

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**MALİGN MELANOM: 2005-2015 YILLARI ARASINDA
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PLASTİK,
REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM
DALINDA OPERE EDİLEN VAKALARIN RETROSPEKTİF
ANALİZİ**

Dr. Zeynep Öz

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.**

**Ankara
2016**

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında Rehberliği ve sabrı için tez danışmanım Dr. Aycan Kayıkçioğlu'na; tez jürilerim Dr. Emin Mavili ve Dr. Serdar Öztürk'e; Anabilim Dalı başkanımız Dr. Figen Özgür'e; Patoloji Anabilim Dalından Dr. Özay Özkaya'ya; Medikal Onkoloji Bilim Dalından Dr. İsmail Çelik'e; Biyoistatistik Anabilim Dalından Eda Karaismailoğlu'na; Annem Dr. Gül Öz'e; Uzmanlık eğitimimde emeği geçen bütün hocalarıma; Eğitimim süresince yanımda olan asistan arkadaşlarıma, Ve hayatımın her döneminde ve verdiğim her kararda yanımda olan aileme

Teşekkür ederim.

Dr. Zeynep Öz

ÖZET

Zeynep ÖZ. Malign Melanom: 2005-2015 Yılları Arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında Opere Edilen Vakaların Retrospektif Analizi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara, 2016.

Bölümümüzde 2005-2015 yılları arasında malign melanom nedeniyle opere edilen hastaların demografik ve patolojik verileri değerlendirilip literatürle uyumu açısından incelendi. Demografik ve tümöre ait çeşitli parametrelerin prognoz üzerindeki etkileri analiz edildi. Retrospektif taramamızda 174 malign melanoma hastasının verilerine ulaşıldı. Hastaların 82'si kadın, 92'si erkektir. En sık yerleşim 72 hastayla alt ekstremitedir. En sık görülen kalınlık 2 mm'nin üzeri, yani T3 ve T4'tür. En fazla görülen histolojik tip akrallentijinoz melanomadır. Ayrıca melanomlar mitoz sayısı, regresyon, lenfositik infiltrasyon, lenfovasküler invazyon açısından da değerlendirilmiştir. Hastaların 121'ine sentinel lenf nodu biyopsisi, 20'sine elektif lenf nodu disseksiyonu yapılmıştır. Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalarda kişi başı ortalama 2,5 lenf nodu çıkarılmıştır. Sentinel lenf nodu biyopsilerinden 26'sı pozitif, 95'i negatif gelmiştir. Prognostik parametreler olarak 5 yıllık sağkalım ve metastaz gelişimi incelenmiştir. 5 yıl izlenebilen 100 hastadan 27 hastanın 5 yıllık sağkalımı negatif, 73'ünün pozitifdir. 45 hastada metastaz görülürken 106 hastada görülmemiştir. Ortalama izlem süremiz 2,7 yıldır. Sentinel lenf nodu pozitifliği üzerinde etkisi bulunan en önemli faktör tümör kalınlığıdır. Özellikle ince melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisi kararında önem taşıyan lenfositik infiltrasyon, regresyon ve lenfovasküler invazyon parametrelerinden hiçbirisi sentinel lenf nodu pozitifliğiyle ilişkili bulunmamıştır. Yine literatürün aksine mitoz oranı ve ülserasyon sentinel lenf nodu pozitifliğiyle ilişkili bulunmamıştır, bunun sebebi ince melanoma sahip hasta sayısının azlığıdır. Kalınlığa ek olarak lenfovasküler invazyon varlığı nodal hastalık gelişimine etki etmektedir. Metastaz gelişimi lokasyon, tümör kalınlığı ve mitoz sayısından etkilenmektedir. En fazla metastaz üst ekstremitelerde melanomlarında görülmüştür ve bu da literatür bilgilerinden farklıdır. Tümör kalınlığı, sentinel lenf nodu metastazı, bölgesel ve uzak lenf nodu metastazı ve lenfositik infiltrasyon 5 yıllık sağkalımı etkilemektedir. Mitoz ve ülserasyon sağkalımla da ilişkili bulunmamıştır ve bu da literatür bilgileriyle uyumlu değildir.

Anahtar Kelimeler: Malign melanom, sentinel lenf nodu biyopsisi, prognostik parametreler

ABSTRACT

Zeynep ÖZ. Malignant Melanoma: A retrospective analysis of patients operated in the Hacettepe University Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Department between years 2005-2015. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Department. Ankara, 2016. In this study, we retrospectively collected and analyzed the demographic and pathologic data of the patients that were operated on by our department for malignant melanoma between the years 2005-2015. We also analyzed the effect of the demographic and tumor related parameters on prognosis. In our retrospective scan, we reached the data from 174 malignant melanoma patients. 82 of these patients were female and 92 of them were male. The most common site of occurrence was lower extremity (72 patients). Most of the tumors were diagnosed in stage T3 and T4. The most common histologic type was acral lentiginous melanoma. Also, melanomas were examined according to mitotic rate, regression, lymphocytic infiltration, lymphovascular invasion. Regarding the prognostic parameters, our endpoints were 5-year survival and development of metastases. 5 year survival for 27 patients were negative, for 73 patients were positive. 45 patients had metastases, while 106 patients were metastasis-free. Our mean follow-up was 2,7 years. The most important factor that had an effect on sentinel lymph node positivity was tumor thickness. Regression, lymphocytic infiltration and lymphovascular invasion, which are important parameters in the decision to perform sentinel lymph node biopsy, were not found to be associated with sentinel lymph node positivity. In contrast with the literature, mitosis and ulceration were not found to be associated with sentinel lymph node positivity. One reason for this is the paucity of the number of patients with thin melanoma. In addition to tumor thickness, lymphovascular invasion also is associated with nodal disease. Development of metastases was affected by location, tumor thickness and mitotic rate. Upper extremity melanomas had the highest rate of metastasis and this is also different data from the literature. Tumor thickness, sentinel lymph node metastasis, regional and distant lymph node metastasis and lymphocytic infiltration were found to have an influence on 5 year survival. Mitotic rate and ulceration were not found to be associated with survival, and this is also different from the data in literature.

Keywords: Malignant melanoma, sentinel lymph node biopsy, prognostic parameters

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemioloji	4
2.2. Etioloji.....	5
2.3. Evreleme	8
2.4. Prognostik Faktörler	12
2.5. Malign Melanoma Yaklaşım.....	17
2.6. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi.....	19
2.7. Malign Melanomun Tedavisi.....	25
3. MATERYAL VE METOT	29
3.1. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. Tanımlayıcı İstatistikler	33
4.1.1. Hastalarla İlgili Veriler	33
4.1.2. Tümörle İlgili Veriler	35
4.1.3. Lenf Nodu Metastazı Verileri	39
4.2. Tümör Özelliklerinin İlişkileri	40
4.3. Prognostik Parametreler.....	46
4.3.1. Sentinel Lenf Nodu Metastazı.....	46
4.3.2. Lenf Nodu Metastazı	46
4.3.3. Nüks ve/veya Metastaz	48
4.3.4. 5 Yıllık Sağkalım.....	50
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ.....	70
7. REFERANSLAR.....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ASIP	: Agouti Sinyal Proteini
BCG	: Bacillus Calmette-Guérin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAP	: College Of American Pathologists
CDK4	: Cyclin Dependent Kinase 4
CTLA-4	: Sitotoksik T-Lenfosit Antijen-4
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA	: Food and Drug Administration
GIST	: Gastrointestinal stromal tümör
HIV/AIDS	: Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MC1R	: Melanocortin 1 Reseptörü
MR	: Manyetik Rezonans
MSLT	: Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NIH	: National Institutes of Health
PET	: Pozitron-emisyon tomografi
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SPECT	: Single Photon Emmission Computerized Tomography
TIL	: Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
TYR	: Tirozinaz
UV	: Ultraviyole

ŞEKİLLER

Şekil 1:	Sentinel lenf nodu biyopsisi sonuçları.....	34
Şekil 2:	Malign melanom hastalarının cinsiyet dağılımı	34
Şekil 3:	Melanomun yerleşimlere göre dağılımı.....	36
Şekil 4:	Histolojik tiplerin yerleşimlere göre dağılımı	39
Şekil 5:	Mitoz oranlarına göre tümör kalınlıklarının dağılımı.....	43
Şekil 6:	Tümör kalınlığı ve ülserasyon ilişkisi	44
Şekil 7:	Lenfovasküler invazyonu olan hastaların tümör kalınlıklarına göre dağılımı.....	45
Şekil 8:	Metastaz oranlarının yerleşimlere göre dağılımı	48

TABLÖLAR

Tablo 1:	TNM Evreleme Kategorileri	9
Tablo 2:	TNM sistemine göre klinik evreleme.....	10
Tablo 3:	TNM sistemine göre patolojik evreleme.....	10
Tablo 4:	Hastaların sahip olduğu ek malignensiler ve hastalıklar	33
Tablo 5:	5 yıllık sağkalım verileri	35
Tablo 6:	Nüks/metastaz verileri.....	35
Tablo 7:	Melanomun yerleşime göre dağılım verileri	35
Tablo 8:	Melanomun kalınlığa göre dağılım verileri.....	36
Tablo 9:	Clark evresi verileri.....	37
Tablo 10:	Mitozların dağılımı.....	37
Tablo 11:	Ülserasyon dağılımı	37
Tablo 12:	Tümör çevresindeki lenfositik infiltrasyon	37
Tablo 13:	Regresyon.....	38
Tablo 14:	Lenfovasküler invazyon	38
Tablo 15:	Melanomların histolojik tiplere göre dağılımı	38
Tablo 16:	Sentinel lenf nodu statüsü.	39
Tablo 17:	Tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonu verileri.	40
Tablo 18:	Elektif lenf nodu disseksiyonu verileri	40
Tablo 19:	Lenf nodu metastazı verileri.....	40
Tablo 20:	Cinsiyetlere göre tümör kalınlığı dağılımı (Parantez içindeki yüzdelere cinsiyete göre yüzdeyi göstermektedir).....	41
Tablo 21:	Yerleşime göre tümör kalınlığı dağılımı	41
Tablo 22:	Tümör yerleşiminin cinsiyete göre dağılımı	41
Tablo 23:	Melanoma yerleşimlerinin genç ve yaşlı popülasyonda görülme sayıları.....	42
Tablo 24:	Tümör kalınlığı ve mitoz arasındaki ilişki (Parantez içindeki değerler mitoz içindeki yüzdeyi göstermektedir.).....	42

Tablo 25: Tümör kalınlığı ve ülserasyon ilişkisi (Parantez içindeki değerler tümör kalınlığı içindeki yüzdeyi göstermektedir.)	43
Tablo 26: Tümör kalınlığı ve lenfositik infiltrasyon arasındaki ilişki.....	44
Tablo 27: Tümör kalınlığı ve regresyon arasındaki ilişki (Parantez içindeki değerler regresyon içindeki yüzdeyi göstermektedir).	45
Tablo 28: Tümör kalınlığı ve lenfovasküler invazyon ilişkisi. (Parantez içindeki değerler lenfovasküler invazyon içindeki yüzdeyi göstermektedir).	45
Tablo 29: Tümör kalınlığının sentinel lenf nodu biyopsisiyle ilişkisi (Parantez içindeki değerler tümör kalınlığı içindeki yüzdeyi göstermektedir.)	46
Tablo 30: Nodal metastazın tümör kalınlığıyla ilişkisi (Parantez içindeki değerler tümör kalınlığı içindeki yüzdeyi göstermektedir.).....	47
Tablo 31: Lenf nodu metastazı ve lenfovasküler invazyonun ilişkisi	47
Tablo 32: Metastaz ve yerleşim arasındaki ilişki (Parantez içindeki değerler yerleşim içindeki yüzdeyi göstermektedir)	48
Tablo 33: Metastaz tümör kalınlığı ilişkisi (Parantez içindeki değerler tümör kalınlığı içindeki yüzdeyi göstermektedir.).....	49
Tablo 34: Metastaz ve lenfovasküler invazyon ilişkisi (Parantez içindeki değerler lenfovasküler invazyon içindeki yüzdeyi göstermektedir).	49
Tablo 35: Mitoz ve metastaz ilişkisi (Parantez içindeki değerler mitoz içindeki yüzdeyi göstermektedir)	49
Tablo 36: Lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ilişkisi	50
Tablo 37: Sentinel lenf nodu biyopsisi ve uzak metastaz ilişkisi (Parantez içindeki değerler sentinel lenf nodu biyopsisi içindeki yüzdeyi göstermektedir.)	50
Tablo 38: 5 yıllık sağkalımın yerleşime göre dağılımı.....	51
Tablo 39: 5 yıllık sağkalımın tümör kalınlığına göre dağılımı (Parantez içindeki değerler tümör kalınlığı içindeki yüzdeyi göstermektedir.)	51

Tablo 40: 5 yıllık sağkalımın lenfositik infiltrasyonla ilişkisi (Parantez içindeki değerler 5 yıllık sağkalım içindeki yüzdeyi göstermektedir.)	51
Tablo 41: 5 yıllık sağkalım ve lenf nodu metastazı ilişkisi (Parantez içindeki değerler sağkalım içindeki yüzdeyi göstermektedir).	52
Tablo 42: 5 yıllık sağkalım ve sentinel lenf nodu ilişkisi (Parantez içindeki değerler sentinel lenf nodu biyopsisi içindeki yüzdeyi göstermektedir.)	52



1. GİRİŞ

Malign melanom, derinin epidermis tabakasında bulunan melanosit hücre kaynaklı bir tümördür. Melanin pigmenti üreten bu hücrelerin görevi deriye rengini vermenin yanı sıra bazal hücre çekirdeklerini ultraviyole (UV) ışın hasarına karşı korumaktır [1].

Malign melanom, deri kanserlerinin %2,3'ünü oluşturmakla beraber deri kanserine bağlı ölümlerin %75'inden sorumludur [2]. Bu şekilde deri kanserine bağlı mortalitenin en sık sebebidir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanser İstatistikleri'nin 2008 verilerine göre Türkiye'de malign melanomun görülme sıklığı erkeklerde 1,9/100,000; kadınlarda 1,3/100,000'dir ve bölgeler arasındaki dağılımda anlamlı bir fark gözükmemektedir [3].

Malign melanomun prognozunu etkileyen faktörler arasında en önemlisi lenf nodu tutulumu; lenf nodu tutulumunun olmadığı evrelerde ise tümörün kalınlığıdır ve bunlar Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC- American Joint Committee on Cancer) tümör-nod-metastaz (TNM) evreleme sisteminde de belirtilmiştir. Bunların yanı sıra ülserasyon olup olmaması, tümörün ekstremit, gövde ya da baş-boyun yerleşimli olması ve cinsiyet gibi faktörler de prognoz üzerinde etkilidir. Lenf nodu tutulumu saptandığı takdirde 5-yıllık sağkalım oranı %40 azalma gösterir [4].

Elektif lenf nodu disseksiyonu veya nodal gözlemin tedavi sonuçları fazla yüz güldürücü değildir. Her hastaya elektif lenf nodu disseksiyonu yapmak hastaları morbidite riskine maruz bırakırken nodal gözlem de lenf nodlarındaki gizli metastazların gözden kaçmasına sebep olabilir [5]. Derinin herhangi bir alanı için belli bir lenf noduna dökülen afferent lenfatik kanallar olduğu teorisinden yola çıkan sentinel lenf nodu örnekleme son iki dekatta malign melanom evrelemesi ve tedavisinde oldukça önemli bir rol kazanmıştır. Bu işlemde önceden mavi boya, artık radiokolloid ile derinin o alanını drene eden lenf nodu (sentinel lenf nodu) bulunmakta ve çıkarılarak patolojik incelemeye gönderilmektedir. Literatürdeki çalışmalar sentinel lenf nodu ile elde edilen sonuçların elektif lenf nodu disseksiyonunki kadar güvenilir olduğunu göstermiştir [6, 7].

Hastanemizde malign melanom hastalarına yaklaşım literatürle uyumludur ve AJCC önerilerine göre sentinel veya elektif lenf nodu disseksiyonu rutin olarak

yapılmaktadır. Bu çalışmayla da 2005-2015 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında tedavi edilen malign melanom hastalarının demografik ve patolojik verilerinin literatürle karşılaştırılmasını ve prognoza etkisi açısından incelenmesini hedeflemekteyiz.

Dünyada malign melanomla ilgili çok merkezli geniş retrospektif ve prospektif çalışmalar olmasına rağmen Türkiye bu çalışmalara dahil değildir ve malign melanomla ilgili Türkiye verileri sınırlıdır. Ayrıca literatürde yine Türkiye’den hastaların evreleme ve prognostik özelliklerinin kapsamlı olarak incelendiği yayınlara rastlanmamıştır. Malign melanom konusunda önemli bir merkez olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalının verileri bu açıdan önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

Malign melanom, melanosit hücrelerinden kaynaklanan bir deri tümörüdür. Melanositler derinin epidermis tabakasında bulunur ve epidermis hücrelerinin %10'unu oluşturur. Nöral krest kaynaklı bu hücreler dendritik yapıdadır ve melanozom granülleri içinde melanin pigmenti üretirler. Daha sonra keratinositlere aktarılan bu pigmentlerin görevi deriye rengini vermenin yanı sıra bazal tabaka çekirdeklerini ultraviyole hasardan korumaktır [1].

Malign melanomun sıklıkla görülen 4 histolojik alt tipi vardır: yüzeysel yayılan, nodüler, akral lentiginöz ve lentigo maligna melanoma. Amelanotik melanom ve dezmoplastik melanom daha nadir görülen 2 ayrı alt tiptir. Yüzeysel yayılan melanom tüm melanomların %70'ini oluşturur; en sık görülen tiptir. Aralıklı güneş maruziyetine bağlı geliştiği düşünülmektedir. Esas olarak radial yönde büyür ve genellikle önceden var olan nevüslerden gelişir. Onun aksine, nodüler malign melanom sadece vertikal büyüme patterni ile karakterizedir ve daha agresif seyreder. Klinik görünümü kabarık nodüller şeklindedir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. %5 oranında amelanotiktir. Akral lentiginöz malign melanom akral, plantar ve subungal yüzeylede ortaya çıkmaktadır. Beyaz ırkta nadirken Afrikan-Amerikan ve Hispanik ırkında en sık görülen malign melanom tipidir. Subungal bölgede görülen melanom çoğu zaman mantar enfeksiyonuyla karıştırılır ve bu da tanıda gecikmeye sebep olur. Lentigo maligna melanoma sıklıkla yaşlılarda, vücudun güneşe maruz kalan bölgelerinde (baş-boyun, kollar) görülmektedir. Hutchinson çili adı verilen, önceden mevcut lentigo maligna lezyonları üzerinde de gelişebilir. Arada renksiz alanları olan düz kahverengi makül görünümüne sahiplerdir. Kadınlarda daha siktir ve prognozu diğer alt tiplerden daha iyidir. Amelanotik melanom tanı koymada zorluklarla karakterizeyken dezmoplastik melanom en çok güneşe sık maruz kalan baş-boyun bölgesinde görülür, lenf nodu metastazı insidansı düşükken lokal rekürrens oranı fazladır. Sinir traktları boyunca invazyon yaptığından önemli semptomlara neden olabilirler. Bazen görünüşü hipertrofik skara benzeyebilir; ayırıcı tanıda dermatofibrom gibi benign lezyonlar ekarte edilmelidir. Genelde tanı alındığında kalınlığı 5 mm'den fazladır [1, 8-10]. Spitzoid melanomlar NCCN kılavuzuna göre tanı ve tedavi açısından malign melanomla aynı kabul edilmelidir ve

tedavi planı evrelemeyi etkileyen faktörlere göre yapılmalıdır. Çocuklarda görülen spitzoid melanomlar daha iyi prognoza sahip olabilmektedir [11, 12].

Malign melanom cilt dışındaki alanlarda da görülebilir. %2 oranında mukozal yüzeylerde görülürken %2-5 oranında oküler olarak görülür. Mukozal melanomlarda tanı genellikle geç konur ve hastalık kötü seyreder. Oküler melanom ise görmede problemler yarattığı için daha erken tanı alır ve sık karaciğer metastazları görülür [10].

2.1. Epidemioloji

Malign melanom deri kanserlerinin %2,3'ünü oluşturmakla beraber deri kanserine bağlı ölümlerin %75'inden sorumludur [2]. Bu şekilde deri kanserine bağlı mortalitenin en sık sebebidir [13]. Vakaların çoğunluğu deride görülmekle beraber yaklaşık %8'i üveal trakt ve mukozada görülebilir [2]. Amerikan Kanser Topluluğu'nun verilerine göre yaşam boyu melanoma yakalanma riski kadınlarda 1/73 ve erkeklerde 1/49; ortalama 1/53'tür [13]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 2014 yılında yeni tanı alan malign melanom sayısı 76,100 olup melanomdan ölüm sayısı 9710'dur. ABD Ulusal Kanser Enstitüsü Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar Programı (NIH Surveillance, Epidemiology and End Results Program- SEER) analizine göre 2016 yılında 76.380 yeni vaka ve 10.130 malign melanoma bağlı ölüm beklenmektedir. 2014 yılı itibariyle ABD'de malign melanom ile yaşayan 921.780 hasta vardır ve bu hastaların beklenen rölatif 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları %91,3 ve %89,1'dir [14]. Yine 2010-2012 SEER verilerine göre ABD'de yaşam boyu malign melanoma yakalanma riski %2,1'dir [15]. Malign melanoma, ABD'de en sık görülen 5. kanserdir [16].

Benzer şekilde, malign melanoma İngiltere'de en sık 5. ve Avrupa'da en sık 9. görülen kanserdir. 2012'de Avrupa'da yeni tanı alan vaka sayısı 100,000'in üzerindedir [2, 17]. Avrupa'da en sık insidans rapor eden ülkeler İsviçre, İsveç, Norveç ve Danimarka'dır [18]. En yüksek insidanslar ise Avusturalya ve Yeni Zelanda'dadır [14].

Sosyal hayattaki bazı değişiklikler malign melanomun özellikle gelişmiş ülkelerdeki artışını açıklayabilir. Malign melanom insidansı Ekvator'a yakınlığın azalmasıyla azalır; ancak 50° Kuzey Paralel'inden sonra bu durum paradoksal şekilde tersine dönmekte ve insidansla bir artış görülmektedir. Kuzey ülkelerinden güneşli Akdeniz ülkelerine ucuz uçuşların artması, ultraviyole ışınlarla daha hassas olan bu

popülasyonun daha kısa sürede güneş yanıklarına maruz kalmasına sebep olmuştur. ABD ve İngiltere’de yaş aralığı açısından eş gruplarda daha yüksek gelirli bireylerde melanomun daha sık görülmesi de bu görüşü desteklemektedir [18]. Yine Kuzey Avrupa’nın coğrafi konumuna bağlı olarak daha fazla UV A ışığına maruz kalması ve bu ışınların camlardan geçebilir olmasının malign melanom başlangıcına katkıda bulunduğu düşünülmektedir [19]. Son 30 yılda solaryum kullanımının artması özellikle 35 yaş altı kadınlardaki malign melanom insidansı artışının sebeplerinden biri olarak görülmektedir ve bu nedenle birçok ülke solaryum salonlarını kullanmak için 18 yaşının üstünde olma şartını getiren düzenlemeler yapmıştır [2].

Malign melanoma insidansı son 4 dekatta dramatik bir artış göstermiştir. Son 10 yılda ABD’de insidanstaki artış oranı %2.6’dır [16]. Bu artışta tarama metodlarının gelişmesi ve tanı kriterlerinin genişlemesi gibi faktörler de rol oynamakla beraber oranın çoğunluğunun güneşe ve solaryuma maruziyetin ve hastalık insidansının gerçek artışını yansıttığı kabul edilmektedir [2].

Yaş açısından incelendiğinde insidansın 20-24 yaşlarından itibaren gittikçe arttığı ve 85 yaş civarında tepe noktasına vardığı görülür. Bu artış iki cinsiyet için de geçerli olmakla birlikte 55-59 yaş sonrası erkekler için daha serttir. Daha genç yaş gruplarında ise kadınlardaki insidans daha fazladır [2]. Günümüzde malign melanom hastalarının çoğu 60 yaş üstündedir; 1973-2002 yılları arasında 65 yaş üstü bireylerde melanom görülme sıklığı 3 kat artmıştır [20]. Erkeklerde baş-boyun bölgesinde melanom görülme insidansı kadınlarınkinin 2 katıdır [21]. Yine 1975-2008 arasındaki veriler incelendiğinde mortalite hızının yaklaşık %60 oranında arttığı görülmüştür; bu artışın çoğu 65 yaş üstü erkeklerde gerçekleşmiştir[9].

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanseri İstatistikleri’nin 2008 verilerine göre Türkiye’de malign melanomun görülme sıklığı erkeklerde 1.9/100,000; kadınlarda 1.3/100,000’dir ve bölgeler arasındaki dağılımda anlamlı bir fark gözükmemektedir [3]. Türkiye’den yapılan epidemiyolojik çalışmalar tanı yaşının ortalamasının 52 olduğunu göstermiştir [22].

2.2. Etiyoloji

Malign melanoma yakalanma riskinin en güçlü belirleyicisi cilt tonudur. Beyaz tenli kafkas ırkı mensupları malign melanom için fenotipik adaydır. Genetik

olarak belirlenmiş, risk yaratan bir takım fenotipik özellikler şunlardır: Sarı veya kızıl saçlar, açık renk gözler ve çiller [2, 16, 18].

Tüm melanomlarda en sık mutasyon görülen 4 genetik lokus CDKN2A, CDK4, ARF ve 1p22 kromozomundaki bir lokus olarak saptanmıştır [23].

Genotip, fenotip ve çevresel faktörlerin etkileşimi ve melanom gelişimi ve ilerlemesine etkisinin araştırılması açısından ailesel malign melanoma vakaları uygun bir insan çalışma modeli oluşturmuştur. Daha erken ve daha fazla sayıda kütanöz malign melanom gelişmesi dışında ailesel ve sporadik malign melanom vakaları histoloji, prognoz ve hayatta kalım oranları bakımından aynıdır. İnvazif kütanöz melanomun yaklaşık %5'i hastalıktan etkilenen 1 ya da 2 yakın akrabayı içerecek şekilde aile hikayesi zemininde gelişir. Ailesel melanomlarda üç adet penetransı yüksek gen ürününde sıklıkla germline mutasyonlara rastlanmıştır: p16, siklin bağımlı kinaz 4 (Cyclin dependent kinase- CDK4) ve alternate reading frame. Yukarıda bahsedilen açık cilt tonu, kızıl saç ve mavi göz birlikteliği Phaeomelanin proteinini kodlayan MC1R (Melanocortin 1 reseptörü) gibi prevalansı düşük, penetransı yüksek genlerin UV ışığına maruz kaldığında reaksiyon gösterebileceğini işaret etmesi yönünden önemlidir [18, 24]. Malign melanom genetiği üzerine çalışan Genomel ve Gem grupları, dünyadaki ailesel melanom hasalarının üçte birinde hücre siklusuna girişi kontrol eden CDKN2A geninde tespit edilebilen germline mutasyonlarına rastlamıştır. Değişik spektrumdaki bu mutasyonlara Akdeniz, İsveç ve İskoçya'da daha fazla rastlanmıştır [18]. Avustralya'da MC1R ve CDKN2A mutasyonlarının birbiriyle ilişkili olduğu malign melanom popülasyonları gösterilmiştir [18]. Avustralya Queensland popülasyonunda yapılan bir genetik çalışma 20q11.22 lokusunun MCR1R gen mutasyonuna benzer oranda malign melanom riskini arttırdığını göstermiştir [23]. Avrupa'dan bir çalışmada ise pigmentasyonu MCR1R genine benzer şekilde etkileyen ASIP (Agouti Sinyal Proteini) genindeki bir mutasyonun kütanöz melanom ve bazal hücreli karsinom için, göz rengi ve bronzlaşma cevabını kontrol eden TYR (Tirozinaz) genindeki iki ayrı mutasyonun kütanöz melanom için risk faktörü oluşturabileceği gösterilmiştir [25].

