

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**MALİGN MELANOMLU HASTALARDA SERUM AMİLOİD A
(SAA) ve LİPOPROTEİN İLİŞKİLİ FOSFOLİPAZ A2 (Lp-PLA2)
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ve KLİNİK AÇIDAN
ÖNEMİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Yavuz KAYAŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Işıl KILINÇ KARAARSLAN

İzmir 2015

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**MALİGN MELANOMLU HASTALARDA SERUM AMİLOİD A
(SAA) ve LİPOPROTEİN İLİŞKİLİ FOSFOLİPAZ A2 (Lp-PLA2)
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ve KLİNİK AÇIDAN
ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yavuz KAYAŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Işıl KILINÇ KARAARSLAN

İzmir 2015

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

(Adı Soyadı)

(İmza)

Başkan :

Dr.

.....

(Danışman)

Üye : Dr.

.....

Üye : Dr.

.....

Üye : Dr.

.....

Üye : Dr.

.....

Tezinin kabul edildiği tarih:

ÖNSÖZ

Asistanlığımın ilk gününden beri hayatıma hem mesleki hem de sosyal açıdan büyük katkıları olduğuna inandığım Ege Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimimi tamamlamış olmaktan çok mutluyum.

Dermatoloji asistanlığımın boyunca bana destek veren, bilgi ve deneyimlerini ve hayat tecrübelerini tüm içtenliğiyle benimle paylaşan, asistanları olmaktan büyük onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Günseli Öztürk, Prof. Dr. Fezal Özdemir, Prof. Dr. İdil Ünal, Prof. Dr. Derya Aytimur, Prof. Dr. Tuğrul Dereli, Prof.Dr. Can Ceylan, Prof. Dr. Sibel Alper, Doç. Dr. İlgen Ertam, Doç. Dr. Işıl Karaarslan ve Doç.Dr. Bengü Gerçek Türk'e en içten dileklerle teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tez hazırlığının her aşamasında emeği geçen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli tez hocam Doç. Dr. Işıl Kılınç Karaarslan'a ve yine bu çalışmanın her aşamasında yardımcı olarak yol gösterici olan, birlikte çalışmanın ve uyumun ne kadar önemli olduğunu bana her zaman hatırlatacak değerli hocalarım Prof.Dr. Ferhan Sağın ve Prof.Dr.Yasemin Akçay'a ayrıca teşekkür ederim.

Eğitime büyük katkıları yanı sıra desteklerini de esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı'ndan değerli hocalarım Prof. Dr. Gülşen Kandiloğlu'na, Prof.Dr.Taner Akalın'a, Dr. Banu Yaman'a ve patoloji uzmanımız Dr. Ali Can Kazandı'ya teşekkür ederim.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, asistanlığım boyunca büyük bir uyum ve keyifle çalıştığım, ayrıca tez çalışmamda da katkıları olan klinik hemşire ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Ve tabiki tüm hayatım boyunca yanımda olan aileme; sevgisi, sabrı, desteği için eşime; varlıkları ile hayata bağlılığımı canlı tutan biricik kızım ve oğluma sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Yavuz Kayaş

ÖZET

Giriş ve amaç

Son yıllarda hızlı artış gösteren melanom, epidermis'in bazal tabakasındaki melanositlerden gelişen, derinin en tehlikeli malign tümörüdür. Günümüzde melanomlu hasta izleminde ve hastalık progresyonunu göstermede, serum belirteçleri olarak kullanılan S100 ve LDH bir çok durumda (hemoliz, hepatit, miyokard infarktüsü, kas hastalıkları, enfeksiyonlar, vb) yalancı pozitifliğe neden olabilmekte buda kullanımları açısından sıkıntı yaratabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, melanomda erken tanıya ya da klinik izlemde kullanılabilecek yeni bir belirteç gereksinimine yanıt verme hedefiyle, değişik melanom evrelerindeki hastalarda, serum LDH, CRP, S100 düzeyleri yanı sıra serum SAA ve Lp-PLA₂ düzeylerini belirlemektir.

Materyal ve metod:

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran toplam 131 melanom tanılı hasta (Evre I= 33, Evre II=32, Evre III=31, Evre IV=29 hasta, ayrıca 3 mukozal, 2 uveal ve 1 melanoma insitu hastası) ve 27 sağlıklı gönüllüden alınan kan örneklerinde LDH, CRP, S100 düzeyleri yanı sıra serum SAA ve Lp-PLA₂ aktivite düzeyleri çalışılmıştır.

Bulgular

Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla Lp-PLA₂ aktivitesi, LDH, CRP SAA, S100 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda kontrol grubuna göre S100 ortalama düzeylerinin evre III ve IV'de daha yüksek, LDH ve CRP ortalama düzeylerinin ise tüm evrelerde yüksek olduğu bu yükseklik artışının sadece LDH'da evre ilerledikçe arttığı saptanmıştır. SAA ortalama düzeyi ve Lp-PLA₂ aktivitesi ise kontrol grubuna göre evre I'den itibaren yüksek bulunmuş ve değer artışının evre I, II, IV'de artarak devam ettiği evre III'de ise yüksek düzeylerin nispeten korunduğu gözlenmiştir. Kontrol grubu ve evreler arasındaki saptanan bu durumun istatistiksel değerlendirilmesinde ise Lp-PLA₂ 'de evre I ile II ve I ile IV arasında, S100 için evre I ile III, evre II ile III arasında, LDH açısından kontrol grubu ile evre II,III ve IV arasında, SAA'da kontrol grubu ile evre I, II, III, IV arasında CRP için ise sadece kontrol ile evre II arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı.

Hasta grubunda evrelerle, S100, LDH, CRP, SAA düzeyleri ve Lp-PLA₂ aktivitesinin aldığı değerler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği Spearman's korelasyon analizinde rho (rs) katsayısı sırasıyla 0.408, 0.360, 0.387, 0.622 ve 0.361 olarak bulunmuş ve en yüksek korelasyon SAA için saptanmıştır.

Sensitivitesi (% 95) ve spesifitesi (% 93) en yüksek dolayısıyla en değerli belirteç SAA olarak saptanmıştır. Ayrıca SAA düzeyleriyle Lp-PLA₂ aktivitesi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç

Bu çalışmada, literatürde ilk defa inflamatuvar bir belirteç olan Lp-PLA₂ aktivitesinin ve SAA düzeylerinin malign melanomda evre ilerleyişiyle korele şekilde arttığı gösterilmiştir. Melanom gelişim ve ilerleyişinde henüz tam anlaşılamamış inflamatuvar ve immünolojik mekanizmalar nedeniyle SAA düzeyleri ve Lp-PLA₂ enzim aktivitesinin yükseldiği göz önüne alındığında, melanomda ileri evreye geçişin önemli göstergeleri olarak SAA düzeyleri ve Lp-PLA₂ klinik uygulamada kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler; Melanom, Biyobelirteç, Serum Amiloid A, Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A2.

ABSTRACT

Introduction

Melanoma that develops from melanocytes in the basal layer of the epidermis is the most dangerous malignant skin tumors and in recent years increases rapidly. Today melanoma patients follow with serum markers such as S100 and LDH in many cases to show the progression of the disease, but in some conditions like hemolysis, hepatitis, myocardial infarction, muscle disease, infections, etc. can cause problems in follow up and make false positive.

The aim of this study is a research new marker of responding to needs that can be used melanoma early diagnosis or clinical follow-up, patients in different melanoma stages determine serum LDH, CRP, S100 levels SAA and Lp-PLA2 levels.

Materials and Methods

In this study, Ege University dermatology department admitted total of 131 melanoma diagnosed patients (stage I = 33, stage II = 32, stage III = 31, stage IV = 29, 3 mucosal, 2 uveal and 1 melanoma insitu) and 27 healthy volunteers taken blood samples and studied LDH, CRP, SAA levels and Lp-PLA2 activity.

Findings

In the patient group compared to the control group Lp-PLA2 activity, LDH, CRP SAA, S100 levels were significantly higher. In the patient group compared to the control group, average level of S100 in stage III and IV and the level of LDH and CRP were higher in all stages. This elevation is only found to increase with the increase of LDH stage.

The average level of SAA and Lp-PLA2 activity compared to the control group were increase from stage I and increase in value on stage I, II, IV which continued to increase and in stage III a relatively high level observed to be maintained. In control group and different stages statistical evaluation detected significant difference found between Lp-PLA2 from stages I and II and between I to IV, S100 stage I to III, in stage II and III, LDH in control group and stage II, III and IV, SAA I, II, III, IV and CRP just between the control group and stage II.

The stages in the patient group, S100, LDH, CRP, SAA levels and Lp-PLA2 activity receives the assessment as Spearman's correlation analysis of the relationship between the values rho (r) coefficient, respectively, 0.408, 0.360, 0.387, 0.622 and was found to be 0.361, and the highest for correlation SAA respectively.

The sensitivity (95%) and specificity (93%) of SAA were identified as the highest hence the most valuable marker. Also there were significant positive correlation between the level of SAA with Lp-PLA2 activity.

Conclusion

In this study, for the first time in literature Lp-PLA2 activity which is an inflammatory and SAA levels in different stages of malignant melanoma has been shown to increase in correlation.

The inflammatory and immunological mechanisms are not yet understood in development and progression of melanoma, and considering the SAA levels and the rise of Lp-PLA2 enzyme activity, is an important indicator of the transition to the next stages can be used in clinical practice.

Keywords; Melanoma, biomarkers, serum amyloid A, Lipoprotein Associated Phospholipase A2.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	5
II.1.MELANOM	5
II.1.1.Epidemiyoloji	5
II.1.2.Risk faktörleri	5
II.1.2.1. Güneş Maruziyeti	6
II.1. 2.2. Deri rengi ve vücut yapısı	7
II.1. 2.3. Ultraviole (UV) Radyasyon	7
II.1. 2.4. Solaryum	7
II.1. 2.5. PUVA	8
II.1. 2.6. Nevüs Sayısı	8
II.1. 2.7. Atipik Nevüs	8
II.1. 2.8. FAMMM Sendromu ve Atipik Mole Sendromu	8
II.1.3..Melanom Öyküsü	9
II.1.4.Melanomda Moleküler Patoloji ve Karsinogenez	9
II.1.5.Klinik özellikler	12
II.1.5.1.Yüzeyel yayılan Malign Melanom (YYM)	13
II.1.5.2.Nodüler melanom (NM)	13
II.1.5.3.Lentigo malign melanom (LMM)	13
II.1.5.4.Akral lentiginöz melanom (ALM)	14
II.1.5.5.Diğer melanom Varyantları	15
II.1.6. Mukozal Melanom	16
II.1.7.Oküler Melanom	16
II.1.8.Çocuklarda Melanom	18
II.1.9.Tanı	18
II.1.10. Melanoma Yaklaşım	20
II.1.10.1.Biyopsi ve Histopatolojik Tanı	20
II.1.10.2.Reeksizyon	23
II.1.10.3.Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB) ve Lenf Bezi Diseksiyonu (LND)	24
II.1.10.4.Evreleme	24
II.1.11. TEDAVİ	28

II.1.11.1.Primer Melanomun Tedavisi (Evre I-II)	28
II.1.11.2.Bölgesel Metastatik Melanoma Yaklaşım (Evre III)	28
II.1.11.2.1.Adjuvan tedavi	29
II.1.11.2.2 Adjuvan Radyoterapi	30
II.1.11.3.Uzak Metastatik Hastalıkta Tedavi (Evre IV)	31
II.1.11.3.1.Sistemik Tedavi	31
II.1.11.3. 1.1.Moleküler Hedef Tedavisi	31
II.1.11.3.1.1.1.BRAF İnhibitörleri (Vemurafenib ve Dabrafenib)	31
II.1.11.3.1.1.2.MEK inhibitörleri (Trametinib, Selumetinib)	32
II.1.11.3.1.1.3.KİT inhibitörleri	33
II.1.11.3.1.2.İmmünterapötikler	33
II.1.11.3.1.2.1. İpilimumab (Yervoy)	33
II.1.11.3.1.2.2.ANTİ-PD1 (programmed cell death protein 1) ANTİKORLARI (Nivolumab ve Lambrolizumab)	34
II.1.11.3.1.2.3.TVEC (talimogene laherparepvec)	35
II.1.11.3.2.Kemoterapi	35
II.1.11.3.3.Biyokemoterapi	35
II.1.11.3.4.Paliatif radyasyon tedavisi	36
II.1.12.MELANOMDA İZLEM	36
II.2.MELANOM VE BİYOBELİRTEÇLER	37
II.2.1. İmmünhistokimyasal belirteçler	37
II.2.1.1. Tanısal İmmünhistokimyasal belirteçler	37
II.2.1.1.1.HMB-45	38
II.2.1.1.2.Melan-A	38
II.2.1.1.3.Tirozinaz	38
II.2.1.1.4.MITF (microphthalmia associated factor)	39
II.2.1.1.5.S-100	39
II.2.1.1.6.SM5-1	39
II.2.1.1.7.Kondroidin sülfat proteoglikan 4 (CSPG4)	40

II.2.1.1.8.Diğer tanısal belirteçler	40
II.2.1.1.9.Biyobelirteç panelleri ve gen dizileri	41
II.2.1.2.Prognostik İmmünohistokimyasal biyobelirteçler	42
II.2.1.2.1Ki-67	42
II.2.1.2.2.Melanom hücre adhezyon molekülü (MCAM)	42
II.2.1.2.3.Metallotioninler (MTS)	43
II.2.1.2.4.CD10	43
II.2.1.3. Diğer Doku Belirteçleri	44
II.2.1.3.1.Siklooksijenaz2(Cyclooxygenase-2)	44
II.2.1.3.2.Galectin-3;	44
II.2.1.3.3.Hsp90	44
II.2.1.3.4.Osteopontin	44
II.2.1.3.5.RGS1;(G protein sinyali düzenleyici protein 1)	45
II.2.2.Serolojik belirteçler	45
II.2.2.1.Laktat dehidrogenaz	45
II.2.2.2.S100	46
II.2.2.3.C-reaktif protein (CRP)	46
II.2.2.4.Melanom-inhibe edici aktivite (MIA)	46
II.2.2.5.Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)	47
II.2.2.6.YKL-4	47
II.2.2.7.Melanin Sentez Yolu Metabolitleri	47
II.2.2.8.Melanom ile ilişkili antijen ve Sirküle (Dolaşımdaki) Melanom Hücreleri;	48
II.3.Melanom ve inflamasyon/SAA ilişkisi:	49
III. GEREÇ VE YÖNTEM	53
III.1.Çalışmaya Alınma Kriterleri	53
III.2.Çalışmaya Alınmama Kriterleri	53
IV. BULGULAR	55
V. TARTIŞMA	66
V.1.Laktat Dehidrogenaz (LDH)	67
V.2.C-Reaktif Protein (CRP)	69
V.3.S100β	71
V4.Serum Amiloid A (SAA) ve Lipoprotein ilişkili Fosfolipaz A2	74

VI. SONUÇ ve ÖNERİLER

82

VII. KAYNAKLAR

84

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Melanomda TNM Sınıflaması.

Tablo 2. Melanomda Klinik ve Patolojik Evreleme.

Tablo 3. Melanomda İzlem.

Tablo 4. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı tüm olguların cinsiyete göre dağılımları

Tablo 5. Hastaların melanom evrelerine göre dağılımı.

Tablo 6. Hasta ve sağlıklı gönüllülerin, biyobelirteçler açısından aldıkları değer ortalamaları.

Tablo 7. İki örneklem grubu arasında ortalamaların karşılaştırıldığı T testi.

Tablo 8. Hastalarda ve kontrol grubunda belirteçlerin evrelere göre ortalama değerleri.

Tablo 9. Spearman's rho korelasyon analizi.

Tablo 10. Biyobelirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği pearson korelasyon analizi.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil1. Melanomda aktive olmuş önemli onkogenik yollar

Şekil 2: Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı tüm olguların cinsiyete göre dağılımları.

Şekil 3: Hastaların melanom evrelerine göre dağılımı.

Şekil 4: S100 için ROC eğrisi.

Şekil 5: SAA için ROC eğrisi.

Şekil 6: LDH için ROC eğrisi

Şekil 7: CRP için ROC eğrisi.

Şekil 8: Lp-PLA2 için ROC eğrisi.

KISALTMALAR DİZİNİ

WHO-IARC The World Health Organization, International Agency for Research on Cancer

MM Malign Melanom

FDA Gıda ve İlaç İdaresi

LDH Laktat dehidrogenaz

ABD Amerika Birleşik Devletleri

UV Ultraviole radyasyon

FAMM Familial atypical multiple mole and melanoma

AJCC The American Joint Committee on Cancer

TNM Tumor, Nodes, Metastasis

SLN Sentinel Lenf Nodu

AJCC: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi

ALMM: Akral lentiginöz malign melanom

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CDK4: Siklin bağımlı kinaz 4

CDKN2A: Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A

DNS: Displastik nevüs sendromu

LM: Lentigo maligna

LMM: Lentigo malign melanom

MAPK: Mitojen aktive protein kinaz

MMP2: Matriks metalloproteinaz 2

MRI: Magnetik rezonans görüntüleme

NM: Nodüler melanom

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PI3K/AKT: Fosfatidilinositol fosfat kinaz-aktive protein kinaz B

PUVA: Psoralen+UVA

Rb: Retinoblastom

USG: Ultrasonografi

UV: Ultraviole

YYM: Yüzeyel yayılan melanom

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Melanom, epidermisin bazal tabakasında bulunan, deri pigment hücreleri olan melanositlerden köken alan, mortalite oranı yüksek bir deri kanseridir (1). Tüm dünyada sıklığı giderek artmaktadır ve artış hızı en yüksek kanser türlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC)'ne göre melanom, evre I/II (lokal hastalık), evre III (lokorejyonel hastalık) ve evre IV (metastatik hastalık) olarak sınıflandırılmaktadır (2).

Uluslararası kılavuzlara göre, melanom cerrahi olarak eksize edildikten sonra endike olan hastalarda sentinal lenf nodu örnekleme yapılmaktadır. Yüksek riskli hastalarda ise ardından uzak metastazın belirlenebilmesi amacı ile ileri görüntüleme yöntemleri ile tarama yapılmaktadır. Bu değerlendirmelerin sonucunda hastanın evresi belirlenmektedir. Evresi ne olursa olsun tüm hastalar lokal nüks, bölgesel veya uzak metastaz veya ikincil tümör oluşumu riski nedeniyle düzenli olarak izlenmektedir. Uzak metastaz saptanmamış olan hastaların izleminde, özellikle evre IIb-III olan hastalar riskli grupta olup, bu hastaların izleminde uzak metastaz varlığının değerlendirilmesi için ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ve hastaliksız sağ kalım sürelerini uzattığı gösterilmiş olan adjuvan tedavi uygulanması açısından da hastanın değerlendirilmesi gerekmektedir (2).

Günümüzde riskli hastanın izleminde hastalık progresyonunu saptamada, LDH ve S100 serum belirteçleri olarak kullanılmaktadır. Her iki belirteç de uzak metastazı olan ileri evre hastalarda anlamlı yükseklik göstermektedir. Hastalık progresyonunu göstermede S100'ün sensitivitesi % 92, spesifitesi % 76, LDH'nin sensitivitesi % 79, spesifitesi % 92 olarak bildirilmiştir (3). LDH hemoliz, hepatit, miyokard infarktüsü, kas hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları gibi hücre hasarı ve hücre ölümü durumlarında yanlış pozitifliğe neden olur. S100 de karaciğer ve böbrek yaralanmaları, nörodejeneratif/nöroinflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler patolojiler, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda yalancı pozitifliğe neden olabilir (4). Günümüzde uzak metastaz saptanmamış hastalarda, hastanın prognozunu tahmin etmede rutin kullanımda olan herhangi bir belirteç bulunmamaktadır. Bu amaçla göz önünde bulundurulacak tek parametre sentinal lenf nodu pozitifliğidir (2).

Melanom immünojenik tümörlerin prototiplerinden biridir. Tümör progresyonunda akut ve kronik inflamasyonun rolü ise uzun süredir bilinmektedir (5). İnflamasyonun akut faz yanıtı, organizmanın doku hasarı, infeksiyon, tümör ya da travma gibi olaylara karşı geliştirdiği inflamatuvar tepkimelerin bütünüdür. İnflamatuvar yanıtta aktive monositler ve doku makrofajları devreye girer, IL1, TNF sitokin ailelerinden bir dizi inflamatuvar mediyatörün salınımı uyarılır. IL ve TNF sitokin salınımı IL6, IL8 ve MCP salınımına neden olur. Bunların yarattığı kemotaktik etkiyle lökositler inflamasyon bölgesine gelerek proinflamatuvar sitokinler salgırlar. İnflamasyona neden olan etken, oluşan bu lokal reaksiyon ile ortadan kaldırılmaya çalışılırken, diğer yandan sistemik olarak bu reaksiyonun sınırlandırılması amacıyla bazı sistemik mekanizmalar devreye girmektedir. Bu mekanizmalar arasında en önemlilerinden biri karaciğerde gerçekleşen biyosentez değişiklikleridir. Bu yolla dolaşımdaki plazma proteinlerinin profili değişikliğe uğrar. Serum Amiloid A (SAA) bu şekilde salınan majör akut faz proteinlerinden biridir ve salınımı inflamasyonda yaklaşık 1000 misli artar (6).

SAA, immünosüpresif etkinliği olan nötrofilleri uyararak hücresel immüniteyi baskılayan IL-10 salınımına neden olur ve böylece inflamasyon veya metastatik süreçlere inflamatuvar hücre göçünü inhibe eder. Bir akut faz reaktanı olan SAA'nın özofagus, akciğer, over ve endometriyum gibi kanserlerde yüksek olduğu ve over kanserinde ise erken evrelerden itibaren yüksek saptandığı son yıllarda bildirilmektedir (7).

Akciğer ve özafagus kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda ise SAA yüksekliğinin hastalar için kötü prognostik faktör olduğu da saptanmıştır (8)(9).

Melanom konusunda ise, melanom hastalarının serumunda serum proteom analizi sonucunda pik değeri yaptığı saptanan ve bu nedenle erken ve geç evre hastalarda düzeylerinin değerlendirildiği yapılmış bir çalışma vardır. Bu çalışmada en belirgin olarak ileri evre hastalarda olmak üzere evre I'den IV'e kadar tüm evrelerde SAA'nın yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Daha da önemlisi, SAA düzeyi anlamlı yükseklik göstermiş olan erken evre hastalarda yaklaşık 7 yıl süren izlem sonucunda SAA yüksekliğinin hastalığın prognozu ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (10).

Ancak bu çalışmada SAA yüksekliğine neden olabilecek doku hasarı, enfeksiyon, travma, kronik inflamatuvar hastalıklar gibi durumların bu hastalarda varlığını sorgulayan veya gösteren herhangi bir parametre kullanılmamıştır. Bu çalışmada saptanan verilerin tekrarlanabilir olduğunun, yanlış pozitifliğe neden olabilecek etkenlerin de göz önünde bulundurarak sınanması gerekmektedir. Bu belirtecin melanom hastalarında anlamlı yüksekliğinin saptanması, günümüzde rutin olarak kullanılan ama bir takım kısıtlılıkları olan LDH ve S100 belirteçlerinin duyarlılık ve özgüllüğünü de arttırabilecektir.

SAA'nin akut faz formu olan A-SAA, HDL (Yüksek Dansiteli Lipoprotein) ile yakından ilişkili bir apolipoproteindir. Normalde Apo A1, HDL'deki esas apolipoprotein iken akut faz yanıtında A-SAA bu molekülün yerini alır. Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A₂ (Lp-PLA₂) , LDL (Düşük Dansiteli Lipoprotein) ve HDL lipoproteinlerinde bulunan bir fosfolipazdır. Aterosklerotik plakta okside fosfatidilkolinleri hidrolize ederek lizofosfatidilkolin ve okside serbest yağ asidi oluşumuna neden olur, bu her iki ürün de aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunan potent proinflamatuvar ajanlardır. Akut faz yanıtında A-SAA ile ilişkili olan HDL'nin normal HDL'ye göre fosfolipaz A₂ tarafından 2-3 kez daha kolay yıkıma uğradığı gösterilmiştir. A-SAA'nin fosfolipaz enzim aktivitesini arttırdığı da gösterilmiştir, yani akut fazda HDL'nin fosfolipaz tarafından artmış hidrolizi A-SAA aracılı olmaktadır. Fosfolipaz A₂'nin diğer bir ürünü de proinflamatuvar eikozanoidlerin öncüsü olan araşidonik asittir (6),(11). Literatür taramasında malign melanom hastalarında lipoprotein ilişkili fosfolipaz A₂'nin belirteç olarak değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada malign melanomda erken bir biyomarker olduğu öne sürülen A-SAA ile Lp-PLA₂'nin evre I,II,III,IV melanom hastalarımızda değerlendirilmesi ve sonuçların sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Akut faz reaktanı olan SAA ve inflamatuvar süreçlerde yeni bir biyobelirteç olarak ortaya çıkan Lp-PLA₂'nin melanom hastalarında varolan pro-inflamatuvar durum nedeniyle serum ve dokularda artmış olabileceği ve bu yüksek düzeylerin patogeneizde etkili olabileceği öngörülebilir. Bu hipoteze dayanan çalışmamızın bir başka öngörüsü de, bu parametrelerin lokal hastalık olarak tanımlanan evre I-II hastalarına göre ileri evre melanom hastalarında dan daha yüksek olmasıdır.

Melanom hastalarında erken dönemde prognozu gösterecek bir belirtece olan gereksinim açıktır. Hassas ve özgül bir belirtecin bulunmasıyla olguların izlemlerinde büyük bir kolaylık sağlanacak ve metastaz ortaya çıkmadan daha erken bir öngörüyle gereken tedaviler uygulanabilecektir. Yukarıda belirtilen nedenlerle, A-SAA ve Lp-PLA₂ bu konuda önemli olabilecek adaylardandır. Melanom olgularında A-SAA ile Lp-PLA₂ arasındaki olası ilişkinin belirlenmesi melanomun oluşumunda ve progresyonunda etkili olan moleküler mekanizmaların anlaşılmasına da katkıda bulunacaktır.

II. GENEL BİLGİLER

II.1.MELANOM

Melanom en fazla kütanöz melanositlerden olmak üzere; uveal sistem, retina pigment epiteli, gastrointestinal mukoza veya leptomeninkslerde olduğu gibi başka yerde bulunan melanositlerden de gelişen malign bir tümördür. Bazı kütanöz melanomlar de novo ortaya çıkarken diğerleri ise öncül lezyonlardan (örn melanositik nevüs) ortaya çıkar (12). Melanom, deri kanseri olgularının % 2'sinden daha azı olmasına rağmen deri kanserinden ölümlerin büyük bir çoğunluğuna neden olur (13). Ayrıca ölüm çoğu diğer kanserlere göre daha genç yaşta oluşur (12).

II.1.1.Epidemiyoloji

Melanom tüm dünyada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D) giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. İnvaziv Melanom, A.B.D.'de kanser sıklığı açısından erkeklerde 5. kadınlarda 7. sıradadır (14). Melanom çocuklarda ve adölesanlarda ise nadirdir ve bu çağda görülen vakaların % 90'ı 10 yaş ve sonrasında görülmektedir (15).

Bir Amerikalı'da yaşam boyu invaziv melanom gelişme riski beyaz ırkda erkekler için 1/39, kadınlarda ise 1/58'dir. Bu oran 1935 yılındaki 1/1500 oranına göre dramatik olarak artmıştır (14).

En son yayımlanan T.C. Sağlık Bakanlığına kayıtlı kanser verilerine göre; ülkemizde melanom görülme sıklığı ise erkeklerde 1.9 kadınlarda ise 1.3'dür (100.000'de). Yıllar içerisinde dağılımlara bakıldığında, bölgeler arasında ciddi farklar görülmemektedir. Ülkemizde melanom insidansında ise olağan dışı bir artış söz konusu değildir (16).

II.1.2.Risk faktörleri

Melanom erken dönemde tedavi edilebilir bir hastalık olması nedeniyle, yüksek riskli bireyleri belirlemek adına çevresel ve bireysel risk faktörlerinin tanınması önemlidir (15).

1-Genetik faktörler

- Kutanöz melanom aile öyküsü
- Açık pigmente deri
- Deri yanığına eğilim, yetersiz bronzlaşma
- Kızıl saç rengi
- DNA onarım defektleri (örneğin kseroderma pigmentozum)

2-Çevresel faktörler

- Yoğun aralıklı güneşe maruz kalma
- Kronik güneş maruziyeti
- Ekvator enlemlerinde yaşama
- PUVA (olası)
- Özellikle 35 yaşın altında solaryum(güneş yatağı) kullanımı,
- İyatrojenik veya edinsel immünsüpresyon

3-Gen-çevre etkileşimleri fenotipik ifadeleri

- Melanositik nevüs ve solar lentijinler
 - Artmış edinsel melanositik nevüs toplam sayısı (MN)
 - 100 MN, göreceli risk ~ 8- 10 kat artmış
 - Atipik melanositik nevüs (AMN)
 - 5 AMN, göreceli risk ~ 4- 6 kat artmış
 - Çoklu solar lentijinler (SL)
- Çoklu SL, göreceli risk ~ 3- 4 kat artmasına neden olur. Göreceli risklerin (RR) birlikte bulunması: örn: > 100 MN + > 5 AMN'in + çoklu SL olan bir kişide melanom gelişme rölatif riski $\sim 10 \times 5 \times 3 = 150$ katdır.
- Kişisel Melanom öyküsü (12).

II.1. 2.1.Güneş Maruziyeti

Solar ultraviyole radyasyona maruziyet deri kanseri gelişiminin ana nedenidir. Melanositik ve nonmelanositer deri tümörlerinin sürekli artan insidansının en azından kısmen güneş maruziyetine bağlı olduğuna inanılmaktadır (17).

Güneşe maruziyet, güneş yanığı ve melanom insidansını inceleyen bir derlemede, adolesan ve çocukluk çağında aralıklı güneş maruziyeti ve güneş yanığı melanom riski ile kuvvetli ilişkiliyken, mesleki maruziyet ile melanom riski arasında ilişki bulunamamıştır. Çocukluk çağında ve adolesan dönemde beş ve daha fazla ciddi güneş yanığı geçirenlerde 2 kat daha fazla melanom gelişme riski olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle çocukluk dönemindeki maruziyet daha önemli görünmektedir (15).

II.1. 2.2.Deri rengi ve vücut yapısı

Koyu ciltli olan etnik guruplarda yaşa göre düzeltilmiş melanom oranı daha düşük bulunmuştur. Bunun yanında derisi, güneş yanığı oluşumuna daha elverişli olanlarda melanom riski daha yüksek bulunmuştur. Açık veya kırmızı saç rengi olan ve mavi gözlü olanlarda melanom gelişme riski 1,5-2,4 kat daha fazladır (15).

II.1. 2.3.Ultraviole (UV) Radyasyon

UV ışık melanom gelişiminde en önemli nedendir. UVB (dalga boyu 290-320 nanometre) melanom gelişiminde UVA'ya (dalga boyu 320-400 nanometre) göre daha önemli bir role sahiptir. UVB ekvatora yaklaştıkça artarken, UVA enlemler arasında farklılık göstermemektedir. Ekvator bölgesi, ekvator bölgesinden daha uzak enlemlerden daha yüksek melanom insidansına sahiptir (15).

II.1. 2.4.Solaryum

Her ne kadar solaryumda UVA kullanılsa da, 2009 yılında WHO-IARC (The World Health Organization, International Agency for Research on Cancer) solaryumdan alınan UV ışınlarını karsinogen olarak sınıflamıştır (15). Bu yöntemin özellikle batılı ülkelerde gençler arasında yaygın olduğu ve atfedilen riskler nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu bildirilmiştir (18). Sistematik bir derlemede solaryumun (indoor tanning: kapalı ortamda brozlaşma) hem bazal ve hemde skuamöz hücreli deri kanseri için önemli ölçüde artmış risk ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Risk özellikle yaşamın erken (<25 yaş) dönemlerinde kullanım ile daha yüksektir (19). Melanomla ilgili geniş derlemede ise solaryum kullanımının takip eden melanom tanısıyla ilişkili olduğu, bu ilişkinin kullanım süresiylede kuvvetle bağlantılı olduğu bulunmuştur (20).

II.1. 2.5.PUVA

Deri hastalıkları tedavisinde kullanılan PUVA tedavisinin geç dönemde deri kanseri ile ilişkisi batılı ülkelerde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Riskin özellikle yüksek doz uygulanan ve deri fototipi 1-2 olanlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (21). Yaklaşık ilk tedaviden sonra 15 yıl boyunca PUVA alan ve özellikle 250 veya daha fazla seans uygulanan hastalarda melanom riskinin arttığı çalışmalarla gösterilmiştir (22)(23). Çok merkezli bir çalışmada ise PUVA tedavisi almış hastaların takiplerinde genel topluma göre ilk 15 yılda melanom gelişimi açısından risk artışı gözlenmezken, 16-20 yıllar arasında 5 kat, 20 yıldan sonra 12 kat artmış risk bulunmuştur (15).

