

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
1.GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**Klinik Şefi: Doç. Dr. Hülagü KARGICI**

**MELANOMA'DA CERRAHİ VE KEMOİMMÜNÖTERAPİ  
İLE TEDAVİNİN YAŞAM SÜRESİNE  
KATKISININ TAKİBİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Bülent Çağlar BİLGİN**

**Tez Danışmanı: Op. Dr. Gündüz TUNÇ**

ANKARA-2007

## ÖNSÖZ

Genel Cerrahi ihtisasım boyunca gerekli bilgi ve beceriyi edinmemde katkıları olan ve deneyimlerinden büyük fayda gördüğüm 1.genel cerrahi şef vekilimiz Op. Dr. Tevfik Küçükpınar'a,başasistanımız ve tez moderatörüm, cerrahi hayatımda her zaman örnek alacağım Op.Dr.Gündüz Tunç'a,klinik uzmanlarımızdan Op.Dr.Kemal Yandakçı,Op.Dr.Hakan Güzel,Op.Dr.Halil İbrahim Dural,Op.Dr.Köksal Bilgen'e,kliniğimizde uzmanlığı boyunca cerrahi tecrübesini bizimle paylaşan Yrd.Doç.Dr.Oğuz Hasdemir'e,3.genel cerrahi şef vekili Doç.Dr.Mesut Yaşar Atlı'ya, 2.3.4. genel cerrahi uzman ve asistanlarına,1.genel cerrahide kardeş olduğumuz Dr.Yusuf Can Gülnerman,Dr. Tuncay Heybeli, Dr. Süleyman Çetinküner, Dr. Serhat Tokgöz ve diğer asistan arkadaşlarıma,asistanlıkları boyunca bizimle her türlü bilgi ve becerilerini paylaşan Op.Dr. Sinan Cüneyd Hasçiçek ve Op. Dr. Bahadır Celep'e, diğer klinik çalışanlarımıza,eski klinik şefimiz Doç.Dr.Recep Çetin hocama ve 2.genel cerrahi kliniği şefi Doç.Dr.Hülagü Kargıcı hocama teşekkürü ve ömür boyu minnet saygı ve sevgiyi bir borç biliyorum.

**Dr. B. Çağlar BİLGİN**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
1 GİRİŞ-AMAÇ .....	1
2 GENEL BİLGİLER .....	3
3. MATERYAL VE METOD .....	47
4 BULGULAR .....	50
5 TARTIŞMA .....	62
6 SONUÇLAR .....	67
7 ÖZET .....	68
8 KAYNAKLAR .....	69

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Malign Melanom (MM), vücudun melanin yapabilen bütün hücrelerinden kaynaklanabilen, Crista nöralis kökenli melanositlerin tümörüdür. Hızlı ilerleyen bir tümördür. Deri altında ve retinada da sıklıkla görülür. Nadir bir kanser türü olarak değerlendirilen MM'nin 20.yüzyıl ikinci yarısından sonra dünyanın bütün bölgelerinde insidansının artış gösterdiği tesbit edilmiştir. (1,2,3) Yıllık %5-9 oranlarda artışla MM tüm kanserler arasında %2'lik görülme sıklığı ve deri kanserlerinden ölümlerin %65-70'ini oluşturmaktadır. (4)

Erken tanı ve tedavi ile bu ölüm oranının daha aza indirilebileceği bilinmektedir. Amerika'da her yıl yaklaşık 40.000 yeni MM vakası bildirilmektedir. (5)

MM'lı hasta sıklığının az olması, tecrübeli ekipler tarafından tedavinin sürdürülmesi gerekliliği nedeniyle,1.genel cerrahi kliniğinde bu konuda daha tecrübeli ve referans bir merkez olma arzusu ile MM'lı hastaların takibi ve tedavisine önem verilmiştir.Nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle hastalığın cerrahi tedavisi, medikal tedavisi ve takibi herhangi bir cerrah ve medikal onkoloji uzmanı tarafından aynı özen ve dikkatle yapılamayacağı düşünülerek bu konuya spesifik yönelmek istenmiştir. Yapılan takipte; kliniğimize başvuran ve diğer cerrahi kliniklerce yönlendirilen MM 'lu 110 hastadan 86 tanesi üzerinde yapılmıştır. Hastalara cerrahi ve cerrahi sonrası adjuvant kemoimmünoterapi uygulanmıştır. Ortalama 37.6 ay süre takip edilen hastaların hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları

hesaplanmıştır. Bu çalışmada cerrahiye ek olarak kemoimmünoterapi uygulanmasının genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım etkisini araştırmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TARİHÇE

Malign Melanom'un (MM) ilk olarak tıp tarihinde tanımlanması 5.yy.da Hipokrat'la başlar.1787 yılında Hunter, ilk kez MM'lı bir olguyu yayınlamış, ancak hastalığı tarif edememiştir.1806 yılında Rene Laennec, Paris Tıp Fakültesinde sunduğu bildiride hastalığı tanımladı.1812 yılında ilk kez melanin deyiimi kullanıldı. MM 1820 yılında Norris tarafından İngiliz literatürüne girmiştir. Ölen bir hastanın birinci derece yakınlarında çok sayıda nevüs saptayan Norris, hastalığın herediter olduğu kanısına varmıştır. (4) 1837 yılında Isaac Parrish, Amerikan literatüründe ilk melanin olgusunu yayınlamıştır. (4) 1907 yılında Handley, verdiği konferansta bölgesel lenfatiklerin ve kan damarlarının melanin hücreleri tarafından santrifugal olarak işgal edildiğini, yayılmanın lenfatik yolla olduğunu ve metastazların geç dönemde olabileceğini bildirmiştir.Lokal nükslerin önlenmesi için geniş eksizyon ve bölgesel lenfatiklerin çıkarılması gerekliliği öne sürülmüştür. (4) 1945 yılında Pack diseksiyon piyeslerinde %42 oranında gizli metastaz saptaması üzerine prognostik faktörlerin araştırılmasına başlanmıştır.1967 yılında Leh ve arkadaşları lenfadenektominin primer tümörün eksizyonundan sonra 1 ay içinde yapılmaması halinde, 1 ay içinde yapılanlara göre 5 yıllık sağkalım oranının düştüğünü,mikrometastazların istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığı gözlemiştir. (6)

1969 yılında Clark ve arkadaşları MM'ları morfolojik olarak sınıflandırmış ve prognozda en önemli faktörün invazyon derinliği olduğunu belirterek bunları evrelemiştir. (7,8) 1970 yılında Breslow, tümörün oküler mikrometre ile ölçülen milimetrik kalınlığının ve hacminin prognozu daha iyi gösteren parametreler olduğunu savunmuştur. (4,9) 1970'li yılların sonlarında, Handley'den itibaren uygulanmakta olan 5 cm'lik eksizyon sınırının gerekliliğinin araştırılmasına başlanmıştır.1977 yılında Breslow ve Macht, ince melanomlar için daha dar eksizyon sınırlarının yeterli olacağını kabul etmiştir. (9,10) 1985 yılında Vrist ve arkadaşları (11),1986 yılında Zeiteli ve arkadaşları (12),1988 yılında Verones ve arkadaşları bu görüşü desteklemiştir. Bir mm'den ince melanomlar için 1 cmlik insizyonun yeterli olacağı kabul edilirken kalın melanomlarda bu sınırların uygulanmasının güvenirliliği tartışılmaktadır.

## **2.2. MELANİN VE MELANOSİTLERİN NORMAL YAPISI**

### **2.2.1. Melanin Pigmenti:**

Yunanca siyah anlamına gelen 'melas' sözcüğünden köken alan melanin,yaşayan her organizmada bulunan siyah,kahverengi ve sarı renkte bir pigmenttir.İlk kez 1820 yılında Sir Everard Home tarafından güneşten koruyucu etkisi gösterilen melanin,bir çok canlının,diger canlılardan korunmasında rol oynarken,insanda vücudun toksik ve karsinojenik çeşitli etkenlerden korunmasını sağlar. (13) Melanin, melanositlerdeki melanosom adı verilen organelde bulunur.Bunu ilk kez 1961yılında Fitzpatrick ve Birbeck tanımlamıştır. (14) Normalde her

melanosit tek tip melanosom içerir. Esmer, kumral ve sarışınlarda bulunan euomelanom, euomelanozomlardan sentezlenir. Kızıl saçlarda bulunan feomelanin, feomelanozomlardan sentezlenir. Bazen aynı melanosit, hem euomelanozom hemde feomelanozom içerebilmektedir. (15,16) Normal melanositlerde görülen makromelanozomlar ise cafe-au-lait lekesi, xeroderma pigmentosum, displastik nevüsler ile malign melanomalarda daha sık görülmektedir. İnsanda melanositler tarafından sentezlenen melanin pigmentinin sentezini, MSH (melanin stimulan hormon), ACTH (adrenokortikotropik hormon), prostoglandinler, lipotropin, steroid al hormonlar gibi bir grup hormon indükler. (16,17)

### **2.2.2. Melanositler:**

Melanositler nöral krestten köken alan melanoblastlardan oluşurlar. Melanositler, normalde cilt dokusunda epidermal bazal tabakada ve kıl folicüllerine sınırlı iken özellikle sakral bölgede dermiste de lokalize olabilir. Bu mongol lekesi olarak bilinir. Derideki melanositlerin oranı vücut kısımlarına, yaş ve güneşe maruz kalma derecesine göre değişmektedir. Gün ışığında etkilenen vücut alanlarında melanosit yoğunluğu diğer alanların iki katı kadardır. (18,19,20) Genital bölgede de melanosit yoğunluğu yüksektir. Erişkinlerde derideki melanosit sayısı geçen her dekatla beraber %10-20 oranında azalma gösterir. Yaşlılıkta uzun süre güneşe maruziyet ile hiperpigmentasyon veya irregüler pigmentasyon ortaya çıkar. Güçlü güneş ışığına maruziyet ile melanositler destrüksiyona uğrar. (16,19,20)

## **2.3. MELANOSİTİK LEZYONLAR**

Melanosit lezyonlar non-neoplastik ve neoplastik olmak üzere iki grupta incelenebilir.

Non-neoplastik melanositik lezyonlarda melanositlerde pigment sentezinde artım ve buna bağlı keratinosit ve diğer hücrelerde pigment birikimi olurken, sayıca artım olmaz veya çok az olur.Çil,solar lentigo,mukozal melanin ve cafe-au-lait lekesi bu grupta yer alır. (18) Neoplastik melanositik lezyonlarda ise transforme melanositlerin sürekli proliferasyonu olur. Davranışa göre de benign veya malign melanositik neoplazmlar olarak incelenir.

### **2.3.1. Benign Melanositik Neoplazmlar:**

Genelde doğumdan sonra görülür ve ileri yaşla beraber azalır veya kaybolur. İntradermal nevüs, junctional nevüs,compaund nevüs,mavi (blue) nevüs,konjenital nevüs,spitz nevüs,displastik nevüs bilinen belli başlı benign melanositik neoplazmlardır. (6,16)

### **2.3.2. Malign Melanositik Neoplazmlar:**

Bu grupta Malign Melanoma yer almaktadır.

## **2.4. MALİGN MELANOMA**

Malign Melanoma'lar deri, mukozal yüzeyler ve daha az oranda da leptomeninksler ve visceral organlarda bulunan melanositlerden gelişen malign tümörlerdir.Vücutta melanositlerin varolduğu her yerde

Malign Melanoma (MM) görülebilir. En çok yüzde, deride ve gözde retinada ortaya çıkar. Gastrointestinal sistem, karaciğer,meninkslerde ve özefagusta da nadiren primer MM görülebilir.MM'lar hızlı seyri, erken ve yaygın metastazları, görülme sıklığının gün geçtikçe artması nedeniyle her zaman araştırmacıların dikkatini çekmiştir.Yapılan birçok araştırmaya rağmen hastalığın seyrine etkin fazla bir şey yapılamamıştır. (16)

#### **2.4.1. Görülme Sıklığı ve Epidemiyoloji:**

Deri MM'larının görülme sıklığı ırk ve coğrafi bölgeler arasında farklılık gösterir. Primer deri melanomu, melanom dışı deri tümörleri haricindeki tüm malignitelerin %2-3'ünün,tüm kanser ölümlerinin %1-2sini oluşturmaktadır. (11,21) Melanom dışı deri kanserlerinin insidansı MM'dan çok daha yüksektir ancak mortalite oranları daha düşüktür. (22) Amerika'da 30 yıllık süreç içinde MM görülme sıklığı %150 oranında artmıştır.1990'ların başında her 123 beyazdan birinde MM görülürken bu oran 2000'li yıllarda her 80 beyazda bir görülme sıklığına ulaşmıştır.MM çok ince boyutta ve klinik olarak lenf nodu metastazı yapmadan tanınırlar.Amerika'da NCDB (National Cancer Data Base) 1984-1994 yılları arasındaki verilerinde %9 lenf bezi metastazı,%5 uzak organ metastazı ve %86 bölgesel yayılım olmadan MM tanısı konduğu ifade edilmektedir. (11,21)

Ülkemizde MM insidansına ait verilerin yeterli olmamasından dolayı deri kanserleri mortalitesi MM insidansı açısından fikir vermektedir. (22)

MM, beyazlarda zenci ırka göre daha sık görülür. Kadın ve erkek görülme sıklığı ülkeler arası farklılık gösterirken genelde kadınlarda 3/2 oranında daha sıklıkla görüldüğü izlenmiştir. (23,24) Erkeklerde ise mortalite oranı kadınlardan daha sıktır. (25) Son 40 yılda tüm dünyada insidansı 5-6 kat artmış,mortalite ise 2 kat artmıştır.Erken tanı nedeniyle mortalite artış oranı insidansın gerisinde kalmıştır.Son yıllarda MM artış oranını %4-7 arasında olduğunu ifade eden çalışmalar mevcuttur. (26,27) MM yaşa göre iki dönemde pik yapar bunlar 35-55 ve 65 yaş üzeridir.MM dünyada en sık Avusturalya’da görülür.100.000/40’a yakın sıklıkta görülür.Ekvatordan uzak bölgelerde bu oran 100.000/6’lara kadar inmektedir. Ülkemizde insidansı mortalite oranları ile incelediğimizde tüm deri kanserlerinin %4’ünü MM oluşturmaktadır.

#### **2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

Epidemiyolojik ve demografik verilerle, etioloji açısından sorumlu tutulan faktörler 4 ana grupta incelenebilir.