600. kodon etrafında gerçekleşen BRAF mutasyonları malign melanom vakalarının %50'sinde, 12/13 ve 61. kodonlarda oluşan NRAS mutasyonları ise melanom vakalarının %15'inde görülmektedir. Bu iki gen de RAS-RAF-Mitojen ile

aktive olan protein kinaz yolağını aktive etmekte ve kanserin başlangıcı ve ilerlemesinde rol almaktadır [26].

Çevresel faktörlerden malign melanom gelişimiyle ilgili ilişkisi en net olarak bilinen faktör şüphesiz ki UV ışın (UV-A: 320-400 nm ve UV-B: 290-320 nm) maruziyetidir; ancak bu maruziyetin tipi ve altta yatan genetik özellikler gelişecek malign melanomun tipini ve özelliklerini etkilemektedir. Özellikle aralıklı UV maruziyeti ve güneş yanığı malign melanom için bir risk faktörü olarak görülürken [18] UV ışınlarına devamlı maruz kalmanın melanom riskini azalttığını veya daha ileri yaşta orta çıkan melanom tipiyle ilişkili olduğunu öne süren yayınlar vardır [9, 27]. Özellikle doğum ve küçük yaşlarda UV ışınlarına fazlaca maruz kalmak o birey için ömür boyu melanoma yakalanma riskini arttırmaktadır [28, 29, 30]. Whiteman ve arkadaşları maruz kalınan UV ışığının tipine bağlı olarak iki farklı yoldan farklı türlerde malign melanom geliştiği teorisini öne sürmüşlerdir. Bu teoriye göre ilk yolak, vücudunun UV'ye maruz kalmayan bölgelerinde nevüsleri olan hastaların aralıklı UV ışığı ve güneş yanığına maruz kalmasını içerir ve genç yaşta malign melanom gelişir. İkinci yolda ise güneşe maruz kalan bölgelerde UV ışınlarına kronik maruziyet nedeniyle malign melanom gelişir; hastalar daha ileri yaştadır[31]. Bu teori genç hastalarda nevüs zemininde gelişen malign melanomun yaşlı hastalara göre BRAF geniyle daha fazla alakalı olduğunu gösteren çalışmalarla da desteklenmiştir [26, 27]. Thomas ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ikinci yolda NRAS mutasyonunun daha fazla olduğunu da göstererek alt gruplar arasındaki genetik farklılığı da ortaya koymuştur. Aynı zamanda literatürde aralıklı güneş yanığının ekseriyetle baş boyun melanomuna, devamlı UV maruziyetinin ise daha ziyade ekstremiteler melanomuna neden olduğuna dair gözlemler mevcuttur. Nevüs sayısı da baş boyun kanserinden ziyade gövdede ve ekstremiteler malign melanomlarıyla ilişkilidir [27, 32]. UV maruziyetiyle ilgili önemli diğer bir konu da özellikle gelişmiş ülkelerde solaryumdur. Uluslararası Kanser Ajansı Çalışma Grubu'nun (The International Agency for Research on Cancer Working Group) 2007'de yaptığı metaanalize göre özellikle 35 yaşından önce solaryumda yapay UV ışınlarına maruz kalınmasının malign melanom gelişimiyle bir neden-sonuç ilişkisi sergilemektedir [33]. Literatürde bu araştırmaya sebep-sonuç ilişkisini yeterince ortaya koyamadığına dair eleştiriler getirilmiştir[34]. Ayrıca iç mekanda alınan UV ışınlarının daha yüksek

oranda melanoma yol açmasını da UV-B ışınlarının az alınmasına bağlı olarak vitamin D sentezinin azalmasıyla ilişkilendiren çalışmalar vardır [35].

Farklı yaş ve cinsiyetler arasında melanom insidansının farklı olduğu göz önüne alındığında hormonal faktörlerin de melanom oluşumunda rol oynadığı düşünülebilir. Yüksek parite ve ilk gebelik yaşının ileri olması gibi reproduktif geçmişe ait bazı faktörlerin veya oral kontraseptif gibi ekzojen hormon kullanımının melanom geliştirme riski üzerinde etkili olduğu düşünülse bile literatürde net bir fikir birliği yoktur; yapılan çalışmalarda primer risk faktörlerinin hâlâ UV maruziyeti, aile hikâyesi ve nevüsler olduğu görülmüştür [18, 36-38]. Meme kanseri hikâyesi olan hastalarda malign melanom geliştirme riskinin daha yüksek olması da yine hormonal faktörlerle malign melanomun bir bağlantısı olduğuna işaret etmektedir [39, 40].

Benzer şekilde, literatürde kesinliğe kavuşmamış başka bir konu böcek ilaçlarının melanom gelişimine olan etkisidir. Özellikle Avrupa'da böcek ilaçlarının kullanımına dair yönergeler sıklıkla değiştiğinden bu datayı tam doğru olarak yorumlamak mümkün olmasa da hasta hikâyesi sorgularken bu yöndeki soruları yöneltmek de yararlı olabilir [18].

Organ nakli yapılan ve buna bağlı immünsupresyon gören hastalarda malign melanom gelişimiyle ilgili veriler de çelişkilidir ve immün sistemi baskılayan tedavilerin melanom riskini arttırdığına dair fikir birliğine varılamamıştır [18]. HIV/AIDS ve organ nakli nedeniyle immünsupresyonu olan hastaları karşılaştıran metaanalizde her iki popülasyon arasında melanoma yakalanma riskini eşit olarak artmış olduğu görülmüştür ve immünsupresif tedavi sırasında ve sonrasında melanoma yakalanma riskleri değerlendirildiğinde aktif immünsupresyon altında melanoma yakalanma riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür [41, 42].

2.3. Evreleme

Malign melanom TNM evrelemesi en son 2009 yılında AJCC tarafından revize edilmiştir. Bu evreleme yapılırken evre I, II ve III melanoma sahip 30.946; evre IV melanoma sahip 7972 hastanın verileri göz önüne alınmıştır [8, 43]. 2002'deki bir önceki versiyona ek olarak bu evreleme sisteminde evre IV hastaların verileri serum laktat dehidrogenaz (LDH) enzim seviyelerini de göz önüne almış, ayrıca mitotik indeksi de evreleme kriterleri arasına dahil etmiştir.

Klinik ve patolojik evrelemeler aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir [43].

Tablo 1: TNM Evreleme Kategorileri

	Sınıflama	Kalınlık (mm)	Ülserasyon/ Mitoz
T	Tis	in situ	Bilinmeyen
	T1	≤1	a: ülserasyon yok ve mitoz <1/mm ² b: ülserasyon var veya mitoz ≥1/mm ²
	T2	1,01-2,00	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
	T3	2,01-4,00	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
	T4	>4	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
N	Metastatik Nod Sayısı		Nodal Metastatik Yük
	N0	0	Bilinmeyen
	N1	1	a: mikrometastaz b: makrometastaz
	N2	2, 3	a: mikrometastaz b: makrometastaz c: metastatik nodlar olmaksızın in transit metastaz/satellitler
	N3	4+ metastatik nod veya "matted" nod, veya metastatik nodlarla beraber in transit metastaz/ satellitler	
M	Bölge		Serum LDH Seviyesi
	M0	Uzak metastaz yok	Bilinmeyen
	M1a	Uzak cilt, cilt altı veya nodal metastaz	Normal
	M1b	Akciğer metastazı	Normal
	M1c	Tüm diğer viseral metastazlar	Normal
		Herhangi bir uzak metastaz	Yüksek

Tablo 2: TNM sistemine göre klinik evreleme

	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
<i>0</i>	Tis	N0	M0
<i>IA</i>	T1a	N0	M0
<i>IB</i>	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
<i>IIA</i>	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
<i>IIB</i>	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
<i>IIC</i>	T4b	N0	M0
<i>III</i>	Herhangi T	N>N0	M0
<i>IV</i>	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 3: TNM sistemine göre patolojik evreleme

	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
<i>0</i>	Tis	N0	M0
<i>IA</i>	T1a	N0	M0
<i>IB</i>	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
<i>IIA</i>	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
<i>IIB</i>	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
<i>IIC</i>	T4b	N0	M0
<i>IIIA</i>	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
<i>IIIB</i>	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a	N2c	M0
<i>IIIC</i>	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	T1-4b	N2c	M0
	Herhangi T	N3	M0
<i>IV</i>	Herhangi T	Herhangi N	M1

Bu evreleme sistemiyle bir önceki arasında bazı farklar bulunmaktadır. Tümör derinliği (Breslow kalınlığı) tümör kategorisinde hâlâ en önemli faktörken invazyon seviyesinin derinliğinin (Clark evrelemesi) yerini mitotik indeks almıştır [12]. T1 melanomları evre a veya b olarak tanımlarken invazyon seviyesine ancak mitotik indeksin belirlenemediği nadir durumlarda başvurulmaktadır. Evreleme 2002 kriterleri arasındaki ülserasyon yerini yeni (2009) basım evrelemede de korumaktadır. Lenf nodu metastazı yine ayrı bir önemli prognostik faktördür ve varlığı hastalığın evresini kalınlığa bakılmaksızın evre III'e yükseltmektedir. 2002 evrelemesinde nodüler metastaz tanısı koymak için en az 0,2 mm eşik değeri gerekiyken yeni evrelemede lenf nodu metastazı için herhangi bir alt eşik yoktur. Nodal metastaz sayısı önceki evrelemedeki gibi N değerinin belirleyicisidir. Ayrıca eski evrelemede immunohistokimyasal boyalarla yapılan lenf nodu metastaz tayinine dair bir bilgi bulunmazken yeni evrelemede melanom ilişkili immünhistokimyasal boyalarla yapılan metastaz tayini lenf nodu metastazı tanısı koymak için yeterli bulunmuştur. Uzak metastazı olan evre IV hastalarda ise metastazlar dökümanite edildiği zaman bakılan serum LDH seviyesinin prognozla yakından ilişkili olduğu bulunmuştur; ancak evre IV melanom hastalarının prognozu her halükarda kötü olduğundan bu evrede alt gruplama yapmak ancak klinik deneyler için yararlı olacaktır. Ayrıca her iki evrelemede de akciğer metastazının diğer visceral metastazlardan daha iyi bir prognoza sahip olduğu kabul edilmiştir [43].

Patolojik evreleme için öncelikle şüphelenilen lezyondan biyopsi yapılmalıdır. NCCN kılavuzuna göre biyopsi 1-3 mm temiz sınır içerecek şekilde eksizyonel olmalıdır. Lenfatik haritalama yapılma ihtimali olduğu için daha geniş sınırlar ilk aşamada tercih edilmemektedir. Lezyon çok büyükse ya da tamamı çıkarılamayacaksa biyopsi tam kat olacak şekilde lezyonun en derin yerinden insizyonel olarak alınmalıdır. "Shave" biyopsi ise ancak melanom şüphesi az olduğu durumlarda kabul edilebilir; çünkü bu yolla Breslow kalınlığını belirlemek mümkün değildir [12, 43].

Lezyonun mikroskopik değerlendirmesinde raporlanması gereken minimal özellikleri Breslow kalınlığı, ülserasyon varlığı, mm²'de bulunan mitoz sayısı, periferik ve derin cerrahi sınır pozitif ya da negatifliğidir. Clark evrelemesi 1 mm'den küçük ya da 1 mm'ye eşit lezyonlar için tavsiye edilirken 1 mm'den kalın lezyonlar için gerekli değildir.

Mikrosatellitosis de patoloji raporunda belirtilmelidir. Mikrosatellitosis CAP (College of American Pathologists) 2013 Melanom Protokolü'nde "Retiküler dermis, pannikülüs veya Breslow kalınlığının ölçüldüğü ana spesimenden en az 0,3 mm'lik fibrozis ya da inflame olmayan normal dokuyla ayrılan ana invazif tümörün altındaki damarlarda bulunan, çapı 0,05 mm'den büyük olan tümör yuvalarının varlığı" olarak belirtilmiştir [1, 12, 43]. Amerikan Dermatoloji Akademisi'nin bu zorunlu elemanlar dışında belirtilmesini tavsiye ettiği başka faktörler de vardır. Bunlar arasında tümörün yeri, regresyonu, tümörü infiltre eden lenfositlerin (TIL) varlığı, vertikal büyüme fazı, anjiyolenfatik invazyon, nörotropizm, histolojik subtip ve varsa dezmoplazinin saf veya karışık tipte olması yer almaktadır.

2.4. Prognostik Faktörler

Literatürde prognostik faktörlerle ilgili yapılan çalışmalarda prognoz belirleyicileri olarak çeşitli ölçütler kullanılmaktadır. MSLT-1 (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial) çalışmasında bakılan primer sonuçlar toplam sağkalım ve tedaviye bağlı yan etki ve komplikasyonların oranıyken ikincil sonuçlar hastalığa spesifik sağkalım, hastalıksız sağkalım, sentinel veya küratif lenf nodu disseksiyonunu takiben ortaya çıkan lokorejyonel rekürrens ve uzak metastaz oranlarıdır [13].

Malign melanomun prognozunu belirleyici faktörler arasında hem tümöre, hem de hastaya ait faktörler yer almaktadır. AJCC'ye göre lokalize (evre I-II) malign melanomda en önemli prognostik faktör tümörün Breslow derinliğidir. Lenf nodu ve uzak metastaz olmayan hastalarda T1a tümörü olan hastalarda 10 yıllık sağkalım %93-97 arasındayken T4b hastalarda 10 yıllık sağkalımın %39-53 arasına düştüğü görülmüştür [43].

Lokalize melanomda derinlikten sonra ikinci en önemli faktör mm^2 'de görülen mitoz sayısıdır. Tümörün vertikal büyüme evresini yansıtan mitotik indeks Clark evresinin yerini almıştır [12]. Mitoz sayısı tümör kalınlığıyla yakından ilişkilidir. T1 melanomlarda mm^2 'deki mitoz sayısı 1'ken bu sayı 8 mm'den derin melanomlarda 9.6/ mm^2 'dir [44]. Ülsere olmayan T1 melanomlarda mitoz sayısı 1/ mm^2 'nin altındayken 10 yıllık sağkalım %95'tir; ancak mitoz sayısı 1 veya üzerine çıktığında bu oran %88'e düşmektedir [43]. Ayrıca nodal mikrometastaz varlığında da mitoz oranının hayatta kalımın metastatik lenf nodu sayısından sonra en önemli

göstergesi olduğu gösterilmiştir [45]. AJCC, mitoz sayısının “*hot-spot*” yöntemiyle belirlenmesini önermektedir [12].

Üçüncü en önemli faktör de primer tümörde ülserasyon varlığıdır. Tümör kalınlığı arttıkça ülserasyon olasılığı arttığı bilinmektedir [14]. Ülserasyon varlığı sağkalım için önemli bir parametredir, tümörde ülserasyonun varlığı T evrelemesini a’dan b’ye yükseltmektedir ve belli bir kalınlığın b evresindeki tümörü patolojik evrelemede bir üst kalınlıktaki a evresindeki tümörüyle aynı grup içinde değerlendirilmektedir; yani ülsera bir melanom prognoz açısından bir üst kalınlıktaki tümörle eşdeğerdir. T4a melanomlarda 5 yıllık sağkalım %71 olup birlikte gruplandığı T3b tümörün %68 olan oranına benzerlik gösterirken T4b melanomlarda bu oran %53’e düşmektedir [8, 43, 46].

Tarihsel olarak melanomun histolojik alt tipinin de prognozla ilgili olduğu düşünülmüştür. Yüzeyel yayılan melanoma alt grubu genelde daha iyi prognozla ilişkilendirilese de kalınlık ve ülserasyon gibi esas prognostik faktörler göz önüne alındığında histolojik alt tipin prognoz üzerinde önemli bir etkisi olmadığı anlaşılmaktadır [8].

Lenf nodu metastazı varlığı hastalığı evre III’e çıkarmakla birlikte prognoz ve sağkalımda önemli düşüşe sebep olur. Herhangi bir T evresinde N1 aşamasındaki 5-yıllık sağkalım %70’ken N3 aşamasında %39’a düşmektedir [43]. T evresi T1a’nın üzerindeki hastalara sentinel lenf nodu biyopsisi yaparak lenf nodu metastazı varlığının saptanması artık tedavi ve evrelemenin standart bir parçası haline gelmiştir. Hem evreleme, hem prognoza etkisi açısından metastatik lenf nodunun büyüklüğünden ziyade sayısı önemlidir ve evrelemede de lenf nodu sayısı büyüklüğünün yerini almıştır [10]. MSLT-1 çalışması malign melanom hastalarında nodal metastazların belirlenmesi açısından klinik olarak görülebilen metastaz gelişene kadar gözlem ve tümör eksize edilirken yanı seansta sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmasını karşılaştırmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre 1,2-3,5 mm arasında kalınlığa sahip (orta kalınlıkta) melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisi yaparak lenf nodu metastazının erken belirlenmesi 10 yıllık hastalıksız sağkalıma anlamlı ölçüde katkıda bulunmuştur. Biyopsi grubunda hastalıksız sağkalım %71,3±1,8 iken bu oran gözlem grubunda %64,7±2,3’tür [5]. Toplam melanoma spesifik sağkalımda ise ne orta, ne de kalın melanomlarda biyopsi ve gözlem grupları

arasında önemli bir fark saptanmamıştır. İnce ve kalın melanomlarda ise bu fark anlamlı ölçüde bariz değildir. Kalın melanomlarda hastalığın prezantasyon zamanında gizli uzak metastaz olasılığının fazla olması bu popülasyonda sentinel lenf nodu biyopsisine karşı çıkılmasının en büyük nedenlerindendir [47]. Yine de MSLT-1 klinik çalışmasının sonuçlarını göz önünde bulunduran AJCC kalın melanomlarda da bu işlemin uygulanmasının düşünülmesini önermektedir [48]. 1mm'den ince melanomlar hakkında çıkarım yapmak için MSLT-1 çalışmasındaki hasta sayısı yeterli değildir; ancak zaten kalınlıkla ilişkili olarak lenf nodu metastaz oranı %5'in altında olacağından prosedürün getireceği morbiditeye karşılık hastalara fazla yarar sağlamayacağı düşünülmektedir [5, 9].

Mikroskopik satellitozis ya da in-transit metastazlar primer lezyondan en az 2 cm uzaktaki lezyonlar demektir ve deri boyunca intalenfatik metastazlara işaret eder. Bölgesel lenf nodu metastazı gibi satellit lezyonların varlığı da daha kötü prognoz göstergesidir [1].

Uzak metastaz varlığında ise diğer tümörlerde olduğu gibi prognoz kötü etkilenmektedir. Akciğer metastazı varlığı diğer metastazlara göre daha düşük evrede sınıflandırılmaktadır; çünkü sadece akciğer metastazı olan hastaların prognozu biraz daha iyidir. Çeşitli çalışmalarda metastaz sayısının da prognozla ilişkili olduğu gösterilse de AJCC veritabanına katkıda bulunan merkezlerin metastaz taramalarındaki yöntemlerin farklılığı nedeniyle bu kriter evreleme sistemine dahil edilmemiştir [43].

Metastatik hastalık saptandığı zaman kan LDH seviyesi bakılmalıdır; çünkü LDH yüksekliğinin de prognozu kötü etkilediği bilinmektedir. LDH yüksekliğinin mekanizması ya da hangi izoenzimlerin yükseleceği literatürde henüz netlik kazanmamıştır [43]. Yine de evre IV hastaların prognozu kötü olduğundan alt gruplama genellikle klinik çalışmalarda gruplama amacıyla kullanılmaktadır.

BRAF mutasyon varlığının başta prognozu etkilediği düşünülse de BRAF spesifik tedavilerle artık bu gendeki mutasyonun etkisi ortadan kaldırılmıştır. Yine literatürde BRAF ve NRAS genetik mutasyonlarına bakıldığında BRAF'tan ziyade NRAS genindeki mutasyonların sağkalıma olumsuz etkisi olduğu görülmüştür [49].

Tümörün yerleşimiyle ilgili olarak ekstremiteler melanomlarının aksiyel yerleşimli melanomlara göre daha iyi prognozlu olduğuna dair yerleşmiş bilgiler bulunmaktadır. Daha spesifik olarak bakıldığında baş-boyun bölgesinde yerleşen

tümörlerin prognozunun daha kötü olduğu görülmüştür. Bu konuda çalışmalar azdır ve melanomun genetik alt tipi gibi kafa karıştıran diğer faktörler elimine edilmemiştir. Baş-boyun melanomlarının kötü prognoza sahip olmasında başka bir etkili faktör de bu bölgede hem kan, hem lenf dolaşımının çok iyi ağlara sahip olması ve bu nedenle sentinel lenf nodu biyopsisinin hem teknik olarak daha zor olması, hem de doğru sonuç verme olasılığının azalması olarak düşünülmektedir. Balch'ın analizine göre nodal makrometastazı olan hastalara karşılık mikrometastazı olan hastalar daha sıklıkla gövde yerleşimli primer tümöre sahiptir (mikrometastatik %43'e karşılık makrometastatik %35) ve daha az baş-boyun primeri göstermektedir (%13'e karşılık %22) [45]. Baş-boyun melanomları da daha az sentinel lenf nodu pozitifliği göstermekle beraber rekürrens ve melanoma bağlı ölüm riski diğer bölgelerde görülen melanomlara göre daha fazladır [50].

Hastayla ilgili başka bir önemli prognostik faktör de hastanın yaşıdır. Yaşa bağlı ek morbiditelerin artması ve hem hastaların, hem de cerrahların daha az morbid cerrahi prosedürlere yönelmesi prognozu olumsuz etkilemektedir. Ayrıca yaş, melanom riskini arttıran faktörlerden de biridir. Mitozdan ve ülserasyondan bağımsız olarak incelendiğinde de ileri yaştan kötü prognoz göstergelerinden biri olduğu görülmüştür [8]. İleri yaştan sentinel lenf nodu pozitifliğiyle de ters orantısı vardır. Lenf nodu mikrometastazı olan hastalar yaşa göre ayrıldığında 50 yaşından genç hastalar için 5 yıllık sağkalım oranı %74 olarak saptanmışken bu oran 50-69 yaş arasında %65'e, 70 yaş üstünde ise %47'ye düşmektedir. Nodal makrometastazı olan hastalarda da 70 yaş altında 5 yıllık sağkalım %47 iken 70 yaş üstünde %27'dir [45]. Yaşa bağlı immünsürveyansta azalma, gençlerde görülenden farklı biyolojik alt yapı ve melanoma bağlı olmayan yaşa bağlı ölümlerin melanoma atfedilmesi yaşlılardaki bu artmış mortaliteyi açıklayan sebepler arasındadır [51].

Cinsiyetin prognoza etkisine dair literatür verileri karışıktır. Kimi çalışmalar kadın hastalarda hastalıksız ve toplam sağkalımın daha az olduğunu gösterirken [47] başka çalışmalar da kadın cinsiyetin lenf nodu ve uzak metastaz gelişme zamanı, hastalığa özel sağkalım ve genel sağkalım açısından daha avantajlı olduğunu göstermektedir; ayrıca bu avantaj menopoz öncesi ve sonrasında değişmemektedir [52, 53]. Hastalığın ileri evrelerinde dahi bu avantajın devam etmesi davranıştan çok cinsiyetler arasındaki biyolojik farklılığa işaret etmektedir. Kendi kendine muayene

ve sağlık merkezlerine daha çok başvurma gibi davranışlar özellikle göz ardı edildiğinde bile kadınların daha iyi prognoza sahip olduğu görülmüştür. Kadınlarda lokal bölgelerde in-transit ve satellit lezyonlar daha fazlayken erkekler direkt bölgesel lenf nodu metastazları göstermektedir. 1992-2009 yılları arasında SEER verilerini analiz eden Dronca ve Dong yine erkek hastaların daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermişlerdi ve bunun sebeplerinden birinin otoimmün hastalıklardaki gibi T-hücreli immünitenin cinsiyetler arasında farklılık göstermesi kaynaklı olabileceğini savunmuşlardır [54]. Yine bir başka yayında sentinel lenf nodu biyopsisi yaygınlaştıktan sonra hastalıksız sağkalım açısından cinsiyetler arasındaki farkın azaldığı, özellikle erkeklerin prognozundaki düzelmenin kadınlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir [55].

Tümörün lenfovasküler invazyon göstermesi bölgesel veya sentinel lenf nodu pozitifliği açısından güçlü bir göstergedir ve dolaylı olarak prognoza etkilidir [8].

Perinöral invazyon daha az araştırılmış ve literatürde dezmoplastik melanomda artmış lokal rekürens ile birlikte [56].

Aynı şekilde prognostik önemi tam anlaşılamayan faktörlerden biri de regresyondur. Regresyon, tümör hücrelerinin yerini fibrozis, melanofajlar, yeni damarlar ve inflmasyonun aldığı tümör bölgeleri demektir. Regresyonun Breslow kalınlığının olduğundan ince algılanmasına sebep olarak prognozu kötü etkileyebileceği söylense de bu konuda literatürde net bir veri yoktur. 2014'te Ribero ve arkadaşları histolojik regresyonun sentinel lenf nodu pozitifliğine etkisiyle ilgili yayınları tarayarak bir meta analiz gerçekleştirmişlerdir [57]. Bu metaanaliz sonucuna göre, özellikle yüksek kaliteli çalışmalardaki hastaların özelliklerine bakarak histolojik regresyon gösteren melanom hastalarının sentinel lenf nodu pozitiflik oranının daha az olduğu sonucuna varmışlardır; yani bu çalışmaya göre regresyon sentinel lenf nodu metastazından koruyucu bir faktördür. Yazarların hipotezine göre hastanın tümöre karşı immünolojik yanıtının gücünü yansıttığı düşünülürse regresyon varlığı iyi bir prognostik gösterge olmalıdır.

Prognostik nemi tartışmalı bir diğer faktör tümör infiltre eden lenfositlerin varlığıdır. Literatürde genelde iyi prognozla ilişkilendirilmekle birlikte yapılan çalışmalar tümör kalınlığı açısından homojen olmadığından önemi net olarak ortaya konamamıştır. Bununla birlikte özellikle vertikal büyüme fazına sahip tümörlerde

(daha kalın melanomlarda) prognoza daha etkili olduğu iddia edilmektedir. Yine de sentinel lenf nodu durumu bilinen hastalarda tümör infiltre eden lenfositler prognostik önemini kaybetmektedir [8].

2.5. Malign Melanoma Yaklaşım

Tüm hastalıklarda olduğu gibi malign melanom olduğu şüphelenilen hastaya da ilk yapılması gereken detaylı bir fizik muayenedir. Derideki tüm lezyonların gözden geçirilmesinin yanı sıra şüpheli lezyona yakın lenf nodu alanları lenfadenopati varlığı açısından palpe edilmelidir. Takipteki lezyonlar ABCD kuralına göre değerlendirilmelidir (A: asimetri, B: Border [Sınır], C: Color [Renk], D: Diameter [Çap] >6 mm). Üst ve alt ekstremitelerde bu alanlar sırasıyla aksiller ve inguinal lenf nodlarıdır. Baş-boyun melanomu şüphesinde ise parotis ve boyun lenf nodları palpe edilir. Gövde melanomlarında ise bilateral aksiller ve inguinal alanlar muayene edilir; çünkü bilindiği üzere gövdedeki bir alanı her zaman en yakındaki lenf nodları drene etmez. Ayrıca ailede melanom hikayesi, önceki melanom hikayesi, atipi nevüslerin varlığı gibi risk faktörleri de sorgulanmalıdır [12, 58, 59].

Daha sonra şüpheli lezyondan 1-3 mm temiz sınırlarla eksizyonel biyopsi yapılarak patolojik inceleme yapılmalıdır. Eksizyonel biyopsinin yapılamayacağı durumlarda insizyonel biyopsi tercih edilir. Breslow kalınlığının ölçülmesini etkileyeceği için “shave” biyopsiden kaçınılmalıdır. Primer tümörün kalınlığı ve ülserasyon durumuna göre klinik evreleme yapıldıktan sonra diğer tetkiklere geçilir [1].

