

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ADJUVAN SİSTEMİK MELANOM TEDAVİSİ ALAN
HASTALARDA MELANOSİTİK LEZYONLARIN
DERMOSKOPIK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ

Dr. Hüseyin Berk YALÇIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2023

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ADJUVAN SİSTEMİK MELANOM TEDAVİSİ ALAN
HASTALARDA MELANOSİTİK LEZYONLARIN
DERMOSKOPIK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ

Dr. Hüseyin Berk YALÇIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Duygu GÜLSEREN

ANKARA
2023

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezimin aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

04/12/2023

Dr. Hüseyin Berk YALÇIN

1 “Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) *Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*
- (2) *Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*
- (3) *Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir*

** Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.*

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normalara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, tez danışmanım Doç. Dr. Duygu Gülseren danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Hüseyin Berk YALÇIN

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecimin her aşamasında ve uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan, desteğini benden esirgemeyen, tezimde büyük emek harcayan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. Duygu Gülseren'e;

Asistanlığım süresince eğitimimde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Zehra Nilgün Atakan'a, Prof. Dr. Ayşen Karaduman'a, Prof. Dr. Gonca Elçin'e, Prof. Dr. Sibel Ersoy Evans'a, Doç. Dr. Sibel Doğan Günaydın'a, Doç. Dr. Neslihan Akdoğan'a ve Doç. Dr. Başak Yalıcı Armağan'a;

Tez hazırlama sürecimde kıymetli katkıları nedeniyle değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Özay Gököz'e, Prof. Dr. Saadettin Kılıçkap'a ve Prof. Dr. Ömer Dizdar'a;

Tezimin istatistiksel analizinde desteğini esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Sevilay Karahan'a;

Bölümümüzün Bilgisayarlı Ben Tarama ve Fotoğraflama Ünitesi'nde görev alan, teknik konularda yardımını esirgemeyen ve her zaman desteğini hissettiğim Filiz Karatay'a;

Varlıklarıyla bana kendimi değerli hissettiren, beraber vakit geçirmekten büyük keyif aldığım ve hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen canım dostlarım Batuhan Kerem Balan'a, Metin Zeyrek'e, Muhammed Aslan'a, Halime Nur Holoğlu'ya ve Anahita Sadidi Heris'e;

Hayatım boyunca desteklerini en yakından hissettiğim ve sahip olduğum her güzel şeyin mimari annem Fatma Yalçın'a ve babam Ayhan Yalçın'a sonsuz teşekkür ederim.

Hüseyin Berk Yalçın

Kasım 2023

ÖZET

Yalçın H. B., Adjuvan Sistemik Melanom Tedavisi Alan Hastalarda Melanositik Lezyonların Dermoskopik ve Patolojik Özelliklerinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2023. Melanom, deri kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmakla beraber deri kanseri kaynaklı ölümlerin yaklaşık %80'inden sorumludur. Uzun yıllardır melanom tedavisinde kullanılan IFN- α tedavisi, son yıllarda yerini hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapilere bırakmıştır. Bu ajanların yol açtığı kutanöz yan etkilerle de daha sık karşılaşılır olunmuştur. Ayrıca bu tedavilerin melanositik nevüsler üzerinde de etkileri olduğu ve değişiklikler yapabileceği bilinmektedir. Çalışmamız ile adjuvan sistemik tedavi alan melanom hastalarındaki melanositik nevüslerde görülen dermoskopik ve histopatolojik değişiklikleri incelemeyi amaçladık. Bu amaçla adjuvan sistemik tedavi alan 25 melanom hastasına ait 1299 adet melanositik nevüsün tedavi öncesi ve tedavi sonrası görüntülemeleri değerlendirildi. Adjuvan sistemik tedavi alan veya almayan toplam 67 melanom hastasının klinik takibinde eksize edilen 129 adet melanositik nevüsün histopatolojik özellikleri incelendi. Hedefe yönelik tedavi alan melanom hastalarında, IFN- α ve immünoterapi alan melanom hastaları ile karşılaştırıldığında, tedavi altında melanositik nevüslerde genel pigmentasyonda azalma ve pigment ağında silinme daha sık gözlenmiştir ($p=0.000$ ve $p=0.000$). IFN- α tedavisi alan melanom hastalarında, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi alan melanom hastaları ile karşılaştırıldığında, tedavi altında melanositik nevüslerde pigment ağında atipik değişiklikler daha sık gelişmektedir ($p=0.003$). Adjuvan sistemik tedavi almayan melanom hastaları ile karşılaştırıldığında, adjuvan sistemik tedavi alan melanom hastalarından eksize edilen melanositik nevüslerde yapısal atipi, sitolojik atipi, inflamasyon ve fibroplazi daha sık görülmektedir ($p=0.003$, $p=0.004$, $p<0.001$ ve $p=0.020$). Histopatolojik olarak gözlenen bulgular nevüslerde tedavi altında meydana gelen dermoskopik değişikliklerle ilişkili olabilir. Melanom hastasının takibinde dermoskopik ve histopatolojik bulgular klinisyen ve patolog tarafından dikkatle yorumlanmalı, yeni tanı ve tedavi kararı bu durum göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Anahtar kelimeler: melanom, hedefe yönelik tedavi, immünoterapi, dermoskopi, histopatolojik inceleme

ABSTRACT

Yalcin H. B., Examination of Dermoscopic and Pathological Findings of Melanocytic Lesions in Patients Under Adjuvant Systemic Melanoma Therapy. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereology, Specialty Thesis. Ankara, 2023. Melanoma, consisting approximately 1% of all skin cancers, is responsible for about 80% of deaths due to skin cancer. The long-standing IFN- α treatment in melanoma has recently given way to targeted therapies and immunotherapies. There is an increased cutaneous side effects caused by these agents. It is also known that these agents have effect on melanocytic nevi. This study aimed to investigate the dermoscopic and histopathological changes in melanocytic nevi in melanoma patients taking adjuvant systemic therapy. For this purpose, images of 1299 melanocytic nevi from 25 melanoma patients undergoing adjuvant systemic therapy were evaluated before and after treatment. The histopathological features of 129 excised melanocytic nevi from 67 melanoma patients who have taken adjuvant systemic therapy or not were examined in their clinical follow-up. Melanoma patients who have taken targeted therapy have a more frequent reduction in global pigmentation and disappearance in pigment network of their melanocytic nevi compared with patients taking IFN- α and immunotherapy ($p=0.000$ ve $p=0.000$). In melanoma patients who have taken IFN- α treatment, atypical changes in the pigment network were more common in melanocytic nevi compared to those have taken targeted therapy and immunotherapy ($p=0.003$). According to histopathological findings; structural atypia, cytological atypia, inflammation, and fibroplasia are more common in excised melanocytic nevi of patients under adjuvant systemic therapy ($p=0.003$, $p=0.004$, $p<0.001$ ve $p=0.020$). Histopathological findings may be related with dermoscopic changes developing during adjuvant therapy. Dermoscopic and histopathological findings should be carefully interpreted by clinicians and pathologists during the follow-up of melanoma patients and new diagnoses and treatment decisions should be made taking these into consideration.

Keywords: melanoma, targeted therapy, immunotherapy, dermoscopy, histopathological examination

İÇİNDEKİLER

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iii
ETİK BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
RESİMLER	xiii
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Malign Melanom	3
2.1.1. Giriş	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Risk Faktörleri	4
2.1.4. Moleküler Patogenez	6
2.1.5. Primer Melanom Alt Tipleri	7
2.1.6. Melanom Tanısı	10
2.1.7. Melanom Dermoskopisi	12
2.1.8. Melanomun Histopatolojik İncelemesi	13
2.1.9. Melanom Ayırıcı Tanısı	16
2.1.10. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	22
2.1.11. Evreleme	23
2.1.12. Melanom Tedavisi	28
2.1.13. Melanom Hastasının Takibi	35
3. BİREYLER VE YÖNTEM	37
3.1. Çalışmanın Yeri ve Zamanı	37
3.2. Hasta Seçimi	37

3.4. Dijital Dermoskopik Görüntüleme Protokolü ve Görüntülerin Değerlendirilmesi	38
3.5. Histopatolojik Değerlendirme	41
3.6. İstatiksel Değerlendirme	43
3.7. Etik Kurul Onayı	43
4. BULGULAR	44
4.1. Demografik Bilgiler ve Klinik Özellikler	44
4.2. Melanoma İlişkin Bulgular	45
4.3. Adjuvan Sistemik Melanom Tedavisi ve Dijital Dermoskopik Görüntülemeye Yönelik Bulgular	51
4.3.1. Lezyon Boyutunda Değişiklik	54
4.3.2. Global Pigmentasyon Değişikliği	56
4.3.3. Pigment Ağının Atipik Değişiklikler Olmaksızın Silinmesi	59
4.3.4. Pigment Ağının Atipik Değişiklikler Olmaksızın Belirginleşmesi	61
4.3.5. Pigment Ağında Atipik Değişiklikler Gelişmesi	63
4.3.6. Yeni Nokta veya Globül Oluşumu	66
4.3.7. Var Olan Nokta veya Globüllerin Kaybı	69
4.4. Histopatolojik Bulgular	72
5. TARTIŞMA	82
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	98
7. KAYNAKLAR	100
EKLER	108
EK 1. HASTA VERİ TOPLAMA FORMU	108
EK 2. FOTOĞRAFLAMA ONAM BELGESİ	109
EK 3. GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAYI	110

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: Amerika Birleşik Kanser Komitesi
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
BAP1	: Meme kanseri geni ilişkili protein 1
BRAF	: V-RAF mürin sarkom viral onkogen homolog B1
CDK4	: Siklin bağımlı kinaz 4
CDKN2A	: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit antijeni-4
DRESS	: Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu
ERK	: Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GNA11	: Guanin nükleotid bağlayıcı protein alt birimi alfa-11
GNAQ	: Guanin nükleotid bağlayıcı protein G (q)
IFN-α	: İnterferon-alfa
KİT	: Tirozin kinaz reseptörü
MAPK	: Mitojen ile aktive olan protein kinaz
MC1R	: Melanokortin 1 reseptörü
MEK	: Mayotik kinaz
MHC-I	: Major doku uygunluk kompleksi-I
MITF	: Mikrooftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü
MSLT-II	: Çok Merkezli Seçici Lenfadenektomi Çalışması-II
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NRAS	: Nöroblastom RAS viral onkogen homolog
PD-1	: Programlanmış hücre ölümü proteini 1
PD-L1	: Programlı ölüm ligandı 1
SAMPUS	: Önemi belirsiz yüzeysel atipik melanositik proliferasyon
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
SJS	: Stevens-Johnson sendromu
Stat-3	: Sinyal transdüktörü ve transkripsiyon aktivatörü 3
TEN	: Toksik epidermal nekroliz

TERT : Telomeraz revers transkriptaz
UVA : Ultraviyole A
UVB : Ultraviyole B



ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Melanositlerde hücre büyümesi ve çoğalmasını kontrol eden MAPK sinyal yolağı.	6
2.2. Breslow tümör kalınlığı ve Clark düzeyinin şematik gösterimi.	16



RESİMLER

Resim	Sayfa
2.1. Asimetri, kenar düzensizliği ve renk çeşitliliğinin izlendiği yüzeysel yayılan melanom lezyonu.	11
2.2. Dermoepidermal bileşkede melanosit yuvalarının izlendiği bileşke nevüs.	18
2.3. Dermal nevüsü oluşturan dermis yerleşimli melanosit yuvaları.	19
2.4. Dermoepidermal bileşke ve dermiste melanosit yuvalarının izlendiği bileşik nevüs.	20
2.5. Bazal tabakadaki melanositlerin lentiginöz hiperplazisinin izlendiği displastik nevüs.	21
2.6. “Omuz fenomeni”.	22
3.1. Görüntüleme kalitesinde bozulma nedeniyle tedavi öncesi ve tedavi sonrası görüntülemeleri optimal olarak değerlendirilemeyen melanositik nevüs.	40
4.1. Büyüme ve pigment ağında belirginleşme gözlenen nevüs.	56
4.2. Küçülme, pigmentasyonunda azalma ve pigment ağında silinme gözlenen nevüs.	56
4.3. Küçülme ve pigmentasyonunda azalma gözlenen nevüs.	58
4.4. Pigmentasyonunda azalma ve pigment ağında silinme gözlenen nevüs.	59
4.5. Küçülme, pigmentasyonunda azalma ve pigment ağında silinme gözlenen nevüs.	59
4.6. Büyüme, pigmentasyonunda azalma, pigment ağında belirginleşme ve nokta/globül kaybı gözlenen nevüs.	62
4.7. Pigmentasyonunda artma ve pigment ağında atipik değişiklik gözlenen nevüs.	65
4.8. Pigmentasyonunda azalma ve yeni nokta/globül oluşumu gözlenen nevüs.	67
4.9. Büyüme ve yeni nokta/globül oluşumu gözlenen nevüs.	67
4.10. Pigmentasyonunda azalma ve nokta/globül kaybı gözlenen nevüs.	71
4.11. Yapısal atipi gözlenen nevüs (x100).	75
4.12. a) Hafif sitolojik atipi ve orta şiddette inflamasyon gözlenen nevüs (x200) b) Şiddetli sitolojik atipi gözlenen nevüs (x200).	76
4.13. a) Hafif inflamasyon gözlenen nevüs (x200) b) Şiddetli inflamasyon ve melanofaj infiltrasyonu gözlenen nevüs (x200).	77
4.14. Lamellar fibroplazi gözlenen nevüs (x200).	77
4.15. Histopatolojik olarak orta şiddette inflamasyon ve melanofaj infiltrasyonu izlenen bileşke melanositik nevüsün dermoskopik takip görüntüleri	79

- 4.16.** Histopatolojik olarak yapısal atipi, orta şiddette inflamasyon, melanofaj infiltrasyonu ve fibroplazi izlenen bileşke melanositik nevüsün dermoskopik takip görüntüleri 79
- 4.17.** Histopatolojik olarak yapısal atipi, hafif sitolojik atipi, hafif inflamasyon, melanofaj infiltrasyonu ve fibroplazi izlenen displastik nevüsün dermoskopik takip görüntüleri 79
- 4.18.** Histopatolojik olarak yapısal atipi, hafif sitolojik atipi, şiddetli inflamasyon, melanofaj infiltrasyonu ve fibroplazi izlenen displastik nevüsün dermoskopik takip görüntüleri 80
- 4.19.** Histopatolojik olarak yapısal atipi, hafif sitolojik atipi, hafif inflamasyon, melanofaj infiltrasyonu ve fibroplazi izlenen displastik nevüsün dermoskopik takip görüntüleri 80
- 4.20.** Histopatolojik olarak yapısal atipi, hafif sitolojik atipi, orta şiddette inflamasyon ve melanofaj infiltrasyonu izlenen bileşke melanositik nevüsün dermoskopik takip görüntüleri 81

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Melanom spesifik kriterlerin tanımlamaları ve histopatolojik karşılıkları.	13
2.2. Melanomun histopatolojik tanı kriterleri.	15
2.3. Melanomu taklit eden lezyonlar.	17
2.4. AJCC 8. evreleme sistemine (2017) göre melanom T evrelemesi.	24
2.5. AJCC 8. evreleme sistemine (2017) göre melanom N evrelemesi.	25
2.6. AJCC 8. evreleme sistemine (2017) göre melanom M evrelemesi.	26
2.7. AJCC 8. evreleme sistemine (2017) göre melanom klinik evrelemesi.	27
2.8. AJCC 8. evreleme sistemine (2017) göre melanom patolojik evrelemesi.	27
3.1. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası nevüs görüntülemelerinde değerlendirilmesinde kullanılan kriterler	41
3.2. Melanositik nevüslerin histopatolojik incelemesinde kullanılan kriterler	42
4.1. Hastaların demografik özellikleri.	44
4.2. Adjuvan sistemik tedavi alan hastaların demografik bilgileri ve klinik özellikleri.	47
4.3. Adjuvan sistemik tedavi almayan hastaların demografik bilgileri ve klinik özellikleri.	48
4.4. Hastaların primer melanom alt tipleri, melanom lokalizasyonları ve tanı anındaki klinik evreleri.	50
4.5. Hastaların primer melanom lezyonlarına ait histopatolojik özellikler.	51
4.6. Tedavi gruplarındaki hastaların demografik bilgileri ve klinik özellikleri.	53
4.7. Demografik ve klinik verilerin lezyon boyutu ile ilişkisi.	55
4.8. Demografik ve klinik verilerin global pigmentasyon değişikliği ile ilişkisi.	57
4.9. Takip süresi ve tedavi gruplarının global pigmentasyon değişikliğine etkisi.	58
4.10. Demografik ve klinik verilerin pigment ağında silinme ile ilişkisi.	60
4.11. Takip süresi, nevüs lokalizasyonu ve tedavi gruplarının pigment ağında silinme üzerine etkisi.	61
4.12. Demografik ve klinik verilerin pigment ağında belirginleşme ile ilişkisi.	62
4.13. Takip süresi ve nevüs lokalizasyonunun pigment ağında belirginleşme üzerine etkisi.	63
4.14. Demografik ve klinik verilerin pigment ağında atipik değişiklik ile ilişkisi.	64
4.15. Nevüs lokalizasyonu ve tedavi gruplarının pigment ağında atipik değişiklik üzerine etkisi.	66
4.16. Demografik ve klinik verilerin yeni nokta veya globül oluşumu ile ilişkisi.	68

4.17.	Takip süresi ve nevüs lokalizasyonunun yeni nokta veya globül oluşumu üzerine etkisi.	69
4.18.	Demografik ve klinik verilerin nokta veya globül kaybı ile ilişkisi.	70
4.19.	Görüntüleme yaşı, takip süresi, nevüs lokalizasyonu ve tedavi gruplarının nokta veya globül kaybı üzerine etkisi.	72
4.20.	Eksize edilen melanositik lezyonların lokalizasyon ve histopatolojik tanıları.	74
4.21.	Eksize edilen melanositik nevüslerde histopatolojik kriterlerin görülme sıklığı.	78



1. GİRİŞ

Deri kanseri dünya genelinde en sık görülen kanser türüdür. Kutanöz melanom derideki melanositlerden köken alan malign bir tümördür. Melanom, tüm deri kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmakla beraber deri kanseri kaynaklı ölümlerin yaklaşık %80'inden sorumludur. Melanom, gelişmiş ülkelerde insidansı en fazla artan kanser türleri arasında göze çarpmaktadır. Melanom hastalarında sağ kalım hastalığın evresine göre dramatik değişiklikler göstermektedir. Lenf nodu tutulumu olmayan erken evre melanom hastalarında 5 yıllık sağ kalım oranı %90'ının üzerindeyken metastatik melanom hastalarında bu oran %30 seviyesine düşmektedir(1).