##### **2.4.2.1. Genetik**

**a) Cinsiyet:** Kadın erkek oranı coğrafik bölgelere göre farklılık gösterir. UV temasın yoğun olduğu ülkelerde oran 1/1 iken, Avrupa gibi UV temasın daha az olduğu bölgelerde ise bu oran 2/1 ‘dir. (28,29)

**b) Yaş:** Puberteden önce nadir görülür (28) 15 yaş öncesi oran 1/1.000.000’dir (52) Bunlarda dev konjenital nevüslerden köken alır. İnsidans yaşla artar.Altıncı dekatta pik yapar. (28)

c) **İrk:** Beyaz ırkta, siyah ırka oranla 12 kat daha fazla görülür. Siyah ırkta ise avuç içi, ayak tabanı, mukoza ve tırnak yatağında MM'lar beyaz ırka göre daha sık görülür.

d) **Ailesel MM:** Anne, baba veya çocukta MM görülmesi halinde aile bireylerinde MM riski 8 kat artar. (30) Familial atipik nevüs (mole) ve melanoma sendromu (FAM-M) ilk olarak Clark ve arkadaşlarının iki kız kardeşte MM tesbit edip B-K sendromu olarak hasta isimlerinin baş harfleri ile bu sendromu tariflemişlerdir. Sonradan nevüslerin atipik hücreli oldukları anlaşılınca "displastik nevüs sendromu" olarak isimlendirilmiştir. Nevüslerin familial oluşu, atipik hücrelerin bulunması ve ileride MM'ya dönüşebilmesi dikkate alınarak sendroma FAM-M adı verilmiştir. MM nedeniyle tedavi görmüş hastalarda ikincil MM görülme oranı normal popülasyona göre 5 kat artar. Risk ilk bir iki yıl içindedir.

e) **Hereditör MM:** Genç yaşta ortaya çıkan MM hereditör vasıfta otozomal dominant ve poligenetik olarak aktarılabilir. (31,32) Herhangi bir öncü lezyon olmaksızın ortaya çıkabilmektedir. Hereditör Displastik Nevüs Sendromu otozomal dominant geçişlidir. Normal kişilerde görülen displastik nevüslerin %5 kadarında MM görülürken bu sendromda %90'lara kadar çıkar. (18,33)

#### 2.4.2.2. Güneş Işınları

a) **Ultraviyole:** Beyaz ırkta MM insidansı ve mortalite oranı yaşanan bölgenin aldığı UV ışınlarının dozu ile doğru orantı göstermektedir. Ekvatora yakın yerlerde insidans yüksek iken kutuplara doğru bu insidans düşmektedir. (34) Bunu etkileyen faktörler arasında

deri tipi, güneşle temas alanları da yer almaktadır.Kuzey Avrupa ülkelerinde insidans Güney Avrupa ülkelerine göre beklenilen aksine daha yüksektir.Bu da Kuzey Avrupalıların açık tenli ve UV ile aralıklı temas etmelerine,Güney Avrupa insanının daha koyu tenli ve sürekli UV 'ye temas etmesi ile açıklanabilir (28,35) Kadınlarda uzun saçlar UV teması azalttığı için baş boyun melanomaları erkeklerde daha sıktır. (35) Giyim tarzına göre kadınların bacakları, erkeklerin ise gövdeleri UV ile daha sık temas ettiğinden kadınlarda alt ekstremitelerde,erkeklerde ise üst ekstremitelerde melanoma daha sık görülür. (28,35,36) Bilindiği üzere hem MM hemde non-melanositik deri kanserlerinde güneş ışığı en önemli faktördür. Non-melanositik deri kanserlerine ve Lentigo MM'da yaşam boyu güneşe maruz kalmanın birikimi ile risk artar. Oysa Lentigo MM dışındaki diğer MM'larda riski arttırıcı etki toplam güneş ışınına maruziyet değil, güneş ışınıyla kısa, yoğun ve tekrarlayıcı aralıklarla ve yanıklara neden olan temaslar ile ilişkilidir. (37) UV ışınların dermis derinliklerine ulaşması ile deride hücrel DNA yapısında bozukluklar ile oluşan dejenerasyonla, apoptozis veya mutasyon oluşur. Mutasyonun oluşması halinde kanserli hücreler oluşmaya başlar. UV ışınların etkisi ile epidermiste geciken hipersensivitede rol oynayan deri langerhans hücreleri aktivasyonu gelişmez. Bu da UV 'nin yaptığı immünolojik değişikliklerle karsinogenezise katkıda bulunur. (38,39,40,41)

**b) Güneşe Hassasiyet, Pigmentasyon Özelliği:** MM genel olarak beyaz ırk hastalığıdır. (42) Pigmentasyon derecesinin yüksek olduğu ırklarda oran düşüktür. (43) Güneşte bronzlaşmayan kişilerde MM riski 3-4 kat fazladır.Kızıl saç,sarı saçında, MM'nın rölatif riskini arttırıcı etkisi mevcuttur. (44)

c) **Aşırı Güneşe Maruziyet:** UV hem melanosit çoğalmasını uyarır hem de melanositik nevüs sayısını artırır. (30-45) Çillenme, çok sayıda melanositik nevüs bulunması ve çocukluk çağında güneş yanığı geçirmiş olması gibi faktörler birleşince MM rölatif riskinin 29 kat artabildiği bildirilmiştir. (30)

d) **Yapay Uv Kaynakları,İyonize Radyasyon:** Her ikisinin de uygun genetik zeminde MM riskini arttırıcı etkisi mevcuttur. (46,47)

### 2.4.2.3. Nevüsler

a) **Melanositik Nevüsler (Pigmente Nevüsler) :** Melanositik nevüs ile MM arası ilişkiyi belirleyen faktörler; nevüs sayısı, büyüklüğü, şekli ve yerleşimidir. (48,49) MM'ların % 18-85'i önceden var olan bir nevüsten geliştiğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir. (50,51)

b) **Konjenital Nevüsler:** Bu nevüsler MM öncü lezyonlarıdır. Çapı en az 20 cm olan dev konjenital nevüslerin yaşam boyu MM geliştirme riski %6 olarak bildirilmiştir. (52) 20 cm'den küçük nevüslerin yaşla beraber silinmesi halinde bile aynı bölgede MM yapma oranının yüksek olduğu görülmüştür. (18,53,54,55)

c) **Lentigo Maligna:** Genelde yaşlılarda görülen,yüzde yerleşen yavaş büyüyen düzensiz lekelerdir.Bunların 1/2 ile 1/3'ü MM'ya dönüşebileceğinden prekanseröz lezyon olarak kabul edilmektedir.

#### 2.4.2.4. İlaçlar ve Kimyasal Ajanlar

a) **Kimyasal Ajanlar:** Yapılan araştırmalarda petrokimya endüstrisinde çalışanlarda MM gelişiminin normal popülasyona göre daha sık olduğu gözlenmiştir. (56,57)

b) **İmmünsüpresyon:** Bağışıklık sisteminin işleyişinin yetersiz olduğu durumlarda MM sıklığı artar.Böbrek transplantasyonu yapılmış kişilerde 4 kat, lösemi ve lenfomada 2-8 kat,immünsupresif tedavi alanlarda 10 kat arttığı gözlenmiştir. (58,59,60) Otoimmün hastalıklarla MM riskinde artış görülür.

c) **İlaçlar ve Endokrin Faktörler:** Hastalığın görülme sıklığı yerleştiği bölge ve prognoz açısından kadın erkek arasında bir takım farklılıkların olduğu saptanmıştır. (57,61,62) Kadınlarda en yüksek melanoma insidansı menapoz sonrası görülür ve prognozu daha kötüdür. (57,63) Doğumun MM'lı annede regresyon yaptığı ifade edilmektedir.Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan levadopa melanin sentezinin bir elemanı olması nedeniyle Parkinsonlu hastalarda MM 'ya daha fazla rastlanmıştır (64,65)

#### 2.5. MM HISTOGENETİK TIPLERİ

Malign Melanoma bilindiği üzere vücutta melanositlerin olduğu her yerde gelişebilir.En sık cilt dokusundan köken alır (%90) Bununla birlikte müköz membranlar, meninksler,göz dokuları ve değişik visceral organlardan da geliştiği bildirilmektedir. (66) Malign Melanomların

%52'si baş boyun ve gövde de %46'sı alt ekstremitede yerleşmiştir.%4-10'unda primer tümöre saptanmamıştır. (67)

## **2.6. MALİGN MELANOMLARDA SINIFLANDIRMA**

Malign melanomalar yerleşim yerine göre sınıflandırılabilir. Buna göre;

### **1) Cilt Melanomaları**

- Yüzeysel yayılan MM (Superficial Spreading Malign Melanoma,**SSMM**)
- Lentigo Maligna ve Lentigo Maligna Melanoma (**LMM**)
- Akral Lentiginöz Melanoma (**ALM**)
- Noduler Melanoma (**NMM**)
- Az görülen diğer cilt Melanomaları

### **2) Cilt dışı Melanoma**

- Göz ve orbital kavite melanomaları
- Santral sinir sistemi melanomaları
- Anal kanal ve rektum melanomaları

### 3) Multiple Primer Melanoma

### 4) Primeri Bilinmeyen Melanoma

## 2.7. CİLT MELANOMALARININ GELİŞİM PATERNİ

Malign Melanomaların iki tip gelişim fazı vardır.

1) Radyal Büyüme Fazı (Radial Growth Phase)

2) Vertikal Büyüme Fazı (Vertical Growth Phase)

### 2.7.1. Radyal Büyüme Fazı

MM hücrelerinin dermoepidermal sınırdaki horizontal yayılımı gösterir. Radyal gelişim gösteren tümör epidermise sınırlıdır ve metastaz kapasitesi yoktur. Kenarları irregüler görünümde pigmente plak şeklinde görülür arada hipopigmente alanlar içerir. Gelişim süreci yıllar alır. Tümör epidermiste sınırlı kaldığı için cerrahi ile kür %100'dür. Zamanla tümör vertikal gelişim fazına veya dermal invazyona geçebilmektedir. İnsitu faz olarak ifade edilen bu dönemde SSMM,LMM,ALM yer almaktadır. Noduler MM 'da radyal gelişim fazı izlenmez. (39,68,69)

### **2.7.1.1. Radyal Gelişim Fazındaki MM'nin Histolojik Özellikleri**

- Dermiste tümör hücresi tek veya küçük gruplar halinde bulunur
- Mitoz ve tümör hücre proliferasyonu sadece epidermiste sınırlıdır.
- Epidermis ile dermisteki tümör hücreleri aynı histolojik görünüme sahiptir.
- Sıklıkla yoğun lenfositik cevabı bulunur
- Tümör kalınlığı hemen her zaman 1 mm'den daha azdır
- Genelde evre 1-2 (insitu ve mikroinvaziv) tümörü kapsar

### **2.7.2. Vertikal Büyüme Fazı**

Tümörün dermisen derin dokularına yayılmasını gösterir. Etrafında iltihabi hücre infiltrasyonu ve fibroplazi yoktur. Kötü prognoz işaretidir. Tümörün mitoz ve metastaz özelliği artar. (16,39,70) Bu fazda Noduler Melanoma yer alır (68)

### **2.7.2.1. Vertikal Gelişim Fazındaki MM'nin Histolojik Özellikleri**

- Dermisteki tümör hücre grupları epidermisteki grupların en büyüğünden daha büyüktür
- Dermal bölgede mitoz sıklıkla bulunur.
- Dermal hücreler daha az pigmentlidir.

- Lenfosit cevabı daha azdır.
- Sıklıkla 1 mm'den daha kalındır
- Genelde evre 3-4-5 (tam gelişmiş MM) 'i kapsar

1991 yılında Armed Forces Instituted of Pathology (AFIP) tarafından yapılan sınıflama günümüzde kullanılmaktadır.

### **1) Vertikal Faz içeren MM (Radyal faz içermeyen)**

- Noduler MM

### **2) Radyal Faz içeren MM**

- Yüzeyel Yayılan MM (SSM)
- Lentigo MM (LMM)
- Akral Lentiginöz MM (ALM)
- Sınıflandırılmayan Radyal Faz Melanomalar

### **3) Seyrek görülen ve sınıflandırılmayan Malign Melanomalar**

- Desmoplastik ve Nörotropik Melanomalar
- Minimal Deviye Melanomalar
- Sınıflandırılmayan Vertikal Faz Melanomaları

Tüm Malign Melanomların %90'ı cilt melanomasıdır. Cilt Melanoması, Clark ve McGovern tarafından üçe ayrılmış (SSM,LMM,NMM), sonrasında Arrington ve arkadaşları bu gruba Akral LMM 'yı eklemiştir. (33,71)

## **2.8. YÜZEYEL YAYILAN MALİGN MELANOMA (PAGETOİD MM)**

MM'ların en sık görülen tipidir. MM'ların %70'ini oluşturur. Cildin herhangi bir yerinden gelişebileceği gibi en sık baş, boyun ve sırtta görülür. 4.dekatta pik yapar.Ortalama yaş 44'dür (33,72) 1-5 yıl arasında değişen lezyon anamnezi vardır. (73) Melanositik nevüslerle en sık ilişkili lan MM türüdür.%40'tan fazlası displastik nevüs ile beraberdir. (72) Histolojik olarak bazal membran tabaka üzerinde lateral yayılım gösteren kötü sınırlı melanosit adacıkları içerir. Tümörün hücreleri genelde epiteloid tipte olup,nadiren iğsi hücreler baskın olabilmektedir. Melanositlerde nükleer atipi, mitoz ve daha az oranda nekroz ve dejenerasyon izlenir. Epidermiste irregüler kalınlaşma, retelerde distorsiyon görülür.Tümörde pagetoid gelişim mevcuttur.Plak şeklinde radyal büyümeyi yıllar boyu sürdürebilir. (5,33,69,70,74)

## **2.9. AKRAL LENTİGİNÖZ MELANOMA**

Cilt melanomlarının %2-8 arasında görülen tipidir. (23,75) İleri yaşlarda görülür. Ortalama görülme yaşı 65'tir. Kadınlarda daha sıktır. Beyaz ırkta seyrekdir.Siyah,sarı ve Latin ırklarında daha çok görülür. (23,33,48,71,75) Makroskopik olarak ayak tabanı, avuç içi,tırnak yatağı gibi kıl folikülü içermeyen alanları tutar. (76) Ayak tabanı en sık rastlanılan lokalizasyonudur. (28,76) 0.5 cm den 6 cm'ye kadar büyümüş çapta görülebilir.Tanı konduğunda ortalama 3 cm çapa ulaşmış olur. (73) Histolojik özellikleri Lentigo Malign Melanoma'ya benzemesine rağmen,daha agresif seyirlidir. Normal ışık alan bölgeleri tutmamaktadır.

(33,70,71,77) Klinik olarak üzeri pürüzlü kabarık, düzensiz ve belirsiz sınırlı lentiginöz bir lezyondur. Tırnak altı lokalizasyonunda tipik olan “Hutchinson işareti” görülür. (28,78)

## **2.10. LENTİGO MALİGN MELANOMA**

En az rastlanan Malign Melanoma tipidir. %5 oranında görülür. Her zaman güneş teması olan yerlerde görülür. En sık yanakta görülür. (%90) (73) %10 kadarı da el ve ayakların güneş gören alanlarında görülür. (28) Radyal büyüme süreci 3-15 yıl gibi uzun bir sürede olur. 6.-7. dekatlarda pik yapar. (73) Klinik olarak 3-6 cm veya daha geniş, deriden kabarık olmayan lentiginöz alan üzerinde birkaç mm’den birkaç cm’ye kadar büyüeyebilen noduler lezyonlar vardır. (73) Nodulle beraber vertikal büyüme fazı gösterirler. Histolojik olarak bu alanlarda intradermal melanositlerin morfolojik özelliklerinde varyasyonlar görülebilir. (79)

## **2.11. NODULER MALİGN MELANOMA**

Malign Melanoma’ların % 10’unu oluşturur. İntradermal yayılım göstermeyen doğrudan dermise infiltre olan, bu nedenle invazyon derecesi ve tümör kalınlığı fazla olan, prognozu en kötü seyreden MM tipidir. (69,75,80,81) Histolojik olarak hücreler epiteloid veya iğsi olabilir. İntradermal lateral yayılım yoktur. Yüzeyden kabarık bir nodül şeklinde olup, sıklıkla ülseredir. Koyu kahve veya siyah renkte, sınırları

oldukça belirgindir. Anamnezi genelde bir yıldan kısadır. Ülkemizde yapılan yayınlarda en sık görülen tip olduğu bildirilmektedir. (55,82,83)

## 2.12. NADİR GÖRÜLEN MALİGN MELANOMA

**a) Desmoplastik ve Nörotropik MM:**1971 yılında Conley ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. MM'ların %1'den azını oluşturur. Desmoplastik MM'da kollajen lif artışı mevcuttur. Nörotropik MM ise periferik sinir trasesinde sinirde kalınlaşma ve büyüme mevcuttur. Yüzde görülme sıklığı yüksektir. (19,69,84,85,86,87)

**b) Verrüköz Nevoid MM:** Papillamatöz kompaund nevüs benzeridir. (87)

**c) Spindle Cell (İğsi Hücreli) MM:**İğ hücrelerinden oluşan malign melanositlerden kaynaklıdır. Uvea ve muköz membranda sık görülür. (87)

**d) Polipoid MM:** Pediküllüdür. Pedikül epidermise bağlıdır. Noduler MM ile beraber görülebilir. (87)

**e) Spitzoid MM:** Spindle MM'ya benzer. Ancak çapı daha büyüktür.Nükleer atipi mevcuttur.Plazma hücre infiltrasyonu görülebilir. (87)

**f) Borderline ve Minimal Deviye MM (Novoid) :** Benign nevüsü taklit eder. Hafif sitolojik atipi gösterir. Biyolojik davranışı iyi seyirlidir. Uzun süre metastaz yapmayabilir. (70,85,87)

**g) Balon hücreli MM:** Hafif nükleer atipili ve balon hücre şeklini almış melanositler içerir. Cilt altı metastazları görülebilir. (88)

**h) İntradermal MM:** Dermisle sınırlıdır. En sık baş bölgesinde görülür. Epidermis normaldir. (89)

**ı) Malign Mavi nevüs:** Kaynağı mavi nevüstdür. En sık baş bölgesinde ve beyaz ırkta görülür. (87)

**j) Konjenital Melanoma:** Çok nadirdir. Dev konjenital nevüsten intrauterin MM gelişimi olabilir. (90)

**k) Çocukluk Çağı MM:** Önemli kısmı dev konjenital nevüslerden kaynaklıdır. Bir kısmı da kseroderma pigmentozum ve ailesel displastik nevüslü hastalarda görülür. (90) Prepubertal dönemde MM'ın tüm yıllar içindeki oranı %0.3, 20 yaş öncesi %2 oranında görülür.