Evresine bakılmaksızın, NCCN kılavuzuna göre tüm malign melanom hastalarının takibinde olması gereken adımlar şunlardır: Ömür boyu yıllık deri muayenesi ve hastaların kendi kendine deri ve lenf nodu muayenesi konusunda eğitilmesi. Rutin laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri veya kesitsel görüntüleme tetkikleri spesifik semptomların varlığında endikedir. Şüpheli lenf nodu muayenesi varlığında, sentinel lenf nodu biyopsisi yaptırmak istemeyen hastalarda, sentinel lenf nodu biyopsisi yapılamayan veya başarılı olmayan hastalarda, sentinel lenf nodu biyopsi sonucu pozitif gelip tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonu yapılmayan hastalarda bölgesel lenf nodu ultrasonu yapılması düşünülebilir [12].

Evre 0 (in-situ) melanomlar ve 0,75 mm'den ince evre IA melanomlara yaklaşım aynı şekildedir. Bu hastalarda hikaye ve fizik muayeneden başka rutin

laboratuvar ve görüntüleme testleri önerilmez. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya PET-BT (Pozitron-emisyon tomografi) gibi detaylı görüntülemeler spesifik semptomlar varlığında yapılmalıdır. Yine bu hastalarda risk çok düşük olduğundan sentinel lenf nodu biyopsisi de rutin olarak önerilmez. Ülserasyon, lenfovasküler invazyon ve yüksek mitotik indeks gibi sentinel lenf nodu pozitifliği açısından risk taşıyan özellikler 0,75 mm'nin altında kalınlığa sahip melanomlarda çok az görülür. Sürveyans açısından yıllık doktor kontrolü yeterlidir [12].

Tümör kalınlığı 0,75-1 mm arasında olan evre IA hastalara yaklaşım yine rutin laboratuvar ve görüntüleme testlerini içermemekle beraber komorbiditeler ve hastanın tercihleri göz önüne alınarak sentinel lenf nod biyopsisi yapılması düşünülebilir [12, 60, 61].

Nodal metastaz olmayan evre IB veya II tümörlerde hâlâ rutin laboratuvar veya görüntüleme tetkikleri gerekmemektedir; ancak sentinel lenf nodu biyopsisi bu evrelerdeki hastalara rutin olarak önerilir [48]. Sentinel lenf nodu negatifse evre IIB ve IIC'deki seçilmiş hastalar adjuvan Interferon alfa tedavisinden yarar görebilirler veya gözlemlerle takip edilebilirler.

Klinik veya sentinel lenf nodu pozitifliği olan evre III hastalara evreleme için bazal görüntüleme tetkikleri uygulanmalıdır. Klinik olarak palpabl lenf nodu varlığında ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. Cerrahi tedavi tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonunu içermelidir. Adjuvan tedavi de interferon alfa verilmesini ve palpabl lenf nodu varlığında kimi zaman radyoterapiyi içerir. In-transit metastaz varlığında lokal, bölgesel veya sistemik tedaviler uygulanabilir [1, 12].

Evre IV hastalık varlığında ise genetik analiz için lenf nodu biyopsisi ince iğne aspirasyon biyopsisine tercih edilir. Bazal LDH değeri bakılır. Bazal beyin MR'ıyla (Manyetik Rezonans) beraber toraks- abdomen- pelvik BT veya PET-BT ile spesifik semptomlar değerlendirilir [12].

Evre IA-IIA hastalarda cerrahi tedaviyi takiben doktor muayenesi sıklığı ilk 5 yıl 6-12 aylık aralıklarla, sonra da yıllık olarak devam etmelidir. Evre IIB'den itibaren doktor kontrolü sıklığı ilk 2 yıl 3-6 ayda bir, sonraki 3 yıl 3-12 ayda bir, sonrasında ise yılda bir olmalıdır. Ayrıca rekürren/metastatik hastalık takibi açısından 3-12 ayda bir göğüs filmi, BT ya da PET-BT taramaları yapılması da düşünülebilir. Yine beyin metastazı takibi açısından yıllık beyin MR'ı çekilmesi

önerilir. 3-5 yıl sonra rekürrens veya metastaz gelişmediyse rutin radyolojik tetkiklere son verilebilir [12].

Devam eden hastalık veya skar hattında rekürrens durumunda yeniden biyopsi ve sentinel lenf nodu biyopsisi yapılır ve tedaviye evrelemeye göre karar verilir. Lokal, satellit veya in-transit rekürrens durumlarındaysa biyopsi ve bazal görüntüleme tetkiklerini takiben lokal, bölgesel veya sistemik tedaviler uygulanır. Lenf nodu rekürrensi varsa yapılmadıysa tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonu yapılır. Tamamlayıcı disseksiyon yapıldığı halde rekürrens oluyorsa rezeke edilebilir durumdaysa rekürrens rezeke edilir ve sonrasında interferon veya radyoterapi gibi adjuvan tedaviler uygulanır. Rezeke edilemeyecek durumdaysa da sistemik hastalıkmiş gibi kabul edilerek tedavi uygulanır. Uzak metastatik hastalıkta ise tedavi hastanın durumuna göre özelleştirilir [12].

2.6. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Melanomun esas yayılma yolununun hematojen değil de lenfatik olduğunu ilk öneren kişi Handley'dir. Yine primer operasyonda 5 cm geniş sınırla tümörün ve lenfatiklerin eksizyonunu da Handley önermiştir. Bu geniş eksizyona göre derin sınır da en az 5 cm olmalıdır; bu da demektir ki fasya ve hatta bazen kasın bir kısmı da eksizyona dahil edilmelidir. Bölgesel lenf nodları da ilk operasyonda çıkarılmalıdır. Pringle ise bu yaklaşımı bir adım daha ileri götürerek primer loj ve bölgesel lenf nodları arasındaki lenfatikleri içeren subkütan dokunun da bir bütün olarak çıkarılması gerektiğini savunmuştur ve 20. yüzyılın ilk yarısında melanom hastaları agresif bir şekilde tedavi edilmiştir [62, 63].

Goldsmith ve arkadaşları önce Pringle'ın önerdiği agresif disseksiyonla primer tümör ve bölgesel lenf nodlarının devamlılık arz etmeyecek şekilde çıkarılması arasında, sonra da erken ve geciktirilmiş lenfadenektomi arasında prognoz açısından fark olmadığını ortaya koymuşlardır. Olsen ve Kenady ise fasya eksizyonunun lokal nüks, uzak metastaz ve sağkalıma etkisi olmadığını, fasya direkt tümör ile invaze olmadıkça fasyektominin gerekli olmadığını kanıtlamışlardır [1].

1892'deki makalesinde dünyanın ilk melanomologisti Herbert Snow, Virchow'un vücudun belli bir alanının lenfatiklerinin spesifik bir lenf noduna döküldükten sonra öteki nodlara gittiği gözleminden yola çıkarak tüm melanom

hastalarında elektif lenf nodu disseksiyonu yapılmasını savunmuştur. William Halsted'in de meme kanseri cerrahisinde mastektomiyle beraber en blok lenfatikleri de çıkarması kanser cerrahisinde lenfatiklerin önemini arttırmıştır. Aynı zamanlarda Romanyalı hekim Dimitrie Gerota Prusya mavisi kullanarak lenf damarlarının görüntülenmesini modernize etmiştir [62].

Günümüzde de lenfatikleri görüntülemek için kullanılan patent mavi boyanın kullanımını ilk rapor edenler 1933'te Hudack ve McMaster; radyoaktif işaretleyicileri ilk kullanansa 1950 yılında Walker'dır [64, 65]. Intraoperatif gamma prob ise ilk kez 1984 yılında Aitken tarafından kullanılmıştır [66]. 1977'de Fee ve arkadaşlarının kütanöz melanomun lenfatik drenaj rotasını belirlemek için kütanöz lenfosintigrafiyi kullanmasını takiben 1980'lerde immünohistokimyasal çalışmalar yapılmıştır. Sonrasında 1990'da yıllık Cerrahi Onkoloji Derneği toplantısında Morton ve arkadaşları tümörü drene eden ilk lenf nodunun (Sentinel lenf nodu) lenfatik haritalanmasını sunmuşlardır [67]. Sanılanın aksine, Morton ve Cochran'ın tekniği ilk sunulduğunda beklenen ilgiyi görmemiştir; ancak cerrahide fonksiyonun ve kozmetik görünümün önem kazanmasıyla Morton ve Cochrane'in tekniği de önem kazanmıştır ve 1999'da Dünya Sağlık Örgütü tarafından metastazı olmayan malign melanom hastalarında tedavinin standartlarından biri haline gelmiştir. Daha sonra da sentinel lenf nodu biyopsisi AJCC tarafından TNM evrelemesine dahil edilmiştir [68]. Daha önceden "sentinel lenf nodu" kavramını kullanan ve sentinel lenf nodunu lezyona anatomik olarak en yakındaki nod olarak tarifleyen Cabanas, Sayegh, Gould ve Braithwaite'in aksine Morton'un sentinel nod tarifi fizyolojiye dayalıdır ve her hasta için özeldir [4, 62, 69]. Yine Morton ve arkadaşlarına göre melanomun lenf nodu metastazları sıralı ve rastgele olmayan bir şekilde ilerlemektedir. Sentinel lenf nodu biyopsisinin kullanım alanı sadece malign melanom, skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, Merkel hücreli karsinom gibi cilt tümörleriyle sınırlı kalmayıp, meme, kolon gibi organa spesifik kanserleri de kapsamaktadır[4].

Sentinel lenf nodu biyopsisinin iki temel prensibi vardır. İlk prensip her hastada primer tümörden sentinel lenf nodlarına spesifik bir drenaj patterni olduğudur ve dolayısıyla yapılan görüntüleme primer tümörden sentinel nodlara giden tüm yolları içermelidir. İkinci prensip sentinel lenf nodunun aynı zamanda metastatik hücreleri hapseden bir tuzak olarak görev yaptığıdır, yani kullanılan

görüntüleme tekniği bu nodu ikinci ve üçüncü derecede bağlantılı nodlardan ayırt edebilmelidir [70].

Günümüzde sentinel lenf nodu görüntülemesi standart üçlü teknikle yapılmaktadır: Preoperatif lenfosintigrafi, intraoperatif mavi boya ile görüntüleme ve intraoperatif gamma-prob ile değerlendirme. Radyoaktif işaretleme için sağlık otoritelerinin verdiği izne göre çeşitli radyokolloid maddeler kullanılmaktadır. Bunlar ABD’de filtrelenmiş ^{99m}Tc (Teknesyum 99) sülfür kolloid, Avrupa’da ^{99m}Tc albumin nanokolloidi, Avustralya ve Kanada’da ^{99m}Tc antimon-sülfür kolloididir. Bunların boyutları sırasıyla <200 nm, <80 nm ve 10 nm’dir. Son zamanlarda retiküloendotelyal sistemdeki CD206 reseptörlerine bağlanan ^{99m}Tc-tilmanosept melanom ve meme kanseri klinik deneylerinde kullanılmıştır. 7,1 nm boyutundaki bu molekül en küçük kapillerlerin içine dahi girebilmektedir[70]. Kullanılan mavi boyalar arasında ise en çok tercih edilen boya en iyi görünürlük, çevre dokulara en az çözünme ve bölgesel lenf nodlarına en hızlı ulaşımıyla izosulfan mavisidir[4].

Teknik olarak lenfosintigrafi radyoizotopların yarı ömründen dolayı geniş lokal eksizyon ve sentinel lenf nodu biyopsisi ameliyatından hemen önceki gece ve hatta ameliyat sabahı yapılmalıdır. Radyoaktif işaretleyicinin melanom veya biyopsi yapılacak bölgeye 0,5 cm uzaklıkta intradermal enjeksiyonunu takiben 1 ve 10. dakikalar ve 2. saatte gamma tespit edici kamera veya SPECT (Single Photon Emmission Computerized Tomography) BT ile 3 boyutlu görüntüler alınır. Sadece düzlemsel lenfosintigrafiye kıyasla preoperatif tüm vücut görüntülemesinin bazı avantajları vardır. Bu şekilde biyopsi yapılması gereken tüm lenf nodu alanları belirlenir ve her alandaki sentinel lenf nod sayısı da belirlenerek cerrahın ameliyat planına katkıda bulunur. Ayrıca epitroklear veya popliteal bölge gibi metastatik lenf nodu içermeye ihtimali olan interval nodlar da belirlenmiş olur. Radyoloğun bu lenf nodu alanlarını cilt üzerinde kalemle işaretlemesini takiben hasta ameliyathaneye alınır [4, 67, 70]. Teknesyum nodal konsantrasyonu 2-4 saat arasında maksimuma ulaştığından işaretlemenin zamanlaması buna göre ayarlanmalıdır.

Hasta ameliyat masasındayken radyoişaretleyiciye benzer şekilde lezyonun 0,5 cm çevresine mavi boya enjekte edilir. Enjeksiyon yine intradermal seviyede olmalıdır, çok derine enjeksiyon yapılması boyanın lenfatikler tarafından tutulmamasına neden olur. Boya enjekte edilirken anesteziye enjeksiyon yapıldığı söylenmelidir; çünkü

nadiren de olsa mavi boyaya bağılı advers ve allerjik reaksiyonlar gelişebilir. Bu reaksiyonlar arasında oksijen saturasyonunda azalma (>2 'nin üstünde), anafilaksi, geçici hafif hipotansiyon ve mavi döküntüler vardır [4]. Lezyonun boyutuna göre 1-5mL boya enjeksiyonu yapılabilir [63]. Yine mavi boya özellikle gövde ve alt ekstremitelerde kalıcı renklenmeye neden olacağından boya enjeksiyonu eksize edilecek alan içinde olmalıdır. Baş-boyun bölgesinde damar ağı zengin olduğundan kalıcı tatuaj fazla görülmez. Mavi boyanın klirensi radyoizotoptan daha hızlı olduğu için enjeksiyon insizyondan hemen önce yapılmalıdır.

Üçüncü adım olarak intraoperatif gamma prob ile radyoaktif nodların olduğu alanlar konfirme edilir. Daha sonra hem mavi boya ile görülerek, hem de gamma prob ile ölçümler alınarak lenf nodları çıkartılır. Lenfosintigrafide işaretlenmiş her lenf nodu alanı ayrı ayrı incelenmeli ve ayrı ayrı biyopsi yapılmalıdır. Çıkartılması gereken lenf nodları şunlardır: En radyoaktif lenf nodu, mavi boya tutan lenf nodları, klinik olarak kanser şüphesi uyandıran nodlar, bazal değerden %10 daha fazla radyoaktif ölçüm veren lenf nodları. Ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 2,3'tür. Sadece en fazla ölçüm veren ("en sıcak") lenf nodunun çıkarılması yeterli olmamaktadır. Su Luo ve arkadaşlarının çalışmasına göre lenf nodu matastazı hastaların %79'unda en sıcak nodda, %14'ünde ikinci, %4'ünde üçüncü ve %2'sinde dördüncü en sıcak nodda bulunmuştur[71]. Çıkan spesimenler parafin içinde kalıcı kesitleme yapılmak üzere patolojiye gönderilmelidir. Frozen inceleme tercih edilmez; çünkü bu yöntemin sensitivitesi düşüktür ve mikrometastazlar gözden kaçabilir. Lenf nodlarında metastaz varsa bile ileri lenf nodu disseksiyonu sonraki seansa bırakılabilir[4, 63, 67].

Sentinel lenf nodu biyopsisinin ideal zamanlaması geniş lokal eksizyonla birlikte olmasıdır; çünkü geniş eksizyon lenfatik drenaj patternini değiştirebilir. Ancak yine de geniş eksizyon sonrası patolojik incelemeye göre endikasyon varsa sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır. Literatürdeki bilgiler hem ekstremitelerde, hem baş-boyun bölgesinde gecikmiş sentinel lenf nodu biyopsisinin prognostik doğruluğunu desteklemektedir [4].

Terapötik ve elektif lenf nodu disseksiyonuna kıyasla sentinel lenf nodu daha az morbidite, gövde gibi lenf akımının belirsiz olduğu bölgelerde şüpheli alanlara yönlenebilme, lenf nodları klinik olarak palpabl hale gelmeden gizli metastazlara tanı koyabilme gibi avantajlara sahiptir.

Sunbelt Melanom Araştırması'na göre tüm bölgelerde 2120 hastada sentinel lenf nodu biyopsisinin komplikasyon oranı %4,2'dir ve geniş lokal eksizyona eklenmesiyle komplikasyon oranlarında bir artmaya sebep olmamaktadır. Bu komplikasyonlardan en sık rastlananları %2,3 oranında görülen hematoma veya seromalar ve %1,1 oranında görülen yara enfeksiyonlarıdır [72-74]. MSLT-I çalışmasından elde edilen verilerden biri de direkt sentinel lenfadenektomi yapılan hastalarda nodal hastalık geliştikten sonra lenfadenektomi yapılan hastalara göre lenfödem gelişme oranının daha az olmasıdır. Bunun sebebi olarak Morton lenfatik blokajı düşünülmüştür [75].

Bunun dışında mavi boya ve radyokolloid kullanımına bağlı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Mavi boyaya bağlı en sık komplikasyonlar allerji, tatüaj ve oksijen saturasyonunda düşme iken radyokolloidlerde akla radyoaktivite monitorizasyonu ile ilgili sorular gelmektedir. Işıyan radyasyon miktarı az olduğu için cerrahın ya da ameliyathane personelinin özel önlemler almasına gerek yoktur; ancak geniş lokal eksizyon spesimenlerinin radyoaktif kabul edilip 72 saat boyunca izole edilmesi önerilmektedir. Sentinel lenf nodu spesimeni için bu süre 36 saattir [4, 76]. MSLT-1 çalışmasında mavi boyaya bağlı görülen allerjik reaksiyon sadece mavi döküntüler düzeyindedir ve görülme oranı %0,17'dir. Anafilaksi bu çalışmada görülmemiştir [5]. Bunun dışında literatürde izosülfan mavisine karşı gelişen allerjik reaksiyonların oranı %0,74-%0,75 olarak rapor edilmiştir [77, 78]. Bununla birlikte izosülfan mavisine karşı gelişen anafilaktik reaksiyonlar da raporlanmıştır[79]. Yapılan karşılaştırmalarda metilen mavisine karşı görülen sistemik allerjik reaksiyonlar daha az olmakla birlikte deri nekrozu, greftin tutmaması gibi yüzeysel komplikasyonlar metilen mavisine karşı daha fazladır. Ayrıca moleküler ağırlığı daha az olan metilen mavisinin lenf nodlarında kalma oranı izosülfan mavisinden daha azdır [80].

Literatürde sentinel lenf nodu biyopsisini nodal gözlemle kıyaslayan tek çalışma MSLT-1 çalışmasıdır. 1994 yılında başlayan bu çalışma 2002'de hasta alımını durdurmuştur ve çalışmaya kayıtlı 2001 hastanın 10 yıllık uzun dönem analizi 2014 yılında yayınlanmıştır [5]. Lokalize kütanöz melanomu olan hastalar geniş eksizyonla birlikte nodal gözlem veya sentinel lenf nodu biyopsisi gruplarına dağıtılmıştır. Gözlem grubundaki hastalarda nodal hastalık gelişmesi halinde hastalara gecikmiş lenf nodu disseksiyonu uygulanmıştır. Çalışmadan çıkan en

önemli sonuçlar şunlardır: Orta kalınlıkta (1,20-3,50 mm) melanomu olan hastalarda, nodal metastazı olmasına bakılmaksızın 10 yıllık melanoma spesifik sağkalım hızında bir farklılık görülmemiştir (Sentinel lenf nodu biyopsisi grubu için %81,4 vs gözlem grubu için %78,3, $P=0,18$); ancak biyopsi grubunda 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranı gözlem grubuna göre daha yüksektir (%71,3 vs %64,7, $p= 0.01$). Biyopsi grubunda hem orta kalınlıkta, hem kalın melanomlar için sentinel nod pozitif hastaların prognozunun daha kötü olduğu görülmüştür. Sentinel nod pozitifliğinin hastalık rekürrensi veya hastalık kaynaklı ölüm için en güçlü prediktör olduğu ortaya konmuştur. Sentinel lenf nodu negatif hastalarda 10 yıllık hastalıksız sağkalım %85,1'ken bu oran sentinel lenf nodu pozitif hastalarda %62,1'e düşmektedir.

Bu çalışmaya göre sentinel lenf nodu biyopsisinin bir nodal alanın metastaz durumunu doğru olarak tahmin etme oranı %96'dır ve sentinel lenf nodu biyopsisi durumu en güçlü prognostik göstergedir. Genel sağkalımı değiştirmese de sentinel lenf nodu biyopsisi özellikle nodal rekürrens oranlarını azaltmakta ve hastaları komplet lenf nodu disseksiyonunun yarattığı morbiditelerden korumakta; dolayısıyla hastalıksız sağkalımı arttırmaktadır.

İnce melanoma sahip hastaların sayısı az olduğundan çalışmanın gücü bu hastalardaki terapötik etkileri ölçmek için yeterli değildir. Öte yandan, 3,5 mm'nin üzerinde, kalın melanoma sahip hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisinin uzak hastalıksız sağkalım ve melanoma spesifik sağkalım üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür. Bu hastaların bir kısmı da selektif lenfadenektomiden fayda görmekle birlikte müdahalenin zamanlaması orta kalınlıkta melanomlarda olduğu gibi kritik değildir [5].

İnce melanomlara sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmasıyla ilgili literatürde ayrıca çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalara göre ülserasyon, nodüler büyüme patterni, regresyon, mitozu olan veya 40 yaşından genç olan pT1b hastalarda sentinel lenf nodu pozitifliği daha yüksektir (%18) ve bu hastalara sentinel lenf nodu biyopsisi önerilebilir [81]. 0,75 mm'den ince melanomlarda sentinel lenf nodu pozitifliği %2,7-%5 arasındayken 0,75-1 mm kalınlığındaki tümörlerde bu oran %6,2'dir [12, 60, 82, 83].

Kyrgidis ve arkadaşlarının MSLT-1 analizinde, Morton'un kendisinin 2005'te çalışmayı komplikasyonlar açısından değerlendirdiği yayınında olduğu gibi kısa

dönem cerrahi morbidite özellikle bölgesel lenf nodu alanında gözlem grubuna göre sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalarda daha yüksektir [13, 73, 84]. Yine bu raporda Kyrgidis ve arkadaşları orta kalınlıkta ve kalın melanom hastalarında genel ve melanoma spesifik sağkalımda gözleme kıyasla sentinel lenf nodu biyopsisiyle bir artma olmadığı ve dolayısıyla eldeki verilerin sentinel lenf nodu biyopsisinin gözleme kıyasla bir kârının olmadığı sonucuna varmışlardır. Yine de sentinel lenf nodlarının pozitifliği prognozu gösterme açısından büyük öneme sahiptir ve evreleme açısından AJCC tarafından lokalize hastalığa sahip pT1b ve üzerindeki hastalara önerilmektedir. Morton'un kendisinin de belirttiği gibi sentinel lenf nodu biyopsisinin sağkalım avantajı hâlâ kanıtlanmayı beklemektedir [67].

Sentinel lenf nodu biyopsisi pozitif olan hastalarda tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonu yapılması gerekliliği MSLT-II çalışması ile araştırılmaktadır. Bu çalışma halen devam etmektedir. Bu çalışmada sentinel lenf nodu biyopsisi pozitif olan hastalar gözlem ve tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonu olarak iki ayrı tedavi grubuna ayrılmıştır. Gözlem grubundaki lenf nodu takibi ultrason ile yapılmaktadır. Çalışmanın baktığı primer sonuç melanom spesifik sağkalım, ikincil sonuçlar ise toplam ve hastalıksız sağkalım, histopatoloji, moleküler ve immunolojik işaretleyicilerin prognostik doğruluğu ve yaşam kalitesidir. Çalışma hasta toplamaya 2005 yılında başlamıştır. Hedef, sentinel lenf nodu metastazı olan 1925, metastazı olmayan 1960 hasta toplamaktır. İlk interim analiz 2011 yılında yapılmıştır ve 3992 hasta taranarak 1219'u randomize edilmiştir [75].

2.7. Malign Melanomun Tedavisi

Primer deriye lokalize melanomun tedavisi cerrahi geniş eksizyondur. Tarihsel olarak malign melanom cerrahisinde eksizyon sınırları 5 cm olacak kadar geniş önerilmişse de özellikle 1990'lardan sonra yapılan geniş katılımlı klinik çalışmalar sonucu önerilen cerrahi sınırlar küçülmüştür [1, 12, 85, 86]. NCCN kılavuzuna göre son öneriler geniş eksizyon sınırları tümörün Breslow kalınlığına göre belirlenmektedir ve şu şekildedir: In-situ melanom için 0,5-1,0 cm; 1,0 mm veya daha az kalınlıktaki melanomlar için 1,0 cm; 1,01-2,00 mm kalınlığındaki melanomlar için 1-2 cm; 2,01-4 mm arası ve 4 mm'den kalın melanomlar için 2,0 cm. Geniş eksizyonla birlikte sentinel lenf nodu biyopsisinin yapılması önerilen

durumlar ve sentinel lenf nodu biyopsisi prosedürü önceki kısımlarda anlatılmıştır. Akılda tutulması gereken, sentinel lenf nodu biyopsisinin zamanlamasının mümkün olduğunca geniş eksizyonla beraber olmasıdır.

Klinik olarak palpabl lenf nodu olan durumlarda cerrahi tedavi sentinel lenf nodu biyopsisi değil, komplet lenf nodu disseksiyonunu içermelidir. Sentinel lenf nodu pozitif hastalarda klinik gözlem ya da tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonu ile devam etme gerekliliği MSLT-II çalışması ile halen araştırılmaktadır. NCCN kılavuzuna göre komplet lenf nodu disseksiyonunda uyulması gereken kriterler şöyledir: Nodal alanın anatomik olarak komplet disseksiyonu yapılmalıdır. Kasık bölgesinde, klinik olarak pozitif veya 3 veya daha fazla pozitif yüzeyeyel nodlar varsa, pelvik BT pozitifse ya da Cloquet nodu pozitifse ilyak ve obtüratör lenf nodu disseksiyonu endikedir. Baş boyun bölgesinde, parotis bezinde mikroskopik olarak pozitif lenf nodu varlığında yüzeyel parotidektomiyle beraber lenf nodu drenaj bölgesinin uygun disseksiyonu endikedir [12].

Son araştırmalar metastatik hastalıkta da cerrahi tedavinin etkinliğini ortaya koymuştur. MSLT-I çalışmasındaki evre 4 metastatik tümörü olan hastalar sadece sistemik medikal tedavi ve medikal tedaviyle birlikte metastazektomi yapılacak şekilde gruplara ayrılmıştır. Analiz sonucunda medikal tedavinin yanı sıra cerrahi yapılan hastaların sağkalım oranı daha yüksek olarak bulunmuştur ($p<0.0001$, $HR=0.463$). Bu avantajların sebepleri arasında metastazektominin metastatik kaskadı kesmesi, tümör yükünü azaltarak tümöre bağlı immüsupresyonu azaltması ve immünterapiye cevap oranını arttırması gösterilmektedir [87].

Cerrahi tedavinin yanı sıra lenf nodu ve uzak metastazı olan hastalara lokal, bölgesel ve sistemik tedaviler uygulanmaktadır. Ayrıca evre IIB-III'teki hastalar daha kötü prognoz gösterdiğinden NCCN kılavuzu bu hastalara adjuvan bazı tedaviler verilmesini önermektedir.

Bu adjuvan tedavilerin ilki immünterapi olan alfa-interferondur. Yüksek doz alfa2b-interferon tedavisi 1 ay intravenöz indüksiyonu takiben 11 aylık subkütan devam interferon tedavisinden oluşmaktadır. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1684 ve 1690 çalışmaları evre IIB ve III hastalarda yüksek doz alfa2b-interferon adjuvan tedavisini gözlemle kıyaslamıştır. Her iki çalışma sonucunda nüks olmayan sağkalım artmakla beraber genel sağkalımda olumlu bir etki gözlenmemiştir

[88, 89]. EORTC 18991 çalışması tamamen rezeke edilmiş evre 3 hastalıkta pegile interferon alfa kullanımını 5 yıl boyunca gözlemle karşılaştırmıştır. Yine genel sağkalım üzerinde etkili olmamakla birlikte relaps oranlarında azalma görülmüştür ve 2011 yılında peg-interferon alfa kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır [90].