Melanom tedavisinde son yıllarda yaşanan gelişmeler özellikle ileri evre melanom hastalarının sağ kalımı üzerinde olumlu yönde değişime yol açmıştır. Uzun yıllardır melanom tedavisinde adjuvan tedavi olarak kullanılan interferon-alfanın yerini hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler almıştır. Hedefe yönelik tedaviler melanom patogenezinde önemli rol oynayan “Mitojenle aktive edilen protein kinaz” (MAPK) yolağının kontrolsüz aktivasyonunu önlemeyi amaçlamaktadır. İmmünoterapiler ise tümör hücrelerinin immün sistemin kontrolsüz hücre proliferasyonunu önleyen kontrol mekanizmalarından kaçmak için oluşturdukları inhibitör mekanizmaları hedefler(2). Bu yeni tedavi ajanlarının birtakım sistemik ve kutanöz yan etkileri bulunmaktadır. Hedefe yönelik tedavilerin kutanöz yan etkilerine bakıldığında skuamoproliferatif deri lezyonları ilk sırayı almakla beraber bu tedaviler melanositik lezyonlar üzerinde de birtakım değişikliklere yol açabilmektedir. Var olan melanositik nevüslerde değişiklik, nevüs involüsyonu, yeni nevüs oluşumu ve ikinci primer melanom gelişimi, hedefe yönelik tedavilerin melanositik lezyonlar üzerindeki etkilerindendir. İmmünoterapilerin yan etkileri immün sistemin aktivasyonuna bağlı otoimmünite ile ilişkilidir ve en sık olarak da kutanöz yan etkiler görülmektedir(3).

Melanom insidansındaki artış ve son yıllarda melanom hastalarının sağ kalımındaki düzelme nedeniyle dermatoloji polikliniklerinde takip edilen melanom hastalarının sayısı artmaktadır. Hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapilerin ileri

evre melanom hastalarında yaygın bir şekilde kullanılmasıyla beraber bu ajanların yol açtığı kutanöz etkilerle de daha sık karşılaşılır olmuştur.

Melanom hastalarının takibinde rekürrens, metastaz ve ikincil malignitelerin erken tanısı açısından dermatolojik muayenenin önemi büyüktür. Dijital dermoskopi cihazları ile yapılan vücut ben haritalaması, şüpheli nevüslerin kaydedilmesi ve sonraki muayenelerde nevüslerdeki değişikliklerin izlenebilmesine olanak sağlaması açısından oldukça faydalıdır.

Bu çalışma ile hedefe yönelik tedavi veya immünoterapi uygulanmış melanom hastalarındaki melanositik lezyonların tedavi öncesi ve sonrası dermoskopik görüntülerini karşılaştırarak verilen adjuvan sistemik tedaviye bağlı gelişen değişiklikleri ayrıntılı bir şekilde incelemeyi amaçladık. Ayrıca adjuvan sistemik tedavi alan melanom hastalarından eksize edilen melanositik nevüslerin histopatolojik özelliklerini saptayıp adjuvan sistemik tedavi almayan melanom hastaları ile karşılaştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Malign Melanom

2.1.1.Giriş

Malign melanom melanosit kökenli malign bir tümördür. Melanomsıklıkla derideki melanositlerden köken almakla beraber üvea, retina pigment epiteli, iç kulak, mukozalar ve leptomeninkslerdeki melanositlerden gelişen melanomlar da mevcuttur. Melanom köken aldığı melanositlerin yerleşim bölgesine göre isimlendirilmekte olup derideki melanositlerden gelişen melanomlar kutanöz melanom olarak adlandırılmaktadır(4).Yüksek metastaz yeteneğine sahip olması nedeniyle melanom kaynaklı mortalite önemli bir halk sağlığı problemidir. Melanom genç erişkinlerde en sık görülen malignitelerden biri olup melanom kaynaklı ölümler, diğer solid organ tümörleri ile karşılaştırıldığında, daha genç yaşta görülmektedir(5).

2.1.2.Epidemiyoloji

Melanom dışı deri kanserleri dışarda tutulduğunda, tüm dünyada yılda yaklaşık 232 100 kişi kutanöz melanom tanısı almaktadır. Bu sayı tüm primer malignite tanılarının %1.7 sini oluşturmaktadır. Kutanöz melanom kaynaklı mortalite ise, tüm malignite kaynaklı mortalitelerin %0.7 sini oluşturmakta olup tüm dünyada yılda yaklaşık 55 500 kişi melanom nedeniyle hayatını kaybetmektedir.

Melanom insidansı özellikle açık tenli popülasyonda 1970’li yılların başından beri artmaktadır. ABD de melanom dışı deri kanserleri dışarda tutulduğunda, kutanöz melanom erkeklerde en sık görülen 5. kanser; kadınlarda ise en sık görülen 6. kanser türü olarak göze çarpmaktadır.

Kutanöz melanom insidansı ve mortalite oranları dünyanın değişik bölgelerinde önemli farklılıklar göstermektedir. Melanom insidansı Güneydoğu Asya’da 100 000 kişide 0.2 olarak bildirilirken Yeni Zelanda’da 100 000 kişide 35.8 olarak bildirilmiştir. Melanom kaynaklı mortalite oranı Güneydoğu Asya’da 100 000 kişide yıllık 0.1 iken; Yeni Zelanda’da 100 000 kişide yıllık 4.7 dir. Melanom kaynaklı mortalite erkeklerde kadınlardan daha yüksektir ve ileri yaş ile birlikte artış göstermektedir(6).

Erken tanının yaygınlaşması ve yeni tedavi seçenekleri ile melanom hastalarının sağ kalım oranları yıllar içerisinde iyileşme göstermektedir. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) çalışmasının sonuçlarına bakıldığında 2011-2017 yılları arasında melanom hastalarının 5 yıllık sağ kalımı %93.3'e yükselmiştir. Bu oran 1975 yılında %81.9'dur.

Melanom erken evrelerde tanı alındığında prognozu oldukça iyi iken ileri evrelerde lenf nodu tutulumu ve uzak metastazlara bağlı olarak oldukça mortal seyretmektedir. SEER çalışmasında evre 1 ve 2 hastalıkta ortalama 5 yıllık sağ kalım %99.4 olarak saptanırken bu oran evre 3'te %68'e; evre 4'te %29.8'e düşmektedir(1).

2.1.3.Risk Faktörleri

Melanom gelişiminde rol oynayan risk faktörleri genetik faktörler, çevresel faktörler ve fenotipik faktörler olarak 3 grupta incelenebilir(4).

Genetik Faktörler

Melanoma olan genetik yatkınlık deri fototipi ve ailesel melanom öyküsü ile tespit edilmektedir. Bronzlaşmadan yanmaya eğilim gösteren deri fototipi, kıvrık saç ve açık göz rengine sahip olmak genetik olarak belirlenmiş melanom riskini artıran faktörlerdir(4).

Melanom için genetik yatkınlık oluşturan genler oldukça heterojen bir gruba oluşturmaktadır. Ailesel melanomlardan sorumlu tutulan yüksek penetranslı, nadir görülen genler tanımlanmış olmakla beraber, açık tenli kişilerde melanom riskinde rölatif artışa neden olan, daha sık görülen genler de tanımlanmıştır(4). Ailesel melanomlardan sorumlu tutulan en önemli gen lokusları CDKN2A ve CDK4 olarak belirlenmiştir. CDKN2A geni hücre döngüsünün kontrolünde önemli rol oynayan p16 ve p14^{ARF} proteinlerini kodlar. Üç veya daha fazla melanom vakasının saptandığı ailelerin yaklaşık %40'ında CDKN2A mutasyonları saptanmaktadır. Multipl primer melanom saptanan kişilerin ise yaklaşık %10'unda CDKN2A mutasyonu tespit edilmiştir. Genel popülasyonda da melanom riskini artıran çevresel ve fenotipik risk faktörleri CDKN2A mutasyonu taşıyıcılarında penetransı arttırmaktadır. Germline CDKN2A mutasyonları melanom dışında pankreas kanseri ve beyin tümörleri patogeneğinde de rol oynamaktadır. CDKN2A ve CDK4 gibi yüksek penetranslı

genlerin aksine MC1R geni melanom için genetik yatkınlık yaratan ve düşük penetransa sahip bir pigmentasyon genidir. MC1R genindeki mutasyonlar kıvılc saç fenotipi ile ilişkili olmakla beraber bu fenotipin yokluğunda da melanom riskini artırmaktadır(7). Melanom gelişimi açısından genetik yatkınlığa neden olan diğer genler BAP1, MITF ve TERT olarak tanımlanmıştır(8).

Çevresel Faktörler

Melanom gelişimi açısından en önemli çevresel risk faktörü, UV radyasyon maruziyetidir. Hem UVA hem de UVB maruziyeti melanom patogeneğinde suçlanmakla beraber UVB radyasyonun rolü daha büyüktür. Güneş yanıkları temel olarak UVB radyasyona bağılı olarak gelişmektedir(7). Açık tenli kişilerin aralıklı yüksek yoğunlukta güneşle temas etmesi, kronik kümülatif güneş temasına göre melanom açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Aralıklı yoğun güneş teması özellikle yüzeysel yayılan melanom alt tipi ile ilişkilidir. Daha az suçlanan kronik kümülatif güneş teması ise lentigo malign melanom alt tipi ile ilişkili bulunmuştur(4).

Yapay UV radyasyona maruziyet de melanom gelişimi açısından suçlu bulunmuştur. Çeşitli inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde kullanılan UV radyasyonun kullanılması ve UVA lambalarıyla güneşlenme alışkanlığı, yapay UV maruziyetinin en önemli nedenleridir(4).

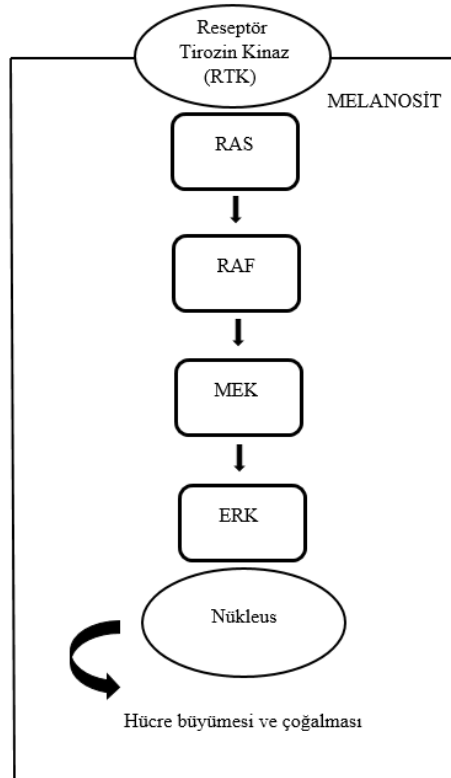
Fenotipik Faktörler

Melanom gelişimi açısından en güçlü fenotipik risk faktörleri genetik ve çevresel faktörlerin etkisini yansıtan efelid ve melanositik nevüslerdir(4). Çok sayıda melanositik nevüs, atipik nevüs ve dev konjenital melanositik nevüse sahip olmak, melanom riskini artırmaktadır(7). Melanom gelişimi açısından 1 adet atipik melanositik nevüs varlığı 2 kat; 10 ve daha fazla sayıda atipik melanositik nevüs varlığı 12 kat artmış risk oluşturmaktadır(9). Kişisel melanom öyküsü de yeni melanom gelişimi açısından risk faktörüdür. Atipik nevüsü bulunmayan ama melanom öyküsü olan bir hastada, ikincil bir primer melanom gelişme riski %3-5 civarındadır. Efelidlerin varlığı da genel popülasyonda melanom gelişimi açısından 2-3 kat artmış risk oluşturmaktadır(4).

2.1.4. Moleküler Patogenez

Çeşitli genetik ve moleküler değişiklikler melanom gelişiminde rol oynamaktadır. Melanom, ortalama somatik mutasyon yükü en yüksek olan kanser türlerinden biridir. Melanom patogenezinde rol oynayan somatik mutasyonların ve bu mutasyonlara bağlı kontrolden çıkan hücre sinyal yollarının keşfi, ileri evre melanomların tedavisinde kullanılan hedefe yönelik tedavilerin gelişmesini sağlamıştır(7).

RAS, RAF, MEK, ERK moleküllerinden oluşan; hücre büyümesi ve çoğalmasını kontrol eden MAPK sinyal yolağının melanomların büyük çoğunluğunda kontrolsüz olarak aktifleştiği saptanmıştır. Tirozin kinaz reseptörünün uyarılması ve sırasıyla RAS, RAF, MEK, ERK moleküllerinin aktifleşmesiyle oluşan MAPK sinyali melanosit çoğalması ile sonuçlanmaktadır (Şekil 2.1) (2).



Şekil 2.1. Melanositlerde hücre büyümesi ve çoğalmasını kontrol eden MAPK sinyal yolağı (2).

BRAF onkogeni mutasyonları melanomlarda en sık görülen somatik mutasyon grubunu oluşturmaktadır ve melanomların yaklaşık yarısında BRAF

onkogeninde somatik mutasyonlar saptanmaktadır(10). BRAF onkogeninde 60'tan fazla sayıda somatik mutasyon tanımlanmış olup en sık görüleni ise 600. kodondaki valin aminoasidinin glutamik asit ile yer değiştirmesi sonucu oluşan BRAF aktifleştirici BRAF-V600E mutasyonudur(7). BRAF-V600E mutasyonu BRAF onkogenindeki somatik mutasyonların %70-90'ını oluşturmaktadır. Lizin aminoasidinin valin aminoasidi ile yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan BRAF-V600K mutasyonu da yaklaşık %10-20 oranında görülmektedir(2). NRAS aktifleştirici somatik mutasyonlar da melanom vakalarının %15-20'sinde görülmekte olup benzer şekilde MAPK sinyal yolağının kontrolsüz aktifleşmesi ile sonuçlanmaktadır.

Melanomlar arasında belirgin bir genetik heterojenite mevcuttur. Aralıklı ve yoğun olarak güneş maruziyeti olan vücut bölgelerinde gelişen melanomlarda, kronik ve kümülatif güneş maruziyeti olan yüz ve el gibi alanlarda gelişen melanomlar ile karşılaştırıldığında BRAF aktifleştirici mutasyonlara daha sık rastlanılmaktadır. BRAF mutasyonları melanomlarda erken tanı yaşı ile ilişkili bulunmuştur(7).

KIT ve GNAQ/GNA11 mutasyonları ise melanomlarda diğer sık rastlanılan somatik mutasyonlardır. KIT mutasyonları akrall melanom, mukozal melanom ve lentigo malign melanom vakalarının yaklaşık %10'unda saptanmaktadır(11). Üveal melanomların yaklaşık %80'inde ise GNAQ/GNA11 mutasyonlarına rastlanılmaktadır(12).

2.1.5. Primer Melanom Alt Tipleri

Primer kutanöz melanomun farklı klinik ve histopatolojik özellikler açısından 4 ana alt tipi tanımlanmıştır. Bu alt tipler: yüzeysel yayılan melanom, nodüler melanom, lentigo malign melanom ve akrall lentiginöz melanomdur(7). Bu alt tipler, invazyon derinliği ve ülserasyon gibi faktörlerden bağımsız olarak klinik prognozunu belirlemede etkili değildir(4).

Yüzeyel Yayılan Melanom

Yüzeyel yayılan melanom, açık tenli bireylerde en sık görülen kutanöz melanom tipidir ve tüm melanomların ortalama %60-70'ini oluşturmaktadır. Sıklıkla 30-50 yaşlar arasında görülür. Vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilmekle beraber en sık yerleşim yeri erkeklerde gövde, kadınlarda bacaklar olmaktadır(4). Yüzeyel yayılan melanom, aralıklı ve yoğun güneş maruziyeti ile ilişkilidir(7). Yüzeyel yayılan melanom de novo olarak ortaya çıkabileceği gibi önceden mevcut bir nevüs üzerinden de gelişebilir. Klinik olarak renk heterojenitesi ve kenar düzensizliği olan, asemptomatik, kahverengi siyah makül şeklinde kendini göstermeye başlar. İlk olarak epidermis ve papiller dermiste fokal olarak sınırlı, tipik olarak yavaş bir horizontal (radyal) gelişim fazı görülür. Sonrasında hızlı bir vertikal gelişim fazı görülür ve lezyon klinikte kendini papül ve nodül şeklinde göstermeye başlar(4).

Nodüler Melanom

Nodüler melanom, açık tenli bireylerde ikinci en sık görülen kutanöz melanom tipidir ve tüm melanomların ortalama %15-30'unu oluşturmaktadır. Sıklıkla 50-60 yaşlar arasında görülür. Vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilmekle beraber en sık gövde, baş ve boyunda görülür. Nodüler melanom, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Klinik olarak çoğunlukla aylar içinde hızla gelişen, ülserasyon veya kanama gözlenen, maviden siyaha değişen renklerde ve bazen de pembe-kırmızı renkli bir nodül olarak kendini gösterir. Nodüler melanom horizontal gelişim fazı göstermez ve de novo olarak vertikal gelişim fazı sonucu oluşmaktadır. Bu nedenle tanı anında nodüler melanom sıklıkla daha ileri evre ve daha kötü prognoz ile ilişkili kendini gösterir(4).