**l) Konjenital Nevüs kaynaklı MM:** Ufak ve orta boy konjenital nevüslerden çıkan MM'lardır. (87)

## **2.13. MALİGN MELANOMUN MİKROSKOPİK SINIFLAMASI VE EVRELEME**

Malign Melanoma'da tümörün histolojik yapısı ve prognozunun ortaya konması ve biyolojisinin anlaşılmasında Clark, Breslow, McGovern gibi araştırmacıların büyük rolü vardır. (27,59,91,92) Clark ve arkadaşları tümörün invazyon derecesine göre evrelemeyi beş grupta yapmıştır.

### 2.13.1. Clark Evrelemesi

**Level 1:** Melanoma İnsitu: Tüm melanoma hücreleri bazal membran üzerinde,sadece epidermise yerleşiktir.Tedavi açısından malign kabul edilmemektedir. 5 yıllık survey %100'dür

**Level 2:** Melanoma hücreleri bazal membranı geçerek papilla dermise ulaşır. Bazen tümör hücre grupları üst retiküler dermise kadar uzanabilir. 5 yıllık sağkalım %92'lerdedir.

**Level 3:**Tümör hücreleri papiller dermisi doldurur, belirgin invazyon göstermeden retiküler dermise taşar.5 yıllık sağkalım %65'lerdedir.

**Level 4:**Tümör hücreleri retiküler dermise belirgin invazyon gösterir.5 yıllık sağkalım %54'lerdedir.

**Level 5:**Tümör hücreleri retiküler dermisi geçip subkutan yağ dokuya invazyon gösterir.5 yıllık sağkalım %48'lerdedir.

Clark'ın yaptığı evrelemeyi takiben Breslow,1970 yılında kendi vakalarında okuler mikrometre ile tümör kalınlığını ölçmüş ve prognozu doğru tahmin etmede başarılı olduğunu göstermiştir. (9) Çalışmada kritik kalınlık 0.76mm'dir.0.76 mm altındaki MM'larda prognozun çok iyi olduğu belirtilmiştir. 10 yıl sonra Breslow, MM'da spontan tümör regresyonunun da olabileceğini ifade etmiştir. Bu durumlarda tümörün kalınlık tayininin yanıtıcı olabileceği söylenmiştir. (93,94)

### **2.13.2. Breslow'un Mikrometrik Sınıflaması**

Tümör kalınlığı ve 5 yıllık sağkalım oranları şöyledir:

**Evre 1:** 0.75 mm'altı %95

**Evre 2:**0.76-1.50mm arası %86

**Evre 3:**1.51-3.00 mm arası %66

**Evre 4:**3.00 mm üzerinde %46

### **2.13.3. Klinik Evreleme**

Bir çok evrelendirme sistemi olan MM'da prognozu tahmin edebilmek ve farklı merkezlerde uygulanan tedavilerin karşılaştırılmasında ortak bir klinik evreleme kullanmak amaçlanmıştır. McNeer ve Das Gupta'nın 1964 yılında önerdikleri evreleme sistemi 3 gruptan oluşmaktadır.

**Evre 1:**Yerel yayılım mevcuttur. Metastaz belirtisi yoktur.

**Evre 2:**Bölgesel yayılım: Primer lezyona ek olarak bölgeyi drene eden lenf bezlerinde palpasyonla saptanan lenf nodülü metastazları ortaya çıkar. Lenfatik yolla yayılım satellit, in transit, skip metastazlarda sık görülmektedir.

**Evre 3:**İleri organ yayılımı: Tümörün biyolojik davranışı hakkında bilgi veren fakat sınıflandırma ve evrelendirme de kullanılmayan histolojik bulgularla nükleer ve hücresele

'gradeG1,G2,G3,G4' olarak sınıflanlandırılır. İyİ diferansiye, İndiferasiye arası sınıflanlandırılmaktadır.

1983 yılında American Joint Committee on Cancer (AJCC),Clark, Breslow sınıflanmalarıyla birlikte, tümör ganglion ve metastazları ile birlikte değİrlendirilen bir evreleme tanımladı.Mevcut tanımlama ile şekillenen TNM sınıflanması günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. (8,80,95,96)

#### **2.13.4. TNM Evreleme Sistemi**

##### **2.13.4.1. T:Primer Tümör**

**Tx:** Primer tümör tanımlanamıyor.

**To:** Primer tümör bulgusu yok

**Tis:** Melanoma insitu

**T1:** Papiller dermis invazyonu (level 2) 0.76 mm'den ince

**T2:** Tümör çapı 0.75-1.50 mm arasında papiller ve retiküler dermis birleşme yerine kadar invazyon mevcut (level 3)

**T3:** Tümör çapı 1.50mm -4.00mm arasında retiküler dermis invazyonu mevcut. (level 4)

**T4:** Tümör çapı 4.00 mm'den büyük. (level 5) Cilt altı yağ doku invazyonu mevcut

AJCC'nin 2002 yılında 17.000 hasta takibi ile oluşturulan evrelemede kullanılan ölçüm değerleri; 0.76.mm yerine 1mm,1.50 mm yerine 2 mm olarak yenilenmiştir. (97)

Buna göre T1;1 mm'den ince T2;1-2 mm arasında kalınlıkta,T3; 2-4 mm kalınlıkta

T4; 4 mm'nin üzerindeki kalınlıkla evrenmektedir. (97)

#### **2.13.4.2. N: Bölgesel Lenf Nodları**

**Nx:** Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.

**No:** Bölgesel lenf nodu tutulumu izlenmemektedir.

**N1:** Bir bölgesel lenf nodu sahasında tutulma, hareketli 5 cm'den küçük veya nodal tutulma olmaksızın 5'ten az ara lenf nodu metastazı bulunması

**N2:** Birden fazla lenf nodu bölgesinin tutulması veya 5 cm 'den büyük ve fiske lenf nodlarının varlığı, 5'ten çok ara lenf nodu metastazı tutulumu varlığı.

#### **2.13.4.3. M: Uzak Metastaz**

**Mx:** Uzak metastaz varlığı değerlendirilememektedir.

**Mo:** Uzak metastaz yoktur.

**M1:** Primer lenf nodu bölgesinin ötesinde cilt tutulumu varlığı.

**M2:** Organ metastazı (23,80,96,98)

### **2.13.5. AJCC'ye göre kullanılabilir evreleme sistemi şöyledir**

**Evre 1A:** T1,N0,M0; Primer melanom 0.76 mm'den daha az kalınlıkta veya level 2 lokalize tümör

**Evre 1B:** T2,N0,M0 Primer melanom kalınlığı 0.76-1.50 ve/veya Clark level 3

**Evre 2A:** T3,N0,M0;Primer melanom kalınlığı 1.51-4.00 arasında ve/veya Clark level 4

**Evre 2B:** T4,N0,M0;Primer melanomanın kalınlığı 4.00 mm veya daha fazla ve/veya Clark level 5

**Evre 3A:** Herhangi bir T,bölgesel lenf nodu ve/veya in-transit metastaz (N1 ve/veya N2), M0

**Evre 4:** Herhangi bir T,herhangi bir N,sistemik metastaz M1 veya M2.

Yapılan evrelemede, tümör kalınlığının yanı sıra,alt gruplarda etkin olan ve varlığında tümörü bir üst evreye taşıyan ülserasyona 2002 AJCC'nin evreleme sisteminde değinilmiştir. Buna göre evre 1,2 ve 3 'de ülser olmayan "a",ülser olan "b" olarak evreler altgruplara ayrılmıştır. Ülser grupların sağkalımı daha düşüktür.

Evre 1’de ülsere lezyon varlığında 5 yıllık sağkalım %50 iken,ülsere olmayan aynı evrede bu oran %78’in üzerindedir. (97,99)

### 2.13.6. Melanomanın evrelerine göre sağkalım oranları

Stage	5 yıllık survey	10 yıllık survey
1A	97	95
1B	90	85
2A	73	63
2B	51	41
3	37	29
4	5-10	5’in altı

### 2.14. MALİGN MELANOMA’DA PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

**a) Yaş ve Cinsiyet:** Yaş ile tümörün seyri arasında bir bağlantı kurulamasa da ileri yaşlarda tümör kalınlığının daha fazla olması prognozu da kötü etkilediği ifade edilmektedir. 50 yaş altı 10 yıllık sağkalım %84, 50 yaş üzerinde %75 olarak verilmiştir. (33,54,100,101) Kadında prognoz daha iyidir. 5 yıllık sağkalımda, kadınlarda %70, erkeklerde %50 olarak verilmiştir. Tümör kadınlarda ekstremitelerde yerleşir ve bu bölgede yerleşen melanomalar daha ince ve az

ülseredir.Bu da prognozu iyi yönde etkiler. Hormonal etkenlerin prognoza etkileri araştırılmaktadır. (13,31,33,100,101,102)

**b) Tümörün Yerleşim Yeri:** MM vücutta farklı bölgelerde farklı seyir gösterir. Buna göre yüksek riskli vücut alanları;saçlı deri,tırnak yatağı,mandibula, popliteal fossa ve genital bölgedir.5 yıllık yaşam süresi bu bölgelerde % 54.3'tür. Orta derecede riskli alanlar; kol ve bacakların ön ve arka yüzüdür. Bu grupta 5 yıllık yaşam % 79.3 olarak bulunmuştur.Düşük riskli alanlar ise ön kol ve uyluktur. 5 yıllık survey % 93.4 'tür. Yerleşim yerine göre incelediğimizde yüksek riskli grup içindeki vücut bölümleri damar yapılarından zengindir ve bu da metastazların erken olmasına neden olmaktadır. Ayrıca vücudun farklı bölgelerinde immüitenin farklı olabileceği görüşü mevcuttur. (33,54,100)

Tümörün yerleşim yeri ile histolojik tipi arasında doğru ilişki mevcuttur. Noduler melanomalar yüksek riskli alanlarda, yüzeysel yayılan melanomalar ve lentigo malign melanoma ise orta ve düşük riskli alanlarda daha sık görülmektedir. (54)

**c) İnvazyon Derecesi:** Clark tarafından 1969 yılında yapılan sınıflama hala kullanılmaktadır. Clark evresi arttıkça prognoz kötüleşmektedir. 5 yıllık sağkalım evre 1-2'de %100,evre3'te%88 ve evre5'te %15'e kadar inmektedir.Metastaz oranı ise evre 3'te %32 evre 5'te %66 olarak bildirilmektedir.

**d) Tümör Kalınlığı:** Primer tümörde ülser zemininden tümörün en derin noktasına yapılan ölçüm ile tümör kalınlığı değerlendirilir. Tek başına en önemli prognostik faktördür. Tümörün çapı ile prognozu

arasında doğrudan ilişki vardır. Çap arttıkça sağkalım kısalmaktadır. Ölçümlerde 0.76 mm baz alınır.0.76 mm altındaki kalınlıkta lenf tutulumu % 0 iken 0.76-1.50 mm arası bu oran % 20-25'lere çıkmaktadır. 1.50 -3.99 mm arasında % 50 lenf nodu tutulumu görülür.4 mm'den büyük tümörlerde tutulum %62'lerde görülür. (33,54,100,103,104)

**e) Mitoz oranı:** Biyolojik aktivitenin izlenmesinde mitoz oranı değerlidir. Tümörde oluşan proliferatif aktiviteyi gösterir. Hızlı mitoz kötü prognozu ifade eder.Her milimetrekarede beşin üzerinde mitoz sağkalımı oldukça kısaltır. Nüks oranını beş kat artırır. Her milimetrekarede sıfır veya bir mitozda ise 10 yıllık sağkalım %87' lerdedir. İki ve üstü için ise oran %64 olarak bulunmuştur. (33,54,71,100)

**f) Ülserasyon:** Cilt melanomlarının yaklaşık %25'inde görülür. Erkeklerde %29, kadınlarda ise %19 oranında ülserasyon görülür. Mikroskopik ülserasyon varlığı ile hastalığın sağkalımı arasında anlamlı bir ters orantı vardır. Evre 1'de ülserasyon olanlarda sağkalım % 50 iken ülserasyon görülmeyenlerde bu oran % 78'dir. (54,71,100,105)

**g) Satellitozis:** Retiküler dermis veya subkutiste yağ dokusunda 5 cm'den az mesafedeki cilt metastazlarına satellitozis denmektedir. Satellitlerin olması kötü prognoz kriteridir. Evre 1 melanomada satellit varlığında 5 yıllık sağkalım %36 iken,satellitozis olmayanlarda bu oran % 89'lara çıkmaktadır.

**h) Regresyon:** Melanomaların %19-60'ı arasında tümörde regresyon saptanır. Regresyon erken dönemde düzensiz pigment kaybı

ve radyal fazda inflamatuvar fazla izlenir. Bunu fibrozis, yoğun inflamatuvar cevap ve pigment inkontinansı takip eder. Hücreler dejenerasyonla kaybolup ya fokal regresyona gider, ya da tamamen yok olur. (54,100,106) Prognostik açıdan regresyonun önemi tartışılmaktadır. Bir çok çalışmada regresyon gösteren ve göstermeyen grup arasında istatistiksel anlamlı fark gösterilememiştir. Genel olarak kısmi regresyonun prognoza etkisi olmadığı savunulmaktadır. (106,107)

**I) Lenfositik İnfiltrasyon:** İnflamatuvar infiltrasyon daha çok tümör tabanında fokal veya bant şeklinde izlenir. T lenfositler, langerhans hücreleri, histiyositler ile plazma hücreleriyle infiltrasyon oluşur. (33,100,108) Çoğu tümörden farklı olarak hücrel infiltrasyon tümör nekrozuna karşı gelişmez.

**i) Pigmentasyon:** Tümörde oluşan melanogenezis tümörün diferansiye olduğunu gösterir. Pigmente olmayan melanomlarda 10 yıllık sağkalım %54 iken, pigmente olanlarda bu oran %73'tür. Amelanotik melanomalar pigmente olanlara göre daha kalındır. Bu nedenle prognozu daha kötüdür. (33,105,109)

**j) Önceden Nevüs Varlığı:** Histolojik olarak önceden nevüs varlığı olan melanomaların prognozu daha iyi seyretmektedir.