II.1. 2.6.Nevüs Sayısı

Pek çok çalışmada artan nevüs sayısı ile melanom gelişimi arasında direkt ilişki gösterilmiştir. Bir çalışmada 50 ve üzeri nevüsü olan bireylerde rölatif risk artışı 12.1 kat bulunmuştur (15).

II.1. 2.7.Atipik Nevüs

Atipik nevüs, displastik nevüs olarakda bilinir ve selim edinsel melanositik tümörlerdir. Atipik nevus asimetri, düzensiz sınırlar, birden fazla renk ve > 5 mm çap gibi melanomun bazı klinik özelliklerini taşır. Sporadik veya ailesel bir ortamda meydana gelirler. Histolojik olarak mimari bozukluk, sitolojik atipi ve değişken miktarda inflamasyon ve fibrozis gösterebilirler. Teoride displastik nevüsün histolojik tanı kriterleri olmasına rağmen "atipik nevüs" ve "displastik nevüs" terimleri klinikte birbirinin yerine kullanılmaktadır (24). Displastik nevüsler, çoğu melanom displastik nevüsden gelişmemesine rağmen melanomun potansiyel ve gerçek öncü lezyonları olarak değerlendirilirler. Genel olarak displastik nevusun melanom için son derece önemli bir risk faktörü olduğunda bir çok metaanaliz sonuçlarıyla ile teyit edilmiştir (25).

II.1. 2.8. FAMMM Sendromu ve Atipik Mole Sendromu

FAMMM (familial atypical multiple mole and melanom) sendromu en az iki tane birinci derece yakınında melanom olması şartı ile değişik renk ve boyutta bazıları displastik olan multiple nevüsün varlığı ile seyreden bir sendromdur.

Etkilenmiş bireylerde melanom gelişme riski normal popülasyona göre 184 kat artmıştır. Atipik mole sendromu ise aile öyküsü olmadan en az bir tanesi atipik olması şartı ile pek çok nevüsün (50-100 veya daha fazla) varlığı ile seyreden bir sendromdur (15).

II.1.2.9.Melanom Öyküsü

Daha önce melanom öyküsü olan hastalarda ikinci melanom gelişme riski artmıştır. İkinci melanomun hayat boyu gelişme riski % 3-6 olarak tahmin edilmektedir (15).

II.1.3.Melanomda Moleküler Patoloji ve Karsinogenez

Melanomda birçok kanserde olduğu gibi çevresel ve moleküler değişikliklerin etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Moleküler değişiklikler arasında en sık somatik mutasyonlar olmak üzere germline mutasyonlar ve sitogenetik değişiklikler karşımıza çıkmaktadır (26).

Kromozom 9p21 tümör supresor geni, cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A) daki germ-hattı mutasyonları, herediter melanom vakalarının ortalama % 40'ından sorumludur. Bu hastalar aynı zamanda pankreas kanser riski de sergiler. CDKN2A iki adet gen ürününü kodlar: Bunlardan birincisi yani p16INK4A bir hücre-siklus düzenleyicisidir. P16 INK4A siklin-bağımlı kinazları yani CDK4 ve CDK6'yı bağlayıp inhibe ederek hücrelerin G1 fazın boyunca ilerlemesini inhibe etmiş olur. Eğer p16 fonksiyonu yok olursa ya da mutasyon ile inaktive olursa, frenlenmemiş CDK4 aktivitesi retinoblastom proteinini (Rb) fosforilasyona uğratarak transkripsiyon faktörü E2-F'yi açığa çıkararak hücrenin S-fazına girmesine neden olur. Böylece artmış hücresel proliferasyon, kontrol-noktası regülasyonu yokluğunda kontrolsüz gelişim ile melanom oluşumuna neden olur. İkinci gen ürünü olan p14ARF proteini, bir tümör-supresör geni olan p53'ün yıkımını hızlandıran hücresel onkojen HDM2'yi inhibe eder. P14ARF'ın mutasyonu p53 disfonksiyonuyla melanomagenezise yol açar. Böylece CDKN2A germ-hattı mutasyonları her iki kanaldan tümör oluşumuna yol açar (27).

BRAF genindeki somatik mutasyonlar melanomların % 66'ından sorumlu bulunmuştur. BRAF insandaki 3 fonksiyonel RAF proteinlerinden biri olup, melanom oluşumunda rol alan anahtar moleküler yollardan biri olan MAPK (Mitojen-aktive

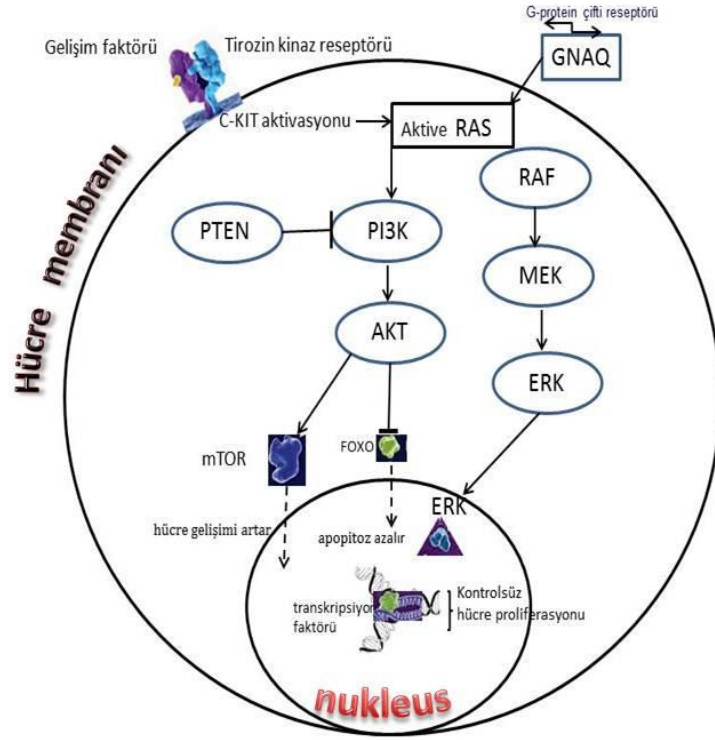
protein kinaz) yolunun ana elemanlarından. MAPK sinyal yolu, çeşitli gelişim faktörlerine, sitokinlere ve hormonlara cevap olarak meydana gelen hücre gelişimini, proliferasyonunu ve diferensiyasyonunu düzenler (27).

Bilindiği gibi gelişim faktörünün hücre membranındaki tirozin kinaz reseptörüne (c-KIT) bağlanması ile MAPK sinyal yolu aktive olur. C-KIT'in aktive olması RAS'ı aktive eder ve ardından gelen fosforilasyon kaskadıyla RAF/MEK/ERK aktive olur. ERK, aktivasyon ile nükleusa geçer ve çekirdek içinde nükleer siklin D1 gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Bu transkripsiyon faktörleri anormal şekilde aktive edilirlerse kansere neden olabilecek anahtar hücre fonksiyonları kontrol ederler. Böylece anormal MAPK sinyalleri kontrolsüz hücre proliferasyonuna ve melanom oluşumuna yol açar (27).

NRAS ve BRAF mutasyonları daha ziyade aralıklı güneş hasarlı deride yani bedende, yüzeysel yayılan melanomda oluşur. Dolayısıyla BRAF mutasyonları en sık görülen tiptir. C-KIT mutasyonu ise mukozal (% 40), akral (% 35) ve kronik güneş hasarlı deride lentigo malign melanomda (% 28) görülürler. GNAQ (Guanin nükleotid-bağlayıcı protein G) geninin mutasyonu yine MAPK kaskadını aktive ederek uveal melanomlardan özellikle herediter tipinden (% 50) sorumludur (27).

Patogeneizde rol oynayan anahtar yollardan biri de PI3K/AKT (Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B) yoludur; yine gelişim faktörünün tirozin kinaz reseptörüne bağlanmasıyla PI3K'nin sahaya gelip aktive olması, membran lipid $P\dot{I}P_2$ 'yi aktif formu $P\dot{I}P_3$ 'e çevirmesi, bunun da anahtar kinaz AKT'ı aktive etmesi ve nihayet mTOR sinyallerini provoke ederek hücre proliferasyonu ve ayrıca FOXO'yu bloke ederek apoptozu azaltmasıyla tümörögenез meydana gelir (27).

Aynı yolda rol oynayan bir tümör supresör protein olan PTEN'in (phosphatase ve tensin homolog geni) kaybı $P\dot{I}P_3$ formasyonu ile aynı sonuca ulaşır. Özellikle melanom oluşumunun geç evrelerindeki kaybı, invaziv melanoma geçişte katkı sağlar (27).



Şekil1. Melanomda aktive olmuş önemli onkogenik yollar (MAPK yolunda onkogenik C-KIT, N-RAS,B-RAF ve GNAQ sinyalleri) (27).

Diğer Genler: Düşük penetranslı MM yatkınlık genleri; **MITF (=Mikroftalmi) geni:** MITF proteini melanosit diferensiasyonunda ana düzenleyici olan transkripsiyon faktörüdür. Böylece bu genin amplifikasyonu “lineage addiction” olarak bilinen yeni bir karsinojenik mekanizmaya katkıda bulunur (27).

MICR (=Melanokortin-1-reseptör) geni: MICR polimorfizmi eumelanin/pheomelanin oranını düşürerek karsinojenik pheomelaninin artışına neden olur. Böylece MICR mutasyonu kızıl saç/beyaz ten fenotipine, genel populasyonda melanom riskinin 2-4 misli artışına neden olur. Non-melanom deri kanseri riskine de katkıda bulunur. Beyaz ırkta görülme sıklığı oldukça yüksek olduğundan, melanoma neden olma riski, yüksek-riskli ama nadir görülen CDKN2A mutasyonlarından daha yüksektir. Tüm MICR varyantları BRAF-V600E taşıyan melanom hücre dizileri ile ilişkili bulunmuştur (27).

XP (=Xeroderma pigmentosum) genleri: XP, 7 ayrı genin oluşturduğu OR bir genodermatozdur. XP genleri DNA fotoürünlerinin tamir programında görevlidirler. Bu genlerdeki kalıtsal defektler artmış mutajenez ve erken karsinogeneze neden olur. XP hastaları, melanom da dahil olmak üzere 600-1000 misli fazla deri kanseri riski taşırlar (27).

BRCA2 = meme kanseri yatkınlık geni: Bu geni taşıyanlar 2.8 misli fazla melanom riski taşır. Ancak aralarındaki genetik bağlantının mekanizması henüz çözülememiştir (27).

Sitogenetik değişiklikler

Melanomda kromozomlarda kayıp ya da kazanım gibi genomik imbalans yaygındır. Bastian ve ark.nın 132 melanom olgusunda yaptıkları çalışmada 6p (37%), 1q (33%), 7p, 7q (32%), 8q (25%), 17q (24%), ve 20q (22%) tekrar eden kazanımlar ile 9p (64%), 9q, 10q (36%), 10p (30%), 6q (26%) ve 11q (21%) de tekrar eden kayıplar olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 1q, 6q, 14q ve 19p translokasyonların da nadiren görüldüğü bildirilmiştir (26).

II.1.4.Klinik özellikler

Melanomun, yüzeyel yayılan melanom (SSM), nodüler melanom (NM), lentigo malign melanom (LMM) ve akral lentiginöz melanom (ALM) şeklinde 4 ana subtipi tanımlanmıştır. Melanomun doğal gelişimi bifaziktir: SSM, LMM ve ALM başlangıçta, hemen her zaman epidermal yüzey boyunca ilerlerler. Buna radyal gelişim fazı denir. Bu fazda hücreler otonom proliferasyona sahiptir ama agregatif gelişme özellikleri yoktur. Bu nedenle metastaz kapasiteleri yok kabul edilirler. Hücreler, keratinositlerle interaksiyona giren ve hücrelerin intraepidermal alandan migrasyonunu engelleyen adezyon molekülü E-kaderin varlığı ile karakterizedir. Melanomda tümör progresyonundaki kritik nokta bu fazdan vertikal faza geçiştir. Vertikal fazda agregatif gelişim özelliği kazanan hücreler ekspansil (genişleyici) hücre yuvaları, nodülleri oluşturarak metastatik potansiyel taşırlar. Hücreler E-kadherini kaybederler ve fibroblastlar, makrofajlar ve endotelial hücrelerle interaksiyona giren N-kaderin taşırlar. Bu 3 melanom subtipine zıt olarak, nodüler melanomun horizontal gelişim fazı yoktur. Bu nedenle anamnez çok daha kısa ve hızlı progresiftir (27).

II.1.4.1.Yüzeyel Yayılan Malign Melanom (YYM)

Tüm deri melanomlarının yaklaşık % 70'ni oluşturan en yaygın alt tipdir. Sıklıkla aralıklı güneşe maruz kalan alanlarda, kadınlarda en sık alt ekstremit ve erkeklerde gövde arkasında tanı konulur (28). Kahve-siyah, pembe, viyole gibi çeşitli renk varyasyonları gösteren düzensiz şekilli bir makül ya da plak olarak kendini gösterir. De novo ya da çoğunlukla atipik nevus üzerinden gelişir. Lezyon üzerinde papül ya da nodül gelişimi ile vertikal gelişim fazına geçmiş olur. Yavaş gelişen melanom konseptine uygun şekilde bazen radyal gelişim fazı uzayabilir. Ayırıcı tanıda displastik nevüs, seboreik keratoz (özellikle verrüköz melanom tipinde) ve bazal hücreli karsinom sayılabilir (27).

II.1.4.2.Nodüler melanom (NM)

Melanomların ortalama % 9-15'ini oluşturur. İnvaziv dermal tümör sınırları ötesinde, intraepidermal tümör hücreleri barındırmayan, vertikal invaziv, de novo bir melanomdur. Breslow kalınlığı 2 mm'den fazla olan melanomların % 40-50'si nodüler subtip sergiler. NM daha sık görülen YYM'a göre daha kötü prognoza sahiptir. Ayrıca tanı konduğunda daha hızlı geliştiği, daha yüksek oranda metastaz yaptığı bilinmektedir. NM'un dermal kök hücrelerinden kaynaklanabileceği ve bu nedenle başlangıçtan itibaren vertikal gelişim fazı sergilediği görüşü öne sürülmüştür. Klinik olarak simetrik, mavi, kahverengi, siyah, pembe ve gri renkler sergileyebilen, aylar içinde hızla gelişen bir nodül şeklinde belirir. Bazen çok az ya da hiç pigmentasyon göstermeyen, hipo/amelanotik de olabilir. NM genellikle 6. dekadta, en sıklıkla gövde, baş ve boyunda görülür. Erkeklerde daha sıktır. Klinik ayırıcı tanısında bazal hücreli karsinom, spitz nevüs, selüler blue nevüs, anjiokeratom, piyojenik granülom, nodüler kaposi sarkomu, merkel hücreli karsinom ve kutan adneksiyal neoplazmlar yer alır (27). NM'un melanomdan ölümlere orantısız katkısından dolayı, deri kanserinden ölümleri azaltmak için ölümlere en fazla sayıda neden olan bu melanom alt tipinin tanınması ve erken teşhisi gerekir (29).

II.1.4.3.Lentigo malign melanom (LMM)

Tüm melanomların % 5-10' unu oluşturan bu form genellikle daha ileri yaşlarda (7.-8. dekad) ortaya çıkar. Kronik güneş hasarlı deride gözlenen bu formun

% 90'ı yüzde, özellikle burun sırtı ve yanaklarda yerleşir. Lentigo maligna (LM) ismi verilen radial gelişim fazı SSM 'a göre çok daha uzun sürelidir. LM kahve-ten rengi tonlarında, mat, oldukça düz, deri kıvrımları kaybolmuş, sınırları düzensiz bir maküldür. Yıllar içinde büyüyerek önceki pigmentte alanda kısmi atrofik bir sikatris kalır, ilerleyen kısımda ise düzensiz, koyu kahve, siyah, mavi renk tonları oluşur. LM 'den LMM 'ya geçiş bu maküler alan içinde pigmentte veya nonpigmente yükselmiş bir nodülün gelişmesiyle meydana gelir. LM ve LMM yoğun bir subklinik lateral gelişim gösterdiğinden, standart kenar payı ile yapılan eksizyonlarda, diğer klinik tiplere göre daha yüksek rekürrens oranları sergilerler (27). Yüz yerleşiminde tanınması ve ayırıcı tanısı özellikle erken evrede, genellikle zordur. İyi bilinen 'ABCDE kuralı' ise yüze uygulanabilir değildir. Ayırıcı tanıda dermoskopi oldukça yararlıdır (30). Klinik ayırıcı tanısında soler lentigo, seboreik keratoz, pigmentte aktinik keratoz ve yüzeyel tip bazal hücreli karsinom yer alır (27).

II.1.4.4.Akral lentijinöz melanom (ALM)

Beyaz tenlilerde melanomların % 2-8 'ini oluşturan bu klinik tip, koyu tenlilerde ve siyahlarda en sık gözlenen formdur (% 45-70) (27) . Çoğunlukla 60-70 yaşlarında görülür. Tipik olarak palmoplanter bölge veya tırnak ünitesi içinde veya etrafında oluşur. Tipik olarak renk varyasyonları gösteren, düzensiz kenarlı asimetrik kahverengiden siyaha değişebilen renkte makül olarak kendini gösterir. ALM'lara yüksek oranda ileri evrelerde tanı konulur. Bunun nedeni benign leyonlarla ve travmatik değişikliklerden ayırtetmenin güç olması, akral bölgedeki biyopsi işlemine bağlı morbidetelerden dolayı biyopsi eşiğinin yüksek olmasıdır (5). Subungual melanom tırnak matriksinden kaynaklanan bir ALM varyantı olup en sık başparmak tırnaklarında görülür. Proksimal tırnak plağı altından başlayan kahverengimsi siyah bir diskolorasyon şeklinde kendini gösterir. Subungual hemoraji ya da hematomla ayırıcı tanısında proksimalden başlaması önemlidir. Pigmentin periungual alana ilerlemesi (Hutchinson işareti) kıymetli bir klinik tanı kriteridir. Bazen kahverengi longitudinal bir bant şeklinde veya tırnakta longitudinal bir yarıлма ve destruksiyon ile kendini gösterebilir. Bu durumda longitudinal melanonişiler, tırnak yatağı nevüsleri ve onikomikozlardan ayırıcı tanısı gerekir (27).

Bu melanom tiplerinin Breslow kalınlığından bağımsız olarak prognostik etkisi olmadığı için patoloji raporlarında melanomun histolojik tipi “olmazsa olmaz” parametreler arasından çıkartılmıştır (31).

II.1.4.5.Diğer melanom Varyantları

Alışılmış dışı belirtilerle ortaya çıkan melanomlarda vardır. Bunların bazıları klinik özellikleri ile bazıları da histolojik özellikleriyle tanı alırlar (5).

-Amelanotik Melanom: Melanomların büyük çoğunluğu görsel tanıya yardım edecek şekilde pigmentedirler. Klinik olarak belirgin pigment bulunmayan melanomlar amelanotik melanom olarak adlandırılırlar. Yukarıda tanımlanan dört melanom alt tipide tanıyı zorlaştıracak şekilde amelanotik varyantlar şeklinde karşımıza çıkabilirler. Amelanotik melanomlar prognoz ve tedavi açısından pigmente olanlardan farklı değildir (5).

Konvansiyonel tiplerin dışında daha nadir rastlanan melanom tipleri ise aşağıda yer almaktadır:

- Desmoplastik/nörotropik MM
- Spitzoid MM
- İğsi hücreli MM
- Nevoid MM
- Verrüköz MM
- Malign mavi nevüs (Mavi nevüsten kaynaklanan MM)
- Küçük hücreli MM
- Balon hücreli MM
- Angiotropik MM
- Pigment sentezleyen MM (“Animal type” MM)
- Miksoid MM
- Taşlı yüzük hücreli MM
- Plazmasitoid MM
- Rabdoid MM’dur.

Bunlar içinde desmoplastik melanom (DM) söz konusu ise patoloji raporunda mutlaka belirtilmelidir. Nadir rastlanan bu tip, malign iğsi hücreler ve fibrokollajenöz veya fibromiksoid yoğun bir stromadan oluşur (31).

II.1.5. Mukozal Melanom

Mukozal melanomlar ağız, nazofarinks, larinks, vagen ve anüste oluşabilen nadir lezyonlardır. Tüm melanomların % 1'den azını oluştururlar. Mukozal melanomların % 35 oranında amelanotik olması zaten zor olan klinik tanıyı daha da güçleştirir. ALM'a benzer mukozal melanomlar melanomun genetik olarak farklı bir alt tipidir (5)

Mukozal melanom patogeneğinde kutanöz melanoma zıt olarak güneş-maruziyeti, ailevi predispozisyon, nevus sayısı ya da ırksal faktör suçlanmamaktadır (27).

Formaldehit sinonazal melanom için risk faktörü olarak ileri sürülmüştür ve oral kavite melanomu öncesinde oral melanozis olabilir. Tütün oral mukozada pigmente lezyon gelişimini uyarır ancak mukozal melanom için kanserojen olduğu sonucu için yeterli kanıt yoktur (32).

Genetik olarak solar hasarın belirgin olduğu melanomlarda (LMM), NRAS ve bazen KIT mutasyonu, güneşe daha az maruz kalan bölgelerde ortaya çıkan YYMM'da ise BRAF mutasyonunun sık görüldüğü bildirilmektedir. KIT mutasyonunun ise daha çok akril (ALMM) ve mukozal bölgelerden kaynaklanan melanomlarda olduğu gösterilmiştir (31).

Düzensiz pigmentasyon ve şekilli maküler bir pigmentasyon şeklinde başlayıp, bir süre yayıldıktan sonra yükselebilir. Horizontal faz olmadan da invaziv gelişimle, kitlesel bir lezyon şeklinde ortaya çıkabilir (27). Ancak mukozal melanom tanısı zordur, çünkü çok değişken klinik sunumu ve fizik muayene sırasında ulaşılması zor alanlarda yerleşimi mevcuttur. Bu da sıklıkla uzun süre için diğer durumlar ile karıştırılmasına ve biyopsi ile tanının genellikle ileri bir aşamada konulmasına neden olur (32).

Mukozal melanomların ayırıcı tanısında mukozal melanotik maküller, mukozal blue nevüs, mukosel ve çeşitli epiteliyal ve vasküler neoplazmlar yer alır (27).

II.1.6.Oküler Melanom

Primer göz melanomları nispeten nadir olup (tüm melanomların 5%'i), konjonktival melanom ve uveal melanomlar olarak ikiye ayrılabilir. (5).

Oküler melanomların % 85'i uveada, % 5'i konjunktivada ve geri kalan % 10'u gözün diğer alanlarında meydana gelir. İntraoküler (uveal) melanom iris, siliyer cisim ve / veya koroid kaynaklı tümörleri içerir (33).

Uveal melanom insidansı milyonda 4.3 olup hastaların ortalama yaşı ise 60'tır. Uveal melanom tümör konumuna bağlı olarak farklı belirtiler verir. İris melanomu genellikle hiçbir belirtisi vermez. Bazen hasta genellikle büyüme kanıtı olan iris üzerinde kahverengi nokta farkedebilir. Ağrı genellikle melanomun aköz sıvı akışını obstrükte ettiği zaman ortaya çıkan sekonder glokoma bağlıdır. Kronik glokom gelişimi ise periferik görme alanı kaybı, körlük ve merkezi görme alanı kaybına yol açabilir. Bir siliyer cisim melanomu genellikle büyük boyuta ulaşınca kadar asemptomatiktir. Büyüdüğü zaman astigmatizma ve bulanık görmeye neden olan lens basısına, ağrısız görme keskinliği kaybına neden olur. Koroid melanomu uveal melanomun en sık görülen tipidir. Olguların yaklaşık % 25'nde ağrısız ve asemptomatik ve rutin göz muayenesinde tespit edilir. Belirti geliştirdiğinde hasta persistan fotopsi (yanıp sönme), dalgalanmalar ve görme kaybı belirtir. Nadiren daha büyük koroid melanomu sekonder glokom veya tümörle ilişkili inflamasyonla şiddetli ağrıya ve kırmızı göze neden olabilir (33).

Uveal melanom gelişimi ile ilgili risk faktörleri konak faktörleri ve çevresel faktörler olarak ikiye ayrılabilir (33). Açık göz rengi, beyaz ten rengi, ve güneş yanığına eğilim, atipik kütanöz nevus, sık görülen deri nevüsü, deri çilleri ve irisde nevus ve ultraviyole ışık maruziyeti risk faktörü olarak saptanmıştır (34) (35) (36).

Uveal melanomlarda sıklıkla (% 80-85) somatik aktive edici GNA11 veya GNAQ (Guanin nükleotid-bağlayıcı protein G) mutasyonları mevcuttur. Ayrıca oküler melanomda prognostik önemi olan monozomi 3 ve 8q ve 6p'nin değişikliklerini içeren kromozomal değişiklikler tarif edilmiştir. Monozomi 3 5-yıllık sağkalımı yaklaşık % 100'den en az % 50'ye azaltır. Uveal melanomda yönetim hasta sağkalım üzerine anlamlı etkisi olmaksızın gözlerin korunduğu yaklaşımlara kaymıştır. Proton ışınlarının ile radyoterapi uveal melanomda standart tedavi olarak enükleasyonun yerini almıştır (5).

II.1.7.Çocuklarda Melanom

Çocukluk çağı melanomu oldukça nadir olup, 20 yaş altındaki olgular tüm melanomların % 2'sini, 14 yaşından küçük olanlar ise % 0.3'ünü oluşturur (5).

Olguların bir kısmı yetişkinlere benzer şekilde pigmente, ABCD kriterleriyle tanınabilecek plak ya da nodüler lezyonlar olup YYM, ALM, subungual ya da mukozal melanom şeklinde görülür. Ancak çoğunluğu de novo ortaya çıkan, atipik, amelanotik, kabarık, nodüler tiptedir. Özellikle prepubertal dönemde gözlenen bu melanomlar piyojenik granülom, verrü benzeri görüntüleriyle genellikle gözden kaçabilmektedirler. Bu nedenle çocuk melanomlarında konvansiyel ABCD kriteri yanı sıra yeni ABCD'nin [A= amelanotik, B=bleeding, bump (kanama, şişlik), C=rengin tek düze olması, D=de novo, any diameter (herhangi bir çapta)] de kullanılmasının daha erken tanı sağlayacağı bildirilmiştir (27).

Nadir olmasına rağmen, melanom çocukta meydana geldiğinde, erişkinlerde olduğu gibi aynı prognoza sahiptir (37). Yine nadir görülmesi nedeniyle pediatrik malign melanom hakkında çok az biyolojik ve klinik davranış bilgisi mevcuttur. Bu nedenle malign melanom klinik yönetimi, genç hastalarda farklı davranabildiğine ait kanıtlara rağmen şu ana kadar yetişkinlerde aynıdır (38). Ayrıca çocukların yetişkin melanom hastalarına kıyasla daha yüksek oranda (%29) sentinal lenf nodu metastazı olduğu bildirilmiş olup, bu da erken tanının önemini vurgulamıştır (27).

II.1.8.Tanı

Melanom tanısını atlamamak için en iyi yol doğru hikaye alabilmek, lezyonun dikkatli muayenesi ve her iki bulguyu klinik muayene ile birleştirip tanı koyabilmeyi içerir. İdeal deri muayenesi gün ışığında yapılmalıdır. Hikayede başlıca sorular lezyon yeni mi, boyutu, rengi veya şekli değişiyor mu şeklinde olmalıdır. Melanomların 2/3'ü yeni lezyonlardan geri kalanı var olan nevus üzerinden gelişir. Genellikle 30 yaşından sonra nevus gelişimi olağan değildir. Bu yaştan sonra gelişen yeni melanositik lezyonlar melanom açısından yakın takip edilmelidir. Melanom tipik olarak koyulaşır, boyutu büyür ve sınırları düzensizleşir. Hastalar tarafından renk değişikliği, boyut ve şekil değişikliğine göre daha erken fark edilir. Kanama ve ağrı oldukça ilerlemiş melanomun bulguları olmakla birlikte irrite veya ekskoriye

benign lezyonlarda da görülebilir. Kaşıntı varlığı melanomu diğer lezyonlardan ayırmada yardımcı bir bulgu değildir (39).

Melanom tanısı için, klinisyenlere yardımcı olan iki tane kontrol listesi ve "çirkin ördek yavrusu" işareti olmak üzere üç tanı yöntemi tespit edilmiştir. İlki olan melanomun klinik tanısında iyi bilinen "ABCD" kriterlerine (asimetri, kenar düzensizliği, alacalı pigmentasyon, çapın 5 mm'den büyük olması) 2004 yılında etkin bir kriter, E=evolusyon (renk, büyüklük, şekil, topografi veya hastanın ifade ettiği herhangi bir değişim) eklenmiştir (27).

ABCDE kriterleri, yüzeysel yayılan melanomu nodüler melanom, amelanotik melanom veya erken melanomdan ayırmada daha faydalıdır (39). Bunun yanısıra "EFG" [E=elevated (yükselmiş), F= firm (sert), G=growing (gelişen)] kuralı özellikle amelanotik ve nodüler melanomda yararlıdır (27).

Yine melanomun erken tespitini kolaylaştıran ikinci algoritma 7 nokta kontrol listesidir (Revize Glasgow yedi nokta kontrol listesi). Bu algoritma 3 major ve 4 minör kriterden oluşur.

Majör Kriterler

- Boyutta değişiklik
- Renkte değişiklik
- Şekilde değişiklik

Minor kriterler:

- İnflamasyon
- Kanama veya kabuklanma
- Duyusal değişiklikler
- Lezyonun çapının 6 mm'den fazla olması (39).

Klinik tanıda yardımcı başka bir kural da "çirkin ördek yavrusu" işaretidir. Hastada mevcut olan pigmente lezyonlardan morfolojik farklılık gösteren lezyon olup, kuşkuyla bakılmalıdır. Tüm bu yardımcı yöntemlere rağmen en deneyimli hekimlerce bile klinik tanı doğruluğu % 75 gibi sınırlı kalır. Dermoskopik inceleme bu oranı % 90'lara çıkarmıştır. Yine de gözden kaçırılabilen bu %10'luk oran "Featureless= belirsiz melanom" terimi ile açıklanabilir. Böyle erken ve tanısı-zor

melanomlarda daha yüksek doğru tanı oranlarına konfokal lazer mikroskopisiyle ulaşılabilmektedir (27).

Melanom tanısı sadece eksizyon sonrası yapılan histolojik inceleme ile konulabilmektedir. Ancak başlangıç basamağında amaç klinik olarak şüpheli olan ve eksizyon gerektirecek lezyonun iyi belirlenebilmesi olmalıdır ki melanom henüz ince iken, erken aşamada tanınabilsin ve sadece eksizyon ile kür sağlanabilsin (39).

II.1.9. Melanoma Yaklaşım

NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) Amerika Birleşik Devletlerinde, dünyanın önde gelen 23 kanser merkezinin bir araya gelerek kurdukları, hasta bakımı, araştırma ve eğitim ile kanser hastalarının yaşam kalite ve etkinliğini artırma amacı taşıyan organize bir kanser ağıdır. Burada, NCCN'in senede 3 kez güncellenen melanom rehberi referans alınmıştır. Klinikman melanom ön tanısı konulan bir hastada sırasıyla yapılması gereken işlemler şöyle özetlenebilir:

- Eksizyonel biyopsi ve ardından histopatolojik inceleme ile tanının konfirme edilmesi
- Reeksizyon ve gerekirse sentinal lenf bezi biyopsisi (SLNB)
- Lenf bezi tutulumu varsa, lenf bezi diseksiyonu ve adjuvan tedaviler
- Uzak metastaz varsa, sınırlı veya yaygın oluşuna göre reeksizyon ve/veya sistemik tedavi (27).

II.1.9.1.Biyopsi ve Histopatolojik Tanı

Melanom için güçlü klinik şüphe durumunda şiddetle tavsiye edilen, tam kalınlıkta, mümkün olduğunca dar kenar boşlukları ile eksizyonel biyopsidir (40). Avuç, taban, parmaklar, yüz, kulak gibi bazı anotomik bölgelerde veya çok büyük lezyonlarda, lezyonun klinikman en kalın kısmından, tam kat insizyonel veya punch biyopsi kabul edilebilir. LM'da biyopsi örneğinin tanıyı yansıtabilmesi için geniş bir shave biyopsi yapılabilir. Eksizyonel biyopsi, 1-3 mm kenar payı ile yapılmalıdır. Olası lenfatik haritalama nedeniyle, daha geniş eksizyondan kaçınılmalıdır (27).