Adjuvan radyoterapi üzerinde halen bir anlaşmaya varılamamış konulardan biridir. Lokal agresif davranışlı dezmozoplastik nörotropik melanomlar radyoterapi verilebilecek gruplardan biridir. Yine lenf nodu biyopsi materyalinde bölgesel nodal relaps riski gösteren hastalar hastalığın kontrolü açısından radyasyon tedavisinden fayda görebilirler; ancak tedaviye bağlı morbiditenin de aynı ölçüde fazla olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle baş-boyun bölgesinde lenf nodlarında ekstrakapsüler yayılım varsa, 2 veya daha fazla lenf nodunda metastaz varsa (nodal evre N2), 2 cm'den büyük lenf nodu varsa ve fazla dermal metastaz veya satellitozis varsa radyoterapi düşünülebilir [9]. NCCN'in radyoterapi hakkında kesin bir önerisi yoktur; riskler göz önünde bulundurularak çok seçilmiş hastalara uygulanmalıdır [91].

Metastatik veya rezeksiyonu mümkün olmayan hastalıkta başka immünterapi modaliteleri de kullanılır. Öncelikle sistemik ilaç toksisitesi olmadan lokal tedaviler verilebilir. Intralezyonel bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısı, interleukin-2 veya interferon alfa, lazer ablasyon ve topikal imiquimod verilebilecek tedaviler arasındadır. İzole ekstremitte perfüzyonu yöntemiyle kemoterapi de verilebilir. Özellikle Melphalan tercih edilen ilaçlardandır. Sistemik tedaviler ise immünterapi, biyolojik tedaviler, kemoterapi, biyokemoterapi, tümör aşısı ve genetik hedef terapilerini içerir.

İmmünoterapi ajanlarından ipilimumab, sitotoksik T-lenfosit antijen-4 (CTLA-4)'ü hedefleyen bir monoklonal antikordur ve FDA onayını 2011'de almıştır ve genel sağkalıma etkisi olduğu gösterilmiştir. T lenfositlerini uyarma yoluyla çalışan bu ajan özellikle otoimmün hastalıklara yatkın hastalarda ciddi reaksiyonlara neden olabilmektedir [12].

Kemoterapi olarak dakarbazin ve paclitaxel kullanılan ajanların başında gelmektedir. Kan-beyin bariyerini geçebilen Temozolamid özellikle beyin metastazı olan vakalarda tercih edilmektedir. Platinler de malign melanom tedavisinde dakarbazinle beraber denenmiş olup başarıları başka klinik çalışmalarla kanıtlanamamıştır [1, 12].

Biyokemoterapi immünterapi ve kemoterapi ajanlarını birlikte kullanan rejimlerden oluşmaktadır. Sisplatin, vinblastin, dakarbazin, interferon alfa ve interlökin-2'nin birlikte kullanıldığı rejimler mevcuttur. Genel cevap oranları daha yüksek olmakla birlikte biyokemoterapi sadece kemoterapiye oranla sağkalım açısından bir fark yaratmamaktadır. Ayrıca biyokemoterapinin toksisitesi kemoterapiden daha fazladır [1].

Gangliosid GM2, melanom hücreleri tarafından fazlaca eksprese edilen bir antijendir. BCG aşısıyla beraber uygulanır; ancak yapılan çalışmalarda alfa-interferona üstünlüğü gösterilememiştir [1].

Son olarak genetik mutasyonları hedefleyen bazı ajanlar mevcuttur. Vemurafenib, mutasyona uğramış BRAF yolunu hedefleyen bir BRAF inhibitörüdür. BRAF V600 mutasyonu olan hastalarda vemurafenibin hem genel, hem de progresyonsuz sağkalıma etkisi olduğu gösterilmiştir ve 2011 yılında FDA onayı almıştır. En sık yan etkileri deride skuamöz hücreli karsinom gelişmesi veya fotosensitivitedir. Dabrafenib yine BRAF V600 mutasyonunu hedefleyen bir ajandır ve dakarbazine kıyasla progresyonsuz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Vemurafenibe göre daha az cilt kanseri ve fotosensitiviteye neden olur. Trametinib MAP kinaz sinyal transdüksiyon yolundaki MEK1 ve MEK2 moleküllerini inhibe eden oral bir ajandır; ancak progresyonsuz sağkalımla ilgili çalışma sonuçları çelişkilidir. Sekonder cilt lezyonlarına yol açmayarak BRAF inhibitörlerinden ayrılır [1, 12].

Tek tek olabildiği gibi bu terapiler kombine şekilde de denenmektedir. BRAF ve MEK inhibitörlerini birlikte uygulamayı deneyen CoBRIM çalışması yalnızca Vemurafenib kullanımına kıyasla daha yüksek progresyonsuz sağkalım gösterirken diğer çeşitli immünterapi ajanlarının birlikte kullanımını inceleyen diğer çalışmalar sürmekte ya da kesin analiz için sağkalım sonuçlarını beklemektedir. NCCN de son melanoma kılavuzunda bu çalışmaların ışığında yeni immünterapi modalitelerine yer vermiştir [12, 92].

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamız retrospektif klinik bir çalışmadır. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Karar No: GO 16/435-19).

Çalışmamızın ana amacı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında 2005-2015 yılları arasında malign melanom için cerrahi tedavi gören hastaların bilgilerinin analiz edilmesi ve literatürle uygunluğunun karşılaştırılmasıdır. Analiz edilecek bilgiler arasında hastaların yaşı ve cinsiyeti gibi demografik bilgilerin yanı sıra hastalığın evresi, patolojik özellikleri, rekürrens veya metastatik durumu ve sağkalım vardır.

Çalışmamızda ikinci incelemek istediğimiz özellik ise sentinel lenf nodu biyopsisi pozitifliğinin ve diğer prognostik parametrelerin özellikle literatürde az incelenmiş olan melanomun regresyon ve lenfovasküler invazyon derecesi gibi patolojik özelliklerle ilişkisidir.

Çalışmanın ana evrenini 2005-2015 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda malign melanom tanısıyla cerrahi tedavi görmüş hastalar oluşturmaktadır. Çalışmaya katılma kriteri patolojik örneklemeye malign melanom tanısı kesinleştirilip en az geniş eksizyon yapılacak şekilde cerrahi müdahale geçirmiş olmaktır. Klinik olarak şüphelenilip biyopsiyle malign melanom tanısı ekarte edilen hastalar çalışma dışında bırakıldı. İleri evre melanomla başvurup cerrahi tedavi almaksızın medikal tedavi verilen hastalar da bu çalışmanın kapsamı dışındadır.

Hastaların bilgilerine hastanemiz elektronik hasta veri tabanı Nucleus (Monad Yazılım ve Danışmanlık, Ankara), patoloji arşivleri ve medikal onkoloji hasta kayıtları taranarak ulaşıldı. Bu veri tabanları tanı, evreleme ve cerrahi tedaviyle ilgili bilgilere ulaşım açısından yeterliyen takip ve adjuvan medikal tedavi evresindeki bilgiler, rekürrens ve sağkalıma dair bilgiler veri tabanımızda yeterli olarak mevcut değildi. Bunları da arşivdeki dosyaları tek tek tarayarak ve medikal onkoloji verilerinden yararlanarak tamamladık.

Hastaların verileri birkaç kategori altında analiz edildi. *İlk kategori demografik verilerdi*. Hastaların cinsiyeti ve tanı aldıklarıdaki yaşları demografik

verilerimizi oluşturdu. Tümör yerleşimi baş-boyun, gövde, üst ekstremite ve alt ekstremite olmak üzere dört gruba ayrılarak incelendi. Yaş ve cinsiyet faktörlerinin lenf nodu, uzak metastaz ve sağkalımla ilişkisinin yanı sıra tümör yerleşimi ve kalınlığıyla ilişkisi de istatistiksel yöntemlerle test edildi.

İkinci kategorimiz malign melanomda biyopsi ile hastalığı **evrelemeye yarayan özellikler** ile ilgili bilgilerdi. Bu bilgiler Breslow derinliği, histolojik tip, Clark invazyon derinliği, ülserasyon durumu, mitoz sayısı, lenfovasküler invazyon varlığı, regresyon varlığı, tümör infiltre eden lenfositlerin varlığını içermekteydi.

Öncelikle AJCC TNM evreleme kriterlerine uygun olarak malign melanom hastalarında tümör derinliği, ülserasyon ve mitozun sentinel lenf nodu pozitifliği durumu ve prognozla ilişkisi incelendi. İkincil olarak da regresyon, tümörü infiltre eden lenfositler ve lenfovasküler invazyon varlığının sentinel lenf nodu pozitifliğine etkisi incelendi. Tüm hastalar için yaş, cinsiyet ve tümörün yerleşiminin de lenf nodu pozitifliğine ve prognoza etkisi incelenerek literatür verileriyle karşılaştırıldı.

nc kategori **lenf nodu metastazı** durumuyla ilgili bilgilerdi. Sentinel ve tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonu yapılp yapılmadığı, sentinel lenf nodlarının yerleşimi, sayısı ve pozitifliği, tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonu yapılan yerleşim, çıkan lenf nodu sayısı ve pozitifliği bu kategorinin verilerini oluşturmaktaydı. Sentinel lenf nodu biyopsisi basamağı atlanarak direkt lenf nodu disseksiyonu yapılp yapılmadığı, disseksiyonun yerleşimi, çıkan lenf nodlarının pozitifliği de çalışmamız için incelendi.

Sentinel lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalarda sonradan lenf nodu metastazı gelişmesi, sentinel lenf nodu pozitif hastalarda tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonu pozitifliği, sentinel lenf nodu disseksiyonu yapılmadan lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalarda lenf nodu statüsü incelenerek prognoza olan etkileri incelendi. Tümör yerleşiminin lenf nodu pozitifliğiyle ilişkisi de ayrı bir kategori olarak incelendi.

Bunlar dışında tümörün patolojik kriterlerinin (kalınlık, mitoz, ülserasyon, lenfovasküler invazyon, lenfositik infiltrasyon ve regresyon), yaşın ve cinsiyetin lenf nodu disseksiyonunun tekniğine bakılmaksızın (sentinel, tamamlayıcı veya elektif) lenf nodu metastazına etkisi ayrıca incelendi.

Dördüncü olarak da hastaların **lokal rekürrens, in-transit metastaz ve uzak metastaz varlığı ve eksitus** durumu incelendi.

Prognozla ilgili değerlendirdiğimiz sonuç 5 yıllık sağkalım idi; ancak 2012 yılından sonraki hastalar için henüz bu 5 yıllık süre dolmadığından onların sağkalım verileri sağkalımla ilgili analizlere katılmadı. Metastaz ve/veya nüks gelişimi incelenirken takip süresi göz önüne alındı.

Aynı analizler 5 yıllık sağkalım için de gerçekleştirildi. Onun dışında hem sentinel lenf nodu pozitifliğinin, hem de lenf nodu disseksiyonu yöntemine bakılmaksızın herhangi bir lenf nodu metastazının sağkalım ve uzak metastazla ilişkisi analiz edildi.

İstatistiksel analize katılmamakla beraber verilen medikal veya radyasyon tedavileri, hastalarda bulunan ek onkolojik malignansilerle ilgili veriler de toplandı.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz biyoistatistik bölümüyle birlikte SPSS 22.0 (IBM SPSS Statistics®) veri programı kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler gruplandırıldı ve kategorik değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığını test etmek için ki-kare testi kullanıldı. Parametrik dağılım göstermeyen verilerin kategorik değişkenlerle ilişkisini analiz etmek için Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde p değeri <0,05 olan ilişkiler anlamlı kabul edildi. Hastaların gruplandırılması aşağıdaki gibi yapıldı:

Cinsiyet verileri kadın ve erkek olarak gruplandırıldı.

Tümör yerleşimi baş-boyun, gövde, üst ekstremité ve alt ekstremité olarak 4 grupta incelendi.

Tümör kalınlığı TNM sistemi baz alınarak gruplandı. Tis: in-situ; T1: ≤1 mm; T2: 1,01-2,00 mm; T3: 2,01-4,00 mm ve T4: > 4 mm.

Mitoz değeri <1/mm² ve ≥1/mm² olarak ayrıldı.

Ülserasyon, lenfositik infiltrasyon, regresyon, lenfovasküler invazyon pozitif (var) ve negatif (yok) olarak incelendi.

Sentinel lenf nodu biyopsisi pozitif ve negatif, olarak incelendi. “Yok” kategorisi hastaya lenf noduyla ilgili herhangi bir biyopsi yapılmadığını gösteriyordu. Tamamlayıcı lenf nodu biyopsisi sentinel lenf nodu biyopsisi

yapıldıktan sonra aynı loja yapılan lenf nodu disseksiyonunu göstermektedir ve pozitif ve negatif olarak incelenmiştir. Pozitiflik metastatik lenf nodu varlığını göstermekteyken negatiflik lenf nodlarında metastaz görülmemesi durumudur.

Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmaksızın elektif lenf nodu yapılan hastalar ya da palpabl lenf nodu varlığı nedeniyle terapötik lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalar *elektif lenf nodu disseksiyonu* grubu altında toplanmıştır.

Sentinel lenf nodu biyopsisi ve elektif lenf nodu disseksiyonu kategorileri birleştirilerek ayrıca bir *lenf nodu metastazı* grubu oluşturuldu. Bu grupta metastazın hangi disseksiyonda saptandığına bakılmaksızın gruplar pozitif ve negatif olarak incelendi.

Nüks ve/veya metastaz gelişimi pozitif veya negatif olarak ayrıldı. Verilerine ulaşamayan hastalar bilinmeyen kategorisi altında toplandı.

Sağkalım grubu 5 yıllık sağkalımı pozitif ve negatif hastalar olarak incelendi. 2012 ve sonrasında ameliyat edilen hastaların takip süresi dolmadığı için onlar sağkalım analizine katılmadı.

Yaşla ilgili karşılaştırmalarda 65 yaş eşik değeri olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı İstatistikler

4.1.1. Hastalarla İlgili Veriler

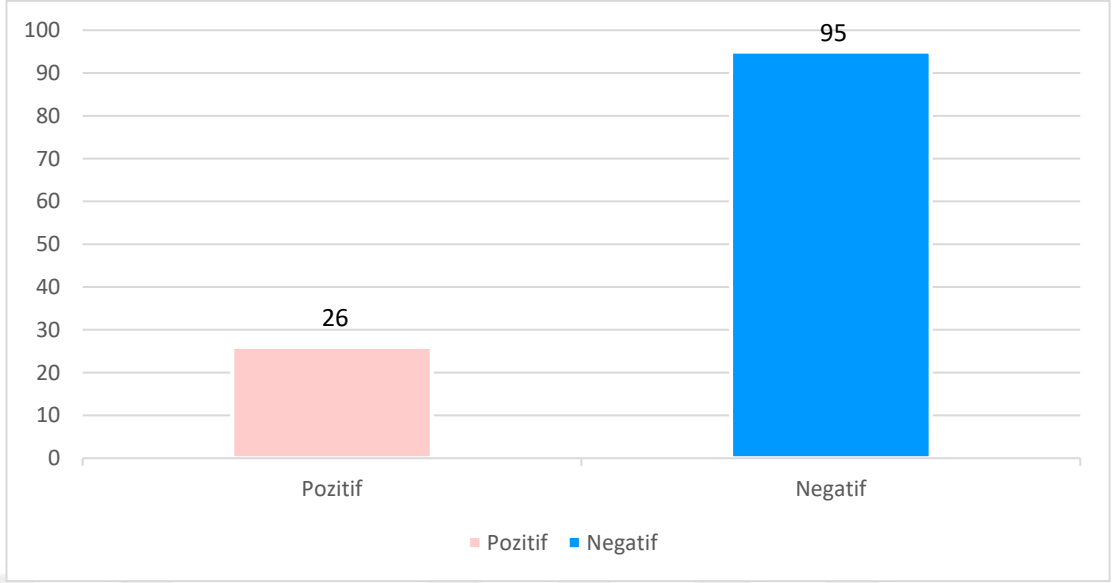
Malign melanom ve sentinel lenf nodu biyopsisi kriterleri altında retrospektif taramamız sonucu 174 hastanın verilerine ulaşıldı.

Hastaların sahip oldukları ek malignensiler incelendiğinde 2 hastada meme kanseri, 1 hastada Glioblastoma multiforme, 1 hastada GIST (Gastrointestinal stromal tümör), 1 hastada pankreasta nöroendokrin tümör, 1 hastada tiroid papiller ca, 1 hastada diffüz büyük B hücreli lenfoma ve 1 hastada dermatofibrosarkom varlığına rastlanmıştır. 2 hastada altta yatan Xeroderma Pigmentosum, 1 hastada da Epidermolizis Büllöza Simpleks hastalığı vardır. Ayrıca 1 hasta takibinde tüberküloz geliştiği görülmüştür.

Tablo 4: Hastaların sahip olduğu ek malignensiler ve hastalıklar

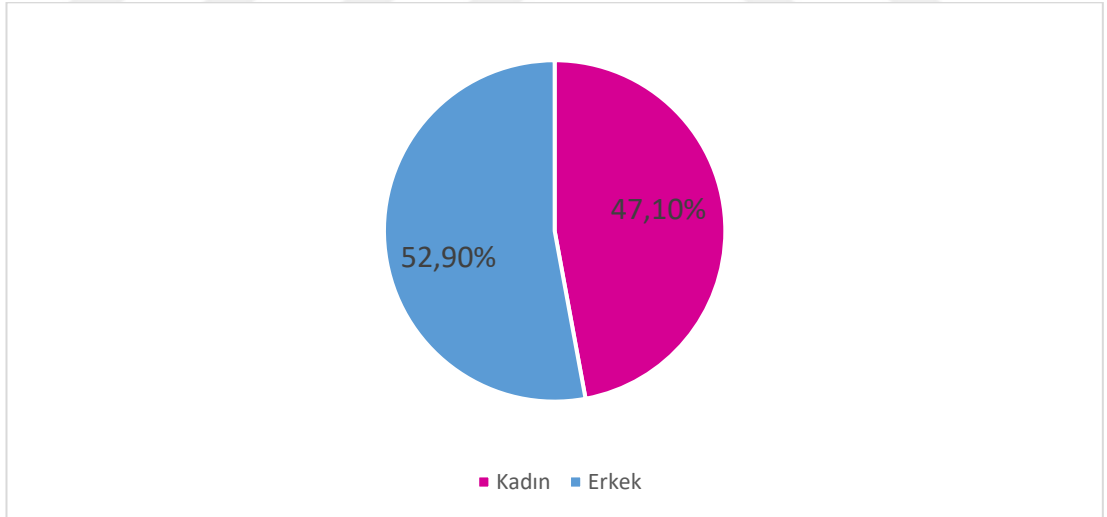
Hastalık	Sayı
Meme Ca	2
Glioblastoma multiforme	1
Gastrointestinal stromal tümör	1
Nöroendokrin Tümör	1
Tiroid papiller Ca	1
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	1
Dermatofibrosarkom	1
Epidermolizis büllöza	1
Xeroderma pigmentosum	1
Tüberküloz	1

Bu 174 hastadan toplam 121 hastaya sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmış olup bunların 26'sı pozitif, 95'i negatif gelmiştir.



Şekil 1: Sentinel lenf nodu biyopsisi sonuçları

Çalışmaya katılan malign melanom hastalarının median yaşı 54'tür. En küçük hasta 3, en yaşlı hasta 86 yaşındadır. Hastaların 82'si kadın (%47,1), 92'si (%52,9) erkektir.



Şekil 2: Malign melanom hastalarının cinsiyet dağılımı

Malign melanom hastalarında 5 yıllık sağkalıma bakıldığında 27 hastada 5 yıllık sağkalım negatifken 73'ünde bu değer pozitiftir. 74 hasta 2012 ve sonrasında opere edildiği için 5 yıllık sağkalımı hesaplanamamıştır.

Tablo 5: 5 yıllık sağkalım verileri

		Sayı	Toplam Yüzde (%)	Sağkalım Grubu İçinde Yüzde
5 Yıllık Sağkalım	Pozitif	73	42,0	73,0
	Negatif	27	15,5	27,0
	Ara toplam	100	57,5	100,0
Hesaplanamayan		74	42,5	
Toplam		174	100,0	

Metastazlar için izlem süresi 0 (ameliyat olduktan sonra izlemiden çıkmış) ve 11 yıl arasında değişmektedir. Ortalama izlem süresi 2,7 yıldır. 45 hastada uzak metastaz ve/veya nüks görülmüş, 106 hastada ise görülmemiştir. 23 hastanın verilerine ulaşılamamıştır. Uzak metastaz en sık akciğerde (16 hasta) ve beyinde (10 hasta) gözlenirken in-transit ve uzak deri metastazları 10 hastada görülmüştür. Karaciğer, kemik, mezenter, pelvis, böbrek, böbrek üstü bezi ve gastrointestinal sistemde de uzak metastazlar gözlenmiştir.

Tablo 6: Nüks/metastaz verileri

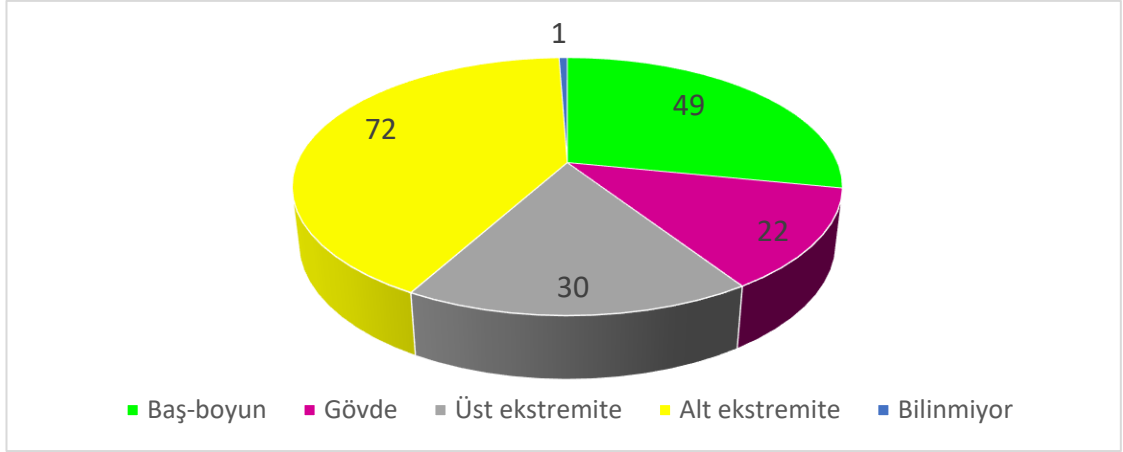
Nüks ve Metastaz	Sayı	Yüzde
Pozitif	45	25,9
Negatif	106	60,9
Bilinmeyen	23	13,2
Toplam	174	100,0

4.1.2. Tümörle İlgili Veriler

Malign melanom hastalarının tümörlerinin yerleşimlerine göre dağılımı şöyledir: Baş-boyun, 49; gövde 22; üst ekstremité, 30 ve alt ekstremité 72 hasta. Bir tane hastanın primer yerleşimiyle ilgili veriye ulaşılamamıştır.

Tablo 7: Melanomun yerleşimine göre dağılım verileri

Yerleşim	Sayı	Yüzde	Geçerli Yüzde
Baş Boyun	49	28,2	28,3
Gövde	22	12,6	12,7
Üst Ekstremité	30	17,2	17,3
Alt Ekstremité	72	41,4	41,6
Bilinmeyen	1	0,6	
Toplam	174	100,0	



Şekil 3: Melanomun yerleşimlerine göre dağılımı

Primer tümörün Breslow kalınlığı TNM evreleme sistemine uygun olacak şekilde gruplandırılarak analiz edilmiştir. Buna göre in-situ tümöre sahip hasta sayısı 10, T1 tümörü olan hasta sayısı 28, T2 tümörü olan hasta sayısı 28, T3 tümörü olan hasta sayısı 48 ve T4 tümörü olan hasta sayısı 42'dir. 18 melanom hastasının primer tümör kalınlığı belirlenememiştir. Bu hastalara primeri bilinmeyip metastazla başvuran hastalar dahil olduğu gibi alınan örnek fragmente olduğu için Breslow kalınlığı ölçülemeyen hastalar da dahildir. Spitz nevüs ve sentinel yapılan diğer karsinom veya sarkomlar bu gruplamaya dahil edilmemiştir.

Tablo 8: Melanomun kalınlığa göre dağılım verileri

Tümör Kalınlığı	Sayı	Geçerli Yüzde
İn situ	10	5,9
≤1	28	16,5
1,01-2	28	16,5
2,01-4	48	28,2
>4	42	24,7
Bilinmeyen	18	8,2
Toplam	174	100,0

Clark evrelemesi artık evrelemeye dahil değildir ve prognoz açısından önemini kaybetmiştir; ancak özellikle daha eski tanıli hastalarda Clark evresinin de rapor edildiği görülmüştür. 130 hasta için Clark evresi bakılmıştır. Clark I olan hasta sayısı 2, Clark II olan hasta sayısı 25, Clark III olan hasta sayısı 50, Clark IV olan hasta sayısı 29 ve Clark V olan hasta sayısı 24'tür.

Tablo 9: Clark evresi verileri

Clark Evresi	Sayı	Geçerli Yüzde
I	2	1,5
II	25	19,2
III	50	38,5
IV	29	22,3
V	24	18,5
Toplam	130	100,0

Tablo 10: Mitozların dağılımı

Mitoz Sayısı	Sayı	Geçerli Yüzde
<1	18	15,5
≥1	98	84,5
Toplam	116	100,0

Mitoz verilerine ulaşılan 116 hastadan 18'inde mitoz değeri mm²'de 1'in altındayken 98 hastada mm²'de 1 veya üzerindedir. Grupları ayırmak için cut-off değeri olarak literatüre uygun şekilde mm²'de 1 mitoz alınmıştır.

Patoloji raporunda ülserasyon durumu rapor edilen 120 hastadan 59'unda ülserasyon görülürken 61'inde ülserasyon görülmemiştir.

Tablo 11: Ülserasyon dağılımı

Ülserasyon	Sayı	Geçerli Yüzde
Var	59	49,2
Yok	61	50,8
Toplam	120	100,0

Erken regresyon indikatörü olan tümör etrafındaki lenfositik infiltrasyon 122 hastada bakılmıştır. 82 hastada lenfositik infiltrasyon görülürken 40 hastada görülmemiştir. Tümör regresyonu ise 102 hastada bakılmıştır. 14 hastada regresyon görülürken 88 hastada görülmemiştir.

Tablo 12: Tümör çevresindeki lenfositik infiltrasyon

Lenfositik İnfiltrasyon	Sayı	Geçerli Yüzde
Var	82	67,2
Yok	40	32,8
Toplam	122	100,0

Tablo 13: Regresyon

Regresyon	Sayı	Geçerli Yüzde
Var	14	13,7
Yok	88	86,3
Toplam	102	100,0

Lenfovasküler invazyon 108 hastada bakılmıştır. 12'sinde lenfovasküler invazyon görülürken 96 hastada görülmemiştir.