**k) Vasküler İnvazyon:** Bu parametre mikroskopik satellit oluşumu ve lenf bezi metastazın göstergesidir. (101)

**l) Histolojik Tip:** LMM,SMM'da prognoz daha iyi iken NM ve ALM'nın prognozu daha kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir. (110)

**m) Diğer Prognostik Faktörler:** 7 ve 11. kromozomlardaki karyotipik anomali olan melanomalarda yaşam süresi kısa olarak bulunmuştur. Vertikal fazda ve metastatik tümörlerde 1, 6, 7. kromozomlarda anomali, radyal fazda ise 6.kromozomda anomaliler daha fazla olarak bulunmuştur. (111,112) P53 tümör supresör gen çalışmalarında malign melanomaların %80-85'inde gen mutasyonu saptanmıştır. Yüksek p53 üretimi gösteren malign melanomaların kötü prognoz gösterdiği ileri sürülmüştür. (113,114,115) Gebelik sırasında ortaya çıkan melanomlarda gebeliğin prognozu kötü yönde etkilediği öne sürülmüştür. Metastazların daha erken ortaya çıktığı ve yaşamın daha kısa olduğu bulunmuştur. Bu sonuç hastaların immün cevabındaki değişikliklerle açıklanmaya çalışılmıştır. Gebeliğin sonlandırılması prognozu etkilememektedir. (33,102,116) Östrojen reseptör pozitifliği olan hastalara tamoxifen uygulanmış, ancak hastaların prognozunda önemli bir değişiklik görülmemiştir. (102-117) Oral kontraseptif kullanımı ile prognoz arasında anlamlı fark görülmemiştir. (117)

## **2.15. MALİGN MELANOMLARDA COĞRAFİ DAĞILIM VE SIKLIĞI**

Deri kanserlerinden ölümlerin %75'ini, tüm kanserlerden ölümlerin yaklaşık %1-2'si malign melanomaya bağlıdır. Her geçen dekatta malign melanoma görülme sıklığı da ikiye katlanmaktadır. (21,118,119) Amerika'da 1991 yılında yıllık nüfus artışı %1.17 iken malign melanomaya yakalanma oranı %7 olarak hesaplanmıştır. Amerika'da her yıl yeni 650.000 cilt tümörü saptanmaktadır. Bunların 500.000'i bazal hücreli karsinoma, 100.000'i epidermoid karsinoma,

32.000 tanesi de malign melanoma tanısı almaktadır. Her yıl cilt kanserlerinden ölen 8500 olgunun ise %75'ini malign melanomalar oluşturmaktadır. (119) İsveç'te Masback ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada malign melanomaya yakalanma oranı %5-6 olarak bildirilmiştir. 1935 yılında her 1500 kişiden biri bu kansere yakalanırken, 1980 yılında her 250 kişiden biri, 1991 yılında her 105 kişiden biri 2001 yılında ise her 75 kişiden biri bu kansere yakalanmaktadır. (119) Türkiye güneş ışınlarını oldukça yoğun aldığından cilt tümörleri açısından yüksek risk bölgeleri arasında yer alır. Çukurova Üniversitesinde 3 yıllık kanser verilerinden 1993-1995 yılları arasında toplam 7467 kanser olgusuna rastlanmıştır. Bunların 889'u (%11.9) cilt kanseri olarak bildirilmiş, bunların 72 tanesi (%8.1) malign melanoma olarak rapor edilmiştir. Tüm kanserin %1'i malign melanoma olarak izlenmiştir. (6)

## **2.16. MALİGN MELANOMA'DA TANI:**

Malign melanomaların görülme sıklığının son yıllarda artışı nedeniyle tümörün erken tanısı ve doğru tanısı için bir çok araştırma yapılmıştır. Ancak hastalığın hızlı metastaz göstermesi, amelanositik melanomların tanısının zorluğu, diğer melanositik lezyonlardan ayırımında problemler yaşanmaktadır. Rektospektif çalışmalarda nevüslerin %38'e yakın oranlarda yanlışlıkla malign melanoma tanısı aldığı saptanmıştır. (5,68,120) Histopatolojik tanısında hemotoksilen eozin boyası ile beraber birçok histokimyasal ve immünohistokimyasal boyalar denenmiştir. %100 spesifik bir belirleyici henüz bulunamamıştır. (68)

Tanıda klinik öykü,detaylı makroskopik inceleme,ek histokimyasal ve immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik inceleme gerekebilir. Bazende sadece metastazların incelenmesi ile Malign Melanoma tanısına gidilebilir. (5)

### **2.16.1. Makroskopik İnceleme**

Ciltteki lezyonun çapı, pigmentasyonundaki anormal dağılım, ülserasyon,lezyonun invazyon derecesi, lenf nodu ve organ büyümeleeri değerlendirilebilir.

### **2.16.2. Histolojik İnceleme**

Malign melanomada genelde melanin pigmentasyonu mevcuttur. Çevre ve derin dokulara invazyon eğilimi mevcuttur.Mitotik aktivitesi yüksektir. Bazen tümördeki sitolojik bulgular, standard dışına çıkıp çok değişken olabilir. Farklı morfolojik görünüm sergileyebilir. İğsi, epiteloid, taşlı yüzük görünümlü, multinükleer ve tamamen indiferansiye hücreler izlenebilir. Sitoplazma eosinofilik, bazofilik, şeffaf veya köpüksü görünümde olabilir. Gelişim paterni, psödoglandüler, trabeküler, verrüköz olabilir. (33,70) Bu farklı histolojik patern nedeniyle tümörün tanısında klasik hematoksilen eosin yanı sıra ilave histokimyasal ve immünohistokimyasal boyalar gerekir.

## **2.16.2.1. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Boyalar:**

### **2.16.2.1.1 Masson's-Fontana**

Melanin pigmentini göstermede sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Pigmente malign melanomaların tanısında sıklıkla başvuru olan bu yöntemin benign melanositik tümör ile malign melanositik tümör arasında ayırım yapamaması dezavantajdır. Melanin dışı lipofuksin gibi hücre içi pigmentleri de tutabilir. Parafin blokları uygulanabilmesi geriye dönük çalışma kolaylığı sağlar.

### **2.16.2.1.2. S-100 proteini**

İlk kez 1965 yılında Moore tarafından sığır beyninden izole edilen 21 kilodalton ağırlığında asidik bir proteindir. %100 amonyum sülfat solüsyonunda çözündüğü için S-100 adını almıştır. İki subüniti mevcuttur. (120,121,122,123) Beynin glial elemanlarında, periferik sinir sisteminin Schwann hücrelerinde ve sempatik ganglionların satellit hücrelerinde bulunur. Astrositom, glioblastom, oligodendrogliom ve akustik nörinomlar değişik oranda S-100 proteinin içerir. Gaynor ve arkadaşları ilk kez 1980 yılında S-100 proteinin pozitifliğini malign melanomalarda göstermiştir. Melanomalarda sensitifitesi yüksek iken spesifitesi düşük bir belirleyici olarak görülmektedir. Diğer immünohistokimyasal boyalarla pozitifliği daha anlamlı olabilir. (123) Malign melanoma metastazlarını, lenf nodlarındaki odakları ortaya çıkarmada etkilidir. Teknik parafin bloklara uygulanabilir ve buda kullanım kolaylığı sağlar. (120,123)

### **2.16.2.1.3. Melanoma Spesifik Antikor (HMB-45)**

Gown ve arkadaşları tarafından ilk kez 1986 yılında tanımlanmıştır. Monoklonal mouse antihuman melanoma antikor (HMB-45) melanosit ve melanoma spesifik intrastoplazmik antijeni tanır. (118) Malign melanomalardaki HMB-45 ile boyanma birçok çalışmada değişik sonuçlar vermiştir. Malign melanoma yanısıra atipik melanositik hiperplazi, kompond nevüs junctional komponenti, spitz nevüs, displastik nevüsler gibi benign melanositik lezyonlarda, fetal ve neonatal melanositlerde pozitif boyanma elde edilebilir. Erişkin melanositlerde pozitif HMB-45 ile negatif boyanma görülebilir. Sonuçta HMB-45'in proliferen olan melanositlerde pozitif immün reaksiyon verdiği sonucuna götürmüştür. (118) HMB-45'in nonmelanositik tümörlerdeki boyanma özellikleri de araştırılmıştır. Bazı meme kanserlerinde, hepatosellüler karsinomalarda, olfaktör nöroblastomda, bazı tükürük bezi tümörlerinde, nöral anjiolipomda HMB-45'in cross reaksiyon gösterdiği bildirilmektedir. HMB-45'de parafin bloklara uygulanabilir. (118)

### **2.16.2.2. Diğer histokimyasal ve immünohistokimyasal Yöntemler**

#### **2.16.2.2.1. Whartin-Stary**

1920 yılında ilk kez spiroketleri göstermek için kullanılmıştır. Ph 4 iken spiroketleri gösterirken, Ph 3.2'de melanin pigmentini boyamaktadır. Masson-Fontana gümüşleme yönteminden daha hassas olduğunu gösteren yapılar vardır. Masson's-Fontana ile demir, formalin,

lipofuksin ve arjantaffin granülleride pozitif boyanırken Whartin-Stary ile boyanma göstermez. (124)

#### **2.16.2.2.2. AgNORs**

NORs (Nucleolar Organizer regions) proteini gümüşleme ile (AgNORs) melanositik lezyonlarda, değeri benignde 1.26 iken malign melanomada 3.76 olarak ölçülmüştür. Malign melanomada malignite belirleyici olarak kullanılabilir. Prognostik önemi net değildir.

#### **2.16.2.2.3. DOPA**

DOPA (3,4 dihidroksi fenil alanin) DOPA'da artış hücrede pigmentasyonu gösterir. Malign melanoma tanısında sensitivitesi yüksektir. Tanı dokuda kesitsel çalışmada kullanılır ve pahalı bir yöntemdir. (118)

#### **2.16.2.2.4. NKI/C-3**

Melanoma hücresinin membran fraksiyonuna karşı geliştirilen NKI/C-3 antikorunun malign melanomada yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu belirtilmektedir. Bir çok çalışmada %70-80 arası pozitiflik oranları saptanmıştır. Teknik parafin bloklara uygulanabilir. Malign melanomalar yanı sıra benign nevüs, tiroid medüller karsinom, karsinoidler, prostat karsinomlarında da tümörde

pozitif boyanma olması spesifite ve sensitivitenin çok yüksek olmadığını düşündürmektedir. (120)

#### **2.16.2.2.5. PCNA ve Ki-67**

PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) ve Ki-67; DNA sentez ve tamirinde rol alan bir proteinlerdir. Her ikisinde de nükleer boyanma görülür. Malign Melanomlu olguların % 50'sinin üzerinde yüksek PCNA ve Ki-67 ile boyanma görülmüştür. Clark evrelemesi artarken PCNA ve Ki-67 ile boyanma yoğunluğu artar. Bu belirleyiciler benign nevüslerde ise negatif boyanma göstermektedir. (125)

Melanomaya spesifik olabilecek pek çok membran ve sitoplazmik antikor ortaya çıkmıştır. Epitelyal membran antijen, Nöron Spesifik Enolaz gibi belirleyicilerde dahil olmak üzere tamamında spesifite ve sensitivite HMB-45'den daha düşük bulunmuştur.

#### **2.16.2.3. Malign Melanoma'ların Elektron Mikroskopisi Bulguları:**

Melanin granülleri çok az olan amelanotik veya hipomelanotik melanomlarda ışık mikroskopu ile tanı güç konur. Yanlış tanı alınabilir. Hücre nükleus çapı Malign

Melanomlarda büyük, displastik nevüslerde daha küçüktür. Benign ve normal nevüslerde daha da küçük olarak görülmektedir. (111)

#### **2.16.2.4. Malign Melanoma'larda Doku Kültürü**

Rauge tarafından yapılan çalışmalarda ışık mikroskopisi düzeyinde negatif kabul edilen olguların %21'inde doku kültüründe melanom hücresi üretilmiştir.

#### **2.16.2.5. Malign Melanoma'larda Moleküler Çalışmalar**

Yapılan çalışmalarda olguların %93'ünde karyotipik anormallikler saptanmıştır. 1,7,9,11.kromozomlarda sitogenetik değişimler vardır. En sık görülen değişimler monozomi3, trizomi8, 6.kromozomun uzun kolunun kaybıdır. P53 tümör supresör geninde inaktivasyonda kanserlerde en sık görülen gen mutasyonu olduğu gibi MM'da da sıklıkla görülür. 17.kromozomun 238 ve 253'üncü kodonlarında mutasyonlar MM'ya spesifiktir. (115)

### **2.17. MALİGN MELANOMA TEDAVİ PRENSİPLERİ**

Malign melanomada uzun süreli sağ kalımı sağlayan en iyi tedavi yöntemi cerrahidir. Geliştirilmiş diğer tedavi yöntemlerinden kemoterapi, immünoterapi ve radyoterapi gibi yöntemler palyatif amaçlı kullanılmaktadır. Malign melanoma tanısına biopsi ile ulaşıldıktan sonra hastaya göre tedavi protokolü oluşturulur. Hastanın tedavisi için evreleme yapılmalıdır. Bunu da anamnez, fizik muayene, lezyonun histopatolojisi, labaratuvar değerleri,metastaz şüphesi halinde gerekli

radyolojik incelemelerin yapılması ile evre saptanmaya çalışılır ve tedavi buna göre belirlenir. (108)

### **2.17.1. Primer Melanoma Tedavisi (Evre 1A,1B,2A,2B)**

Hastalık sadece lezyonun bulunduğu yerdedir. Amaç lokal nüksü engellemektir. Yapılan incelemelerde lokal ve uzak metastazlara rastlanamamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından düzenlenen protokolda T1 tümörlerde veya 1 mm'den ince olan tümörlerde 1 cm çapında sağlam deri içeren eksizyon yeterli olacağı ifade edilmiştir. Tümör kalınlığına göre 2 ile 5 cm arası sağlam deri eksizyonu yeterli görülmüştür. Bir çok çalışmalarda da 1-4 mm kalınlığındaki malign melanomalarda 2 cm eksizyon sınırı yeterli görülmüştür. (67) Eksizyon derinliği yüzeysel fasyanın altında muskularis fasyanın üzerine kadar olmalıdır. Lokalizasyonuna göre, el ve ayak parmaklarında tırnak altındaki malign melanomada, amputasyon yapılmalıdır. Eksizyon sonrası defekt primer sütür veya flab gibi uygun cerrahi teknikle kapatılır. Hasta izleme alınır. Bu evrede lenf nodu diseksiyonu gerekliliği tartışmalıdır.

### **2.17.2. Evre 3 MM Tedavisi**

Bölgesel lenf nodu metastazlarının düşünüleceği bir evredir. Klinik olarak gösterilmese de primer lezyonun eksizyonuna lenf nodu diseksiyonu da eklenmelidir. Evre 3 'te lezyon kalınlığı ve lenf nodu yayılımı derecesi prognozu yakından ilgilendirir.

### **2.17.3. Evre 4 Melanoma Tedavisi**

Primer tümörün eksizyonu ve bölgesel lenf nodu eksizyonuna ilaveten sistemik kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi tek tek veya kombine olarak kullanılabilir.

### **2.17.4. Lokal Nüks ve İntratransit Metastazların Tedavisi**

Lokal nüks, primer tümörden ve eksize edilmiş alandan 5 cm' lik mesafeye kadar olan bölgedeki tümördür. İntra-transit metastazlar ise, primer tümörün 5 cm uzağından, bölgesel lenf nodlarına kadar olan bölgede yer alan metastazlardır. (41) Lokal nüksler genelde prognozu kötü olan kalın melanomalardan sonra ortaya çıkar. (71) Tedavisinde de en iyi cevap düşük riskli ve eksizyon yapılmış hastalarda alınır. Lokal ve intra-transit metastaz riski en yüksek olan melanomalar şöyle sıralanabilir. (20)

- 1) El, ayak ve yüzde yer alan tümörler (%5-12)
- 2) Ülserasyon (%11.5)
- 3) Tümör kalınlığının 4 mm üzerinde olması (%13)

Tedavide uygulanabilecek seçenekler şöyle sıralanabilir;

- 1) Tek bir lokal nüks geniş eksizyonla çıkarılabilir.
- 2) Lezyon içine immünoterapi uygulanabilir.
- 3) Radyoterapi uygulanabilir.
- 4) İzole ekstremitte perfüzyonuyla kemoterapi ve hipertermi uygulanabilir.

