ülserasyon varlığı, lenf nodu tutulumu, yaş, cinsiyet, yerleşim yeri, serum LDH seviyesi gibi prognostik özellik gösteren birçok faktör bulunmaktadır.

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 55 olup literatürdeki yaş verilerine yakındı(29, 30). Hastalarda erkek ve kadın cinsiyet sayısı yaklaşık olarak birbirine yakındı. Literatüre göre her etnik kökene göre kadın erkek insidansı değişmekle birlikte SEER veri tabanlarından alınan veriler ve yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde erkek kadın oranı 1 ile 1.3 arasında saptanmıştır(141, 213-215).

Çalışmamızda hastaların en sık metastaz yaptığı anatomik lokalizasyonlar sırasıyla akciğer metastazı, uzak lenf nodu metastazı, karaciğer metastazlarıydı. A. Sandru ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada en sık kranial metastazlar, ikinci sıklıkta uzak lenf nodu ve yumuşak doku metastazları, üçüncü sıklıkta ise akciğer metastazları saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada kranial metastazlar prognozu en kötü seyreden metastaz olarak saptanmıştır(216). Faruk Taş ve arkadaşlarının 475 melanom tanılı hasta ile yaptığı çalışmada en sık akciğer metastazları saptanmıştır(215).

Çalışmamızda hastaların evreleri kıyaslandığında insitu ve evre I vakaların oranı %30.9, evre II % 28.7, evre III %24.5, evre IV %16 olarak saptandı. Hastaların tanı anındaki evrelerine göre genel sağkalım süreleri *in situ* ve evre I için 101 ay, evre II için 84 ay, evre III için 45 ay, evre IV için 13 ay olarak saptandı. Evre arttıkça genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım belirgin azalıyordu. *National Cancer Institute* 2009-2016 SEER veri tabanına göre tanı anında hastaların evreleri %84'ü lokal evre; %9'u evre III, %4'ü metastatik evre, %4'ü ise primeri bilinmeyen evre şeklinde saptanmıştır(217). Faruk Taş ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptığı bir çalışmada hastaların %63.4'ü lokal evre, %24.6'sı evre III, %12'si evre IV'tü. Ayrıca bu

çalışmada lokal evredeki hastaların genel sağkalımı 117 ay, nodal hastalık evresindekilerin 46.7 ay, metastatik evredeki hastaların ise 9 ay saptanmıştır(215).

Hastaların evrelerine göre 1 ve 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla insitu-evre I'de %100-%88, evre II'de %85-%63, evre III'te %95-%44, evre IV'te ise %53- %0 olup tüm evrelerde %90.7-%59,9 saptandı. 2008-2014 ve 2007-2013 SEER veri tabanının verilerine ve 8. AJCC evreleme sisteminin veritabanına göre tüm evrelerde 5 yıllık sağkalım %92 evre I-II(lokal hastalık)'de %98-90 arası, evre III(nodal hastalık)'te %77-64-63, evre IV'te %23-20 arasında saptanmıştır(8, 20, 218). Literatüre göre bizim çalışmamızda sağkalım oranlarının düşük olmasının sebebi kısıtlı hasta sayısı ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda en sık görülen makroskopik tip nodüler melanom(%20.6), ikinci sıklıkta yüzeysel yayılan melanomdu(%15.9). Literatür verilerine göre en sık rastlanan melanom tipi yüzeysel yayılan melanom ikinci sıklıkta ise nodüler malign melanomdur (101, 219). Faruk Taş ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptığı çalışmada ve 1999-2002 yılları arasında SEER veri tabanının alındığı bir çalışmada tüm etnik kökenlerde en sık görülen malign melanom alt tipi yüzeysel yayılan tip olarak saptanmıştır(215, 220). Ancak Türkiye'de yapılan birkaç küçük popülasyonlu çalışmada hastaların hepsi Kafkas kökenli olup bizim çalışmamıza benzer bir şekilde en sık görülen kutanöz melanom alt tipi nodüler melanom olarak saptanmıştır(221, 222).

Çalışmamızda evre ile diğer değişken parametrelerin ilişkisi analiz edildiğinde yüksek NLR ve kutanöz olmayan malign melanom yerleşimi ileri evre ile ilişkili saptandı. Yaş, cinsiyet, BRAF mutasyon durumu, serum LDH seviyesi ile evre arasında ilişki saptanmadı.

Yaş ile sağkalım ilişkisi değerlendirildiğinde genç hastalarda anlamlı olmasa da genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım daha iyi olma eğilimindeydi. 2013 yılında Charles M. Balch ve arkadaşlarının yaptığı AJCC melanom veritabanına kayıtlı evre I-II-III hastanın alındığı çalışmada yaş ile birlikte tümör kalınlığı, mitotik oran, ülserasyon varlığı gibi kötü prognostik faktörlerin birlikteliği ilişkili saptanmıştır. Hem evre I-II hem evre III'te yaş kötü sağkalım ile ilişkili saptanmıştır(223). 2017 yılında Faruk Taş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ile hastalıksız sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada yaşlı hastaların daha genç hastalara göre

genel sağkalımı daha kötüydü ancak çok değişkenli analizlerde hasta yaşı ile OS arasında anlamlı ilişki yoktu. 60 yaş üstü bireylerde melanom olgularının yüzeysel yayılan melanom dışı bir tip, daha yüksek Clark düzeyi, ülserasyon varlığı gibi kötü histolojik özelliklerle birlikteliği daha sık saptanmıştır(214).

Cinsiyete göre sağkalım ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı olmasa da kadınların genel sağkalımı ve hastalıksız sağkalımı erkeklere göre daha iyi olma eğilimindeydi. Literatür verilerine göre de malign melanomun kadınlarda erkeklere göre sağkalımı daha iyi olduğu bilinmektedir(143, 144). Evre I-II melanomu olan 2672 hastanın alındığı 4 EORTC faz III çalışmasında kadın cinsiyet daha az lenf nodu tutulumu ve daha iyi hastalıksız sağkalım ve genel sağkalıma sahipti. Ayrıca 2734 evre III ve 1306 evre IV hastanın alındığı 5 EORTC çalışmasından elde edilen verilerin analizine göre kadın cinsiyet erkek cinsiyete göre daha iyi hastalık spesifik sağkalım ile ilişkiliydi(149).

Çalışmamızda erken evrede anlamlı olmasa da kadınların genel sağkalımı erkek cinsiyete göre daha iyiydi. 2017 yılında Elizabeth Ann L. Enninga ve arkadaşlarının yaptığı SEER veri tabanının kullanıldığı retrospektif populasyon bazlı kohort çalışmasında metastatik olmayan evrede erkek cinsiyete göre kadın cinsiyetin daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğu ancak metastatik evrede cinsiyet farklılığı sağkalım avantajı ile ilişkili bulunmamıştır(224).

Malign melanom immün süreçlerin aktif olduğu ve immüniteye bağlı spontan regresyonların saptandığı kanser türüdür. Tümöre lenfositik infiltrasyon varlığının vücudun tümöre karşı immün süreçlerin aktif olduğunun ve tümör regresyonunun iyi sağkalımla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Rezekte edilen melanom patolojik incelemelerinde tümörü infiltre eden lenfositlerin ve regresyon alanların varlığı ve melanomda immünitenin öneminin anlaşılması melanom tedavisinde immünoterapilerin geliştirilmesini sağlamış ve melanomu immünoterapiler için hedef haline getirmiştir. Ayrıca metastatik melanomun tedavisinde hedefe yönelik ajanların geliştirilmesi ile sağkalım süreleri sistemik kemoterapi seçeneklerine göre oldukça uzamış ve bu yeni tedavi rejimlerinin geliştirilmesi metastatik melanomun tedavisinde dönüm noktası olmuştur (198).