Lentigo Malign Melanom

Lentigo malign melanom, kutanöz melanomların ortalama %5-15'ini oluşturmaktadır. Sıklıkla 7. dekatta görülür. Lentigo malign melanom, kronik kümülatif güneş maruziyeti ile ilişkilidir. Burun ve yanaklar başta olmak üzere en sık yerleşim yeri yüz bölgesidir. Klinik olarak renk heterojenitesi ve kenar düzensizliği gösteren, yavaş büyüyen, asimetrik, kahverengi siyah makül olarak kendini

gösterir(4). İnvaziv lentigo malign melanom, lentigo maligna adı verilen öncül lezyonlar üzerinden gelişir. İn situ evre olan lentigo malignaların invaziv melanoma ilerleme olasılığı %5 civarındadır(13).

Akral Lentijinöz Melanom

Akral lentijinöz melanom, kutanöz melanomların ortalama %5-10'unu oluşturmaktadır. Tipik yerleşim yeri palmoplantar bölge ile tırnak ünitesinin içi ve etrafıdır. Güneş maruziyeti ile ilişkili melanom tiplerinin siyah ırk ve Asyalılarda rölatif olarak daha az görülmesi nedeniyle, akral lentijinöz melanomun bu popülasyonlarda görülme sıklığı oldukça yüksektir. Akral lentijinöz melanom, tüm kutanöz melanomların siyah ırkta yaklaşık %70'ini, Asyalılarda ise yaklaşık %45'ini oluşturmaktadır(14). Sıklıkla 60-70 yaşlar arasında görülür. Klinik olarak renk heterojenitesi ve kenar düzensizliği gösteren, asimmetrik, kahverengi siyah makül olarak kendini gösterir. Akral lentijinöz melanom tırnak matriksinde yerleşim gösterdiğinde klinik olarak düzensiz longitudinal melanonişi veya hiponişyuma, lateral ve proksimal tırnak kıvrımının ötesine uzanan hiperpigmentasyon şeklinde kendini gösterebilir. Yerleşim bölgesindeki benign lezyonlar ile travmatik değişikliklerden ayırt edilmesinin güç olması ve bu bölgelerde biyopsi eşiğinin yüksek tutulması nedeniyle akral lentijinöz melanom sıklıkla daha ileri evrelerde tanı alır(15).

Diğer Melanom Tipleri

4 ana melanom alt tipi dışında, daha az sıklıkta görülen ve histopatolojik özellikleri sayesinde tanı konulan diğer melanom alt tipleri de tanımlanmıştır. Bunlar amelanotik melanom, desmoplastik melanom, nevoid melanom, spitzoid melanom, küçük hücreli melanom, malign mavi nevüs, berrak hücreli sarkom, animal-tip melanom, oküler melanom ve mukozal melanomlardır.

Amelanotik melanom klinik olarak belirgin pigment bulundurmeyen melanomları ifade etmektedir ve tüm kutanöz melanomların yaklaşık %2-8'ini oluşturmaktadır. Klinik olarak pigment bulunmamasına rağmen immünohistokimyasal yöntemler ile pigment varlığı saptanabilir. Bu durum amelanotik melanomlarda melanin sentezi açısından biyolojik kapasitenin

korunduğunu göstermektedir. Kutanöz melanomların herhangi bir alt tipi amelanotik varyant şeklinde klinikte kendini gösterebilir. En sık desmoplastik melanom ve subungual melanomlar amelanotik özellik göstermektedir(16). Amelanotik yüzeysel yayılan melanom, nodüler melanom ve lentigo malign melanom; klinik olarak bazal hücreli karsinom ile karışırken; amelanotik akrallentiginöz melanom, verrü ve yassı hücreli karsinom ile ayırıcı tanıya girmektedir. Amelanotik melanomlarda tanının gecikmesinden ötürü prognoz kötüdür; fakat tanıdaki gecikme dışında prognoz veya tedavi açısından pigmentli varyantlar ile amelanotik varyantlar arasında herhangi bir fark bulunmamaktadır(4).

Desmoplastik melanom, tüm melanom vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Klinikte kendini ten rengi-kırmızı veya kahverengi-siyah renklerde; palpasyonla sert papül, plak veya nodül şeklinde gösterir. Bu nedenle skar dokusu, kist veya fibrom ile kolayca karışabilir. Sıklıkla ileri yaştaki kişilerde baş ve boyun bölgesinde görülür(7). Desmoplastik melanom de novo olarak gelişebileceği gibi daha sık olarak lentigo maligna, akrallentiginöz melanom ve mukozal melanomun radyal gelişim fazı ile ilişkili bir biçimde ortaya çıkabilir. Tanı için derin doku örnekleme gerekmektedir çünkü lezyonların yüzeysel kısımları skar dokusu veya diğer iğsi hücreli neoplazmlar ile karışabilecek şekilde benzer özellikler gösterebilir. Tümör derin dokulara oldukça infiltratif ve lokal olarak agresif olduğundan, inkomplet eksizyonlar sonrasında lokal nüksler sıktır. Lenf nodu metastazları ise nadirdir(4).

2.1.6.Melanom Tanısı

Melanomun erken tanısı sağ kalım açısından oldukça önemlidir. Erken evrelerde 5 yıllık sağ kalım oranı %90'ının üzerindeyken metastatik hastalıkta sağ kalım aylarla ifade edilmektedir. Melanomun erken tanısı önündeki en büyük engeller, klinik tanıdaki zorluklar ve hastaların doktora geç başvurumalarıdır.

Kutanöz melanomun klinik tanısı inspeksiyona dayanmaktadır. Melanositik lezyonların melanom tanısı açısından inspeksiyon ile değerlendirilmesi ABCD algoritmasına dayanmaktadır. Bu algorithmada "A" harfi lezyonun asimetrisini, "B" harfi kenar düzensizliğini, "C" harfi renk çeşitliliği ve "D" harfi 6 mm'den büyük lezyon çapını ifade etmektedir (Resim 2.1). Algorithmaya son olarak eklenen "E" harfi

ise yakın zamanda değişim gösteren lezyonları temsil etmektedir. Pigmentli lezyonlarda melanom düşündüren en önemli bulgu nevüsün değişiklik göstermesidir. ABCDE algoritması melanom tanısında yardımcı olmakla beraber amelanotik melanom, nodüler melanom ve çapı 6 mm'den küçük olan melanomların tanısı bu algoritma ile konulamaz(16). Nodüler ve amelanotik melanom tanısında yardımcı bir diğer algoritma "EFG kuralı" olarak tanımlanmıştır. İngilizce olarak "E" harfi "elevated", "F" harfi "firm" ve "G" harfi "growing" kelimelerinin baş harflerini temsil etmektedir. "EFG kuralı" ile deriden kabarık, palpasyonla sert ve takipte büyüme gösteren lezyonlara dikkat çekilmektedir(4).



Resim 2.1.Asimetri, kenar düzensizliği ve renk çeşitliliğinin izlendiği yüzeyel yayılan melanom lezyonu.

Deri yüzey mikroskopisi veya epiluminesans mikroskopisi olarak da bilinen dermoskopi, pigmentli deri lezyonlarının in vivo incelenmesini sağlayarak melanom tanısı konulmasında yardımcı non-invaziv bir yöntemdir. Melanom açısından yüksek riskli veya kompleks nevüs paterni olan hastalarda melanositik lezyonların klinik takibinin yapılabilmesi için dijital fotoğraflama yöntemine başvurulmaktadır. Dijital dermoskopi ile şüpheli lezyonların görüntülerinin kaydı veya tüm vücut nevüs haritalaması yapılabilir. Bu yöntem ile klinik olarak belirgin bir melanom karakteristiği olmadan değişen veya gelişen melanomların erken tanısı mümkün

olmaktadır(17). Melanom tanısında altın standart yöntem ise eksize edilen lezyonun histopatolojik olarak değerlendirilmesidir(4).

Klinik olarak şüphe uyandıran pigmente melanositik bir lezyona tanı koymak için başvurulacak en uygun yöntem 1-3 mm negatif cerrahi sınır bırakarak lezyona eksizyonel biyopsi uygulamaktır. Olası lenfatik haritalamanın sonuçlarını etkileyebileceğinden eksizyonel biyopside daha geniş güvenlik sınırı bırakılmasından kaçınılmalıdır. Yüz, avuç içi, ayak tabanı, parmak distali, yüz, kulak, subungual bölge yerleşimli veya boyut olarak çok büyük lezyonlarda eksizyonel biyopsi her zaman uygun olmayabilir. Bu gibi durumlarda şüpheli lezyonun klinik olarak en kalın bölgesinden tam kat insizyonel veya punch biyopsi alınabilir. Geniş tıraşlama biyopsisi ise lentigo malignanın histopatolojik tanısı için uygulanabilir(18).

2.1.7. Melanom Dermoskopisi

Derinin pigmente lezyonlarının değerlendirilmesi için geliştirilen iki basamaklı dermatoskopi algoritması ile melanom tanısında dermoskopik sensitivite artmıştır. Bu algoritmanın ilk adımında pigmente lezyonun melanositik orijinli olup olmadığına karar verilir. Pigmente bir lezyonun melanositik orijinli olduğunu gösteren dermoskopik bulgular pigment ağı, yalancı ağ yapısı, negatif ağ yapısı, ışınsal yapılar, agrege globüller, homojen mavi pigmentasyon, paralel oluk veya paralel sırt paternleridir. Pigmente bir lezyonun melanositik orijinli olduğunu anladıktan sonra algoritmanın ikinci adımında lezyonun benign veya malign oluşuna karar verilir(19). Melanositik neoplazilerin dermoskopik tanısında kullanılan diğer tanısal algoritmalar patern analizi, ABCD kuralı, Menzies metodu, 7 nokta kontrol listesi, 3 nokta kontrol listesi ve CASH algoritmasıdır(20).

Melanomun dermoskopik incelemesinde atipik pigment ağı, düzensiz ışınsal yapı, düzensiz nokta/globüller, düzensiz leke, mavi-beyazımsı tül, regresyon yapıları, atipik damarlar, negatif pigment ağı, krizalit benzeri yapılar ve periferik açık kahverengi yapısız alanlar görülmektedir. Melanom spesifik kriterler olarak tanımlanan bu on dermoskopik yapının tanımlamaları ve histopatolojik karşılıkları Tablo 2.1 de anlatılmıştır(19,21).

Tablo 2.1. Melanom spesifik kriterlerin tanımlamaları ve histopatolojik karşılıkları (19,21).

Melanom Spesifik Kriterler		
Dermoskopik Kriter	Tanımlaması	Histopatolojik Karşılığı
Atipik pigment ağı	Ağ atkı kalınlıkları, renkleri, dağılımları ve ağ gözlerinin çaplarında değişkenlik	Neoplastik melanositler ile genişlemiş rete uzantıları
Düzensiz ışınal yapı	Lezyonun tamamını çevrelemeyen, asimetric yertleşimli ışınal uzantı veya psödopodlar	Dermoepidermal bileşkede radyal uzanımlı konflue melanosit yuvaları
Düzensiz nokta/globüller	Çap, renk, dağılım açısından düzensizlik gösteren; sıklıkla periferik yerleşimli nokta ve globüller	Stratum korneumda yerleşim gösteren neoplastik melanositler
Düzensiz leke	Periferik yerleşimli, şekil ve hacim olarak düzensiz, asimetric koyu kahverengi veya siyah homojenöz alan	Epidermis ve dermoepidermal bileşkedeki yoğun melanin birikimi
Mavi-beyazımsı tül	Düzensiz homojen mavi pigmentasyon ve üzerinde beyaz buzlu cam görünümü	Dermisin orta tabakalarındaki melanin ve epidermal kompakt ortokeratoz
Regresyon yapıları	Beyaz sikatris-benzeri depigmentasyon, eşlik eden noktasal mavi-gri granüller ve/veya mavi homojen alan	Histopatolojik regresyon
Atipik damarlar	Beyazımsı-kırmızı globüller, lineer düzensiz damarlar, noktasal damarlar, kalın firkete damarlar ve bunların kombinasyonları	Dermiste farklı paterndeki damarların bir arada bulunması
Negatif pigment ağı	Açık renkli ağ atkıları ve koyu renkli ağ gözlerinden oluşan pigment ağı	Uzamış hipomelanotik rete uzantıları
Krizalit benzeri yapılar	Parlak beyaz ışınal çizgiler	Dermal fibrozis
Periferik açık kahverengi yapısız alanlar	Periferik yerleşimli, açık kahverengi veya ten renginde, lezyonun %10 undan fazlasını kaplayan yapısız alanlar	Rete uzantılarının yassılaşp kaybolması

2.1.8. Melanomun Histopatolojik İncelemesi

Melanomun gelişimi sırasında farklı histopatolojik özelliklere ve klinik davranışa sahip 2 evre tanımlanmıştır(22). Bunlar radyal (horizontal) gelişim fazı ve vertikal gelişim fazıdır. Radyal gelişim fazında neoplastik melanositler epidermis içerisinde sentrifugal yayılır ve papiller dermise tek hücre veya küçük yuvalar

halinde infiltrasyon gösterir. Vertikal gelişim fazında ise intraepidermal melanositler ile karşılaştırıldığında daha büyük ve sitolojik olarak atipik özellikler gösteren melanositler dermiste yuva ve nodüller oluşturur. Radyal gelişim fazında dermise sınırlı seviyede infiltrasyon görülebilmesine rağmen klinik olarak bu fazda metastaz olasılığı yoktur. Vertikal gelişim fazında ise klinik olarak metastaz potansiyeli mevcuttur. Primer melanom alt tipleri, histopatolojik olarak radyal gelişim fazının varlığı ve kaybolmasına bağlı olarak birbirlerinden ayrılmaktadırlar(4).

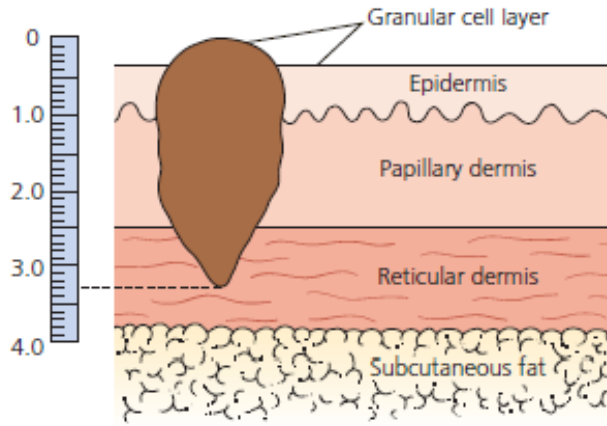
Melanom tanısında Ackerman ve arkadaşlarının 1994 yılında tanımladığı histopatolojik tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu tanı kriterleri yapısal patern ilişkili kriterler, hücrel morfoloji ilişkili kriterler ve diğer kriterler olarak 3 başlık altında sınıflandırılabilir. Asimetri, intraepidermal melanositik komponentin periferik sınırının net olmaması, nevoid melanom haricindeki primer melanom alt tiplerinde tümör tabanı silüetinin eşit olmaması, dermise infiltrasyon gösteren melanositlerde maturasyon görülmemesi, epidermis içerisinde melanosit yuvalarının birbirinden farklı uzaklıklarda bulunması, melanosit yuvalarının büyüklük ve şekil olarak birbirinden farklılık göstermesi, bazı melanosit yuvalarının birbirine karışması, dermoepidermal bileşke üzerinde serpilmiş melanositlerin bulunması, epidermis içerisinde melanositlerin tekli üniteler şeklindeki diziliminin melanosit yuvalarına baskın olması, bazı melanosit yuvalarındaki melanositler arasında kohezyon görülmemesi, melanositlerin adneksiyal epitele doğru uzanım göstermesi, dermis içerisinde melanosit tabakalarının bulunması ve lezyon tabanındaki melanosit yuvalarının bazen genişlemiş olarak bulunması melanomun yapısal paterni ile ilişkili histopatolojik tanı kriterlerindendir. Pleomorfik çekirdeğe sahip atipik melanositlerin varlığı, mitotik figürlerin görülmesi ve nekrotik melanositlerin bulunması melanomun hücrel morfolojisi ile ilişkili histopatolojik tanı kriterlerindendir. Regresyon belirtilerinin görülmesi, aktinik elastoz düşündürülen bulguların varlığı, neoplastik melanositler içerisinde tozsuz melanin görülmesi, melanin pigmentinin tekdüze bir dağılım göstermemesi ve lezyon tabanında plazma hücrelerinin varlığı melanomun diğer histopatolojik tanı kriterleri olarak tanımlanmıştır (Tablo 2.2) (4).

Tablo 2.2.Melanomun histopatolojik tanı kriterleri (4).

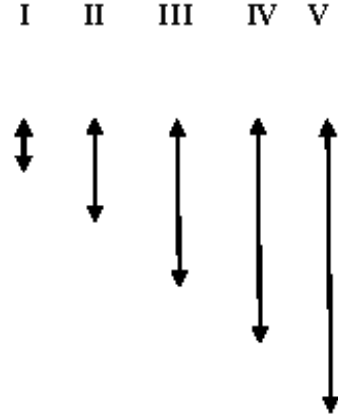
Melanomun Histopatolojik Tanı Kriterleri
Yapısal Patern
Asimetri İntraepidermal melanositik komponentin periferik sınırının net olmaması Tümör tabanı silüetinin eşit olmaması Dermise infiltrasyon gösteren melanositlerde maturasyon görülmemesi Epidermis içerisindeki melanosit yuvalarının birbirinden farklı uzaklıklarda bulunması Melanosit yuvalarının büyüklük ve şekil olarak birbirinden farklılık göstermesi Bazı melanosit yuvalarının birbirine karışması Dermoepidermal bileşke üzerinde serpilmiş melanositlerin bulunması Epidermis içerisinde melanositlerin tekli üniteler şeklindeki diziliminin melanosit yuvalarına baskın olması Bazı melanosit yuvalarındaki melanositler arasında kohezyon görülmemesi Melanositlerin adneksiyal epitele doğru uzanım göstermesi Dermis içerisinde melanosit tabakalarının bulunması Lezyon tabanındaki melanosit yuvalarının bazen genişlemiş olarak bulunması
Hücrel Morfoloji
Pleomorfik çekirdeğe sahip atipik melanositlerin varlığı Mitotik figürlerin görülmesi Nekrotik melanositlerin bulunması
Diğer Özellikler
Regresyon belirtilerinin görülmesi Aktinik elastoz düşündüren bulguların varlığı Neoplastik melanositler içerisinde tozsu melanin görülmesi Melanin pigmentinin tekdüze bir dağılım göstermemesi Lezyon tabanında plazma hücrelerinin varlığı

Evreleme ve sağkalım açısından en önemli primer melanom histopatolojik özellikleri olan Breslow tümör kalınlığı ve ülserasyon, melanomun patoloji raporunda mutlaka belirtilmelidir. Breslow tümör kalınlığı epidermisin granüler tabakasının yüzeyinden veya ülser lezyonlarda ülser tabanından tümörün en derin invazyon noktasına kadar olan mesafeyi belirtir. Ülserasyon ise primer tümörün üzerinde salim epidermisin bulunmaması durumudur(4). Eksizyon materyaline ait cerrahi sınırların güvenlik durumu ve mikrosatellit varlığı da patoloji raporunda belirtilmesi gereken özelliklerdir. Bunların dışında optimal bir patoloji raporunda bulunması tavsiye edilen birtakım histopatolojik özellikler de mevcuttur. Bunlar clark seviyesi, dermal mitotik hız, lenfovasküler invazyon varlığı, histolojik melanom alt tipi, regresyon ve nörotropizm varlığıdır(18). Clark seviyesi neoplastik melanositlerin invazyon seviyesinin anatomik lokalizasyonunu göstermektedir. Tümör epidermise sınırlı ise seviye I, papiller dermise invaze olmuşsa seviye II, papiller dermisi tamamen doldurmuşsa seviye III, retiküler dermise invaze olmuşsa seviye IV ve subkütan yağ dokusuna ulaşmışsa seviye V olarak tanımlanmıştır (Şekil 2.2) (9,16).