## **2.18. MALİGN MELANOMA UZAK METASTAZLARI**

Malign melanomalar arteryal kaskadla yayılım gösteren tümörlerdir.Çoğunlukla bölgesel lenf nodlarını tutarlar. Bazen skip metastaz şeklinde lenf ganglionu tutulmadan uzak metastazlarda izlenebilir. Malign melanomalı bir hastanın klinik seyrinin devam etmesi halinde %63'ünde akciğer, %55'inde karaciğer ve %41'inde de beyin metastazları görülebilir. (125) Melanomadan ölen hastalara yapılan otopsilerde;%70-80 Akciğer metastazı, %70 Karaciğer metastazı, %40 Beyin metastazı,%30-40 Kemik metastazları izlenmiştir. Beyin ve Karaciğer metastazları arteryel yolla oluşurken, kemik metastazları genelde ilk metastaz olmaz. (71)

## **2.19. BÖLGESEL LENF NODLARINA METASTAZ YAPMIŞ MM'NİN TEDAVİSİ**

Lenf nodlarına metastaz, malign melanoma metastazlarının en sık görülen şeklidir. Metastazlı ganglion sayısı ve pregangliyonun metastaz varlığı prognozda önemlidir. (106) Sağ kalımı uzatacak tek tedavi yöntemi cerrahidir. Bu nedenle lenf nodulü metastazlı hastalarda bölgesel lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Clark level 3 malign melanomalarda lenf nodu tutulumu % 41 iken tümör derinliği arttıkça lenf nodu tutulumu %89'a kadar çıkar. Bu aşamada bölgesel lenf nodu diseksiyonu hem profilaktik hem de evreleme için yapılabilir. Lenf diseksiyonunu bu aşamada elektif veya terapötik olarak uygulanabilir. Elektif amaçlı lenf nodu diseksiyonunda lenf nodu metastazı olmayan ile metastaz tesbiti sonrası yapılan diseksiyon arasında hastaliksız sağ kalım

açısından anlamlı bir fark görülmediği yapılan çalışmalarda ifade edilmiştir. (67) Elektif diseksiyonda %50'nin üzerinde mikrometastazın görülmemesi ve ameliyatın önemli bir morbidite nedeni olması diseksiyonda seçiciliği gerektirmektedir. Alt ekstremitte malign melanomlarında iliak lenf nodüllerinde nöbetçi lenf nodülü (Cloquet) tutulmamış ise metastaz izlenmez. Yapılan yüzeysel inguinal diseksiyonda Cloquet nodülü negatif ise diseksiyon derin plana geçirilmez. Tümörün en yakınındaki bölgesel lenf nodüllerine radyoaktif madde veya vital boyalarla işaretleme ile (isosulphan blue) belirlenen nodülde metastaz varsa diseksiyon yapılır. Böylece gereksiz diseksiyon önlenir. Bu tip diseksiyona selektif diseksiyon denir. (67) Baş-boyun bölgesinde yerleşmiş tümörlerde yerine göre ön üçgen, arka üçgen diseksiyonları yapılabilir. Kanlanmanın ve lenf tutulumunun hızlı olduğu bu bölgelerde klasik veya radikal boyun diseksiyonları uygulanabilir. Üst ekstremitte yerleşimli malign melanomada Level 1-2-3 axiller diseksiyon yapılır. Alt ekstremitede ise yüzeysel, derin ve lüzum halinde ilial, pelvik diseksiyonlar yapılabilir. (67)

### **2.19.1. Lenfatik Anatomi**

Cildin lenfatik anatomisi Sappey tarafından 19.yüzyılın sonlarına doğru ayrıntılı olarak ortaya konmuştur. Lenfosintigrafi ile 1989 yılında Eberbach ve Wahl fonksiyonel anatomiyi belirleyebilmişlerdir. İki ve üç lenfatik havuza akımın girebildiği ve akım bölgelerinin çakışabileceğini göstermişlerdir. Gövdedeki melanomlar için yapılan lenf nodu diseksiyonunda akım yönünün önceden saptanması önerilmektedir. (112)

### **2.19.1.1. Aksiller Lenf Diseksiyonu**

Aksiler diseksiyon bölgesi aksiler boşluğa yerleşmiş olan lenf ganglionlarının çıkarılmasıdır. Bu lenf ganglionları 5 gruba ayrılır:

- 1) Lateral Ganglionlar: Üst ekstremiteden gelen lenfatikleri alan ilk gruptur. Aksiller venin arkasındadır.
  - 2) Pektoral (anterior) Ganglionlar: Göğsün büyük bölümünü drene ederler. Pektoralis minör kasının alt kenarında yer alırlar.
  - 3) Posterior (subkapsüler) Ganglionlar: Omuzun arka bölümünü drene ederler. Subkapsüler ven boyunca uzanırlar. Arka aksiler kıvrımında yer alır. Torakodorsal sinirlerle ilişkidedir.
  - 4) Santral Ganglionlar: Diğer üç ganglion drenajlarının toplandığı yerdir. Aksillanın tabanına yakındır. En sık palpe edilen gruptur.
  - 5) Apikal (Subklavikuler) Grup: Diğer bütün ganglion gruplarını drene ederler. Klavipektoral fasya arkasında yer alır ve aksillanın tepesine doğru uzanır. Burada lenfatikler venöz havuza veya derin servikal lenf ganglionlarına drene olabilir.
- (92) Lateral ve santral gruplarda 10-14 arası ganglion görülebilir.

### **2.19.1.2. İlioinguinal Lenf Diseksiyonu:**

Bu bölgede metastaz olabilecek femoral ve iliak ganglionlar mevcuttur. İliofemoral ayırımıdaki Cloquet ganglionu ve obturatuar

ganglionlar da bu gruba dahildir. Femoral metastazı olan hastaların %25-50 oranında iliak metastaz gelişme riski vardır. Bu nedenle kanıtlanmış ganglion metastazı olan hastalarda hem iliak, hemde femoral ganglionların birlikte çıkarılması önerilmektedir. Buna karşın bazı cerrahlar ganglion metastazı inguinal ligamentin üzerine kadar olan hastaların iyileştirilmesinin güç olduğunu ifade etmiş, kombine ilioinguinal diseksiyonda sadece inguinal diseksiyon yapanlara oranla lenfödem oluşma riski ve yara komplikasyonlarında ki artışın fazla olduğu ifade edilmiştir. Bu kapsamda ilioinguinal diseksiyona karşı çıkılmıştır. Bir diğer görüş ise, iliak diseksiyonla hastalık sağkalımının uzatılabileceği şeklindedir. 5 yıllık sağkalım %9-25 arasındadır. İliak mikrometastazlı hastalarda bu sağkalıma diseksiyonun katkısı vardır. İki tarafta da metastaz saptanması halinde bilateral inguinal diseksiyon yapılır. Ameliyatın morbiditesi lenf ödem gelişme riski fazla olması nedeniyle yüksektir. Kasık bölgesi diseksiyonlarında enfeksiyon, seroma, flep nekrozu şeklinde komplikasyonlar görülebilir.

### **2.19.1.3. Radikal Boyun Diseksiyonu**

Baş boyun bölgesindeki melanomlarda lenfatik metastaz şu şekilde görülür: Kulak önünde yer alan melanomlar genelde parotis, submandibular, submental, üst juguler, posterior ve anterior üçgen lenf bezlerine metastaz yapar. Kulak arkasında kalan saçlı deride yer alan melanomaların metastaz alanı ise oksipital, postaurikuler, posterior üçgen ve juguler zincirdeki ganglionlardır. (71) Ganglion metastazı saptanan hastalarda radikal boyun diseksiyonu, elektif amaçlı yapılan

boyun diseksiyonlarında, modifiye boyun diseksiyonu uygulanması önerilmektedir. (106)

#### **2.19.1.4. Modifiye Boyun Diseksiyonu**

Radikal boyun diseksiyonundan farklı olarak sternoklavikuler kas ve spinal aksesör sinir korunur. (71) Kozmetik ve fonksiyonel sonuçları daha iyidir.

#### **2.19.1.5. Posterior Boyun Diseksiyonu**

Pariyetal, oksipital ve mastoid bölgedeki saçlı deride ve boyun arkasında yer alan tümörlerde, lezyonla birlikte embolik diseksiyon önerilmektedir. Lenatik drenaj yoluna yakınlığı nedeniyle superfisyal, oksipital arter eksternal juguler ven, spinal aksesör, oksipitalis major ve minör, aurikularis major, supraklavikuler, posterior aurikuler sinirler çıkarılmaktadır. (113)

### **2.20. ADJUVAN TEDAVİLER**

#### **2.20.1. Kemoterapi**

**Dacarbazine (DTIC):** Malign melanomalarda tedavide sistemik kemoterapinin etkinliği yetersizdir. Tek ilaç olarak dacarbazine ve nitrozüre kullanımlarında %10-20 oranında cevap alınabilmiştir. İyi cevap verenlerin diğerlerine göre uzun yaşadıkları görülse de tam

remisyon nadirdir. (14) Metastazlı hastalarda Dacarbazine'nin %20 oranında cilt, cilt altı ve lenf nodülü ile akciğer lezyonlarına iyi cevap verirken, kemik ve karaciğer lezyonlarında ise bu etki görülmemektedir. İyi cevap süresi ortalama 5-6 aydır. Tam remisyon %5 hastada görülmekte ve bunların %2'si uzun süre hastalıksız kalmaktadır. (67)

### **2.20.2. İmmünoterapi:**

**İnterferon:** İnterferonlar her biri belli bir kromozom bölgesince kodlanan, evrim boyunca korunmuş bir protein grubudur. İnterferonlar en az yirmi altı tipi olan glikoproteindir. Üç ana gruba ayrılır; 1) IFN alfa 2) IFN beta 3) IFN gamma

IFN alfa esas olarak lökositlerce, IFN beta fibroblastlarca, IFN gama T-lenfositlerce sentezlenir. IFN'lar türe spesifiktir ve özgül reseptörler üzerinden etki gösterirler. Antiviral, antiproliferatif, hücre farklılaşmasını uyarıcı, onkojen ekspresyonunu inhibe edici etkileri vardır.

**Antiproliferatif etki:** Hem normal hem de malign hücrelerde antiproliferatif etki gösterirler. Hücre döngüsünün tüm evrelerini yavaşlatır.

**Onkojen ekspresyonuna etki:** IFN'ların onkogen ifadenmesini baskılayarak hücre çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir.

**Fenotipik ekspresyona etki:** Uzun süreli IFN tedavisi viral genom sayısını azaltmakta, hücreleri normal fenotipe dönüştürmektedir.

İmmümodulatör etki: IFN'lar Natural Killer (NK) hücrelerinin sitotoksik aktivitesini artırır.NK hücrelerin öldürücü duruma geçmelerini hızlandırır.Aktif NK hücreleri virüs, infekte hücreleri ve tümör hücrelerini tanırlar.Sonra lizis yaparlar. IFN'lar makrofajların fagositik aktivitesini ve antikora bağlı polimorfonükleer lökositlerin sitotoksik aktivitelerini arttırır.

Hücre farklılaşmasına etki:IFN'lar hücre farklılaşmasını ve olgunlaşmasını uyarırlar. Hücre farklılaşmasında rol oynayan makro moleküllerin sentezini arttırırlar.IFN alfa'nın etkisinden faydalanılan, Faz 2 çalışması yapılan hastalıklar şunlardır;

Kronik lösemi, lenfoma, multiple myeloma, renal hücreli karsinoma, kaposi sarkomu, bazal hücreli karsinom ve mesane karsinomudur.

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. GENEL TEDAVİ PROTOKOLÜ**

Yapılan bu çalışmada 02.02.1997 -06.06.2007 tarihleri arasında 1.genel cerrahi kliniğine başvuran 112 hastadan,çalışma kriterlerine uygun 86 tanesi alınmıştır. Hastaların 35 kadın (%40.7), 51'i erkek (%59.3) olup, yaş ortalaması 55.54 yıl idi.

##### **3.1.1. Cerrahi Tedavi**

Lezyonun evresine ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi sonucu geniş total eksizyon (TE) ve/veya total eksizyon+lokoregional lenf nodu diseksiyonu (TE+LRLND) uygulandı.Evre 2 'de 5 hastaya TE

Evre 2'de 25 hastaya TE+LRLND

Evre 3'de 37 hastaya TE+LRLND

Evre4'de 14 hastaya TE+LRLND

Rektal MM'lı 4 hastaya abdominoperineal rezeksiyon (Miles Prosedürü) uygulandı.

### **3.1.2. Medikal Tedavi**

#### **3.1.2.1. Adjuvan İmmünoterapi**

Hastalara yüksek doz İnterferon alpha, indüksiyonda 20x10milyon Ü/m<sup>2</sup>/haftada 5 gün /1 ay İV infüzyon, takiben idame tedavisinde 10x10milyon/m<sup>2</sup>/haftada 3 gün/11 ay SC veya İM düşük doz olarak uygulandı.

#### **3.1.2.2. Adjuvan Kemoterapi**

Dacarbazine (DTIC) 200 mg/m<sup>2</sup>/1 ayda5 gün/3 ay süre ile uygulandı.

#### **3.1.3. Diğer Tedaviler**

Bu hastalar,daha önceden adjuvan immünoterapi veya adjuvan immünoterapi + adjuvan kemoterapi almış, takiplerinde lokal nüks, bölgesel metastatik hastalık veya uzak metastaz saptanmış hastalardır.

- 1) Hipertermik İzole Organ Perfüzyonu (yaygın satellit lezyonu olanlarda)
- 2) Fotemustin 100 mg/m<sup>2</sup>/haftada 1 gün/3 hafta,4 haftalık tedavi aralığını takiben fotemustin100mg/m<sup>2</sup>/3 haftada 1 gün/1 yıl süre ile uygulandı.

3) Temozolamide uygulaması 150-200 mgr/m<sup>2</sup>/5 gün/28 gün ara ile yapıldı.

Bu hastalar ortalama 37.6 ay süre ile ilk bir yıl her ay, sonraki 2 yıl 3 aylık periyotlarla, 3.yıldan sonra 6 ayda bir rutin kontrol ve takipleri yapıldı.



#### 4. BULGULAR

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  std.sapma şeklinde kategorik değişkenler içinse % olarak ifade edildi. Genel ve hastalısız sağkalım üzerinde sınıflanabilir değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Herbir risk faktörü içerisinde kaba sağkalım, 1 ve 3 yıllık sağkalım düzeyleri hesaplandı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastalarımızın genel ve patolojik özellikleri tablo 1-5 de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Takip edilen MM'ların Primer Lokalizasyon yeri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo1.** Primer Lokalizasyon

Yerleşim	Olgu Sayısı	Yüzde (%)
Baş Boyun	12	14,11
Üst Ekstremitte	15	17,4
Alt Ekstremitte	39	45,3
Gövde	8	9,3
Sırt Alt	1	1,2
Sırt Üst	7	8,1
Anal Kanal	4	4,7

Takip edilen MM'lı hastaların Patolojik Tipleri Tablo-2'de verilmiştir

**Tablo 2.** Patolojik Tipler

<b>Tip</b>	<b>Olgu Sayısı</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Yüzeysel</b>	23	26,7
<b>Nodüler</b>	42	48,8
<b>Akral</b>	13	15,1
<b>Lentigo</b>	2	2.35
<b>Metastatik</b>	6	7,0

Clark-Level ve Breslow sınıflamasına göre sınıflandırılmaları Tablo 3 ve Tablo 4 de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Clark Evrelemesi

<b>Clark Evrelemesi</b>	<b>Olgu Sayısı</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Evre 1</b>	1	1,26
<b>Evre 2</b>	14	17.20
<b>Evre 3</b>	22	27,16
<b>Evre 4</b>	35	43.20
<b>Evre 5</b>	9	11.18

**Tablo 4.** Breslow Evrelemesi

Breslow Evrelemesi	Olgu Sayısı	Yüzde (%)
Evre 1	3	3.72
Evre 2	16	19.75
Evre 3	36	44.44
Evre 4	26	32.09

Hastaların TNM evresine göre sınıflandırılması Tablo 5 de verildiği gibidir.

**Tablo 5.** TNM Evrelemesi

TNM Evrelemesi	Olgu Sayısı	Yüzde (%)
Evre 1B	3	3,5
Evre 2A	19	22,1
Evre 2B	13	15,1
Evre 3	37	43.02
Evre 4	14	16,2

#### **4.1. GENEL VE HASTALIKSIZ SAĞKALIM ANALİZİ**

Yapılan genel ve hastaliksız sağkalım analizinde 86 hastanın (%31.4) 27'si takip süresi içinde eksitus oldu. Diseksiyon yapılan 8 hastanın (%9.3) cerrahi sonrası erken dönemde, lenf nodu diseksiyonu

yapılan bölgede lenfösel ve sonrasında yara yeri enfeksiyonu gelişti. Drenaj, antibiyotik tedavisi ile düzeltildi. Diseksiyon yapılan 4 hastada (%4.6) cerrahi sonrası medikal tedaviye dirençli lenfödem gelişti. Hastaların 4'ünde pelvik metastatik kitle, 17'sinde karaciğerde metastaz tesbit edildi.