Tümöral çevrede oluşan inflamatuvar yanıt kanda bir takım laboratuvar parametrelerine yansır. Herhangi bir inflamatuvar süreç durumunda periferik kanda

nötrofiller yükselir ve lenfosit düzeyleri düşer. Yapılan çalışmalarda yüksek NLR değerlerinin melanomda kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve NLR'nin prognostik değeri olduğu düşünülmektedir (179-181, 225).

Çalışmamızda son yıllarda melanomun da içinde olduğu çeşitli kanser türlerinde prognostik ve prediktif özelliği artarak araştırılmaya devam eden(225), tanı anında periferik kandan basitçe elde edilen NLR değerinin sağkalım üzerine etkisi, prognostik faktörler ile ilişkisi ve prediktif etkisi araştırıldı. Hastaların nötrofil ve lenfosit seviyelerinin enfeksiyon durumu gibi durumlardan etkilenmemesi için operasyondan hemen önce bakılan hemogramlarını baz alarak nötrofil/lenfosit oranları elde edildi. Literatürde yayınlanan çalışmalarda NLR cut-off değeri genel olarak 2-5 arasında alınmış olup cut off değeri, içlerinde Roc yönteminin de olduğu çeşitli yöntemlerle belirlenmiştir(178, 225, 226). Çalışmamızda NLR cut off değeri önce medyan değer ile belirlendi. Sonrasında NLR cut off değeri Roc eğrisine göre de bakıldığında medyan değerle aynı saptandı.

Çalışmamızda NLR yüksekliği kötü genel sağkalım ile anlamlı olarak ilişkiliydi. Ayrıca erken evre hastalarda yüksek NLR kötü genel sağkalım ile anlamlı olarak ilişkiliydi, metastatik evrede NLR yüksekliği sağkalım açısından fark taşııyordu. NLR'ye göre hastalıksız sağkalımı karşılaştırdığımızda NLR 1.97 ve üzeri hastalarda anlamlı olmasa da DFS daha kısa bulundu. Literatürde yapılan bazı çalışmalar da NLR'nin prognostik özelliği olduğunu göstermektedir (178-181, 225, 227). Yingguo Ding ve arkadaşlarının yaptığı 3207 hasta ve 12 çalışmanın alındığı meta-analizde NLR cut off değeri 12 çalışmada 2-5 arasında alınmış olup NLR yüksekliği kötü sağkalım ve kötü progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur(225). Hui Zhan ve arkadaşlarının 4593 melanom olgusu ile yaptığı 12 çalışmanın verilerinin alındığı metaanalizde NLR cut of değerleri 12 çalışmada 2-5 arasında alınmış ve bunlardan 8'i cut off değeri Roc yöntemi ile belirlemiş ve NLR yüksekliği kötü genel sağkalım, kötü hastalıksız sağkalım ve kötü progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur ve metastatik-metastatik olmayan evre alt gruplarında da ayrı ayrı kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur(178). L. Lino-Silva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLR cut off 2 alınmış, özellikle evre II melanomda daha belirgin olmak üzere NLR yüksekliğinin prognostik değeri olduğu saptanmıştır(228). Junjie Ma ve arkadaşlarının yaptığı evre III hastaların alındığı

çalışmada NLR'nin nüks ve genel sağkalım için prognostik değeri olduğu saptanmıştır(226).

Çalışmamızda erken evrede adjuvan IFN alan grupta NLR'ye göre anlamlı DFS farkı saptanmadı ve metastatik evrede 1. seri tedavi alan grupta NLR'ye göre HSO ve ORR farkı saptanmadı. Ayrıca 2. seri tedavi alan metastatik grupta anlamlı olmamakla birlikte NLR yüksek olan grupta nüks oranları daha fazla saptandı. Çalışmamızda NLR'nin prediktif etkisi saptanmamış olup nüks oranları arasındaki bu fark NLR'nin prognostik etkisine bağlanabilir. Literatürde son zamanlarda artarak devam eden NLR'nin prediktif etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Michael R. Cassidy ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı çalışmada NLR yüksekliği ipilimumab ile tedavi edilen grupta kötü tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuş ancak BRAF inhibitörü kolunda NLR'ye göre anlamlı fark saptanmamıştır(179). Leila Khoja ve arkadaşlarının ipilimumab alan hastalar ile yaptığı çalışmada tanıda NLR'ye göre tedavi yanıtı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi sonunda NLR'ye göre tedavi yanıtı açısından fark anlamlı saptanmıştır(229). Jiayi Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada interferon alan akril melanomlu hastalarda NLR ve LDH seviyeleri anlamlı olarak daha uzun hastalıksız sağkalım ile ilişkili saptanmıştır(230). Son zamanlarda yapılan iki çalışmada PD-1 inhibitörü alan metastatik hastalarda yüksek NLR kötü tedavi yanıtı ile ilişkili saptanmıştır(231, 232).

Çalışmamızda yüksek NLR ileri yaş, ileri evre, ülserasyon varlığı, yüksek mitoz sayısı ile ilişkili saptandı. Jeremy L. Davis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek NLR ileri yaş, erkek cinsiyet, artmış Breslow kalınlığı, yüksek mitotik oran, daha ileri nodal hastalık ile ilişkili saptanmıştır(233). İ. Vedat Bayoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLR ile tümör ve hasta özellikleri karşılaştırılmış ve sadece ileri yaş(<60) ile NLR arasında ilişki saptanmıştır. NLR yüksekliği, nodal hastalık, ülserasyon varlığı, artmış Breslow kalınlığı kötü OS ve DFS ile ilişkili saptanmıştır(234).

Çalışmamızda tanıda yüksek LDH değeri kötü genel sağkalım ile anlamlı olarak ilişkili saptandı. Tanı anında LDH değeri ile anlamlı DFS farkı saptanmadı. Yapılan çalışmalarda serum LDH seviyesinin metastatik hastalıkta prognostik değeri olduğu saptanmış olup LDH AJCC 7. ve 8. versiyonda prognostik faktör olarak

metastatik hastalıkta evrelemeye dahil edilmiştir(8, 142). 1993 yılında Matthew N. ve arkadaşlarının yaptığı çok yönlü analiz çalışmasında tanı anında serum LDH seviyesi kötü prognozla ilişkili bulunmuştur(235). 2017 yılında Gao D. ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde serum LDH seviyesi hem tüm gruplarda hem de metastatik grupta kötü genel sağkalım ile ilişkili saptanmıştır(236). Sanjiv S. Agarwala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum LDH seviyesi ile tümör boyutu arasında ilişki saptanmış olup üst limitin üzerinde LDH seviyesi arttıkça sağkalım sürelerinin anlamlı olarak daha da kısaldığı saptanmıştır(237). H. Schmidt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metastatik hastalıkta LDH kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır(238, 239).

Çalışmamızda BRAF mutasyonu durumunun genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisi saptanmadı. A. L. Frauchiger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BRAF mutant olup hedefe yönelik ajanla tedavi edilmeyen hastaların BRAF *wild* tip hastalara göre sağkalım farkının olmadığı saptanmıştır(240). Literatür verilerine göre BRAF mutasyonu pozitifliğinin hastalığın daha ileri evrede olması gibi kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir(163). Lars Ny ve arkadaşlarının yaptığı 9243 melanom olgusunun alındığı metaanalizin verilerine göre BRAF mutasyonu varlığı kötü sağkalımla ilişkili olarak saptanmıştır(241).