Primer melanomda ana özellik dermisi tutan sitolojik olarak malign melanositlerin varlığıdır. Histolojik olarak melanom tanısı bazı birkaç kriterin topluca gözlenmesi ile konur. Bunlar küçük büyütmede lezyonun genel olarak

asimetrik olması, intraepidermik melanositik komponentin kohezyon eksikliği, pajetoid infiltrasyon, epidermis içinde tekil melanositlerin melanosit yuvalarına göre baskın oluşu, dermal melanositlerde maturasyon eksikliği, dermal likenoid inflamatuvar infiltrat, regresyon ve maligniteye ait sitolojik kriterler şeklinde sıralanabilir (27). Patoloji raporu primer kutanöz melanom hastalarının yönetiminin belirlenmesinde kritiktir. Raporda yer alan bilgiler sadece yönetim kararlarını etkilemez. Eksizyon kenar genişliğini, deri grefti veya diğer rekonstrüktif işlemler için ihtiyacı, SLN biyopsisi gerekliliğini, aynı zamanda hastaların prognozu tahmin üzerinde büyük bir etkisi vardır (41). Patolojik açıdan, melanomun doğru tanısı kadar gerekli prognostik parametreleri içeren detaylı bir patoloji raporu büyük önem taşır. Bu sayede tümörün evrelemesi, prognoz belirlenmesi ve multidisipliner başarılı tedavi yaklaşımı mümkün olur (31).

Primer lezyonun lokalizasyonu patoloji raporlarında mutlaka bildirilmelidir. Primer lezyondan alınan biopsiler patoloji merkezlerine eksizyonel, insizyonel, “punch” veya “shave” (traşlama) biyopsi olarak gönderilirler. “Punch”, insizyonel ve “shave” biyopsilerin sağkalım süresi üzerine olumsuz etkisi olmamakla birlikte lezyonun bütününe görülememesi nedeniyle patolojik değerlendirmede hatta tanıda sorun oluşturabilirler. Breslow kalınlığı, lokalize melanomlarda bugün için bilinen en önemli prognostik faktördür. Ölçüm granüler tabakanın en tepesinden başlayıp tümör invazyonunun en derin olduğu alana kadar, epidermisten geçen horizontal çizgi ile dik açı oluşturacak şekilde yapılır (31).

Dermiste regresyonun görüldüğü durumlarda ise regresyonun en kalın olduğu alan da ölçülmeli ve raporda belirtilmelidir. AJCC evrelemesinde Breslow kalınlığı ≤ 1 mm olan melanomlar ince melanom olarak kabul edilmiştir. Diğer eşik değerler; 1.01-2 mm, 2.01-4 mm ve >4 mm olarak bildirilmektedir. Bir mm’den ince melanomlarda 10 yıllık sağkalım % 92, 1-2 mm olanlarda % 80, 2-4 mm olanlarda % 63, 4 mm’den kalın melanomlarda da % 50 olarak bildirilmektedir. İnsitu melanomlarda ise metastaz riski bulunmamaktadır. Melanom invazyonunun anatomik seviyesi Clark ve ark. tarafından 5 seviye olarak belirlenmiştir. AJCC evrelemesinde Clark seviyesi, evrelemeden çıkarılmış yerini mitoz almıştır. Ancak yine de ülserasyonun olmadığı ince melanomlarda mitozun değerlendirilemediği durumlarda önem kazanır. Melanom tiplerinin Breslow kalınlığından bağımsız olarak prognostik etkisi olmadığı gibi gözlemciler arasında farklı yorumlanabileceği de

vurgulanmaktadır. Ancak yinede ALMM'ların aynı kalınlıktaki diğer melanom tipleriyle kıyaslandığında daha kötü prognoza sahip olduğu görüşünü savunanlar mevcuttur. Konvansiyonel tiplerin dışında daha nadir rastlanan melanom tipleri mevcuttur. Bunlar içinde desmoplastik melanom (DM) söz konusu ise patoloji raporunda mutlaka belirtilmelidir. DM'larda çıplak gözle sınırların belirlenmesi zor olduğundan daha geniş cerrahi eksizyon gerekmektedir (31).

AJCC evrelemesinde lokalize melanomlarda ülserasyonun bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle patoloji raporlarında ülserasyonun bulunup bulunmadığı mutlaka belirtilmelidir. Melanoma spesifik 5 yıllık sağkalım ülserli melanomlarda % 77,6, ülseriz olanlarda % 91,3 olarak bildirilmektedir (31).

Lokalize ince melanomlarda (pT1) AJCC evrelemesine göre ülserasyon olmasa bile tek bir mitotik figürün varlığı evreyi pT1b'ye yükseltmektedir. Bunun yanı sıra mitoz sayısı önemli bir prognostik parametre olduğundan mutlaka tüm melanomlarda hesaplanmalıdır. Mitozun bulunmaması iyi bir prognostik faktör iken mm²'de 6'nın üzerinde mitoz kötü bir prognostik belirtidir. Mitotik aktivite 0-6/mm² olduğunda "düşük", 6'nın üzerinde olduğunda "yüksek" olarak kabul edilir (31).

Melanomlarda tümörü infiltre eden lenfositler (TİL), konağın immunolojik yanıtı olarak değerlendirilir ve yoğun TİL varlığı olumlu bir prognostik parametre olarak kabul edilir. Bazı yazarlar TİL'i erken dönem regresyon bulgusu olarak kabul eder. Son yayınlarda TİL'in sentinal lenf nodu (SLN) durumu ile yakın ilişkili olduğu öne sürülmektedir. TİL hiç görülmediğinde SLN tutulum oranının yüksek olduğu bildirilmektedir (31).

Melanom hücrelerinin kan damarları ve/veya lenfatikler içinde veya duvarında olması vasküler invazyon olarak adlandırılır. Primer kutanöz melanomlara ait eksizyon materyallerinde nadiren rastlanır ancak görülmesi kötü prognozun işaretidir. Bazen vasküler invazyonu saptamak için immunohistokimyasal yöntemlerle endotel belirleyicileri kullanılarak damar yapılarını net şekilde ortaya koymak gerekebilir. Nörotropizm, melanom hücrelerinin tümör çevresindeki periferik sinirin kenarında (perinöral invazyon) veya içinde (intranöral invazyon) görülmesi anlamına gelir. Nörotropizmin varlığında lokal nüks oranının yüksek olduğu belirtilmekte ve bu nedenle daha geniş sınırlarla rezeksiyon yapılması ve/veya adjuvan radyoterapi önerilmektedir (31).

Mikroskopik satellit, ana tümör kitlesinden ayrılan en az 0.3 mm uzaklıkta, 50 µm (0.05 mm)'den büyük melanosit topluluğuna denir. Makroskopik satellit ise ana kitleden 2-5 cm uzaklıkta tümör nodülüdür. İn-transit metastaz bölgeyi drene eden lenfatiklerin trasesi üzerinde yer alan, ana tümör kitlesine 5 cm'den daha uzak tümör hücre topluluklarıdır. Mikroskopik ve makroskopik satellit ile in-transit metastaz erken aşamada intralenfatik yayılım olarak kabul edilmekte ve biyolojik olarak eş değer oldukları ifade edilmektedir. Bu nedenle AJCC'nin son sınıflamasında mikroskopik satellitler, TNM sisteminde T kategorisinden N kategorisine yükseltilmiş, mikroskopik/ makroskopik satellitler ve in-transit metastaz sınıflamada N2c (Evre III) olarak yer almıştır. Satellit lezyonlar cerrahi sınırlara bitişik olduğunda reeksizyon gerekmektedir (31).

Tümör ile konak arasındaki immunolojik olaylar sonucunda bazı melanomların boyutlarında azalma, hatta tümörün tamamen kaybı söz konusu olabilir. Bu durum regresyon olarak adlandırılır. Regresyon sıklığı tümör kalınlığı ile yakından ilişkilidir. Tümör kalınlığı arttıkça regresyonun görülme oranı da artar. Patoloji raporlarında regresyonun küçük veya geniş alanlarda olduğu belirtilmelidir. Bir melanomda % 50-75 oranında regresyon varlığının kötü bir prognostik parametre olduğu bugün için yaygın olarak kabul edilen bir görüştür. Tümör zemininde yer alan benign bir melanositik lezyonun varlığı prognostik açıdan önem taşımaz. Ancak böyle bir durumun patoloji raporlarında bildirilmesi klinikopatolojik korelasyon ve klinik, epidemiyolojik veya genetik çalışmalara ışık tutması açısından faydalıdır. Patoloji raporlarında eksizyon materyalinde tümörün cerrahi sınırlara olan mesafesi mutlaka mikroskopik olarak ölçülerek bildirilmelidir. Hatta insitu ve invaziv komponentlerin mesafesinin ayrı ayrı belirtilmesi gerektiğini vurgulayanlar da mevcuttur (31).

II.1.9.2.Reeksizyon

İn situ olgularda 0.5 cm, tümör kalınlığı ≤ 1 mm ise 1 cm, 1.01-2 mm ise 1-2 cm, 2.01-4 mm ise 2 cm, >4 mm ise yine 2 cm kenar payı ile eksize edilmelidir. Melanoma in situ'da tavsiye edilen kenar payı 0.5 cm olmakla birlikte, lentigo malign tipinde histolojik olarak negatif sınıra oluşabilmek için daha geniş cerrahi pay gerekebilir. Cerrahi sınır payları, bireysel anatomik ya da fonksiyonel nedenlerle değiştirilebilir (27).

II.1.9.3.Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB) ve Lenf Bezi Diseksiyonu

Rezeksiyon genellikle primer lezyonu kontrol etmesine rağmen, melanom genellikle bölgesel lenf düğümlerine lenf kanalları yoluyla metastaz yapar. Hastalığın prognozu birçok faktöre bağlı olmakla birlikte tanı zamanındaki hastalık evresi büyük ölçüde prognozu belirlemektedir. SLNB ise MM'li hastaların lenf nodu durumunu belirlemek için kullanılan bir evreleme prosedürüdür ve sağkalımı etkileyen en önemli faktör rejyonel lenf nodlarının durumudur (42).

SLNB konsepti ise, primer tümör bölgesinden lenfatik içeriği alan ilk lenf nodu teorisinden yola çıkılarak geliştirilmiştir. SLN, metastatik tümör hücrelerinin dren olduğu ilk noddur (42).

SLNB ise melanom alanından drene olan ilk lenf nodunun eksizyonu şeklinde uygulanır. Primer melanom sahasının etrafına teknesyum-99 işaretli kolloid (preoperatif tarama için) ve mavi boya (intraoperatif gözlem için) enjekte edilerek ilk lenf noduna ulaşılır. SLNB uygulanan hastaların %15-20'sinde pozitif olup, bu hastalar lenfadenektomi adaydırlar. SLN pozitifliği ile ilişkili ana faktör Breslow kalınlığıdır. SLNB, Breslow ≥ 1 mm olduğunda endikedir. Yanısıra Breslow 0.75-1 mm arasında ama ülserasyon mevcutsa veya mitoz $\geq 1/\text{mm}^2$ ise yine uygulanmalıdır. Doğal olarak regresyon varlığında veya lenfovasküler invazyonda, Breslow <1 mm olsa da endikedir. SLNB pozitif hastalarda, o bölgeyi drene eden lenf bezlerinin komple diseksiyonu (LND) uygulanan standart bir tedavidir (27).

II.1.9.4.Evreleme

Evrelemede temel amaç kanserin vücut içindeki yaygınlığını belirlemektedir. Evreleme bir kanserde basit anlaşılabilir kolay uygulanabilir olmalı ve geniş hasta gruplarının prognozunu yansıtabilmelidir (43).

Melanom evrelendirmesi AJJC (Amerikan Kanser Komitesi)'nin tarafından oluşturulan 2009 yılında düzenlenen ve 2010 yılında revize edilen “primer tümör, rejyonel lenf nodu ve uzak metastaz (TNM)” evreleme sistemine göre yapılır (44) (45) (46).

Tablo1. Melanomda TNM Sınıflaması

Tsınıflaması	Kalınlık	Ülserasyon/Mitoz
Tis	-	-
T1	≤ 1.0 mm	a: ülser yok ve mitoz <1/mm ² b: ülser var veya mitoz ≥1/mm ²
T2	1.01-2.0 mm	a: ülser yok b: ülser var
T3	2.01-4.0 mm	a: ülser yok b: ülser var
T4	>4.0 mm	a: ülser yok b: ülser var
Nsınıflaması	Metastatik lenf nodu sayısı	Nodal metastatik kitle
N0	0	-
N1	1	a: mikrometastaz ¹ b: makrometastaz ²
N2	2-3	a: mikrometastaz ¹ b: makrometastaz ² c: in-transit met/metastatik nodulsüz satellit
N3	≥4, konglomere lenf nodu veya metastatik lenf noduyla birlikte in-transit veya satellitler	
Msınıflaması	Yer	Serum laktat dehidrogenaz
M0	uzak metastaz yok	-
M1a	uzak deri, subkütan veya nodal metastaz	Normal
M1b	akciğer metastazı	Normal
M1c	tüm diğer organ metastazları herhangi bir uzak metastaz	Normal Yükselmiş

¹Mikrometastazlar sentinal lenf nodu biyopsisi yada total lenfadenektomi sonrası tanı alır

²Makrometastazlar teraötik lenfadenektomi ile ispatlanmış klinikman farkedilir nodal metastazlar veya bariz bir ekstrakapsüler uzanım sergileyen nodal metastazlar olarak tanımlanır.

Primer Tümör (T): Primer tümör Breslow kalınlığına göre 4 ana gruba ve ülserasyon olup olmasına göre de alt gruplara ayrılmıştır. Mitotik oran son evreleme sisteminde evre I melanomun alt gruplarının tanımlanmasında ülserasyon ile beraber kullanılmaktadır (43).

Bölgesel Lenf Nodu (N): Bölgesel lenf nodu metastazı olup olmaması ve tutulan lenf nodu sayısına göre 1-3 arasında gruplanmaktadır. Klinik olarak tanımlanabilir olup olmasına göre a ve b alt gruplarına ve intrasit ya da satelit metastaz varlığına göre c alt gruplarına ayrılmıştır (43).

Metastaz (M): Uzak organ metastazı tutulan organa göre ve serum LDH seviyesine göre a,b ve c olmak üzere 3 alt grupta incelenmektedir (43).

Evre belirlenirken klinik ve patolojik evreleme yapılmasına göre farklılıklar söz konusudur. Klinik evreleme eksizyonel biyopsideki melanom kalınlığı ve klinik radyolojik metastaz varlığına göre belirlenir. Patolojik evreleme primer tümör kalınlığı ile beraber bölgesel lenf nodunun patolojik incelenmesine gerek duymaktadır. Yalnız klinik evresi Evre 0 ya da IA olan hastalara bölgesel lenf nodu incelenmesi gerekli olmayıp bu hastalar klinik evreleme ile değerlendirilir. Evre I melanom sınırlı bir hastalık olup bölgesel lenf nodu veya uzak organ metastazı için düşük risk taşımaktadır. Evre II melanom klinikte tanımlanabilen bölgesel lenf nodu ya da uzak organ metastazı olmayan fakat nüks için yüksek riskli bir hastalığı tanımlar. Evre I ve II A ve B olmak üzere iki alt grup olarak tanımlanmıştır. Klinik evreleme de evre III tek grup olarak tanımlanırken patolojik evreleme de A,B ve C olmak üzere üç alt grup olarak tanımlanmıştır. Evre III hastalığı tanımlamak için mutlaka bölgesel lenf nodunun patolojik varlığı gösterilmiş olmalıdır. Evre IV melanom ise uzak organ tutulumunu tanımlamaktadır. Evre IV alt grup içermemektedir. Patolojik evreleme de bölgesel lenf nodunun varlığının patolojik değerlendirilmesi gerekirken metastaz varlığı için klinik olarak gerek görülmedikçe patolojik değerlendirme zorunlu değildir (43).

Erken evre malign melanomda rutin laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri önerilmemekte olup sadece spesifik klinik bulgu ve belirti varsa ileri yöntemler önerilmektedir. Evre II ve III malign melanom daha sık olarak sistemik yayılım yaptığı için görüntüleme yöntemleri BT, PET-BT ve MRG evreleme için kullanılabilir (43).

Taplo 2

Evre	Klinik evreleme¹			Patolojik evreleme²		
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b T2a	N0	M0	T1b T2a	N0	M0
IIA	T2b T3a	N0	M0	T2b T3a	N0	M0
IIB	T3b T4a	N0	M0	T3b T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III	herhangibir T	N>N0	M0			
IIIA				T1-4a T1-4a	N1a N2a	M0 M0
IIIB				T1-4b T1-4b T1-4a T1-4a T1-4a	N1a N2a N1b N2b N2c	M0 M0 M0 M0 M0
IIIC				T1-4b T1-4b T1-4b herhangibir T	N1b N2b N2c N3	M0 M0 M0 M0
IV	herhangi bir T	herhangibir N	M1	herhangibir T	herhangi bir N	M1

¹Klinik evreleme primer melanom mikroevelendirmesini ve metastaz için klinik/radyolojik değerlendirmeyi kapsar. Geleneksel olarak primer melanomun eksizyonuyl birlikte bölgesel ve uzak metastazların klinik değerlendirmesi sonrası yapılır. ² Patolojik evreleme primer melanom mikroevelendirmesini ve parsiyel veya tam lenfadenektomi sonrasında bölgesel lenf nodları hakkında patolojik bilgiyi içerir. Ancak patolojik evre 0 veya IA hastaları lenf nodu patolojik değerlendirmesi gerekmediğinden hariç tutulur.

II.1.10. TEDAVİ

II.1.10.1.Primer Melanomun Tedavisi (Evre I-II)

Malign melanomun primer tedavisi cerrahi eksizyondur. Histolojik tanıyı takiben primer melanom alanı Breslow derinliği ile belirlenen uygun cerrahi kenar payları ile yeniden eksize edilmelidir. Eksizyon kenar paylarının gerekçesi melanom hücrelerinin tümör kaynağından göç etme kapasitesine dayanmaktadır. Ana hedef lokal nüksü ve hastalığın devamını engellemektir (5).

İn situ melanomda, görülen lezyondan en az 0,5 cm'lik cerrahi sınır negatif olarak eksizyon önerilir. Evre IA melanomda (1 mm ve daha az) cerrahi sınır güvenilirliği için 1 cm, 1.01-2 mm derinliğindeki melanomda 1-2 cm ve 2 mm üstü kalınlıkta melanomlarda en az 2 cm cerrahi sınır negatifliği gereklidir (47).

İkinci bir primer melanom geliştirme riski yanısıra lokal nüks ve /veya orjinal tümörden metastaz nedeni ile takip gerekir (5). Lokal rekürrens cerrahi sınırı uygun olarak çıkarılmış primer tümörün eksizyonundan sonra skara 2 cm yakınlıkta tekrar nüks olmasıdır (47).

Lokal nüks primer tümör uzantısı veya intralenfatik yayılımdan kaynaklanabilir. Lokal nüksler in-transit, bölgesel ve uzak metastazların gelişimi ile kuvvetle ilişkilidir, ancak çok değişkenli analizlerde sağ kalım için bağımsız prognostik bir belirleyici değildir. Lokal nükslü, satellit ve in-transit metastazları olan hastaların hepsinin benzer bir sonuca sahip olduklarına dair deliller vardır. Aşırı geç ortaya çıkan nüksler olabilir. Geniş bir cerrahi kenar payı ile rezeksiyon en sık ve en etkin tedavidir (5).

Yapılan bir çalışmada İmikumod kremin cerrahi açıdan riskli, komorbiditeleri yüksek yaşlı hastalarda LM' nin primer veya adjuvan tedavisi için uygun bir seçenek olduğu da gösterilmiştir (48).

II.1.10.2.Bölgesel Metastatik Melanoma Yaklaşım (Evre III)

Melanomun metastatik yayılımı genellikle bölgesel olup primer melanom alanı ve drene edici lenf nodlarıyla sınırlıdır. Endikasyonuna göre sentinel lenf nodu biyopsisi ve sentinel lenf nodu pozitifliği durumunda ise total lenfadenektomi standart tedavi yaklaşımıdır. Melanomda bölgesel metastazlar klinik olarak gizli lenf nodu

mikrometastazı, klinik olarak belirgin hızla büyüyen lenf nodu makrometastazları veya in transit metastazlar biçiminde kendini gösterir (5). Bölgesel metastaz: lokal rekürrens ve satellit metastazları da kapsar (47).

II.1.10.2.1.Adjuvan tedavi

Lokal ileri hastalığı olan hastalar operasyona rağmen rekürrens ve ölüm açısından nispeten yüksek riske sahiptir. Şu anda Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) yüksek riskli hastalığı olan hastalar için nüks riskini azaltmak için verilen adjuvan tedavi seçeneği olarak sadece alfa interferonu onaylamıştır (49). İnterferonlar karmaşık biyolojiye sahip olup doğrudan ya da dolaylı anti-tümör aktiviteye neden olan bir sitokin ailesidir (50).

Adjuvant İFNa-2b LN (+) Evre III hastalıkta endikedir. Yüksek riskli, LN tutulumu olmayan, >4mm kalınlık veya ülserasyonu olanlarda da (evre IIB veya IIC) bu tedavi önerilir. Bir aylık yüksek doz İFNa-2b ve ardından 11 ay idame standart doz önerilen tedavidir. Yüksek doz interferon tedavisinde intravenöz uygulanan 4 haftalık, haftada 5 gün günlük 20 milyon ünite/m² IFNa-2b ve sonrası 11 ay süre ile 10 milyon ünite/m² haftada 3 gün deri altı kullanılır (47).

Pegile-interferon alfa (Peg-INF- α); 165 amino asitten oluşmuş bir moleküldür. Sentezi sırasında, INF'un proteolitik yıkımdan korunması için ve böylelikle biyolojik yarı-ömrünün uzatılması için polietilen glikol (PEG) ile muamele işlemi yapılmış, . böylece Peg-INF elde edilmiştir. Peg-INF- α , sentinal nodu pozitif olan ya da klinik olarak lenf nodu pozitif olan rezeksiyonu tam yapılmış Evre III hastada, yüksek doz INF tedavisine bir alternatiftir. Ancak Evre III, in transit metastazda seçenek değildir. Nüksüz sağ-kalım üzerine olumlu etkisi görülmüştür ve FDA tarafından onaylanmıştır. Haftada 1 kez SC uygulamalarla ancak INF'a göre daha uzun sürelerle (3-5 yıl) kullanılır (27).

Ancak son zamanlarda faz III çalışması yapılan immunoterapi ve sitotoksik kemoterapinin birleşimi olan biyokemoterapi (Cisplatin, vinblastine, dacarbazine + interferon alfa-2b + IL-2) uygulamasının standart interferon tedavisine göre nüksüz-sağkalım açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak metastatik melanomda kullanılan çeşitli ajanlar (örn: İpilimumab,

dabrafenib+trametinib, vemurafenib), bevacizumab ve çeşitli aşılar adjuvan tedavi için araştırılmaktadır (51) (52) .

TNM 2010 evreleme sistemine göre in transit ve satellit metastazlar nodal evrelemenin bir komponenti olarak değerlendirilmiş ve LN metastazı yoksa ayrıca N2c olarak evrelendirilmiştir (47).

Mikroskopik satellit, ana tümör kitlesinden kollagen doku veya subkutan yağ dokusu ile ayrılan en az 0.3 mm uzaklıkta, 50 µm (0.05 mm) den büyük melanosit topluluğuna denir. Makroskopik satellit ise ana kitleden 2-5 cm uzaklıkta, klinik olarak da seçilebilen tümör nodülüdür. İn-transit metastaz bölgeyi drene eden lenfatiklerin trasesi üzerinde yer alan, ana tümör kitlesine 5 cm'den daha uzak tümör hücre topluluklarıdır. Prognostik ve prediktif açıdan klinik anlamda birbirlerinden farkları yoktur (31).

Bunlar genellikle primer kutanöz melanoma göreceli daha proksimalinde ve bölgesel lenf düğümlerine doğru lenfatik damarlarda meydana gelir. Hastalar genellikle sık uzak metastaz gelişimi ile daha kötü bir prognoza sahiptir. Ancak, bazen, çok sayıda in-transit metastazlar gelişimine rağmen, hastalık yıllarca bir alt ekstremité lokalize kalır. Tedavinin amacı lokal kontrolün sağlanmasıdır. Deri metastazları için tercih edilen tedavi cerrahidir, ancak çok sayıda ya da yaygın lezyonlar cerrahi için uygun değilse sistemik tedaviler (melfalan ile izole limb infüzyonu, radyoterapi, yüksek doz İFNa-2b) düşünülmelidir (5).

II.1.10.2.2.Adjuvan radyoterapi

Adjuvan radyoterapi (RT) opere edilmiş lokalize melanomda nadiren endikedir. Ancak lokal agresif gitmeye meyilli olan desmoplastik nörotropik melanom (DNP) istisna oluşturabilir. Adjuvan RT yüksek nodal nüks riskli hastalar için önerilmektedir. Dört veya daha fazla pozitif LN varlığında, 2 cm veya daha büyük çaplı nodlarda veya makroskopik ektranodal yumuşak doku infiltrasyonunda RT uygundur (servikal bölgede 2 veya daha fazla nod pozitif olması ve/veya 2 cm veya daha büyük çaplı tutulmuş LN varlığı). Radyoterapiden faydalanma oranı sırasıyla servikal> aksilla>inguinal bölge şeklinde sıralanmaktadır (47).

II.1.10.3.Uzak Metastatik Hastalıkta Tedavi (Evre IV)

Son birkaç on yılda, yeni tedavi seçeneklerine rağmen uzak metastatik melanom hastalarında prognoz, 5-yıllık sağkalım oranları ~ 10% ve sağkalım süresi yaklaşık 9 aylık medyan ortalama ile anlamlı olarak değişmemiştir (5).

Metastatik melanomda tedavi hastalığın **sınırlı (rezeke edilebilir) ya da dissemine (rezeke edilemeyen)** oluşuna dayanır. Sınırlı metastazlarda rezeksiyon, mükemmel bir palyasyon (=belirtilerde hafifleme) sağlayabilir, hatta seçilmiş hastalarda yaşam süresini uzatabilir. Subkutan veya uzak lenf bezi metastazlarının cerrahi eksizyonu hem bölgesel kontrolün iyileşmesine hem de morbiditenin azalmasını sağlar. Sınırlı metastazlarda alternatif olarak, tercihen klinik çalışmalar kapsamında veya standart tedavi rejimi ile sistemik tedavi de yapılabilir. Sınırlı metastazlarda eğer cerrahi tercih edilmiş fakat tam rezeke edilememişse aşağıda tanımlanacak olan dissemine hastalık gibi tedavi edilmelidir. Dissemine hastalıkta hastasına göre ya sistemik tedavi, ya klinik çalışmaya katılma ya da en iyi şekilde yapılabilecek destek tedavisi biçiminde bir seçim yapılır (27).

II.1.10.3.1.Sistemik Tedavi

II.1.10.3. 1.1.Moleküler Hedef Tedavisi

II.1.10.3.1.1.1.BRAF İnhibitörleri (Vemurafenib ve Dabrafenib)

Moleküler biyolojideki gelişmeler, tümörlerdeki moleküler heterojeniteyi göstermiştir ve kanser tedavisinin geleneksel yöntemlerden, yeni yaklaşımlara doğru yön değiştirmesine neden olmuştur (53). 2002 yılında, kutanöz melanom hastalarının üçte ikisinin serin/treonin protein kinaz B-raf (BRAF) kodlayan geninde aktive edici bir mutasyon taşıdığı ve dolayısıyla moleküler açıdan heterojen bir hastalık olduğu bulunmuştur. Aktive edici BRAF mutasyonlarının büyük çoğunluğu 600. kodonda valin ve glutamatın yer değiştirmesi sonucu meydana gelmektedir (V600E). Bu yer değiştirme, mitojen aktive protein kinaz (MAPK) yolağının aktivasyonuna ve böylelikle onkogenik hücre proliferasyonuna yol açmaktadır (54).

BRAF geninde mutasyon ilerlemiş melanom hastalarının % 40-60'da mevcuttur. Tüm BRAF mutasyonlarının yaklaşık % 90'ında V600E-mutasyonu vardır; V600K'nında dahil olmak üzere diğer varyasyonları ise nadirdir (55).

Yapılan çeşitli faz çalışmalarıyla, BRAF kinaz inhibitörü Vemurafenib ile tedavi edilen BRAF mutasyonu saptanan melanom hastalarının, yaşam sürelerinin uzadığı gösterilmiştir. Ayrıca tedaviye daha sık ve hızlı yanıt verdiği de saptanmıştır (56). Bu sonuçlara dayanarak, FDA vemurafenib'i 2011 yılında rezeke edilemeyen metastatik melanomda onaylamıştır (54).

Dabrafenib bir diğer BRAF inhibitörü olup yapılan faz 3 çalışmasında, dakarbazine göre progresyonsuz sağkalım oranı 5.1 aya karşı 2.7 ay olup % 51 oranında yanıt oranı saptanmıştır (57). Dabrafenib BRAF V600E mutasyonunu içeren ileri melanom olan hastaların tedavisi için Mayıs 2013'de ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır (58). Beyin metastazı olan hastalarda iyi yanıtlar faz 1 ve faz 2 çalışmalarda bildirilmiştir (56).

En sık görülen yan etkiler şunlardır: artralji, yorgunluk, alopesi, ishal ve bulantı, makülopapüler ekzantem, palmoplantar eritrodisestezi sendromu, hiperkeratoz, kserozis, kaşıntı, fotosensitivite ve paronişi gibi kutanöz yan etkiler vemurafenib kullanımı ile gözlenmiştir. Bunlara ek olarak, dabrafenibde yan etki olarak ateş görülür (55).

Dabrafenib toksisite profili, vemurafenibe oranla daha olumlu görünmektedir. Neredeyse fotosensitivite hiç yoktur ve daha az keratoakantoma, skuamöz hücreli karsinom ortaya çıkar (56).

BRAF inhibitörlerinin kullanımıyla ilişkili en önemli advers olay MAPK'nın bu ajanlarca paradoksal transaktivasyonu sonucu gelişen skuamöz hücreli karsinom ve keratoakantomlar gibi kutanöz olaylardır (54).

II.1.10.3.1.1.2.MEK inhibitörleri (Trametinib, Selumetinib)

Bir diğer hedef strateji BRAF-MEK-ERK yolunda MEK1 ve MEK2'nin inhibe edilerek aşağı yönlü sinyal yolağının engellenmesidir. Trametinib, BRAF V600E veya V600K mutasyonu olan evre IV melanom hastalarında sağkalımı arttırdığı gösterilen bir seçici ve oral MEK1/2 inhibitörüdür. Mayıs 2013'de V600E mutasyonlu metastatik melanom hastalarının tedavisi için FDA tarafından tek-ajan olarak kabul edilmiştir (55).

Ayrıca BRAF- inhibitörleriyle birlikte kullanımı hem etkinlik hem de ikincil deri tümörlerinin engellenmesi amacıyla gündeme gelmiştir. Bir çalışmada dabrafenib ve trametinib'in aynı monoterapi dozlarıyla kombine edildiğinde güvenli olduğu, ateşin arttığı ama proliferatif deri lezyonlarının azaldığı ve progresyonsuz yaşam süresinin önemli derecede arttığı saptanmıştır (27).

Diğer bir ilaç selumetinibin ise hem genel hasta popülasyonunda, hem de üveal melanomda MAPK yolağının aktivasyonuna yol açtığı bilinen Gnaq/Gna11 mutasyonlarını taşıyan hasta grubunda progresyonsuz sağkalımı temozolomide oranla anlamlı derecede iyileştirdiği gösterilmiştir (54).

II.1.10.3.1.1.3.KİT inhibitörleri

Melanomun patogeneğinde rol oynayan başka bir moleküler yolak da normal melanositlerin farklılaşmasında, proliferasyonunda ve göçünde anahtar bir rol oynayan c-KIT sinyal yolağıdır. C-KIT mutasyonları, mukoza, akral ve kronik güneş maruziyeti sonucu hasar görmüş deriden köken alan melanomların önemli bir kısmında tespit edilmiştir (54).

Metastatik hastalar için yapılan KIT hedefli inisiyal terapötik çalışmalar, maalesef başarısız olmuştur. Faz II çalışma cevapları değişken olup, özellikle exon 11 ve 13'de KIT mutasyonu olan hastaların yararlanması daha muhtemel gözükmektedir. Sunitinib, sorafenib, nilotinib, dasitinib ve masitinib ile tekil olarak çalışmalar başlatılmıştır (27).

II.1.10.3.1.2.İmmünterapötikler

II.1.10.3.1.2.1. İpilimumab (Yervoy)

Melanom gelişimini ve progresyonunu kolaylaştıran immün hücrel sinyal yolak anomalilerinin anlaşılması, araştırmacıları yeni stratejiler aramaya yöneltmiştir. Sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4) aktive olmuş T hücreleri ve düzenleyici T hücreleri üzerinde eksprese edilen immünomodülatör bir moleküldür (59).

CTLA-4, antijen sunucu hücreler üzerinde bulunan ve T lenfositlerdeki CD28 ile bağlanıp T lenfositleri tam aktive eden kompleks oluşturan B7-1/B7-2 moleküllerini bağlar. Böylelikle T-hücre fonksiyonları inhibe olarak immünite üzerinde fren görevi görür (60).