**Tablo 6-A.** Genel Sağkalımı Etkileyebileceği Düşünülen Risk Faktörlerine Göre Olguların Dağılımı

Değişkenler	Frekans (n/N)	Genel Sağkalım	P
<b>Cinsiyet</b>			0,703
Kadın	10/35	71,4	
Erkek	16/51	68,6	
<b>Yerleşim</b>			<0,001
Baş Boyun	4/12	66,7	
Üst Ekstremité	2/15	86,7	
Alt Ekstremité	14/39	64,1	
Gövde	2/8	75,0	
Sırt Alt	1/1	0,0	
Sırt Üst	2/7	71,4	
Anal Kanal	1/4	75,0	
<b>Tip</b>			0,023
Yüzeyel	5/23	78,3*	
Nodüler	13/42	69,0*	
Akral	3/13	76,9*	
Lentigo	0/2	100,0	
Metastatik	5/6	16,7	
<b>Göz Rengi</b>			0,866
Mavi	1/3	66,7	
Yeşil	7/19	63,2	
Kahverengi	16/50	68,0	
Siyah	1/3	66,7	
Ela	1/10	90,0	

**Tablo 6-B.** Genel Sağkalımı Etkileyebileceği Düşünülen Risk Faktörlerine Göre Olguların Dağılımı

Değişkenler	Frekans (n/N)	Genel Sağkalım	P
<b>TNM Evresi</b>			<0,001
Evre 1B	0/3	100,0 <sup>†</sup>	
Evre 2A	0/19	100,0 <sup>†,‡</sup>	
Evre 2B	0/13	100,0 <sup>†,‡</sup>	
Evre 3	14/37	62,2 <sup>†</sup>	
Evre4	12/14	14,3	
<b>Clark Evrelemesi</b>			0,007
Evre 1	0/1	100,0	
Evre 2	0/14	100,0 <sup>†,¶</sup>	
Evre 3	4/22	84,6 <sup>¶</sup>	
Evre 4	17/35	57,6	
Evre 5	5/9	44,4	
<b>Breslow Evrelemesi</b>			<0,001
Evre 1	0/3	100,0	
Evre 2	0/16	100,0 <sup>†</sup>	
Evre 3	7/36	84,3 <sup>†</sup>	
Evre 4	19/26	26,9	
<b>Tedavi</b>			0,033
Cerrahi	0/7	100,0	
Cerrahi + İmmünoterapi	0/9	100,0 <sup>§</sup>	
Cerrahi + İmmünoterapi + KT	26/69	62,3	

**Tablo 6-C.** Genel Sağkalımı Etkileyebileceği Düşünülen Risk Faktörlerine Göre Olguların Dağılımı

<b>Değişkenler</b>	<b>Frekans (n/N)</b>	<b>Genel Sağkalım</b>	<b>P</b>
<b>Cerrahi Türü</b>			0,192
Lokal Eksizyon	2/15	86,7	
Lokal Eksizyon + LN Diseksiyonu	4/22	81,8	
LN Diseksiyonu	17/41	58,5	
Amputasyon	3/7	57,1	
<b>Özgeçmiş</b>			0,275
Yok	16/43	62,8	
Travma	8/26	69,2	
Güneş Işığı	2/14	85,7	

\* Metastatik grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ).

† Evre 4 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ).

‡ Evre 3 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ).

¶ Evre 5 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,01$ ).§ Cerrahi + İmmünoterapi + KT grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ).

1 ve 3 yıllık takip sürecinde hastalısız sağkalım analizi kendi hastalarımızda şöyledir. (Tablo 7, Grafik 1)

**Tablo7-A.** Hastalısız Sağkalım Düzeyini Etkileyebileceği Düşünölen Risk Faktörlerine Göre Olguların Dağılımı

Değişkenler	Frekans (n/N)	Genel Sağkalım	1 yıllık Sağkalım	3 yıllık Sağkalım	P
<b>Cinsiyet</b>					0,703
Kadın	10/35	71,4	97,1	75,3	
Erkek	16/51	68,6	92,2	67,7	
<b>Yerleşim</b>					<0,001
Baş Boyun	4/12	66,7	91,7	62,5	
Üst Ekstremitte	2/15	86,7	100,0	83,3	
Alt Ekstremitte	14/39	64,1	92,3	68,1	
Gövde	2/8	75,0	100,0	85,7	
Sırt Alt	1/1	0,0	0,0	0,0	
Sırt Üst	2/7	71,4	100,0	71,4	
Anal Kanal	¼	75,0	100,0	66,7	
<b>Tip</b>					0,023
Yüzeyel	5/23	78,3*	95,7	79,8	
Nodüler	13/42	69,0*	90,5	72,6	
Akral	3/13	76,9*	100,0	71,4	
Lentigo	0/2	100,0	100,0	100,0	
Metastatik	5/6	16,7	100,0	16,7	
<b>Göz Rengi</b>					0,866
Mavi	1/3	66,7	100,0	66,7	
Yeşil	7/19	63,2	100,0	72,2	
Kahverengi	16/50	68,0	90,0	68,6	
Siyah	1/3	66,7	100,0	66,7	
Ela	1/10	90,0	100,0	87,5	

**Tablo7-B.** Hastaliksız Sağkalım Düzeyini Etkileyebileceği Düşünölen Risk Faktörlerine Göre Olguların Dağılımı:

Değişkenler	Frekans (n/N)	Genel Sağkalım	1 yıllık Sağkalım	3 yıllık Sağkalım	P
<b>TNM Evresi</b>					<0,001
Evre 1B	0/3	100,0 <sup>†</sup>	100,0	100,0	
Evre 2A	0/19	100,0 <sup>†,‡</sup>	100,0	100,0	
Evre 2B	0/13	100,0 <sup>†,‡</sup>	100,0	100,0	
Evre 3	14/37	62,2 <sup>†</sup>	100,0	68,3	
Evre4	12/14	14,3	64,3	10,7	
<b>Clark Evrelemesi</b>					0,007
Evre 1	0/1	100,0	100,0	100,0	
Evre 2	0/14	100,0 <sup>†,¶</sup>	100,0	100,0	
Evre 3	4/22	84,3 <sup>¶</sup>	100,0	87,0	
Evre 4	17/36	57,6	94,7	57,9	
Evre 5	5/9	44,4	66,7	44,4	
<b>Breslow Evrelemesi</b>					<0,001
Evre 1	0/3	100,0	100,0	100,0	
Evre 2	0/16	100,0 <sup>†</sup>	100,0	100,0	
Evre 3	7/36	84,3 <sup>†</sup>	97,4	82,5	
Evre 4	19/26	26,9	84,6	33,7	
<b>Tedavi</b>					0,033
Cerrahi	0/7	100,0	100,0	100,0	
Cerrahi + İmmünoterapi	0/9	100,0 <sup>§</sup>	100,0	100,0	
Cerrahi + İmmünoterapi + KT	26/69	62,3	92,8	64,8	

**Tablo7-C.** Hastaliksız Sağkalım Düzeyini Etkileyebileceği Düşünölen Risk Faktörlerine Göre Olguların Dağılımı

Değişkenler	Frekans (n/N)	Genel Sağkalım	1 yıllık Sağkalım	3 yıllık Sağkalım	P
<b>Cerrahi Türü</b>					0,192
Lokal Eksizyon	2/15	86,7	93,3	86,2	
Lokal Eksizyon + LN Diseksiyonu	4/22	81,8	95,5	79,8	
LN Diseksiyonu	17/41	58,5	92,7	63,6	
Amputasyon	3/7	57,1	100,0	85,7	
<b>Özgeçmiş</b>					0,275
Yok	16/43	62,8	88,4	66,9	
Travma	8/26	69,2	100,0	67,7	
Güneş Işığı	2/14	85,7	100,0	83,9	

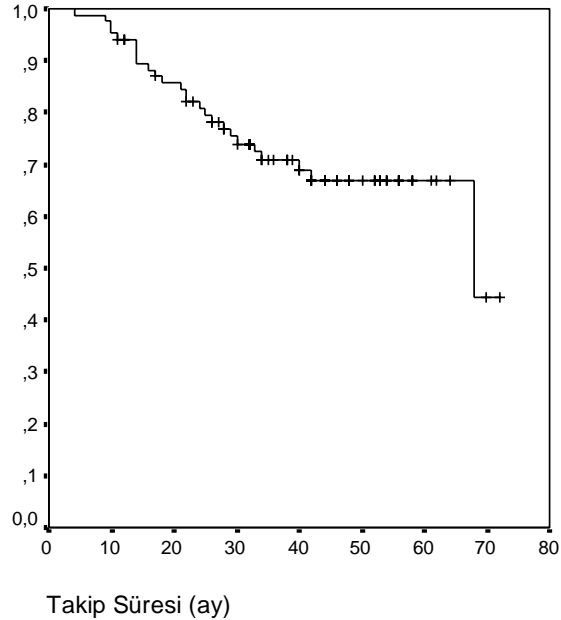
\*Metastatik grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ).

† Evre 4 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ).

‡ Evre 3 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ).

¶ Evre 5 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,01$ ).

§ Cerrahi + İmmünoterapi + KT grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ).



**Grafik 1.** 1 ve 3 Yıllık Takip Sürecinde Hastaliksız Sağkalım Analizi

Genel sağkalım düzeyini etkileyebileceği düşünülen risk faktörlerine göre olguların dağılımı. (Tablo 8, Grafik 2)

**Tablo 8.** Genel Sağkalım Düzeyini Etkileyebileceği Düşünülen Risk Faktörlerine Göre Olguların Dağılımı

Değişkenler	Frekans (n/N)	Genel Sağkalım	1 yıllık Sağkalım	3 yıllık Sağkalım	P
<b>Cinsiyet</b>					0,240
Kadın	9/35	74,3	97,1	84,5	
Erkek	18/51	64,7	92,2	66,6	
<b>Yerleşim</b>					0,003
Baş Boyun	2/12	83,3	91,7	78,6	
Üst Ekstremité	2/15	86,7	100,0	91,7	
Alt Ekstremité	16/39	59,0	92,3	68,7	
Gövde	2/8	75,0	100,0	85,7	
Sırt Alt	1/1	0,0	0,0	0,0	
Sırt Üst	3/7	57,1	100,0	85,7	
Anal Kanal	¼	75,0	100,0	50,0	
<b>Tip</b>					0,653
Yüzeyel	5/23	78,3	95,7	78,6	
Nodüler	16/42	61,9	90,5	80,3	
Akral	3/13	76,9	100,0	80,2	
Lentigo	0/2	100,0	100,0	100,0	
Metastatik	3/6	50,0	100,0	44,4	
<b>Göz Rengi</b>					0,577
Mavi	1/3	66,7	100,0	100,0	
Yeşil	8/19	57,9	100,0	75,9	
Kahverengi	16/50	68,0	90,0	74,0	
Siyah	0/3	100,0	100,0	100,	
Ela	2/10	80,0	100,0	87,5	

**Tablo 8-B.** Genel Sağkalım Düzeyini Etkileyebileceği Düşünülen Risk Faktörlerine Göre Olguların Dağılımı

Değişkenler	Frekans (n/N)	Genel Sağkalım	1 yıllık Sağkalım	3 yıllık Sağkalım	P
<b>TNM Evresi</b>					<0,001
Evre 1B	0/3	100,0 <sup>†</sup>	100,0	100,0	
Evre 2A	0/19	100,0 <sup>†,‡</sup>	100,0	100,0	
Evre 2B	2/13	84,6 <sup>†</sup>	100,0	87,5	
Evre 3	13/37	64,9 <sup>†</sup>	100,0	88,2	
Evre4	12/14	14,3	64,3	9,5	
<b>Clark Evrelemesi</b>					0,002
Evre 1	0/1	100,0	100,0	100,0	
Evre 2	0/14	100,0 <sup>†,¶</sup>	100,0	100,0	
Evre 3	4/22	84,6 <sup>†,¶</sup>	100,0	88,8	
Evre 4	18/35	57,6	94,7	71,7	
Evre 5	5/9	44,4	66,7	44,4	
<b>Breslow Evrelemesi</b>					<0,001
Evre 1	0/3	100,0	100,0	100,0	
Evre 2	0/16	100,0 <sup>†</sup>	100,0	100,0	
Evre 3	9/36	84,3 <sup>†</sup>	97,4	94,1	
Evre 4	18/26	30,8	84,6	39,1	
<b>Tedavi</b>					0,047
Cerrahi	0/7	100,0	100,0	100,0	
Cerrahi + İmmünoterapi	0/9	100,0	100,0	100,0	
Cerrahi + İmmünoterapi + KT	27/69	60,9	92,8	73,4	

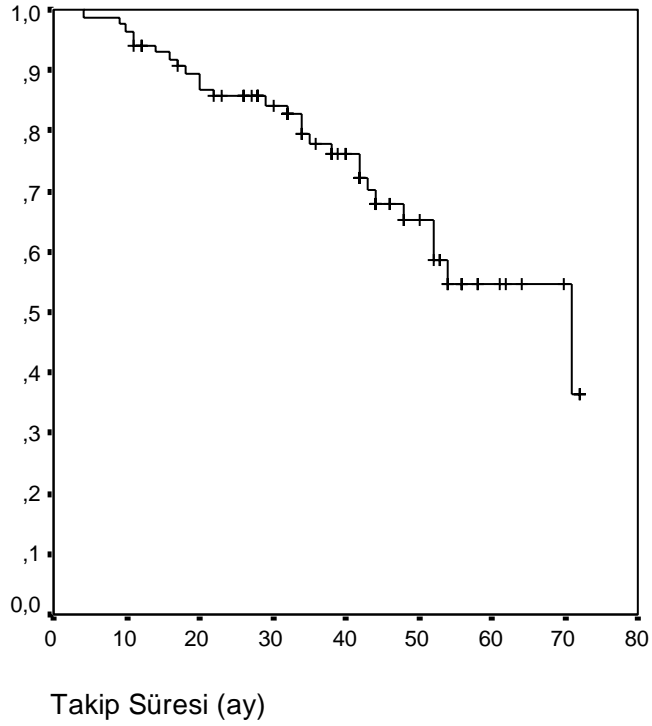
**Tablo 8-C.** Genel Sağkalım Düzeyini Etkileyebileceği Düşünülen Risk Faktörlerine Göre Olguların Dağılımı

Değişkenler	Frekans (n/N)	Genel Sağkalım	1 yıllık Sağkalım	3 yıllık Sağkalım	P
<b>Cerrahi Türü</b>					0,246
Lokal Eksizyon	2/15	86,7	93,3	86,2	
Lokal Eksizyon + LN	4/22	81,8	95,5	79,8	
<b>Diseksiyonu</b>					
LN Diseksiyonu	17/41	58,5	92,7	79,5	
Amputasyon	4/7	42,9	100,0	50,0	
<b>Özgeçmiş</b>					0,282
Yok	16/43	62,8	88,4	81,0	
Travma	10/26	61,5	100,0	66,1	
Güneş Işığı	1/14	92,9	100,0	92,3	

† Evre 4 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

‡ Evre 3 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

¶ Evre 5 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01)



**Grafik 2.** 1 ve 3 Yıllık Genel Sağkalım Takibi

## 5. TARTIŞMA

Cerrahi rezeksiyon yapılmış evre 2 hastalarda ve lenf nodu diseksiyonu yapılmış evre 3 hastalarda, cerrahi sonrasında hastalığın nüks olma oranı yüksektir. Evre 2B için cerrahi sonrası nüks %60, evre 3'te ise %75'tir. (98) Yaptığımız çalışmada cerrahi sonrası uygulanan immünoterapi ve kemoterapi ile bu nüks oranlarının daha düşük oranlara indirilmesi planlanmıştır. Ancak kemoimmünoterapi verilen hastaların evre 3 ve 4 ağırlıklı olmaları nedeniyle sağkalıma etkisinde istatistiksel olarak anlamlı fayda gösterecek sonuç yansıtılamamıştır.