Çalışmamızda BRAF mutasyon durumunun demografik, klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi değerlendirildiğinde BRAF mutasyonu pozitifliği anlamlı olmasa da <55 yaş grupta daha sık gözükme eğilimindeydi. BRAF mutasyonu çalışılabilen olgular arasında kutanöz olmayan melanom olgularının hepsi BRAF negatif saptandı. Literatür verilerine göre de BRAF mutasyonları %40-50 sıklıkla kutanöz melanomlarda saptanmakta olup uveal ve mukozal melanomda nadir saptanmaktadır.(164, 170-172). Çalışmamızda BRAF mutasyon durumunun yaş, cinsiyet, NLR, LDH seviyesi, LN tutulumu, nodüler melanom tipi, evre, mitoz, Clark düzeyi, ülserasyon varlığı, nüks durumu ile ilişkisi saptanmadı. Literatürde de BRAF mutasyonu durumu ve çeşitli parametrelerle ilişkisi çalışmalarla araştırılmaya devam etmektedir. Amikar Sehdev ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BRAF mutasyonu varlığı artmış Breslow kalınlığı, yüksek mitotik oran, ülserasyon varlığı, ilerlemiş evre, erkek cinsiyet, sigara kullanımı gibi kötü prognostik faktörler gibi daha agresif klinik özelliklerle ilişkili bulunmuştur, bu özellikler düzeltildiğinde ise bağımsız

prognostik faktör olmadığı saptanmıştır(242). Soo Young Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BRAF mutasyonu pozitifliğinin genç yaş, tümör tipi, ilerlemiş evre, yüzeysel yayılan melanom ile ilişkili olduğu saptanmıştır(243). Georgina V. Long ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BRAF mutasyonu pozitifliği ile yüzeysel yayılan melanom ve nodüler melanom, mitoz sayısı, gövde yerleşimi, tanı anında genç yaş (<50 yaş) ilişkili bulunmuştur. BRAF mutasyon durumu cinsiyet, aile hikayesi, uzak metastaz tipi, serum LDH seviyesi, ECOG performans değeri ile ilişkili saptanmamıştır. Ayrıca BRAF mutant olgular ile BRAF *wild* tip olgular arasında hastalıksız sağkalım farkı saptanmamıştır. Ancak metastatik evrede BRAF mutant hedefe yönelik ajan almayan hastalar ile BRAF *wild* tip hastalar karşılaştırıldığında BRAF mutant olguların genel sağkalımı daha kötü saptanmıştır(244). Çalışmamızda BRAF mutasyonu pozitifliğinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine anlamlı etkisinin saptanmaması kısıtlı hasta sayısı, BRAF mutant metastatik melanomda hedefe yönelik tedaviler ile hastalık sağkalımının artırılmış olması, BRAF durumu bilinen hasta sayısının az ve yetersiz olması, BRAF mutasyonu pozitif ve negatif hasta sayısının eşit olmaması gibi nedenlere bağlanabilir.

Çalışmamızda Breslow kalınlığı, mitoz sayısı, Clark düzeyi, ülserasyon durumu, lenf nodu tutulumu olup olmamasının genel sağkalım üzerindeki etkisi long rank testi ile değerlendirildiğinde hepsinin anlamlı olarak prognostik değeri olduğu saptandı. Patolojik parametrelerden Breslow kalınlığı, Clark düzeyi, mitoz sayısı, lenf nodu tutulumunun anlamlı olarak DFS üzerinde de prognostik etkisi saptandı. Genel sağkalımı etkileyen patolojik parametreleri olarak yaptığımız Cox çok değişkenli regresyon analizi sonuçlarına göre ölümü predikte eden en anlamlı iki parametre lenf nodu tutulumu ve NLR yüksekliği olarak saptandı. Ayrıca nüksü en çok predikte eden parametre nodal hastalık olarak saptandı. Bilindiği gibi Breslow kalınlığı, ülserasyon, mitoz sayısı, Clark düzeyi, nodal tutulum AJCC evreleme sisteminde TNM sistemine alınan ve yapılan büyük bazlı populasyon çalışmalarında sağkalım üzerinde anlamlı etkileri olan parametrelerdir. AJCC 7. evreleme sisteminin baz aldığı veri tabanına göre lokal hastalıkta ölümü en çok predikte eden 3 faktör Breslow kalınlığı, mitoz sayısı ve ülserasyon olarak saptanmıştır(8, 245). Jeremy L.Davis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çok değişkenli Cox regresyon analizinde

yüksek NLR, ileri yaş, erkek cinsiyet, ülserasyon varlığı, lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu ölüm riskini artıran anlamlı parametreler olarak saptanmış olup ölüm riskini en fazla artıran parametre nodal hastalık olarak bulunmuştur(233). Michael P. Mays ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada malign melanomlu hastalarda çeşitli klinikopatolojik, demografik parametrelerin model alındığı Cox çok değişkenli regresyon analizinde DFS üzerinde en anlamlı parametreler sırasıyla Breslow kalınlığı, sentinel lenf nodu tutulumu, ülserasyon varlığı, yaş olarak saptanmıştır, OS üzerinde en anlamlı parametreler ise ülserasyon varlığı, sentinel lenf nodu tutulumu, yaş, anatomik lokalizasyon, tümör kalınlığı ve cinsiyet olarak saptanmıştır(152). 1431 evre II-III hasta ile yapılan bir çalışmada benzer bir şekilde ölümü en çok predikte eden faktörler yüksek NLR, nodal hastalık, ülserasyon, yaş, cinsiyet, lenfovasküler invazyon bulunmuştur(233). Amit Hemadri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çok değişkenli Cox regresyon analizinde NLR yüksekliği, ülserasyon varlığı, performans durumu ve yüksek LDH seviyesinden ayrı olarak kötü genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır(232). Charls M. Balch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yapılan Cox regresyon analizinde ölümü en çok predikte eden faktörler Breslow kalınlığı ve ülserasyon olarak saptanmıştır. Modelde anlamlı diğer faktörler yaş ve anatomik lokalizasyondur. (246). M. Capone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş, cinsiyet, BRAF mutasyon durumu, NLR, serum LDH seviyesi, kranial metastaz durumu gibi parametrelerle yapılan Cox çok değişkenli regresyon analizlerinde OS ile ilişkili bulunan bağımsız parametreler NLR ve LDH seviyesi olarak saptanmıştır(247). L. Lino Silva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Cox çok değişkenli sağkalım analizinde ölüm üzerinde etkili en anlamlı parametreler Breslow kalınlığı, ülserasyon, erkek cinsiyet, NLR olarak saptanmıştır(228).

Çalışmamızda kutanöz ve kutanöz olmayan olguların genel sağkalımı hesaplandığında kutanöz melanom olgularının anlamlı olmasa da sağkalımı daha iyiydi. Literatür verilerine göre kutanöz olmayan malign melanom olgularının sağkalımının daha kötü olduğu bildirilmektedir (102, 148, 248).

EORTC 18991 çalışmasında pegile IFN test edilmiş olup evre III hastalıkta hastaliksız sağkalımı artırdığı fakat genel sağkalım üzerinde iyileştirici etkisi olmadığı görülmüştür(186). Simone Mocellin ve arkadaşlarının yaptığı metatanalizde

yüksek riskli malign melanomlu hastalarda adjuvan IFN'nin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde iyileştirici etkisi saptanmıştır(249). Çalışmamızda evre III hastalıkta adjuvan IFN alımının genel sağkalımı iyileştirici etkisi görülmedi. Evre III'te adjuvan IFN alımının anlamlı olmamakla birlikte DFS sürelerini uzattığı görüldü. Çalışmamızda adjuvan IFN alımının genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin saptanmamasının nedeni evre III hasta sayısının az olması, hastaların bir kısmının yüksek doz IFN'yi tolere edemeyip düşük doz IFN tedavisine geçmeleri, bir kısmının da IFN yan etkileri sebebiyle tedaviye ara vermeleri veya tedaviyi kesmeleri, evre III hastaların bir kısmının ise patolojilerinin cerrahi pozitif olmalarına bağlanabilir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1) Çalışmamızda toplamda 107 malign melanom tanılı hasta mevcut olup bunların 55(%51.4) tanesi erkek, 52 tanesi(%48.6) kadın cinsiyetti. Hastaların yaş ortalaması 55 ± 14 idi.

2) Tümör tiplerine bakıldığında %80.4(n=86) kutanöz melanom, %12'si(n=13) uveal melanom, % 7.5(n=8) mukozal melanomdu. En sık saptanan kutanöz melanom alt tipi nodüler malign melanomdu.