İpilimumab bu molekülü bloke eden ve böylece yalnızca melanomda değil, birçok kanser türünde T hücresi aktivitesini ve tümörün T hücreleri tarafından tanınmasını arttıran, tamamen insan kaynaklı bir IgG1 monoklonal antikordur. İpilimumab, randomize çeşitli faz çalışmalarında metastatik melanomda genel sağkalıma net bir şekilde etki gösteren ilk tedavidir (59).

Dendritic cell-derived exosomes (Dex) tarafından eksprese edilen CD86(B7-2) düzeyi ipilimumab ile tedavi edilen melanom hastalarında, bağışıklık aktivasyonunu yansıtır. Bu nedenle çözünür Dex-CD86 ölçümü tedaviye cevabın erken bir göstergesi olabilir ve immünolojik yanıtın etkinliğini öngörebilir (61).

İpilimumab tedavisi gören hastalar, potansiyel olarak letal olabilecek immün-ilişkili yan etkiler açısından dikkatle takip edilmelidirler. İmmün-ilişkili yan etkiler % 60 hastada görülebilir. Bunlardan en sık görüleni raş ve diareidir. Kolit genellikle hafif/orta derecelidir, ama bazen çok ciddi diarelerle seyredebilir. Ayrıca hipofisit, hepatit, pankreatit, iridosiklit, lenfadenopati, nöropati, nefrit de bildirilmiştir (27). Bildirilen bir diğer yan etkide agranülositozla birlikte olan febril nötropenidir (62).

II.1.10.3.1.2.2.ANTİ-PD1 (programmed cell death protein 1) ANTİKORLARI (Nivolumab, Lambrolizumab)

PD1 (programlanmış hücre ölümü proteini 1) T hücre yüzeyinde bulunan, immün sistemi yine baskılayan bir protein reseptörü olup, “immün kontrol-nokta”larından biridir. PD1 aktive T hücreleri, B hücreleri ve makrofaj yüzeylerinde eksprese olduğundan, CTLA-4 ile kıyaslandığında, immün cevabı daha geniş çapta baskılar. Tümör hücreleri immün sistem atağından kendisini korumak için PD1’i adapte ederek kullanır. Anti-PD1 antikorları tümör tarafından oluşturulan bu biyokimyasal kalkanı bloke etmektedir (27).

Gerçekten de, erken faz çalışmaları bu iki molekülün arasındaki etkileşimi (PD-1 ve ligandı PD-L1 arasındaki etkileşimin) hedef alan ajanların antitümör aktivite gösterdiklerini ve melanom gibi ileri evre kanserlerde uzun süren tümör yanıtını indüklediğini göstermiştir (59).

II.1.10.3.1.2.3.TVEC (talimogene laherparepvec)

Talimogene laherparepvec veya kısaca T-VEC, kanser hücrelerini hedefleyen ve içinde çoğalan genetik olarak tasarlanmış herpes simplex virüs-1'dir. Ek olarak, onkolitik virüs içine insan GM-CSF geninin eklenmesi ile tasarlanmıştır. Böylece hücre lizisi ve kansere karşı bir bağışıklık reaksiyonuna neden olur (63). T-VEC faz III bir çalışmada melanoma karşı terapötik faydası gösterilmiş ilk onkolitik immünoterapidir (59).

II.1.10.3.2.Kemoterapi

Melanomda spesifik moleküler hedeflere karşı geliştirilen ajanlarla, tedavi algoritması tamamen değişmiştir. Ancak halen kısıtlı bir hasta grubunda alkilleyici ajanlar başta olmak üzere, taksanlar ve vinca alkaloidleri de kullanılabilir. Melanom pek çok standart sitotoksik ajana refrakterdir. Tek ajan kemoterapi ile objektif yanıt oranları %10-20 arasında değişmektedir ve yanıtlar kısa sürelidir. Sitotoksik kemoterapi yüksek doz IL-2, ipilimumab veya BRAF inhibisyonu için uygun olmayan hastalarda ve diğer optimal tedavi seçenekleri ile ilerlemiş hastalıkta tercih edilmelidir. Etkinliği gösterilmiş ajanlar dakarbazin, temozolomid, fotemustin ve nab-paklitakseldir. Kombinasyon kemoterapisi ile yanıt oranları biraz daha yüksek olmakla birlikte çoklu ajanların kullanımı ile toksisite artmakta ve sağkalım avantajı gösterilememektedir. Kemoterapinin immünoterapi ile kombine edildiği değişik faz 3 çalışmalarda da sağkalım artışı ortaya konamamıştır (64).

II.1.10.3.3.Biyokemoterapi

İmmünoterapi ve sitotoksik kemoterapinin birleşimi olan biyokemoterapi (BKT) metastatik melanomda çalışılmıştır ve son zamanlarda adjuvan tedavide kullanımı da değerlendirilmektedir. İnterlökin-2 (IL-2) ve IFN- α 'nın melanomdaki etkinliğine dayanılarak yapılan çalışmalar bunların tek ajan ve kombine kemoterapi rejimleri ile birlikte kullanımının metastatik melanom hastalarında bir miktar etkinliği olduğunu göstermiştir. Biyokemoterapi kemik iliği baskılanması, bulantı, kusma, döküntü, hipotansiyon ve sıvı retansiyonu gibi önemli yan etkiler ile ilişkilidir. Randomize kontrollü çalışmalarda sağkalım avantajının gösterilememiş olması ve yan etkileri nedeniyle evre IV melanomda biyokemoterapi standart tedavi olarak kabul görmemektedir (64).

II.1.10.3.4.Paliatif radyasyon tedavisi

Radyasyon tedavisi, metastatik hastalıkta semptomlar varsa bunları hafifletebilir. Santral sinir sistemi metastazlarında %40, diğerlerinde %70-80 semptomatik rahatlama sağlar. Spesifik endikasyonları ağrı kontrolü, kemik metastazlarının stabilizasyonu, omurilik kompresyonu, beyin metastazı (tüm beyin radyoterapisi ya da stereotaktik radyocerrahi) ve deri tutulumunun lokal kontrolü şeklinde sıralanabilir (27).

II.1.11.MELANOMDA İZLEM

İzlem prensipleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Evre 0, *in situ* melanomda sadece dermatolojik muayene, Evre IA-IIA'da buna eklenen fizik muayene ile birlikte lenf bezi ultrasonografisi, Evre IIB ve sonrasında ise buna eklenen akciğer grafisi, BT (bilgisayarlı tomografi) ve /veya PET/BT (Pozitron emisyon tomografisi/ bilgisayarlı tomografi) ve beyin MR (manyetik rezonans) şeklinde sıralanabilir (27).

Tablo 3. Melanomda İzlem
▣ Evre 0 (İn situ) ■ Tüm hastalar için geçerli tavsiyeler: ▫ <u>Ömür boyu en az yıllık dermatolojik</u> muayene ▫ Rutin kan analizleri tavsiye edilmez ▫ Radyolojik inceleme: spesifik belirti ve semptomlar olursa gerekli ▫ İzlem protokolu rekürrens riski, önceden primer melanomun varlığı, ailevi melanom anamnezi, atipik /displastik nevuslerin ve hasta endişesinin olması gibi diğer faktörler ile ilişkilidir ▣ Evre IA-IIA ■ Tüm hastalar için geçerli tavsiyeler ■ <u>Fizik muayene</u> (özellikle <u>lenf nodları (+US) ve deri</u>) ▫ <u>5 yıl: her 3-12</u> ayda bir ▫ <u>Sonra: yıllık</u> ■ Rutin radyolojik inceleme tavsiye edilmez ▣ Evre IIB-IV (Breslow 2-4mm ülserli / ≥ 4mm) ■ Tüm hastalar için geçerli tavsiyeler ■ <u>Fizik muayene</u> (özellikle <u>lenf nodları (+US) ve deri</u>) ▫ <u>2 yıl: her 3-6 ayda</u> bir ▫ <u>3 yıl: her 3-12</u> ayda bir ▫ <u>Sonra: yıllık</u> ■ Her 3-12 ayda, <u>akciğer grafisi</u>, <u>CT</u> ve/veya <u>PET/CT</u> ■ <u>Yıllık beyin MR</u> ■ <u>5 yıl sonrasında</u> rutin <u>radyolojik inceleme tavsiye edilmez</u>

II.2.MELANOM VE BİYOBELİRTEÇLER

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC)'ne göre melanom evre I/II (lokal hastalık), evre III (lokorejyonel hastalık) ve evre IV (metastatik hastalık) olarak dört evrede sınıflandırılmaktadır (65).

Melanom ileri evrelerde, kısıtlı tedavi seçenekleri ile ölümcül bir neoplazmdır. Ülkeler arasındaki farklılıklarda dikkate alındığında primer kutanöz melanomda, beş yıllık sağkalım oranı lokal hastalık için % 99'dur. Primer melanom, eğer lokal yaygın ise 5 yıllık sağkalım % 60-65'e ve hastalık metastatik ise oran dramatik olarak % 10'un altına düşer (4).

Biyobelirteçler tümör veya konak ile ilgili, tümörün biyolojik davranışı ve hasta prognozu ile bağıntılı faktörlerdir (66). Ulusal Kanser Enstitüsü'ne göre, biyobelirteç normal veya anormal bir süreci, durumu, kanser gibi bir hastalığı işaret eden kanda, diğer vücut sıvıları ya da dokularda bulunan biyolojik bir moleküldür (67).

Geç evre melanom için kötü prognozu göz önüne alındığında, biyobelirteçler tanı ve melanom prognozu için ve daha agresif tedaviyi gerektiren hastaların belirlenmesine yardımcı olmak için gereklidir (68).

Primer kutanöz melanoma için, **American Joint Committee Cancer (AJCC) TNM dayalı konvansiyonel evreleme sisteminde**, mevcut prognostik biyobelirteçler Breslow tümör kalınlığı, ülserasyon, mitoz sayısı ve nodal tutulum derecesinin varlığı yanı sıra uzak metastatik hastalık için serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesidir (66).

Ancak melanom yönetiminin tüm aşamalarında erken teşhis, tanı, evreleme, prognoz tahmini yanı sıra ve tedavi yanıtının izlenmesine yardım için yeni güvenilir biyobelirteçler gereklidir (69).

II.2.1. İmmünohistokimyasal belirteçler

II.2.1.1. Tanısal İmmünohistokimyasal belirteçler

Melanomun histolojik tanısı bazen sitomorfolojik varyantlarının çeşitliliği nedeniyle zor olabilir. Melanom karsinomlar, nöroendokrin tümörler, sarkomlar,

lenfomalar ve germ hücreli tümörler dahil olmak üzere farklı tümörleri taklit edebilir. Bu nedenle, immünohistokimyasal boyama veya farklılaşmanın melanositik belirteçleri melanom tanısında sıkça kullanılır. Melanomun histolojik **tanısında** kullanımı için kabul edilen belirteçler arasında **Human Melanoma Black-45 (HMB-45), melan-A, tirozinaz, mikroftalmi transkripsiyon faktörü ve S100** yanı sıra çok sayıda yeni olanlarda vardır (68).

II.2.1.1.1.HMB-45; junctional nevüs ve melanom hücreleri ile reaksiyona giren bir fare monoklonal antikorudur. Premelanosome protein (Pmel), Pmel17, gp100 veya SILV olarak da bilinen bir 100 kD'luk glikoproteini ayırır. Pmel'in premelanosomal veziküllerde bulunan ve eumelanin polimerizasyonu için gerekli bir bileşen olduğu düşünülmektedir (68). Genellikle dinlenme durumunda olan melanosit ve nevuslarda negatif olmakla birlikte, 'reaktif' melanositlerden eksprese edilir (70). Boyanma ise pigment içeriği ile orantılıdır. HMB-45'in sensitivitesi, metastatik ile karşılaştırıldığında primer melanom lezyonlarında azalmış olarak % 66-97 olduğu gösterilmiştir. Melanositik tümörleri, nonmelanositik tümörlerden ayırma spesifitesi ise %91-100'dür. Ne yazık ki HMB45'in sentinel lenf düğümlerindeki malign melanom için Melan-A 'ya göre spesifitesi azalma göstermiştir. Birçok melanositik biyobelirteç için ortak özellik olarak desmoplastik malign melanom tespiti içinde zayıf hassasiyet göstermektedir (68).

II.2.1.1.2.Melan-A; aynı zamanda, T-hücreleri-1 (sitotoksik) tarafından algılanan melanom antijeni (MART-1) olarak da bilinir. Melanosit farklılaşma antijeni ve melanositler, melanom ve retina pigment epiteli sitoplazmasında eksprese edilir. Melanozomlarda endoplazmik retikulum ve trans-golgi ağında yer alan bir zar proteinidir. Melan-A ile ilgili yapılan çalışmalarda melanom ve nonmelanositik neoplazmları ayırtetmede % 93 sensitivite ve % 98 spesifite ile S-100'den üstün olduğu gösterilmiştir (68). Ayrıca Melan-A melanositik tümörlerin ayırıcı tanısında ise HMB-45'den daha duyarlıdır (71). Ancak metastatik melanomları primerlerden ayırmada daha düşük sensitiviteye sahiptir. Yine desmoplastik malign melanom tespiti içinde HMB-45 gibi düşük sensitiviteye sahiptir (68).

II.2.1.1.3.Tirozinaz; yapısal olarak melanositler ve melanom hücrelerinde eksprese edilen melanin biyosentezinde görevli bir enzimdir (4). Primer melanom

için sensitivitesi % 90-100 arasında değişmektedir. İleri evrelerde duyarlılık azalır. Nonmelanositik tümörlerden melanomu ayırmada spesifitesi tipik olarak yüzde % 97 %100 arasında olup çok iyidir. Diğer biyobelirteçler gibi tirozinazın sensitivitesi desmoplastik melanomda azdır (68).

II.2.1.1.4.MITF (microphthalmia associated factor); MITF (mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü) melanositlerinde dahil olduğu çeşitli hücre tiplerinin gelişim ve farklılaşmasında işlevleri olan transkripsiyon faktörüdür (72). Dahası, MITF malign melanositlerin hayatta kalması için çok önemli görünmektedir (73). Bazı erken çalışmalarda, melanomu nonmelanositik karsinomlarından ayırt etmede, S-100 ve HMB-45'i aşan mükemmel sensitivite ve spesifite göstermiştir. Ancak, daha sonraki araştırmalarda histiyositler, lenfositler, fibroblastlar, schwann hücreleri ve düz kas hücrelerinde boyanma göstermesi MITF'nin spesifitesi ile ilgili sorunları ön plana çıkarmıştır ve bu çalışmaların bazılarında metastatik lezyonlarda %88 ile daha düşük sensitivite gösterdiği saptanmıştır (68).

II.2.1.1.5. S-100; 21 kilodaltonluk bir (kDa) proteindir ve ilk olarak omurgalıların merkezi sinir sisteminden izole edilmiştir. Kalsiyum bağlayıcı özelliğe sahiptir ve α ve β olarak iki subünitten oluşan bir dimer yapısına sahiptir. Üç farklı izomer yapısı vardır (S100aa, S100ah ve S100hh). S-100B proteini nöroektodermal ve mezodermal kökenli olup vücudun farklı bölgelerinde eksprese edilir (74).

S-100 proteini hücre büyümesi, hücre siklus regülasyonu, hücre motilitesi, kalsiyum homeostazı, transkripsiyon, farklılaşma dahil olmak üzere birçok hücresel fonksiyonlara katılır, hücre iskeleti bileşenlerinin düzenlenmesi ve enflamatuvar cevapda rol oynar. S100 dimerleri hem intraselüler mevcut olup hemde ekstraselüler olarak salgılanabilir. Melanom için sensitivitesi % 89 iken, % 70-77 olarak daha düşük spesifiteye sahiptir. Bu spesifite eksikliği diğer hücrelerden gelişen tümörlerinde boyanma yeteneğinden kaynaklanır. Ancak S-100 desmoplastik malign melanomda yukarıda belirtilen biyobelirteçlere göre çok daha yüksek sensitiviteye sahiptir (68). Malign melanom tanısındaki büyük ilerlemeye rağmen, geleneksel histolojik inceleme de önemini korumaya devam etmektedir (75).

II.2.1.1.6. SM5-1; hepatosellüler karsinom (HCC), melanom ve meme kanserinde aşırı eksprese edilen yaklaşık 230 kDa olan bir zar proteini için, yüksek bağlanma spesifitesine sahip olan yeni bir fare IgG1 monoklonal antikordur (76).

Melanom metastazında rol oynayabilen, hücre adezyonu ve migrasyonuna katkıda bulunan bu protein melanom ile ilişkili fibronektin varyantıdır (77).

SM5-1 ile ilgili yayınlanan birkaç çalışmada primer melanoma için % 95-99 oranında sensitiviteye ve test edilen diğer tümörlerden ayırtetmede %100 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte SM5-1 perivasküler dendritik hücreleri, miyofibroblastları ve plazma hücrelerini de boyar ve buna dikkat edilmelidir. Diğer belirteçler gibi sensitivitesi metastatik lezyonlarda azalır ancak sadece % 92 -96'ya düşer (68).

II.2.1.1.7.Kondroidin sülfat proteoglikan 4 (CSPG4); yüksek moleküler ağırlıklı melanom ile ilişkili antijen (HMw-MAA) olarak da bilinir (68). Bir hücre yüzey proteoglikanı olup son zamanlarda sadece melanoma hücreleri değil, aynı zamanda çeşitli insan karsinom ve sarkomlarından da eksprese edilebildiği gösterilmiştir (78). CSPG4 integrin fonksiyon modülasyonu, gelişmiş büyüme faktör reseptör regülasyonu ve ERK 1,2'nin sürekli aktivasyonu da dahil olmak üzere çeşitli yollar ile melanomun büyümesinde önemlidir. CSPG4 ekspresyonunun ayrıca geleneksel kemoterapi maddelerinin melanoma direnci ile korele olduğu gösterilmiştir (79). CSPG4 ile immün boyanma benign melanositik lezyonlarda daha az olmak üzere melanom için > % 85 sensitivite göstermiştir. CSPG4 metastatik lezyonlarda > % 90 ile anlamlı bir sensitiviteye sahiptir ve Melan-A, S-100, ve HMB-45 göre daha iyidir. Desmoplastik melanom içinde diğerlerine göre sensitivitesi yüksek olup melanomda immünoterapi için umut verici bir potansiyele sahiptir (68).

II.2.1.1.8.Diğer tanısal belirteçler; yeni yapılan bir çalışmada çözünür adenilil siklazın immün boyanmasının, melanomun benign melanositik nevüsten ve P16 için immünohistokimyasal boyanmanın ise büyük ölçüde melanomun spitz nevüsten ayırtetmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir. P16'nın azalmış immünohistokimyasal boyanmasının melanom tanısı ile kuvvetli ilişkili olduğu gösterilmiştir. Melanom teşhisinde yardımcı olmak için kullanılan daha önce bahsedilen biyobelirteçlere ek olarak, MUM-1 (melanoma associated antigen (mutated)), Mel-5, melanokortin-1 ve PNL2 (formalin dirençli melanosit antijene karşı yönelik monoklonal antikor) dahil olmak üzere diğer bazı biyobelirteçler araştırılmaya devam etmektedir (68). Diagnostik amaçlar için küçük bir melanositik

soy belirteç paneli (S100, MART-1 ve gp100 / HMB45) melanomu nonmelanositik diğer kanser tiplerinden ayırtetmek için yeterli olacaktır (80).

II.2.1.1.9.Biyobelirteç panelleri ve gen dizileri; Ne yazık ki, bahsedilen biyobelirteçlerin hiçbirisi tam olarak melanomu malign olmayan melanositik lezyonlardan ayırt edemez. Bu nedenle çeşitli biyobelirteçlerin birlikte kullanımı melanomu melanositik nevüslerden ayırt etmek için gereklidir. Ayrıca, her melanom aynı mutasyonu içermez ve melanom progresyonunda kazanılmış pek çok farklı mutasyon olabilir. Böylece bu mutasyonların özel kombinasyonlarının kullanımı ile melanom tanısı daha tutarlı olarak konabilir (68).

Gerçek zamanlı kantitatif ters transkriptaz-polimeraz yöntemi ile primer/metastatik melanomda, reaktif lenf nodlarında ve benin nevüslerde 20 genin ekspresyon profili çıkarılmış ve 20 genden üçünün (Melan-A, BUB1 (budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog) ve CD 63) melanom, reaktif lenf nodu ve lenfosit ayırımına izin verdiği azsayıdaki hastada yapılan çalışma ile gösterilmiştir (68) .

Başka bir çalışmada yenilikçi bir sistem ile melanositik lezyonlardan invaziv olmayan şekilde bant sıyırma (tape stripping) yöntemi ile ribonükleik asit (RNA) analizi için korneositler elde edilmiş ve bu yöntemin melanom veya in situ melanom tespiti için % 100 duyarlı ve % 88 özgül olduğu gösterilmiştir (68).

FISH (fluorescence in situ hybridization) parafine gömülü dokuda çalışılmaktadır (68). FISH iyi bir sensitivite ve spesifite ile melanomu kutanöz nevüslerden ayıran yararlı bir moleküler sitogenetik tanı aracıdır. Altıncı kromozomda 3 lokus (MYB, CEP6 ve RREB1) ve 11. kromozomda 1 lokusu (CCND1) hedef alan FISH çalışmasında kromozomal bozukluklar 16 melanomun 12'sinde, 18 nevüsün birinde saptanmıştır (81). CDKN2A (9p21), RREB1 (6p25), MYC (8q24), ve CCND1(11q13) 'in kullanıldığı başka bir çalışmada spitzoid melanom spitz nevüsden artan sensitivite ve spesifite ile daha iyi ayrılmıştır. FISH melanom metastazından kaynaklanan lenf nodu tutulumunun saptanmasındada yararlıdır (68).

II.2.1.2.Prognostik İmmünohistokimyasal biyobelirteçler

Malign Melanomda **AJCC'in evreleme sisteminde** prognostik biyobelirteçler **Breslow tümör kalınlığı, ülserasyon, mitoz sayısı ve nodal tutulum** ve uzak metastatik hastalık için LDH seviyesidir (66).

II.2.1.2.1.Ki-67; Tümörün çoğalma aktivitesi birçok malignitede agresif davranışı ve metastatik potansiyeli ile ilişkilidir. Hücre döngüsü sırasında hücrelerin büyüme ve bölünmesi için gerekli olan Ki-67 bir nükleer antijen olup proliferasyon belirtecidir (82).

İnce melanomlarında (<1mm), Ki-67 ekspresyonunun prognoz ile direkt olarak ve mitoz sayısına göre daha yüksek oranda korele olduğu gösterilmiştir. Ek olarak kalın melanomlarda (≥1mm) Ki-67'nin, sağkalım için prognostik faktör olarak mitoz sayısından daha üstün olduğu gösterilmiştir (68). Başka bir çalışmada ise Ki-67 ile boyanmanın intradermal ve displastik nevüse oranla, MM'da heterojen dağılım gösterdiği ve Ki-67 indeksinin MM'de daha yüksek olduğu gösterilmiştir (83).

Prognostik bir belirteç olan Ki-67'nin tanısal belirteç olan Melan-A ile birlikte boyanmasına dayalı yapılan iki çalışmada melanomun benin nevüslerden ayırımında potansiyel olarak değerli bir belirteç olduğu da gösterilmiştir (84) (85).

II.2.1.2.2.Melanom hücre adhezyon molekülü (MCAM); olarak da bilinen CD146 immünooglobulin süper ailesine ait glikoprotein yapıda bir adezyon molekülüdür. Endotel, melanomun metastaz gelişiminde rol oynayan mekanizmalar için büyük bir önem taşımaktadır. CD146 ekspresyonu ilk olarak melanom hücrelerinde ek olarak kötü prognozla ilişkili olarak prostat kanserinde, epitelyal over kanseri, mide kanseri ve meme kanseri gibi diğer tümör hücrelerinde de tespit edilmiştir. (86).

Çeşitli çalışmalarda CD146'ın melanomda bir sinyal molekülü olarak inflamasyon, farklılaşma, adezyon, metastaz, invazyon ve anjiyogenezde çok yönlü bir regülatör olarak önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (87). Ayrıca MCAM

ekspresyonunun primer melanomda prognozun bağımsız bir belirleyicisi olduğu da gösterilmiştir (68).

II.2.1.2.3.Metallotioninler (MTS); türler arasında yüksek derecede korunan, küçük (6-7 kDa) molekül ağırlıklı, intraselüler, non enzimatik protein ailesidir. MTS polipeptit zincirlerinde fazla sistein içeriği ile karakterizedir ve yüksek tiyol (-SH) grupları Zn, Cd, Cu ve Hg gibi metalleri bağlar ve böylece çeşitli enzimlerin katalitik bölgelerine Cu ve Zn sağlanmış olur (88).

MTS metal iyonlarının hücre içi depolama, transport ve metabolizması gibi bir çok fizyolojik ve patofizyolojik işlemlere katılmaktadırlar. Gerekli eser metal homeostazisini düzenler ve ağır metallerin detoksifikasyon reaksiyonlarında koruyucu bir rol oynar. MTS UV/ iyonik radyasyona, hem de sitotoksik alkilleyici ajanlar dahil kemoterapötiklere karşı hücreleri korur, oksijen içermeyen radikalleri ve nitrik oksidi modüle eder ve apoptozu inhibe eder (89). Çeşitli çalışmalarda primer melanomda metalotiyoneinlerin bu aşırı ekspresyonunun hastalık progresyonu ve hematojen metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68).

II.2.1.2.4.CD10; yaygın akut lenfoblastik lösemi antijeni (CALLA), nötral endopeptidaz (NEP), membrane metallo-endopeptidaz (MME) veya neprilisin olarak da bilinir. 100 kDa'lık çinkoya bağlı metaloproteaz enzimidir. Enkefalinler, bombesin ve substans P dahil olmak üzere sinyal iletimi için önemli bazı peptit hormonların inaktivasyonu ve bölünmesine katılır. Hemato-lenfoid organların yanı sıra, yaygın olarak beyin, akciğer, böbrek, barsak ve erkek genital sistem de dahil olmak üzere epitel doku hücrelerinde ve stromal hücrelere dağılmıştır. Buna paralel olarak hematolojik hastalıkların/tümörlerin yanısıra CD10 prostat, böbrek, göğüs, akciğer, mide, karaciğer, tiroid ve kutanöz skuamöz hücreli karsinom dahil olmak üzere epitelyal çeşitli kanserlerde eksprese edilir. CD10'un ekspresyonu ayrıca ileri evre primer melanomlarda da yüksek olup ayrıca primer tümörler ile karşılaştırıldığında metastatik lezyonlarda çok daha yüksek olduğu saptanmıştır (90) (91). Yine CD10 ekspresyonunun bir progresyon belirteci olarak işlev görebileceği ve melanom hastalarında bağımsız prognostik faktör olduğu, olumsuz prognoz tahmini için kullanılabileceği gösterilmiştir (92).

II.2.1.3. Diğer Doku Belirteçleri

II.2.1.3.1.Siklooksijenaz2(Cyclooxygenase-2); Siklooksijenaz-2 (COX-2), enflamasyon sırasında prostaglandin, tromboksan üretiminde yer alan indüklenabilir bir enzimdir (93). Çeşitli immünohistokimyasal çalışmalarda, melanom dahil olmak üzere insan kanser türlerinde siklooksijenaz-2 (COX-2) proteini düzeylerinin yüksekliği gösterilmiştir (94). Melanomla ilgili çalışmalarda doku örneklerinde benign nevüslere oranla orta-güçlü boyanmanın olduğu, Breslow tümör kalınlığı ile yoğun boyanmanın güçlü korele olduğu gösterilmiştir (93) (94) (95).

II.2.1.3.2.Galectin-3; Bir β -galaktozid bağlayıcı protein olan galektin-3 galektin ailesinin bir üyesidir. Hücresel proliferasyon, adhezyon, göç ve apoptoz kontrolünde görevleri olması nedeniyle tümör gelişimi ve progresyonunda rol oynamaktadır (96). En yaygın olarak galektin-3 ve -1, -7, ardından -9 ve -4 çeşitli tümörlerde (meme, prostat, serviks, akciğer, özafagus, kolon, beyin, melanom, renal, mesane) incelenmiş olup rolleri kapsamlı olarak araştırılmıştır (97). Galektin-3'ün aşırı ekspresyonu metastatik melanom ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca galektin-3'ün metastatik melanom hücrelerinde blokajının tümör büyümesi ve metastazını azalttığı da gösterilmiştir (98).

II.2.1.3.3.Hsp90; Isı Şok Proteinleri (HSP'ler) strese duyarlı proteinler olarak tanımlanır, stres durumunda proteinlerin katlanma ve açılmasına katılan, katlanmanın doğru yönetilmesinden sorumlu önemli bir protein grubudur (99) (100). Artmış ekspresyonunun hastalık progresyonunu gösterdiği, primer melanomda artmış Breslow kalınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (101).

II.2.1.3.4.Osteopontin; kemik matrisinin nonkollagenöz bir parçası olan 314-amino asitten oluşan bir fosfoglikoproteindir. Osteopontinin kemotaksis, hücre göçü, hücre adezyonu, anjiyojenez, apoptoz, hücre-ekstraselüler matris etkileşimleri, bağışıklık düzenlenmesi ve tümör metastazı gibi çeşitli olaylarda rolleri gösterilmiştir (102). Primer kutanöz melanomlu 345 hastada, doku mikrodizisi immünohistokimyasal analizinde osteopontin ekspresyonunun yüksekliği Breslow kalınlığı, yüksek mitotik indeksle ilişkili bulunmuş, ayrıca sentilenf lenf nodu tutulumu açısından kuvvetli prediktif olduğu bulunmuştur (103). Osteopontinin uveal

melanomun hepatik metastazlarının doku kesitlerinde diffüz biçimde eksprese edildiği ve ayrıca artmış serum osteopontin düzeylerinin karaciğer metastazı için yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu da gösterilmiştir (102).

II.2.1.3.5.RGS1;(G protein sinyali düzenleyici protein 1); G protein ailesinin düzenleyici bir üyesini kodlayan gendir. Primer kutanöz melanomlu 301 hastada yapılan melanom doku mikrodizisinin immünohistokimyasal analizi ile yapılan çalışmada, yüksek RGS1 ekspresyonunun önemli ölçüde artmış tümör kalınlığı, mitotik oran ve vasküler tutulumun varlığı ile korelasyon gösterdiği saptanmış. Ayrıca anlamlı artan RGS1 ifadesi, azalmış sağkalım ile kuvvetli ilişkili bulunmuştur (104).

Bu doku biyobelirteçleri dışında da, hasta riskini daha iyi sınıflamak için yüzlerce moleküler belirteçle çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan sistematik bir incelemede melanom için prognostik belirteç potansiyel adayı 100'den fazla protein tespit edilmiştir. Bu proteinlerin çoğu sadece tek birer çalışma ile değerlendirilmiş olup bunları kanıtlamak için daha fazla araştırma çalışmaları yapmak gerekmektedir. Son zamanlarda prognozu daha doğru tahmin etmek için çoklu biyolojik belirteç panelleri geliştirilmiştir (68). Aynı şekilde araştırmacılar patolojik doku örneklerinde RNA, mikroRNA (miRNA) ve deoksiribonükleik asit (DNA) ile ilgili çalışmalar yapmaktadır ancak bu çalışmalar araştırma fazındadır. Bunlar şu anda umut verici bir immünohistokimyasal biyobelirtecin seçiminde yardımcı olmak için kullanılır ve prognozu belirlemeye yardımcı olabilir. Ayrıca FISH testleride diagnostik olduğu kadar prognostik amaç için de kullanılabilir (68).

II.2.2.Serolojik belirteçler

Serolojik belirteçler tümör progresyonunu göstermede serum örneklerinin elde edilme kolaylığı, tümör yükü ile ilişkili küçük moleküller ya da proteinlerin tespitinde sayısız yöntemlerinin kullanılabilirliği gibi çeşitli avantajları içerir (105).

II.2.2.1.Laktat dehidrogenaz; LDH hücrelerin enerji üretiminde yer almaktadır, yüksek düzeyleri anaerobik metabolizma ile ilişkilidir. Çoğu zaman tümörler içinde hızlı büyüme ve nekroz nedeni ile hipoksik alanların meydana gelmesi nedeniyle, glikozdan oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretmek mümkün değildir. Bu koşullar altında enerji alternatif yolla LDH ile katalize edilen laktat

piruvat dönüşümü ile sağlanır (4). Yüksek kan LDH seviyesinin kaynağı hem upregülasyona hem de nekroza bağlı hücre hasarı sonucu enzimin kana geçmesinden dolayıdır. LDH önemli prognostik değeri nedeniyle AJCC evreleme sistemine dahil edilen geçerli tek biyobelirteçtir. Yüksek LDH aktivitesi olumsuz prognoz ile tutarlı bir şekilde ilişkilidir ve düzeyler doğrudan Evre IV hastalığı olan hastalarda sağkalım ile ters koreledir (68). Serum LDH artışı sadece kanserlere özgü değildir, aynı zamanda, hemoliz, enfeksiyon, enfarkt ve inflamasyon gibi bir çok başka durumlarda da görülür. Bu nedenle enzimin melanomdaki pozitif prediktif değeri, yol açabildiği bu yanlış pozitiflik oranı nedeni ile sınırlıdır (69).