Tablo 14: Lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler İnvazyon	Sayı	Geçerli Yüzde
Var	12	11,1
Yok	96	88,9
Toplam	108	100,0

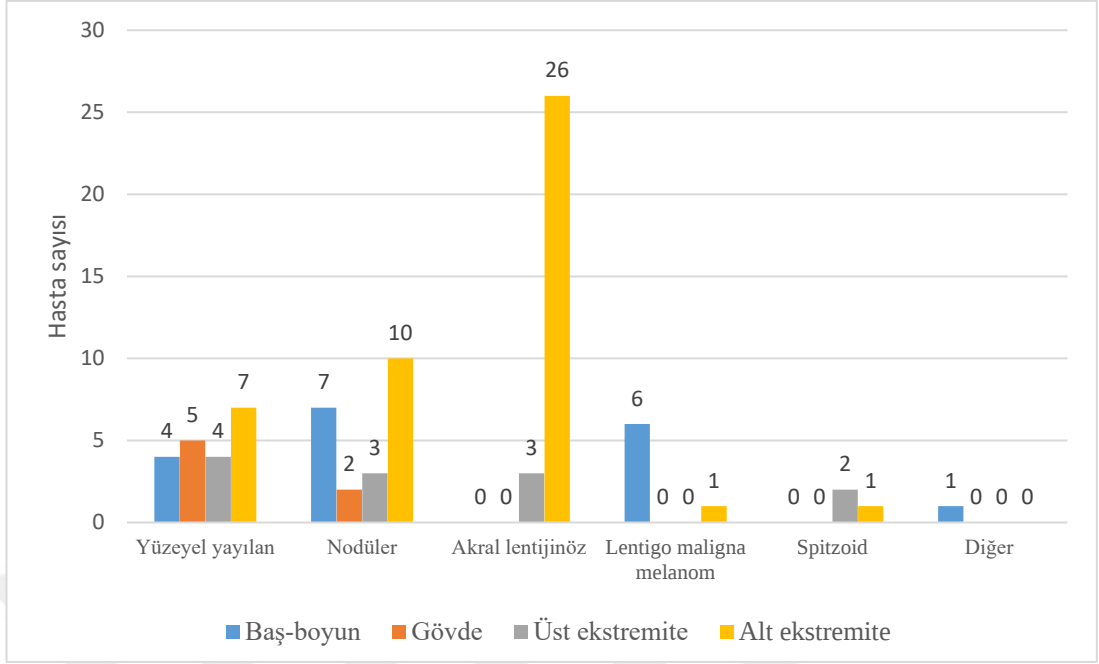
Hastalar tümörün histolojik tipi açısından da değerlendirilmiştir. Tipi rapor edilen 83 hastadan 20'si yüzeysel yayılan malign melanom, 22'si nodüler malign melanom, 29'u akral lentiginöz malign melanom, 7'si lentigo maligna melanom, 4'ü spitzoid malign melanom ve 1'i spindle hücreli malign melanom sahibidir.

Tablo 15: Melanomların histolojik tiplere göre dağılımı

Histolojik Tip	Sayı	Geçerli Yüzde
Yüzeysel	20	24,1
Nodüler	22	26,5
Akral	29	34,9
Lentigo malign melanom	7	8,4
Spitzoid malign melanom	4	4,8
Spindle hücreli	1	1,2
Toplam	83	100,0

Lentigo maligna melanomların hepsi 55 yaş üstü ve 1 tanesi hariç hepsi baş-boyunda görülmüştür. Nodüler melanomda regresyon görülme oranı beklenenden azdır, 1 hastada regresyon görülmüştür. Nodüler melanomda eksitus olan hasta sayısı 5, akral lentiginöz melanomda 5, yüzeysel yayılan melanomda 3 kişidir.

Akral lentiginöz malign melanomların 26 tanesi alt ekstremitede görülürken yalnız 3 tanesi üst ekstremitede görülmüştür. Nodüler melanomların 7 tanesi baş-boyun, 2 tanesi gövde, 3 tanesi üst ekstremit ve 10 tanesi alt ekstremitede görülmüştür.



Şekil 4: Histolojik tiplerin yerleşim yerine göre dağılımı

4.1.3. Lenf Nodu Metastazı Verileri

Melanom grubu içinde sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hasta sayısı 121, direkt elektif lenf nodu disseksiyonu yapılan hasta sayısı 20'dir. 33 hastaya herhangi bir lenf nodu girişimi yapılmamıştır. Sentinel lenf nodu biyopsilerinden 26'sı pozitif, 95'i negatif gelmiştir.

Tablo 16: Sentinel lenf nodu statüsü.

Sentinel Lenf Nodu Statüsü	Sayı	Geçerli Yüzde
Pozitif	26	14,9
Negatif	95	54,6
Toplam	174	100,0

Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan 121 hastadan toplam 308 lenf nodu çıkarılmıştır, 1 kişiden çıkan ortalama lenf nodu sayısı 2,5'tir. Sentinel lenf nodu biyopsisi pozitif gelen 26 hastadan toplam 35 metastatik lenf nodu çıkmıştır, kişi başına 1,4 metastatik lenf nodu çıkarılmıştır. Yine bu 26 hastadan 28 tane reaksiyoner lenf nodu çıkmış olup kişi başı ortalama 1,1 reaksiyoner lenf nodu çıkarılmıştır. Topluca bakıldığında sentinel lenf nodu pozitif hastalardan kişi başı 2,4 lenf nodu çıkarılmıştır. Sentinel lenf nodu biyopsisi negatif hastalardan toplam 245 reaksiyoner lenf nodu çıkarılmıştır, kişi başı ortalama 2,6 adet lenf nodu

çıkarılmıştır. Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan tüm hastalardan 273 reaksiyoner lenf nodu çıkmıştır. Kişi başına 2,3 reaksiyoner lenf nodu çıkarılmıştır.

25 hastaya sentinel lenf nodu biyopsisi sonrası tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonu yapılmıştır. Bunların 10'u pozitif, 15'i negatiftir.

Tablo 17: Tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonu verileri.

Tamamlayıcı Lenf Nodu Statüsü	Sayı	Geçerli Yüzde
Pozitif	10	5,7
Negatif	15	8,6
Toplam	174	100,0

Elektif lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalardan 14'ü pozitif, 6'sı negatiftir. Elektif lenf nodu disseksiyonu yapılan hastaların primer tümör kalınlığı 1,8 mm ile 6 mm arasındadır, 5 hastanın ise primer tümör kalınlığı belli değildir.

Tablo 18: Elektif lenf nodu disseksiyonu verileri

Elektif Lenf Nodu Statüsü	Sayı	Geçerli Yüzde
Pozitif	14	8,0
Negatif	6	3,4
Toplam	174	100,0

Malign melanom grubunda sentinel, tamamlayıcı veya elektif lenf nodu disseksiyonunda lenf nodu metastazı olan hasta sayısı 46'dır.

Tablo 19: Lenf nodu metastazı verileri

Lenfnodu Metastazı Statüsü	Sayı	Yüzde	Geçerli Yüzde
Pozitif	46	26,4	32,2
Negatif	97	55,7	67,8
Toplam	143	82,2	100,0
Bilinmeyen	31	17,8	
Toplam	174	100,0	

4.2. Tümör Özelliklerinin İlişkileri

Cinsiyet açısından karşılaştırdığımızda, tümör kalınlığının cinsiyetler arası dağılımında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,168$). Hasta sayısının azlığı bunun bir sebebidir. Oranlara bakıldığında kadınlarda en fazla T3 (%39,40), erkeklerde ise T4 (%28,20) tümör görülmüştür.

Tablo 20: Cinsiyetlere göre tümör kalınlığı dağılımı (Parantez içindeki yüzdelere cinsiyete göre yüzdeyi göstermektedir)

Tümör Kalınlığı	Cinsiyet		Toplam
	Kadın	Erkek	
İn situ	2 (%2,8)	8 (%9,4)	10
≤1	12 (%16,9)	16 (%18,8)	28
1,01-2	11 (%15,5)	17 (%20,0)	28
2,01-4	28 (%39,4)	20 (%23,5)	48
>4	18 (%25,4)	24 (%28,2)	42

Tümör kalınlığı ve yerleşimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,13$). Yerleşim yerine göre kalınlığın dağılımı tabloda gösterilmiştir.

Tablo 21: Yerleşimlere göre tümör kalınlığı dağılımı

	Baş Boyun	Gövde	Üst Ekstremité	Alt Ekstremité	Toplam
T1	7	7	7	7	28
T2	8	4	4	12	28
T3	12	2	10	22	46
T4	13	4	4	22	43
İn situ	5	1	0	3	9
Toplam	45	18	25	66	154

Tümör yerleşiminin cinsiyete göre dağılımı tablodaki gibidir, anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,50$).

Tablo 22: Tümör yerleşiminin cinsiyete göre dağılımı

	Baş-Boyun	Gövde	Üst Ekstremité	Alt Ekstremité
Erkek	25	15	16	36
Kadın	24	7	14	36
Toplam	49	22	30	72

Malign melanom hastalarından 52'si 65 yaş üstündedir. 26'sı kadın, 26'sı erkektir. Bu hastalardan metastaz veya nüks gelişimi olan hasta sayısı 14'tür ve eksitus sayısı 16'dır. Bu hastalarda ek hastalık olarak 1 Hashimoto tiroiditi, 1 tiroid papiller ca, 1 meme ca, 1 Alzheimer, 1 tüberküloz ve 1 epidermolizis bülloza simpleks vardır. Tümörlerin yerleşimleri şöyledir: 16 baş-boyun, 5 gövde, 6 üst ekstremité ve 25 alt ekstremité. Bu hastaların 34 tanesine sentinel lenf nodu biyopsisi

yapılmıştır ve bunlardan 6'sı pozitif gelmiştir. 8 hastaya elektif lenf nodu disseksiyonu yapılmıştır ve 5'i metastatik olarak bulunmuştur. Toplamda 14 hastada lenf nodu metastazı vardır. Bu hastaların tümörlerinin primer kalınlığı in-situ ile 19 mm arasında değişmektedir. Yerleşim ve yaş arasındaki dağılım istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0,406$).

Tablo 23: Melanoma yerleşiminin genç ve yaşlı popülasyonda görülme sayıları

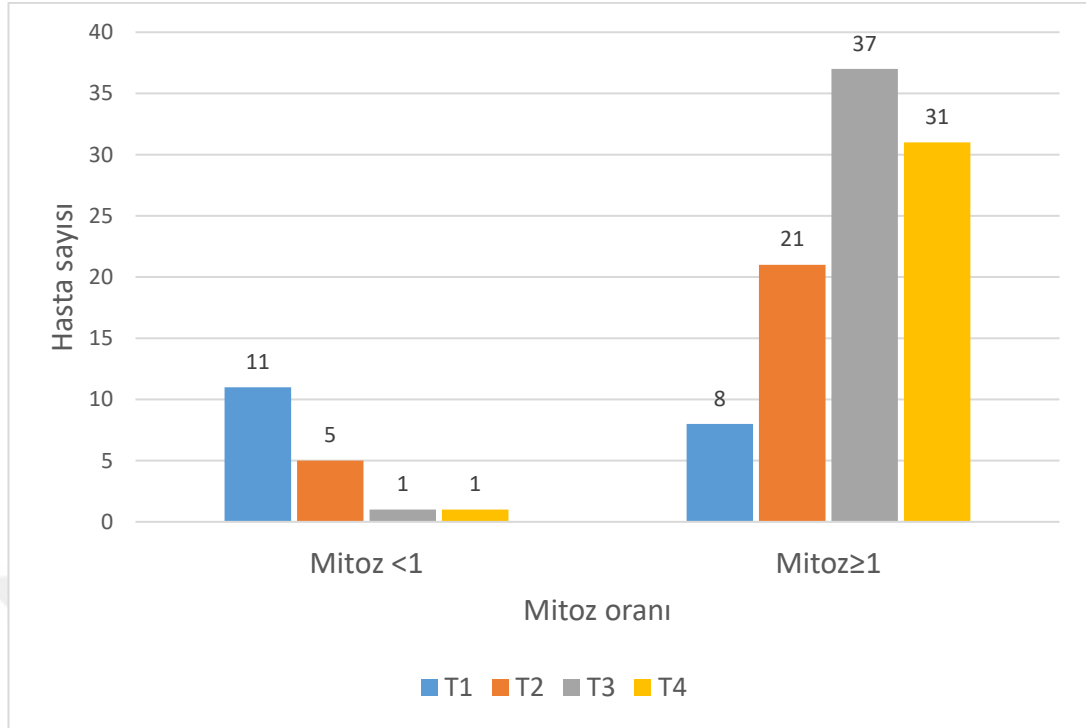
Yaş	Baş-Boyun	Gövde	Üst Ekstremité	Alt Ekstremité
<65	33	17	24	47
≥65	16	5	6	25
Toplam	49	22	30	72

Mitoz ($p=0,21$), ülserasyon ($p=0,16$), lenfovasküler invazyon ($p=0,75$) ve lenfositik infiltrasyon ($p=0,92$) kriterlerinden hiçbirinin yaşla anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır. Yalnızca regresyonun yaşla ilişkisi olduğu görülmüştür ($p=0,03$). Analizler Mann-Whitney U testiyle yapılmıştır. Regresyon gösteren 14 hastanın median yaşı 67, regresyon göstermeyen 88 hastanın median yaşı 54'tür.

Tümör kalınlığı ve mitoz ilişkisi anlamlı bulunmuştur ($p=0,00$). Tümör kalınlığı arttıkça mitoz sayısı da artmaktadır. 1 ve üstünde mitoz sayısına sahip tümörlü hastaların dağılımına baktığımızda T3 ve T4 tümöre sahip hastaların sayısı sırasıyla 37 ve 31'dir. T1 ve T2 tümöre sahip olanların sayısı ise 8 ve 21'dir.

Tablo 24: Tümör kalınlığı ve mitoz arasındaki ilişki (Parantez içindeki değerler mitoz içindeki yüzdeyi göstermektedir.)

Tümör Kalınlığı	Mitoz		Toplam
	<1	≥1	
≤1	11 (%61,1)	8 (%8,2)	19
1.01-2	5 (%27,8)	21 (%21,6)	26
2.01-4	1 (%5,6)	37 (%38,1)	38
>4	1 (%5,6)	31 (%32,0)	32

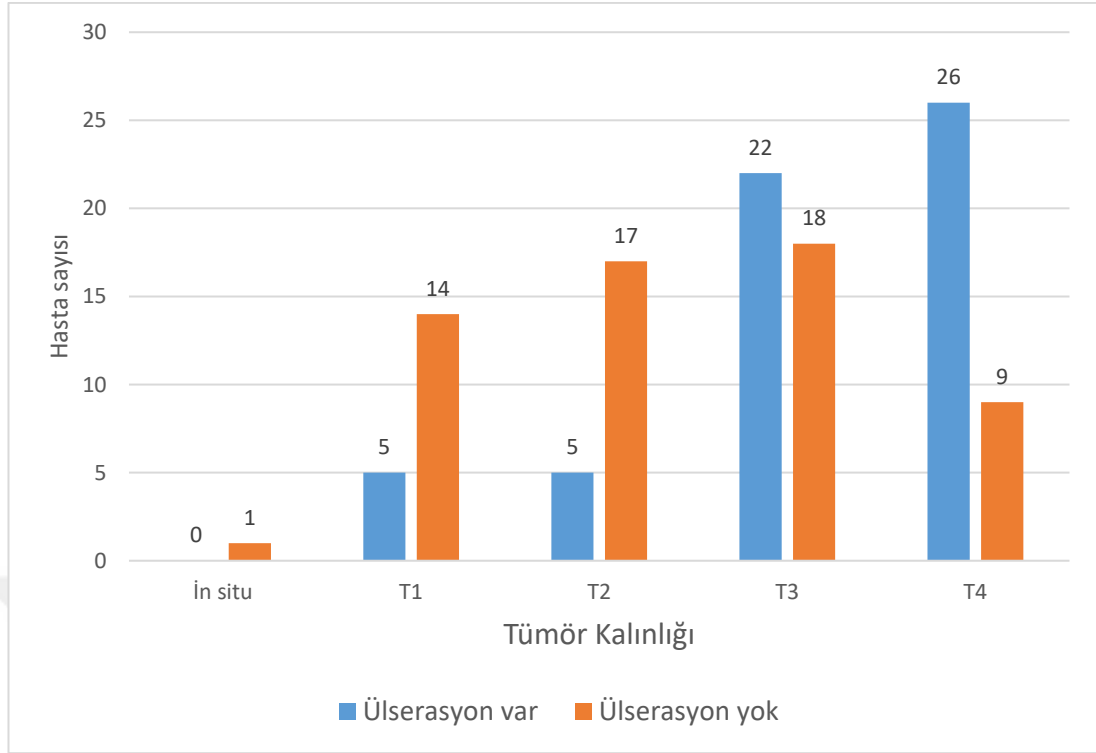


Şekil 5: Mitoz oranlarına göre tümör kalınlıklarının dağılımı

Tümör kalınlığı ve ülserasyon ilişkisi anlamlı bulunmuştur ($p=0,00$). Tümör kalınlığı arttıkça ülserasyon olasılığı artmaktadır. Kalınlık 2 mm'nin üstüne çıktığında ülsere tümöre sahip hastaların sayısında anlamlı bir artış görülmektedir. 2 mm'ye kadar tümörlerde ülserasyon olmama yüzdesi fazlayken 2 mm'den sonra bu dağılım tersine dönmektedir.

Tablo 25: Tümör kalınlığı ve ülserasyon ilişkisi (Parantez içindeki değerler tümör kalınlığı içindeki yüzdeyi göstermektedir.)

Tümör Kalınlığı	Ülserasyon	
	Var	Yok
İnsitu	0 (%0,0)	1 (%100)
≤1	5 (%26,3)	14 (%73,7)
1.01-2	5 (%22,7)	17 (%77,3)
2.01-4	22 (%55,0)	18 (%45,0)
>4	26 (%74,3)	9 (%25,7)



Şekil 6: Tümör kalınlığı ve ülserasyon ilişkisi

Tümör kalınlığı ve lenfositik infiltrasyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,32$).

Tablo 26: Tümör kalınlığı ve lenfositik infiltrasyon arasındaki ilişki

Tümör Kalınlığı	Lenfositik İnfiltrasyon	
	Var	Yok
≤ 1	17	5
1.01-2	19	6
2.01-4	25	13
>4	20	15
Toplam	81	39

Lenfositik infiltrasyonun aksine, tümör kalınlığı regresyon ile anlamlı bir ilişki göstermektedir ($p=0,024$). Regresyon varlığı olan hastaların %57,1'i 2,01-4,00 mm kalınlıktaki tümör grubunda görülmektedir.

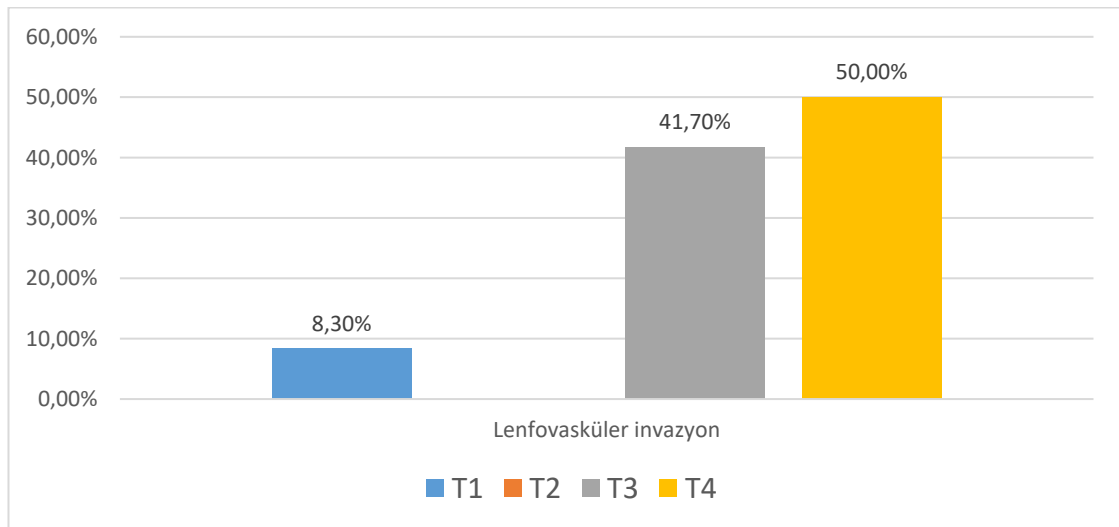
Tablo 27: Tümör kalınlığı ve regresyon arasındaki ilişki (Parantez içindeki değerler regresyon içindeki yüzdeyi göstermektedir).

Tümör Kalınlığı	Regresyon		Toplam
	Var	Yok	
≤1	4 (%28,6)	11 (%12,6)	15
	28,6%	12,6%	14,9%
1.01-2	1 (%7,1)	23 (%26,4)	24
	7,1%	26,4%	23,8%
2.01-4	8 (%57,1)	27 (%31,0)	35
	57,1%	31,0%	34,7%
>4	1 (%7,1)	26 (%29,9)	27

Tümör kalınlığı ve lenfovasküler invazyon varlığı ilişkisi anlamlı bulunmuştur ($p=0,032$). Tümör kalınlığı arttıkça lenfovasküler invazyon yapma olasılığı da artmaktadır. Lenfovasküler invazyon gösteren hastalar tümör kalınlığına göre dağıtıldığında büyük yüzdenin (sırasıyla %41,7 ve %50,0) T3 ve T4 tümörlerde olduğunu görüyoruz.

Tablo 28: Tümör kalınlığı ve lenfovasküler invazyon ilişkisi. (Parantez içindeki değerler lenfovasküler invazyon içindeki yüzdeyi göstermektedir).

Tümör Kalınlığı	Lenfovasküler İnvazyon		Toplam
	Var	Yok	
≤1	1 (8,3%)	18 (18,8%)	19 (17,6%)
1.01-2	0 (0,0%)	23 (24,0%)	23 (21,3%)
2.01-4	5 (41,7%)	33 (34,4%)	38 (35,2%)
>4	6 (50,0%)	22 (22,9%)	28 (25,9%)



Şekil 7: Lenfovasküler invazyonu olan hastaların tümör kalınlıklarına göre dağılımı

4.3. Prognostik Parametreler

4.3.1. Sentinel Lenf Nodu Metastazı

Sentinel lenf nodu pozitifliği ve yaş arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,3$).

Yaşın sentinel, tamamlayıcı veya elektif lenf nodu disseksiyonu olmasına bakılmaksızın lenf nodu metastazıyla ilişkisi de saptanmamıştır ($p=0,5$).

Tümör kalınlığının sentinel lenf nodu pozitifliğiyle ilişkili olduğu görülmüştür ($p=0,005$). 20 sentinel lenf nodu pozitif hastanın 3 tanesi T1, 1 tanesi T2, 7 tanesi T3 ve 9 tanesi T4 tümöre sahiptir. Sentinel lenf nodu pozitif hiçbir hasta in-situ evresinde değildir. En fazla sentinel lenf nodu pozitifliği %21,4 oranıyla T4 tümörlerde görülmektedir.

Tablo 29: Tümör kalınlığının sentinel lenf nodu biyopsisiyle ilişkisi (Parantez içindeki değerler tümör kalınlığı içindeki yüzdeyi göstermektedir.)

Tümör Kalınlığı	Pozitif	Negatif
İn Situ	0 (%0,0)	4 (%40,0)
≤1	3 (%10,7)	16 (%57,1)
1.01-2	1 (%3,6)	20 (%71,4)
2.01-4	7 (%14,6)	28 (%58,3)
>4	9 (%21,4)	23 (%54,8)

Tümör kalınlığının elektif lenf nodu disseksiyonu pozitifliğiyle anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır ($p=0,54$).

4.3.2. Lenf Nodu Metastazı

Cinsiyetlere göre lenf nodu metastazı oranları istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p=0,903$). Kadınlarda lenf nodu metastazı görülme oranı %33,3 (24 hasta); erkeklerde bu oran %31,0'dir (22 hasta).

Herhangi bir lenf nodu disseksiyonunda lenf nodu metastazına rastlama riskinin tümör kalınlığıyla ilişkisi olduğu görülmüştür ($p=0,001$). Lenf nodu metastazı olan 44 hastanın 3 tanesi T1, 3 tanesi T2 tümör sahibiyken T3 ve T4 grubunda olanların sayısı sırasıyla 14 ve 15'tir. Yüzde olarak bakınca da T3 ve T4 tümörlere gelindiğinde anlamlı bir farklılık göze çarpmaktadır. Lenf nodu metastatik hastaları tümör kalınlığına göre gruplandırıdığımızda hastaların %29,2'si T3, %31,3'ü T4 tümör evresindedir.

Tablo 30: Nodal metastazın tümör kalınlığıyla ilişkisi (Parantez içindeki değerler tümör kalınlığı içindeki yüzdeyi göstermektedir.)

Lenf Nodu Metastazı	Tümör Kalınlığı						Toplam
	İn Situ	≤1	1,01-2	2,01-4	>4	Bilinmeyen	
Pozitif	0 (%0)	3 (%15,8)	3 (%12,0)	14 (%33,3)	15 (%39,5)	9 (%69,2)	44 (%31,2)
Negatif	4 (%100,0)	16 (%84,2)	22 (%88,0)	28 (%66,7)	23 (%60,5)	4 (%30,8)	97 (%68,8)

Lenf nodu metastazının yerleşimle anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır ($P=0,188$). Lenf nodu pozitif hastalar yerleşime göre gruplandırıldığında arada anlamlı bir fark oluşmamaktadır. Sentinel lenf nodu pozitifliği de tümör yerleşimiyle anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Baş-boyun tümörlerinde lenf nodu pozitifliği %29, gövdede %47, üst ekstremitede %40,7 ve alt ekstremitede %24,6'dır.

Lenf nodu metastazının mitozla anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır ($p=0,173$). Mitoz sayısı 1 ve üstünde olan hastalarda lenf nodu pozitifliği %96,2 iken negatifliği %84,7'dir. Lenf nodu metastazının ülserasyonla da anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır ($p=0,572$). Lenf nodu metastazı pozitif hastalar içinde ülserasyon var olan %58,6, olmayan %41,4'tür.

Lenf nodu metastazı lenfovasküler invazyonla ilişkili bulunmuştur ($p=0,00$). Lenfovasküler invazyon varlığında lenf nodu metastazı pozitifliği %81,8 iken lenf nodunda metastaz olmama yüzdesi %18,2 olarak görülmüştür.

Tablo 31: Lenf nodu metastazı ve lenfovasküler invazyonun ilişkisi

Lenf Nodu Metastazı		Lenfovasküler İnvazyon	
		Var	Yok
Pozitif		9 (%81,8)	17 (%21,3)
Negatif		2 (%18,2)	63 (%78,8)
Toplam		11	80

Lenf nodu metastazının regresyonla anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır ($p=0,277$). Regresyon görülen hastalarda lenf nodu metastazı pozitif olanların sayısı 1, negatif olanların sayısı 10'dur. Regresyon olmayan hastalarda ise lenf nodu pozitif olanların sayısı 23, negatif olanların sayısı 53'tür.

Lenf nodu metastazının lenfositik infiltrasyonla anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır ($p=0,054$). Lenf nodu pozitif hastalarda lenfositik infiltrasyon olan ve olmayan hastaların sayısı eşittir ve 16'dır.