Breslow Tümör Kalınlığı



Clark Seviyesi



Şekil 2.2. Breslow tümör kalınlığı ve Clark düzeyinin şematik gösterimi (9).

2.1.9. Melanom Ayırıcı Tanısı

Melanomun klinik ve histopatolojik olarak çok fazla sayıda taklitçisi bulunmaktadır. Tablo 2.3 te melanom ile ayırıcı tanıya giren melanositik ve non-melanositik lezyonlar gösterilmektedir (4).

Tablo 2.3. Melanomu taklit eden lezyonlar (4).

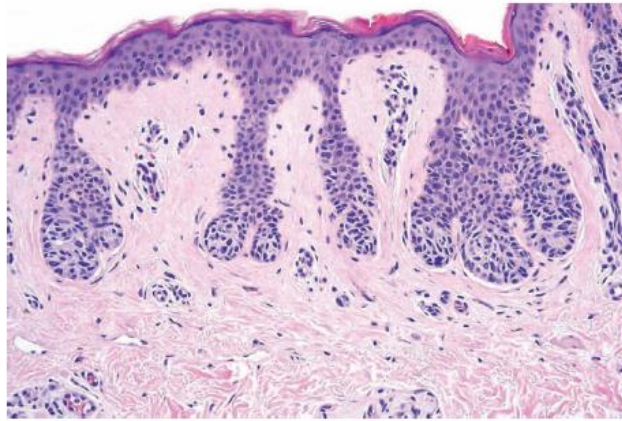
Melanomu Taklit Eden Lezyonlar	
Melanositik	Non-melanositik
Akral nevüsler “Ancient” nevüs Siyah nevüs Mavi nevüs ve varyantları Klonal nevüsler Bileşik nevüsler Doğumdan hemen sonra biyopsi yapılan konjenital nevüsler Derin penetran nevüs Atipik (displastik, Clark) nevüsler Halo nevüs Güneş hasarlı deride melanosit hiperplazisi Benign bir neoplazm üzerinde gelişen melanositik proliferasyon Longitudinal melanonişi Mukozal alanların melanozisi Liken sklerozis alanlarında gelişen nevüsler Güneş ışığına maruz kalan nevüsler Genital bölgelerdeki nevüsler Epidermolizis büllozalı hastalardaki nevüsler Kulak üzerinde yada etrafındaki nevüsler Melanom sikatrislerindeki pigmente ışınsal yapılar Yenidoğanların dev konjenital nevüslerindeki proliferen nodüller Rekürren persistan nevüs Retiküler lentigo Spitz nevüs ve varyantları	Paget hastalığı Meme dışı Paget hastalığı Meme kanserinin pigmente epidermotrofik metastazı Epidermotrofik nöroendokrin karsinom Bowen hastalığı Pajetoid retikülozis Keratinositler etrafındaki “şeffaf hücre” artefaktları Melanom dışındaki deri tümörlerinin tam regresyonu Pigmente bazal hücreli karsinom Pigmente aktinik keratoz Dermatofibrom Seboreik keratoz Pigmente poroma ve porokarsinom Pigmente pilomatrikoma Subungual hematoma Siyah topuk Piyojenik granülom Tinea nigra Tromboze hemanjiom, anjiokeratom

Edinsel Melanositik Nevüs

Edinsel melanositik nevüsler vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilen, genellikle 2-6 mm çapında, sıklıkla simetrik ve düzenli sınırlara sahip yuvarlak veya oval şekilli lezyonlardır. Melanositik nevüslerin nöral tomurcuktan epidermise göç eden melanoblastlardan köken aldığı düşünülmektedir. Melanositik nevüslerin sayısı kişinin yaşamı süresince değişiklik göstermektedir. Erken çocukluk çağında az sayıda bulunan melanositik nevüsler pubertede hızlı bir gelişim sürecine girmektedir. Nevüs sayısı genellikle 3. dekada en yüksek seviyeye ulaşır ve melanositik nevüsler ilerleyen yaşla birlikte kaybolma eğilimine girer. Melanositik nevüslerin klinik olarak önemi, melanom ile ilişkilerine dayanmaktadır. Melanomlar de novo gelişim gösterebileceği gibi daha önceden var olan bir melanositik nevüs zemininde de gelişebilir. Ayrıca çok sayıda melanositik nevüse sahip olmak melanom gelişimi açısından tanımlanmış bağımsız bir risk faktörüdür.

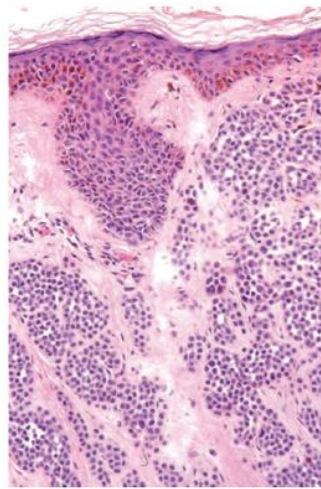
Edinsel melanositik nevüsler, melanositlerin derideki yerleşim yerine göre bileşke, dermal ve bileşik nevüsler olmak üzere 3 grupta sınıflandırılırlar. Bileşke nevüsler dermoepidermal bileşkede melanosit yuvaları içeren ve kahverengi ile koyu kahverengi arasında değişen tekdüze renk tonunda maküller ile karakterize lezyonlardır. Dermoskopik incelemede bileşke nevüslerde sıklıkla tipik retiküler patern izlenir. Dermal nevüsler dermiste melanosit yuvaları taşıyan ve klinik olarak açık kahverengi veya ten renginde papüller şeklinde kendini gösteren lezyonlardır. Dermal nevüslerin dermoskopik incelemesinde globüller, soluk yapısız alanlar ve ince lineer veya virgül şekilli damarlar görülmektedir. Bileşik nevüsler ise hem dermoepidermal bileşke hem de dermiste melanosit yuvalarının izlendiği lezyonlardır. Bileşik nevüsler deri yüzeyinden hafif kabarıklık gösterirler ve bileşke nevüsler ile karşılaştırıldığında genellikle daha açık kahverengi renk tonlarına sahiptirler. Bileşik nevüslerde dermoskopik olarak kaldırım taşı görünümü oluşturabilen globüler patern izlenmektedir(4).

Bileşke nevüsler histopatolojik olarak melanositlerin dermoepidermal bileşkede ve genellikle de rete çıkıntılarının üzerinde oluşturduğu birbirinden ayrık yuvalardan oluşmaktadır (Resim 2.2). Yuvaları oluşturan melanositler yuvarlak veya oval şekilli, berrak sitoplazmaya ve değişken miktarlarda melanin pigmentine sahip hücrelerdir. Mitoz görülmemekte veya nadir olarak saptanmaktadır(23,24).



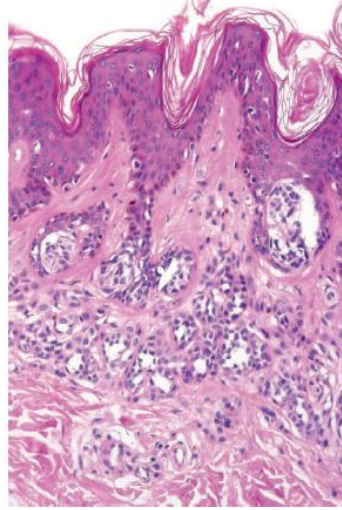
Resim 2.2. Dermoepidermal bileşkede melanosit yuvalarının izlendiği bileşke nevüs (24).

Dermal nevüsler histopatolojik olarak dermiste yuva veya kordonlar oluşturacak şekilde kümelenmiş melanositlerden oluşmaktadır(Resim 2.3)(23,24). Yüzeysel dermiste melanositler epiteloid hücrelere benzer bir görünüm sergiler. Sitoplazmaları amfofilik karakterdedir ve granüler paternde melanin pigmenti içerir. Derin dermiste ise daha küçük boyutlu, sitoplazma içeriğinin azaldığı, bazen iğsi hücre görünümü sergileyebilen melanositler mevcuttur(4). Dermal melanositler sitoplazmik çıkıntılardan oluşan intranükleer psödoinklüzyonlar gösterebilmektedir. Bu psödoinklüzyonların varlığı, dermal nevüslerin non-melanositik taklitçi lezyonlardan ayırıcı tanısında önemli rol oynamaktadır. Dermal nevüslerde çok hücreli melanositler bulunabilmektedir(23). Dermisin derin tabakalarında apoptotik melanositlere rastlanabilmektedir(25).



Resim 2.3.Dermal nevüsü oluşturan dermis yerleşimli melanosit yuvaları (24).

Bileşik nevüsler histopatolojik olarak dermoepidermal bileşke ve dermis yerleşimli melanositlerden oluşmaktadır (Resim 2.4) (23,24). Dermoepidermal bileşkedeki yuvalar sıklıkla bileşke nevüse benzer şekilde düzenli ve simetrik dağılım göstermektedir. Bileşik nevüslerde nadiren de olsa melanositlerin tekli üniteler halinde dizilimi, asimetri ve düzensiz dağılım gösteren konflue melanosit yuvalarına rastlanabilmektedir(26). Bileşik nevüslerdeki dermal melanositler dermal nevüslere benzer özellikler sergilemektedir.



Resim 2.4. Dermoepidermal bileşke ve dermiste melanosit yuvalarının izlendiği bileşik nevüs (24).

Displastik Melanositik Nevüs

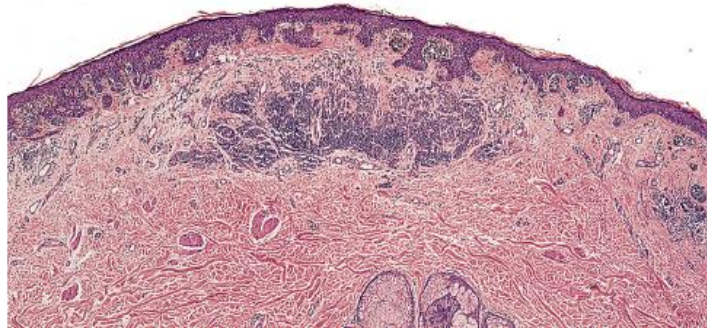
Displastik melanositik nevüsler, atipik nevüs veya Clark nevüs olarak da adlandırılmaktadır. Prevalansı toplumda yaklaşık %5 civarındadır. Displastik nevüsler sporadik olarak görülebileceği gibi ailevi atipik nevüs veya melanom öyküsü olan kişilerde de ortaya çıkabilir. Sporadik olarak herhangi bir yaşta ortaya çıkabilirken ailevi atipik nevüs veya melanom öyküsü olan kişilerde sıklıkla ikinci dekadın sonlarına doğru klinik olarak kendilerini gösterirler(4). Edinsel melanositik nevüslerin aksine displastik nevüsler 4. dekattan sonra da gelişimlerini sürdürebilirler. Displastik nevüsler benign karakterde olmalarına rağmen displastik nevüse sahip kişiler melanom gelişimi açısından 20 kata kadar artmış bir risk altındadırlar. Melanomların yaklaşık %70 i de novo olarak gelişim göstermekle beraber edinsel melanositik nevüslere benzer şekilde displastik nevüs zemininde de melanom gelişebilmektedir. Çoklu displastik nevüse sahip ve ailevi melanom öyküsü olan kişilerde melanom görülme riski yaklaşık %15 civarındadır(9).

Displastik nevüslerin vücuttaki en sık yerleşim yeri gövdedir. Edinsel melanositik nevüsler genellikle güneşe maruz kalan bölgelerde yerleşim gösterirken, displastik nevüsler saçlı deri ve kadınlarda meme bölgesi, erkeklerde mayo bölgesi gibi vücudun örtülü alanlarında görülebilirler. Displastik nevüsler morfolojik olarak edinsel melanositik nevüslerden farklı birtakım atipik özellikler gösterirler. Klinik olarak atipik bulguların sayısı arttıkça histopatolojik olarak displastik nevüs tanısı

konulma ihtimali artmaktadır. Displastik nevüsler sıklıkla ayna simetrisi göstermez ve düzensiz, belirsiz kenarlara sahiptir. Herhangi bir boyutta olabilmekle beraber çapları sıklıkla 3-15 mm arasında değişmektedir. Sıklıkla birden fazla renk tonu taşımaktadır(4).

Displastik nevüsler histopatolojik olarak incelendiğinde 3 adet karakteristik özellik göze çarpar. Bunlar melanositlerin intraepidermal lentijinöz hiperplazisi, değişken seviyelerdeki sitolojik atipi ve stromal yanıttır(23).

Lentijinöz hiperplazi epidermin bazal tabakasında yerleşim gösteren ve aynı zamanda yuvalar oluşturan melanositlerin çoğalmasını ifade etmektedir. Melanositlerin yoğunluğu özellikle rete çıkıntılarının alt kısımlarında artmaktadır ve lentijinöz hiperplazi sıklıkla uzamış rete çıkıntıları ile karakterizedir (Resim 2.5) (23). Edinsel melanositik nevüsler ile karşılaştırıldığında displastik nevüslerde melanosit yuvaları daha düzensiz yerleşim gösterirler. Rete çıkıntıları boyunca veya arasında yerleşim gösteren yuvalar boyut ve şekil açısından birbirinden farklılık gösterir. Melanosit yuvaları sıklıkla dermoepidermal bileşke boyunca uzamıştır ve birbirleriyle karşılaşan yuvalar arasında füzyon görülmektedir. Edinsel melanositik nevüslerde dermoepidermal bileşkedeki melanositik yuvaların kohezif görünümünün aksine displastik nevüslerde melanositik yuvalardaki melanositlerde diskohezyona sık rastlanır(4).



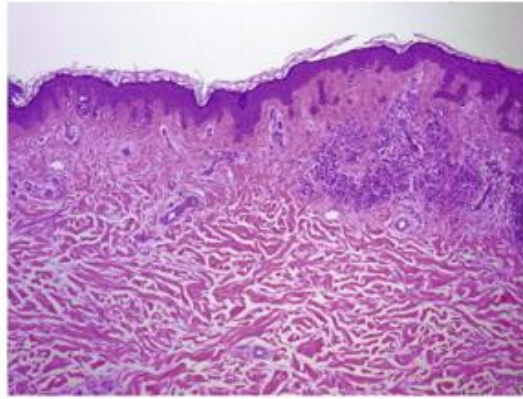
Resim 2.5.Bazal tabakadaki melanositlerin lentijinöz hiperplazisinin izlendiği displastik nevüs (23).

Displastik nevüslerde melanositler değişken seviyelerde sitolojik atipiyeye sahiptir. Lezyonda sitolojik atipiyeye sahip melanositlerin oranı ile lezyonun genel yapısal bozukluğu arasında genellikle korelasyon bulunmaktadır. Melanositlerin sitolojik atipisi genişlemiş hiperkromatik nükleus ve bazen belirgin nükleolus

şeklinde kendini gösterir(23). İlerleyen yaş ile birlikte sitolojik atipide artış gözlenebilir(27). Histopatolojik olarak displastik nevüs kriterlerini karşılamayan bazı nevüslerde de sitolojik atipi izlenebilir(28).

Displastik nevüslerde histopatolojik olarak proliferatif paternlere ve sitolojik atipiyeye ek olarak konakçı yanıtına bağlı olarak gelişen stromal yanıt gözlenir. Papiller dermiste konsentrik eozinofilik fibrozis ve lamellar fibroplazi olmak üzere 2 adet kollajenöz değişiklik gözlenir. Konsentrik eozinofilik fibroziste uzamış rete çıkıntıları etrafında aselüler biçimde kollajen yoğunlaşması görülür. Daha az sıklıkla görülen lamellar fibroplazide rete çıkıntılarının altında lamine kollajen fibrilleri ve fibriller boyunca lineer dizilim gösteren fibroblastlar gözlenir. Displastik nevüslerde perivasküler veya daha az sıklıkla bant benzeri lenfositik infiltrasyon ile mevcut vasküler yapıların genişlemesine sekonder olarak papiller dermiste belirgin hipervaskülerite görülebilir(4).

Ackerman ve arkadaşları (29) displastik nevüs tanısında sitolojik atipiden ziyade yapısal atipinin önemini vurgulamıştır. Displastik nevüslerde dermoepidermal bileşkedeki melanositik yuvalar sıklıkla dermal komponentin ötesine uzanmaktadır. Bu durum omuz fenomeni olarak adlandırılmakta ve displastik nevüs tanısında önem taşımaktadır (Resim 2.6) (30).



Resim 2.6.“Omuz fenomeni” (30).