Çalışmamıza ABD Pittsburg Üniversitesi Medikal Onkoloji Bölümünden Dr.John Kirkwood'un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1684 ve ECOG 1690 çalışması ile karşılaştırma yapılmıştır. (100) ECOG 1684 çalışmasında,280 Evre 2Bve Evre3 MM hastası çalışmaya dahil edilmiştir. 143 hasta tedavi grubuna alınmış ve indüksiyon tedavisinde 20x10milyon/m<sup>2</sup>/haftada 5 gün/1 ay, takiben idame tedavisinde 10x10milyon/m<sup>2</sup>/haftada 3 gün/11 ay süre ile yüksek doz adjuvan IFN alpha-2b uygulanmış.137 hasta gözlem grubuna dahil edilmiş olup hastalar medyan 7 yıl süre ile takip edilerek randomize prospektif bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarında genel sağkalım zamanı tedavi grubunda 3.82 yıl (46ay) kontrol grubunda 2.78 yıl (33.6 ay) olarak hesaplanmıştır. Hastaliksız sağkalım ise tedavi grubunda 1.72 yıl (20.4ay), kontrol grubunda 0.98 yıl (11.5 ay) olarak bulunmuştur.Bu sonuçta hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarında tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir. (99) ECOG 1690 çalışmasında ise çift-kör, randomize,

prospektif bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Toplam 642 Evre 2B ve Evre 3 MM hastası çalışmaya dahil edilmiş.1.Gruba yüksek doz adjuvan IFNalpha-2b uygulanmış, 2.gruba düşük doz IFN alpha-2b uygulanmış,3.grup ise gözlem grubu olarak alınmış ve medyan 52 ay süre ile takip edilmiştir. (100) Yapılan çalışma sonucunda 5 yıllık sağkalım oranları 1.grupta % 44 iken 3.grupta %35 olarak hesaplanmıştır. 5 yıllık kümülatif sürvival ise 1.grupta % 53, 3.grupta %54 bulunmuştur. Yüksek doz interferon tedavisinin hastaliksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı artış sağladığı, genel sağkalımda ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Bunun sebebi olarak da 3.gruptaki hastalarda,cerrahi sonrası nüks gelişenlere ek yüksek doz interferon tedavisi uygulanması sonucu genel sağkalımın arttığı gösterilmiştir. (100) ECOG 1684 ve ECOG 1690 çalışmalarının analiz sonuçları ve çalışmamızın ara analiz sonuçları aşağıda verilmiştir.

	Hastaliksız Sağkalım (yıl)	Genel Sağkalım (yıl)
ECOG 1684 Yüksek doz IFN alpha 2b	1.7 (20.4 ay)	3.8 (45.6 ay)
Gözlem	1 (12 ay)	2.8 (34.6 ay)
ECOG 1690 Yüksek doz IFNalpha2b	2.5 (30 ay)	5.1. (61.2 ay)
Gözlem	1.6 (19.2 ay)	6 (72 ay)

	Medyan Hastaliksız Sağkalım zamanı	Medyan Genel Sağkalım (ay)
ECOG 1684 Yüksek doz IFN alpha 2b	20.4 (1.72 yıl)	46 (3.82 yıl)
Gözlem	11.5 (0.98 yıl)	33.6 (2.82 yıl)
Çalışmamızda	18.6 (1.55 yıl)	42.4 (3.36 yıl)

Çalışmamızda medyan izleme süresi 37.6 ay,cerrahi sonrası sadece İnterferon alan 9 hasta olması nedeniyle ECOG 1684 ve 1690 çalışmalarıyla karşılaştırılması tam yapılamayabilir. Bu nedenle çalışmanın süreleri anlamlı olup-olmadığı yorumu yapılmadan sunulmuştur.

Grob ve arkadaşları (126) adjuvan düşük doz İnterferon alpha 2a'yı 218 hastaya 18 ay boyunca uygulamışlar,sonuçlarında tedavinin hastaliksız sağkalıma katkısı olduğu halde genel sağkalıma etkisi olmadığını,bununda düşük doz interferon kullanımına bağlı olabileceği ifade edilmiştir.Yapılan çalışmamızda yüksek doz interferon tedavisi uygulanmıştır.

Creagon ve arkadaşları (126) 131 MM hastasına yüksek doz İnterferon alpha 2a 3 gün/hafta/12 hafta süre ile uygulanmış Hastalar 7 yıl süre ile takip edilmiş ve cerrahi kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Yapılan karşılaştırmada hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada tedavi

süresinin kısa olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmadığı belirtilmiştir. Düşük doz interferon tedavisi ile 68 hasta takip eden Kokoscka (126) 'nın sonuçlarında da hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımda anlamlı uzama gözlenmemiştir. Thoampson ve arkadaşları (127) DTIC +İnterferon kombine olarak hastalara uygulamışlar, sadece DTIC verilen gruba üstünlük sağlayamamışlardır.Bu çalışmada verilen DTIC dozunun konvansiyonel dozdan düşük olması bu sonucu açıklamaktadır. Biz hastalarımıza konvansiyonel dozda DTIC uygulaması yaptık. 1994 yılında Bajetta (128) DTIC + yüksek doz İnterferon DTIC + düşük doz interferon ile sadece DTIC alan hasta gruplarının karşılaştırılması sonucunda sağkalımlar arası anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmada da sonuçların erken dönem sonuçları olduğu ve ilerleyen süre ile daha anlamlı farklar olabileceği ifade edilmiştir. Falkson ve arkadaşlarının (129) yaptıkları DTIC+yüksek doz İnterferon ile DTIC alan hasta gruplarının karşılaştırılmasında 1.gruptaki hastaların tedaviye komplet cevabı %40 olarak bulunmuştur. Genel sağkalımı uzattığı tesbit edilmiştir. Çalışmamızda DTIC tedavisi takiben yüksek doz ve düşük doz interferon kullanılmıştır.

Bu tedavi protokolünün sağkalımı arttırdığı düşüncesi ışığında hastalarımızın çoğuna, özellikle evre 2b üstüne kemoimmünoterapi uygulanmıştır.

Dacarbazine ve İnterferonun malign melanomanın adjuvan tedavisinde yeri olduğu ve faydasının olduğu bilinmektedir. Cerrahi tedavi sonrası 86 hastadan 9 tanesine (%10.46) Adjuvan İmmünoterapi,69 hastaya (%80.2) Adjuvan İmmünoterap (yüksek veya düşük doz) +Adjuvan Kemoterapi uygulandı. Takip ve kontrolleri

yapılarak hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımda adjuvan tedavinin etkisi araştırıldı.

2005 yılında, malign melanomada ileri evre hastalara uygulanacak olan tedavi protokolünde tek başına kemoterapi veya immünoterapi önerilmeyip kemoimmünoterapinin cerrahi sonrası standardize edilmeye çelişildiği görölmektedir. (130)

Çalışmamızda hasta sayısı uluslararası çalışmalardaki rakamların altında olması, çalışma esnasında çalışmaya alınamayan çok sayıda yeni hastanın takibe alınması nedeniyle ifade edilen ortalama hastaliksız sağkalım ve ortalama genel sağkalım oranlarının düşük olduğu ve çalışmanın sonunun bir ara-analiz olarak kabul edilmesi gerekliliği mevcuttur. Hastaların evreleri göz önüne alınarak etkin tedavi amaçlı ağırlıklı olarak kemoimmünoterapi öncelikle uygulanmıştır.

Sonuç olarak; Malign melanomalı hastalarda cerrahi sonrası uygulanan adjuvan immünoterapi ve adjuvan kemoterapinin hastaliksız sağkalım ve genel sağkalıma katkısı olacağı kanısına varıldı. Gelecekte büyük serili çalışmaların ışığında bu tedavi protokolünün destekleneceği ve standard tedavi olarak uygulanacağı kanısındayız.

## 6. SONUÇ

Malign melanoma sıklığı her geçen yıl artan, prognozunda en önemli belirleyicisinin evresi olduğu bilinen bir hastalıktır. Tedavide mutlak cerrahi gereklidir. Bu radikal, lokal veya lokoregional olabilir. Cerrahi sonrası adjuvan immünoterapi ve kemoterapi sağkalıma direkt etkilidir. Çalışmamızda da cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi (Dacarbazine) ve immünoterapi ile tedavi gerekliliği vurgulanmıştır. Sağkalım oranları 1. ve 3. yıllar incelenebilmiş, literatürle karşılaştırıldığında; sadece cerrahi tedavi, cerrahi tedavi + immünoterapi, cerrahi tedavi + kemoterapiye göre cerrahi sonrası kombine adjuvant kemoterapi ve immünoterapinin (yüksek doz önerilmektedir) sağkalım üzerinde anlamlı farkının olduğu ifade edilmiştir. (131) Çalışmamızdaki sağkalım oranlarında da bu anlamlı fark vurgulanmıştır. Adjuvan terapi komplikasyonları tolere edilebilir düzeydedir. Büyük serili çalışmalarda desteklenecek olan cerrahi sonrası adjuvan tedavi malign melanoma tedavisinde standard tedavi olarak uygulanabileceği kanısındayız.

## 7. ÖZET

02.02.1997-06.06.2007 tarihleri arasında 1.Genel Cerrahi kliniğine başvuram MM'lı hastalardan 86 tanesi evresine göre ayrılıp tedavi protokolleri uygulandı.Evre 2'ye adjuvan immunoterapi, Evre 3 ve üstüne ise adjuvan immünoterapi ve adjuvan kemoterapi uygulandı.Hastalarımızın27 tanesi (%31.4) eksitus oldu. Takip edilen ve diseksiyon yapılan hastaların 8 (%9.3) erken dönem yara yeri enfeksiyonu 4 (%4.6,) geç dönemde alt ekstremitede lenfödem görüldü. 9 (%10.4) hastada kemoimmünoterapiye tolere edilebilir bağlı komplikasyonlar oldu. Hasta sayısında yeterli orana gelindiğinde genel ve hastaliksız sağkalım analizi sonuçlarının ECOG 1684,ECOG 1690 çalışmalarındaki genel ve hastaliksız oranlarına yaklaşılaacağı düşünöldü. Kombine tedavi ile elde edilen sağkalım oranları ile çalışmamızda bulunan oranlar arasında anlamlı benzerlik bulundu. (130) Bu tedavi protokolünün hastaların yaşam süresine katkısı olacağı kanısına varıldı. Çalışmamızın bir ara analiz olarak değerlendirilip ileri dönemdeki klinik çalışmalarıyla desteklenmesi kanısındayız.

Malign melanomanın hızla ilerleyen, tedaviye cevap vermeyen, sonucunda erken dönemde ölüm olacağı ifade edilen konumundan; erken tanı, cerrahi tedavide yeterlilik ve adjuvan kemoimmünoterapi ile bir çok malign karakterli hastalığa göre daha iyi seyir elde edilebileceği unutulmamalıdır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Adame GJ, Boer AJ, Hullenaar RV, Denijn M, Ruiter DJ, Vogel AM: Melanocyte lineage-specific antigens recognized by monoclonal antibodies NKI-beta6, HMB-50 and HMB-45 are encoded by a single DNA. *Am J Pathology* 1993;143:1579-1585
2. Ainsworth AM, Clark WH, Mastrangelo M, Conger KB: Primer malignant melanoma of the urinary bladder. *Cancer* 1976;37:1928-1936
3. Albert B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson J. Garland. *Molecular biology of the cell*, 3th edition New York, Publish inc. 1994;pp:1285-1287
4. Albert DM, Dryja TP: The eye in Cotran RS, Kumar V, Robbins SC. *Pathologic Basis of Disease* 4th ed. Philadelphia, Saunders Comp, 1989;pp:1451-1468
5. Wingo P.A., Ries L.A., G. Roenburg H.M., et al: cancer incidence and mortality 1973-1995. *Cancer* 1998;82:1197-207
6. Casson P.R., Robbins P, May J, W. Littler J.M.,.: Malignant Tumours of the skin. In *Plastic surgery* Philadelphia, 1990;5:3635-3652
7. Clark, W.H. Form L, Bernardino E.A, Mihm M.C: The histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer res.* 1969;29:705
8. Benisch B, Peison B, Kannerstein M: Malignant melanoma originating from intradermal nevi. *Arch Dermatology* 1980;116:696-698
9. Berthelsan A, Andersan AP, Jenson S, Hansen HS: Melanomas of the mucosa in the oral cavity and the upper respiratory passages. *Cancer* 1984;54:907-912

10. Breslow A: Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.*1975;182 (5) 572-575
11. Bishop PW, Menasche LP, Yates AJ, Win NA, Banerjee SS: An immunophenotypic survey of the malign melanomas. *Histopathology* 1993;23:159-166
12. Bishop PW, Menasche LP, Yates AJ, Win NA, Banerjee SS: An immunophenotypic survey of the malign melanomas. *Histopathology* 1993;23:159-162
13. Whit L.P: Studies on melanoma 2.sex and survival in human melanoma. *New Eng.J.Med.*1959;260:789-797
14. Mackie R.M, Melanocytic nevi and Malignant Melanoma.in: *Texbook of Dermatology*, 5.edition London, Blackwell Scientific Publications 1992;1525-1560
15. Holly EA, Kelly JW, Shpall S.N, Chia S.H: Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma *J.Am.Acd.Dermatology* 1987;17:459-468
16. Gamel J.W, George S.L, Stanley W.E, Seiger H.F: Skin melanoma. Cured fraction and survival time as fnctions of thickness, sit, histologic type, age and sex. *Cancer* 1993;72:1219-1223
17. Berkow R, Bondy P.K, et al: *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*.16.baskı 1992; 1501-154
18. Graham S, Marshal J, Haughey B, et al: An inquiry into the epidemiology of melanoma.*Am J Epidemiology* 1985;122 (4) :606-619

19. Elder DE, Grene MH, Bondi EF, et al: Acquired melanocytic nevi and melanoma: The dysplastic nevus syndrome. In: Pathology of malignant melanoma. Ed: Ackerman A.B., New York, Masson Publisher, 1981; 185-215
20. Elwood J.M, Gallagher R.P, Hill G.B, et al: Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma; Western Canada melanoma study. Br.Med.J.1984;288:99-102
21. Ball NJ, Golitz LE: Melanocytic nevi with focal atypical epitheloid cell components J Am Dermatolgy.1994;30:724-729
22. Brahme EM, Carstensen J, Erhardt K, Lagerlöf B, Ringborg U: Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma. Cancer 1994;73:2324-2332
23. Turgut R, kanser istatistikleri, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı
24. Byers RM, Smith JL, Russell N, Rosenberg V: Malignant melanoma of the external ear. Am J of Surg.1980;140:518-521
25. Cho K, Zarbo R: Immunohistochemical study of melanocytic nevus and malignant melanoma with monoclonal antibodies against S-100 subunits. Cancer 1990;66:765-771
26. Clement PB. Miscellaneous Primary Tumours and Metastatic Tumours of the Uterine Cervix, in Fox H, Wells M. Obstetrical and Gynecological Pathology. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995; pp:345-364
27. Cockerell CJ, Sonnier G, Kelly L, Patel S: Comparative analysis of neovascularization in primary cutaneous melanoma and Spitz nevus. Am J Dermatology 1994;16:9-13

28. Cotran RS, Kumar V Robins SC, Pathologic basis of disease 5th edition Philedelphia, sounders company.1994;pp:28
29. Cruz PO, Speccht CS, Mclean AW: Lymphociticinfiltration in uveal malignant melanoma.Cancer 1990;65:112-115
30. Dickersin GR: Diagnostic electron Microscopy Atlas,1th ed.Igakushow publish,New york,1988;pp:45-59
31. Kheir S.M, Bines S.T, Vonroenn J.H, Sonng S.J: Prognostic significance of DNA aneuploidy in stage 1cutaneous melanoma.Ann Surg 1988:April:455-462
32. Labrecqie PG, Hu CH, Winkwilman R.K: On the nature desmoplastic melanoma.Cancer 1975;38:1205-1213
33. Reintgen D.S, Vollmer R., Seigler H.F: Juvenile Malignant Melanoma. Surg. Gynecol. Obstetr. 1989;168:249-253
34. Duinen SG, Ruiter DJ, Hageman P; Immunohistochemical and histochemical tool in the diagnosis of melanotic melanoma. Cancer 1984;53:1566-1573
35. Enzinger FM,Weis SW: Soft Tissue tumours, 3rd ed.Morby com.1995; pp:911-919
36. Erlandson RA: Ultrastructural diagnosis of amelanotic malignant melanoma. Ultrastruct. pathology 1987;11:191-208
37. Mackie R.M, Epidemiology of Melanoma In: Ruiter DJ, Welvaart K, Ferrone S, eds. Cutaneus melanoma and precursor lesions.Dordrecht.Martinus Nijhoff Publishers,1984,1-7
38. Greene MH, Young TI: Malignant melanoma renal transplant recipients. Lancet 1981;1:1196-1199