3) Tanı anında olguların evrelere göre dağılımı; evre 0-I hastalar %30.9(n=29), evre II hastalar %28.7(n=27), evre III hastalar % 24.5(n=23),evre IV hastalar % 16(n=15) oranında saptandı.

4) Kutanöz malign melanom tümör tipi ile BRAF mutasyonu pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptandı.

5) Hastaların tanı anında %14 ü metastatik, %86'sı erken evreydi. En sık metastaz bölgeleri sırasıyla akciğer metastazları(%64.7), uzak lenf nodu metastazları(%40.4), karaciğer metastazlarıydı (%39.2).

6) Evre III hastaların %65.2'si adjuvan IFN almıştı. Adjuvan IFN'nin sağkalımı iyileştirici etkisi saptanmadı.

7) NLR yüksekliği ve cilt dışı tutulum tanı sırasında hastalığın daha ileri evrede olması ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. Cinsiyet, BRAF mutasyonu durumu, yaş, tanıda serum LDH seviyeleri ile hastalığın evresi arasında ilişkisi saptanmadı.

8) Tanı anında tüm hastaların medyan OS süreleri 84 ay, metastatik olan hastaların medyan OS süreleri 13 ay, erken evre hastaların 86 ay olarak saptandı.

10) NLR ve tanıda LDH anlamlı olarak kötü OS ile ilişkiliydi. Ancak bu iki parametrenin DFS süreleri ile anlamlı ilişkisi saptanmadı.

11) Tanı anında metastatik ve erken evre grupta NLR değerine göre sağkalım farkı incelendiğinde erken evrede NLR kötü sağkalım ile anlamlı olarak ilişkiliydi. Metastatik evrede NLR ile genel sağkalım farkı saptanmadı.

11) Kadınlarda ve genç hastalarda anlamlı olmasa da hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım daha iyi olma eğilimindeydi.

13) BRAF mutasyonun sağkalım üzerine etkisi olmadığı görüldü.

15) Breslow kalınlığı, mitoz sayısı, Clark düzeyi, ülserasyon varlığı, lenf nodu tutulumu anlamlı olarak kötü OS ile ilişkili saptandı. Cox çoklu regresyon

analizleri ile ölümü predikte eden en anlamlı bağımsız değişken parametreler yüksek NLR ve lenf nodu tutulumu olarak saptandı.

21) Breslow kalınlığı, Clark düzeyi, mitoz sayısı, lenf nodu tutulumu daha kısa DFS süreleri ile anlamlı olarak ilişkiliydi. Nüksü predikte eden en anlamlı bağımsız değişken parametre nodal hastalık olarak saptandı.

22) Çalışmamızda NLR'nin adjuvan IFN alan erken evre yüksek riskli hasta grubunda ve 1 ve 2. seri tedavi alan metastatik grupta prediktif etkisi saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızın kısıtlılıkları tek merkez çalışması olması, az sayıda hasta ile çalışmış olmamız ve hastaların bir kısmının takiplerinin eksik olması olabilir. Yine de genel olarak değerlendirildiğinde az sayıda vaka ile çalışıldığı halde çalışmamızın analiz sonuçlarına bakıldığında literatür verileri ile benzer sonuçlar elde ettik. Ancak malign melanomda coğrafi ve etnik köken gibi faktörlerin de etkisini araştırma amaçlı Türkiye'de çok merkezli geniş hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın bu açıdan Türkiye verileri ve literatüre katkısı olacağını düşünüyoruz. Ayrıca periferik kandan elde edilerek hesaplanan ucuz ve basit bir belirteç olması nedeniyle kullanılabilirliği yüksek olan, prognoz ile ilişkisini araştıran çalışmaların artarak devam ettiği NLR'nin çalışmamızda da gösterildiği gibi melanom açısından prognostik bir önem arzettiği aşıkardır. Böylece malign melanom tanılı hastaların klinik takiplerinde NLR yüksekliği prognozun kötü seyredeceğini öngördürebilir.

KAYNAKLAR

1. Matthews NH, Li W-Q, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of melanoma. 2017.
2. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CAJJoID. Increasing burden of melanoma in the United States. 2009;129(7):1666-74.
3. Geller AC, Miller DR, Annas GD, Demierre M-F, Gilchrest BA, Koh HKJJ. Melanoma incidence and mortality among US whites, 1969-1999. 2002;288(14):1719-20.
4. Bulliard J-L, Cox B, Semenciw RJCC, Control. Trends by anatomic site in the incidence of cutaneous malignant melanoma in Canada, 1969-93. 1999;10(5):407-16.
5. Whiteman DC, Green AC, Olsen CMJJoID. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. 2016;136(6):1161-71.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal AJCacjfc. Cancer statistics, 2019. 2019;69(1):7-34.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C. GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. 2013 [cited 21 Mar 2014].
8. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. 2017;67(6):472-92.
9. Tsatmali M, Ancans J, Thody AJJJoH, Cytochemistry. Melanocyte function and its control by melanocortin peptides. 2002;50(2):125-33.
10. Turaçlı İDJTDD. Malign Melanom Oluşum ve İlerleme Sürecinde Gözlenen Bazı Moleküler Değişimler. 2017;11(4).
11. Bastian BCJARoPMoD. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. 2014;9:239-71.

12. Hocker TL, Singh MK, Tsao HJJoID. Melanoma genetics and therapeutic approaches in the 21st century: moving from the benchside to the bedside. 2008;128(11):2575-95.
13. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RFJTL. Cutaneous melanoma. 2005;365(9460):687-701.
14. Ali Z, Yousaf N, Larkin JJE. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. 2013;11(2):81.
15. Guy Jr GP, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LCJMM, et al. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections—United States, 1982–2030. 2015;64(21):591.
16. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International journal of cancer. 2010;127(12):2893-917.
17. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. International journal of cancer. 1999;80(6):827-41.
18. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. 2015;136(5):E359-E86.
19. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal AJCacjfc. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2018;68(6):394-424.
20. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians. 2019;69(1):7-34.
21. Lideikaitė A, Mozūraitienė J, Letautienė SJAmL. Analysis of prognostic factors for melanoma patients. 2017;24(1):25.
22. GLOBOCAN IARC. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2018 [Internet]. 2018. Available from: https://www.iarc.fr/cards_page/iarc-research/

23. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2017 [Internet]. 2017. Available from: <https://www.saglik.gov.tr/TR,52696/saglik-istatistikleri-yilligi-2017-yayinlanmistir.html>.
24. Brenner M, Hearing VJJP, photobiology. The protective role of melanin against UV damage in human skin. 2008;84(3):539-49.
25. Lasithiotakis K, Leiter U, Krüger-Krasagakis S, Tosca A, Garbe CJBjod. Comparative analysis of incidence and clinical features of cutaneous malignant melanoma in Crete (Greece) and southern Germany (central Baden-Württemberg). 2006;154(6):1123-7.
26. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline—Update 2016. 2016;63:201-17.
27. Aitken JF, Youlden DR, Baade PD, Soyer HP, Green AC, Smithers BM. Generational shift in melanoma incidence and mortality in Queensland, Australia, 1995-2014. International journal of cancer. 2018;142(8):1528-35.
28. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NEJJoID. Epidemiologic support for melanoma heterogeneity using the surveillance, epidemiology, and end results program. 2008;128(5):1340.
29. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac MJiv. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. 2014;28(6):1005-11.
30. Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, et al. Cancer in Germany 2003-2004 Incidence and Trends. 2008.
31. Rigel DS, editor Epidemiology of melanoma. Seminars in cutaneous medicine and surgery; 2010.
32. MacKie R, Hauschild A, Eggermont AJAoO. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. 2009;20(suppl_6):vi1-vi7.
33. Society AC. Cancer facts and figures 2013. American Cancer Society Atlanta; 2013.