II.2.2.2.S100; 21 kDa ağırlığında α veya β olmak üzere 2 alt üiteden oluşan 3 farklı izomeri olan dimerik asidik kalsiyum bağlayıcı proteindir. Melanom hücrelerinden $\alpha\beta$ izoformu eksprese edilir (106). Yüksek S100 serum düzeyleri ile melanomda ileri evre ve kötü prognoz arasında ilişki gösterilmiştir (4). Yine ileri evre melanom hastalarında yüksek S100B düzeyleri metastaz, tedaviye yanıt, relaps ve genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Ancak S100B'nin iskemik strok, serebrovasküler hastalıklar ve kardiyak bypass komplikasyonlarının olduğu durumlarda da yükselebildiği gösterilmiştir (68).

II.2.2.3.C-reaktif protein (CRP); Enfeksiyon, travma, malign hastalıklar tarafından uyarılan doku hasarına, inflamatuvar tepkinin bir parçası olarak, hepatositler tarafından sentezlenen CRP duyarlı ancak özgül olmayan bir inflamasyon ve doku hasarı için serum biyobelirtecidir. Birçok çalışmada CRP'nin melanomu da içeren çeşitli malignitesi olan hastalarda, progresif hastalık ve daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (107). Melanomlu hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise yüksek CRP düzeyleriyle daha şiddetli hastalık gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir (108).

II.2.2.4.Melanom-inhibe edici aktivite (MIA); melanom hücrelerinden eksprese ve sekrete edilen 11 kD ağırlığında otokrin büyüme faktörü olarak tanımlanan çözünen bir proteindir (68). MIA melanom hücreleri ve ekstraselüler matriks arasındaki hücre-hücre temasını etkiler ve adezyonda azalmaya neden olarak artmış hücre migrasyonuna ve metastatik potansiyele neden olur. Çalışmalar ileri evre hastalık ve kötü prognozun yüksek MIA değerleri ile korele olduğunu göstermiştir (4). Yakın zamanda erken evre melanomlu hastalarda yapılmış başka bir

çalışmada MİA'nın evre I-II hastalıkta yüksek olduğu ve lokalize melanomu olan hastalar için bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (109).

II.2.2.5.Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF); VEGF endotelin proliferasyonu, farklılaşma ve sağkalımını düzenleyen anjiyogenik sitokindir. Anjiyogenezis solid tümör büyümesi, migrasyonu ve metastaz ile ilişkidir. Yüksek VEGF'ün melanomlu hastalarda genel sağkalım, hastalığın ilerlemesi ve metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68).

II.2.2.6. YKL-4; Tümör çevresindeki vasküler formasyon ve matris degradasyonuna neden olan peritümoral makrofajlarda bulunmuştur. 40 kDa ağırlığında heparin bağlayıcı bir glikoproteindir. Fizyolojik olarak aktif makrofajlar, nötrofiller ve kanser hücreleri dahil olmak üzere farklı hücre çeşitleri tarafından eksprese edilmektedir. (110). Melanomla ilgili çalışmalarda serum YKL-4 seviyelerinin hastalığın evresi ile güçlü şekilde korele olduğu gösterilmiştir (110). Ortalama 66 ay takip edilen toplam 234 evre I ve II melanomlu hastalarda yapılan bir çalışmada serum YKL-40 düzeylerinin AJCC Evre I ve II melanom hastalarında nüks ve sağkalım açısından bağımsız prognostik faktör olduğu bulunmuş ve erken bir biyolojik belirteç olabileceği belirtilmiştir (111). Başka bir çalışmada ise adjuvan IFN tedavisi veya rutin melanom izlemi sırasında serum YKL-40 artışının kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (112).

II.2.2.7.Melanin Sentez Yolu Metabolitleri; Melanositler ve melanom hücreleri feomelanin (sarı/kırmızı) ve eumelanin (kahverengi/siyah) olmak üzere iki farklı türde melanin pigmenti sentezler. Melanomda melanin sentezi ve metabolik yolunda onun öncülerinin/metabolitlerinin (5-S-sisteinil-DOPA, L-dopa, 6-Hidroksi-5-metoksiindol-2-karboksilik asit) sentezi/atılımı artar (4) (113).

Yapılan çalışmalarda feomelanin sentezinde ara ürün olan 5-S-sisteinil-DOPA'nın yüksek düzeylerinin kısa sağkalımla ilişkili olduğu ve tedavi takibinde kullanılabileceği gösterilmiştir (114). Başka bir çalışmada 5-S-sisteinil-DOPA'nın hem serum hem de idrar düzeylerinin hastalık evresi ile korele olduğu saptanmıştır (115). Diğer bir çalışmada ise 5-S-sisteinil-DOPA'nın yüksek serum düzeylerinin evre artışı ile korele olduğu bulunmuş ve hasta takibinde oldukça yararlı olduğu belirtilmiştir (116).

Melanin sentezindeki ilk basamak olan tirozinazın katalizlediği reaksiyonla L-tirozinden oluşan L-Dopa ile ilgili yapılan çalışmada L-Dopa/Ltirozin oranının evre III ve özellikle evre IV hastalarında belirgin yüksek olduğu, metastaz gelişiminin yüksek L-dopa, azalmış L-Tirozin, yüksek L-Dopa/Ltirozin oranı ile ilişkili olduğu ve L-Dopa/Ltirozin oranının tümör yükü ve hastalık progresyonu ile korele olduğu gösterilmiştir (117). S100, MIA, LDH ve L-Dopa/Ltirozin oranının birlikte değerlendirildiği başka bir çalışmada sadece L-Dopa/Ltirozinin artmış oranının evre progresyonu ile kuvvetli ilişkili olduğu bulunmuştur (118).

Sağkalımla ilgili bir çalışmada eumelanin sentezinde ara ürün olan 6-Hidroksi-5-metoksiindol-2-karboksilik asitin yüksek idrar düzeyleri sadece bazı melanomlu hastalarda tespit edilmiştir. Bu çalışmada S100 ve 5-S-sisteinil-DOPA'nın sağkalımı öngörmede daha değerli oldukları bulunmuştur (113).

II.2.2.8.Melanom ile ilişkili antijen ve Sirküle (Dolaşımdaki) Melanom Hücreleri; Melanomun ilerlemesi hücre içi ya da hücre yüzeyi protein ve karbonhidrat türevi moleküllerin aşırı ekspresyonu yanı sıra, normal gen ve mutasyona uğramış proteinlerin ektopik ekspresyonunu içerir. Melanom tümör hücreleri tarafından salgılanan belirli bir molekül, hastanın serumunda tespit edilebilir. Bu antijenlerin bazılarına karşı oluşturulan antikorlar, hastalık teşhisinde ve derecelendirilmesinde kullanılabileceği gibi prognozu, tedavi etkinliğini değerlendirme için de kullanılabilir (119). Melanom ile ilişkili antijenler (MAA'lar) klasik serolojik biyobelirteçler olarak kabul edilmezler (65).

Ters transkriptaz-PCR (RT-PCR) ve gerçek zamanlı kantitatif PCR (qPCR) teknikleri DNA ve RNA ekspresyonlarını tespit etmek ve ölçmek için kullanılan yöntemlerdir. RT-PCR periferik kan örneklerinde melanosit spesifik gen tirozinazın mRNA'sının tespiti yoluyla dolaşımdaki melanoma hücrelerinin varlığını değerlendirmek için kullanılmaktadır. MIA, gp100, melan-A/MART1, p97, N-acetylgalactosaminyltransferase 1 (GalNAc-T), paired box homeotic gene transcription factor 3 (PAX-3), melanoma antigen A3 (MAGE-A3) ve serum BRAF V600e DNA seviyeleride bu yöntemlerle periferik kan örneklerinde tespit edilen diğer melanom belirteçleridir. Bu belirteçlerle ilgili yapılan çalışmalarda bunların tanısal olmadıkları hastalık progresyonu ile ilgili oldukları ve hastalığın evresi ile korele oldukları saptanmıştır. Doku örneklerinde miRNA'ların ekspresyonunun tanı

ve prognoz ile korelasyon gösterdiğide bilinmektedir. Son zamanlarda ise bu miRNA'ların kanda, çeşitli kanserlerde tanı ve prognostik yarar gösterdiği saptanmış isede melanomda araştırılmaları gerekmektedir (68).

II.3.Melanom ve inflamasyon/SAA ilişkisi

Kanser gelişimi sırasında immün sistem genetik olarak değişmiş hücreler, bağışıklık hücreleri ve bunların çözünür mediatörleri ve neoplastik mikroçevrenin de mevcut yapısal bileşenleri arasındaki karşılıklı etkileşimleri içeren karmaşık bir süreçte rol alır. Kanser gelişiminin her aşaması bağışıklık sistemi ile özgün bir şekilde düzenlenir; örneğin tümör aşamasında immün sistem hücrelerinin tam aktivasyonu malign hücrelerin ortadan kaldırılmasına neden olabilirken bu hücrelerin kronik aktivasyonu aslında tümör gelişimini başlatabilir veya hızlandırabilir (120).

Sonuçta inflamasyon; başlangıç, ilerleme, malign dönüşüm, invazyon ve metastaz dahil tümör gelişiminin farklı aşamalarında belirleyici roller oynar. İnflamasyon aynı zamanda immün gözetimi ve tedaviye yanıtı da etkiler (121).

İnflamasyonun akut faz yanıtı organizmanın doku hasarı, infeksiyon, tümör ya da travma gibi olaylara karşı geliştirdiği inflamatuvar tepkimelerin bütünüdür. İnflamatuvar yanıtta aktive monositler ve doku makrofajları devreye girer IL1, TNF sitokin ailelerinden bir dizi inflamatuvar mediyatörün salınımı uyarılır. IL ve TNF sitokin salınımı IL6, IL8 ve MCP salınımına neden olur. Bunların yarattığı kemotaktik etkiyle lökositler inflamasyon bölgesine gelerek proinflamatuvar sitokinler salgırlar. İnflamasyona neden olan etken, oluşan bu lokal reaksiyon ile ortadan kaldırılmaya çalışılırken, diğer yandan bu reaksiyonun sınırlandırılması amacıyla bazı sistemik mekanizmalar da devreye girmektedir. Bu mekanizmalar arasında en önemlilerinden biri karaciğerde gerçekleşen biyosentez değişiklikleridir. Bu yolla dolaşımdaki plazma proteinlerinin profili değişikliğe uğrar. SAA bu şekilde salınan majör akut faz proteinlerinden biridir ve salınımı inflamasyonda yaklaşık 1000 misli artar (6).

SAA, immünsüpresif etkinliği olan nötrofilleri uyarak hücresel immüniteyi baskılayan IL-10 salınımına neden olur ve böylece inflamasyon veya metastatik

süreçlere inflamatuvar hücre göçünü inhibe eder. Bir akut faz reaktanı olan SAA düzeylerinin özofagus, akciğer, over ve endometriyum gibi kanserlerde yüksek olduğu, over kanserinde ise erken evrelerden itibaren düzeylerinin yüksek saptandığı son yıllarda bildirilmektedir (7).

Akciğer ve özafagus kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda ayrıca SAA yüksekliğinin hastalar için kötü prognostik bir faktör olduğu saptanmıştır (8) (9).

Melanom alanında ise SAA'nın erken ve geç evre melanom hastalarının serumunda düzeylerinin değerlendirildiği ve hastalarda yapılan serum proteom analizi sonucunda bu proteinin pik değer yaptığını gösteren bir çalışma vardır. Bu çalışmada en belirgin olarak ileri evre hastalarda olmak üzere evre I'den IV'e kadar tüm evrelerde SAA'nın yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Daha da önemlisi, SAA düzeyi anlamlı yükseklik göstermiş olan erken evre hastalarda yaklaşık 7 yıl süren izlem sonucunda SAA yüksekliğinin hastalığın prognozu ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (10).

SAA'nın akut faz formu olan A-SAA ise reverse kolesterol transportunu düzenleyerek ve LDL oksidasyonunu engelleyerek aterosklerozun gelişimini önlemede önemli rolü olan HDL ile yakından ilişkili bir apolipoproteindir. Normalde Apo A1, HDL'deki esas apolipoprotein iken akut faz yanıtında A-SAA bu molekülün yerini alır. Akut inflamasyonda bu ilişki HDL'nin olumlu etkilerini değişime uğratarak inflamasyon bölgesinde doku rejenerasyonu için gerekli olan kolesterolün buraya taşınmasını sağlar ve inflamasyonda doku hasarı sonucu dokulardan salınan kolesterolün uzaklaştırılmasına da yardımcı olur (6) (11).

Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A₂ LDL ve HDL lipoproteinlerinde bulunan ve fosfolipidlerin hidrolizinde rol oynayan bir enzim olup fosfolipaz A₂ enzim ailesinin bir üyesidir. 45kDa olan ve 441 amino asitten oluşan bu protein, makrofaj ve plateletlerden sentezlenir. Kanda % 80 LDL ile taşınır. Lp-PLA₂ glikolizasyonun yaygınlığına bağlı olarak, ayrıca HDL partiküllerine de bağlanabilir ve bu sayede antiaterojenik olduğu düşünülmektedir. Hücre membranlarından kaynaklanan önemli bir inflamatuvar mediatör olan Platelet Aktive Edici Faktör'ü (platelet aktive edici faktör - PAF) ve oksidatif hasara uğramış PAF benzeri fosfolipidleri hidrolize etmesi nedeniyle Platelet Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz (PAF-AH) olarak da

isimlendirilir. Kalsiyumdan bağımsız bir fosfolipaz olmasından dolayı makrofajın diğer ürünlerinden ayrılır (122).

Lipid inflamatuvar mediatör PAF'ın ve okside fosfolipidlerin PAF-AH aracılığıyla inaktivasyonu PAF-AH'ın antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkilerini açıklar. PAF-AH'ın bu etkileri günümüze dek, kardiyovasküler, serebral, gastrointestinal, hepatik ve renal bir çok olayı etkileyen inflamatuvar ve alerjik yanıt süreçlerinde araştırılmıştır (123) (124). Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar ise Lp-PLA₂'nin inflamatuvar bir hastalık olan aterosklerotik süreçte bir risk faktörü ya da risk belirteci olarak da rol alabileceğini göstermiştir (125).

Lp-PLA₂ aterosklerotik plakta okside fosfatidilkolinleri hidrolize ederek lizofosfatidilkolin (LisoPC) ve okside serbest yağ asidlerinin (oxFA) oluşmasına neden olur (126). Bu her iki ürün de hücrel adezyon moleküllerinin (E-selectin, P-selectin, interelüler adezyon molekülü 1 - ICAM 1, vasküler hücre adezyon molekülü 1 - VCAM-1 artmış ekspresyonuna ve monosit kemoattractan protein 1 - MCP 1) gibi sitokinlerin endotelden salınımına neden olur. MCP 1 monositleri subendotelial bölgeye attrakte ederek burada makrofaj koloni stimüle edici faktör (MCSF) tarafından makrofajların differansiasyonlarına neden olur. Bu makrofajların görevi de okside olan ya da enzimatik modifikasyona uğrayan lipoproteinlerden ayrılan lipidlerin kuşatılarak yapılarına dahil edilmesidir, böylelikle bu lipid yüklü makrofajlar köpük hücrelerine dönüşerek aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunurlar. Oluşan makrofaj ve köpük hücrelerinin daha da çok Lp-PLA₂ salınımına neden olduğu da gösterilmiştir (127).

Lp-PLA₂'nin makrofaj zengin aterosklerotik lezyonlarda üretilip, eksprese edilmesi ve ilerlemiş koroner lezyonlarda oldukça fazla oranda upregüle edilmesi bu marker'ın rolünün kalp hastalıkları ve **diğer inflamatuvar süreçlerde** araştırılmasına yol açmıştır (128).

Lp-PLA₂'nin biyolojik varyasyonu lipidlere benzer şekilde düşük seyredir. Yapılan bir çalışmada 43 sağlıklı bireyde 4 haftalık periyotta 7 kez kan alınarak Lp-PLA₂ aktivitesi ile düzeyleri incelenmiş ve bu parametrelerde % değişim katsayıları araştırılmıştır. Bir bireydeki Lp-PLA₂ varyasyon katsayısı % 10 olarak bulunurken, aynı bireyde CRP düzeylerinin % 42,6 olarak değişkenlik gösterdiği bulunmuştur. Lp-PLA₂'nin bu şekilde düşük bir biyolojik dalgalanmaya sahip olması klinik karar

vermede tek ölçümü mümkün kılmakta ve klinisyenlerin belirtecin seri ölçümlerini takip etmesine olanak sağlamaktadır (129).

SAA'nin akut faz formu olan A-SAA, HDL ile yakından ilişkili bir apolipoproteindir. Akut faz yanıtında A-SAA ile ilişkili olan HDL'nin normal HDL'ye göre fosfolipaz A₂ tarafından 2-3 kez daha kolay yıkıma uğradığı gösterilmiştir. A-SAA'nin fosfolipaz enzim aktivitesini arttırdığı da gösterilmiştir, yani akut fazda HDL'nin fosfolipaz tarafından artmış hidrolizi A-SAA aracılı olmaktadır (6),(11).

Sonuçta malign melanom gelişimini başlatan ve/veya prognozu belirleyen multifaktöriyel süreçlerin en önemli bileşenlerinden biri inflamasyondur. Günümüze dek yapılan çalışmalarda, malign melanom olgularında hastalığın erken evrelerinde tanıya yardımcı olacak ve/veya prognozu gösterecek belirteç ve/veya belirteç seti eksikliği giderilememiştir. Bu açıdan bakıldığında, inflamatuvar süreçlerde rol alan bazı moleküllerin bu eksikliği gidermede yardımcı olabilecekleri öngörülebilir. Bu çalışmada da, melanom hastalarındaki pro-inflamatuvar durum göz önüne alınarak, değişik evrelere sahip hastalarda bir akut faz reaktanı olan SAA ile yeni bir inflamatuvar marker olarak gündeme gelen Lp-PLA₂ aktivitesinin değerlendirilmesi ve bu 2 yeni parametre arasındaki potansiyel ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir. İnflamatuvar süreçlerde rol alan bu iki önemli biyomarker arasındaki ilişki net bir şekilde ortaya konduğunda, melanomda erken evrelerde tanı ya da prognoz tayininde kullanılabilecek ya da metastaz varlığını gösterebilecek yeni bir belirteç seti klinikte uygulanabilecektir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya aşağıdaki kriterleri sağlayan, hasta olarak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda izlenen 18-65 yaş aralığında toplam 131 melanom tanısı almış hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak ise sistemik hastalık veya enfeksiyon öyküsü olmayan ve muayenesinde patoloji saptanmayan 27 sağlıklı gönüllü alındı.

III.1.Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1) Hasta grubu için histopatolojik olarak melanom tanısı almış olmak ve en az 3 ay süreyle melanoma yönelik herhangi bir sistemik tedavi almamış olmak.
- 2) Antiobezite ilacı, östrojen replasman tedavisi, tiroid idame tedavisi, lipit düşürücü tedavi ve kronik antiinflamatuvar ilaç tedavisi almıyor olmak.
- 3) Kontrol grubu için hikayesinde ve muayenesinde saptanan herhangi bir sağlık sorunu olmamak.
- 4) 18-65 yaş aralığında olmak.
- 5) Gönüllü onay formunu imzalamış olmak.

III.3.2.Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 1) 18 yaş altında ve 65 yaşın üstünde olmak
- 2) Hasta grubu için tanı konulmuş başka bir deri/organ malignitesi tanısı bulunmak.
- 3) Kontrol grubu için hikayesinde sağlık sorunu olmak veya muayenesinde saptanması.
- 4) Antiobezite ilacı, östrojen replasman tedavisi, tiroid idame tedavisi, lipit düşürücü tedavi ve kronik antiinflamatuvar ilaç tedavisi alıyor olmak.
- 5) Gönüllü onay formunu imzalamamış olmak.

Hastaların evreleri, mevcut belirtilen melanomun tipi kaydedildi. Eşlik eden hastalıklar, başka nedenle herhangi bir sistemik ilaç kullanıp kullanmadığı sorgulandı. Dermatolojik ve sistemik muayenesi yapıldı. Kontrol grubu olarak sistemik hastalık veya enfeksiyon öyküsü olmayan ve muayenesinde patoloji saptanmayan 27 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Melanom tanısı alan, araştırmaya katılması uygun bulunan ve gönüllü olmayı kabul eden hastalara ve sağlıklı gönüllülere gerekli açıklamalar yapılarak usulüne uygun şekilde “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” imzalatıldı.

Tüm olgulardan sabah saatlerinde (9:00-10:00) 1 adet EDTA, 1 adet heparin içeren, 1 adet antikoagülan içermeyen polipropilen tüplere kan örnekleri alınarak plazma ve serum ayırma işlemleri yapıldı. Örnekler analiz gününe dek Tıbbi Biyokimya AD’da -80 C’de saklandı. Yeterli sayıda örnek toplandıktan sonra kan örneklerinde LDH, CRP düzeyleri Beckman Synchron LX 20 otoanalizörde, SAA ve S100 düzeyleri sandwich based enzymlinked immunosorbent assay (ELISA) esaslı ticari kitlerle (CusoBio Inc.) ve LP-PLA₂ aktivitesi de enzimatik ticari kitle (The PLACTM Test Enzyme Assay, DiaDexus Inc.) tayin edildi.

İstatistiksel hesaplamalar SPSS programı kullanılarak yapıldı. Hasta ve sağlıklı çalışma grubunda incelenen değişkenler açısından, iki grup arasında anlamlı farkın olup olmadığını belirlemek için t-testi uygulandı. İki çalışma grubu ortalaması arasındaki farkın önemli olup olmadığını belirlemek için varyans analizi yapıldı. Çalışılan gruplar arasında çoklu karşılaştırma amacıyla korelasyon analizleri kullanıldı ve $p < 0.05$ olduğunda sonuçlar anlamlı kabul edildi.

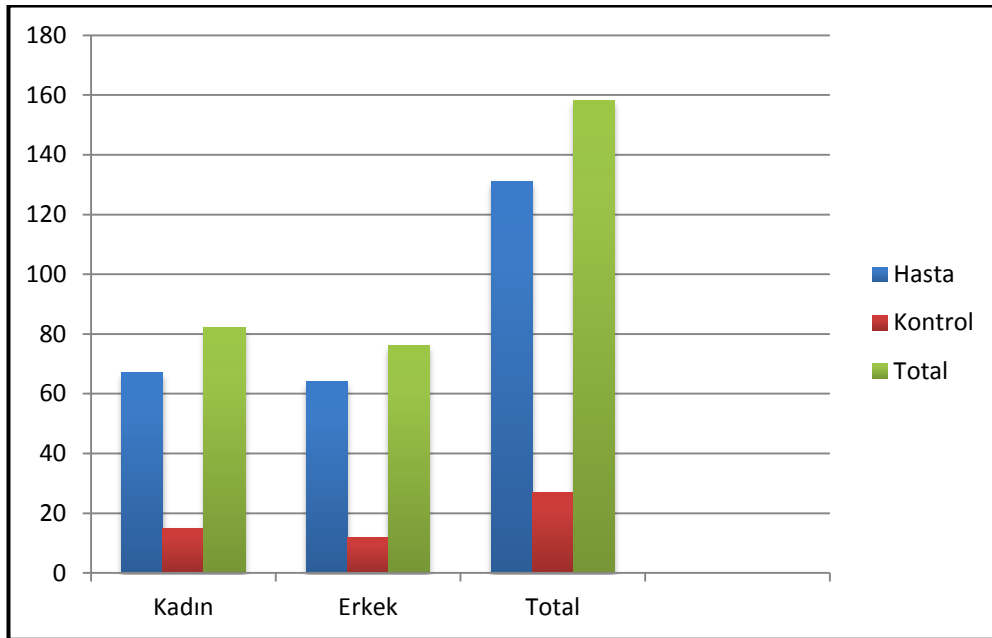
IV. BULGULAR

Bu çalışmaya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda izlenen toplam 131 melanom tanılı hasta ve 27 sağlıklı gönüllü alındı.

Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı tüm olguların cinsiyete göre dağılımlarına bakıldığında, hasta grubunda 67 kadın 64 erkek, kontrol grubunda ise 15 kadın 12 erkek bulunmaktaydı (**Tablo 4**), (**Şekil 2**).

Tablo 4

Cinsiyet	Hasta	Kontrol	Total
Kadın	67	15	82
Erkek	64	12	76
Total	131	27	158



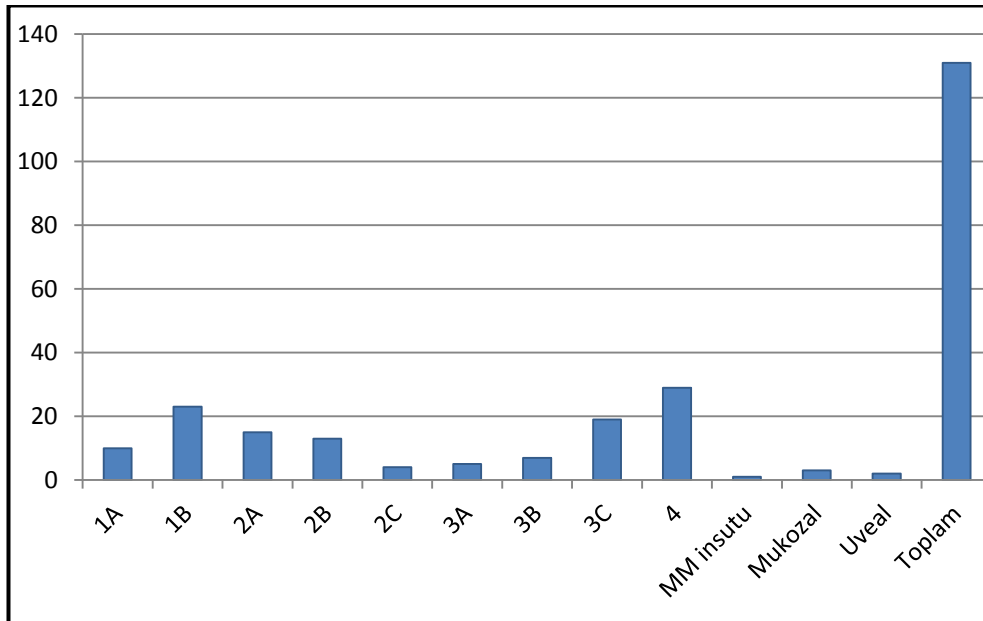
Şekil 2

Hasta grubunun yaş ortalaması 47.27 yıl (20 y-65 y), sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise 44 yıl (26 y-64 y) olarak bulundu. Hasta ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların melanom evrelerine göre dağılımına bakıldığında Evre I= 33, Evre II=32, Evre III=31, Evre IV=29 hastadan oluşmaktaydı. Hasta grubunda ayrıca 3 mukozal, 2 uveal ve 1 melanoma insutu hastası bulunmaktaydı (**Tablo 5**), (**Şekil 3**).

Tablo 5

Grup	Hasta (n)
1A	10
1B	23
2A	15
2B	13
2C	4
3A	5
3B	7
3C	19
4	29
MM insutu	1
Mukozal	3
Uveal	2
Toplam	131



Şekil 3Hasta grubunun melanom evrelerine göre dağılımı

Tablo 6 Hasta ve sağlıklı gönüllülerin çalışmada incelenen 5 biyobelirteç açısından ortalama, standart sapma ve minimum-maksimum değerleri

Grup		Yaş	S100 B (mikrogram/litre)	SAA (mikrogram/mL)	LDH (IU/L)	CRP (mg/dL)	Lp-PLA ₂ (nmol/dk/mL)
Hasta (n:131)	Ortalama	47,206	,2191	13,94969	198,695	,59237	179,13588
	Standart sapma	12,3287	,28552	13,252219	90,7836	1,175756	44,491992
	Minimum	20,0	,01	1,600	110,0	,100	58,900
	Maksimum	65,0	1,48	122,400	963,0	9,700	315,400
Kontrol (n:27)	Ortalama	44,000	,1063	2,36667	154,704	,17700	148,64815
	Standart sapma	10,5393	,06029	1,434485	32,3441	,090653	36,639401
	Minimum	26,0	,02	1,100	113,0	,002	98,600
	Maksimum	64,0	,27	7,400	219,0	,300	218,000
Total (n:158)	Ortalama	46,658	,1998	11,97032	191,177	,52358	173,92595
	Standart sapma	12,0713	,26442	12,840951	85,2847	1,085040	44,653752
	Minimum	20,0	,01	1,100	110,0	,002	58,900
	Maksimum	65,0	1,48	122,400	963,0	9,700	315,400

Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin, biyobelirteçler açısından aldıkları değer ortalamaları **Tablo 6'**de belirtilmiştir.

İki örneklem grubu arasında ortalamalar açısından fark olup olmadığını araştırmak amacıyla yaptığımız T testi (Independent-Samples T-Test) ile malign melanom hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla Lp-PLA2 aktivitesi ($p=0.01$), LDH ($p=0.014$), CRP ($p<0.001$), SAA ($p<0.001$) ve S100 ($p<0.001$) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (**tablo7**).

Taplo 7

	Sig. (2-tailed) (p değerleri)	Mean Difference	Std. Error Difference
S100 B (mikrogram/litre)	,000	,11276 ,11276	,05533 ,02751
SAA (mikrogram/mL)	,000	11,583028 11,583028	2,559866 1,190308
LDH (IU/L)	,014	43,9910 43,9910	17,7366 10,0826
CRP (mg/dL)	,000	,415366 ,415366	,231312 ,104253
Lp-PLA2 (nmol/dk/mL)	,001	30,487730 30,487730	9,147894 8,051781

Tablo 8- Sağlıklı gönüllüler ve değişik evrelerdeki hasta grubunda, çalışma biyobelirteçleri arasından ortalama, standart sapma ve minimum-maksimum değerler

Tablo 8		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
S100 B (mikrogram/litre)	Kontrol	27	,1063	,06029	,02	,27
	I	33	,1058	,03287	,01	,18
	II	32	,1374	,07093	,05	,30
	III	31	,4004	,44694	,06	1,48
	IV	29	,2582	,30799	,06	1,43
	Total	152	,2017	,26906	,01	1,48
SAA (mikrogram/mL)	Kontrol	27	2,36667	1,434485	1,100	7,400
	I	33	9,86667	3,913496	1,600	18,600
	II	32	13,32656	11,409489	4,500	67,800
	III	31	12,87581	6,724048	3,890	36,400
	IV	29	20,70793	23,008820	5,000	122,400
	Total	152	11,94493	13,044314	1,100	122,400
LDH (IU/L)	Kontrol	27	154,704	32,3441	113,0	219,0
	I	33	168,545	26,7700	110,0	211,0
	II	32	185,656	47,6002	116,0	294,0
	III	31	201,097	57,8396	125,0	411,0
	IV	29	242,034	165,5615	117,0	963,0
	Total	152	190,349	86,1225	110,0	963,0
CRP (mg/dL)	Kontrol	26	,17700	,090653	,002	,300
	I	33	,52121	1,263368	,100	7,500
	II	32	,48438	,394404	,100	1,800
	III	31	,30968	,231452	,100	1,300
	IV	29	1,17586	1,967169	,100	9,700
	Total	151	,53644	1,104438	,002	9,700
Lp-PLA ₂ (nmol/dk/mL)	Kontrol	27	148,64815	36,639401	98,600	218,000
	I	33	155,94242	40,220230	58,900	238,100
	II	32	187,37500	37,252305	119,600	315,400
	III	31	179,04839	45,346046	89,000	245,300
	IV	29	197,50345	48,861374	121,300	298,000
	Total	152	173,90592	45,227298	58,900	315,400

Ayrıca hastalarda S100 ortalama düzeylerinin evre III ve IV'de yüksek olduğu, LDH ve CRP ortalama düzeylerinin ise tüm evrelerde özellikle evre IV'de yüksek olduğu ve bu yükseklik artışının sadece LDH'da evre ilerledikçe arttığı saptanmıştır. SAA düzeyi ve Lp-PLA₂ aktivitesi ise kontrol grubuna göre evre I'den itibaren yüksek bulunmuş ve bu değer artışının özellikle evre I, II ve IV'de artarak devam ettiği evre III'de ise yüksek düzeylerin nispeten sabit kaldığı gözlenmiştir (**Tablo 8**)

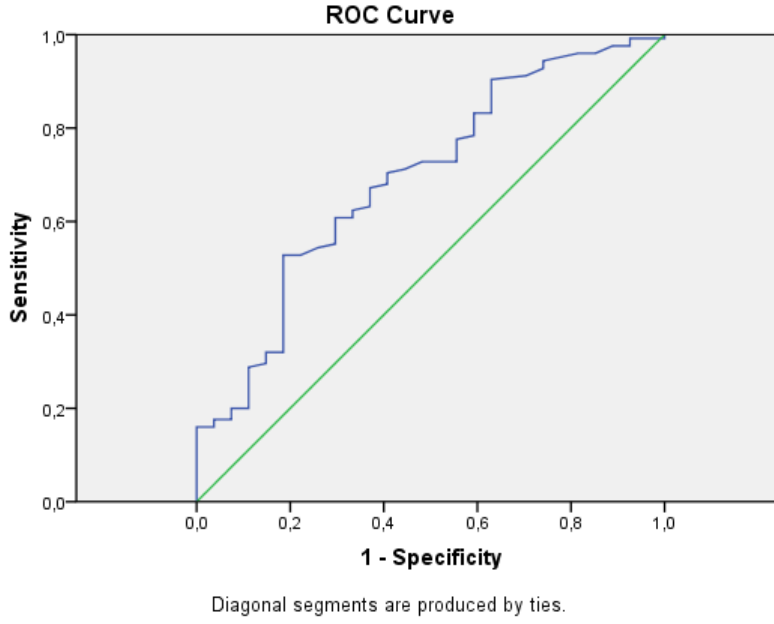
Kontrol grubu ve evreler arasındaki saptanan bu durumun istatistiksel değerlendirilmesinde ise (hem evrelerin I, II, III, IV olarak sınıflandırılması, hem de evrelerin alt gruplarına (a,b,c) ayrı ayrı bakılması sonucunda) Lp-PLA₂ 'de evre I ile II ve I ile IV arasında, S100 için evre I ile III, evre II ile III arasında, LDH açısından kontrol grubu ile evre II,III ve IV arasında, SAA'da kontrol grubu ile evre I,II,III,IV arasında CRP için ise sadece kontrol ile evre II arasındaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır.