2.1.10. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Breslow tümör kalınlığı 1 mm’den daha fazla olan ve klinik olarak saptanabilen lenf nodu tutulumu olmayan kutanöz melanom hastalarının yaklaşık %20 sinde lenf nodlarında mikroskopik olarak tutulum saptanmaktadır(31). Klinik

olarak saptanamayan lenf nodu tutulumunun saptanması sentinel lenf nodu biyopsisine dayanmaktadır. Metastatik melanom hücrelerinin ilk olarak depolandığı lenf noduna sentinel lenf nodu denilmektedir. Sentinel lenf nodu biyopsisi de kutanöz melanomun ilk olarak özellikle sentinel lenf noduna drene olduğu bilgisine dayanmaktadır. Lenfosintigrafi ile belirlenen sentinel lenf noduna seçici olarak biyopsi uygulaması sonrasında histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme yapılmaktadır. Sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanan lenf nodu tutulumuna klinik olarak gizli lenf nodu tutulumu denilmektedir(4).

Sentinel lenf nodunda tutulum riski %5'ten düşük olan hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi önerilmemektedir. Bu grup primer tümör evresi T1a, klinik evresi IA olan hastaları kapsamaktadır. Sentinel lenf nodunda tutulum riski %5-10 arasında olan hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi gerekliliği sorgulanmalı ve gerekli durumlarda sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmalıdır. Bu grup primer tümör evresi T1b, klinik evresi IB olan hastalar ile birtakım kötü prognostik faktörler taşıyan primer tümör evresi T1a, klinik evresi IA olan hastaları kapsamaktadır. Kötü prognostik faktör olarak breslow tümör kalınlığının ≥ 0.5 mm olması, tanı yaşının ≤ 42 olması, baş-boyun yerleşimi, lenfovasküler invazyon varlığı ve mitotik hızın $\geq 2/\text{mm}^2$ olması belirlenmiştir. Breslow tümör kalınlığı 1 mm'den daha fazla olan lezyonlarda, ülserasyon varlığından bağımsız olarak, sentinel lenf nodunda tutulum riski %10 dan fazla olduğu için sentinel lenf nodun biyopsisi bu hastalarda standart olarak önerilmektedir(18).

2.1.11. Evreleme

Melanom genel olarak lokalize hastalık (evre I ve II), bölgesel metastatik hastalık (evre III) ve uzak metastatik hastalık (evre IV) olarak evrelendirilir. AJCC evreleme sistemine göre melanom evrelemesi primer tümör (T), nodal tutulum (N) ve uzak metastazların (M) evrelemesine dayanır.

Primer tümör evrelemesi (T) breslow tümör kalınlığı ve ülserasyon varlığına göre yapılmaktadır. Tablo 2.4'te 2017 yılında yayınlanan AJCC 8. evreleme sisteminde tanımlanan T evreleri gösterilmiştir.

Tablo 2.4. AJCC 8. evreleme sistemine (2017) göre melanom T evrelemesi (18).

T Evresi	Breslow kalınlığı	Ülserasyon varlığı
TX: primer tümör kalınlığı değerlendirilememekte (küretaj ile tanı)	-	-
T0: primer tümöre ait kanıt yok (primeri bilinmeyen veya tam regrese melanom)	-	-
Tis: in situ melanom	-	-
T1	≤1 mm	Bilinmeyen veya tanımlanamayan
T1a	<0.8 mm	Ülserasyon yok
T1b	<0.8 mm 0.8-1.0 mm	Ülserasyon var Ülserasyon var veya yok
T2	>1.0-2.0 mm	Bilinmeyen veya tanımlanamayan
T2a	>1.0-2.0 mm	Ülserasyon yok
T2b	>1.0-2.0 mm	Ülserasyon var
T3	>2.0-4.0 mm	Bilinmeyen veya tanımlanamayan
T3a	>2.0-4.0 mm	Ülserasyon yok
T3b	>2.0-4.0 mm	Ülserasyon var
T4	>4.0 mm	Bilinmeyen veya tanımlanamayan
T4a	>4.0 mm	Ülserasyon yok
T4b	>4.0 mm	Ülserasyon var

Nodal tutulum evrelemesi (N) tutulan bölgesel lenf nodu sayısı ile in-transit, satellit veya mikrosatellit metastaz varlığına göre yapılmaktadır.

Bölgesel lenf nodu tutulumu klinik olarak gizli ve klinik olmak üzere ikiye ayrılır. Klinik olarak gizli lenf nodu tutulumu, fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyen, çıkarılan lenf nodunun mikroskopik incelemesi ile tespit edilen metastazlardır. Klinik lenf nodu tutulumu ise fizik muayene sırasında palpasyon ile saptanan veya görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen metastazlardır.

Satellit metastaz, primer tümör kitlesinden 2 cm mesafeye sınırlı kutanöz ve subkütan metastazları kapsamaktadır. Satellit metastazlar klinik olarak aşikar olabilir veya mikroskopik olarak saptanabilir. Mikroskopik olarak saptanabilen satellit metastazlar mikrosatellit metastaz olarak ifade edilmektedir. İn-transit metastaz ise primer tümör kitlesi ile bölgesel lenf nodu arasındaki alanda, primer tümör kitlesine 2 cm den daha uzak mesafedeki kutanöz ve subkütan metastazları kapsamaktadır.

Tablo 2.5'te 8. AJCC evreleme sisteminde (2017) tanımlanan N evreleri gösterilmiştir.

Tablo 2.5. AJCC 8. evreleme sistemine (2017) göre melanom N evrelemesi (18).

N Evresi	Tümörle Tutulmuş Bölgesel Lenf Nodu Sayısı	İn-transit, Satellit ve/veya Mikrosatellit Metastaz Varlığı
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte	Yok
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	Yok
N1	1 adet lenf nodu tutulumu veya lenf nodu tutulumu yokluğunda in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz varlığı	
N1a	1 adet klinik olarak gizli lenf nodu tutulumu	Yok
N1b	1 adet klinik lenf nodu tutulumu	Yok
N1c	Lenf nodu tutulumu yok	Var
N2	2-3 adet lenf nodu tutulumu veya 1 adet lenf nodu tutulumu varlığında in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz varlığı	
N2a	2-3 adet klinik olarak gizli lenf nodu tutulumu	Yok
N2b	En az 1 tanesi klinik olmak üzere 2-3 adet lenf nodu tutulumu	Yok
N2c	1 adet klinik olarak gizli veya klinik lenf nodu tutulumu	Var
N3	≥ 4 adet lenf nodu tutulumu veya ≥ 2 adet lenf nodu tutulumu varlığında in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz varlığı veya in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaza bakılmaksızın gruplaşmış lenf nodu varlığı	
N3a	≥ 4 adet klinik olarak gizli lenf nodu tutulumu	Yok
N3b	En az 1 tanesi klinik olmak üzere ≥ 4 adet lenf nodu tutulumu veya gruplaşmış lenf nodu varlığı	Yok
N3c	≥ 2 adet klinik olarak gizli veya klinik lenf nodu tutulumu ve/veya gruplaşmış lenf nodu varlığı	Var

Uzak metastaz evrelemesi (M) uzak metastaz varlığı, uzak metastaz bölgesi ve serum laktat dehidrogenaz seviyesine göre yapılmaktadır. Tablo 2.6'da AJCC 8. evreleme sisteminde (2017) tanımlanan M evreleri gösterilmiştir.

Tablo 2.6. AJCC 8. evreleme sistemine (2017) göre melanom M evrelemesi (18).

M Evresi	Anatomik Bölge	LDH Seviyesi
M0	Uzak metastaz yok	-
M1	Uzak metastaz varlığı	
M1a	Deri, yumuşak doku, kas ve/veya bölgesel olmayan lenf nodlarına uzak metastaz varlığı	Tanımlanamayan
M1a (0) M1a (1)	Yükselmemiş Yükselmiş	
M1b	Akciğere uzak metastaz varlığı	Tanımlanamayan
M1b (0) M1b (1)	Yükselmemiş Yükselmiş	
M1c	Merkezi sinir sistemi dışındaki visseral organlara uzak metastaz varlığı	Tanımlanamayan
M1c (0) M1c (1)	Yükselmemiş Yükselmiş	
M1d	Merkezi sinir sistemine uzak metastaz varlığı	Tanımlanamayan
M1d (0) M1d (1)	Yükselmemiş Yükselmiş	

AJCC 8. evreleme sistemine göre klinik evreleme ve patolojik evreleme olmak üzere 2 adet melanom evrelemesi tanımlanmıştır. Klinik evreleme primer melanomun mikroevelemesi ile metastazlara yönelik klinik, radyolojik ve patolojik inceleme sonuçlarına dayanır. Patolojik evrelemede ek olarak primer tümörün geniş ekzisyon materyalinden gelen ek evreleme bilgisi ile sentinel lenf nodu biyopsisi veya terapötik lenf nodu diseksiyonu sonrasında bölgesel lenf nodlarının patolojik incelemesinden elde edilen evreleme bilgisi kullanılmaktadır. Tablo 2.7 ve 2.8’de AJCC 8. evreleme sisteminde (2017) tanımlanan klinik evreleme ve patolojik evreleme gösterilmiştir(18).

Tablo 2.7. AJCC 8. evreleme sistemine (2017) göre melanom klinik evrelemesi (18).

Klinik Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1a	N0	M0
Evre IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
Evre IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Evre IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Evre IIC	T4b	N0	M0
Evre III	Herhangi bir T	$\geq N1$	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tablo 2.8. AJCC 8. evreleme sistemine (2017) göre melanom patolojik evrelemesi (18).

Patolojik Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Evre IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Evre IIC	T4b	N0	M0
Evre IIIA	T1a/b, T2a	N1a, N2a	M0
Evre IIIB	T0	N1b, N1c	M0
	T1a/b, T2a	N1b/c, N2b	M0
	T2b, T3a	N1a/b/c, N2a/b	M0
Evre IIIC	T0	N2b/c, N3b/c	M0
	T1a/b, T2a/b, T3a	N2c, N3a/b/c	M0
	T3b, T4a	$\geq N1$	M0
	T4b	N1a/b/c, N2a/b/c	M0
Evre IIID	T4b	N3a/b/c	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.1.12. Melanom Tedavisi

Primer Melanomun Tedavisi

Geniş cerrahi eksizyon primer melanomun standart tedavisidir. Geniş cerrahi eksizyon sırasında derin cerrahi sınır fasya olarak belirlenmektedir. Fasyaya kadar olan tüm dokular çıkarılmalı, tümör ile tutulum olmadıkça fasya korunmalıdır. Periferik cerrahi sınır ise Breslow tümör kalınlığı ile ilişkili olarak belirlenmektedir. Breslow tümör kalınlığının ≤ 1 mm olması durumunda 1 cm'lik güvenlik sınırıyla; 1-2 mm olması durumunda 1-2 cm'lik güvenlik sınırıyla; 2-4 mm olması durumunda 2 cm lik güvenlik sınırıyla; ≥ 4 mm olması durumunda da yine 2 cm'lik güvenlik sınırıyla eksizyon yapılmalıdır(18).

İn situ melanomun geniş cerrahi eksizyonu sırasında uyulması gereken derin ve periferik cerrahi sınırlar ile ilgili yapılmış randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Özellikle fasyaya kadar inildiğinde ciddi morbidite ile sonuçlanacak anatomik alanlarda in situ melanomun subkütan yağ dokuya kadar inilerek eksizyonu yeterli olabilir. Periferik cerrahi sınır açısından bakıldığında da 0.5-1 cm'lik güvenlik sınırı bırakılması uygun olacaktır. İn situ melanomun bir alt tipi olan lentigo malignada histopatolojik olarak negatif cerrahi sınırlara ulaşabilmek için daha geniş güvenlik sınırı bırakılması gerekli olabilmektedir. Mohs mikroskopik cerrahisi veya aşamalı eksizyon da lentigo malignada başarılı cerrahi sınır güvenliği ve bölgesel kontrol sağlayabilmektedir. Seçilmiş in situ melanom hastalarında optimal cerrahiye rağmen negatif cerrahi sınır sağlanamadığında topikal imiquimod veya radyoterapi standart olmayan tedavi metodları olarak uygulanabilmektedir. Bırakılması gereken güvenlik sınırları şüpheli lezyonun anatomik lokalizasyonuna ve hastanın kozmetik kaygılarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir(18).

Lenf Nodu Diseksiyonu

Sentinel lenf nodu negatif gelen hastalarda bölgesel lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir. Geleneksel olarak sentinel lenf nodu pozitifliği olan hastalarda birtakım nedenlerle tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Bunlar sentinel lenf nodu pozitifliği olan hastaların sentinel olmayan lenf nodlarında yaklaşık %20 oranında tutulum riski olması ile tamamlayıcı lenf nodu

diseksiyonunun prognoz tahmini, bölgesel hastalık kontrolü ve hastalığa spesifik yaşam süresi üzerine olası olumlu etkileridir. Maliyeti ve hastada yarattığı morbidite tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonunun olumsuz yönleridir(18). 2004-2014 yılları arasında yürütülen Çok Merkezli Seçici Lenfadenektomi Çalışması-II (MSLT-II) ile tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonunun melanom hastalarının sağkalım süreleri üzerindeki etkisi araştırılmak istenmiştir. Sentinel lenf nodu pozitifliği saptanan bir grup hastaya tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu uygulanmış; bir grup hastada ise bölgesel lenf nodları ultrasonografi ile takip edilmiştir. 1939 hastanın dahil edildiği bu çalışmada sentinel lenf nodu pozitifliği saptanan hastalarda tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonunun sağ kalımı artırdığına dair bir bulguya ulaşılamamıştır(32). Tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu kararı tüm bu faktörler göz önünde bulundurularak alınmalıdır. Klinik olarak lenf nodu tutulumu saptanan ve uzak metastaz bulgusu olmayan hastalarda tutulan lenfatik alanın diseksiyonu önerilmektedir(18).

Adjuvan Radyoterapi

İn situ ve erken evre melanomların çoğunda primer eksizyon ile kür sağlanmaktadır. Bunun en önemli istisnası desmoplastik melanomdur. Özellikle optimal cerrahi sınır kontrolünün tam olarak sağlanamadığı ve nörotropizmin şiddetli olduğu desmoplastik melanomlarda lokal rekürrens riski yüksektir. Bu gibi durumlarda adjuvan radyoterapi ile lokal hastalık kontrolü daha iyi sağlanabilmektedir.

Radyoterapi klinik olarak lenf nodu tutulumu olan veya yüksek lenfatik relaps riskine sahip seçilmiş hastalarda adjuvan tedavi olarak seçilebilir. Adjuvan radyoterapi yüksek riskli hastalarda nodal relapsların önlenmesinde veya geciktirilmesinde etkilidir. Fakat tedavi seçimi sırasında radyoterapi ilişkili kutanöz ve lokal uzun dönem toksisite riskigöz önünde bulundurulmalı, fayda-zarar oranına göre tedavi planlanmalıdır. Radyoterapi ve sistemik tedavi seçenekleri arasındaki olası etkileşimler de göz önünde bulundurulması gereken bir diğer konudur.

Beyin metastazı olan hastalarda metastatik odakların rezeksiyonu sonrasında radyoterapi verilmesi de tartışmalıdır ve hasta özelinde değerlendirilmelidir. Melanom tedavisinde yeni sistemik tedavi seçeneklerinin gelişmesi ile metastatik

hastalarda da sağ kalım arttığı için radyoterapinin uzun dönem nörokognitif yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır(18).

Adjuvan Sistemik Tedavi

Melanom hastalarında klinik olarak saptanamayan mikrometastazlara bağlı nüks görülebilmektedir. Adjuvan sistemik tedavinin amacı cerrahi tedavisi tamamlanmış melanom hastalarında mikrometastazları yok ederek nüks olasılığını azaltmaktır(4).

Güncel NCCN (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) rehberi sentinel lenf nodu pozitifliği, klinik olarak lenf nodu tutulumu, satellit veya in-transit metastaz saptanan evre III hastalıkta; metastatik evre IV hastalıkta; lokal, satellit, in-transit veya nodal rekürrens durumlarında adjuvan sistemik tedavi verilmesini önermektedir(18).

IFN- α , özellikle de yüksek doz interferon-alfa, melanom tedavisinde uzun yıllar boyunca adjuvan tedavi olarak kullanılmıştır. IFN- α tip 1, interferon ailesine ait olup MHC-1 ekspresyonunun indüksiyonu, doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonu ve dendritik hücrelerin olgunlaşması gibi etkilere sahiptir. İmmün sistem üzerindeki bu etkileri sayesinde direkt veya indirekt olarak sınırlı miktarda antitümöral aktiviteye sahiptir(33). Melanom tedavisinde adjuvan olarak düşük doz IFN- α ve yüksek doz IFN- α denenmiştir. Düşük doz IFN- α tedavisinde haftada 3 kez 3 MU IFN- α subkütan olarak uygulanmaktadır. Yüksek doz IFN- α tedavisinde indüksiyon fazı olarak 20 MU/m² dozunda intravenöz IFN- α verildikten sonra idame fazında haftada 3 kez 10 MU/m² dozunda IFN- α subkütan olarak uygulanmaktadır. Yüksek doz IFN- α ile konstitüsyonel belirtiler; nöropsikiyatrik, hematolojik ve hepatik yan etkiler; rabdomiyoliz görülebilmektedir(34). Düşük doz IFN- α yan etkiler açısından daha iyi tolere edilebilmektedir(4).

Uzun yıllardır melanom tedavisinde adjuvan tedavi olarak kullanılan IFN- α 'nın melanom hastalarının sağkalımı üzerine etkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Bunların bir kısmında IFN- α 'nın nüksüz sağkalım üzerinde olumlu etkisi saptanırken çok az bir kısmında hastaların toplam sağkalımında iyileşme görülmüştür.

Günümüzde hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler, adjuvan tedavi olarak IFN- α 'nın yerini almıştır. Bu ajanlar IFN- α ile karşılaştırıldığında daha etkili

ve daha iyi tolere edilebilir tedavi seçenekleridir. Günümüzde IFN- α kutanöz melanomda adjuvan tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir(18).