39. Tucker MA, Misfeldt D, Coleman N, Calrk WH: Cutaneous malignant melanoma after Hodgkin's disease. *Ann Int Med* 1985;102:37-41
40. Rockley PF, Trieff N, Wagner RF, Tying SK: Nonsunlight risk factors for malignant melanoma part 2. immunity, genetics and workplace prevention. *Int J dermatology* 1994;33:462-467
41. John M, Thomas J, Borden and Ronald H. Blum: Interpheron alpha 2b Adjuvan threapy of high-risk resected cutaneous melanoma; The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J.Clin. Oncol.* 14:7-17 American Society of Clinical Oncology
42. Gilchrest BA, Blocg FB, Szabo G: Effecting og aging and chronic sun exposure on melanocyte in human skin. *The journal of investigative dermatology* 1979;73:141-143
43. Broadway D, Lang S, Harper J, Madanat F, Pritchard J, Tarawneh M: Congenital malignanat melanoma of eye. *Cancer* 1991;67:2642-2652
44. Herrera GA, Turbat EA, Lott R: S-100 protein by primary and metastatic adenocarcinoma. *Am J Clin.Pathology* 1988;89:168-176
45. Hoon V, Thung SN, Kaneko M: HMB-45 reactivity in renal angiomyolipoma and lymhangiomyomatozis. *Arch Path.lab.Med* 1994;118 (7) :732-734
46. Mc Ewan M, Parsons P, Moss DJ: Monoclonal antibody against human tyrosinase and reactive with melanotic and amelanotic melanoma cells. *The j.investigative Dermatology.* 1988;90:515-519
47. McGovern V, Mihm M, Bailly C, Booth J, Clark WH at all: The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. *Cancer* 1973;32:1446-1458

48. Friedman HD, Tatum A: HMB-45 positive malignant melanoma. *Arch Pathology Lab. Med* 1991;115:826-830
49. Funan HU: Pheomelanosomes in human red hair. *The J Invest Dermatology* 1984;83:150
50. Fallowfield ME, Curley RK, Cook MG: Melanocytic lesions and melanocyte populations in human epidermis. *Br. J of Dermatology* 1991;124:130-134
51. Fitzpatrick TB: The validity and practicality of sun-reactive skin type 1 through 6. *Cancer Arch Dermatology* 1988;124:869-871
52. Gatter K, Heryet A: An immunocytochemical study of malignant melanoma and its differential diagnosis from other malignant tumours. *J Clin. Pathology* 1985;38:1353-1357
53. Gambini C, Biol SC: Counting the nucleolar organizer region-ass
54. Trozak D.J, Rowland W.D, Hu F: Metastatic Malignant Melanoma in prepubertal children. *Pediatrics* 1975;55:191-204
55. Podratz K, Gaffey T.A., Symmonds R.E, Johansen K.L., Brien P.C.: Melanoma of the vulva. *Gynecologic Oncology* 1982;16:153-168
56. McDonnel JM, Sun Y.Y, Wagner D: HMB-45 immunohistochemical staining of conjunctival melanocytic lesions. *Ophtalmology*. 1991;98:453-458
57. McGovern V, Crocker J: The effect of melanin pigment removal on the peroxidase-antiperoxidase immunoperoxidase technic. *Am. J Clin Path.* 1987;88:480-483
58. Lane H, Magee H, Devran P: A quantitative immunohistochemical evaluation of lentigo maligna and pigmented solar keratozis. *Am. J Clin. Path.* 1993;100:681-685

59. Schaling DF, Pol JP, Jager MJ, Oosterhuis JA: Radioimmunocintigraphy and immunohistochemistry with melanoma-associated monoclonal antibodies in choroidal melanoma:a comparison of the clinical and immunohistochemical results.Br.J of Ophtalmology 1990;74:538-541
60. Mackie R, Campbell I, Turbitt M: Use of NKI C3 monoclonal antibody in the assesment of benign and malignant melanocytic lesions. J. Clin. Path. 1984;37:367-372
61. Mc Nutt N, Smoller B, Conras F: Skin;Anderson's Path.10th ed.Missouri,A times company.1996;pp:2389-2479
62. Mool WJ. Krausz: Biopsy Pathology of Melanocytic Disorders.1th ed. London, Chapman Hall med.press1992
63. Morison W.B: What is the funtion of the melanin. Arch Dermatology 1985;121:1160-1163
64. Moseley HS, Guliano E.G, Storm F.K, Clark W.H, Robinson D.S: Multiple primary melanoma.Cancer 1979;43:939-944
65. Murphy G.F,Mihm M.C, Cotran R.S,Kumar V Robins S.C.: The skin. Pathology basis of disease 5th ed.Philedelphia,sounders company 1994;pp:1179-1181
66. Chang A.F, Karnell L.H, Menck H.R: The national cancer data base report on cutaneus and non cutaneus melanoma:a summary of 84836 cases from the past decade;cancer 1998;1664-1678
67. Klinik Cerrahi Onkoloji, Malign Melanomlar sayfa 322-335.Dr.Abdulmuttalip Ünal. Ankara 1997

68. Skibba J.L, Pinckley J, Gilbert E.F,et al: Multiple primary melanoma following administration of L-Dopa.Arch.Path.1972;93:556-561
69. Doherty V.R, Mackie R.M: Experience of a public education programme on early detection of cutaneous melanoma.BrJ Med.1988;297:388-391
70. Rovini D, Illeni M.T: HLA and familial melanoma,cutaneous melanoma. Ed. Veronesi U. London, Academic Pres,1987;331-337
71. Balch C.M, Soong S.J, Shaw H.M, Urist M.M., McCarthy W.H., In: Cutaneous Melanoma. Ed: Lippincott, Philadelphia, 1992;538
72. Nakajima T, Kameya T, Ishihara K: Immunohistochemical demonstration of S-100 protein in malignant melanoma and pigmented nevus,and its diagnostic application.Cancer 1982;50:912-918
73. Bonetti F, Colombari R, Zamboni G, Martignoni G: Breast carcinoma with positive results for melanoma marker (HMB-45).Am J Clin.Pathology 1989;92:491-494
74. Lever W.F, Schaumburg-Lever G: Histopathology of the skin 7th edition. Philadelphia. J. B. Lippincot Company 1990;756-805
75. Ordonez N.G, XialongJ.I, Robert.: Comparison of HMB-45 monoklonal antibody and S-100 Protein in the immunohistochemical diagnosis of melanoma. Am J.Clin.Path.1988;90:385-390
76. Nakagava H, Horı Y, Sato S, Fitzpatrick T, Martuza R: The nature and origin of melanin macroglobule.The J.Invest.Dermatology.1983;83:134-139
77. Oldbring J, Mikulowski P: Malignant melanoma of penis and male uretra. Cancer 1987;59:581-587

78. Norman M.P, Arkadia M.R, Bernard A: Histologic criteria for the diagnosis of superficial spreading melanoma: Formulated on the basis of proven metastatic lesions. *Cancer* 1976;38:2434-2441
79. Ordonez N, Senige N, Hickey R, Brooks T: Use of monoclonal antibody HMB-45 in the cytologic diagnosis of melanoma. *Acta Cytol.* 1988;32:5,684-688
80. Paladugu.R, Winberg C.D, Yohemoto R.H: Acral lentiginous melanoma. *Cancer* 1983;52:161-168
81. Pieson B., rabin L.: Malignant Melanoma in gallbladder. *Cancer* 1983;52:161-168
82. Podesta A, Wagner K, Duray P.H.: Distinction between metastatic melanoma and primary parathyroid gland carcinoma using monoclonal HMB-45 antimelanoma antibody. *Human pathol.* 1989;20:77-80
83. Probst E.B, Milis B, Arrington J.B, Sobin L.H.: Laboratory methods in histotechnology. Armed Forces Institute of pathology Washington D.C. 1992;188-190
84. Hinds MW, Kolonel LN: Malignant melanoma of the skin in Hawaii, 1960-1977. *Cancer* 1980;811-817
85. Nathanson L, Hall T.C, Farber S: Biological aspects of human malignant melanoma. *Cancer* 1967;20:650-655
86. Campbell W.A, Storlazi E, Vintzileus A.M, et.al: Fetal Malignant Melanoma: ultrasound presentation and review of literature. *Obstet. Gynecol.* 1987;70:434-439
87. Ramaekers F.C, Puts J.G, Moesker O, Kant A, Vooijs G.P.: Intermediate filament in malignant melanomas. *J.Clin.Invest.* 1983;71:635-643

88. Ridley C.M, Bukley C.H, Fox H, Pathology of vulva and association structures. Obstet. and gyn.pathology: 4th ed.New York,Churchill Livingstone,1995;pp:51-133
89. Rieger E, Hoffmann-Wellenhof R, Soyer P, Smolle R.: Comparision of proliferative activity as assessed by proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki-67 monoclonal antibodies in melanocytic skin lesions. J. Cutan. Pathol. 1993;20:229-236
90. Rieman H.M, Goellner J.R, Woods J.E, Mixter J.L: Desmoplastic melanoma of the head and neck.Cancer 1987;60:2269-2274
91. Rouge F, Auberg C: A new approach to the differential diagnosis of human malignant melanomas. Cancer 1979,44:199-209
92. Sagebial R: Regression and other factors of prognostic interest in malignant melanoma. Arch Dermatology 1985;21:1125-1126
93. Schmidt W.A, Pathology of the vagina.in Fox H, Wells M.Obstetrical and Gynocological Pathology.4th ed.New York.C.Livingstone 1995;pp:135-223
94. Schmidt FC, Bacchi CE: S-100 Protein:is it usefull as tumour marker in diagnostic immunocytochemistry? Histopathology1989;15.281-288
95. Scrivner D, Oxenhandler RW, Lopez M, Perez-mesa F: Plantar Lentiginous Melanoma. Cancer 1987;60:2502-2509
96. Cohen C, De Rose PB, Cambell WG, Sgoutas D: Estrogen recertor status in malignant melanoma. The Am J Dermatology 1990;12:562-564
97. Gimotty PA, Guerry D, Ming ME, et al.Thin primary cutaneous malignant melanoma:a prognostic tre efor 10 year metastasis is more accurate than American Joint Committee on Cancer staging, J.Clin.Oncol 2004;22:3668-3676

98. Rhodes A.R, Seki Y, Fitzpatrick T, Stern R.: Melanosomal alteration in displastic nevi. *Cancer* 1988;61:358-369
99. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:3635-3648
100. Joseph V: *Epidemiology, Cancer Dermatology*: Ed-Helm F, Philadelphia, Led and Febiger, 1979, 3-15.
101. Barnhill RL, Mihm MK, Fitzpatrick TB; Sober AJ: *Neoplasms: Malignant Melanoma* 2001;23:125-129
102. Seebacher C, Heubaum F, Kuster P, Steinert W, Koch R.: Comparative analysis of narcosis and local anesthesia in surgery of malignant melanoma of the skin. *Hautarzt* 1990;41 (3) :137-141
103. Reimer R.R, Clack W.H, Grene H, et al: Precursor lesions in familial melanoma *JAMA* 1978;239:744-746
104. Skubik P, Della Porta G, Rappoport H, et al: A transplantable induced melanotic tumor of the Syrian golden Hamster. *Cancer res.* 1996;16:1031-1032
105. Balch CM, Soong SJ, Shaw HM, Milton GM: An analysis of prognostic factors in 4000 patients with cutaneous melanoma. *Cutaneous melanoma. Clinical management and treatment results Worldwide.* ed. JB Lippincott, 1985; 31-352
106. Callery C, Cohran A.J, Roe D.J, Rees W, et.al: Factors prognostic for survival in patients with malignant melanoma spread to the regional lymph nodes. *Ann. Surg.* 1982;196 (1) :69-74

107. Ross M.I, Provent J.A,Haris M.N, Gumport S.L, Dubin N: Prognosis of patients with pathologic stage 2 cutaneous malignant melanoma. *Ann.surg.* 1985;201 (1) :103-107
108. O'Doherty C.J, Prescott R.J, White H, et al: Sex differences in presentation of malignant melanoma and survival from stage 1 disease,*Cancer* 1986;58:788-792
109. Riegel D.S: Malign melanoma incidende issues and their effect on diagnosis and treatment in the 1990'sMayo clinic *Proc*:1997;72:367-371
110. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW et al: Volume of malignant melanoma is superior to thickness as a prognostic indicator. *Dermatology clin.*1991;9:643-648
111. Doherty V.R, Mackie R.M: experience of a public education programme on early detection of cutaneus melanoma. *BrJ Med.*1988;297:388-391
112. Eberbach M.A, Wahl R.L.: Lymphatic anatomy:Functional nodal basins. *Ann. Plas. surg.* 1989;22 (1) :25-31
113. Taner S: Malign Melanoma'da Tedavi prensipleri.Uzmanlık tezi,1992, İstanbul
114. Schwartz S.C, Shires G, Spencer F.C,Wray R.C Jr: Skin and subcutaneous tissue. 5.edition Chapter 14,1989;527-547
115. Holman CDJ, Armstrong BK:Pigmentary traits,ethnic origin,benign nevi and familial history as a risk factors for cutaneous malignant melanoma. *JNCI*1984; 72:257-266
116. Rampen F.H.J: Does biopsy type influence survival in stage 1 melanoma? *J. Am. Acad.Dermatology.* 1986;15 (2) :293-294

117. Roses D.F, Haris M.N, Ackermann A.B.In:Diagnosis and management of cutaneous Malignant Melanoma.W.B Saunders Company, Philadelphia, 1.edition, 1983;504-508
118. Green A, Siskind V, Bain C, et al: Sunburn and malignant melanoma, Br .J .Cancer 1985;51:393-397
119. WaltonS, Keczkcs K, Bury R, et al: The emerging epidemic of the skin cancer. Br. J. Dermatology 1994;130:269-272
120. Ariyan S: Benign and malignant soft tissue tumours of the hand.ed:mcCarthy S.G, May J.W, Littler J.W.In: Plastic Surgery. W.B.Saunders Company. 1990; Vol.8,S:5489-5494
121. Das Gupta T, Brasfiel R.: Metastatic Melanoma:A clinicopathologic study. Cancer 1964;17:1323-1339
122. Bera I.V, Evans S, Shaw H, Milton G: Cutaneous factors related to the risk of malignant melanoma. Br. J. Dermatology 1983;109:165-172
123. Gruber S.B, Barnhill R.L, Sten K.S, Rousch G.C.: Nevomelanocytic proliferations in association with cutaneous melanoma.A multivariate analysis.J Am Acad Dermatology 1989;21:773-780
124. Karakousis C.P, Emrich L.J, Diriscoll D.L, Rao U: Survival after groin dissection for malignant melanoma of the head and neck.Ann Surg.1980;192:629-632
125. Benish, Peison B, Kannerstein M., Spivack J: Malignant Melanoma originating from intradermal nevi.A Clinopathologic entity.Arch Dermatology 1980; 116:696-698

126. Creagan E.T, Dalton R.J, Ahmann D.I.,Langdon R.M.: Randomized,surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alpha-2 selected patients with malignant melanoma.J.Clin Oncol.1995;13:2776-2783
127. Thompson D.B, Adena M, Ncled G.R.C, et al: alpha interferon does not improve response or survival when added to dacarbazine in metastatic melanoma:Results of a multiinstitutional Australian randomised trial QMP8704. Proc Am Soc Clin Oncol 11:1177a,1992
128. Bajetta E, Di Leo A., Zampino M.G, et al: Multicenter randomized trial of dacarbazine alone or in combination with two different dose and schedules of interferon alpha-2a in the treatment of advanced melanoma. J. Clin. Oncol. 12;1994:806-811
129. Falkson C.I, Falkson G, Falkson H.C: Improved results with the addition of interferon alpha-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. J. Clin.Oncol.9;1990:1403-1408
130. Anton J, Bilchik MD, Nicholas J. Surgical Oncology Clinics of North America; Diagnosis and threatment of melanoma. April 2006;15:439-447
131. Balch CM et al. Cutaneous Melanoma, 2d ed, Philadelphia, JB Lippincott, 1992, Schwartz 7.edition volume 1;523-526