34. Reed KB, Brewer JD, Lohse CM, Bringe KE, Pruitt CN, Gibson LE, editors. Increasing incidence of melanoma among young adults: an epidemiological study in Olmsted County, Minnesota. Mayo Clinic proceedings; 2012: Elsevier.
35. Li W-Q, Qureshi AA, Ma J, Goldstein AM, Giovannucci EL, Stampfer MJ, et al. Personal history of prostate cancer and increased risk of incident melanoma in the United States. 2013;31(35):4394.
36. Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe CJC. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: an analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. 2005;103(3):616-24.
37. Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, D'Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. 1995;75(10):2492-8.
38. Østerlind A, Hou-Jensen K, Jensen OMJBjoc. Incidence of cutaneous malignant melanoma in Denmark 1978-1982. Anatomic site distribution, histologic types, and comparison with non-melanoma skin cancer. 1988;58(3):385.
39. Chen Y-T, Zheng T, Holford TR, Berwick M, Dubrow RJCC, Control. Malignant melanoma incidence in Connecticut (United States): time trends and age-period-cohort modeling by anatomic site. 1994;5(4):341-50.
40. Hoersch B, Leiter U, Garbe CJBjoc. Is head and neck melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702 patients with melanoma. 2006;155(4):771-7.
41. Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green ACJJoCO. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. 2006;24(19):3172-7.
42. Elwood JM, Gallagher RPJjoc. Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure. 1998;78(3):276-80.

43. Bulliard J-L, Cox BJJoe. Cutaneous malignant melanoma in New Zealand: trends by anatomical site, 1969–1993. 2000;29(3):416-23.
44. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. 2005;41(1):45-60.
45. Seebode C, Lehmann J, Emmert SJAr. Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies. 2016;36(3):1371-8.
46. Wu S, Han J, Vleugels R, Puett R, Laden F, Hunter D, et al. Cumulative ultraviolet radiation flux in adulthood and risk of incident skin cancers in women. 2014;110(7):1855.
47. Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. The New England journal of medicine. 1999;340(17):1341-8.
48. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. International journal of cancer. 1997;73(2):198-203.
49. Viros A, Sanchez-Laorden B, Pedersen M, Furney SJ, Rae J, Hogan K, et al. Ultraviolet radiation accelerates BRAF-driven melanomagenesis by targeting TP53. Nature. 2014;511(7510):478-82.
50. Elder DEJJoID. Human melanocytic neoplasms and their etiologic relationship with sunlight. 1989;92(5):S297-S303.
51. Stierner U, Augustsson A, Rosdahl I, Suurküla MJMr. Regional distribution of common and dysplastic naevi in relation to melanoma site and sun exposure. A case-control study. 1992;1(5-6):367-75.
52. Light IAFRoCWGoAU, cancer SCJIjo. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: a systematic review. 2007;120(5):1116-22.
53. Lazovich D, Isaksson Vogel R, Weinstock MA, Nelson HH, Ahmed RL, Berwick M. Association Between Indoor Tanning and Melanoma in Younger Men and Women. JAMA dermatology. 2016;152(3):268-75.

54. Stern RS, up Study PFJJotAAoD. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. 2001;44(5):755-61.
55. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44(5):755-61.
56. Fitzpatrick TBJAod. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. 1988;124(6):869-71.
57. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(5):938-45.e4.
58. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for cancer: A meta-analysis of nevi and melanoma. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2010;3(2):233-45.
59. Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fargnoli MC, Boniol M, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(17):3054-63.
60. Vourc'h-Jourdain M, Martin L, Barbarot S. Large congenital melanocytic nevi: therapeutic management and melanoma risk: a systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(3):493-8.e1-14.
61. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. 2005;41(1):28-44.
62. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW, et al. Clinically recognized dysplastic nevi: a central risk factor for cutaneous melanoma. 1997;277(18):1439-44.
63. Lynch HT, Frichot BC, 3rd, Lynch JF. Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome. *Journal of medical genetics*. 1978;15(5):352-6.

64. Clark WH, Jr., Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. 'The B-K mole syndrome'. *Archives of dermatology*. 1978;114(5):732-8.
65. Lynch HT, Shaw TG, Lynch JF, editors. Inherited predisposition to cancer: a historical overview. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2004: Wiley Online Library.
66. Mize DE, Bishop M, Resse E, Sluzevich J. Familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *Cancer syndromes [Internet]: National Center for Biotechnology Information (US)*; 2009.
67. Bradford PT, Freedman DM, Goldstein AM, Tucker MAJAod. Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma. 2010;146(3):265-72.
68. Balamurugan A, Rees JR, Kosary C, Rim SH, Li J, Stewart SLJJotAAoD. Subsequent primary cancers among men and women with in situ and invasive melanoma of the skin. 2011;65(5):S69. e1-S. e9.
69. Siskind V, Hughes MC, Palmer JM, Symmons JM, Aitken JF, Martin NG, et al. Nevus, family history, and fair skin increase the risk of second primary melanoma. *The Journal of investigative dermatology*. 2011;131(2):461-7.
70. Goldstein AM, Tucker MAJAod. Genetic epidemiology of cutaneous melanoma: a global perspective. 2001;137(11):1493-6.
71. Goldstein AM, Dracopoli NC, Engelstein M, Fraser MC, Clark WH, Jr., Tucker MA. Linkage of cutaneous malignant melanoma/dysplastic nevus to chromosome 9p, and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 1994;54(3):489-96.
72. Begg CB, Orlow I, Hummer AJ, Armstrong BK, Krickler A, Marrett LD, et al. Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample. 2005;97(20):1507-15.
73. García-Borrón JC, Sánchez-Laorden BL, Jiménez-Cervantes CJPCR. Melanocortin-1 receptor structure and functional regulation. 2005;18(6):393-410.

74. Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nature genetics*. 1995;11(3):328-30.
75. Landi MT, Bauer J, Pfeiffer RM, Elder DE, Hulley B, Minghetti P, et al. MC1R germline variants confer risk for BRAF-mutant melanoma. 2006;313(5786):521-2.
76. Marghoob AA, Slade J, Salopek TG, Kopf AW, Bart RS, Rigel DSJC. Basal cell and squamous cell carcinomas are important risk factors for cutaneous malignant melanoma. *Screening implications*. 1995;75(S2):707-14.
77. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clinic proceedings*. 2012;87(10):991-1003.
78. Brewer JD, Christenson LJ, Weaver AL, Dapprich DC, Weenig RH, Lim KK, et al. Malignant melanoma in solid transplant recipients: collection of database cases and comparison with surveillance, epidemiology, and end results data for outcome analysis. *Archives of dermatology*. 2011;147(7):790-6.
79. Clark Jr WJAibotstps. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and clinical behavior. 1967;8:621-45.
80. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MCJCr. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. 1969;29(3):705-27.
81. Reed RJNY. Acral lentiginous melanoma. *New Concepts in Surgical Pathology of the Skin*. 1976:89.
82. LeBoit PE. *Pathology and genetics of skin tumours*: IARC; 2006.
83. Bosbous MW, Dzwierzynski WW, Neuburg M. Lentigo maligna: diagnosis and treatment. *Clinics in plastic surgery*. 2010;37(1):35-46.
84. Rosai J. *Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book*: Elsevier Health Sciences; 2011.