Hedefe Yönelik Tedaviler

MAPK sinyal yolağının kontrolsüz aktivasyonuna ve bu mekanizmayla melanositlerin kontrolsüz çoğalmasına yol açan BRAF mutasyonları melanom hastalarında en sık görülen somatik mutasyonları oluşturmaktadır.

BRAF mutant tümörleri hedefleyen BRAF inhibitörleri melanom tedavisinde ilk olarak başarılı olan hedefe yönelik tedavi seçenekleridir. BRAF-V600E mutasyonu taşıyan rezekte edilemeyen veya metastatik melanom hastalarında, 2011 yılında vemurafenib; 2013 yılında dabrafenib FDA onayı almıştır(2). Vemurafenibin melanom tedavisindeki etkinliği BRIM-3 çalışması ile test edilmiştir. Vemurafenib melanom hastalarında rölatif olarak ölüm riskinde %63, tümör progresyonunda %74 oranında azalma sağlamaktadır(35). Dabrafenibin klinik başarısını araştıran BREAK-3 çalışmasının sonuçları incelendiğinde vemurafenib ve dabrafenib klinik yanıt ve sağ kalımda artış açısından benzer oranlarda başarılı bulunmuştur(36). Encorafenib en yeni FDA onayı alan BRAF inhibitörüdür. Encorafenib, BRAF-V600E ve BRAF-V600K mutasyonu taşıyan rezekte edilemeyen veya metastatik melanom hastalarında binimetinib ile kombine tedavide FDA onayı almıştır. BRAF inhibitörlerinin yaygın yan etkileri, çoğunlukla tedavinin kesilmesini gerektirmeyen eklem ağrısı, baş ağrısı, ateş ve yorgunluktur(2).

BRAF inhibitörleri, BRAF mutasyonu taşımayan “BRAF-wild” tip hücrelerde MAPK sinyal yolağının paradoksik aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu mekanizmaya bağlı gelişen hiperproliferatif deri lezyonları BRAF inhibitörü tedavisinin en önemli kutanöz yan etkileridir(3). BRAF inhibitörü monoterapisi alan hastalarda yaklaşık %14-26 oranında yassı hücreli karsinom ve keratoakantom gelişmektedir(37). BRAF inhibitörlerinin keratinositik tümör oluşumuna yol açma olasılıkları birbirinden farklıdır. En yüksek risk vemurafenib tedavisi ile izlenirken en güvenli ajan encorafenibtir(38). BRAF inhibitörlerinin diğer kutanöz yan etkileri; makülopapüler ilaç döküntüsü, akneiform ilaç döküntüsü, fotosensitivite, pruritus, kserozis, keratozis pilaris, milia, pannikülit, palmoplantar hiperkeratoz, palmoplantar eritrodizestezi, verrü, verrüköz papillom, aktinik keratoz ve bazal hücreli karsinom

gelişimidir. BRAF inhibitörü tedavisi alan hastalarda melanositik lezyonlardaki değişimlere skuamoproliferatif lezyonlara göre daha nadir rastlanılmaktadır. BRAF inhibitörü tedavisi altındaki hastalarda nevüs involüsyonu, yeni melanositik nevüs gelişimi, var olan melanositik nevüslerde pigmentasyon ve boyut değişiklikleri ile ikinci primer melanom gelişimi gözlenmiştir(39,40).

BRAF inhibitörü monoterapisi alan hastaların yaklaşık yarısında tedavinin 6-10. aylarında direnç gelişmektedir. Direnç gelişimi MAPK yolağının BRAF proteininden bağımsız aktivasyonu, BRAF genindeki amplifikasyon veya alternatif kırılma ile diğer tümör baskılayıcı genlerin kaybı ile açıklanmaktadır(41).

MAPK sinyal yolağında BRAF proteininden sonraki basamaklarda aktifleşen bir diğer molekül MEK proteindir. BRAF inhibitörlerinin keşfinden sonra melanom tedavisinde hedeflenen molekül MEK proteini olmuştur. BRAF mutant metastatik melanom hastalarında 2013 yılında trametinib FDA onayı almıştır. Cobimetinib ve binimetinib de BRAF inhibitörleri ile kombinasyon tedavisinde FDA onayı olan diğer MEK inhibitörleridir. BRAF mutant tümör hücrelerini hedefleyen BRAF inhibitörlerinin aksine MEK inhibitörleri hem tümör hücrelerini hem de normal hücreleri hedeflemektedir. Bu nedenle BRAF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında MEK inhibitörlerinin yan eki profilinde artış gözlenmektedir. MEK inhibitörlerinin yan etkileri yorgunluk, ishal, oküler toksisite, ventriküler disfonksiyon, ödem ve deri döküntüsü olarak izlenmektedir. Yan etkilere bağlı olarak MEK inhibitörü tedavisi alan hastaların yaklaşık %27'sinde doz düşümüne; yaklaşık %35'inde ise tedaviye ara verilmesine gerek duyulmaktadır(42,43,44).

BRAF inhibitörü monoterapisi alan hastalarda erken dönemde tedavi direnci gelişmesi BRAF ve MEK inhibitörlerinin melanom tedavisinde kombine olarak kullanılmasını gerektirmiştir. BRAF-MEK kombinasyon tedavisinde MAPK sinyal yolağı BRAF ve MEK proteinleri üzerinde farklı seviyelerde baskılandığı için tedavi direnci gelişimi büyük ölçüde azalmıştır. BRAF inhibitörü monoterapisinde tedavinin yaklaşık 6. ayında direnç gelişimi başlarken kombinasyon tedavisinde bu süre yaklaşık 15. aya kadar uzamıştır(45). BRAF-MEK kombinasyon tedavisinde dabrafenib ile trametinib, vemurafenib ile cobimetinib, encorafenib ile binimetinib kombine edilmiştir. Her üç kombinasyon tedavisinde de BRAF inhibitörü monoterapisi ile karşılaştırıldığında tedavi yanıtında artış gözlenmektedir.

Kombinasyon tedavisinde gastrointestinal yan etkiler, karaciğer enzimlerinde ve kreatin fosfokinaz seviyesinde artış, ateş, retinopati, hipertansiyon ve fotosensitivite gibi yan etkiler ile karşılaşılacakla beraber bu yan etkiler genellikle hafif seyir göstermektedir(46,47,48).

BRAF ve MEK inhibitörlerinin kombine kullanılması, BRAF inhibitörü monoterapisinde BRAF-wild tip hücrelerdeki paradoksik aktivasyonu önlemektedir. Buna bağlı olarak BRAF monoterapisinde görülen hiperproliferatif deri lezyonlarının sıklığı kombinasyon tedavisinde oldukça azalmıştır. Hedefe yönelik tedavi alan melanom hastalarında kutanöz yassı hücreli karsinom gelişme riskini araştıran bir metaanalizde BRAF inhibitörü monoterapisi alan hastaların %12,5'inde kutanöz yassı hücreli karsinom gelişirken BRAF-MEK kombinasyon tedavisi alan hastaların %3'ünde kutanöz yassı hücreli karsinom ile karşılaşmıştır(49,50).

Güncel NCCN rehberi BRAF-V600 mutasyonu taşıyan rezekte edilemeyen veya metastatik melanom hastalarında BRAF-MEK kombinasyon tedavisini birinci basamak tedavi seçeneği olarak önermektedir(2).

İmmünoterapiler

İmmün sistemin görevlerinden biri kontrolsüz çoğalan hücreleri tespit edip durdurmaaktır. Kontrolsüz immüniteye bağlı gelişebilecek otoimmün süreçlerin engellenmesi ve immün sistemin denge halinde çalışabilmesi için kontrol noktaları mevcuttur. Tümör hücreleri immün sistemin bu kontrol noktalarına karşı çeşitli inhibitör mekanizmalar geliştirerek immün gözetimden kaçmaktadır. Bu inhibitör mekanizmalardan biri PD-1 ve PD-L1 moleküllerinin etkileşimi sonucu T lenfosit apoptozunun indüklenmesi T hücre yanıtının baskılanmasıdır. CD28 ve B7 moleküllerinin etkileşimi kostimülasyona yol açarak T hücre aktivasyonuna yol açmaktadır. Bir diğer inhibitör mekanizma olarak da sitotoksik T lenfosit antijeni-4 (CTLA-4) molekülü B7 ile bağlanarak T lenfosit aktivasyon sinyalini durdurmakta ve immün yanıtı baskılamaktadır(2).

Melanom immünojenitesi oldukça yüksek bir malignite olarak son yıllarda immünoterapinin başarı ile uygulandığı bir hastalık olarak göze çarpmaktadır. İmmünoterapiler tümör hücrelerinin immün gözetimden kaçmak için oluşturduğu

inhibitör mekanizmalara karşı geliştirilmiştir. Günümüzde CTLA-4 molekülünü ve PD-1/PD-L1 etkileşimini hedefleyen iki grup immünoterapi ajanı mevcuttur(51).

İpilumumab 2011 yılında metastatik melanom tedavisinde FDA onayı alan anti-CTLA4 humanize monoklonal antikordur. İpilumumab CTLA-4 ile B7 arasındaki immünsupresif etkileşimi baskılayarak T hücre aktivitesini artırmaktadır(52).

Melanom tedavisinde FDA onayı olan ve PD-1/PD-L1 etkileşimini hedefleyen immünoterapi ajanları nivolumab, pembrolizumab ve atezolizumabtır. Nivolumab ve pembrolizumab anti-PD-1 antikoru iken atezolizumab anti-PD-L1 antikordur.

Güncel NCCN rehberi anti-PD-1 antikorları ile immünoterapiyi rezekte edilemeyen veya metastatik melanom hastalarında birinci basamak tedavi seçeneği olarak önermektedir(2).

İmmün sistemi farklı mekanizmalar üzerinden uyararak sinerjistik tedavi yanıtı oluşturma isteği iki farklı gruba ait immünoterapi ajanlarının kombine kullanımını gündeme getirmiştir. BRAF-mutant ve BRAF-wild tip melanom hastalarının dahil edildiği CheckMate-067 çalışmasında hastaların ortalama progresyonsuz sağ kalım süreleri ipilumumab monoterapisinde 2,9 ay; nivolumab monoterapisinde 6,9 ay; ipilumumab-nivolumab kombinasyon tedavisinde 11,5 ay olarak bulunmuştur. BRAF-mutant ve BRAF-wild tip melanom hastaları arasında progresyonsuz sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir(53). NCCN rehberi rezekte edilemeyen veya metastatik melanom hastalarında ipilumumab-nivolumab veya ipilumumab-pembrolizumab kombinasyon tedavilerini adjuvan tedavi seçeneği olarak önermektedir. İmmünite ilişkili yan etki riskini artıran komorbiditelerin yokluğu, hastanın immünite ilişkili olası yan etkileri kabul etmesi, hastanın olası toksisite durumunda tedavi açısından uyum gösterebilecek olması ve hastanın tedavi masrafını karşılayabilecek ekonomik güce sahip olması kombine immünoterapi kullanımının rölatif endikasyonlarıdır.

Konakçı immün yanıtının uyarılması tümör hücrelerine sınırlı olmadığı için immünite ilişkili yan etkileri de beraberinde getirmektedir. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin monoterapi ajanı olarak kullanıldığı melanom hastalarında yaklaşık %15-90 oranında immünite ilişkili yan etkiler görülmektedir. Ciddi yan etkilere

bakıldığında ise bu oran %0,5-13'e düşmektedir. İmmünite ilişkili sistemik yan etkilere bakıldığında enterokolit, hepatit, pnömonit ve endokrinopatiler göze çarpmaktadır(54). Sistemik yan etkilerin erken tanısı ve tedavisi önemlidir. İmmünoterapinin durdurulması ve sistemik steroid tedavisinin başlanması ana tedavi basamaklarıdır. Buna rağmen bazı inatçı vakalarda alternatif immünsupresif ajanların uzun süreli kullanımı gerekebilmektedir(55).

İmmünoterapi ajanlarının kutanöz yan etkileri en sık rastlanılan immünite ilişkili yan etkileridir. Kutanöz yan etkiler tedavi başlangıcından 2-3 hafta sonra görülebileceği gibi tedavinin kesilmesinden sonra da görülebilir(56). İmmünoterapilerin kutanöz yan etkileri makülopapüler ilaç döküntüsü, likenoid ilaç döküntüsü, psoriaziform ilaç döküntüsü, büllöz pemfigoid, vitiligo benzeri lökoderma, alopesi, pruritus ile DRESS, SJS ve TEN gibi ciddi ilaç reaksiyonlarını kapsamaktadır(57).

2.1.13. Melanom Hastasının Takibi

Melanom hastalarının tedavi sonrası takibi olası nüks, metastaz ve ikincil malignitelerin erken tanı ve tedavisi açısından büyük önem taşımaktadır. Güncel NCCN rehberi melanom tanısı alan tüm hastalara en az yılda 1 kez dermatolojik muayene ve aylık kendi kendine deri muayenesi önermektedir. İn-situ melanom tanısı alan hastaların takibinde uyulması önerilen NCCN önerisi bununla sınırlıdır.

Evre IA-IIA melanom hastalarının tanıdan sonraki ilk 5 yıl her 6-12 ayda 1 kez; sonrasında ise yılda 1 kez dermatolojik muayeneye girmesi önerilmektedir. Bu hastaların takibinde rutin görüntüleme yöntemleri önerilmemektedir.

Evre IIB-IV melanom hastalarının takibinde güncel NCCN rehberi tanıdan sonraki ilk 2 yıl her 3-6 ayda 1 kez; takip eden 3 yıl her 3-12 ayda 1 kez; sonrasında ise yılda 1 kez dermatolojik muayene önermektedir. Bu hastaların takibinde ilk 2 yıl her 3-12 ayda 1 kez; takip eden 3 yıl her 6-12 ayda 1 kez, rekürrens ve uzak metastazların araştırılması amacıyla rutin görüntüleme tetkikleri (akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi, beyin manyetik rezonans görüntülemesi ve/veya PET/BT) önerilmektedir. Asemptomatik hastalarda ilk 5 yıldan sonra rutin görüntüleme yapılması önerilmemektedir.

NCCN rehberi melanom hastasının takibinde herhangi bir evrede rutin kan tetkiki yapılmasını önermemektedir (18).

Kutanöz melanom tanısı alan hastalarda ikinci bir kutanöz melanom gelişme riski artmaktadır. Bu durum melanom hastalarının takibinde dermatolojik muayenenin önemini artırmaktadır. Melanom hastasının muayenesi sırasında lokal rekürrens açısından dikkatli olunması gerektiği gibi hastanın vücudundaki bütün nevüslerin dermoskopik olarak incelenmesi de önem taşımaktadır. Dijital dermoskopi cihazları ile yapılan vücut ben haritalaması, şüpheli nevüslerin kaydedilmesi ve sonraki muayenelerde nevüslerdeki değişikliklerin izlenebilmesine olanak sağlaması açısından oldukça faydalıdır. Pigmente lezyonlarda melanom düşündüren en önemli bulgu lezyonda yakın zamanda değişim olmasıdır. Bu açıdan bakıldığında dijital dermoskopiye melanomun erken tanısını kolaylaştıran bir metod olarak melanom hastasının takibinde mutlaka yer verilmelidir (16). Dijital dermoskopi sayesinde aynı zamanda klinik açıdan şüphe uyandıran ancak takipte stabil seyreden nevüslerin gereksiz eksizyonunun önüne geçilmektedir(4).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma 1 Şubat 2023 ile 31 Ekim 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

3.2. Hasta Seçimi

Araştırmanın evrenini, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniğinde melanom nedeniyle takipli 18 yaş üstü hastalar oluşturdu. Araştırmanın adjuvan sistemik tedavi alan hasta grubuna 1 Ocak 2013 tarihinden 31 Aralık 2022 tarihine kadar melanom tanısıyla polikliniğimizde takip edilen, adjuvan sistemik melanom tedavilerinden (IFN- α , hedefe yönelik tedaviler veya immünoterapiler) en az birini kullanmış olan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Çalışmanın adjuvan sistemik tedavi almayan hasta grubunu 1 Ocak 2013 tarihinden 31 Aralık 2022 tarihine kadar polikliniğimizde melanom nedeniyle takipli olup adjuvan sistemik melanom tedavisi kullanmamış 18 yaş üstü hastalar oluşturdu.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş ve üstü olmak
2. Histopatolojik olarak melanom tanısı almış olmak
3. 1 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniğinde takipli olmak

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

1. 18 yaş altı olmak

3.3. Hastaların Klinik Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların sosyodemografik bilgileri, melanom tanısına yönelik klinik ve histopatolojik özellikleri ile verilen melanom tedavisine ait bilgilerine Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri medikal bilgi

kayıt sistemi Nucleus programı üzerinden ulaşılarak Ek-1 de paylaşılan hasta veri toplama formuna kaydedilmiştir.

Hastaların adı-soyadı yerine hastaya spesifik kod kullanılmıştır. Hastaların cinsiyeti, yaşı, mesleği, bilinen dahili hastalıkları, bilinen dermatolojik hastalıkları, düzenli kullanılan ilaçları, güneş maruziyeti öyküsü, ailesinde malignite öyküsü, ailesinde melanom öyküsü ve kendisinde/ailesinde vitiligo öyküsü hasta veri toplama formuna kaydedilmiştir.

Hastaların melanom tanısına yönelik histopatolojik özelliklerine melanom tanısı aldıkları ilk biyopsi raporundan ulaşılmıştır. Primer melanom alt tipi, breslow tümör kalınlığı, clark seviyesi, mitoz sayısı, ülserasyon varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı, nörotropizm varlığı, primer tümör evresi (T evresi) ile melanomun de novo veya var olan nevüsten gelişme durumu hasta veri toplama formuna kaydedilmiştir.

Hastaların melanom tanısına yönelik klinik bilgilerinden; melanom tanısı aldığı tarih, melanom tanısı aldığı yaş, melanom lokalizasyonu, tanı anında lenf nodu tutulumu varlığı, tanı anında uzak metastaz varlığı, tanı anında klinik evrelemesi, BRAF geni mutasyon durumu ve melanom nedeniyle aldıkları tedaviler ile tedavi süreleri hasta veri toplama formuna kaydedilmiştir.