Hasta grubunda evrelerle S100, LDH, CRP, SAA düzeyleri ve Lp-PLA₂ aktivitesinin aldığı değerler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği Spearman's rho korelasyon katsayısı (r_s) ile tüm ilişkilerin pozitif yönde olduğu sırasıyla r_s katsayısı 0.408, 0.360, 0.387, **0.622** ve 0.361 olarak bulunmuş ve en yüksek korelasyon SAA için saptanmıştır (**Tablo 9**).

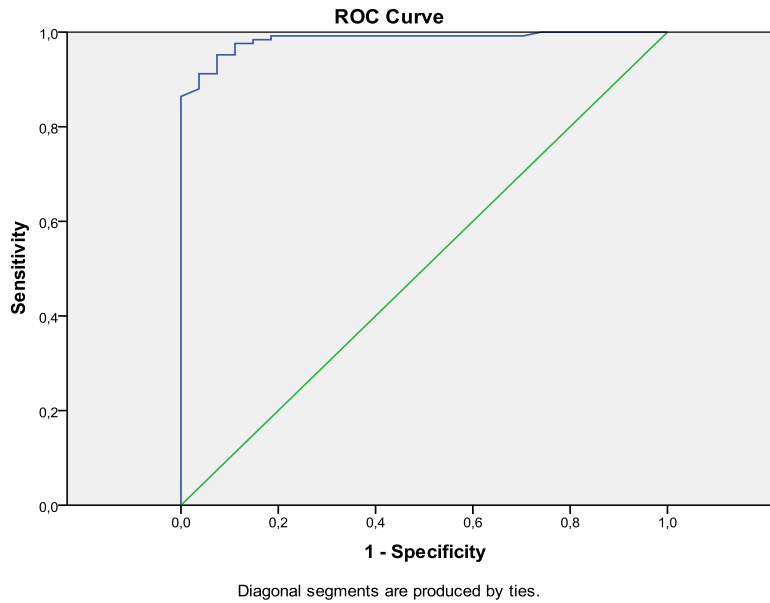
Tablo 9

Spearman's		S100 B	SAA	LDH		
rho	Evre	(mikrogram/litre)	(mikrogram/mL)	(IU/L)	CRP (mg/dL)	Lp-PLA2 (nmol/dk/mL)
	1,000	,408**	,622**	,360**	,387**	,361**
Evre	P	,000	,000	,000	,000	,000
	n	152	152	152	152	152

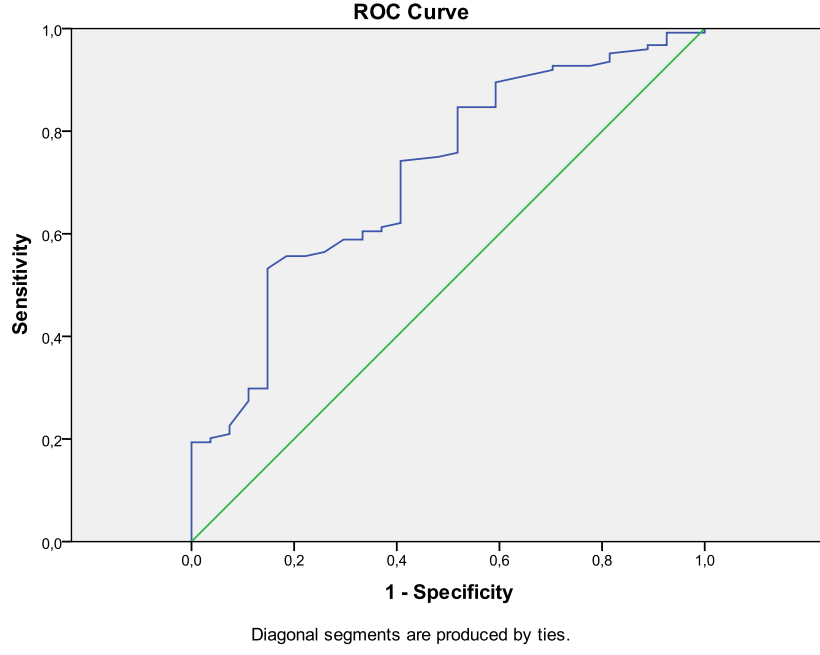
Bir tanı testinin verdiği sonuçları kapsamlı ve güvenilir bir biçimde değerlendirmek için tanı testinin gerçek etkinlik düzeyinin denetlenmesi gerekmektedir. Günümüzde bu amaçla kullanılmakta olan en yaygın kullanılan yöntem ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisidir. ROC eğrileri ayrıca tanısal testlerde pozitif ve negatif test sonuçları arasında ayırım için en iyi eşik veya "cut-off" değerini belirlemek içinde bir analiz yöntemidir. Çalışmamızdaki biyobelirteçlerin ROC eğrileri aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir.



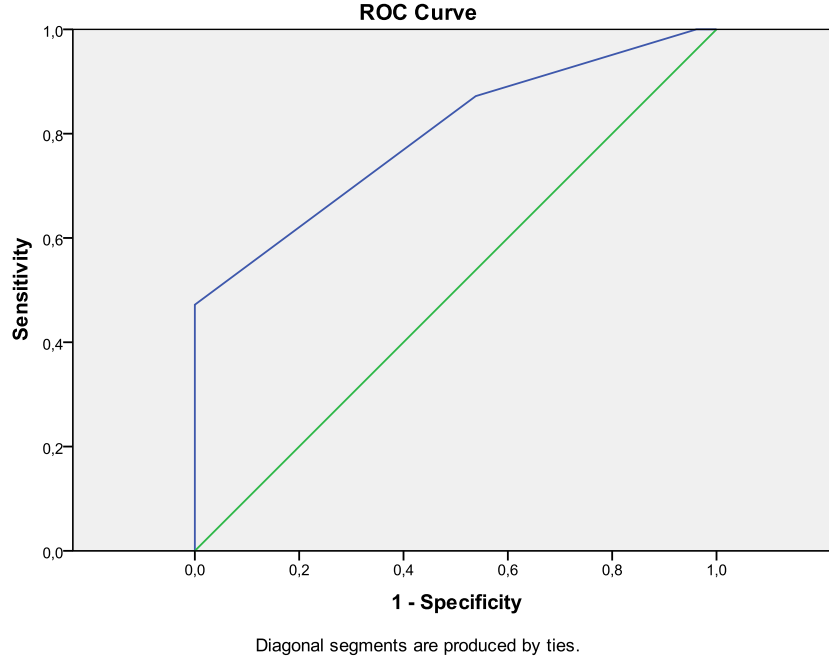
Şekil 4: S100 için ROC eğrisi.



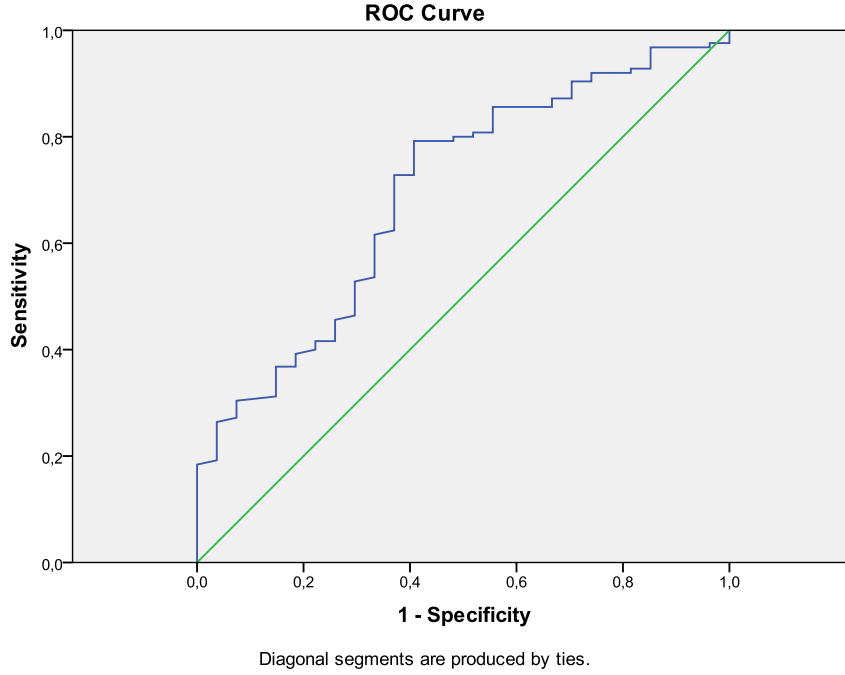
Şekil 5: SAA için ROC eğrisi.



Şekil 6: LDH için ROC eğrisi



Şekil 7: CRP için ROC eğrisi.



Şekil 8: Lp-PLA₂ için ROC eğrisi.

Tanı testinin eğrisi ne kadar sola yakınsa yani doğru pozitiflere yaklaştıkça (sensitivite doğrusuna) testin mükemmel olduğu anlamına gelir. Çalışmamızdaki belirteçler arasında buna en uygun eğri SAA'ya ait olan ROC eğrisidir. Bir tanı testinin değerlendirilmesinde genellikle sensitivite ve spesifite ölçütleri kullanılır. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz belirteçler arasında sensitivitesi (% 95) ve spesifitesi (% 93) en yüksek dolayısıyla en değerli belirteç SAA olarak saptandı (Cut-off = 4.75 mikrogram/mL).

Lp-PLA₂'nin sensitivitesi % 72.8 spesifitesi % 63 (Cut-off = 155 nmol/dk/mL), S100'ün sensitivitesi % 70.4, spesifitesi % 59.3 (Cut-off = 0.10 mikrogram/litre), LDH'nin sensitivitesi % 59.3, spesifitesi % 74.4 (Cut-off = 155 IU/L) ve CRP'nin ise sensitivitesi % 73 spesifitesi % 67 (Cut-off = 0.25 mg/dl) olarak belirlenmiştir.

Biyobelirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği Pearson korelasyon analizinde SAA düzeyleriyle Lp-PLA₂ aktivitesi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0.311$). Ayrıca SAA ile LDH arasında, Lp-PLA₂ ile S100 ve LDH arasında ise daha zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10-Biyobelirteçler arasındaki Pearson korelasyon katsayıları

Pearson Correlation		SAA	Lp-PLA ₂	S100 B	LDH	CRP
SAA (mikrogram/mL)	Pearson	1	,311**	,069	,272**	,135
	Correlation					
	p		,000	,387	,001	,091
	N	158	158	158	157	157
Lp-PLA₂ (nmol/dk/mL)	Pearson	,311**	1	,227**	,216*	,094
	Correlation					
	p	,000		,004	,007	,242
	N	158	158	158	157	157
S100 B (mikrogram/litre)	Pearson	,069	,227**	1	,135	,024
	Correlation					
	p	,387	,004		,092	,765
	N	158	158	158	157	157
LDH (IU/L)	Pearson	,272**	,216**	,135	1	,043
	Correlation					
	p	,001	,007	,092		,592
	N	157	157	157	157	156
CRP (mg/dL)	Pearson	,135	,094	,024	,043	1
	Correlation					
	p	,091	,242	,765	,592	
	N	157	157	157	156	157

V. TARTIŞMA

Malign melanom melanositlerden kaynaklanan agresif bir deri kanseridir. Birçok hasta için primer lezyonların, görünüşte küratif cerrahi eksizyonu sonrası (bazen yıllar sonra) metastatik hastalık ortaya çıkabilir. Diğer bir kısmında ise hastalık sunumu metastatik hastalık biçiminde olabilir. Her iki durumda da, lezyon cerrahi olarak tam çıkarılamaz ve yönetim sadece medikal olup uzun süreli sağkalım ise sıradışıdır (130).

Primer kutanöz melanoma için **American Joint Committee Cancer (AJCC) TNM dayalı konvansiyonel evreleme sistemindeki** biyobelirteçler; dokuda çalışılan Breslow tümör kalınlığı, ülserasyon, mitoz sayısı, nodal tutulum ve metastatik hastalık için kan örneğinde çalışılan LDH seviyesidir (66). LDH mevcut evreleme sisteminin bir parçası olmasına rağmen non-spesifik olup tedaviye cevabı değerlendirmek için de kullanılamaz (131).

Melanomun kötü prognozu göz önüne alındığında, melanom tanı ve prognozunda ayrıca daha agresif tedaviyi gerektiren hastaların belirlenmesinde yardımcı olacak biyobelirteçlere gereksinim açıktır (68).

Ayrıca hastanın kan örneğinde böyle kullanışlı prognostik / prediktif biyobelirteçlerin tespiti büyük klinik öneme sahiptir ve yüksek riskli hastaları izlemek için kullanılan komplike görüntüleme yöntemlerine destek olabilir (132).

Amerika Birleşik Devletleri'nde tek serolojik biyobelirteç olarak kullanılan LDH dışında, S100B nadiren kullanılmaktadır. Avrupa'da ise S100B tümör yükünü gösteren belirteç olarak giderek artan sıklıkta çalışılmaktadır ve klinik uygulamada hastalığın yaygınlığını belirlemede ve tedavi yönetiminde de kullanılmaktadır (133). Ancak melanom yönetiminin tüm aşamaları için erken teşhis, tanı, evreleme, prognoz tahmini yanı sıra tedavi yanıtının izlenmesi için yeni güvenilir biyobelirteçler gereklidir (69).

Bizim çalışmamızda da bu gereksinime karşılık vermesi amacıyla özellikle inflamatuvar süreçlerde ve akut faz yanıtında görev alan 5 biyobelirteç değerlendirilmiş ve bunların her birinin hasta ve kontrol grubunda ayrıca değişik evrelerdeki hastalardaki değişimleri ile aralarındaki ilişkiler irdelenmiştir.

V.1.Laktat Dehidrojenaz (LDH)

Klinikte metastaz riski yüksek olan ve sağkalım oranı düşük olan tümörler (yüksek laktat tümörler) aerobik oksidasyon yerine hipoksik mikroçevreden dolayı enerji kaynağı olarak glikolizi ve sitozolde laktik asid fermentasyonunu kullanma olarak tanımlanan belirgin bir **Warburg Etkisi** gösterirler (134) (135).

Glikolizde görevli olan, laktat pirüvat dönüşümünü katalizleyen sitoplazmik bir enzim olan LDH'ın, tümöral durumlarda, hem hızlı tümör çoğalmasına bağlı upregülasyona hem de nekroz nedeni ile hücre harabiyetine bağlı kana karışımına bağlı olarak aktivitesi yüksektir (68).

Şimdiye kadar klinikte rutin olarak kullanılan serum LDH melanomda **tümör yükünün bir göstergesi olarak artan, güçlü prognostik bir** biyobelirteçdir (4) (69). Malign melanom da dahil olmak üzere çeşitli tümörlerde (akciğer, özafagus skuamöz karsinom, renal cell ca, metastatik meme ca, jinekolojik ca, lenfoma) kan düzeyleri yükselir (136) (137) (138).

Melanomlu hastalarda LDH ile ilgili yapılan bir çalışmada serum LDH değerlerinin, **ileri evre melanomda tümör yükü ve hastalık progresyonu ile güçlü korele olduğu, bağımsız prognostik faktör** olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada LDH'ın (cut off = 240 U/l) sensitivitesi % 79, spesifitesi % 92 olarak bulunmuştur (139).

LDH serum değerleri **metastatik hastalığın ilerlemesi veya regresyonunu** yansıtabilecek biçimde konsantrasyon değişikliği gösterir (140). Bir çalışmada LDH değerlerinin metastatik hastalıkta lokal hastalığa oranla belirgin yüksek olarak, **hastalık evresi ile güçlü korelasyon** gösterdiği, başka bir çalışmada ise LDH **değerleri arttıkça sağkalımın giderek kötüleştiği** de saptanmıştır (141) (142).

Metastatik melanomda ipilimumab tedavisine hasta seçiminde, kriter olarak laktat dehidrojenazın değerlendirildiği iki merkezli yapılan çalışmada normalin üst sınırının iki katı bazal LDH seviyeleri olan hastaların bu tedaviden uzun dönemde fayda gördüğü saptanmıştır. Bu çalışmada normalin üst sınırları (ULN) her iki katılımcı merkezde referans aralığı için normalize edilmiş ve hastalar normalin üst sınırının bir katının altında, bir ile iki katı arasında ve iki katından yüksek olanlar olarak ayrılmış. Hastaların LDH değerleri %52'sinde < 1x ULN, %28'i 1-2 xULN ve

sadece %16 'sı > 2 ULN olarak saptanmış. Yine yapılan bu çalışmada ileri evre melanom hastalarında yüksek LDH seviyelerinin negatif prognostik faktör olduğuda gösterilmiştir (143).

Yaptığımız çalışmada ise t-testi sonucunda hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla LDH ($p=0.014$) düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca LDH ortalama düzeylerinin tüm evrelerde yüksek seyrettiği ve bu yükseklik artışının LDH'da evre ilerledikçe arttığıda bulunmuştur. Hasta grubunda, evrelerle LDH'ın aldığı değerler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği Spearman's korelasyon analizinde rho katsayısı (r_s) pozitif yönde 0.360 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ayrıca evre IV olan toplam 29 hastamızın 18'nde LDH değerleri <225 U/l'in altında , 9'unda 225-450 U/l arasında ve sadece 2 hastamızda >450 U/l olarak saptanmıştır.

Yukarıdaki çalışmalara karşıt olarak LDH ve CRP ile ilgili evre IV melanomlu hastalarla, diğer evre melanomlu hastaların değerlendirildiği bir çalışmada evre IV'de LDH için median değer 197 U/l, diğer evreler için median değer 208 U/l olarak alınmış ve çalışmada CRP'nin aksine LDH'ın evre IV ile diğer evreleri birbirinden ayırmada yetersiz olduğu bulunmuştur (144). Evre II ve III toplam 296 hastanın 3 aylık periyotlarla takip edildiği ve metastaz gelişen 41 hastada yapılan diğer bir çalışmada ise yeni metastazların tespitinde LDH sensitivitesi (cut off = 240 U/l) oldukça düşük olarak % 2, spesifitesi % 90 ve pozitif prediktivitesi ise % 77 olarak bulunmuştur (145). LDH ve S100'ün birlikte değerlendirildiği bir çalışmada LDH için cut off olarak <250 U/l olan değerler normal sınırlarda olarak değerlendirilmiştir (74). Sadece LDH ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada ise LDH için cut off <225 U/l olarak seçilmiştir (146).

Bizim çalışmamızda da LDH açısından sadece kontrol grubu ile evre II, III ve IV arasındaki farkın anlamlı olduğu saptanmış, evreler arasında ortalama değerler arasında fark olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Biyobelirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği pearson korelasyon analizinde ise LDH ile SAA ve Lp-PLA₂ arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamız da LDH için yaptığımız değerlendirmede cut off değeri 155 U/l olarak aldığımızda LDH'ın sensitivitesi % 59.3 spesifitesi % 74.4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda eğer cut off değeri diğer çalışmada olduğu gibi <225 U/l olarak seçilirse, LDH'ın sensitivitesi yani testin hasta olguları bulma yeteneği

yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde % 18'a düşmekte, spesifitesi ise % 100 çıkmaktadır.

Daha önceki karşıt çalışmalara ek olarak metastatik melanom hastalarında serum S100B ve LDH düzeylerinin, tedavi cevabını öngörme ile ilgili yapılan bir çalışmada, AJCC kriterlerine göre 53 Evre IV melanom hastasının sadece % 38'inde yüksek LDH düzeyi saptanmış ve sadece S100 'ün tedavi yanıtı ve izlemi için değerli olduğu bulunmuştur (147).

Yine 64 evre IV melanom hastasında yapılan diğer bir çalışmada ise, tek değişkenli analizlerde LDH düzeyinin prognostik belirteç olduğu bulunmuş ancak çok değişkenli analizde ise LDH'nın bağımsız prognostik değeri gösterilememiştir (148). Lokalize melanomlu hastalarda PA akciğer grafisi ve serum LDH düzey ölçümü ile yapılan, erken metastaz tespiti ve sağkalıma etkisiyle ilgili çalışmada ise rutin klinik kullanımını kabul görmemiştir (149).

Bu olumsuz yöndeki çalışmaların yanısıra, LDH vücut hücrelerinde farklı oran ve izoformlarda bulunur. Tümörler dışında hemoliz, myokard infarktüsü, akut pankreatit, hepatik sitoliz, menenjit, ensefalit gibi durumlarda da kan düzeyleri yükselir. Bundan dolayı LDH melanoma spesifik olmadığı gibi melanom tanı ve taramasında da faydalı değildir (150).

V.2.C-Reaktif Protein (CRP)

Akut faz plazma proteinleri çeşitli uyaranlara, özellikle inflamasyon ve doku hasarına karşı yanıt olarak plazmada hızlı bir şekilde konsantrasyon değişikliği gösteren bir dizi proteinleri ihtiva eder. Bu akut faz yanıtı, bazı malignitelerin progresyonunda ve multipl skleroz, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, enflamatuar bağırsak hastalığı, enfeksiyon ve bazı otoimmün bozukluklar gibi çeşitli hastalıkların aktivitesindeki değişikliğe cevaben görülür. CRP ise bağışıklık sisteminin aktivasyonu için bir belirteç olarak kullanılabilen, karaciğerde sentezlenen akut faz plazma proteini (151).

Bir çalışmada 55 yaş ve üstü ortalama 10 yıl takip edilen, yüksek seviyede CRP'ne (>3 mg/l) sahip kişilerde, düşük seviyeleri (<1 mg / l) olan kişilere kıyasla

artmış kanser gelişme insidansı ilişkili olarak bulunmuş (152). Ayrıca epidemiyolojik çalışmalarda çeşitli solid kanser türlerine sahip hastalarda yüksek CRP dolaşım düzeylerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (153).

Serum CRP'in prognostik önemi çeşitli primer malignitesi olan özefagus, özofagogastrik, kolorektal, hepatoselüler, pankreas, melanom ve timoma da dahil olmak üzere prostat, mesane, kadın genital kanserleri olan hastalarda ve inoperabl küçük hücreli dışı akciğer kanseri, anrezektabl pankreas kanseri ve metastatik beyin kanserleri, safra yolu kanseri de dahil olmak üzere ileri evre olanlarda da kanıtlanmıştır. Bu maligniteleri olan hastalarda ayrıca CRP progresif hastalık ve kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (107).

Melanomda ise LDH ve CRP ile ilgili bir çalışmada evre IV 91 melanomlu hastayı 125 diğer evre melanomlu hastalardan ayırt etmede LDH yetersiz kalırken, CRP % 77 sensitivite ve % 90 spesifite ile üstünlük göstermiştir. CRP için bu çalışmada cutt off değeri **3 mg/l** olarak seçilmiştir (144). EvreI-IV toplam 596 melanomlu hastada yapılan başka bir çalışmada ise çok değişkenli analizlerde CRP'in bağımsız prognostik faktör olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada CRP için cut off değer **10 mg/l** olarak belirlenmiştir (10).

Evre IIb-III melanomlu hastalarda aşı (Konjuge Gangliosid GM2) ve yüksek doz interferon- α 2b tedavisinin karşılaştırıldığı bir FAZ III çalışmasında, çalışmanın aşı kolundaki hastalardan elde edilen serum örneklerinde çalışılan dört belirtecin (Tümör Nekroz Faktörü alfa reseptörü II (TNF-RII), Transforming Growth Faktör alfa (TGF- α), Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 1 (TIMP-1) ve C-reaktif proteini (CRP) içeren) yüksek seviyelerinin daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (154).

Tremelimumab (anti-CTLA4 monoclonal antibody) ile kemoterapi (dacarbazine veya temozolomide) tedavisinin karşılaştırıldığı bir faz III çalışmasında düşük CRP değerlerinin tremelimumap tedavisinde anlamlı sağkalım yararı yani potansiyel tedavi için prediktif değeri olduğu bulunmuştur (155).

Melanom hastalarında C-reaktif protein kan düzeyleri ile sağkalım arasındaki ilişkiyi araştırmak için 1144 hastada yapılan çalışmada, yüksek CRP (≥ 10 mg/l) ile azalmış sağkalım ve artmış hastalık şiddetinin ilişkili olduğu, CRP'in hem erken hem

geç evrelerde bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiş, belirgin yüksek CRP düzeyinin nüks ve ölüm riski yüksek hasta grubunda özellikle yüksek olduğu bulunmuştur (108).

Ancak evre IV melanomlu 37 hastada Anti-CTLA4 antikoru tremelimumab ve interferon alfa-2b ile yapılan tedavinin karşılaştırıldığı diğer çalışmada ise CRP'in klinik yarar ile ilişkili olduğu bulunmuş ancak çoklu karşılaştırmalar yapıldığında ise sağkalım için önemini kaybettiği saptanmıştır (156).

Bizim çalışmamızda ise yapılan çalışmalara benzer şekilde malign melanom hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla CRP ($p<0.001$) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olup hasta grubunda kontrol grubuna göre CRP ortalama düzeylerinin tüm evrelerde yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak yaptığımız çalışmada yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak evreler arasında fark olmadığı görülmüştür.

Hasta grubunda **evrelerle CRP'in aldığı değerler arasındaki ilişkinin** değerlendirildiği Spearman's korelasyon analizinde rho katsayısı pozitif yönde olup (r_s) **0.387** olarak bulunmuştur. Çalışmamızda **CRP cut-off değeri olarak 2.5 mg/l** olarak seçilmiş olup belirtecin sensitivitesi % 73, spesifitesi % 67 olarak bulunmuştur. **Eğer cut off= 3.5 mg/l olarak seçilirse** sensitivite % 47'e düşerken spesifite ise % 100 olacaktır. Biyobelirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği pearson korelasyon analizinde ise CRP ile diğer belirteçler arasında korelasyon saptanmamıştır.

V.3. S100B

İnsanlarda S100 protein ailesi, yapısal yüksek bir benzerlik derecesi sergileyen ama işlevsel olarak birbirinden farklı 21 üyeden oluşur. Dört aile üyesi genom boyunca dağılmıştır: kromozom 21 üzerinde S100B, X kromozomu üzerinde S100G, kromozom 4 üzerinde S100P, kromozom 5 üzerinde S100Z. Kalan 17 aile üyesi (S100A1-S100A14, S100A7 ve S100A16) ikili gruplar halinde kromozom 1q21 üzerinde kodlanır ve epidermal farklılaşma kompleksi (EDC) olarak tanımlanır. S100 ailesinin bu çoklu üyelerinin disregüle ekspresyonu, insan kanserlerinin ortak bir özelliğidir. İn vivo kanıtların çoğu S100 proteinlerinin biyolojilerinin karmaşık ve çok faktörlü olduğunu, hücre proliferasyonu, metastaz, anjiyogenez ve immün

sistemden kaçma gibi aktif tümörojenik süreçlere katkıda bulunduğunu göstermiştir (157).

Melanomda S100 ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarla malign melanomun prognozunu göstermede, evrelemesinde, tedavi başarısını değerlendirmede ve nüksü tahmininde değerli olduğu gösterilmiştir. Yine S100B'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve tedavi öncesi dolaşımdaki S100B konsantrasyonlarının melanom hastalarında sağkalımı öngördüğü gösterilmiştir. S100B düzeyleri normal olan melanomlu hastalarda, yüksek düzeyleri olan hastalarla karşılaştırıldığında sağkalım önemli ölçüde daha uzundur. Dolaşımdaki S100B seviyeleri çok hassas olup evre IV hastalıkta, metastatik malign melanomdaki çoğalmayı/yayılmayı tespit etmede kesinlikle diğer laboratuvar parametrelerine üstündür. S100B konsantrasyonları tümör kütlelerini de göstermektedir. Dolaşımdaki S100B tedavi yönetiminde de önemlidir. Artan S100B konsantrasyonları tümör progresyonunu işaret ederken, azalmış S100B konsantrasyonları tedaviye yanıtı yansıtmaktadır (158).

S100 serum değerlerinin ölçümü ile hastalığın yaygınlığı ve evresinin tahmini ile ilgili çalışmada evre I-IV toplam 126 melanom hastasında S100 ve nöron spesifik enolaz değerlendirilmiş **S100 için cut off 0.15 microgram/l** alındığında evre I'de % 1.3 hastada yüksek değer varken bu değerler evre ilerledikçe artmış ve evre IV'de yüksek değer oranı % 73.9 olarak bulunmuş ve S100'ün hastalık progresyonu için anlamlı olduğu belirtilmiştir (159). Evre I-IV toplam 48 hastada S100 ve MIA'nın birlikte değerlendirildiği başka bir çalışmada ise her iki belirtecinde metastatik melanomda yüksek oldukları bulunmuştur. Bu çalışmada **S100 için cut off değer 0.09 microg/l** olarak alınmıştır (160).

S100'ün prognostik değeri ile ilgili, melanomlu evre III-IV 179 hastada serum 5-S-Sisteinildopa, LDH ve S100B proteininin prognostik öneminin araştırıldığı bir çalışmada, 3 belirtecin evre III hastalarında normal sınırlarda olduğu evre IV hastalarında ise belirteçlerin ortalama değerlerinin hastalık evresi ve hastalığın progresyonu ile korele olduğu, sensitivite ve spesifitesi en yüksek belirteç olarak da S100'ün olduğu bulunmuştur (161). Evre I-IV toplam 164 hastada S100, LDH, ALP ve bu belirteçlerin hastalık aktivite ilişkisi için yapılan bir başka çalışmada ise S100'ün bu amaç için en iyi belirteç olduğu bulunmuştur (162).

S100 ile ilgili sağkalım ve tedaviye cevap aısından yapılan bir çalışmada evre IIIB/C toplam 41 melanom hastasında serum S100B'nin tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, erken uzak nüks tahmini ve sağkalım için değerli belirteç olduğu gösterilmiştir (163).

Yine 145 evre IV melanom hastasına temozolomid tek başına ya da sitokin immünoterapi ile kombine verilmiş ve hastalarda tedavi öncesi ve tedaviyi takiben S100 değerleri ölçülmüş. S100 için **0.16 µg/l** altı normal olarak değerlendirilmiştir. Normal başlangıç S-100B değerleri olan hastalarda, yüksek S100B düzeyleri olanlara kıyasla tedaviye yüksek yanıt oranları, daha iyi bir genel sağkalım oranı ve daha az metastaz saptanmış ayrıca sistemik tedavi ile S100 değerlerinin normale dndüğu bulunmuştur (164).

S100 ve takip değerleri aısından yapılan bir çalışmada, rezeke edilen primer tümör kalınlığı 1.5 mm ya da daha kalın olan ve rezeke metastazı olan toplam 411 yüksek riskli hasta ile 120 kontrol hastası 10 ay takip edilerek S100 değerleri ölçülmüştür. S100 cut off değerleri **0.13 µg/L** seçilmiş olan bu çalışmada takipte 41 hastada metastaz gelişmiştir. Bu hastaların 14'ünde S100 ykseklıği tespit edilmiş sensitivite % 36, spesifite % 96 olarak bulunmuştur. Bu uzak metastaz gelişen 14 hastanın 8'inde S100 ykseklıği ilk belirti olarak saptanmıştır (165).