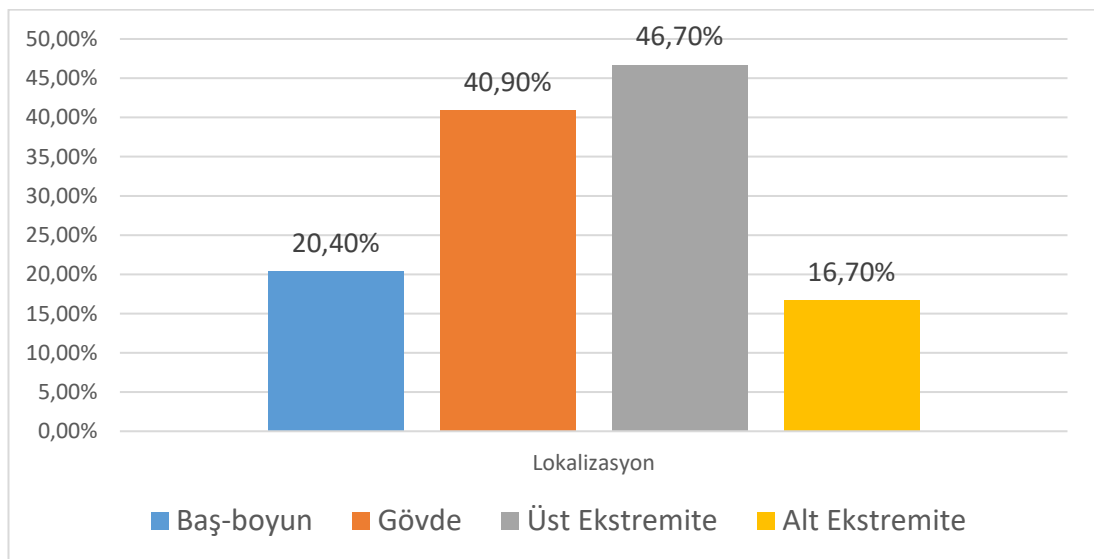
4.3.3. Nüks ve/veya Metastaz

Nüks veya metastaz gelişimi ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,653$). 82 kadın hastadan 23'ünde, 92 erkek hastadan 22'sinde metastaz geliştiği görülmüştür. Bu analizde her iki cinsiyetten toplam 23 kişinin metastaz durumu bilinmemektedir. Ortalama takip süresi 173 hasta için 2,7 yıldır. 1 hastanın verilerine ulaşılamadığından ortalamaya katılmamıştır.

Yerleşimle nüks ve/veya metastaz gelişimi arasındaki ilişki anlamlı olarak bulunmuştur ($p=0.031$). Üst ekstremité malign melanomlarından %46,7'sinde, gövde melanomlarından %40,9'unda metastaz geliştiği görülmüştür. Baş-boyun ve alt ekstremité melanomlarında bu oran sırayla %20,4 ve %16,7'dir.

Tablo 32: Metastaz ve yerleşim arasındaki ilişki (Parantez içindeki değerler yerleşim içindeki yüzdeyi göstermektedir)

Nüks/ Metastaz	Yerleşim				Toplam
	Baş Boyun	Gövde	Üst Ekstremité	Alt Ekstremité	
Var	10 (%20,4)	9 (%40,9)	14 (%46,7)	12 (%16,7)	45
Yok	33 (%67,3)	10 (%45,5)	14 (%46,7)	49 (%68,1)	106
Bilinmeyen	6 (%12,2)	3 (%13,6)	2 (%6,7)	11 (%15,3)	22



Şekil 8: Metastaz oranlarının yerleşime göre dağılımı

Tümör kalınlığı- nüks ve/veya metastaz arasındaki ilişki anlamlıdır (P=0,030). 1 mm'den ince tümörlerde metastaz oranı %10,7, 1-2 mm için %17,9, 2-4 mm için %25 ve 4 mm'nin üzerinde bu oran %35,7'dir.

Tablo 33: Metastaz tümör kalınlığı ilişkisi (Parantez içindeki değerler tümör kalınlığı içindeki yüzdeyi göstermektedir.)

		Tümör Kalınlığı					
Nüks/ Metastaz		İn situ	≤1	1,01-2	2,01-4	>4	Bilinmeyen
	Var	0 (%0)	3 (%10,7)	5 (%17,9)	12 (%25,0)	15 (%35,7)	7
	Yok	9 (%90,0)	19 (%67,9)	21 (%75,0)	29 (%60,4)	23 (%54,8)	5
	Bilinmeyen	1 (%10,0)	6 (%21,4)	2 (%7,1)	7 (%14,6)	4 (%9,5)	2
Toplam		10	28	28	48	42	14

Ülserasyon, regresyon ve lenfositik infiltrasyondan hiçbirinin nüks ve/veya metastaz gelişimiyle ilişkisi saptanmamıştır; ancak lenfovasküler invazyonun metastaz gelişimiyle olan ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0,002). Lenfovasküler invazyonu olan 12 hastadan 8'inde metastaz gelişirken 3'ünde gelişmediği gözlenmiştir. Yüzde olarak bunlar %66,7 ve %25'e tekabül etmektedir.

Tablo 34: Metastaz ve lenfovasküler invazyon ilişkisi (Parantez içindeki değerler lenfovasküler invazyon içindeki yüzdeyi göstermektedir.)

		Lenfovasküler İnvazyon	
Nüks/Metastaz		Var	Yok
	Var	8 (%66,7)	17 (%17,7)
	Yok	3 (%25,0)	66 (%68,8)
	Bilinmeyen	1 (%8,3)	13 (%13,5)
Toplam		12	96

Mitozun da nüks/metastaz gelişimiyle anlamlı bir ilişkisi vardır (p=0,046). Mitoz mm²'de 1'den azsa nüks/metastaz geliştirme oranı %5,6, 1 ve fazlaysa %28,6'dır.

Tablo 35: Mitoz ve metastaz ilişkisi (Parantez içindeki değerler mitoz içindeki yüzdeyi göstermektedir)

		Nüks/Metastaz			Toplam
Mitoz		Var	Yok	Bilinmeyen	
	<1	1 (%5,6)	15 (%83,3)	2 (%11,1)	18
	≥1	28 (%28,6)	56 (%57,1)	14 (%14,3)	98
Toplam		29	71	16	116

Beklendiği üzere, lenf nodunda metastaz olması nüks ve/veya metastaz görülme olasılığını arttırmaktadır ve aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,000). Nüks ve/veya metastaz görülen hastaların %68,4'ünde lenf nodu metastazı varken %31,6'sında yoktur. Lenf nodu metastazı pozitif hastaların da %56,5'inde nüks ve/veya metastaz görülürken lenf nodu negatif hastalarda bu oran %12,4'tür.

Tablo 36: Lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ilişkisi

		Nüks/Metastaz			Toplam
		Var	Yok	Bilinmeyen	
Lenf Nodu Metastazı	Pozitif	26	15	5	46
	Lenf nodu metastazı içindeki yüzde	56,5%	32,6%	10,9%	100,0%
	Nüks/metastaz içindeki yüzde	68,4%	17,6%	25,0%	32,2%
	Negatif	12	70	15	97
Toplam	Lenf nodu metastazı içindeki yüzde	12,4%	72,2%	15,5%	100,0%
	Nüks/metastaz içindeki yüzde	31,6%	82,4%	75,0%	67,8%
		38	85	20	143

Sentinel lenf nodu metastazıyla uzak metastaz ilişkisi popülasyonumuzda da literatürle uyumludur ve ilişkilidir (p=0,005). Sentinel lenf nodu pozitif hastalarda uzak metastaz gelişme yüzdesi %42,3, negatif hastalarda ise %15,8'dir.

Tablo 37: Sentinel lenf nodu biyopsisi ve uzak metastaz ilişkisi (Parantez içindeki değerler sentinel lenf nodu biyopsisi içindeki yüzdeyi göstermektedir.)

		Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi		Toplam
		Pozitif	Negatif	
Nüks/Metastaz	Var	11 (%42,3)	15 (%15,8)	45
	Yok	12 (%46,2)	66 (%69,5)	106

4.3.4. 5 Yıllık Sağkalım

44 kadın hastadan 31'inin, 56 erkek hastadan 42'sinin 5 yıllık sağkalımı pozitif gelmiştir. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,778).

5 yıllık sağkalımı pozitif 73 hastanın yerleşimlere göre dağılımı; 18 baş-boyun, 9 gövde, 16 üst ekstremité ve 29 alt ekstremité hastası şeklindedir. 1 hastanın tümör yerleşimi bilinmemektedir. 5 yıllık sağkalımı negatif hastalarda bu dağılım 6

baş boyun, 4 gövde, 4 üst ekstremité ve 13 alt ekstremité hastası şeklindedir. Bu veriler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,810$).

Tablo 38: 5 yıllık sağkalımın yerleşime göre dağılımı

		Yerleşim				Toplam
		Baş Boyun	Gövde	Üst Ekstremité	Alt Ekstremité	
5 Yıllık Sağkalım	Pozitif	18	9	16	29	72
	Negatif	6	4	4	13	27
Toplam		24	13	20	42	99

Tümör kalınlığı sağkalımla ilişkili bulunmuştur ($p=0,042$). 5 yıllık sağkalımı negatif 24 hastanın 10'ar tanesi T3 ve T4 tümöre sahipken 1 tanesi in-situ 1 tanesi T1 ve 1 tanesi T2 tümöre sahiptir.

Tümör parametrelerinden sağkalım üzerine etkisi olan tek kriter lenfositik infiltrasyon olarak gösterilmiştir ($p=0,027$). 5 yıllık sağkalımı pozitif hastaların %75,5'inde lenfositik infiltrasyon görülürken sağkalım negatif hastalarda bu oran %45,5'tir.

Tablo 39: 5 yıllık sağkalımın tümör kalınlığına göre dağılımı (Parantez içindeki değerler tümör kalınlığı içindeki yüzdeyi göstermektedir.)

		Tümör Kalınlığı						Toplam
		İn situ	≤1	1,01-2	2,01-4	>4	Bilinmeyen	
5 Yıllık Sağkalım	Pozitif	1 (%50,0)	18 (%94,7)	14 (%87,5)	16 (%61,5)	17 (%63,0)	6 (%75,0)	72
	Negatif	1 (%50,0)	1 (%5,3)	2 (%12,5)	10 (%38,5)	10 (%37,0)	2 (%25,0)	26
Toplam		2	19	16	26	27	8	98

Tablo 40: 5 yıllık sağkalımın lenfositik infiltrasyonla ilişkisi (Parantez içindeki değerler 5 yıllık sağkalım içindeki yüzdeyi göstermektedir.)

		Lenfositik İnfiltrasyon		Toplam
		Var	Yok	
5 Yıllık Sağkalım	Pozitif	37 (%75,5)	12 (%24,5)	49
	Negatif	10 (%45,5)	12 (%54,5)	22

Lenf nodu metastazıyla sağ-kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,000$). 5 yıllık sağ-kalımı pozitif 61 hastadan lenf nodu metastazı

olan sayısı 14 (%23,0) iken lenf nodu negatif olan sayısı 47'dir (%77,0). 5 yıllık sağkalımı negatif olan hastalarda ise lenf nodu metastazı pozitif olanların sayısı 16 (%76,2), negatif olan sayısı 5'tir (%23,8).

Tablo 41: 5 yıllık sağkalım ve lenf nodu metastazı ilişkisi (Parantez içindeki değerler sağkalım içindeki yüzdeyi göstermektedir).

		5 Yıllık Sağkalım		Toplam
		(+)	(-)	
Lenf Nodu Metastazı	Pozitif	14 (%23)	16 (%76,2)	30
	Negatif	47 (%77)	5 (%23,8)	52
Toplam		61	21	82

Lenf nodu metastazında olduğu gibi sentinel lenf nodu pozitifliğiyle olan da anlamlı bir ilişkidir ($p=0,002$). Sentinel lenf nodu pozitif hastaların %50'sinde 5 yıllık sağkalım pozitifken sentinel lenf nodu negatif hastalarda bu oran %88,5'tir.

Tablo 42: 5 yıllık sağkalım ve sentinel lenf nodu ilişkisi (Parantez içindeki değerler sentinel lenf nodu biyopsisi içindeki yüzdeyi göstermektedir.)

		Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	
		Pozitif	Negatif
5 Yıllık Sağkalım	(+)	8 (%50)	46 (%88,5)
	(-)	8 (%50)	6 (%11,5)
Toplam		16	52

5. TARTIŞMA

Deri kanserine bağılı ölümlerin %75'ine sebep olan malign melanom deri kanseri mortalitesinin en sık sebebidir. Prognozu etkileyen faktörler arasında en önemlisi lenf nodu tutulumu; lenf nodu tutulumunun olmadığı evrelerde ise tümörün kalınlığıdır. Ülserasyon olup olmaması, tümörün ekstremiteler, gövde ya da baş-boyun yerleşimli olması ve cinsiyet gibi faktörler de prognoz üzerinde etkilidir. Hacettepe Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Bölümü'nde melanom hastalarına yaklaşım literatür verileri ve AJCC önerileriyle uyumludur; sentinel veya elektif lenf nodu disseksiyonu endikasyonu olan hastalarda rutin olarak uygulanmaktadır.

Hasta grubumuzda 174 hastanın 92'si erkek, 82'si kadındır. Çalışmamızda cinsiyetler prognoz için en önemli faktör olan tümör kalınlığı açısından karşılaştırıldığında dağılımlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürdeki yaygın kanı malign melanomda kadın cinsiyetinin daha iyi prognozla ilişkili olduğudur [8]; ancak kalınlıktan ziyade tümörün biyolojik davranışı bunda bir etkindir. Erkek hastaların tümörlerinin aksiyel yerleşim göstermeye meyilli oluşu ve erkeklerin daha ileri yaşta melanoma yakalanması gibi faktörler de katılsa da cinsiyet bağımsız olarak da prognostik bir göstergedir. Avrupa'da kadınlarda daha sık görülmekle birlikte ABD ve Avustralya'da erkek hastalar daha fazladır [18] Türkiye verilerine göre ise melanomun erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha fazladır [93-96].

Hasta grubumuzda hastaların cinsiyetinin prognostik parametrelerle, yani 5 yıllık sağkalım, lenf nodu metastazı veya nüks ve/veya metastaz gelişimiyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. Bu konudaki literatür verileri ise farklıdır. Sanlorenzo ve Ribero'nun 2014 yılında yayınlanan araştırması melanomun klinikopatolojik özelliklerini cinsiyetler açısından karşılaştırmıştır. Sentinel lenf nodu biyopsisinden önceki dönemde uzak metastaz gelişimi açısından cinsiyetlere bağılı fark görülmezken sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmaya başlandıktan sonra da uzak viseral metastaz gelişiminin erkek hastalarda daha sık olduğu görülmüştür. Ayrıca sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmaya başlandıktan sonra rekürrens için geçen zamanda erkek hastalarda daha yüksek bir artış meydana gelmiştir [55]. Mervic'in çalışmasında da kadınların hastalık progresyonunun in transit ya da satellit metastazlar şeklinde daha lokal olduğu, erkeklerin ise direkt lenf

nodu veya uzak metastaz şeklinde olduğu, ayrıca erkeklere göre daha az oranda ve daha geç uzak metastaz yaptığı gösterilmiştir [97].

Yine European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) enstitüsünün analizlerinde evre I/II melanom hastalarında kadınlar erkeklere kıyasla lenf nodu ve uzak metastaz, hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım açısından %30 oranında daha iyi seyir göstermektedir ve bu fark hem premenopozal, hem de post menopozal kadınlar için geçerlidir. Ayrıca kadınlarda tedaviyle kür olma oranı da erkeklerden yüksektir. Tümöre ait agresif davranışı gösteren parametreler bile göz önüne alındığında kadınların erkeklere kıyasla bu avantajı devam etmektedir, bunun sonucunda da Joose ve arkadaşları tümörün davranışından ziyade hastanın biyolojisine bağlı faktörlerin etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Evre III hastalarda da kadınlar hastalıksız sağkalım açısından erkeklerden daha iyi bir prognoza sahiptir [8, 52, 53].

Prevalanslar arasındaki farklılıklar güneşe maruz kalma veya güneşten korunma davranışlarıyla açıklanabilir. Hormonlardaki değişiklikler de bu farklılığın sebeplerinden olabilir. Sanlorenzo ve ark çalışmasında sentinel lenf nodu biyopsisi öncesi dönemde görülen hastalarda erkeklerde nodal hastalık oranının daha yüksek olduğundan bahsedilmektedir ve sentinel lenf nodu biyopsisinden sonra rekürrens için geçen zamandaki artma erkeklerde daha çok olmuştur. Bu da hastalığın cinsiyetler arasında davranış patterninde bir farklılık olabileceğini göstermektedir [55].

Oral kontraseptif kullanımı, gebelik veya hormon replasman tedavileri araştırılarak hormonal değişikliklerin melanom üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Literatürde yüksek parite ve eksojen hormon kullanımının melanom gelişimini etkileyebileceğine dair şüphe varsa da UV maruziyeti, nevüs ve aile hikayesi hâlâ hormonlardan daha önemli faktörlerdir [18, 36-38].

Cinsiyet hormonlarının melanom gelişimine ve davranışını etkilemesine yönelik bir grup çalışma da meme kanseri olan kadınlar üzerinde yapılmaktadır[40]. Bizim hastalarımızdan da iki tanesi meme kanseridir, ikisinde de meme kanseri melanomdan önce gelişmiştir. Birinde melanomun yerleşimi üst ekstremitte, birinde alt ekstremitedir.

Cinsiyetler arasındaki bu farklı hastalık progresyonunun sebebi olarak kadın erkek arasında immün sistem farklılıkları olduğu teorileri de yer almaktadır. Otoimmün hastalıkların kadınlarda daha çok görülmesi gibi, tümörlere karşı immün

sistemin yanıtı da cinsiyetler arasında değişmektedir. Dronca ve ark 2015'teki makalelerinde bu konudaki bulguları toplamışlardır. Cinsiyetler arasındaki farklılıkta yardımcı T hücrelerin önemli bir rolünün bulunduğundan, bu hücrelerin özellikle Programlı Hücre Ölümü (Programmed Cell Death- PD-1) yolağı üzerinden etki ettiğinden bahsetmişlerdir. Hayvanlar üzerinde bu yolağa seks steroidlerinin etkileri üzerine deneyler devam etmektedir ve genel bulgular dişi farelerdeki tümörlerin bu yolağın blokajına daha sensitif olduğudur. Bunun sebebi tam olarak aydınlatılamamıştır ve henüz bu konuda klinik bir çalışma yoktur [54, 98, 99].

Sonuçlarımızın literatür verilerinden farklılık göstermesi popülasyon sayımızın azlığıyla açıklanabilmektedir. Sanlorenzo'nun çalışmasında incelenen hasta sayısı 4310'dur ve araştırmanın yapıldığı merkez melanom konusunda referans merkezi konumundadır. EORTC analizlerindeki hasta sayıları 2672 ve 2734'tür [52, 53].

Öte yandan, negatif sentinel lenf nodu biyopsisini takiben rekürrens gelişen hastaları inceleyen bir çalışmada rekürrens oranı ve cinsiyet arasında istatistiksel bir bağ saptanmamıştır [17]. Bu çalışmada 164 hasta incelenmiştir.

174 malign melanom hastasından 8'inin çocuk yaş grubuna dahildi. Bu hastaların 1 tanesinde melanom konjenital dev nevüs zemininde gelişirken hastalardan 1 tanesi de Xeroderma pigmentosum hastasıydı. Yine 1 hastada da malign melanoma boyun lenfoması eşlik etmekteydi. Takipte bu çocuk hastalardan 1 tanesi, lenfoma eşlik eden, eksitus olmuştur; ancak onun da eksitus sebebi lenfomaya bağlı komplikasyonlar olduğu görülmüştür. Metastaz yine sadece lenfoma eşlik eden hastada görülürken 3 hastada da sentinel lenf nodu metastatikti. Melanomlardan 3 tanesi baş-boyun, 1 tanesi gövde, 3 tanesi üst ekstremit ve 1 tanesi de alt ekstremit yerleşimliyd. Histolojik tipi belirlenebilenlerden de 2 tanesi spitzoid, 2 tanesi nodüler ve 1 tanesi yüzeysel yayılan malign melanomdu. Bu çocuk hastalardan 1 tanesi dışında hepsine sentinel lenf nodu biyopsisi, Breslow kalınlığı 3 mm olan kalan 1 tanesine de aksillaya direkt elektif lenf nodu disseksiyonu yapılmış ve pozitif gelmiştir.

Literatürde Spitzoid melanomların çocuk hastalarda erişkinlere göre daha iyi bir seyri olduğu belirtilmektedir [100, 101]. Bunun yanı sıra adolesans öncesi ve 10 yaştan küçük çocuklarda melanomun daha az mortal seyrettiği görülmüştür [102].

Günümüzde malign melanom hastalarının çoğu 60 yaş üstündedir; 1973-2002 yılları arasında 65 yaş üstü bireylerde melanom görülme sıklığı 3 kat artmıştır [20].

1975-2008 arasında mortalite hızının yaklaşık %60 oranında arttığı, bu artışın çoğunun 65 yaş üstü erkeklerde gerçekleştiği görülmüştür [9].

Evreleme sistemine katılacak kadar güçlü bir indikatör olmamakla birlikte ileri yaş genelde kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Balch ve ark yaptıkları bir araştırmada ileri yaş için sınır değerini 70 olarak almışlardır ve 70 yaş üstü hastaların hem melanom karakteristikleri hem de mortalite açısından daha kötü seyirli olduğunu ortaya koymuştur [103]. Balch'ın bu çalışmasında daha agresif biyolojik özelliklere sahip olmasına rağmen yaşlı hastalarda sentinel lenf nodu pozitiflik oranının gençlere kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir. 20 yaş altındaki hastalarda sentinel lenf nodu pozitifliği %25,8'ken 80 yaş üstü hastalarda bu oran %15,5'tir. Buna rağmen 70 yaş üstü hastaların mortalitesi genç hastalara göre daha yüksektir. 20-40 yaş arası hastalarda bu oran %20'yken 70 yaş üstünde %38'e çıkmaktadır. Baş-boyun melanomlarının çoğunluğunun da ileri yaş hastalarda görüldüğü gösterilmiştir [50, 104]. Ciocan'ın çalışmasında bu oran yaşlılarda %29,4 görülme oranına karşılık gençlerde %8,7'dir. Ayrıca bu çalışmada histolojik alt tiplerden de vertikal büyüme hızı daha fazla olan nodüler malign melanomun 70 yaş üstünde daha fazla görüldüğü ortaya konmuştur ve yaşlı hastaların daha kalın tümörle başvurma sebeplerini açıklayan faktörlerden biri olarak değerlendirilmiştir. Yine Balch'ın evre 3 melanomlarda nodal mikro ve makro metastazları karşılaştırmasında hem mikrometastaz, hem de makrometastaza sahip hastalarda ileri yaşın sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir [45].

Malign melanom hastalarının çoğunluğu 60 yaş üstünde olmasına rağmen çalışmalar yaşlı popülasyonda sentinel lenf nodu biyopsisinin daha az kullanıldığını işaret etmektedir. Sabel ve arkadaşlarına göre bunun sebepleri çeşitlidir: MSLT-1 çalışması sentinel lenf nodu biyopsisinin esas etkisi sağkalımdan ziyade evreleme, prognoz ve adjuvan tedavinin belirlenmesi üzerinedir. Yaşlı hastalar ise adjuvan interferon tedavisi ve daha yeni ajanlarla yapılan klinik çalışmalara katılmak için genellikle uygun adaylar değildir. Ayrıca yaşlı hastaların melanomu nodal yayılımından ziyade uzak metastazlar şeklinde ilerlemektedir ve bu yüzden progresif hastalığa rağmen sentinel lenf nodu pozitifliği düşüktür. Aynı zamanda bu hastalarda genel anestezi ve yara iyileşmesi risklerini arttıran ek komorbiditelerin bulunmasının da prosedür seçimini etkilediği gösterilmiştir; ancak bunun için standart bir

değerlendirme yoktur. Ayrıca hastaların lenf nodu disseksiyonu isteyip istememesi de prosedür seçiminde etkilidir [20]. 75 yaş ve üstü hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisini araştırdıkları bu çalışmada Sabel ve arkadaşları 1 mm'nin üzerindeki ve özellikle kalın melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisi yapmanın hem prognostik bilgi açısından önemli olduğunu, hem de yaş ve komorbiditelerden bağımsız olarak rekürrens ve progresyon gelişimini etkilediğini ortaya koymuştur. Ciocan'ın çalışmasında da 70 yaş üstü hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi yapılma oranı gençlere kıyasla daha düşükken (%23,3, %41,4) sentinel lenf nodu pozitifliği oranı arasında önemli bir fark saptanmamıştır [104]. O'Connell ve arkadaşlarının çalışmasında ise yaş ve rekürrens arasında ilişki saptanmamıştır [17].

65 yaş üstü hasta popülasyonumuzda mitoz oranı yüksek hastaların sayısı 36, ülserasyonu olanların sayısı 20'dir. T1 tümör evresinde 9 kişi, T2 evrede 9 kişi, T3 evrede 15 kişi ve T4 evrede 16 kişi vardır. 1 hasta in situ tümörle başvurmuştur, 2 hastanın da evresi bilinmemektedir. Eksitus olan hastaların 15'i 2 mm ve üzerinde tümör kalınlığına sahiptir. Lenf nodu metastazı olan hastaların 12 tanesi de bu gruptadır. Anlamlı bir istatistiksel analiz için hasta sayısı yeterli bulunmamıştır. Yerleşim açısından da bakıldığında, 49 baş-boyun melanomundan 16'sı 65 yaş üstü hastada görülmüştür ve bu açıdan da yaşlı hastalara baş-boyun melanomunun daha sık görüldüğünü belirten literatür bilgilerinden farklılık göstermektedir. Hastalar 65 yaş altı ve üstü olarak gruplanıp yerleşimlere göre gruplandırıldığında anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Yine popülasyonun küçük olması bu sonuçların farklılığını açıklamaktadır.

Vücudun değişik bölgeleri güneşe farklı sürelerde ve şekillerde maruz kalmakta (güneşlenme veya zorunlu olarak maruz kalma gibi) ve bu da gelişen melanomun histolojik tipini ve biyolojik davranışını, dolaylı olarak da prognozunu belirlemektedir [27].

Çalışmamızda melanomlar dört bölgede olacak şekilde incelenmiştir ve dağılımları şöyledir: Baş-boyun, 49; gövde 22; üst ekstremité, 30 ve alt ekstremité 72. Yüzde olarak bakınca alt ekstremité melanomları çoğunluktadır. Bu yönüyle çalışmamız Türkiye'deki çalışmalardan farklılık göstermektedir, 2004 ve 2007 tarihli bu iki çalışmada malign melanomun en sık görüldüğü bölge olarak öncelikle yüz, sonra gövde ve alt ekstremité belirlenmiştir [93, 95].

Literatüre göre baş-boyun melanomları 30 yaş altında nadirdir ve sıklıkla 70 yaş üstü hastalarda görülür ve hatta bu yaş grubunda en sık görülen yerleşimdir [104]. AJCC melanom görülme bölgelerini kabaca aksiyel (baş-boyun + gövde) ve ekstremiteler olarak ayırmaktadır; ancak literatüre bakıldığında baş-boyun ve gövde melanomları arasında da davranış ve prognoz farkları görülmektedir. Baş-boyun melanomları erkeklerde kadınlara göre daha sıktır[21, 105]. Kalınlık açısından baş-boyun melanomları diğer bölgelere göre farklılık göstermemekle birlikte özellikle skalpteki melanomlar diğer bölgelere göre daha fazla ülser olabilmektedir[50, 105]. Prognoz açısından bakıldığında baş-boyun melanomlarının diğer bölgelere kıyasla farklı olduğu saptanmamıştır [105].

Çalışmamızda yerleşim açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Baş-boyun tümörü görülen erkek sayısı 25, kadın 24'tür. Gövde melanomu görülen erkek sayısı 15, kadın sayısı 7'dir. Tümör kalınlığı-yerleşim ilişkisi de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Alt ekstremiteler grubunda diğer gruplara göre daha fazla hasta olması bunun sebeplerinden biridir.

Bundan daha önemli olarak ise aksiyel ve ekstremiteler melanomlarının lenf nodu drenajı farklılık göstermektedir. Ekstremiteler tümörlerinde sentinel lenf nodu bölgesi belirli bir sıra izlerken gövde ve baş-boyunda sentinel lenf nodunun yeri görüntüleme olmadan net belirlenememektedir. Fitzgerald ve ark bu hipotezden yola çıkarak anatomik bölgeye göre aberran lenf nodu drenaj bölgelerini incelemişlerdir. Baş-boyun melanomları %66,7 oranında multiple sentinel lenf nodu bölgesiyle ilişkiliyken gövde melanomları için bu oran %26,9, üst ekstremiteler için %11,4 ve alt ekstremiteler için %2,4'tür. Alt ekstremiteler melanomlarının %88,6'sı tek bir lenfatik bölge ile ilişkilidir [106].