85. Clark Jr WH, Mihm Jr MCJTAjop. Lentigo maligna and lentigo-maligna melanoma. 1969;55(1):39.
86. Clark Jr WH, Elder DE, Van Horn MJHp. The biologic forms of malignant melanoma. 1986;17(5):443-50.
87. Clark WH, Jr., Mihm MC, Jr. Lentigo maligna and lentigo-maligna melanoma. The American journal of pathology. 1969;55(1):39-67.
88. Rahbari H, Nabai H, Mehregan AH, Mehregan DA, Mehregan DR, Lipinski JJCIJotACS. Amelanotic lentigo maligna melanoma: A diagnostic conundrum--Presentation of four new cases. 1996;77(10):2052-7.
89. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. The British journal of dermatology. 1987;116(3):303-10.
90. Newell GR, Sider JG, Bergfelt L, Kripke MLJCr. Incidence of cutaneous melanoma in the United States by histology with special reference to the face. 1988;48(17):5036-41.
91. Connolly KL, Nehal KS, Busam KJMM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: contemporary issues in diagnosis and management. 2015;2(2):171-8.
92. Swetter SM, Boldrick JC, Jung SY, Egbert BM, Harvell JDJJoid. Increasing incidence of lentigo maligna melanoma subtypes: northern California and national trends 1990–2000. 2005;125(4):685-91.
93. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BCJPC, research m. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. 2011;24(5):879-97.
94. Lin WM, Luo S, Muzikansky A, Lobo AZ, Tanabe KK, Sober AJ, et al. Outcome of patients with de novo versus nevus-associated melanoma. 2015;72(1):54-8.

95. MacKie RM. Malignant melanoma: clinical variants and prognostic indicators. *Clinical and experimental dermatology*. 2000;25(6):471-5.
96. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al., editors. *Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis, and treatment*. Mayo Clinic proceedings; 2007: Elsevier.
97. Price NM, Rywlin AM, Ackerman ABJC. Histologic criteria for the diagnosis of superficial spreading malignant melanoma: formulated on the basis of proven metastatic lesions. 1976;38(6):2434-41.
98. Singh P, Kim HJ, Schwartz RAJMr. Superficial spreading melanoma: an analysis of 97 702 cases using the SEER database. 2016;26(4):395-400.
99. Lattanzi M, Lee Y, Simpson D, Moran U, Darvishian F, Kim RH, et al. Primary melanoma histologic subtype: impact on survival and response to therapy. 2018;111(2):180-8.
100. Clark WH, Jr., Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. *Human pathology*. 1986;17(5):443-50.
101. Arrangoiz R, Dorantes J, Cordera F, Juarez MM, Paquentin EM, de León ELJJCTR. Melanoma review: epidemiology, risk factors, diagnosis and staging. 2016;4(1):1-15.
102. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998;83(8):1664-78.
103. Lattanzi M, Lee Y, Simpson D, Moran U, Darvishian F, Kim RH, et al. Primary Melanoma Histologic Subtype: Impact on Survival and Response to Therapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2019;111(2):180-8.
104. Cherobin ACFP, Wainstein AJA, Colosimo EA, Goulart EMA, Bittencourt FVJAbdd. Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma. 2018;93(1):19-26.

105. Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. *Archives of dermatology*. 2005;141(6):745-50.
106. Lv J, Dai B, Kong Y, Shen X, Kong JJSr. Acral melanoma in Chinese: a clinicopathological and prognostic study of 142 cases. 2016;6:31432.
107. Cascinelli N, Zurrida S, Galimberti V, Bartoli C, Bufalino R, Del Prato I, et al. Acral lentiginous melanoma: a histological type without prognostic significance. 1994;20(12):817-22.
108. Chang JW-C, Yeh K-Y, Wang C-H, Yang T-S, Chiang H-F, Wei F-C, et al. Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases. 2004;14(6):537-41.
109. Lee WJ, Lee JH, Won CH, Chang SE, Choi JH, Moon KC, et al. Nail apparatus melanoma: A comparative, clinicoprognostic study of the initial clinical and morphological characteristics of 49 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(2):213-20.
110. Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. 1995;75(10):2484-91.
111. Lv J, Dai B, Kong Y, Shen X, Kong J. Acral Melanoma in Chinese: A Clinicopathological and Prognostic Study of 142 cases. *Scientific reports*. 2016;6:31432.
112. Coleman WP, 3rd, Loria PR, Reed RJ, Krementz ET. Acral lentiginous melanoma. *Archives of dermatology*. 1980;116(7):773-6.
113. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. 2004;292(22):2771-6.
114. Schmoeckel C, Castro C, Braun-Falco OJAodr. Nevroid malignant melanoma. 1985;277(5):362-9.

115. Schmoeckel C, Castro CE, Braun-Falco O. Nevoid malignant melanoma. *Archives of dermatological research*. 1985;277(5):362-9.
116. Zembowicz A, McCusker M, Chiarelli C, Dei Tos AP, Granter SR, Calonje E, et al. Morphological analysis of nevoid melanoma: a study of 20 cases with a review of the literature. 2001;23(3):167-75.
117. Lee DA, Cohen JA, Twaddell WS, Palacios G, Gill M, Levit E, et al. Are all melanomas the same? Spitzoid melanoma is a distinct subtype of melanoma. *Cancer*. 2006;106(4):907-13.
118. Argenziano G, Lallas A, Longo C, Moscarella E, Kyrgidis A, Ferrara G. *Cutaneous Melanoma: A Pocket Guide for Diagnosis and Management*: Academic Press; 2017.
119. Conley J, Lattes R, Orr W. Desmoplastic malignant melanoma (a rare variant of spindle cell melanoma). *Cancer*. 1971;28(4):914-36.
120. Wharton JM, Carlson JA, Mihm MC, Jr. Desmoplastic malignant melanoma: diagnosis of early clinical lesions. *Human pathology*. 1999;30(5):537-42.
121. Carlson JA, Dickersin GR, Sober AJ, Barnhill RL. Desmoplastic neurotropic melanoma. A clinicopathologic analysis of 28 cases. *Cancer*. 1995;75(2):478-94.
122. Su LD, Fullen DR, Lowe L, Wang TS, Schwartz JL, Cimmino VM, et al. Desmoplastic and neurotropic melanoma. *Cancer*. 2004;100(3):598-604.
123. Jaimes N, Braun RP, Thomas L, Marghoob AA. Clinical and dermoscopic characteristics of amelanotic melanomas that are not of the nodular subtype. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012;26(5):591-6.
124. Wee E, Wolfe R, McLean C, Kelly JW, Pan Y. Clinically amelanotic or hypomelanotic melanoma: Anatomic distribution, risk factors, and survival. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79(4):645-51.e4.

125. Meleti M, Leemans CR, de Bree R, Vescovi P, Sesenna E, van der Waal IJH, et al. Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy. 2008;30(12):1543-51.
126. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JLJJotAAoD. Primary mucosal melanoma. 2007;56(5):828-34.
127. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abeloff's Clinical Oncology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2013.
128. Postow MA, Hamid O, Carvajal RDJCor. Mucosal melanoma: pathogenesis, clinical behavior, and management. 2012;14(5):441-8.
129. Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. Investigative ophthalmology & visual science. 2003;44(11):4651-9.
130. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. Ophthalmology. 2011;118(9):1881-5.
131. Tarlan B, Kiratli H. Uveal Melanoma: Current Trends in Diagnosis and Management. Turkish journal of ophthalmology. 2016;46(3):123-37.
132. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AWJCacjfc. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. 1985;35(3):130-51.
133. Elmore JG, Elder DE, Barnhill RL, Knezevich SR, Longton GM, Titus LJ, et al. Concordance and Reproducibility of Melanoma Staging According to the 7th vs 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. JAMA network open. 2018;1(1).
134. Amin MB, Edge SB. AJCC cancer staging manual: Springer; 2017.
135. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(6):472-92.

136. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC cancer staging manual: Springer New York; 2017.
137. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. 2019;80(1):208-50.
138. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE, Daud A, et al. Melanoma. 2012;10(3):366-400.
139. Bartlett EK, Karakousis GCJSOC. Current staging and prognostic factors in melanoma. 2015;24(2):215-27.
140. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Haydu LE, Scolyer RA, Murali R, Verhoef C, et al. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: an international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2014;50(1):111-20.
141. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. 2016;66(4):271-89.
142. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-j, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. 2009;27(36):6199.
143. Joosse A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Lejeune F, Kleeberg UR, et al. Superior outcome of women with stage I/II cutaneous melanoma: pooled analysis of four European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(18):2240-7.
144. Joosse A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Patel PM, Keilholz U, et al. Sex is an independent prognostic indicator for survival and relapse/progression-free survival in metastasized stage III to IV melanoma: a pooled analysis of five European organisation for research and treatment of cancer randomized controlled trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(18):2337-46.

145. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(16):2199-205.
146. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(16):3622-34.
147. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, Ross MI, Stromberg AJ, et al. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *American journal of surgery*. 2011;202(6):659-64; discussion 64-5.
148. Kuk D, Shoushtari AN, Barker CA, Panageas KS, Munhoz RR, Momtaz P, et al. Prognosis of Mucosal, Uveal, Acral, Nonacral Cutaneous, and Unknown Primary Melanoma From the Time of First Metastasis. *The oncologist*. 2016;21(7):848-54.
149. Bartlett EK, Karakousis GC. Current staging and prognostic factors in melanoma. *Surgical oncology clinics of North America*. 2015;24(2):215-27.
150. Murali R, Shaw HM, Lai K, McCarthy SW, Quinn MJ, Stretch JR, et al. Prognostic factors in cutaneous desmoplastic melanoma: a study of 252 patients. 2010;116(17):4130-8.
151. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(36):6199-206.

152. Mays MP, Martin RC, Burton A, Ginter B, Edwards MJ, Reintgen DS, et al. Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? 2010;116(6):1535-44.
153. Xu X, Chen L, Guerry D, Dawson PR, Hwang W-t, VanBelle P, et al. Lymphatic invasion is independently prognostic of metastasis in primary cutaneous melanoma. 2012;18(1):229-37.
154. Cymerman RM, Shao Y, Wang K, Zhang Y, Murzaku EC, Penn LA, et al. De Novo vs Nevus-Associated Melanomas: Differences in Associations With Prognostic Indicators and Survival. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(10).
155. Lee N, Zakka LR, Mihm Jr MC, Schatton TJP. Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. 2016;48(2):177-87.
156. Clark Jr WH, Elder DE, Guerry IV D, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. 1989;81(24):1893-904.
157. Vose BM, Moore M, editors. Human tumor-infiltrating lymphocytes: a marker of host response. *Seminars in hematology*; 1985.
158. Clemente CG, Mihm Jr MC, Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli NJCIJotACS. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. 1996;77(7):1303-10.
159. Sumner WCJC. Spontaneous regression of melanoma. Report of a case. 1953;6(5):1040-3.
160. Blessing K, McLaren K, McLean A, Davidson PJH. Thin malignant melanomas (< 1.5 mm) with metastasis: a histological study and survival analysis. 1990;17(5):389-95.
161. Slingluff JC, Seigler HFJAops. "Thin" malignant melanoma: risk factors and clinical management. 1992;28(1):89-94.

162. Socrier Y, Lauwers-Cances V, Lamant L, Garrido I, Lauwers F, Lopez R, et al. Histological regression in primary melanoma: not a predictor of sentinel lymph node metastasis in a cohort of 397 patients. 2010;162(4):830-4.
163. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, Groben PA, Parrish E, Kricker A, et al. Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival Among Patients With Higher-Risk Primary Melanoma. JAMA oncology. 2015;1(3):359-68.
164. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002;417(6892):949-54.
165. Albino AP, Le Strange R, Oliff AI, Furth ME, Old LJ. Transforming ras genes from human melanoma: a manifestation of tumour heterogeneity? 1984;308(5954):69.
166. Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, Agarwala S, Amatruda T, Bines SD, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. 2013;10(10):588.
167. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. The New England journal of medicine. 2005;353(20):2135-47.
168. Jin SA, Chun SM, Choi YD, Kweon SS, Jung ST, Shim HJ, et al. BRAF mutations and KIT aberrations and their clinicopathological correlation in 202 Korean melanomas. The Journal of investigative dermatology. 2013;133(2):579-82.
169. Lin YC, Chang YM, Ho JY, Lin HC, Tsai YM, Chiang CP, et al. C-kit expression of melanocytic neoplasm and association with clinicopathological parameters and anatomic locations in Chinese people. The American Journal of dermatopathology. 2013;35(5):569-75.

170. Rabbie R, Ferguson P, Molina-Aguilar C, Adams DJ, Robles-Espinoza CDJTJop. Melanoma subtypes: genomic profiles, prognostic molecular markers and therapeutic possibilities. 2019;247(5):539-51.
171. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*. 2009;457(7229):599-602.
172. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *The New England journal of medicine*. 2010;363(23):2191-9.
173. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, Duan S, Cao L, Worley LA, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science (New York, NY)*. 2010;330(6009):1410-3.
174. Harbour JW, Roberson ED, Anbunathan H, Onken MD, Worley LA, Bowcock AM. Recurrent mutations at codon 625 of the splicing factor SF3B1 in uveal melanoma. *Nature genetics*. 2013;45(2):133-5.
175. Abraha HD, Fuller LC, Du Vivier AW, Higgins EM, Sherwood RA. Serum S-100 protein: a potentially useful prognostic marker in cutaneous melanoma. *The British journal of dermatology*. 1997;137(3):381-5.
176. Martenson ED, Hansson LO, Nilsson B, von Schoultz E, Mansson Brahme E, Ringborg U, et al. Serum S-100b protein as a prognostic marker in malignant cutaneous melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(3):824-31.
177. Moreau JF, Weissfeld JL, Ferris LK. Characteristics and survival of patients with invasive amelanotic melanoma in the USA. *Melanoma research*. 2013;23(5):408-13.
178. Zhan H, Ma J-Y, Jian Q-CJCCA. Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: A meta-analysis. 2018.
179. Cassidy MR, Wolchok RE, Zheng J, Panageas KS, Wolchok JD, Coit D, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with outcome during ipilimumab treatment. 2017;18:56-61.

180. Finon A, Zaragoza J, Maillard H, Beneton N, Bens G, Samimi M, et al. A high neutrophil to lymphocyte ratio prior to BRAF inhibitor treatment is a predictor of poor progression-free survival in patients with metastatic melanoma. 2018;28:38-43.
181. Rosner S, Kwong E, Shoushtari AN, Friedman CF, Betof AS, Brady MS, et al. Peripheral blood clinical laboratory variables associated with outcomes following combination nivolumab and ipilimumab immunotherapy in melanoma. 2018;7(3):690-7.
182. Quintanilla-Dieck MJ, Bichakjian CKJFPSC. Management of Early-Stage Melanoma. 2019;27(1):35-42.
183. Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, Agarwala S, Amatruda T, Bines SD, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. Nature reviews Clinical oncology. 2013;10(10):588-98.
184. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. Journal of the American Academy of Dermatology. 2019;80(1):208-50.
185. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon α -2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1· 5 mm without clinically detectable node metastases. 1998;351(9120):1905-10.
186. Eggermont A, Suci S, Testori A, Santinami M, Kruit WH, Marsden J, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. 2012;30(31):3810-8.
187. Eigentler T, Gutzmer R, Hauschild A, Heinzerling L, Schadendorf D, Nashan D, et al. Adjuvant treatment with pegylated interferon α -2a versus low-dose interferon α -2a in patients with high-risk melanoma: a randomized phase III DeCOG trial. 2016;27(8):1625-32.

188. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. 2017;377(19):1824-35.
189. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. 2017;377(19):1813-23.
190. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015;161(7):1681-96.
191. Monsel G, Ortonne N, Bagot M, Bensussan A, Dumaz N. c-Kit mutants require hypoxia-inducible factor 1alpha to transform melanocytes. *Oncogene*. 2010;29(2):227-36.
192. Furge KA, Kiewlich D, Le P, Vo MN, Faure M, Howlett AR, et al. Suppression of Ras-mediated tumorigenicity and metastasis through inhibition of the Met receptor tyrosine kinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(19):10722-7.
193. Fischer A, Hekman M, Kuhlmann J, Rubio I, Wiese S, Rapp UR. B- and C-RAF display essential differences in their binding to Ras: the isotype-specific N terminus of B-RAF facilitates Ras binding. *The Journal of biological chemistry*. 2007;282(36):26503-16.
194. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nature genetics*. 2003;33(1):19-20.
195. Dong J, Phelps RG, Qiao R, Yao S, Benard O, Ronai Z, et al. BRAF oncogenic mutations correlate with progression rather than initiation of human melanoma. *Cancer research*. 2003;63(14):3883-5.
196. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. 2011;364(26):2507-16.
197. Hodi FS, O'day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. 2010;363(8):711-23.

198. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2012;380(9839):358-65.
199. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. 2014;371(20):1877-88.
200. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. 2014;371(20):1867-76.
201. Walker LS, Sansom DM. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nature reviews Immunology*. 2011;11(12):852-63.
202. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, Vanguri VK, Freeman GJ, Kuchroo VK, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *The Journal of experimental medicine*. 2009;206(13):3015-29.
203. Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JAJO. Treatment of metastatic melanoma: an overview. 2009;23(6):488.
204. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(17):1889-94.
205. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. 2012;366(26):2443-54.
206. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. 2016;315(15):1600-9.

207. Atkins MJMd, prevention, Dekker tomNYM. The role of cytotoxic chemotherapeutic agents either alone or in combination with biological response modifiers. 1997;219-51.
208. Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2011;47(10):1476-83.
209. Glover D, Glick JH, Weiler C, Fox K, Guerry D. WR-2721 and high-dose cisplatin: an active combination in the treatment of metastatic melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1987;5(4):574-8.
210. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(6):1118-25.
211. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(9):2745-51.
212. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. 2009;19349552.
213. Yuan T-A, Lu Y, Edwards K, Jakowatz J, Meyskens FL, Liu-Smith FJJoer, et al. Race-, Age-, and Anatomic Site-Specific Gender Differences in Cutaneous Melanoma Suggest Differential Mechanisms of Early-and Late-Onset Melanoma. 2019;16(6):908.

214. Tas F, Erturk KJM, oncology c. Patient age and cutaneous malignant melanoma: Elderly patients are likely to have more aggressive histological features and poorer survival. 2017;7(6):1083-8.
215. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases. Japanese journal of clinical oncology. 2006;36(12):794-9.
216. Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru AJJom, life. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. 2014;7(4):572.
217. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary C, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2017.
218. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(1):7-30.
219. Fitzpatrick T, Wolff K. Access Medicine: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
220. Cormier JN, Xing Y, Ding M, Lee JE, Mansfield PF, Gershenwald JE, et al. Ethnic differences among patients with cutaneous melanoma. 2006;166(17):1907-14.
221. Uysal-Sonmez O, Tanriverdi O, Esbah O, Uyeturk U, Helvacı K, Bal O, et al. Multicenter evaluation of patients with cutaneous malignant melanoma in Turkey: MELAS study. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2013;14(1):533-7.
222. Sula B, Uçmak F, Kaplan MA, Urakçi Z, Arica M, Isikdogan AJPAMJ. Epidemiological and clinical characteristics of malignant melanoma in Southeast Anatolia in Turkey. 2016;24(1).
223. Balch CM, Soong S-j, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. 2013;20(12):3961-8.

224. Enninga EAL, Moser JC, Weaver AL, Markovic SN, Brewer JD, Leontovich AA, et al. Survival of cutaneous melanoma based on sex, age, and stage in the United States, 1992-2011. *Cancer medicine*. 2017;6(10):2203-12.
225. Ding Y, Zhang S, Qiao JJM. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma: Evidence from a PRISMA-compliant meta-analysis. 2018;97(30).
226. Ma J, Kuzman J, Ray A, Lawson BO, Khong B, Xuan S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio (NLR) as a predictor for recurrence in patients with stage III melanoma. 2018;8(1):4044.
227. Zhan H, Ma J-Y, Jian Q-CJCCA. Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: A meta-analysis. 2018;484:136-40.
228. Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, García-Pérez L, Meneses-García A, Zepeda-Najar CJMr. Basal neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with overall survival in melanoma. 2017;27(2):140-4.
229. Khoja L, Atenafu EG, Templeton A, Qye Y, Chappell MA, Saibil S, et al. The full blood count as a biomarker of outcome and toxicity in ipilimumab-treated cutaneous metastatic melanoma. 2016;5(10):2792-9.
230. Yu J, Li SM, Kong Y, Si L, Sheng X, Chi Z, et al. Association of immune-inflammation index with outcome of high-risk acral melanoma patients treated with adjuvant high-dose interferon. *American Society of Clinical Oncology*; 2016.
231. Nakamura Y, Tanaka R, Maruyama H, Ishitsuka Y, Okiyama N, Watanabe R, et al. Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies. 2019;49(5):431-7.
232. Hemadri A, Lin H, Lin Y, Rose A, Sander C, Najjar Y, et al. Association of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) with response and survival in advanced melanoma (MEL) receiving PD-1 inhibitors. *American Society of Clinical Oncology*; 2019.

233. Davis JL, Langan RC, Panageas KS, Zheng J, Postow MA, Brady MS, et al. Elevated blood neutrophil-to-lymphocyte ratio: a readily available biomarker associated with death due to disease in high risk nonmetastatic melanoma. 2017;24(7):1989-96.
234. Bayoglu IV, Kurtel G, Alacacioglu A, Varim C, Yildiz I, Kucukzeybek Y, et al. Can basal neutrophil/lymphocytes ratio predict clinical outcome of melanoma patients? : American Society of Clinical Oncology; 2015.
235. Sirott MN, Bajorin DF, Wong GY, Tao Y, Chapman PB, Templeton MA, et al. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma: a multivariate analysis. 1993;72(10):3091-8.
236. Gao D, Ma X. Serum lactate dehydrogenase is a predictor of poor survival in malignant melanoma. *Panminerva medica*. 2017;59(4):332-7.
237. Agarwala SS, Keilholz U, Gilles E, Bedikian AY, Wu J, Kay R, et al. LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). 2009;45(10):1807-14.
238. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, Christensen IJ, Larsen S, Gehl J, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. 2005;93(3):273.
239. Schmidt H, Suci S, Punt CJ, Gore M, Kruit W, Patel P, et al. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and leukocytes as independent predictors of overall survival in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV Melanoma: results of the EORTC 18951 Biochemotherapy Trial. 2007;25(12):1562.
240. Frauchiger AL, Mangana J, Rechsteiner M, Moch H, Seifert B, Braun R, et al. Prognostic relevance of lactate dehydrogenase and serum S100 levels in stage IV melanoma with known BRAF mutation status. 2016;174(4):823-30.
241. Ny L, Nyakas M, Hernberg M, Koivunen J, Oddershede L, Yoon M-R, et al. BRAF mutation as a prognostic marker for survival in malignant melanoma:

- A systematic review and meta-analysis. American Society of Clinical Oncology; 2018.
242. Sehdev A, Hayden R, Kuhar MJ, Cheng L, Warren SJ, Mark LA, et al. Prognostic role of BRAF mutation in malignant cutaneous melanoma. American Society of Clinical Oncology; 2018.
 243. Kim SY, Kim SN, Hahn HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJJotAAoD. Metaanalysis of BRAF mutations and clinicopathologic characteristics in primary melanoma. 2015;72(6):1036-46. e2.
 244. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. 2011;29(10):1239-46.
 245. Mervic LJADAPA. Prognostic factors in patients with localized primary cutaneous melanoma. 2012;21(2):27-31.
 246. Balch CM, Soong S-j, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). 2000;7(2):87-97.
 247. Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, Madonna G, Festino L, Grimaldi AM, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab. Journal for immunotherapy of cancer. 2018;6(1):74.
 248. Tas F, Keskin SJJd. Mucosal melanoma in the head and neck region: different clinical features and same outcome to cutaneous melanoma. 2013;2013.
 249. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti DJJotNCI. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. 2010;102(7):493-501.