Hastalara melanom tanısı nedeniyle uygulanan adjuvan sistemik tedaviye yönelik bilgilerden tedavinin adı, tedavinin dozu, tedavinin başlangıç tarihi, tedavi süresi, hastalarda tedavi sırasında gözlenen sistemik yan etkiler ve dermatolojik yan etkiler, tedavi sırasında ve sonrasında hastaların nevüslerinde fark edilen değişiklikler ile tedavi sırasında ve sonrasında eksize edilen nevüs sayısı, nevüslerin lokalizasyonu, nevüslerin histopatolojik tanısı hasta veri toplama formuna kaydedilmiştir.

3.4.Dijital Dermoskopik Görüntüleme Protokolü ve Görüntülerin Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamında melanom tanısı nedeniyle polikliniğimizde takipli olup adjuvan sistemik melanom tedavisi kullanan hastaların melanositik nevüslerine ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası kayıt altına alınmış fotoğrafları, sorumlu araştırmacı ve yardımcı araştırmacı tarafından yeniden değerlendirildi.

Polikliniğimizde melanositik nevüslerin klinik takibinde “Bilgisayarlı Ben Tarama ve Fotoğraflama” ünitesinde Fotofinder® marka dijital dermoskop cihazı kullanılarak fotoğraflama yapılmakta ve çekilen fotoğraflar kayıt altına alınmaktadır. Cihaz ile hastaların tüm vücut makroskopik görüntülemesi ve sonrasında her bir melanositik nevüse ait dermoskopik görüntüleme yapılmaktadır. Bu uygulama melanom hastalarında gelişebilecek bir nüksün ya da ikincil bir primer melanom gelişiminin erken tanısını sağlayan elektronik bir kayıt ve fotoğraflama sistemidir. Fotoğraflama dışında cihaz ile hastaya herhangi başka bir girişim ya da işlem yapılmamıştır. Cihaz ile görüntüleme öncesinde hastalardan alınan onam formu Ek-2’de sunulmuştur.

Hastalara adjuvan sistemik tedavi başlangıcından önceki bir tarihte yapılan ve cihazda kayıtlı olan son görüntüleme, tedavi öncesi görüntüleme olarak kabul edilmiştir. Adjuvan sistemik tedavi başlangıcından önceki bir tarihte cihazda kayıtlı görüntülemesi olmayan hastalarda, adjuvan sistemik tedavinin başlangıcından sonraki ilk üç ay boyunca herhangi bir tarihte görüntüleme yapılmış ise bu tarihte yapılan görüntüleme, tedavi öncesi görüntüleme olarak kabul edilmiştir.

Verilen adjuvan sistemik tedavinin sonlandırıldığı hastalarda tedavi bitişinden sonraki bir tarihte yapılan ve cihazda kayıtlı olan ilk görüntüleme, tedavi sonrası görüntüleme olarak kabul edilmiştir. Verilen adjuvan sistemik tedaviyi halen kullanmakta olan hastalarda tedavi başlangıcından en az 3 ay sonra olmak şartıyla tedavi sırasındaki bir tarihte yapılan ve cihazda kayıtlı olan son görüntüleme, tedavi sonrası görüntüleme olarak kabul edilmiştir.

Adjuvan sistemik tedavi alan hastaların dijital dermoskopi cihazında görüntüleme yapıldığı tarihteki yaşları, görüntüleme yaşı olarak tanımlanmıştır. Tedavi sonrası görüntüleme yapıldığı tarihte hastaların almakta oldukları tedavinin süresi tedavi altında takip süresi olarak tanımlanmıştır.

Hastalara ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası dermoskopik görüntülemeler değerlendirilirken değerlendirme dışı bırakılma kriterleri aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

1. Palmar ve plantar bölge yerleşimli lezyonlar
2. Mukozal lezyonlar
3. Dermal melanositik nevüs tanısı ile uyumlu lezyonlar

4. Adjuvan sistemik melanom tedavisinin başlangıç ve bitiş tarihi göz önünde bulundurulduğunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırma açısından uyumsuz tarihlerde görüntülemesi yapılan lezyonlar
5. Görüntüleme sırasında çekim hatası veya görüntü kalitesinde bozulma nedeniyle optimal değerlendirme yapılamayan lezyonlar (Resim 3.1)
6. “Bilgisayarlı Ben Tarama ve Fotoğraflama” ünitesinde görevli teknisyen tarafından melanositik nevüs tanısıyla görüntülemesi yapılan fakat değerlendirme sırasında melanositik nevüs tanısıyla uyumlu olmadığı anlaşılan lezyonlar



Resim 3.1. Görüntüleme kalitesinde bozulma nedeniyle tedavi öncesi ve tedavi sonrası görüntülemeleri optimal olarak değerlendirilemeyen melanositik nevüs.

Hastaların nevüslerine ait tedavi öncesi ve tedavi sonrasında yapılan görüntülemeler aşağıda belirtilen kriterler açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş ve gözlenen değişikliğe belirtilen seçenekler doğrultusunda karar verilmiştir:

Tablo 3.1. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası nevüs görüntülemelerinin değerlendirilmesinde kullanılan kriterler

Lezyon boyutunda değişiklik	Küçülme	Değişiklik yok	Büyüme
Global pigmentasyon değişikliği	Azalma	Değişiklik yok	Artma
Pigment ağının atipik değişiklikler olmaksızın silinmesi	Var	Yok	
Pigment ağının atipik değişiklikler olmaksızın belirginleşmesi	Var	Yok	
Pigment ağında atipik değişiklikler gelişmesi	Var	Yok	
Yeni nokta veya globül oluşumu	Var	Yok	
Var olan nokta veya globüllerin kaybı	Var	Yok	

Ağ atkı kalınlıkları, renkleri, dağılımları ve ağ gözlerinin çaplarında değişkenlik meydana gelmesi pigment ağında atipik değişiklikler gelişmesi şeklinde değerlendirilmiştir.

Hastaların nevüsleri vücuttaki lokalizasyonlarına göre baş-boyun, gövde, üst ekstremit ve alt ekstremit olmak üzere 4 farklı gruba ayrılmıştır. Mukozal ve akral bölge yerleşimli lezyonlar değerlendirme dışı bırakılmıştır.

3.5. Histopatolojik Değerlendirme

Çalışma kapsamında adjuvan sistemik melanom tedavisi alan melanom hastalarının tedavi sırasında veya tedavi sonrasındaki klinik takibinde dijital dermoskopik görüntülemeden bağımsız olarak; adjuvan sistemik tedavi kullanmamış melanom hastalarının klinik takibinde halihazırda önceden eksizyon uygulanmış melanositik lezyonlarına ait histopatolojik preparatları 2'si dermatopatolog olmak üzere üç araştırmacı tarafından incelenmiştir. Histopatolojik olarak melanositik nevüs tanısı ile uyumlu olmayan lezyonlar değerlendirme dışı bırakılmıştır. Melanositik nevüs tanısı taşıyan lezyonlar aşağıda belirtilen histopatolojik bulgular açısından değerlendirilmiş ve gözlenen histopatolojik bulgular belirtilen seçenekler doğrultusunda derecelendirilmiştir:

Tablo 3.2. Melanositik nevüslerin histopatolojik incelemesinde kullanılan kriterler

Yapısal atipi	Var	Yok		
Sitolojik atipi	Şiddetli sitolojik atipi	Hafif sitolojik atipi	Yok	
İnflamasyon	Şiddetli inflamasyon	Orta dereceli inflamasyon	Hafif inflamasyon	Yok
Melanofaj varlığı	Var	Yok		
Fibroplazi	Var	Yok		

Lezyonda genel asimetri varlığı, melanositlerin intraepidermal lentijinöz hiperplazisi, melanosit yuvaları arasındaki boyut ve şekil farklılıkları, melanosit yuvaları arasında köprüleşme görülmesi ve dermoepidermal bileşkedeki melanositik yuvaların dermal komponentin ötesine uzanması şeklinde tanımlanan omuz fenomeninin görülmesi yapısal atipi olarak tanımlanmıştır (Resim 4.11).

Nükleus boyutundaki artış, hiperkromazi varlığı ve nükleolustaki belirginleşme sitolojik atipi olarak tanımlanmıştır. Bazal keratinosit çekirdeklerinin 1-2 katı büyüklükte, dar veya kumsu pigment içeren geniş sitoplazmalı, hafif veya orta şiddette nükleer atipinin izlendiği, nükleolus belirginleşmesi olmayan melanositlerin varlığı hafif sitolojik atipi olarak kabul edilmiştir. Bazal keratinosit çekirdeklerinin 2 katından daha büyük, geniş sitoplazmalı, şiddetli nükleer atipinin izlendiği, nükleolus belirginleşmesi olan melanositlerin varlığı şiddetli sitolojik atipi olarak kabul edilmiştir (Resim 4.12).

Displastik nevüs histopatolojik kriterlerinden sayılan stromal yanıt; inflamasyon, melanofaj ve fibroplazi varlığı açısından değerlendirilmiştir. Lenfositik infiltrasyonun yoğunluğuna bağlı olarak hafif inflamasyon, orta dereceli inflamasyon ve şiddetli inflamasyon şeklinde 3 farklı inflamasyon şiddeti tanımlanmıştır. Histopatolojik incelemede melanin içeren makrofajların bulunması melanofaj varlığı; konsentrik eozinofilik fibrozis veya lameller fibrozis görülmesi fibroplazi varlığı şeklinde tanımlanmıştır (Resim 4.12, 4.13, 4.14)

Histopatolojik preparatları değerlendirilen lezyonlar vücuttaki lokalizasyonlarına göre baş-boyun, gövde, üst ekstremité ve alt ekstremité olmak üzere 4 farklı gruba ayrılmıştır.

3.6. İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 23.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya median [minimum-maksimum] ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Tedavi grupları arasında cinsiyet dağılımı bakımından farklılık olup olmadığı Ki Kare testi ile, görüntüleme yaşı bakımından farklılık olup olmadığı bağımsız gruplarda t testi ile, takip süresi bakımından farklılık olup olmadığı ise Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Nevüslerde oluşan boyut, pigmentasyon, ağ silinmesi, ağ belirginleşmesi, atipik değişiklik, yeni dot/globül, kaybolan dot/globül değişiklikleri üzerinde cinsiyet, görüntüleme yaşı, takip süresi, nevüs lokalizasyonu ve tedavi gruplarının etkisinin olup olmadığı, genelleştirilmiş eşitlik kestirimleri yöntemi (Generalized Estimating Equations – GEE) ile belirlendi. İstatiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.7. Etik Kurul Onayı

Çalışmanın etik kurul onayı için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruldu. 06/06/2023 tarihinde GO 23/482 proje numarası ve 2023/10-17 karar sayısı ile alınan etik kurul onayı Ek-3'te sunulmuştur.

4. BULGULAR

Çalışmaya 1 Ocak 2013 ve 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda histopatolojik olarak doğrulanmış melanom tanısı ile takip edilen 18 yaş üstü 67 hasta dahil edildi. Adjuvan sistemik melanom tedavisi alan 25 (%37.3) hasta; adjuvan sistemik melanom tedavisi almadan takip edilen 42 (%62.7) hasta mevcuttu.

4.1. Demografik Bilgiler ve Klinik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen toplam 67 melanom hastasının 30'unun (%44.8) erkek, 37'sinin (%55.2) kadın olduğu saptandı. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde adjuvan sistemik tedavi alan 25 hastanın 12'sinin (%48) kadın, 13'ünün (%52) erkek, adjuvan sistemik tedavi almayan 42 hastanın 25'inin (%59.5) kadın, 17'sinin (%40.5) erkek olduğu görüldü. Adjuvan sistemik tedavi alan ve almayan hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.507$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama tanı yaşı 49.01 ± 13.93 (aralık, 22-82) olarak hesaplandı. Adjuvan sistemik tedavi alan hastaların ortalama tanı yaşı 46.36 ± 13.41 (aralık, 22-67) iken adjuvan sistemik tedavi almayan hastaların ortalama tanı yaşı 50.60 ± 14.15 (aralık, 25-82) olarak saptanmıştı. Adjuvan sistemik tedavi alan ve almayan hastalar arasında tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.232$). Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.

Demografik Özellik	Adjuvan sistemik tedavi alan hastalar (n=25)	Adjuvan sistemik tedavi almayan hastalar (n=42)	Toplam hasta (n=67)	P değeri
Cinsiyet n (%)				0.507
Kadın	12 (%48)	25 (%59.5)	37 (%55.2)	
Erkek	13 (%52)	17 (%40.5)	30 (%44.8)	
Yaş ortalama $\pm$ SS aralık	46.36 ± 13.41 22-67	50.60 ± 14.15 25-82	49.01 ± 13.93 22-82	0.232

SS, standart sapma

Hastaların özgeçmiş ve soygeçmişleri incelendiğinde 9 (%13.4) hastanın bilgilerine ulaşamadı.

Hastaların komorbiditeleri incelendiğinde; eşlik eden en sık komorbiditeler hipertansiyon ve diyabetes mellitus olarak belirlendi. Hastaların 19'unda (%28.4) hipertansiyon ve 7'sinde (%10.4) diyabetes mellitus tanısı bulunmaktaydı.

Ailede melanom öyküsüne bakıldığında hastaların 6'sının (%9.0) ailesinde melanom tanısı alan kişiler mevcutken 52'sinin (%77.6) ailesinde melanom yoktu. Ailesinde melanom tanısı olan 6 hastadan 2'sinin babasında, 2'sinin oğlunda, 1'inin anneannesinde ve 1'inin amcasının oğlunda melanom tanısı bulunmaktaydı. Birinci derece yakınlarında melanom öyküsü bulunan 4 hasta mevcuttu.

Ailede malignite öyküsüne bakıldığında hastaların 25'inin (%37.3) en az üçüncü derece yakınlarında herhangi bir kanser tanısı alan kişi mevcutken 33'ünün (%49.2) ailesinde herhangi bir kanser tanısı alan kişi bulunmamaktaydı. Ailesinde malignite öyküsü mevcut olan hastalar incelendiğinde; 25 hastanın 6'sının akciğer kanseri, 5'inin meme kanseri, 3'ünün pankreas kanseri, 3'ünün endometrium kanseri, 3'ünün lösemi, 2'sinin mide kanseri, 2'sinin prostat kanseri, 2'sinin larinks kanseri, 1'inin beyin tümörü, 1'inin kolon kanseri, 1'inin tiroid kanseri, 1'inin osteosarkom, 1'inin mezotelyoma ve 1'inin mesane kanseri tanısı alan akrabaları mevcuttu.

Hastaların kendileri ve ailelerindeki vitiligo öyküsü sorgulandığında 67 hastanın 5'inin (%7.5) kendisinde vitiligo tanısı varken 3'ünün (%4.5) ailesinde vitiligo tanısı olan kişiler mevcuttu.

Hastaların güneş maruziyeti öyküleri sorgulandığında 67 hastadan 29'u (%43.3) aralıklı yoğun güneş maruziyeti öyküsü tariflerken 19'u (%28.4) kronik kümülatif güneş maruziyeti olduğunu belirtmişti.

4.2. Melanoma İlişkin Bulgular

Melanom tanısı ile takip edilen 67 hastadan 63'ünün (%94.0) primer melanom lokalizasyonu tespit edilmiş iken 4 (%6.0) hasta lenf nodunda melanom metastazı ile tanı almış olup primer melanom lokalizasyonu bulunamamıştı. Adjuvan sistemik tedavi alan 25 hastadan 21'inin (%84.0) primer melanom lokalizasyonu belli iken adjuvan sistemik tedavi almayan 42 hastanın tümünün (%100.0) primer melanom lokalizasyonu tespit edilmişti.

Primer melanom alt tipine göre inceleme yapıldığında 67 hastadan 23'ünün (%34.3) yüzeysel yayılan melanom, 12'sinin (%17.9) nodüler melanom, 8'inin (%11.9) lentigo malign melanom, 7'sinin (%10,4) akral lentiginöz melanom, 9'unun (%13,4) nevoid melanom, 1'inin (%1,5) spitzoid melanom ve 1'inin (%1.5) dermal melanom tanısı aldığı görüldü. İki (%3.0) hastanın dış merkez patoloji raporunda primer melanom alt tipi belirtilmemişti. Bu hastalar adjuvan tedavi alma durumlarına göre gruplandırıldığında;

Adjuvan sistemik tedavi alan hastalardan 3 (%12.0) hasta yüzeysel yayılan melanom, 9 (%36.0) hasta nodüler melanom, 2 (%8.0) hasta lentigo malign melanom, 4 (%16.0) hasta nevoid melanom, 1 (%4.0) hasta spitzoid melanom tanısı almıştı. İki (%8.0) hastanın primer melanom alt tipi belli değildi.

Adjuvan sistemik tedavi almayan 20 (%47.6) hasta yüzeysel yayılan melanom, 3 (%7.1) hasta nodüler melanom, 6 (%14.3) hasta lentigo malign melanom, 7 (%16.7) hasta akral lentiginöz melanom, 5 (%11.9) hasta nevoid melanom, 1 (%2.4) hasta dermal melanom tanısı almıştı.

Hastaların melanom lokalizasyonlarına bakıldığında primer melanom lezyonu 67 hastanın 13'ünde (%19.4) baş-boyun, 18'inde (%26.9) gövde, 15'inde (%22.4) üst ekstremité, 11'inde (%16.4) alt ekstremité, 2'sinde (%3.0) palmar bölge ve 4'ünde (%6.0) plantar bölge yerleşimli idi. Dört (%6.0) hastanın primer melanom lokalizasyonu tespit edilememişti. Bu hastalar adjuvan tedavi alma durumlarına göre gruplandırıldığında;

Adjuvan sistemik tedavi alan 8 (%32.0) hasta baş-boyun, 10 (%40.0) hasta gövde, 2 (%8.0) hasta üst ekstremité, 1 (%4.0) hasta alt ekstremité yerleşimli melanoma sahipti. Dört (%16.0) hastanın primer melanom lokalizasyonu bulunamamıştı.

Adjuvan sistemik tedavi almayan 5 (%11.9) hasta baş-boyun, 8 (%19.0) hasta gövde, 13 (%31.0) hasta üst ekstremité, 10 (%23.8) hasta alt ekstremité, 2 (%4.8) hasta palmar bölge ve 4 (%9.5) hasta plantar bölge yerleşimli melanoma sahipti.