Baş-boyun melanomlarına literatürdeki ilginin esas nedeni de bu sentinel lenf nodu biyopsisi patternlerinde görülen farklılıklardır. Fadaki'nin çalışmasında sentinel lenf nodu pozitifliği baş-boyun melanomlarında %10,8'ken gövde melanomlarında %19,3 ve ekstremitelerde %16,8'dir. Bu fark ince tümörlerde daha azken özellikle T3 ve T4 tümörler için belirgindir. Daha az sentinel lenf nodu pozitifliği göstermekle beraber rekürrens ve melanoma bağlı ölüm riski diğer bölgelerde görülen melanomlara göre daha fazladır. Çalışmanın yazarlarına göre bu bulguların sebebi bu bölgede hem kan, hem lenf dolaşımının çok iyi ağlara sahip olması ve bu nedenle

sentinel lenf nodu biyopsisinin hem teknik olarak daha zor olması, hem de doğru sonuç verme olasılığının azalması olabilir [50]. Monroe ve arkadaşlarının kalın baş-boyun melanomları üzerinde yaptıkları analizde de kalın melanomlar için de baş-boyun bölgesel lenf nodu pozitifliği oranı %24 olup diğer bölgelere göre düşüktür [47]. Baş-boyun sentinel lenf nodu biyopsilerinin %3,4-%5,2 civarında yanlış negatiflik oranlarından bahsedilmektedir [107, 108], bu oran özellikle kalın melanomlar ve saçlı deri melanomlarında artmaktadır [108]. Yine de kalın ve orta kalınlıkta melanomlar için sentinel lenf nodu biyopsisi sonucu bu bölge için de kıymetli bir prognostik göstergedir ve bu yönden baş-boyun melanomlarının diğer bölgelerden farkı yoktur [47, 105].

Balch'ın analizine göre nodal makrometastazı olan hastalara karşılık mikrometastazı olan hastalar daha sıklıkla gövde yerleşimli primer tümöre sahiptir (mikrometastatik %43'e karşılık makrometastatik %35) ve daha az baş-boyun primeri göstermektedir (%13'e karşılık %22) [45].

Tedavi açısından da baş-boyun yerleşimi fonksiyonel ve kozmetik sıkıntılar nedeniyle daha sınırlı rezeksiyonlara izin vermektedir. Parotis yakınında yerleşimli sentinel lenf nodları nedeniyle disseksiyon sırasında fasyal sinire zarar verme riski vardır. Cerrahi sınır pozitif gelme ihtimali olan T4 baş-boyun tümörlerinde gecikmiş rekonstrüksiyon aynı seansta rekonstrüksiyona tercih edilebilir [21]. NCCN parotis üzerinde bulunan sentinel lenf nodlarının disseksiyonuna yüzeysel parotidektomi ve ilgili lenf nodu bölgesinin disseksiyonunun eklenmesini önermektedir [12].

Çalışmamızda tümör yerleşiminin hem sentinel lenf nodu pozitifliği, hem de herhangi bir disseksiyon sonucu bulunan lenf nodu metastazlarıyla ilişkisi incelendi; ancak sonuç iki parametre için de istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,062$ ve $p=0,188$). Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan 26 baş-boyun tümöründen 5'i (%19,2), 18 gövde melanomundan 8'i (%44,4), 23 üst ekstremité melanomundan 4'ü (%17,4) ve 53 alt ekstremité melanomundan 8'i pozitifdir (%15,1). Ekstremité melanomlarındaki sentinel pozitiflik oranı Fadaki'nin verileriyle benzerlik gösterse de popülasyonumuz küçük olduğundan verilerimiz istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Lenf nodu metastazı açısından da baş-boyun tümörlerinde lenf nodu pozitifliği %29, gövdede %47, üst ekstremitéde %40,7 ve alt ekstremitéde %24,6'dır.

Yerleşimin nüks/metastaz gelişimiyle ilgisi ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.031$). Baş-boyun tümörlerinin metastaz yapma oranı % 20,4, gövdedekilerin %40,9, üst ekstremitenin %46,7 ve alt ekstremitenin %16,7'dir. Bu veriler baş-boyun hastaları için diğer bölgelere göre daha düşük hastalıksız sağkalım oranı bulan Fadaki'nin çalışmasıyla örtüşmemektedir. Kachare'nin SEER verilerinden yola çıkarak yaptığı analizde de ekstremita melanomlarının aksiyel bölgelere göre daha iyi prognozlu olduğu görülmüştür [109]. Bununla beraber yerleşimin sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p=0,810$).

AJCC'ye göre evre I-II (lokalize) melanomlarda en önemli prognostik faktör tümörün Breslow kalınlığıdır. 2008 AJCC tümör veri tabanında kayıtlı hastalar incelendiğinde lenf nodu ve uzak metastaz olmayan hastalarda T1 tümörü olan hastalarda 10 yıllık sağkalım %92, T2 hastalarda %80, T3 hastalarda %63 ve T4 hastalarda %50'dir [43]. İnce melanomlarda lenf nodu metastazı oranı da düşüktür. Andtbacka ve Gershenwald'ın analizinde 0,75 mm'den ince melanomlarda sentinel lenf nodu metastazı %2,7'yken 0,75-1,00 mm arasındaki melanomlarda bu oran %6,2'dir [60]. Han ve arkadaşları Sentinel Lymph Node Working Group'a bağlı enstitülerden topladıkları veriler ışığında 1994-2012 yılları arasında 1 mm'den ince melanoma sahip hastaları analiz etmişlerdir. Çalışmadaki hasta sayısı 1250'dir. Çalışmanın sonuçlarına göre ince melanoma sahip hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi pozitif gelme oranı %5,2'dir ve esas risk 0,75 mm ve üzerindeki melanomlar için vardır (%6,3). Breslow kalınlığı 0,5 mm'nin altındaki hastaların hiçbirinde sentinel lenf nodu pozitifliği görülmemiştir [83].

O'Connell'ın negatif sentinel lenf nodu biyopsisinden sonra rekürrensleri incelediği çalışmasında distal rekürrenslerin kalın tümörlerde, lokal rekürrenslerin ince tümörlerle birlikteliğinin daha sık olduğu gözlenmiştir. Tümör kalınlığı 1-2 mm olan melanomlarda rekürrenslerin çoğunluğunun lokal rekürrens şeklinde olduğu görülmüştür [17].

Hasta grubumuzda da tümör kalınlığının hem sentinel lenf nodu, hem de lenf nodu metastazı açısından ilişkili bir parametre olduğu görülmüştür. Sentinel lenf nodu pozitif hastaların çoğunluğu 2 mm ve üzerinde kalınlıkta melanom hastalarıdır. İn situ tümörlerde hiç sentinel lenf nodu pozitifliği görülmemiştir. 1 mm ve altındaki tümörlerde sentinel lenf nodu pozitifliği oranı %10,7 olup literatürdekinden biraz

yüksektir. Tüm lenf nodu metastazları beraber değerlendirildiğinde de in situ tümörlerde hiç lenf nodu metastazı görülmezken T1 tümörlerde bu oran %15,8 olup yine literatüre göre yüksektir. Han ve arkadaşları ülser, mitoz ve Clark derinliği gibi diğer faktörleri de bu tümörler için incelemiştir; ancak bu faktörler bizim hasta grubumuzda geçerli olmamaktadır. Popülasyonumuzda ince melanoma sahip hasta sayısı 28'dir. Örneğin Han [83] çalışmasında Clark değeri IV'ün altındaki ve üstündeki hastaları karşılaştırmıştır; ancak ince melanomlarımızda en büyük Clark değeri III'tür, mitoz ve ülserasyon da tüm ince melanoma sahip hastalar için bakılmamıştır. Literatüre göre yüksek olmakla birlikte yine de orta ve kalın melanomlara kıyasla ince ve in-situ melanoma sahip hastaların nodal metastaz oranı anlamlı olarak düşüktür.

Çalışmamızda primer tümörün kalınlığı ve nüks/metastaz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. 1 mm'den ince tümörlerde nüks/metastaz oranı %10,7, 1-2 mm için %17,9, 2-4 mm için %25 ve 4 mm'nin üzerinde bu oran %35,7'dir. Literatürde ince melanomlarda rekürrens oranları %3-5 arasında rapor edilmiştir. Benzer şekilde, 5 yıllık sağkalım verilerimiz tümör kalınlığıyla ilişkilidir. 1 mm'den ince tümörlerde 5 yıllık sağkalım %94,7'yken 4 mm'den kalın tümörlerde bu oran %63'e düşmektedir.

Lokalize melanomda derinlikten sonra ikinci en önemli faktör mm^2 'de görülen mitoz sayısıdır ve 2009 AJCC evreleme sisteminde tümörün vertikal büyüme evresini yansıtan mitotik indeks Clark evresinin yerini almıştır [43]. Mitoz sayısı tümör kalınlığıyla yakından ilişkilidir. T1 melanomlarda mm^2 'deki mitoz sayısı 1'ken bu sayı 8 mm'den derin melanomlarda $9.6/\text{mm}^2$ 'dir [44].

Literatürde mitozun kötü prognozla ilişkilendirilmesiyle ilgili 1953 yılında Allen ve Spitz tarafından yazılan makale mevcuttur [110]; ancak mitoz sayımı patoloğlar arasında farklı olduğundan üniform bir şekilde hesaplanıp önemi ortaya konamamıştır. 2003 yılında bu konuya yeniden Azzola değinmiş ve kalınlık, ülserasyon ve mitozun yakın korelasyonuna rağmen mitoz oranının bağımsız bir şekilde de kalınlıktan sonra sağkalım üzerinde en etkili parametre olduğunu ortaya koymuştur [111]. Thompson, mitoz oranının kalınlıkla birlikte arttığını göstermiştir [44]. Ülsere olmayan T1 melanomlarda mitoz sayısı $1/\text{mm}^2$ 'nin altındayken 10 yıllık sağkalım %95'tir; ancak mitoz sayısı 1 veya üzerine çıktığında bu oran %88'e düşmektedir [43]. Benzer şekilde, mm^2 'de mitoz 0'ken hastaların 10 yıllık sağkalımı %93,2'yken mitoz sayısı mm^2 'de 20

ve üzerine çıktığında bu oran %47,6'ya düşmektedir [44]. Ayrıca nodal mikrometastaz varlığında da mitoz oranının hayatta kalımın metastatik lenf nodu sayısından sonra en önemli göstergesi olduğu gösterilmiştir [45]. AJCC, mitoz sayısının “hot-spot” yöntemiyle belirlenmesini önermektedir [12].

Thompson çalışmasında yine mitoz oranının yaşla olan ilişkisini de ortaya koymuştur. 20-29 yaş arası hastalarda mitoz sayısı mm²'de 2,4'ken 80-89 yaş arası hastalarda bu sayı 5,7'dir [44].

Bununla birlikte literatürde hâlâ mitozla ilgili tartışmalı konular bulunmaktadır. Bunlardan biri mitozun sentinel lenf nodu yapılması kararında, dolayısıyla lokalize ince melanomların evrelemesinde etkili olması hakkındadır. Mitoz oranı, yukarıda belirtilen sağkalım üzerindeki etkilerinden dolayı evreleme sistemine dahil edilmiştir; ancak sentinel lenf nodu pozitifliğini belirlemedeki etkisi sınırlıdır. Wat yaptığı çalışmada 990 hastayı mitoz ve sentinel lenf nodu pozitifliği yönünden analiz etmiştir. Kalınlık göz ardı edildiğinde mm²'de 1'den fazla mitoz olması sentinel lenf nodu pozitifliğiyle ilişkili gibi görünmektedir; ancak tümörler Breslow kalınlığına göre ayrıldığında mitozun sentinel lenf nodu pozitifliği üzerindeki etkisi sadece kalınlığı 1-2 mm arasında olan tümörler için görülmektedir. Breslow kalınlığı ve mitoz birlikte değerlendirildiğinde Breslow kalınlığı azaldıkça mitozun sentinel lenf nodu pozitif gelme olasılığı üzerindeki etkisi de azalmaktadır [112]. Buna karşılık Caudle'nin analizinde Breslow kategorilerine göre tabakalandırıldığında 1 ve üstünde mitoz sayısı hem T1, hem T2 tümörlerde pozitif sentinel lenf nodu açısından belirleyici olmuştur [113]. Mevcut evreleme sisteminde 1'in üzerinde mitoz varlığı evre 1 tümörlerde evreyi a'dan b'ye yükseltmektedir ve T1b evresindeki hastalara sentinel lenf nodu biyopsisi yapılması önerilmektedir. Oysa bu çalışma mitozun ince melanomlarda sentinel lenf nodu pozitifliğini etkilemediğini göstermektedir; literatürde bu alanda yeni çalışmalar beklenmektedir.

Popülasyonumuzun değerlendirmesine bakıldığında kalınlık arttıkça 1'den fazla mitoz bulunma oranının arttığı görülmüştür ve literatür verileriyle uyumludur ($p<0,05$). Literatürde ve AJCC evreleme sisteminde olduğu gibi bizim çalışmamızda da mitoz için eşik değeri 1 ve üzeri olarak alınmıştır. 2 mm'den kalın tümörlerde 1 ve üzerinde mitoz sayısı görülmesi ince melanomlara göre daha fazladır.

Mitozun sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p=0,093$). Benzer şekilde mitozun sentinel lenf nodu pozitifliğiyle de anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır. Mitoz mm^2 'de 1'in altındayken sentinel lenf nodu pozitif gelme oranı %5,6, mitoz 1 ve üzerindeyken bu oran %14,3'tür ($p=0,087$). Verilerimiz bu açıdan literatürle örtüşmemektedir. Yeterli hasta sayısına ulaşamadığından mitoz, kalınlık ve sentinel lenf nodu pozitifliğini aynı anda değerlendirmek mümkün olmamıştır. Nüks ve metastaz ise mitozla anlamlı bir ilişkiye sahiptir ($p=0,046$), mitoz oranı fazla olan hastalarda nüks/metastaz görülme oranı da daha fazladır, bu da mitoz yüksekliğinin prognozu kötü etkileme verileriyle uyumludur.

Tümör kalınlığı arttıkça ülserasyon olasılığı arttığı bilinmektedir [14]. Ülserasyon varlığı sağkalım için önemli bir parametredir, tümörde ülserasyonun varlığı T evrelemesini a'dan b'ye yükseltmektedir ve belli bir kalınlığın b evresindeki tümörü patolojik evrelemede bir üst kalınlıktaki a evresindeki tümörüyle aynı grup içinde değerlendirilmektedir; yani ülsera bir melanom prognoz açısından bir üst kalınlıktaki tümörle eşdeğerdir. T4a melanomlarda 5 yıllık sağkalım %71 olup birlikte gruplandığı T3b tümörün %68 olan oranına benzerlik gösterirken T4b melanomlarda bu oran %53'e düşmektedir [8, 43, 46].

Ülserasyonun ince melanomlarda sentinel lenf nodu pozitifliğini tahmin etmedeki yararı ise literatürde tartışmalı konulardan biridir. Ülserasyonun sentinel lenf nodunu statüsünü tahmin etmede yararlı olduğunu söyleyenlerin yanı sıra [114, 115] iki parametreyi ilgisiz bulan yayınlar da vardır [61, 116]. İnce melanomlarda ülserasyon görülme oranının az olması bu farklılığın sebeplerinden biridir.

Popülasyonumuzdaki sonuçlarımız da kalınlıkla beraber ülserasyonun artması yönünden literatürle benzeşmektedir; ancak ülserasyonun nüks/metastaz gelişimine, sağkalıma, lenf nodu metastazına etkisini saptamadık. Kısıtlı hasta sayısı bunun sebeplerinden biridir. Kalınlık 2 mm'nin üzerine çıktığında ülserasyon görülme oranı da artmaktadır. 1 mm ve altındaki melanomlarda ülserasyon görülme yüzdesi % 26,3, 1-2 mm melanomlarda ise % 22,7'dir. 2-4 mm ve 4 mm'den kalın tümörler için ise bu oran sırasıyla %55 ve %74,3'tür.

Regresyon, tümör hücrelerinin yerini fibrozis, melanofajlar, yeni damarlar ve inflamasyonun aldığı tümör bölgeleri demektir. Tümörü infiltre eden lenfositler ise tümör yuvaları arasında lenfosit hücrelerin varlığıdır. Bu iki parametrenin tümöre

karşı olan immünolojik yanıtı gösterdiği düşünülmektedir; ancak malign melanomun immünolojik özelliklerinin yanı sıra bu iki parametrenin progresyondaki rolleri hâlâ araştırılmaktadır. Literatürde özellikle regresyonla ilgili yayınlar çelişkilidir.

Maurichi ve arkadaşları ince melanomları prognoz için analiz ettikleri çalışmalarında regresyon ve lenfovasküler invazyonun ince melanoma sahip hastalarda sağkalımın bağımsız bir göstergesi olduğu sonucuna varmışlardır. Regresyon derecesi arttıkça ve lenfovasküler invazyon varlığında hem sentinel lenf nodu pozitifliği artmakta, hem de toplam sağkalım kötüleşmektedir. Regresyon artışının olumsuz sonuçlarla ilgisinin özellikle ince melanomda tümörün gerçek kalınlığının maskelenmesi yüzünden olduğu düşünülmüştür [117]. Yine T4 tümörlerde tümör infiltre eden lenfositlerle birlikte regresyon varlığı veya yokluğu karşılaştırıldığında regresyon varlığının daha kötü prognozla birlikte olduğu görülmüştür, bu da regresyonun fonksiyonel olmayan bir immün yanıtı yansıtmasıyla ilişkilendirilmiştir [118]. Buna karşılık 2014'te Ribero ve arkadaşları histolojik regresyonun sentinel lenf nodu pozitifliğine etkisiyle ilgili yayınları tarayarak bir meta analiz gerçekleştirmişlerdir[57]. Bu metaanaliz sonucuna göre, özellikle yüksek kaliteli çalışmalarda hastaların özelliklerine bakarak histolojik regresyon gösteren melanom hastalarının sentinel lenf nodu pozitiflik oranının daha az olduğu sonucuna varmışlardır. Andtbacka ve arkadaşları da regresyonun sentinel lenf nodu pozitifliğini arttırmadığı sonucuna varmıştır [60].

Çalışmamızda melanom kalınlığı ve lenfositik infiltrasyon varlığı anlamlı bir ilişki göstermezken regresyon varlığı kalınlıkla ilişkili olarak bulunmuştur ($p=0,024$). Bu iki parametreden lenfositik infiltrasyon nodal hastalığı göstermek bakımından sınırda önemde bulunmuştur ($p=0,054$), regresyon ise istatistiksel olarak ilişkili bir sonuç vermemektedir ($p=0,277$). Her iki parametre de nüks/metastaz gelişimi ya da 5 yıllık sağkalıma önemli oranda etki etmemektedir. Erken regresyonu gösteren tümör etrafındaki lenfositik infiltrasyonun tümör kalınlığıyla anlamlı bir ilişkisi saptanmazken ($p=0,315$) regresyon ve lenfovasküler invazyon tümör kalınlığıyla anlamlı bir ilişki içindedir ($p<0,05$). Lenfovasküler invazyon sıklıkla 2 mm'den kalın melanomlarda görülürken (T3; %41,7; T4: %50) regresyon en sık T3, yani 2-4 mm arasındaki melanomlarda görülmektedir.

Lenfovasküler invazyonun da sentinel lenf nodu metastazıyla ve prognozla alakası hâlâ tartışmalıdır [8, 60, 61, 83, 117]. Popülasyonumuzda da lenfovasküler invazyonun nüks/metastaz ve lenf nodu metastazı gelişimiyle ilgisi istatistiksel olarak anlamlıyken sağkalım üzerinde anlamlı bir etki saptanmamıştır.

Özetle, tüm bu göstergelerin çalışılmasındaki esas amaç ince melanoma sahip hastalardan hangilerinin sentinel lenf nodu biyopsisi için aday olacağını belirlemektir. Sentinel lenf nodu biyopsisinin orta kalınlıktaki melanomlardaki önemi saptandıktan sonra ince melanomlar için de benzer araştırmalar başlamıştır. Sentinel lenf nodu biyopsisi risksiz bir prosedür değildir ve nodal metastaz riski düşük hastalarda uygulanmasına gerek yoktur. Bu yüzden ince melanomlarda bu kâr-zarar oranı optimize edilmeye çalışılmaktadır; bunun için genelde tercih edilen eşik risk %5'tir. Yani, hastada %5'ten fazla sentinel lenf nodu metastazı riski varsa prosedürü uygulamak mantıklı hale gelmektedir; çünkü sentinel lenf nodu biyopsisinin komplikasyon oranı da bu civardadır (%4,2) [74].

Sentinel lenf nodu durumu bilindiği takdirde bu parametreler prognoz açısından önemini yitirmektedir [8].

Faries ve arkadaşlarına göre ince melanomlarda ülserasyon, vertikal büyüme fazı, tümörü infiltrate eden lenfositler, regresyon ve hatta mitozun farklı sonuçlarla ilişkili bulunması birkaç faktörden ileri gelmektedir; patolojik değerlendirmelerin aynı standartta yapılmaması, eşik değerlerinin farklı alınması, retrospektif araştırmalardaki eski hastalarda bazı parametrelerin değerlendirmeye hiç katılmamış olması ve yine retrospektif çalışmalarda aslında sentinel lenf nodu biyopsisi yapılacak hastaların ameliyatına bu parametreler değerlendirilmeksizin zaten karar verilmiş olması bu faktörleri oluşturmaktadır [119].

Sentinel lenf nodu biyopsisinin iki temel prensibi vardır. İlk prensip her hastada primer tümörden sentinel lenf nodlarına spesifik bir drenaj patterni olduğudur ve dolayısıyla yapılan görüntüleme primer tümörden sentinel nodlara giden tüm yolları içermelidir. İkinci prensip sentinel lenf nodunun aynı zamanda metastatik hücreleri hapseden bir tuzak olarak görev yaptığıdır, yani kullanılan görüntüleme tekniği bu nodu ikinci ve üçüncü derecede bağlantılı nodlardan ayırt edebilmelidir [70]. Sentinel lenf nodu biyopsisinin ideal zamanlaması geniş lokal eksizyonla birlikte olmasıdır; çünkü geniş eksizyon lenfatik drenaj patternini

değiştirebilir. Terapötik ve elektif lenf nodu disseksiyonuna kıyasla sentinel lenf nodu daha az morbidite, gövde gibi lenf akımının belirsiz olduğu bölgelerde şüpheli alanlara yönlenebilme, lenf nodları klinik olarak ele gelmeden gizli metastazlara tanı koyabilme gibi avantajlara sahiptir.

2001 hastayı nodal gözlem ya da sentinel lenf nodu biyopsisi açısından kıyaslayan MSLT-I çalışması sentinel lenf nodu biyopsisiyle ilgili yapılmış en geniş ve uzun dönemli çalışmadır. 2014 yılında hastaların 10 yıllık takip sonuçlarıyla beraber final raporu yayınlanmıştır. Bu çalışma, toplam 10 yıllık sağkalıma etkisi olmamakla birlikte sentinel lenf nodu biyopsisinin tüm hasta gruplarında hastalıksız sağkalıma katkıda bulunduğunu göstermiştir (%71,3 vs %64,7, $P=0,01$). Ayrıca orta kalınlıkta melanoma sahip hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi en güçlü prognostik göstergedir. Kalın melanomlar için prosedürün zamanlaması orta melanomlarda olduğu kadar önemli bulunmamıştır [5]. İnce melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisinin etkisine karar vermek içinse hasta sayısı yeterli bulunmamıştır. Sentinel lenf nodu biyopsisi yapmaya değecek kadar nodal hastalık riski olup olmadığına karar verebilmek, literatürde ince melanomları çeşitli parametreler bakımından inceleyen çok sayıda çalışma olmasının sebeplerinden biridir.

2014'ten sonra çok sayıda rapor MSLT-I çalışmasının sonuçlarını incelemiştir ve literatürde orta kalınlıkta melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisinin prognostik önemi hakkında şüphe kalmamıştır [13, 68, 109]. Melanoma spesifik sağkalım hakkında yeterli bilgi sağlamamasının sebebi olarak dilüsyon efekti olarak anlatılmaktadır [75], çalışma küçük sağkalım avantajını yansıtmakta istatistiksel olarak yeterince güçlü değildir. Bunun için Kachare ve arkadaşları daha geniş bir popülasyonda retrospektif bir kohort analizi yapmışlardır ve sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan orta kalınlıktaki malign melanom hastalarında sadece gözlem yapılanlara oranla %1,7'lik bir sağkalım avantajı olduğunu ortaya koymuşlardır [109].

Artık çalışmalar ince ve kalın melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisinin prognostik önemini kavramaya kaymıştır ve genel kanı terapötik etkisi olmasa da hastaları adjuvan tedavi klinik deneylerinde katmanlandırmak ve prognostik riskleri değerlendirmek açısından önemli bir belirteç olduğudur ve gizli metastaza sahip olma olasılığı yüksek (%25-40) olan bu hastaların nodal evrelemeden fayda göreceğidir [120, 121].

Ayrıca sentinel olmayan lenf nodlarında metastaz bulunmasının önemi de araştırılmaktadır. Non-sentinel lenf nodunda metastaz bulunması kötü prognozla ilişkilidir ve hastalığın fizyolojik bariyer sayılan sentinel lenf nodu sınırları dışına çıktığını göstermektedir [68, 122].

Çalışmamızda 1 kişiden çıkan ortalama lenf nodu sayısı 2,5'tir. Literatürde çıkan lenf nodu konusunda sayı olarak sınırlama yoktur, bazal radyoaktivitenin %10'undan fazla sinyal alınan tüm lenf nodları çıkarılmalıdır [71]. Metastaz pozitif lenf nodunun bazen en sıcak 4. lenf nodunda bulunduğu olmaktadır. Sentinel lenf nodu negatif gelen 5 hastanın, pozitif gelen 4 hastanın tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonu sonucu pozitif gelmiştir, yanlış negatiflik oranı %11 olup literatüre göre yüksektir. Serimizdeki hasta sayısının literatüre göre azlığı bu farklılığı açıklayabilir.

Sentinel lenf nodu pozitif gelen hastalardaki tedavi stratejisi MSLT-II çalışmasıyla değerlendirilmektedir. 2005'te hasta kayıtlarına başlayan bu çalışma henüz sonlanmamıştır. İlk interim analiz 2011 yılında yapılmıştır ve 3992 hasta taranarak 1219'u randomize edilmiştir [75]. Non sentinel lenf nodu pozitifliğinin kötü prognozla ilişkisi gösterilmesi üzerine şu an için sentinel lenf nodu pozitif gelen hastalara tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonu yapılması ve sentinel olmayan lenf nodlarındaki metastazların risk tabakalandırılması için kullanılması önerilmektedir [68, 122]. MSLT-I ve Sunbelt Melanoma Çalışmaları'na göre sentinel lenf nodu pozitif hastaların %15-20 oranında bölgesel nodal metastazı olacağı akılda tutulmalıdır. Ayrıca MSLT-I'den bu konuda çıkan bir sonuca göre de sentinel lenf nodu pozitif hastalara bölgesel lenf nodu metastazı görünür hale gelmeden, mikroskopik aşamada tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonu yapıldığında gecikmiş tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonuna göre lenfödem daha az gelişmiştir (%12,4 vs %20,4) [123].

Çalışmamızda öncelikle sentinel lenf nodu pozitifliğine tümör kalınlığı dışında etki eden faktörlere bakılmıştır. Bu faktörlerden yaşın sentinel lenf nodu pozitifliğiyle anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır. Sentinel lenf nodu pozitif gelen hastaların median yaşı 46, negatif gelenlerin 52'dir. Tümör yerleşimi ve mitoz oranı da sentinel lenf nodu pozitifliğini etkilememiştir. Tümör kalınlığı ise sentinel lenf nodu pozitifliğiyle ilişkili bulunmuştur. İn situ tümörlerde sentinel lenf nodu pozitifliği %0,1 mm'den ince tümörlerde bu oran % 10,7'yken T2 ve T3 tümörlerde

sırasıyla %3,6 ve %14,6'dır. T4 tümörlerde sentinel lenf nodu pozitif olma oranı %21,4'tür. İnce tümörlerdeki sentinel lenf nodu pozitifliği oranımız literatürdekine kıyasla çok hafif yükseklik göstermektedir. Literatürde ince melanomlarda sentinel lenf nodu pozitifliği %5-10 civarındadır [121].