Nisan 2011-Nisan 2013 arasında melanom evre IIIC-IV BRAF V600 mutasyon olan vemurafenib ve dabrafenib tedavisi alan 18 hastada S100, LDH ve MIA düzeyleri tedavi öncesi ve tedavi süresince aralıklı olarak ölçüldüğünde yükse değerlerin giderek düştüğu, MIA ve S100'ün melanom hastalarında BRAF inhibitörü tedavisinin takibine dahil edilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu alışmada **S100 için cut off 0.1 µg/L** olarak seçilmiştir (106).

Bizim alışmamızda bu pozitif yöndeki çalışmalarda olduğu gibi ortalamalar aısından yaptığımız t-testi (Independent-Samples t-Test) ile melanomlu hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla S100 ($p<0.001$) düzeylerinin anlamlı olarak daha yükse olduğu saptanmıştır. Ayrıca hasta grubunda kontrol grubuna göre S100 ortalama düzeylerinin ileri evre melanomda (**evre III ve IV'de**) daha yükse olduğu bulunmuştur.

Kontrol grubu ve evreler arasındaki saptanan bu durumun istatistiksel değerlendirilmesinde ise evre I ile III, evre II ile III arasındaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır. Hasta grubunda evrelerle S100'ün düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği Spearman's korelasyon analizinde ilişki pozitif yönde olup, rho katsayısı (r_s) 0.408 olarak bulunmuştur. **S100 için cut-off=0.10** mikrogram/litre olarak seçilmiş ve S100'ün sensitivitesi % 70.4 spesifitesi % 59.3 olarak bulunmuştur. Biyobelirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği pearson korelasyon analizinde ise sadece S100 ile Lp-PLA₂ arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır.

Bu çalışmalara karşın az sayıda da olsa tersi görüş bildiren çalışmalardan; evre I-III 266 hastada yapılan çalışmada S100 ölçüm düzeyleri klinik evrelemede güçlü korelasyon göstermediği gibi nüks geliştirecek hastaların belirlenmesinde de minimum değere sahip olduğu bulunmuştur (166). Evre I 38, evre II 13, evre III 16 ve evre IV 44 hastada MİA, S100 ve sICAM-1 düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada kontrol grubu olarak hem sağlıklı, hem de sepsis, gliom tümörü ve başka mezenkimal tümörü olan hastalardan kan örneği alınmış ve sağlıklı kontrol grubunda % 4, gliom tümörü olanların % 16'sında, sepsisi olanların % 20'sinde ve diğer tümörü olanların % 5'inde de S100'ün patolojik düzeyde pozitif olduğu saptanmıştır (167).

Ayrıca S100'ün anormal dolaşım seviyelerinin karaciğer - böbrek hasarı, ve çeşitli inflamatuvar durumlar ve enfeksiyöz hastalıklarda, beyin hasarını gösterecek şekilde hem serobrospinal sıvı hem de serumda yüksek bulunabileceği de belirtilmiştir (168) (169).

259 melanom hastasında yapılan başka bir çalışmada ise serum S100B ve LDH düzeyleri SLNB öncesi ölçülmüş ve üst sınır olarak **S100B için 0.12 mikrog/l, LDH için 240U/l** olarak seçilmiş. Bu çalışmada ne serum S100B ne de LDH düzeylerinin SLN'un histopatolojik durumunu öngörmede yararlı oldukları, hem de genel sağkalımla korele olmadıkları saptanmıştır (170).

Bunlara rağmen S100 özellikle Avrupa'da tümör yükünü gösteren belirteç olarak giderek artan sıklıkta çalışılmakta ve klinik uygulamada hastalığın yaygınlığını ve tedavi yönetiminde de kullanılmaktadır (85).

V.4. Serum Amiloid A (SAA) ve Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A₂

SAA proteini inflamasyonun duyarlı bir göstergesidir ve esas olarak plazmada HDL ile ilişkili bir apo-lipoproteindir. SAA izoformları yapısal olarak (C-SAA) eksprese edilir ve akut faz (A-SAA) sırasında enfeksiyon, doku hasarı, travma ve stres gibi ve inflamatuvar uyarılara tepki olarak hızlı bir artış gösterir (171) (6).

Çoğu durumda SAA protein düzeyi inflamasyon başlangıcından sonraki 3. günde pik yapar ve sonraki 4 günde başlangıç değerine geri döner. Ancak tümör gelişimi gibi kronik inflamasyon durumlarında, SAA seviyesi sürekli olarak büyük ölçüde artış gösterecektir (172).

SAA primer olarak karaciğerde sentezlenir ancak güncel çalışmalarla karaciğer dışında SAA'nın diğer önemli kaynaklarının özellikle özofagus, akciğer, pankreas, over, uterus ve endometriyumun kanser dokusu olduğu gösterilmiştir (173) (174).

Mevcut SAA terminolojisi ortak bir evrimsel kökeni işaret eden, insan ve fare SAA genlerine dayanır. İnsan SAA gen kümesi faredeki gibi düzenlenmiş olarak, SAA1, SAA2, SAA3P, SAA4 olacak şekilde dört gen lokusu içerir (175).

Kanserin 6 özelliği vardır. Bunlar; sürdürülebilir çoğalma sinyali, büyüme süpresörlerinden kaçma, hücre ölümüne direnç, replikatif ölümsüzlük, anjiyogenезin başlatılması ve invazyon/metastazın olmasıdır (176).

İnflamatuvar cevapların ise tümör gelişiminin başlama, ilerleme, malign dönüşüm, invazyon ve metastaz dahil farklı evrelerinde belirleyici rolleri vardır. Ayrıca inflamasyon immün gözetimi ve tedaviye cevapları da etkiler (177). Dolayısıyla kanserin 7. işaretini temsil ettiği kabul edilen, **kansere bağlı inflamasyon (CRI)** yenilikçi tanı ve tedavi stratejileri için de bir hedeftir (178).

Çeşitli kanser türleri ve SAA düzeyleriyle ilgili bir çok çalışma vardır. SAA ile ilgili literatürdeki ilk çalışmalardan birinde çeşitli kanseri olan 160 olguda SAA değerlerinin hastalığın evresi ile doğrudan ilişkili olduğu, aktif hastalığı olanlarda, olmayanlara oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (179).

Hepatoselüler CA olan 328 hastanın preoperatif SAA düzeyleri, 47 benign karaciğer lezyonu olan hastaların SAA düzeyleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek

saptanmış ve SAA düzeylerinin tümör boyutu ve evre ile korele olduğu gösterilmiştir (180).

Özafagus skuamöz karsinomu olan 252 hastada CRP ve SAA düzeylerinin değerlendirildiği çalışmada ise iki belirtecin yüksek değerlerinin prognostik faktör olduğu ve bu proteinlerin yükselen düzeylerinin sağkalımı negatif yönde etkiledikleri bulunmuştur. Bu **çalışmada SAA için cut off ≤ 8 mg/l CRP için ise 2 mg/L** olarak seçilmiştir (181).

Tirozin kinaz inhibitörü alan 72 renal hücreli karsinom hastasında, SAA ve apoprotein A2 düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada **cut off >71 ng/ml** olarak seçilen SAA düzeylerinin genel sağkalımda bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmıştır (182).

SAA ile melanom hastalarında yapılan çalışmada ise 596 melanom hastasının serum örnekleri iki bağımsız laboratuvar seti ile değerlendirilmiştir. İlk set MALDI TOF (matrix assisted laser desorption and ionization time of flight) yöntemi ile biyobelirteçler açısından Evre I 102 hasta ile Evre IV 95 hastanın serum örneklerini birbirinden ayırtetme için kullanılmıştır. İkinci set ile Evre I 98, Evre II 91, Evre III 87, evre IV 103 hastanın serum örneklerinde aday belirteç SAA ve bilinen diğer belirteçler olan LDH, CRP, S100 düzeyleri immün yöntemlerle ölçülmüştür. Bu prognostik belirteçler için limit değerler; **S100B:0,12 mg/dl, LDH:248U/L, SAA: 10mg/L, CRP:10mg/L** olarak seçilmiştir.

Evre I'den evre IV'e kadar tüm hastaların dahil edildiği popülasyonda yüksek düzeyleri ile S100B, LDH, CRP, SAA'nın anlamlı prognostik belirteç oldukları saptanmıştır. Ayrıca evre IV hastalarında LDH, CRP, SAA, S100B yüksek serum düzeyleri ile azalmış sağkalım oranları ilişkili olarak bulunmuştur. Erken evre hastalarda (evreI-III) prognostik belirteç olarak CRP, S100B, SAA bulunurken, yalnızca LDH'nin prognostik belirteç olmadığı saptanmıştır (10).

Bu çalışma ile düşük SAA değerleri olan hastaların yüksek SAA değerleri olan hastalara göre daha iyi sağkalım oranları olduğu da saptanmıştır. Hastalık seyri boyunca SAA düzeyleri açısından değerlendirilen 7 melanom hastasının 5'inde hastalık progresyonu ile SAA düzeyi yükseklikleri ilişkili bulunmuş ve bu hastalar melanom nedeniyle ex olmuştur. Diğer iki hasta ise evre IV'e progrese olmuş ve bu

hastalar tedaviyle ile remisyona girmişlerdir ve sonuçta bu olguların SAA değerlerinde azalma saptanmış ve olgular daha uzun dönem sağkalım oranları göstermişlerdir (10).

Daha da önemlisi SAA'nın evre I'den evre III kadar ve evre IV hastalarında güçlü prognostik faktör olduğu saptanmıştır. SAA ve CRP birlikte erken evre (evre I-III) hastalarda kullanıldığında ise prognostik etkileri artmış olarak bulunmuştur. Sonuç olarak SAA'nın CRP ile birlikte prognostik belirteçler olarak erken evre melanom hastalarında, adjuvan tedavi gerektiren yüksek riskli hastalarla düşük riskli hastaları ayırt etmek için yardımcı olarak kullanılabileceği sonucuna da ulaşılmıştır (10).

Bizim çalışmamızda da melanomlu hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla SAA ($p<0.001$) düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hasta grubunda kontrol grubuna göre SAA ortalama düzeyi evre I'den itibaren yüksek olarak bulunmuş ve bu değer artışının özellikle evre I, II ve IV'de artarak devam ettiği evre III'de ise yüksekliğin sabit kaldığı gözlenmiştir. Kontrol grubu ve evreler arasındaki saptanan bu durumun istatistiksel değerlendirilmesinde ise bir tek SAA'da kontrol grubu ile evre I, II, III, IV arasındaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır. Hasta grubunda, evrelerle SAA düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği Spearman's korelasyon analizinde ilişkinin pozitif yönde olduğu belirlenmiş ve rs katsayısı diğerlerine göre en yüksek değer olan **0.622** olarak bulunmuştur.

Bir tanı testinin değerlendirilmesinde genellikle sensitivite ve spesifite ölçütleri kullanılır. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz belirteçler arasında sensitivitesi % 95 ve spesifitesi % 93 ile en yüksek dolayısıyla en değerli belirteç SAA olarak saptanmıştır (**Cut-off=4.75 mikrogram/mL**).

Biyobelirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği pearson korelasyon analizinde SAA düzeyleriyle Lp-PLA₂ aktivitesi arasında biyokimyasal ilişkilerini yansıtabilecek şekilde zayıf da olsa anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r= 0.311$). Ayrıca SAA ile LDH arasında da daha düşük oranda korelasyon saptanmıştır ($r= 0.272$).

Çalışmamızda SAA için **Cut-off=4.75 mikrogram/mL** olarak seçilmiştir. Eğer cut off olarak **8 mikrogram/mL** seçilirse sensitivite % 78'e düşerken spesifite ise %

100 olmaktadır. Eğer cut-off **10 mikrogram/mL olarak seçilirse** sensitivite % 60'a düşmekte, spesifitesi ise değişmemektedir.

Fosfolipaz A₂ (PLA₂) veya ilişkili aktiviteye sahip 30'dan fazla enzim memelilerde tespit edilmiştir (183). Fosfolipaz A₂ enzimleri 2011 yılında yayınlanan güncel son sınıflamaya göre 16 grup ve bir çok alt grup içeren 30'dan fazla proteini içerir (184).

Bu sınıflamaya göre bazen daha kullanışlı olan biyokimyasal ortak ve/veya hücre regülasyon özelliklerine dayanan alternatif PLA₂ sınıflandırması da vardır. Burada Ca²⁺ bağlı sitozolik PLA_{2s} (cPLA₂), Ca²⁺ bağlı salgılanan PLA_{2s} (sPLA₂), Ca²⁺ bağımsız sitozolik PLA_{2s} (iPLA₂), trombosit aktive edici faktör asetilhidrolazlar (PAF-AH), lizozomal PLA₂ (PLA₂) ve adipoz spesifik PLA₂ (AdPLA₂) olmak üzere 6 ana sınıf enzim vardır (185) (186). Lipoprotein ile ilişkili fosfolipaz A₂ (Lp-PLA₂) trombosit aktive edici faktör asetilhidrolaz (PAF-AH) olarak bilinen, esas olarak monositler, makrofajlar, T-lenfositler ve mast hücreleri tarafından üretilen kanda dolaşan bir enzimdir (187).

Fosfolipaz enzimleri biyolojik aktif yağ asitlerini ve lisofosfolipidlerin üretimi için fosfolipitlerinin hidrolizini katalize ederler (188)(189). Bu lipidler hücre içindeki biyokimyasal yollar için eikosanoidler ve trombosit aktive edici faktör gibi güçlü otokrin ve parakrin etkili lipid mediyatörlerdir. Bu faktörler hücre proliferasyonu, sağkalımı, farklılaşma, motilite ve doku vaskülarizasyonunu düzenlerler (190).

Bu lipid ürünleri aynı zamanda kanserlerde de yer alan sinyal molekülleridir. Kanserde en çok sPLA₂, iPLA₂ ve cPLA₂'ye odaklanılmıştır. sPLA₂ ve Lp-PLA₂ enzimleri salgılanır. Bunun aksine cPLA₂ ve iPLA₂ sitozolik enzimlerdir ve ekstraselüler varlıkları sadece RBL-2H3 hücrelerinde eksozom ilişkili olduğu gösterilmiştir (bir mast ve bazofil hücre dizisi) (188).

Fosfolipaz A₂ ile ilgili olarak yapılan çalışmalardan birinde sağlıklı kişilerle, akciğer, mesane, pankreas, kolorektal kanseri olan hastaların kan örnekleri doğal PLA₂ ve alt türleri açısından (Lp-PLA₂ hariç) değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hem doğal PLA₂ aktivitesi hem de PLA₂ aktivitesinin her bir alt tipinin tüm kanser gruplarında anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Bu

çalışma da, plazma PLA₂ aktivitesinin kanser tespiti için yaklaşık % 70 sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (188).

İnsan solid tümörlerinden biri olan meningiomda tümör hücrelerinin PLA₂'nin sitozolik ve sekrete çoklu izoformlarını eksprese etme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. Bu enzim aktivitelerinin inflamasyon, lipid mediyatör üretimi ve sitokin modülasyonunda ve anjiyojenik ağlarda potansiyel rolü olabileceği belirtilmiştir (191).

Lp-PLA₂ genel olarak düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ile ilişkilidir, dolaşımdaki enzim aktivitesinin küçük bir bölümü ayrıca yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile ilişkilidir (192).

HDL'deki esas apolipoprotein normalde Apo A1 iken inflamasyonun akut faz yanıtında A-SAA bu molekülün yerini alır. Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A₂ (Lp-PLA₂), LDL ve HDL lipoproteinlerinde bulunan bir fosfolipazdır. Akut faz yanıtında A-SAA ile ilişkili olan HDL'nin normal HDL'ye göre fosfolipaz A₂ tarafından 2-3 kez daha kolay yıkıma uğradığı gösterilmiştir. A-SAA'nin fosfolipaz enzim aktivitesini arttırdığı da gösterilmiştir, yani akut fazda HDL'nin fosfolipaz tarafından artmış hidrolizi A-SAA aracılı olmaktadır. Fosfolipaz A₂'nin diğer bir ürünü de proinflamatuvar eikozanoidlerin öncüsü olan araşidonik asittir(6),(11).

Literatür taramasında malign melanom hastalarında lipoprotein ilişkili fosfolipaz A₂'nin belirteç olarak değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak yukarıda açıklanan biyokimyasal ilişki nedeni ve melanom hastalarında pro-inflamatuvar durum nedeniyle akut faz reaktanı olarak SAA ve Lp-PLA₂'nin serum düzeylerinin normal değerlere göre yüksek olabileceği öngörülerek bu çalışma planlanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarında bu ilişkiyi doğrular nitelikte, hasta ve kontrol grubu arasında yapılan t-testi (Independent-Samples T-Test) ile Lp-PLA₂ aktivitesi melanom grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.01) . Ayrıca Lp-PLA₂ aktivitesi kontrol grubuna göre hasta gruplarında evre I'den itibaren yüksek olarak bulunmuş ve bu değer artışının SAA gibi özellikle evre I, II'de arttığı evre III'de yüksekliğin sabit kaldığı ve evre IV'de artarak devam ettiği gözlenmiştir. Kontrol grubu ve evreler arasındaki saptanan bu durumun istatistiksel değerlendirilmesinde ise evre I ile II ve I ile IV arasındaki

farkın anlamlı olduğu saptanmıştır. **Lp-PLA₂'nin cut-off değeri 155 nmol/dk/mL olarak seçilmiş** ve sensitivitesi % 72.8, spesifitesi % 63 olarak saptanmıştır.

Hasta grubunda evreler ve Lp-PLA₂ aktivitesinin aldığı değerler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği Spearman's korelasyon analizinde rho katsayısı (r_s) 0.361 olarak bulunmuş ve ilişkinin pozitif yönde olduğu saptanmıştır. Biyobelirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği pearson korelasyon analizinde ise Lp-PLA₂ aktivite düzeyleriyle SAA, S100 ve LDH arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r= 0.311$).

Çalışmamızda sadece SAA ve Lp-PLA₂ değerlerinin evre I, II'de arttığı evre III'de yksekliliğin sabit kaldığı ve evre IV'de yine artarak devam ettiği gözlenmiştir. Evre III'de yüksek değerlerin nispeten sabit kalmasının nedeni ise takip süreleri ile ilgili olabilir. Hastaların takip sürelerine bakıldığı zaman evre I'de 28 ay, evre II'de 34 ay, evre III'de 53 ay, evre IV'de ise 36 ay olarak saptanmıştır. Takip süresi en uzun olan evre III hasta grubu olduğu için süre arttıķķa progresif olanların zaten evre IV'e ilerleyeceği, geride kalan tedavi alan hastaların ise belirteç değerlerinde azalma ve/veya nispeten yüksek değerlerin sabit kalacağı sonucu çıkarılabilir.

Ancak istatistiksel değerlendirmede takip süreleri ile belirteçlerin aldığı değerler arasında korelasyon saptanmamıştır. Bununla ilgili olarak daha doğru yorum yapabilmek için belirli aralarla hastalarda belirteçleri tekrar çalışmak ve zamana göre değişimlerini görmek gerekir. Ayrıca daha çok hastadan oluşan ve takip süreleri açısından da benzer çalışma grupları belki de sonuçları daha anlamlı gösterecektir.

Çalışmamızda ayrıca farklı zamanlarda olmak üzere bir hastamızdan 2 kez, bir hastamızdan ise 3 kez kan rneği alınmıştır. İlk hastamız 2010 Ekim ayında yüzeyel yayılan melanom tanısı konan ve hastalık evresi IIA olan 24 yaşındaki bir kadın hastamızdır. Hastanın çalışılan ilk belirteç değerleri 2013 Kasım ayında normal sınırlara yakın olarak S100B=0.11 **mikrogram/litre**, SAA=5 **mikrogram/mL**, LDH=115 **IU/L**, CRP= 0.1 **mg/dL**, Lp-PLA₂= 91.3 **nmol/dk/mL** olarak ölçülmüşken yaklaşık 3 ay sonra kraniyal metastaz saptanan hastanın bu dönemdeki kan örneklerinde ise S100B=**0.30 mikrogram/litre**, SAA=**18.9 mikrogram/mL**, LDH=**575 IU/L**, CRP= **0.5 mg/dL**, Lp-PLA₂=**177 nmol/dk/mL** olarak yani her bir belirteç çok yükselmiş şekilde saptanmıştır .

Değişik zamanlarda ardışık kan örneklerini test ettiğimiz diğer hastamız ise 2013 Mart ayında nodüler melanom tanısı konulan 53 yaşında evre IIB kadın hastamızdır. Hastamızın ilk kan örneği 2014 Ocak ayında alınmıştır. İkinci kan örneği ise yaklaşık 5 ay sonra lenf nodunda metastaz saptandıktan sonra 3. kan örneği ise kemoterapi tedavi sırasında alınmıştır. Hastanın tetkik sonuçları (sırasıyla 1., 2., ve 3. ölçüm sonuçları) S100B=0.139-**0.192**-0.184 **mikrogram/litre**, SAA=7-**15-12 mikrogram/mL**, LDH=113-**160**-166 **IU/L**, CRP= 0.5-**0.4**-0.5 **mg/dL**, Lp-PLA₂= 106-**168**-157 **nmol/dk/mL** olarak belirlenmiştir. Tek bir olgu üzerinde de olsa belirteç sonuçlarına bakıldığı zaman evre arttıkça değerlerin CRP hariç arttığı, tedavi arasındaki ölçümlerde ise S100, SAA, Lp-PLA₂ değerlerinin kısmen de olsa gerilediği görülmektedir.

Başka bir hastamız ise Mayıs 2014'de birimimize başvurduğunda lomber bölgedeki lezyonu klinik+dermoskopik olarak melanomla uyumlu bulunarak kan örneği alınan ve eksizyona yönlendirilen bir olgudur. Bu hastaya yüzeysel yayılan malign melanom tanısı konulmuş ve hasta evre IIA olarak takibe alınmıştır. Tanı konulduktan 7 ay sonra lenf nodu metastazı saptanan bu hastanın ilk tanı esnasında alınan kan örneklerinde sadece SAA=11,60 **mikrogram/mL** ve Lp-PLA₂=219,3 **nmol/dk/mL** yüksek olarak saptanmıştır.

Bu sınırlı hasta örnekleri göz önüne alındığında söz konusu belirteçlerin riskli hasta takibinde yıllık istenen ileri görüntüleme yöntemlerine ek olarak belirli aralıklarla istenebileceği ve yüksek çıktığı takdirde olgunun metastaz açısından mutlaka araştırılması gerektiği ayrıca adjuvan tedaviye başlamak için karar vermede ve tedavi başlandığında ise tedaviye yanıtı izlemede faydalı olabilecekleri öngörülebilir.

Fosfolipaz A₂'nin alt gruplarının bir çok kanser çeşidinde yüksek olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir. Lp-PLA₂ aktivitesinin SAA ile ilişkili olarak, kanserde kronik inflamasyonun rolünü gösterecek şekilde melanom hastalarında yüksek olduğu yaptığımız çalışma ile de gösterilmiştir.

Bu çalışma ile Lp-PLA₂'nin melanom hastalarında kullanılabilecek yeni bir aday belirteç olduğu gösterilmiş olup, enzimin aktivite düzeylerinin, SAA'da olduğu gibi hastalığın erken evrelerden itibaren yükseldiği belirlenmiştir. Dolayısıyla, Lp-PLA₂ ve SAA'nın melanom hastalarında erken evrelerde itibaren tek veya birlikte

kullanımları olguların izlenmesinde değerli bulgular saptayabilir. Ayrıca evrelerle Lp-PLA₂ aktivite düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı korelasyon analizi ile Lp-PLA₂'nin zayıf da olsa hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu da bulunmuştur.

Lp-PLA₂'nin malign melanomda yeni bir aday belirteç olmasının dışında diğer fosfolipaz A₂ alt tiplerinin kanser tedavisi için yeni hedef olabileceği ile ilgili var olan öneriler LP-PLA₂ için de geçerli olabilecek şekilde araştırılabilir. Ayrıca bu yeni belirtecin kolay uygulanabilir ve kolay ölçülebilir bir aday prognostik / prediktif biyobelirteç olarak ileride yapılacak ve desteklenecek çalışmalarla klinik önemi daha da ortaya konabilir. Bu durumda ve yüksek riskli hastaları izlemede Lp-PLA₂ de kullanılan komplike görüntüleme yöntemlerine destek olarak rutin uygulamada yerini alabilir.

VI. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Bu çalışmaya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda izlenen toplam 131 melanom tanılı hasta ve 27 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta grubunda 67 kadın, 64 erkek kontrol grubunda ise 15 kadın 12 erkek bulunmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark saptanmadı.
- İki örneklem grubu arasında ortalamalar açısından fark olup olmadığını araştırmak amacıyla yaptığımız T testi (Independent-Samples T-Test) ile malign melanom hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla Lp-PLA₂ aktivitesi ($p=0.01$), LDH ($p=0.014$), CRP ($p<0.001$), SAA ($p<0.001$) ve S100B ($p<0.001$) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
- Hasta grubunda kontrol grubuna göre S100B ortalama düzeylerinin evre III ve IV'de yüksek olduğu, buna karşın LDH ve CRP ortalama düzeylerinin ise tüm evrelerde özellikle evre IV'de yüksek olduğu ve bu yükseklik artışının sadece LDH'da evre ilerledikçe arttığı saptandı. SAA ortalama düzeyi ve Lp-PLA₂ aktivitesi ise kontrol grubuna göre evre I'den itibaren yüksek olarak bulundu ve bu değer artışının özellikle evre I, II ve IV'de devam ettiği evre III'de ise yüksek düzeylerin nispeten sabit kaldığı gözlemlendi.
- Kontrol grubu ve evreler arasındaki saptanan bu durumun istatistiksel değerlendirilmesinde ise (hem evreler I, II, III, IV olarak sınıflandırılarak, hemde evrelerin alt gruplarına(a,b,c) ayrı ayrı bakılarak) Lp-PLA₂ 'de evre I ile II ve I ile IV arasında, S100B için evre I ile III, evre II ile III arasında, LDH açısından kontrol grubu ile evre II,III ve IV arasında, SAA'da kontrol grubu ile evre I, II, III, IV arasında CRP için ise sadece kontrol ile evre II arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı.
- Hasta grubunda evrelerle, S100, LDH, CRP, SAA düzeyleri ve Lp-PLA₂ aktivitesinin aldığı değerler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği Spearman's korelasyon analizinde tüm ilişkilerin pozitif yönde olduğu sırasıyla rho

katsayısı (r_s) katsayısı 0.408, 0.360, 0.387, **0.622** ve 0.361 olarak bulundu ve en yüksek korelasyon SAA için saptandı.

- Çalışmamızdaki belirteçler arasında tanı testinin eğrisinin en fazla sola yakın olduğu, yani doğrusu pozitive yaklaşan ve sensitivitenin en yüksek olduğu eğrinin SAA'ya ait olan ROC eğrisi olduğu saptandı.
- Bir tanı testinin değerlendirilmesinde genellikle sensitivite ve spesifite ölçütleri kullanılır. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz belirteçler arasında sensitivitesi (% 95) ve spesifitesi (% 93) en yüksek dolayısıyla en değerli belirteç SAA olarak saptandı (Cut-off = 4.75 mikrogram/mL).
- Lp-PLA₂'nin sensitivitesi % 72.8 spesifitesi % 63 (Cut-off = 155 nmol/dk/mL), S100'ün sensitivitesi % 70.4 spesifitesi % 59.3 (Cut-off = 0.10 mikrogram/litre), LDH'nin sensitivitesi % 59.3 spesifitesi % 74.4 (Cut-off = 155 IU/L) ve CRP'nin ise sensitivitesi % 73 spesifitesi % 67 (Cut-off = 0.25 mg/dl) olarak bulundu.
- Biyobelirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği pearson korelasyon analizinde SAA düzeyleriyle Lp-PLA₂ aktivitesi arasında anlamlı zayıf pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.311$). Ayrıca SAA ile LDH arasında, Lp-PLA₂ ile S100 ve LDH arasında ise daha zayıf pozitif korelasyon saptandı.
- Bu çalışma ile SAA ile Lp-PLA₂'nin seviyelerinin melanom hastalarında kronik inflamasyonun rolünü gösterecek şekilde özellikle erken evrelerden itibaren yüksek olduğu ve yüksek değerlerin evreler arttıkça arttığı, dolayısı ile hastalık progresyonu ile korele olabilecekleri ve melanomda tanı ve izlemde kullanılabilecek yeni aday belirteçler olduğu gösterildi.
- Lp-PLA₂'nin yeni bir belirteç olması dışında diğer fosfolipaz A₂ tiplerinin kanser tedavisi için hedef olabileceği önerisi dikkate alındığında, melanom olgularında da LP-PLA₂ nin de benzer bir tedavi hedefi olabileceği öngörülebilir.

KAYNAKLAR

1. Bogenrieder T, Herlyn M. The molecular pathology of cutaneous melanoma. *Cancer Biomark.* 2010;9(1-6):267–86.
2. NCCN. Practice Guidelines in Oncology. Melanoma V.2.2009. Natl Compr Cancer Netw. 2010. 18-19 p.
3. Deichmann BM, Benner A, Bock M, Ja A, Uhl K, Waldmann V, et al. Nonprogressive American Joint Committee on Cancer. *Jour nal Clin Oncol.* 1999;17(6):1891–6.
4. Tandler N, Mosch B, Pietzsch J. Protein and non-protein biomarkers in melanoma: A critical update. *Amino Acids.* 2012;43(6):2203–30.
5. Claus Garbe and Jürgen Bauer. Melanoma. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JL.(eds).*Dermatology.*3rd ed.Elsevier Saunders; 2012. 1185-1914 p.
6. Uhlar C, Whitehead A. Serum amyloid A, the major vertebrate acute phase reactant. *Eur J Biochem.* 1999;265:501–23.
7. Moshkovskii S a. Why Do Cancer Cells Produce Serum Amyloid A Acute Phase Protein ? *Biochemistry.* 2012;77(4):339–41.
8. Cho WCS, Yip TT, Cheng WW, Au JSK. Serum amyloid A is elevated in the serum of lung cancer patients with poor prognosis. *Br J Cancer.* 2010;102(12):1731–5.
9. Wang J-Y, Zheng Y-Z, Yang J, Lin Y-H, Dai S-Q, Zhang G, et al. Elevated levels of serum amyloid A indicate poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* BMC Cancer; 2012;12(1):365.
10. Findeisen P, Zapatka M, Peccerella T, Matzk H, Neumaier M, Schadendorf D, et al. Serum amyloid A as a prognostic marker in melanoma identified by proteomic profiling. *J Clin Oncol.* 2009;27(13):2199–208.
11. Sudhir K. Lipoprotein-associated phospholipase A2, vascular inflammation and cardiovascular risk prediction. *Vasc Heal Risk Manag.* 2006;2(2):153–6.
12. Bolognia JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ. Cutaneous melanoma. *Dermatology Essentials.* Mosby; 2014. p. 909–28.
13. American Cancer Society Web site [homepage on the Internet]. Melanoma Skin Cancer Overview. [cited 2015 June 1]. Available from <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003063-pdf.pdf>.
14. Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):301–16.

15. Solak M, Çelik İ. Epidemiyoloji ve Etiyoloji. Türkiye Klin Tıbbi Onkol Özel Derg. Türkiye Klinikleri; 2014;7(2):1–4.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı Web Sitesi [homepage on the Internet]. Türkiye Kanser İstatistikleri. [cited 2015 June 1] Available from: <http://kanser.gov.tr/Dosya/Medya/Haberler/Melanomiyolharitasi.pdf>.
17. Rass K, Reichrath J. UV damage and DNA repair in malignant melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2008 Jan;624:162–78.
18. Wehner MR, Chren M-M, Nameth D, Choudhry A, Gaskins M, Nead KT, et al. International prevalence of indoor tanning: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*. 2014 Apr;150(4):390–400.
19. Wehner MR, Shive ML, Chren M-M, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Jan;345:e5909.
20. Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 May;70(5):847–57.e1–18.
21. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 May;26 Suppl 3:22–31.
22. Stern RS, Nichols KT, Vākevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med*. 1997 Apr 10;336(15):1041–5.
23. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol*. 2001 May;44(5):755–61.
24. Elder DE. Dysplastic naevi: an update. *Histopathology* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Apr 25];56(1):112–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20055909>
25. Goldstein AM, Tucker MA. Dysplastic nevi and melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Apr;22(4):528–32.
26. Molek M. Melanomda Moleküler Patoloji ve Karsinogenez. Türkiye Klin JMed Oncol-Special Top. 2014;7(2):12–7.
27. Özdemir F. Malign Melanom. Türkiye Klin Dermatoloji Özel Derg. Türkiye Klinikleri; 2013;6(3):24–43.
28. Bailey EC, Sober AJ, Tsao H. Chapter 124 . Cutaneous Melanoma. 2012. p. 1–52.

29. Mar V, Roberts H, Wolfe R, English DR, Kelly JW. Nodular melanoma: a distinct clinical entity and the largest contributor to melanoma deaths in Victoria, Australia. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Apr;68(4):568–75.
30. Pralong P, Bathelier E, Dalle S, Poulalhon N, Debarbieux S, Thomas L. Dermoscopy of lentigo maligna melanoma: report of 125 cases. *Br J Dermatol*. 2012 Aug;167(2):280–7.
31. Demirkesen C. Primer Kutanöz Melanomda Prognostik Faktörler. *Türkiye Klin J Med Oncol-Special Top*. 2014;7(2):18–25.
32. Ballester Sánchez R, de Unamuno Bustos B, Navarro Mira M, Botella Estrada R. Mucosal Melanoma: An Update. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed. AEDV)*; 2015;106(2):96–103.
33. Shields CL, Kels JG, Shields J a. Melanoma of the eye: Revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol*. Elsevier Inc.; 2015;33(2):183–96.
34. Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The association of cutaneous and iris nevi with uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2009 Mar;116(3):536–43.e2.
35. Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol*. 2006 Jan;124(1):54–60.
36. Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2005 Sep;112(9):1599–607.
37. Paller AS, Mancini AJ. Malignant Melanoma Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. 4th ed. Elsevier; 2011. 191-192 p.
38. Brecht IB, Garbe C, Gefeller O, Pfahlberg A, Bauer J, Eigentler TK, et al. 443 paediatric cases of malignant melanoma registered with the German Central Malignant Melanoma Registry between 1983 and 2011. *Eur J Cancer*. 2015;
39. Akay N. Melanomda Tarama ve Klinik Takip. *Türkiye Klin J Med Oncol-Special Top*. 2014;7(2):5–11.
40. Stell VH, Norton HJ, Smith KS, Salo JC, White RL. Method of biopsy and incidence of positive margins in primary melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):893–8.
41. Scolyer R a, Judge MJ, Evans A, Frishberg DP, Prieto VG, Thompson JF, et al. Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). *Am J Surg Pathol*. 2013;37(12):1797–814.

42. Uzun H, Bitik O. Sentinel Lymph Node Biopsy in Malignant Melanoma: Current Approaches. *Acta Oncol Turc.* 2014;47(2):47–52.
43. Coşkun HŞ. Malign Melanom : Evreleme. *Türkiye Klin JMed Oncol-Special Top.* 2014;7(2):33–6.
44. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6199–206.
45. Melanoma of the skin. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer, 2010 pp 325-44. Melanoma Treatment (PDQ®) - National Cancer Institute.
46. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF. Update on the melanoma staging system: the importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate. *J Surg Oncol.* 2011 Sep;104(4):379–85.
47. Ordu Ç. Lokal ve Rejional Melanomda Tedavi Seçenekleri. *Türkiye Klin JMed Oncol-Special Top.* 2014;7(2):26–32.
48. Swetter SM, Chen FW, Kim DD, Egbert BM. Imiquimod 5% cream as primary or adjuvant therapy for melanoma in situ, lentigo maligna type. *J Am Acad Dermatol.* Elsevier Inc; 2015;1–7.
49. Diwakar Davar, Ahmad A. Tarhini, JMK. Adjuvant Therapy for Melanoma. *Cancer J.* 2012;29(6):997–1003.
50. McArthur G a. Adjuvant interferon in melanoma: Is duration of therapy important? *J Clin Oncol.* 2014;32(3):171–3.
51. Weise AM, Flaherty LE. New Options for the Adjuvant Treatment of Cutaneous Melanoma? *Curr Oncol Rep.* 2014;16(11).
52. Tarhini AA. Adjuvant Therapy for High-Risk Melanoma. *Am J Hematol Oncol.* 2014;(october):10–9.
53. Cengiz FP, Emiroğlu N. Metastatik Melanomda Sistemik Tedaviler. *Türkiye Klin J Dermatol.* 2014;4(1):12–8.
54. Sevinç A. Metastatik Malign Melanomda Hedefe Yönelik Tedavi Seçenekleri. *Türkiye Klin J Med Oncol-Special Top.* 2014;7(2):71–4.
55. Stadler S, Weina K, Gebhardt C, Utikal J. New therapeutic options for advanced non-resectable malignant melanoma. *Adv Med Sci.* 2015;60(1):83–8.
56. Eggermont AMM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet.* Elsevier; 2014 Mar 1;383(9919):816–27.

57. Hauschild A, Grob J-J, Demidov L V, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):358–65.
58. Trinh V a., Davis JE, Anderson JE, Kim KB. Dabrafenib Therapy for Advanced Melanoma. *Ann Pharmacother*. 2013;48(4):519–29.
59. Sevinç A. Metastatik Malign Melanomda İmmünoterapi Seçenekleri. *Türkiye Klin J Med Oncol-Special Top*. 2014;7(2):66–70.
60. Buchbinder EI, McDermott DF. Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 Blockade in Melanoma. *Clin Ther*. Elsevier; 2015;1–9.
61. Stucci S, Tucci M, Ascierto PA, Passarelli A, Mariaelena C, Madonna G, et al. Dendritic cell-derived exosomes (Dex) are potential biomarkers of response to Ipilimumab in metastatic melanoma. *J Transl Med*. 2015 Jan;13:2083.
62. Woźniak S, Mackiewicz-Wysocka M, Krokowicz Ł, Kwinta Ł, Mackiewicz J. Febrile neutropenia in a metastatic melanoma patient treated with ipilimumab - case report. *Oncol Res Treat*. 2015 Jan;38(3):105–8.
63. Karimkhani C, Gonzalez R, Dellavalle RP. A review of novel therapies for melanoma. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(4):323–37.
64. Erdoğan AP. Melanomda Kemoterapi Seçenekleri. *Türkiye Klin J Med Oncol-Special Top*. 2014;7(2):62–5.
65. Vereecken P, Cornelis F, Van Baren N, Vandersleyen V, Baurain JF. A synopsis of serum biomarkers in cutaneous melanoma patients. *Dermatol Res Pract*. 2012;2012.
66. Gogas H, Eggermont a. MM, Hauschild a., Hersey P, Mohr P, Schadendorf D, et al. Biomarkers in melanoma. *Ann Oncol*. 2009;20(SUPPL. 4):8–13.
67. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. *Mol Oncol*. Elsevier B.V; 2012;6(2):140–6.
68. Weinstein D, Leininger J, Hamby C, Safai B. Diagnostic and prognostic biomarkers in melanoma. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014 Jun;7(6):13–24.
69. Karagiannis P, Fittall M, Karagiannis SN. Evaluating biomarkers in melanoma. *Front Oncol*. 2014;4(January):1–11.
70. Pleomorphic C. Best Practices in Diagnostic Immunohistochemistry BASIC PRINCIPLES OF DIAGNOSTIC IHC AS APPLIED TO THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CUTANEOUS. *Arch Pathol*. 2007;131(October).

71. Busam KJ, Jungbluth AA. Melan-A, a new melanocytic differentiation marker. *Adv Anat Pathol.* 1999 Jan;6(1):12–8.
72. Torres-cabala CA, Prieto VG, Curry JL. Emerging clinical applications of selected biomarkers in melanoma. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;35–46.
73. Bosserhoff AK. Novel biomarkers in malignant melanoma. *Clin Chim Acta.* 2006;367(1-2):28–35.
74. Kruijff S, Bastiaannet E, Kobold ACM, van Ginkel RJ, Suurmeijer AJH, Hoekstra HJ. S-100B concentrations predict disease-free survival in stage III melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2009 Dec;16(12):3455–62.
75. Harpio R, Einarsson R. S100 proteins as cancer biomarkers with focus on S100B in malignant melanoma. *Clin Biochem.* 2004;37(7):512–8.
76. Ma X, Cheng Z, Jin Y, Liang X, Yang X, Dai Z, et al. SM5-1-conjugated PLA nanoparticles loaded with 5-fluorouracil for targeted hepatocellular carcinoma imaging and therapy. *Biomaterials.* 2014 Mar;35(9):2878–89.
77. Trefzer U, Chen Y, Herberth G, Hofmann MA, Kiecker F, Guo Y, et al. The monoclonal antibody SM5-1 recognizes a fibronectin variant which is widely expressed in melanoma. *BMC Cancer.* 2006 Jan;6:8.
78. Wang X, Wang Y, Yu L, Sakakura K, Visus C, Schwab JH, et al. CSPG4 in cancer: multiple roles. *Curr Mol Med.* 2010 Jun;10(4):419–29.
79. Price MA, Colvin Wanshura LE, Yang J, Carlson J, Xiang B, Li G, et al. CSPG4, a potential therapeutic target, facilitates malignant progression of melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011 Dec;24(6):1148–57.
80. Ugurel S, Utikal J, Becker JC. Tumor biomarkers in melanoma. *Cancer Control.* 2009;16(3):219–24.
81. Su J, Liu J, Zheng J, You J, Ma X, Zhang Y, et al. Fluorescence in-situ hybridization as a diagnostic tool for cutaneous melanoma. *Chinese J Pathol.* 2015 Jan;44(1):37–41.
82. Aghazadeh N. The expression of MMP-2 and Ki- 7 in head and neck melanoma , and their correlation with clinic- pathologic indices. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(3):2–6.
83. Özgün E, Ad B. İntradermal Melanositik Nevüs , Displastik Nevüs ve Malign Melanomanın Ayırıcı Tanısında Ki-67 ' nin Önemi ve Ki-67 ' nin Malign Melanomada Prognostik Faktörlerle Karşılaştırılması. *Türkiye Klin J Dermatol.* 2009;9(4).

84. Nielsen PS, Spaun E, Riber-Hansen R, Torben S. Automated quantification of MART1-verified Ki-67 indices: useful diagnostic aid in melanocytic lesions. *Hum Pathol. Elsevier*; 2014 Jun 6;45(6):1153–61.
85. Choi JH, Shin DH, Choi JS, Bae YK. Immunohistochemical Double Staining of Ki-67/Melan-A in Melanocytic Nevi and Malignant Melanomas. *Korean J Dermatology*. 2014 Jun 1;52(6):394–401.
86. Jouve N, Bachelier R, Despoix N, Blin MG, Matinzadeh MK, Poitevin S, et al. CD146 mediates VEGF-induced melanoma cell extravasation through FAK activation. *Int J Cancer*. 2014 Dec 11;1–11.
87. Lei X, Guan C-W, Song Y, Wang H. The multifaceted role of CD146/MCAM in the promotion of melanoma progression. *Cancer Cell Int*. 2015;15(1):1–11.
88. Pula B, Tazbierski T, Zamirska A, Werynska B, Bieniek A, Szepietowski J, et al. Metallothionein 3 expression in normal skin and malignant skin lesions. *Pathol Oncol Res*. 2015 Jan;21(1):187–93.
89. Gumulec J, Raudenska M, Adam V, Kizek R, Masarik M. Metallothionein – Immunohistochemical Cancer Biomarker: A Meta-Analysis. Franco R, editor. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1):1–14.
90. Lee K-W, Sung CO, Kim JH, Kang M, Yoo H-Y, Kim H-H, et al. CD10 expression is enhanced by Twist1 and associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma with facilitating tumorigenicity in vitro and in vivo. *Int J Cancer*. 2015 Jan 15;136(2):310–21.
91. Yun JH, Roh JY, Park SH, Lee JR. CD10 Expression in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Its Precursor Lesions: Evaluation Using Tissue Microarray. *Ann Dermatol*. 2013 Nov;25(4):515–7.
92. Oba J, Nakahara T, Hayashida S, Kido M, Xie L, Takahara M, et al. Expression of CD10 predicts tumor progression and unfavorable prognosis in malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Dec;65(6):1152–60.
93. Goulet A-C, Einsphar JG, Alberts DS, Beas A, Burk C, Bhattacharyya A, et al. Analysis of cyclooxygenase 2 (COX-2) expression during malignant melanoma progression. *Cancer Biol Ther*. Jan;2(6):713–8.
94. Becker MR, Siegelin MD, Rompel R, Enk AH, Gaiser T. COX-2 expression in malignant melanoma: a novel prognostic marker? *Melanoma Res*. 2009 Feb;19(1):8–16.
95. Denkert C, Köbel M, Berger S, Siegert A, Leclere A, Trefzer U, et al. Expression of cyclooxygenase 2 in human malignant melanoma. *Cancer Res [Internet]*. 2001 Jan 1 [cited 2015 Apr 27];61(1):303–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11196178>

96. Borges BE, Teixeira VR, Appel MH, Steclan CA, Rigo F, Filipak Neto F, et al. De novo galectin-3 expression influences the response of melanoma cells to isatin-Schiff base copper (II) complex-induced oxidative stimulus. *Chem Biol Interact.* 2013 Oct 25;206(1):37–46.
97. Ebrahim AH, Alalawi Z, Mirandola L, Rakhshanda R, Dahlbeck S, Nguyen D, et al. Galectins in cancer: carcinogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Transl Med.* 2014 Sep;2(9):88.
98. Braeuer RR, Zigler M, Kamiya T, Dobroff AS, Huang L, Choi W, et al. Galectin-3 contributes to melanoma growth and metastasis via regulation of NFAT1 and autotaxin. *Cancer Res.* 2012 Nov 15;72(22):5757–66.
99. Kahveci N. Is ı ş ok proteinleri Heat shock proteins. 2009;25(4):131–6.
100. Purandhar K, Jena PK, Prajapati B, Rajput P, Seshadri S. Understanding the Role of Heat Shock Protein Isoforms in Male Fertility , Aging and Apoptosis. 2014;32(3):123–32.
101. McCarthy MM, Pick E, Kluger Y, Gould-Rothberg B, Lazova R, Camp RL, et al. HSP90 as a marker of progression in melanoma. *Ann Oncol.* 2008 Mar;19(3):590–4.
102. Kadkol SS, Lin AY, Barak V, Kalickman I, Leach L, Valyi-Nagy K, et al. Osteopontin expression and serum levels in metastatic uveal melanoma: A pilot study. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(3):802–6.
103. Rangel J, Nosrati M, Torabian S, Shaikh L, Leong SPL, Haqq C, et al. Osteopontin as a molecular prognostic marker for melanoma. *Cancer.* 2008;112(1):144–50.
104. Rangel J, Nosrati M, Leong SPL, Haqq C, Miller JR, Sagebiel RW, et al. Novel role for RGS1 in melanoma progression. *Am J Surg Pathol.* 2008 Aug;32(8):1207–12.
105. Utikal J, Becker JC, Ugurel S. Diagnostic and Prognostic Biomarkers and Therapeutic Targets in Melanoma. *Curr Clin Pathol.* 2012;9–18.
106. Sanmamed MF, Fernández-Landázuri S, Rodríguez C, Lozano MD, Echeveste JI, Pérez Gracia JL, et al. Relevance of MIA and S100 serum tumor markers to monitor BRAF inhibitor therapy in metastatic melanoma patients. *Clin Chim Acta.* 2014 Feb 15;429:168–74.
107. Wang C-S, Sun C-F. C-reactive protein and malignancy: clinico-pathological association and therapeutic implication. *Chang Gung Med J.* 2009;32(5):471–82.
108. Fang S, Wang Y, Sui D, Liu H, Ross MI, Gershenwald JE, et al. C-Reactive Protein As a Marker of Melanoma Progression. *J Clin Oncol.* 2015;

109. Sandru A, Panaitescu E, Voinea S, Bolovan M, Stanciu A, Cinca S, et al. Prognostic Value of Melanoma Inhibitory Protein in Localized Cutaneous Malignant Melanoma. 2014;2014.
110. Egberts F, Kotthoff EM, Gerdes S, Egberts JH, Weichenthal M, Hauschild A. Comparative study of YKL-40, S-100B and LDH as monitoring tools for Stage IV melanoma. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48(5):695–702.
111. Schmidt H, Johansen JS, Sjoegren P, Christensen IJ, Sorensen BS, Fode K, et al. Serum YKL-40 predicts relapse-free and overall survival in patients with American Joint Committee on Cancer stage I and II melanoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(5):798–804.
112. M. Krogh, I. J. Christensen, M. Bouwhuis, J. S. Johansen, H. Schmidt, J. Hansson, S. Aamdal, A. Testori, A. M. Eggermont LB. Prognostic value of serum YKL-40 in stage IIB-III melanoma patients receiving adjuvant interferon therapy. | 2010 ASCO Annual Meeting | Abstracts | Meeting Library. *J Clin Oncol*. 2008. p. 28:15s, 2010 (suppl; abstr 8587).
113. Kärnell R, von Schoultz E, Hansson LO, Nilsson B, Arstrand K, Kågedal B. S100B protein, 5-S-cysteinyldopa and 6-hydroxy-5-methoxyindole-2-carboxylic acid as biochemical markers for survival prognosis in patients with malignant melanoma. *Melanoma Res*. 1997 Oct;7(5):393–9.
114. Bánfalvi T, Edesné MB, Gergye M, Udvarhelyi N, Orosz Z, Gilde K, et al. [Laboratory markers of melanoma progression]. *Magy Onkol*. 2003 Jan;47(1):89–104.
115. Hartleb J, Damm Y, Arndt R, Christophers E, Stockfleth E. Determination of 5-S-cysteinyldopa in plasma and urine using a fully automated solid-phase extraction--high-performance liquid chromatographic method for an improvement of specificity and sensitivity of this prognostic marker of malignant melanoma. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1999 Apr 30;727(1-2):31–42.
116. Meyer T, Hauschild A, Kromminga A, Hartleb J, Arndt R, Christophers E, et al. Clinical evaluation of 5-S-cysteinyldopa testing using a new and optimized detection system as a tumour marker for malignant melanoma. *Melanoma Res*. 2002 Oct;12(5):471–7.
117. Letellier S, Garnier JP, Spy J, Stoitchkov K, Le Bricon T, Baccard M, et al. Development of metastases in malignant melanoma is associated with an increase in the plasma L-dopa/L-tyrosine ratio. *Melanoma Res*. 1999 Aug;9(4):389–94.
118. Garnier J-P, Letellier S, Cassinat B, Lebbé C, Kerob D, Baccard M, et al. Clinical value of combined determination of plasma L-DOPA/tyrosine ratio, S100B, MIA and LDH in melanoma. *Eur J Cancer*. 2007 Mar;43(4):816–21.

119. Pitcovski J, Gorodetsky R. Reference Module in Biomedical Sciences. Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier; 2014.
120. De Visser KE, Coussens LM. The inflammatory tumor microenvironment and its impact on cancer development. *Contrib Microbiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 Apr 9];13:118–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627962>
121. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):883–99.
122. Dada N, Kim NW, Wolfert RL. Lp-PLA2: an emerging biomarker of coronary heart disease. *Expert Rev Mol Diagn*. 2002 Jan;2(1):17–22.
123. Tjoelker LW, Stafforini DM. Platelet-activating factor acetylhydrolases in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Oct 31;1488(1-2):102–23.
124. Karasawa K, Harada A, Satoh N, Inoue K, Setaka M. Plasma platelet activating factor-acetylhydrolase (PAF-AH). *Prog Lipid Res*. 2003 Mar;42(2):93–114.
125. Karabina SA, Elisaf M, Bairaktari E, Tzallas C, Siamopoulos KC, Tselepis AD. Increased activity of platelet-activating factor acetylhydrolase in low-density lipoprotein subfractions induces enhanced lysophosphatidylcholine production during oxidation in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest*. 1997 Jul;27(7):595–602.
126. MacPhee CH, Moores KE, Boyd HF, Dhanak D, Ife RJ, Leach CA, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor. *Biochem J*. 1999 Mar 1;338 (Pt 2):479–87.
127. Corson MA, Jones PH, Davidson MH. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker. *Am J Cardiol*. 2008 Jun 16;101(12A):41F – 50F.
128. Oei H-HS, van der Meer IM, Hofman A, Koudstaal PJ, Stijnen T, Breteler MMB, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2005 Feb 8;111(5):570–5.
129. Pearson TA. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):499–511.
130. Hatzimichael E, Syed N, Nigro C Lo, Crook T. Melanoma Management A blood test to identify when melanoma metastasizes : a reality for melanoma management ? 2014;1:11–4.

131. Paxton V, Dickson JEG. Staging and Prognosis of Cutaneous Melanoma. *Surg Oncology*. 2012;20(1):1–17.
132. Prasmickaite L, Berge G, Bettum IJ, Aamdal S, Hansson J, Bastholt L, et al. Evaluation of serum osteopontin level and gene polymorphism as biomarkers: analyses from the Nordic Adjuvant Interferon alpha Melanoma trial. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;
133. Wevers KP, Kruijff S, Speijers MJ, Bastiaannet E, Muller Kobold AC, Hoekstra HJ. S-100B: a stronger prognostic biomarker than LDH in stage IIIB-C melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2013 Aug;20(8):2772–9.
134. Schroer H, Fabian CG, Kreutz M, Goetze K, Mueller-Klieser W. Abstract 3368: Down-regulation of LDH-A reduced lactate production and changed the expression of glycolysis-associated transporters. *Cancer Res*. 2014 Oct 1;74(19_Supplement):3368 – .
135. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009 May 22;324(5930):1029–33.
136. Caputo D, Caricato M, Vincenzi B, La Vaccara V, Mascianà G, Coppola R. Serum lactate dehydrogenase alone is not a helpful prognostic factor in resected colorectal cancer patients. *Updates Surg*. 2014 Aug 8;66(3):211–5.
137. Koukourakis MI, Kontomanolis E, Giatromanolaki A, Sivridis E, Liberis V. Serum and tissue LDH levels in patients with breast/gynaecological cancer and benign diseases. *Gynecol Obstet Invest*. 2009 Jan;67(3):162–8.
138. Yi JH, Kim JH, Baek KK, Lim T, Lee DJ, Ahn YC, et al. Elevated LDH and paranasal sinus involvement are risk factors for central nervous system involvement in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2011 Jul 1;22(7):1636–43.
139. Deichmann M, Benner A, Bock M, Jäckel A, Uhl K, Waldmann V, et al. S100-Beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma. *J Clin Oncol*. 1999 Jun;17(6):1891–6.
140. EGBERTS F, MOMKVIST A, EGBERTS JH, KAEHLER KC, HAUSCHILD A. Serum S100B and LDH Are Not Useful in Predicting the Sentinel Node Status in Melanoma Patients. *Anticancer Res*. 2010 May 1;30(5):1799–805.
141. Egberts F, Kotthoff EM, Gerdes S, Egberts JH, Weichenthal M, Hauschild A. Comparative study of YKL-40, S-100B and LDH as monitoring tools for Stage IV melanoma. *Eur J Cancer*. Elsevier Ltd; 2012;48(5):695–702.
142. Agarwala SS, Keilholz U, Gilles E, Bedikian AY, Wu J, Kay R, et al. LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised

- trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *Eur J Cancer*. 2009 Jul;45(10):1807–14.
143. Kelderman S, Heemskerk B, van Tinteren H, van den Brom RRH, Hospers GAP, van den Eertwegh AJM, et al. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2014 May [cited 2015 Jun 2];63(5):449–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24609989>
 144. Deichmann M, Kahle B, Moser K, Wacker J, Wüst K. Diagnosing melanoma patients entering American Joint Committee on Cancer stage IV, C-reactive protein in serum is superior to lactate dehydrogenase. *Br J Cancer*. 2004;91(4):699–702.
 145. Garbe C, Leiter U, Ellwanger U, Blaheta HJ, Meier F, Rassner G, et al. Diagnostic value and prognostic significance of protein S-100??, melanoma-inhibitory activity, and tyrosinase/MART-1 reverse transcription-polymerase chain reaction in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Cancer*. 2003;97(7):1737–45.
 146. Finck SJ, Giuliano AE, Morton DL. LDH and melanoma. *Cancer*. 1983 Mar 1;51(5):840–3.
 147. Hamberg AP, Korse CM, Bonfrer JM, de Gast GC. Serum S100B is suitable for prediction and monitoring of response to chemoimmunotherapy in metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res*. 2003 Feb;13(1):45–9.
 148. Hauschild A, Michaelson J, Brenner W, Rudolph P, Gläser R, Henze E, et al. Prognostic significance of serum S100B detection compared with routine blood parameters in advanced metastatic melanoma patients. *Melanoma Res*. 1999 Apr;9(2):155–61.
 149. Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, Redman BG, Sondak VK, Schwartz JL. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Sep;51(3):399–405.
 150. Sandru A, Voinea S, Bolovan M, Cinca S. THE SIGNIFICANCE OF SERUM S100 , MIA AND LDH IN CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMA. *ROM J Biochem*. 2011;88:75–88.
 151. Coventry BJ, Ashdown ML, Quinn M a, Markovic SN, Yatomi-Clarke SL, Robinson AP. CRP identifies homeostatic immune oscillations in cancer patients: a potential treatment targeting tool? *J Transl Med*. 2009;7:102.
 152. Siemes C, Visser LE, Coebergh J-WW, Splinter TAW, Witteman JCM, Uitterlinden AG, et al. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 20;24(33):5216–22.

153. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011 Aug;48(4):155–70.
154. Tarhini AA, Lin Y, Yeku O, Laframboise WA, Ashraf M, Sander C, et al. A four-marker signature of TNF-RII , TGF- α , TIMP-1 and CRP is prognostic of worse survival in high-risk surgically resected melanoma. *J Transl Med*. 2014;1–7.
155. Marshall M, Ribas A HB. Evaluation of baseline serum C-reactive protein (CRP) and benefit from tremelimumab compared to chemotherapy in first-line melanoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(15s. suppl).
156. Tarhini AA, Cherian J, Moschos SJ, Tawbi HA, Shuai Y, Gooding WE, et al. Safety and efficacy of combination immunotherapy with interferon alfa-2b and tremelimumab in patients with stage IV melanoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 20;30(3):322–8.
157. Bresnick AR, Weber DJ, Zimmer DB. S100 proteins in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2015 Jan 23;15(2):96–109.
158. Harpio R, Einarsson R. S100 proteins as cancer biomarkers with focus on S100B in malignant melanoma. *Clin Biochem*. 2004 Jul;37(7):512–8.
159. Guo HB, Stoffel-Wagner B, Bierwirth T, Mezger J, Klingmüller D. Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 1995 Oct;31A(11):1898–902.
160. Tas F, Yasasever V, Duranyildiz D, Camlica H, Ustuner Z, Aydiner A, et al. Clinical value of protein S100 and melanoma-inhibitory activity (MIA) in malignant melanoma. *Am J Clin Oncol*. 2004 Jun;27(3):225–8.
161. Bánfalvi T, Boldizsár M, Gergye M, Gilde K, Kremmer T, Ottó S. Comparison of prognostic significance of serum 5-S-Cysteinyl-dopa, LDH and S-100B protein in Stage III-IV malignant melanoma. *Pathol Oncol Res*. 2002;8(3):183–7.
162. Mohammed MQ, Abraha HD, Sherwood R a, MacRae K, Retsas S. Serum S100beta protein as a marker of disease activity in patients with malignant melanoma. *Med Oncol*. 2001;18(2):109–20.
163. Smit LHM, Nieweg OE, Mooi WJ, Bonfrer JMG, Haanen JB a G, Kroon BBR, et al. Value of serum S-100B for prediction of distant relapse and survival in stage III B/C melanoma. *Anticancer Res*. 2008;28(4 C):2297–302.
164. Smit LHM, Korse CM, Hart AAM, Bonfrer JMG, Haanen JBAG, Kerst JM, et al. Normal values of serum S-100B predict prolonged survival for stage IV melanoma patients. *Eur J Cancer*. 2005 Feb;41(3):386–92.

165. Schlagenhauß B, Schitteck B, Ellwanger U, Stroebe W, Blum A, Schwarz M, et al. Significance of serum protein S100 levels in screening for melanoma metastasis: does protein S100 enable early detection of melanoma recurrence? *Melanoma Res.* 2000 Oct;10(5):451–9.
166. Curry BJ, Farrelly M, Hersey P. Evaluation of S-100beta assays for the prediction of recurrence and prognosis in patients with AJCC stage I-III melanoma. *Melanoma Res.* 1999 Dec;9(6):557–67.
167. Bosserhoff A, Kaufmann M, Kaluza B, Zirngibl H, Stolz W, Buettner R. Melanoma-inhibiting Activity , a Novel Serum Marker for Progression of Malignant Melanoma Advances in Brief Melanoma-inhibiting Activity , a Novel Serum Marker for Progression of Malignant Melanoma '. 1997;3149–53.
168. Peric B, Zagar I, Novakovic S, Zgajnar J, Hocevar M. Role of serum S100B and PET-CT in follow-up of patients with cutaneous melanoma. *BMC Cancer.* 2011 Jan;11(1):328.
169. Undén J, Christensson B, Bellner J, Alling C, Romner B. Serum S100B levels in patients with cerebral and extracerebral infectious disease. *Scand J Infect Dis.* 2004 Jan;36(1):10–3.
170. Egberts F, Momkvist A, Egberts J-H, Kaehler KC, Hauschild A. Serum S100B and LDH are not useful in predicting the sentinel node status in melanoma patients. *Anticancer Res.* 2010 May;30(5):1799–805.
171. Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochem J.* 1998 Sep 15;334 (Pt 3):489–503.
172. Liu C. Serum Amyloid A Protein in Clinical Cancer Diagnosis. *Pathol Oncol Res.* 2012;18(2):117–21.
173. Ren Y, Wang H, Lu D, Xie X, Chen X, Peng J, et al. Expression of serum amyloid A in uterine cervical cancer. *Diagn Pathol.* 2014 Jan;9(1):16.
174. Urieli-Shoval S, Finci-Yeheskel Z, Dishon S, Galinsky D, Linke RP, Ariel I, et al. Expression of serum amyloid a in human ovarian epithelial tumors: implication for a role in ovarian tumorigenesis. *J Histochem Cytochem.* 2010 Nov;58(11):1015–23.
175. Olsen HG, Skovgaard K, Nielsen OL, Leifsson PS, Jensen HE, Iburg T, et al. Organization and biology of the porcine serum amyloid A (SAA) gene cluster: isoform specific responses to bacterial infection. *PLoS One.* 2013 Jan 11;8(10):e76695.
176. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646–74.

177. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. Elsevier Inc.; 2010;140(6):883–99.
178. Bonomi M, Patsias A, Posner M, Sikora A. The role of inflammation in head and neck cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014 Jan;816:107–27.
179. Biran H, Friedman N, Neumann L, Pras M, Shainkin-Kestenbaum R. Serum amyloid A (SAA) variations in patients with cancer: correlation with disease activity, stage, primary site, and prognosis. *J Clin Pathol*. 1986;39(7):794–7.
180. Ni X-C, Yi Y, Fu Y-P, He H-W, Cai X-Y, Wang J-X, et al. Serum amyloid A is a novel prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014 Jan;15(24):10713–8.
181. Meng YQ, Cao X, Wen ZS, Liu QW, Tan ZH, Duan H, et al. Preoperative level of serum amyloid A is superior to C-reactive protein in the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*. Jan;27(7):670–7.
182. Vermaat JS, Gerritse FL, Van Der Veldt A a., Roessingh WM, Niers TM, Oosting SF, et al. Validation of serum amyloid α as an independent biomarker for progression-free and overall survival in metastatic renal cell cancer patients. *Eur Urol*. 2012;62(4):685–96.
183. Murakami M, Taketomi Y, Sato H, Yamamoto K. Secreted phospholipase A2 revisited. *J Biochem*. 2011 Sep;150(3):233–55.
184. Guijas C, Rodríguez JP, Rubio JM, Balboa MA, Balsinde J. Phospholipase A2 regulation of lipid droplet formation. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Dec;1841(12):1661–71.
185. Dennis EA, Cao J, Hsu Y-H, Magrioti V, Kokotos G. Phospholipase A2 enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention. *Chem Rev*. 2011 Oct 12;111(10):6130–85.
186. Murakami M, Taketomi Y, Miki Y, Sato H, Hirabayashi T, Yamamoto K. Recent progress in phospholipase A₂ research: from cells to animals to humans. *Prog Lipid Res*. 2011 Apr;50(2):152–92.
187. Li B, Dong Z, Liu H, Xia YF, Liu XM, Luo BB, et al. Serum amyloid A stimulates lipoprotein-associated phospholipase A2 expression in vitro and in vivo. *Atherosclerosis*. 2013;228(2):370–9.
188. Cai H, Chiorean EG, Chiorean M V., Rex DK, Robb BW, Hahn NM, et al. Elevated Phospholipase A2 Activities in Plasma Samples from Multiple Cancers. *PLoS One*. 2013;8(2):1–17.
189. Shukla PK, Gautam L, Sinha M, Kaur P, Sharma S, Singh TP. Structures and binding studies of the complexes of phospholipase A2 with five inhibitors. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1854(4):269–77.

190. Scott KF, Sajinovic M, Hein J, Nixdorf S, Galettis P, Liauw W, et al. Emerging roles for phospholipase A2 enzymes in cancer. *Biochimie*. 2010 Jun;92(6):601–10.
191. Denizot Y. Multiple isoforms of phospholipase A₂ in cancer. *Biochimie*. 2010 Oct;92(10):1267.
192. Tellis CC, Tselepis AD. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis may depend on its lipoprotein carrier in plasma. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. Elsevier B.V.; 2009;1791(5):327–38.