Buna karşılık tümör kalınlığının elektif lenf nodu disseksiyonu pozitifliğiyle anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır; zaten hasta sayısı bunun saptanması için çok küçüktür. Melanom hastaları dışında, 2 tane Spitz nevüsün de sentinel lenf nodu metastazı pozitif olduğu görülmüştür. Literatür bilgisi zaten Spitz nevüslerde lenf nodu metastazı görülebileceği; ancak özellikle çocuklarda bu nevüslerin iyi prognoz gösterdiği yönündedir [124-126].

Popülasyonumuzda yaptığımız analizde de sentinel lenf nodu pozitifliği nüks/metastaz gelişimi, başka bir deyişle hastalısız sağkalım açısından istatistiksel önemi olan bir belirteçtir. Sentinel lenf nodu pozitif hastalarda uzak metastaz gelişme yüzdesi %42,3, negatif hastalarda ise %15,8'dir. Bu, bütün kalınlıklardaki melanom hastalarını kapsayan bir sonuçtur. Ayrıca çalışmamızda sentinel lenf nodu pozitifliği tüm gruplar için 5 yıllık sağkalım konusunda anlamlı bir belirleyicidir. Sentinel lenf nodu pozitif hastaların %50'sinde 5 yıllık sağkalım pozitifken sentinel lenf nodu negatif hastalarda bu oran %88,5'tir. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamız daha az hasta üzerinde yapılmıştır. Ölüm sebeplerinin melanoma spesifik olup olmasının belirlenmesi de sonuçları değiştirecek bir faktör olabilir. Hasta grubumuzda in situ ve T1a evresinde olup sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmış hastalar vardır. Zaten hasta sayısı az olan grupta nodal metastaz riski düşük ve sağkalım ihtimali yüksek olan hastalar sonuçlarımızı değiştirmektedir.

Çalışmamızda nodal hastalığın çeşitli parametrelerle ilişkisi de incelenmiştir. Cinsiyet, yerleşim, yaş, mitoz, ülserasyon, regresyon, lenfositik infiltrasyon herhangi bir lenf nodu metastazı gelişimiyle alakalı bulunmamıştır. Lenfovasküler invazyon ve tümör kalınlığı lenf nodu metastazı gelişimiyle alakalı bulunmuştur. Daha kalın tümörlerin gizli nodal metastazla başvurma ihtimalinin yüksekliği göz önüne alındığında bu sonuç literatür verileriyle uyumludur.

Serimizde 5 yıllık sağkalım pozitifliği %73, negatifliği %27'dir. 2012 yılından sonra opere edilen 74 hasta 5 yıllık takip süresini tamamlamadığı için bu analize

katılmamıştır. Detaylı ölüm kayıtlarına ulaşamadığı için ölüm sebebinin melanom ve komplikasyonlarına veya başka sebeplere bağlı olup olmadığı bilinmemektedir.

Literatürde büyük seriler AJCC gibi büyük hasta veri tabanlarını kullandığı için sağkalım ve metastaz oranlarını karşılaştıramamaktayız. Bu hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım verileri de bu veri tabanlarında mevcuttur. Ayrıca literatürdeki seriler hastaları tümör kalınlığına veya nodal metastaz evresine göre gruplandırıp sağkalım ve hastalıksız sağkalım analizleri yapmaktadır [5, 45]. Biz hasta sayımızın azlığından dolayı böyle bir analiz yapmamakla beraber tümör kalınlığı ya da lenf nodu metastazı gibi TNM kategorilerinin sağkalım üzerindeki etkilerini inceledik.

MSLT-1 hastalarının dataları incelendiğinde 1970 hastanın takip verilerine ulaşılmıştır ve 397 (%20,1) hastanın uzak metastaz geliştirmiş olduğu görülmüştür. 291 hastanın demografik verilerine ulaşılmıştır ve %63'ünün erkek, %68'inin 60 yaş altında olduğu görülmüştür. Tedavi altındaki evre 4 hastaların 4 yıllık sağkalımı %14,4 olarak bulunmuştur [87]. Çalışmamızda metastaz saptanan 45 hastadan 23'ü (%51,1) kadın, 22'si erkektir (%48,8). Hasta sayısı bu istatistiklerin dağılımını farklı kılmaktadır.

Türkiye verilerine baktığımızdaysa 84 hastalık bir seride eksitus olan hasta sayısı 16 (tanıdan sonra ortalama yaşam süresi 24 ay) [127] olarak bulunmuştur. Çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da ölüm sebebinin tümörden ya da diğer sebeplerden olduğu analiz edilememiştir. En sık uzak metastaz lojunu akciğer olarak rapor edilmektedir [127]. Bizim çalışmamızda da lenf nodu lojundan sonra en sık uzak metastaz akciğerde görülmüştür.

6. SONUÇ

Bu çalışmamızda son 10 yıl içinde malign melanom nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında opere edilen hastalar demografik özellikler, tümör özellikleri ve prognostik parametreler açısından incelendi.

Sentinel lenf nodu pozitifliği üzerinde etkisi bulunan en önemli faktörün tümör kalınlığı olduğu görüldü. Özellikle ince melanomlarda sentinel lenf nodu biyopsisi kararında önem taşıyan lenfositik infiltrasyon, regresyon ve lenfovasküler invazyon parametrelerinden hiçbirinin sentinel lenf nodu pozitifliğiyle ilişkisi bulunamadı. Çalışmamızda mitoz oranı ve ülserasyon varlığı da sentinel lenf nodu pozitifliğiyle ilişkili bulunmadı, bunun sebebi anlamlı bir analiz gerçekleştirmek için yeterli sayıda ince melanoma sahip hasta olmamasıdır. Nodal hastalık gelişiminde kalınlığa ek olarak lenfovasküler invazyon etkilidir.

Öte yandan, metastaz gelişimi lokasyon, tümör kalınlığı ve mitoz sayısından etkilenmektedir. En fazla metastaz üst ekstremitte melanomlarında görülmüştür ve bu literatür bilgilerinden farklıdır.

Tümör kalınlığı, sentinel lenf nodu metastazı, bölgesel ve uzak lenf nodu metastazı ve lenfositik infiltrasyon 5 yıllık sağkalımı etkilemektedir. Mitoz ve ülserasyon sağkalımla da ilişkili bulunmamıştır ve bu da literatür bilgileriyle uyumlu değildir.

Çalışmamız, epidemiyolojik açıdan ulusal tıp literatürüne katkıda bulunacak veriler içermektedir. Ayrıca yine hastaları daha güncel olarak tartışılan tümör parametreleri yönünden incelemesi ve bunları prognostik parametrelerle karşılaştırması itibarıyla da ulusal literatüre katkıda bulunacaktır. Sentinel lenf nodu biyopsisi sonuçlarını rapor eden bir çalışma olması yine çalışmamıza önem kazandırmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlamalarından biri hasta sayısıdır. Literatürdeki karşılaştırma yaptığımız çalışmaların çoğu melanom çalışma grupları veritabanlarının ya da referans hastanesi konumundaki hastanelerin hasta bilgilerini kullandığından yapılan çalışmaların hasta popülasyonu serimize kıyasla daha büyüktür.

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında melanom hastalarının tedavilerinin güncel literatür ve NCCN kılavuzuna uygun şekilde yürütüldüğünü göstermiştir.

7. REFERANSLAR

1. Ariyan S, B.A., *Melanoma*, in *Plastic Surgery Volume I: Principles*, G. GC, Editor. 2013, Elsevier: China.
2. Corrie, P., et al., *Management of melanoma*. Br Med Bull, 2014. **111** (1): p. 149-62.
3. *TC Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı 2004-2006 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri*. 2006.
4. Stadelmann, W.K., *The role of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in the staging and treatment of melanoma*. Clin Plast Surg, 2010. **37** (1): p. 79-99.
5. Morton, D.L., et al., *Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma*. N Engl J Med, 2014. **370** (7): p. 599-609.
6. Thompson, J.F., et al., *Sentinel node biopsy for melanoma: Where have we been and where are we going?* Ann Surg Oncol, 2004. **11** (3 Suppl): p. 147S-51S.
7. Thompson, J.F., et al., *Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes*. Melanoma Res, 1995. **5** (4): p. 255-60.
8. Bartlett, E.K. and G.C. Karakousis, *Current staging and prognostic factors in melanoma*. Surg Oncol Clin N Am, 2015. **24** (2): p. 215-27.
9. Mydlarz, W.K., R.S. Weber, and M.E. Kupferman, *Cutaneous malignancy of the head and neck*. Surg Oncol Clin N Am, 2015. **24** (3): p. 593-613.
10. LeBlanc DM, R.S., Wells DD, *Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma and Melanoma*, in *Essentials of Plastic Surgery*, J. JE, Editor. 2014, CRC Press Taylor&Francis Group: FL. p. 184-192.
11. Harms, K.L., et al., *Atypical Spitz Tumors: A Diagnostic Challenge*. Arch Pathol Lab Med, 2015. **139** (10): p. 1263-70.
12. Coit, D.G., et al., *Melanoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2016. **14** (4): p. 450-73.

13. Kyrgidis, A., et al., *Sentinel lymph node biopsy followed by lymph node dissection for localised primary cutaneous melanoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2015 (5): p. CD010307.
14. Mrazek, A.A. and C. Chao, *Surviving cutaneous melanoma: a clinical review of follow-up practices, surveillance, and management of recurrence*. Surg Clin North Am, 2014. **94** (5): p. 989-1002, vii-viii.
15. Howlader N, N.A., Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds), *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013*, National Cancer Institute. 2015.
16. Kauffmann, R.M. and S.L. Chen, *Workup and staging of malignant melanoma*. Surg Clin North Am, 2014. **94** (5): p. 963-72, vii.
17. O'Connell, E.P., et al., *Predictors and patterns of melanoma recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy*. Melanoma Res, 2016. **26** (1): p. 66-70.
18. MacKie, R.M., A. Hauschild, and A.M. Eggermont, *Epidemiology of invasive cutaneous melanoma*. Ann Oncol, 2009. **20 Suppl 6**: p. vi1-7.
19. Godar, D.E., *Worldwide increasing incidences of cutaneous malignant melanoma*. J Skin Cancer, 2011. **2011**: p. 858425.
20. Sabel, M.S., et al., *Sentinel Lymph Node Biopsy Use Among Melanoma Patients 75 Years of Age and Older*. Ann Surg Oncol, 2015. **22** (7): p. 2112-9.
21. Cheriyan, J., J. Wernberg, and A. Urquhart, *Head and neck melanoma*. Surg Clin North Am, 2014. **94** (5): p. 1091-113, ix.
22. Tas, F., et al., *Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases*. Jpn J Clin Oncol, 2006. **36** (12): p. 794-9.
23. Brown, K.M., et al., *Common sequence variants on 20q11.22 confer melanoma susceptibility*. Nat Genet, 2008. **40** (7): p. 838-40.
24. Pho, L., D. Grossman, and S.A. Leachman, *Melanoma genetics: a review of genetic factors and clinical phenotypes in familial melanoma*. Curr Opin Oncol, 2006. **18** (2): p. 173-9.

25. Gudbjartsson, D.F., et al., *ASIP and TYR pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma*. Nat Genet, 2008. **40** (7): p. 886-91.
26. Thomas, N.E., et al., *Number of nevi and early-life ambient UV exposure are associated with BRAF-mutant melanoma*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. **16** (5): p. 991-7.
27. Caini, S., et al., *Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant*. Eur J Cancer, 2009. **45** (17): p. 3054-63.
28. Holman, C.D., C.D. Mulroney, and B.K. Armstrong, *Epidemiology of pre-invasive and invasive malignant melanoma in Western Australia*. Int J Cancer, 1980. **25** (3): p. 317-23.
29. Katz L, B.-T.S., Steinitz R, *Malignant melanoma of the skin in Israel: effect of migration*, in *Trends in Cancer Incidence: Causes and Practical Implications*, M. K, Editor. 1982, Hemisphere Publishers: New York. p. 419-426.
30. Mack, T., *Cancer surveillance programmes in Los Angeles county*. Epidemiology and Cancer Registries in the Pacific Basin, National Cancer Institute Monograph No. 47., 1977: p. 99-101.
31. Whiteman, D.C., et al., *Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95** (11): p. 806-12.
32. Chang, Y.M., et al., *Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls*. Int J Epidemiol, 2009. **38** (3): p. 814-30.
33. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet, l. and c. skin, *The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review*. Int J Cancer, 2007. **120** (5): p. 1116-22.
34. Grant, W.B., *Critique of the International Agency for Research on Cancer's meta-analyses of the association of sunbed use with risk of cutaneous malignant melanoma*. Dermatoendocrinol, 2009. **1** (6): p. 294-9.

35. Godar, D.E., R.J. Landry, and A.D. Lucas, *Increased UVA exposures and decreased cutaneous Vitamin D (3) levels may be responsible for the increasing incidence of melanoma*. Med Hypotheses, 2009. **72** (4): p. 434-43.
36. Lambe, M., et al., *Malignant melanoma: reduced risk associated with early childbearing and multiparity*. Melanoma Res, 1996. **6** (2): p. 147-53.
37. Karagas, M.R., et al., *Pregnancy history and incidence of melanoma in women: a pooled analysis*. Cancer Causes Control, 2006. **17** (1): p. 11-9.
38. Lea, C.S., et al., *Reproductive risk factors for cutaneous melanoma in women: a case-control study*. Am J Epidemiol, 2007. **165** (5): p. 505-13.
39. Cho, Y.R. and M.P. Chiang, *Epidemiology, staging (new system), and prognosis of cutaneous melanoma*. Clin Plast Surg, 2010. **37** (1): p. 47-53.
40. Levi, F., *Cancer risk in women with previous breast cancer*. Annals of Oncology, 2003. **14** (1): p. 71-73.
41. Grulich, A.E., et al., *Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis*. The Lancet, 2007. **370** (9581): p. 59-67.
42. Vajdic, C.M., et al., *Cancer incidence before and after kidney transplantation*. JAMA, 2006. **296** (23): p. 2823-31.
43. Balch, C.M., et al., *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification*. J Clin Oncol, 2009. **27** (36): p. 6199-206.
44. Thompson, J.F., et al., *Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database*. J Clin Oncol, 2011. **29** (16): p. 2199-205.
45. Balch, C.M., et al., *Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases*. J Clin Oncol, 2010. **28** (14): p. 2452-9.
46. Balch, C.M., et al., *Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system*. J Clin Oncol, 2001. **19** (16): p. 3622-34.

47. Monroe, M.M., et al., *Sentinel Lymph Node Biopsy Provides Prognostic Value in Thick Head and Neck Melanoma*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015. **153** (3): p. 372-8.
48. Doepker, M.P. and J.S. Zager, *Sentinel lymph node mapping in melanoma in the twenty-first century*. Surg Oncol Clin N Am, 2015. **24** (2): p. 249-60.
49. Jakob, J.A., et al., *NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma*. Cancer, 2012. **118** (16): p. 4014-23.
50. Fadaki, N., et al., *Is head and neck melanoma different from trunk and extremity melanomas with respect to sentinel lymph node status and clinical outcome?* Ann Surg Oncol, 2013. **20** (9): p. 3089-97.
51. Chao, C., et al., *Correlation between prognostic factors and increasing age in melanoma*. Ann Surg Oncol, 2004. **11** (3): p. 259-64.
52. Joosse, A., 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*. J Clin Oncol, 2012. **30** (18): p. 2240-7.
53. Joosse, A., 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*. J Clin Oncol, 2013. **31** (18): p. 2337-46.
54. Dronca, R.S. and H. Dong, *A gender factor in shaping T-cell immunity to melanoma*. Front Oncol, 2015. **5**: p. 8.
55. Sanlorenzo, M., et al., *Prognostic differences across sexes in melanoma patients: what has changed from the past?* Melanoma Res, 2014. **24** (6): p. 568-76.
56. Quinn, M.J., et al., *Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients*. Cancer, 1998. **83** (6): p. 1128-35.
57. Ribero, S., et al., *Association of Histologic Regression in Primary Melanoma With Sentinel Lymph Node Status: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Dermatol, 2015. **151** (12): p. 1301-1307.

58. Lifchez, S.D. and J.A. Kelamis, *Melanoma: workup and surveillance*. Clin Plast Surg, 2010. **37** (1): p. 55-63.
59. Kozlow, J.H. and R.S. Rees, *Surgical management of primary disease*. Clin Plast Surg, 2010. **37** (1): p. 65-71.
60. Andtbacka, R.H. and J.E. Gershenwald, *Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma*. J Natl Compr Canc Netw, 2009. **7** (3): p. 308-17.
61. Murali, R., et al., *Sentinel lymph node biopsy in patients with thin primary cutaneous melanoma*. Ann Surg, 2012. **255** (1): p. 128-33.
62. Nieweg, O.E., R.F. Uren, and J.F. Thompson, *The history of sentinel lymph node biopsy*. Cancer J, 2015. **21** (1): p. 3-6.
63. Kimbrough, C.W., K.M. McMasters, and E.G. Davis, *Principles of surgical treatment of malignant melanoma*. Surg Clin North Am, 2014. **94** (5): p. 973-88, vii.
64. Hudack, S.S. and P.D. McMaster, *The Lymphatic Participation in Human Cutaneous Phenomena: A Study of the Minute Lymphatics of the Living Skin*. J Exp Med, 1933. **57** (5): p. 751-74.
65. Walker, L.A., *Localization of radioactive colloids in lymph nodes*. J Lab Clin Med, 1950. **36** (3): p. 440-9.
66. Aitken, D.R., et al., *A gamma-detecting probe for radioimmune detection of CEA-producing tumors. Successful experimental use and clinical case report*. Dis Colon Rectum, 1984. **27** (5): p. 279-82.
67. Amersi, F. and D.L. Morton, *The role of sentinel lymph node biopsy in the management of melanoma*. Adv Surg, 2007. **41**: p. 241-56.
68. Rutkowski, P., et al., *The long-term results and prognostic significance of cutaneous melanoma surgery using sentinel node biopsy with triple technique*. World J Surg Oncol, 2015. **13**: p. 299.
69. Morton, D.L., et al., *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg, 1992. **127** (4): p. 392-9.

70. Uren, R.F., et al., *Imaging sentinel lymph nodes*. Cancer J, 2015. **21** (1): p. 25-32.
71. Luo, S., et al., *Clinical significance of microscopic melanoma metastases in the nonhottest sentinel lymph nodes*. JAMA Surg, 2015. **150** (5): p. 465-72.
72. Roy, J.M., R.J. Whitfield, and P.G. Gill, *Review of the role of sentinel node biopsy in cutaneous head and neck melanoma*. ANZ J Surg, 2016. **86** (5): p. 348-55.
73. Morton, D.L., et al., *Sentinel Node Biopsy for Early-Stage Melanoma*. Transactions of the... Meeting of the American Surgical Association, 2005. **123** (&NA;): p. 10-20.
74. Wrightson, W.R., et al., *Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma*. Ann Surg Oncol, 2003. **10** (6): p. 676-80.
75. Morton, D.L., *Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma*. Clin Exp Metastasis, 2012. **29** (7): p. 699-706.
76. Miner, T.J., et al., *Guidelines for the safe use of radioactive materials during localization and resection of the sentinel lymph node*. Ann Surg Oncol, 1999. **6** (1): p. 75-82.
77. Leong, S.P., et al., *Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma*. Ann Surg Oncol, 2000. **7** (5): p. 361-6.
78. Cimmino, V.M., et al., *Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy--a common event*. Surgery, 2001. **130** (3): p. 439-42.
79. Ortiz, D., J. Alvikas, and A.I. Riker, *A Case of Severe Anaphylactic Reaction Secondary to Isosulfan Blue Dye Injection*. Ochsner J, 2015. **15** (2): p. 183-6.
80. Neves, R.I., et al., *Increased post-operative complications with methylene blue versus lymphazurin in sentinel lymph node biopsies for skin cancers*. J Surg Oncol, 2011. **103** (5): p. 421-5.
81. Mitteldorf, C., et al., *Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor*. Ann Surg Oncol, 2014. **21** (7): p. 2252-8.

82. Wright, B.E., et al., *Importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma*. Arch Surg, 2008. **143** (9): p. 892-9; discussion 899-900.
83. Han, D., et al., *Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma*. J Clin Oncol, 2013. **31** (35): p. 4387-93.
84. Morton, D.L., et al., *Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial*. Ann Surg, 2005. **242** (3): p. 302-11; discussion 311-3.
85. Sladden, M.J., et al., *Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2009 (4): p. CD004835.
86. Khayat, D., et al., *Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick)*. Cancer, 2003. **97** (8): p. 1941-6.
87. Howard, J.H., et al., *Metastasectomy for distant metastatic melanoma: analysis of data from the first Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I)*. Ann Surg Oncol, 2012. **19** (8): p. 2547-55.
88. Kirkwood, J.M., et al., *High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190*. J Clin Oncol, 2000. **18** (12): p. 2444-58.
89. Kirkwood, J.M., et al., *Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684*. J Clin Oncol, 1996. **14** (1): p. 7-17.
90. Eggermont, A.M., et al., *Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial*. Lancet, 2008. **372** (9633): p. 117-26.
91. Oxenberg, J. and J.M. Kane, 3rd, *The role of radiation therapy in melanoma*. Surg Clin North Am, 2014. **94** (5): p. 1031-47, viii.
92. Ascierto, P.A., F.M. Marincola, and M.B. Atkins, *What's new in melanoma? Combination!* J Transl Med, 2015. **13**: p. 213.

93. Karasoy A, K.S., Tatlıdere S, et al., *Malign melanomada 13 yılda 65 hastadaki deneyimimiz: Retrospektif çalışma*. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi, 2004. **12**: p. 153.
94. Grubu, M.Ç., *Türkiye Melanom Yol Haritası*. 2012, TC Sağlık Bakanlığı Melanom Çalışma Grubu: Türkiye.
95. Külahçı Y, Z.F., Öztürk S, Eski M et al., *Yetmiş Dokuz Malign Melanoma Olgusunun Retrospektif Analizi*. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi, 2008. **16** (1): p. 15-19.
96. Aktürk A, Y.K., Bilen N et al., *Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesine 1996-2003 Yılları Arasında Başvuran Deri Kanseri Olguları*. Türkiye Klinikleri J Dermatol, 2006. **16**: p. 44-50.
97. Mervic, L., *Time course and pattern of metastasis of cutaneous melanoma differ between men and women*. PLoS One, 2012. **7** (3): p. e32955.
98. Lin, P.Y., et al., *B7-H1-dependent sex-related differences in tumor immunity and immunotherapy responses*. J Immunol, 2010. **185** (5): p. 2747-53.
99. Dong, H., et al., *Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion*. Nat Med, 2002. **8** (8): p. 793-800.
100. Paradela, S., et al., *Spitzoid and non-spitzoid melanoma in children: a prognostic comparative study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. **27** (10): p. 1214-21.
101. Pol-Rodriguez, M., et al., *Influence of age on survival in childhood spitzoid melanomas*. Cancer, 2007. **109** (8): p. 1579-83.
102. Lewis, K.G., *Trends in pediatric melanoma mortality in the United States, 1968 through 2004*. Dermatol Surg, 2008. **34** (2): p. 152-9.
103. Balch, C.M., et al., *Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases*. Ann Surg Oncol, 2013. **20** (12): p. 3961-8.
104. Ciocan, D., et al., *Distinctive features of melanoma and its management in elderly patients: a population-based study in France*. JAMA Dermatol, 2013. **149** (10): p. 1150-7.

105. Hoersch, B., U. Leiter, and C. Garbe, *Is head and neck melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702 patients with melanoma*. Br J Dermatol, 2006. **155** (4): p. 771-7.
106. Fitzgerald, T.L., et al., *Patterns of node mapping differ for axial and extremity primary cutaneous melanoma: A case for a more selective use of pre-operative imaging*. Surgeon, 2016. **14** (4): p. 190-5.
107. Davis-Malesevich, M.V., et al., *Recurrence of cutaneous melanoma of the head and neck after negative sentinel lymph node biopsy*. Head Neck, 2015. **37** (8): p. 1116-21.
108. Parrett, B.M., et al., *Long-term prognosis and significance of the sentinel lymph node in head and neck melanoma*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012. **147** (4): p. 699-706.
109. Kachare, S.D., et al., *The influence of sentinel lymph node biopsy on survival for intermediate-thickness melanoma*. Ann Surg Oncol, 2014. **21** (11): p. 3377-85.
110. Allen, A.C. and S. Spitz, *Malignant melanoma; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis*. Cancer, 1953. **6** (1): p. 1-45.
111. Azzola, M.F., et al., *Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center*. Cancer, 2003. **97** (6): p. 1488-98.
112. Wat, H., A. Senthilselvan, and T.G. Salopek, *A retrospective, multicenter analysis of the predictive value of mitotic rate for sentinel lymph node (SLN) positivity in thin melanomas*. J Am Acad Dermatol, 2016. **74** (1): p. 94-101.
113. Caudle AS, R.M., Prieto VG, et al, *Mitotic rate predicts sentinel lymph node involvement in melanoma: Impact of the 7th edition AJCC Melanoma Staging System..* Ann Surg Oncol 2010. **17** (S8): p. (suppl 1).
114. Han, D., et al., *Sentinel node biopsy is indicated for thin melanomas ≥ 0.76 mm*. Ann Surg Oncol, 2012. **19** (11): p. 3335-42.
115. Yonick, D.V., et al., *Predictors of positive sentinel lymph node in thin melanoma*. Am J Surg, 2011. **201** (3): p. 324-7; discussion 327-8.

116. Kesmodel, S.B., et al., *Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas*. Ann Surg Oncol, 2005. **12** (6): p. 449-58.
117. Maurichi, A., et al., *Prediction of survival in patients with thin melanoma: results from a multi-institution study*. J Clin Oncol, 2014. **32** (23): p. 2479-85.
118. Cintolo, J.A., et al., *Local immune response predicts survival in patients with thick (t4) melanomas*. Ann Surg Oncol, 2013. **20** (11): p. 3610-7.
119. Faries, M.B., et al., *Predictors of occult nodal metastasis in patients with thin melanoma*. Arch Surg, 2010. **145** (2): p. 137-42.
120. Gyorki, D.E., et al., *Sentinel Lymph Node Biopsy in T4 Melanoma: An Important Risk-Stratification Tool*. Ann Surg Oncol, 2016. **23** (2): p. 579-84.
121. Han, D., et al., *Clinical utilities and biological characteristics of melanoma sentinel lymph nodes*. World J Clin Oncol, 2016. **7** (2): p. 174-88.
122. Pasquali, S., et al., *Nonsentinel lymph node status in patients with cutaneous melanoma: results from a multi-institution prognostic study*. J Clin Oncol, 2014. **32** (9): p. 935-41.
123. Faries, M.B., et al., *The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I)*. Ann Surg Oncol, 2010. **17** (12): p. 3324-9.
124. Busam, K.J., et al., *Atypical spitzoid melanocytic tumors with positive sentinel lymph nodes in children and teenagers, and comparison with histologically unambiguous and lethal melanomas*. Am J Surg Pathol, 2009. **33** (9): p. 1386-95.
125. Lallas, A., et al., *Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review*. Lancet Oncol, 2014. **15** (4): p. e178-83.
126. Ludgate, M.W., et al., *The atypical Spitz tumor of uncertain biologic potential: a series of 67 patients from a single institution*. Cancer, 2009. **115** (3): p. 631-41.
127. Şimşek T, S.A., Demir A, Tayfur V, Güneren E, Eroğlu L, Yıldız L, *Kutanöz Malign Melanomlu 84 Hastaya Ait Klinik Deneyimlerimiz*. Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg, 2011. **19** (3): p. 113-116.