Adjuvan sistemik tedavi alan ve almayan hastaların demografik bilgileri ve klinik özellikleri Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Adjuvan sistemik tedavi alan hastaların demografik bilgileri ve klinik özellikleri.

Hasta no	Ad-soyad	Cinsiyet	Tanı yaşı	Klinik evre	Melanom yerleşimi	Melanom tipi
1	C.Ç.	E	50	IIC	Gövde	YYM
2	S.T.	K	38	III	*	*
3	G.K.	K	35	IIB	Baş-boyun	Nevoid
4	Y.Y.	E	22	III	*	*
5	F.Ş.	K	59	III	Baş-boyun	Nodüler
6	M.C.	E	55	III	*	*
7	Z.A.	K	56	III	Gövde	Nevoid
8	E.Y.	K	34	III	Gövde	Nodüler
9	E.A.	E	65	III	Baş-boyun	Belirsiz
10	F.K.	E	48	IB	Gövde	YYM
11	F.Ç.	E	42	III	Baş-boyun	Nodüler
12	K.A.	E	67	III	Üst eks	YYM
13	M.F.	K	45	III	Gövde	Nodüler
14	F.K.	E	51	IIB	Baş-boyun	LMM
15	L.Ö.	E	53	III	Üst eks	Nevoid
16	H.M.	K	48	IIB	Gövde	Nevoid
17	J.G.	K	36	IIB	Gövde	Nodüler
18	B.K.	K	24	IB	Baş-boyun	Nodüler
19	D.C.	K	24	III	Baş-boyun	Nodüler
20	G.G.	K	45	IB	Gövde	Belirsiz
21	A.R.E.	E	59	III	*	*
22	İ.V.	E	27	III	Alt eks	Spitzoid
23	S.B.	K	52	IV	Gövde	Nodüler
24	M.T.	E	61	III	Gövde	Nodüler
25	N.K.	E	63	IIC	Baş-boyun	LMM

E, erkek; K, kadın; Üst eks, üst ekstremité; Alt eks, alt ekstremité; YYM, yüzeysel yayılan melanom; LMM, lentigo malign melanom; *, primeri belirsiz

Tablo 4.3. Adjuvan sistemik tedavi almayan hastaların demografik bilgileri ve klinik özellikleri.

Hasta no	Ad-soyad	Cinsiyet	Tanı yaşı	Klinik evre	Melanom yerleşimi	Melanom tipi
26	G.C.	K	36	IA	Gövde	Nevoid
27	E.Y.	K	30	IB	Alt eks	YYM
28	N.Ö.	K	29	IIB	Baş-boyun	Nodüler
29	S.B.	E	44	IIA	Üst eks	YYM
30	T.Y.	E	63	IB	Üst eks	Dermal
31	N.E.	E	31	IIB	Üst eks	ALM
32	D.A.	E	33	IA	Gövde	YYM
33	İ.Y.	E	45	IB	Üst eks	YYM
34	S.T.	K	60	IB	Plantar	ALM
35	M.K.	K	66	IA	Üst eks	YYM
36	A.A.	K	74	IA	Palmar	ALM
37	E.K.	E	49	IB	Gövde	YYM
38	F.E.	K	72	IB	Alt eks	Nevoid
39	G.G.	K	73	IB	Baş-boyun	LMM
40	M.U.	E	67	IA	Baş-boyun	LMM
41	F.M.	K	56	IIA	Gövde	YYM
42	D.Z.	K	38	IA	Alt eks	YYM
43	İ.Ü.	K	43	IA	Alt eks	YYM
44	E.O.	K	60	IA	Üst eks	YYM
45	S.T.	K	69	IB	Üst eks	YYM
46	H.D.	K	55	IB	Gövde	Nodüler
47	F.Ü.	K	46	IIB	Üst eks	Nodüler
48	Ö.K.	K	42	IB	Üst eks	YYM
49	M.M.	K	52	IB	Baş-boyun	LMM
50	F.K.	E	56	IB	Üst eks	YYM
51	S.K.O.	K	36	IB	Alt eks	Nevoid
52	K.C.	E	35	IB	Alt eks	YYM
53	G.K.	K	70	IIB	Plantar	ALM
54	H.Ç.	K	49	IB	Alt eks	YYM
55	İ.Ö.Ö.	E	52	IA	Üst eks	Nevoid
56	H.K.	K	61	IIB	Plantar	ALM
57	H.R.H.	E	41	IIA	Gövde	YYM
58	S.D.	E	51	IA	Alt eks	LMM
59	B.H.	K	52	IA	Alt eks	YYM
60	Ş.Ö.	K	57	IA	Üst eks	LMM
61	M.Ş.	E	82	IIB	Plantar	ALM
62	O.A.	E	59	IB	Palmar	ALM
63	M.U.	E	46	IB	Gövde	YYM
64	S.Ö.	K	25	IB	Baş-boyun	LMM
65	E.K.	E	33	IA	Gövde	Nevoid
66	H.E.	K	48	IB	Alt eks	YYM
67	S.S.	E	39	IA	Üst eks	YYM

E, erkek; K, kadın; Üst eks, üst ekstremité; Alt eks, alt ekstremité; YYM, yüzeysel yayılan melanom; LMM, lentigo malign melanom; ALM, akral lentiginöz melanom

Adjuvan sistemik tedavi alan grupta tanı anında 16 (%64.0) hastada lenf nodu tutulumu mevcutken 1 (%4.0) hastada uzak metastaz saptanmıştı. Klinik takip sırasında ek olarak 10 hastada daha uzak metastaz gelişmişti. Uzak metastaz

bölgeleri; 3 hastada akciğer, 2 hastada karaciğer, 1 hastada adrenal bez, 1 hastada pankreas, 1 hastada kemik, 1 hastada deri olarak saptandı. Bir hastada akciğer, karaciğer ve kemik olmak üzere üç organda birden metastaz izlenirken 1 hastada da hem karaciğer hem de kemik metastazları vardı.

Adjuvan sistemik tedavi almayan hastaların hiçbirinde tanı anında lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı mevcut değildi.

Hastaların tanı anındaki klinik evreleri incelendiğinde; 14 (%20.9) hastada evre IA, 22 (%32.8) hastada evre IB, 3 (%4.5) hastada evre IIA, 10 (%14.9) hastada evre IIB, 2 (%3.0) hastada evre IIC, 15 (%22.4) hastada evre III, 1 (%1.5) hastada evre IV tespit edildi. Adjuvan sistemik tedavi alan grupta tanı anındaki klinik evre; 3 (%12.0) hastada evre IB, 4 (%16.0) hastada evre IIB, 2 (%8.0) hastada evre IIC, 15 (%60.0) hastada evre III, 1 (%4.0) hastada evre IV olarak saptandı. Adjuvan sistemik tedavi almayan 14 (%33.3) hastanın tanı anında evre IA, 19 (%45.2) hastanın tanı anında evre IB, 3 (%7.1) hastanın tanı anında evre IIA, 6 (%14.3) hastanın tanı anında evre IIB klinik evreye sahip olduğu görüldü.

Hastaların primer melanom alt tipleri, melanom lokalizasyonları ve tanı anındaki klinik evreleri Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların primer melanom alt tipleri, melanom lokalizasyonları ve tanılarındaki klinik evreleri.

	Adjuvan sistemik tedavi alan hastalar (n=25)	Adjuvan sistemik tedavi almayan hastalar (n=42)	Toplam hasta (n=67)
Melanom alt tipi n (%)			
YYM	3(%12.0)	20 (%47.6)	23 (%34.3)
Nodüler	9(%36.0)	3(%7.1)	12 (%17.9)
LMM	2 (%8.0)	6(%14.3)	8 (%11.9)
ALM	0	7 (%16.7)	7 (%10.4)
Nevroid	4 (%16.0)	5 (%11.9)	9 (%13.4)
Spitzoid	1 (%4.0)	0	1 (%1.5)
Dermal	0	1 (%2.4)	1 (%1.5)
Belirsiz	2(%8.0)	0	2 (%3.0)
Primeri belli değil	4 (%16.0)	0	4 (%6.0)
Melanom lokalizasyonu n (%)			
Baş-boyun	8 (%32.0)	5 (%11.9)	13 (%19.4)
Gövde	10 (%40.0)	8 (%19.0)	18 (%26.9)
Üst ekstremité	2 (%8.0)	13 (%31.0)	15 (%22.4)
Alt ekstremité	1 (%4.0)	10 (%23.8)	11 (%16.4)
Palmar	0	2 (%4.8)	2 (%3.0)
Plantar	0	4 (%9.5)	4 (%6.0)
Primeri belli değil	4 (%16.0)	0	4 (%6.0)
Klinik evre n (%)			
IA	0	14 (%33.3)	14 (%20.9)
IB	3 (%12.0)	19 (%45.2)	22 (%32.8)
IIA	0	3 (%7.1)	3 (%4.5)
IIB	4 (%16.0)	6 (%14.3)	10 (%14.9)
IIC	2 (%8.0)	0	2 (%3.0)
III	15 (%60.0)	0	15 (%22.4)
IV	1 (%4.0)	0	1 (%1.5)

YYM, yüzeysel yayılan melanom; LMM, lentigo malign melanom; ALM, akral lentiginöz melanom

Dört hastanın primer melanom lezyonu bulunamadığından 63 hastanın melanom lezyonu histopatolojik özellikler açısından değerlendirilebilmişti.

Breslow tümör kalınlığına göre inceleme yapıldığında 67 hastanın 23'ünde (%34.3) Breslow tümör kalınlığı 1 mm ve altındayken, 40'ında (%59.7) Breslow tümör kalınlığı 1 mm ve üzerinde saptanmıştı. Hastaların Breslow tümör kalınlığı 0.1 mm ile 7.0 mm arasında değişmekteydi. Adjuvan sistemik tedavi alan gruptan primer melanom lezyonu tespit edilen hastaların tamamında Breslow tümör kalınlığı 1 mm

üzerinde tespit edilirken adjuvan sistemik tedavi almayan 19 (%45.2) hastada Breslow tümör kalınlığı 1 mm'nin üzerindeydi.

Melanom lezyonlarının ülserasyon durumuna bakıldığında 67 hastanın 18'inde (%26.9) ülserasyon izlenirken 45'inde (%67.2) ülserasyon izlenmemiştir. Adjuvan sistemik tedavi alan 12 (%48.0) hastanın primer melanom lezyonunda ülserasyon varken adjuvan sistemik tedavi almayan 6 (%14.3) hastanın primer melanom lezyonunda ülserasyon vardı. Tablo 4.5'te hastaların primer melanom lezyonlarına ait histopatolojik özellikler görülmektedir.

Tablo 4.5. Hastaların primer melanom lezyonlarına ait histopatolojik özellikler.

Histopatolojik özellik	Adjuvan sistemik tedavi alan hastalar (n=25)	Adjuvan sistemik tedavi almayan hastalar (n=42)	Toplam hasta (n=67)
Breslow tümör kalınlığı n(%)			
≤1.0 mm	0	23 (%54.7)	23 (%34.3)
1.0-2.0 mm	6 (%24.0)	12 (%28.5)	18 (%26.8)
2.0-4.0 mm	6 (%24.0)	6 (%14.2)	12 (%17.9)
>4.0 mm	9 (%36.0)	1 (%2.3)	10 (%14.9)
Ülserasyon n(%)			
var	12 (%48.0)	6 (%14.3)	18 (%26.9)
yok	9 (%36.0)	36 (%85.7)	45 (%67.2)

4.3. Adjuvan Sistemik Melanom Tedavisi ve Dijital Dermoskopik Görüntülemeye Yönelik Bulgular

Adjuvan sistemik tedavi alan 25 hastanın melanom nedeniyle aldıkları adjuvan sistemik tedaviler incelendiğinde; 6 (%24.0) hastanın IFN- α , 11 (%44.0) hastanın hedefe yönelik tedavi, 8 (%32.0) hastanın immünoterapi aldığı saptandı. Hedefe yönelik tedavi alan hastaların BRAF-MEK kombinasyon tedavisi, immünoterapi alan hastaların ise nivolumab tedavisi aldığı görüldü.

Adjuvan sistemik tedavi alan hastaların ortalama görüntüleme yaşı 47.21 ± 12.67 idi ve hastaların görüntüleme yaşları 22 ile 68 arasında değişmekteydi. IFN- α tedavisi alan hastaların ortalama görüntüleme yaşı 51.00 ± 10.99 (aralık, 35-68), hedefe yönelik tedavi alan hastaların ortalama görüntüleme yaşı 47.50 ± 13.94 (aralık, 22-67), immünoterapi alan hastaların ortalama görüntüleme yaşı 44.00 ± 12.91 (aralık, 25-60) olarak hesaplandı. Tedavi grupları arasında hastaların görüntüleme yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.636$).

Adjuvan sistemik tedavi alan 25 hastanın 10'u (%40.0) şu an almakta olduğu tedavi dışında daha önceden de melanom nedeniyle adjuvan tedavi almıştı. Hastaların melanom nedeniyle daha önceden almış oldukları tedaviler incelendiğinde; 5 hastanın radyoterapi, 2 hastanın kemoterapi (temozolomid, karboplatin+paklitaksel), 3 hastanın IFN- α ve 4 hastanın hedefe yönelik tedavi aldığı görüldü.

Adjuvan sistemik tedavi alan 25 hastanın 20'sinde (%80.0) BRAF geninde mutasyon analizi yapılmıştı. 14 (%56.0) hastada BRAF-V600E mutasyonu saptanırken 6 (%24.0) hastada BRAF geninde mutasyon saptanmamıştı.

Adjuvan sistemik tedavi alan 25 hastanın 12'si (%48.0) tedavi sırasında sistemik yan etki, 13'ü (%52.0) tedavi sırasında kutanöz yan etki tariflemişti. En sık tariflenen sistemik yan etki halsizlik idi ve 4 (%16.0) hastada görülmüştü. En sık rastlanılan kutanöz yan etki fotosensitivite idi ve 7 (%28.0) hastada saptanmıştı. Tedavi sırasında 3 (%12.0) hastada vitiligo, 1 (%4.0) hastada makülopapüler ilaç erüpsiyonu görülmüştü. Beş (%20.0) hasta tedavi sırasında vücudundaki nevüslerde değişiklik olduğunu subjektif olarak belirtmişti. Üç hasta nevüslerinin renginde açılma, 1 hasta nevüslerinin renginde koyulaşma ve 1 hasta nevüslerinin sayısında artış olduğunu ifade etmişti.

Polikliniğimizdeki dijital dermoskopi cihazında adjuvan sistemik tedavi alan 25 hastanın 2558 adet lezyonuna ait görüntü bulunmaktaydı. Her bir hastaya ait görüntülemesi bulunan lezyon sayısı 13 ile 329 arasında değişmekteydi ve ortalama lezyon sayısı 83.00 olarak hesaplandı. Hastalara ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası görüntülemeler değerlendirilirken değerlendirme dışı bırakılma kriterlerine bağlı olarak 1259 adet lezyon değerlendirme dışı bırakıldı. Dijital dermoskopi cihazında hastalara ait 1299 adet melanositik nevüsün tedavi öncesi ve tedavi sonrası görüntülemeleri değerlendirildi. Hastaların görüntülemesi değerlendirilen melanositik nevüs sayıları 4 ile 220 arasında değişmekteydi ve ortalama melanositik nevüs sayısı 42.00 olarak belirlendi. Görüntülemesi değerlendirilen 1299 adet nevüsün 400 (%30.8) tanesi IFN- α , 622 (%47.9) tanesi hedefe yönelik tedavi ve 277 (%21.3) tanesi immünoterapi alan hastalara ait idi.

Hastaların ortalama tedavi süresi 27.68 ± 26.79 ay olarak hesaplandı. En kısa tedavi süresinin 7 ay, en uzun tedavi süresinin 114 ay olduğu görüldü.

Adjuvan sistemik tedavi alan hastaların ortalama takip süresi 21.04 ± 15.47 ay idi ve takip süresi aralığı 4 ile 72 ay arasında değişmekteydi. IFN- α tedavisi alan hastaların ortalama takip süresi 14.83 ± 5.98 ay (aralık, 8-25), hedefe yönelik tedavi alan hastaların ortalama takip süresi 26.80 ± 21.08 ay (aralık, 9-72), immünoterapi alan hastaların ortalama takip süresi 18.50 ± 10.09 ay (aralık, 4-31) olarak hesaplandı. Tedavi grupları arasında hastaların takip süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.510$). Tedavi gruplarındaki hastalara ait demografik bilgiler ve klinik özellikler Tablo 4.6’da izlenmektedir.

Tablo 4.6. Tedavi gruplarındaki hastaların demografik bilgileri ve klinik özellikleri.

	IFN- α tedavisi (n=6)	Hedefe yönelik tedavi (n =11)	İmmünoterapi (n=8)	Toplam hasta (n=25)
Cinsiyet				
Kadın	3 (%50.0)	4 (%36.4)	5 (%62.5)	12 (%48.0)
Erkek	3 (%50.0)	7 (%63.6)	3 (%37.5)	13 (%52.0)
Görüntüleme yaşı (yıl)				
ortalama $\pm$ SS aralık	51.00 ± 10.99 35-68	47.50 ± 13.94 22-67	44.00 ± 12.91 25-60	47.21 ± 12.67 22-68
Nevüs sayısı				
n (%)	400 (%30.8)	622 (%47.9)	277 (%21.8)	1299 (%100.0)
Takip süresi (ay)				
ortalama $\pm$ SS aralık	14.83 ± 5.98 8-25	26.80 ± 21.08 9-72	18.50 ± 10.09 4-31	21.04 ± 15.47 4-72
Nevüs lokalizasyonu				
Baş-boyun	15 (%3.7)	34 (%5.4)	32 (%11.5)	81 (%6.2)
Gövde	153 (%38.2)	234 (%37.6)	70 (%25.2)	457 (%35.2)
Üst ekstremité	122 (%30.5)	219 (%35.2)	116 (%41.8)	457 (%35.2)
Alt ekstremité	110 (%27.5)	135 (%21.7)	59 (%21.2)	304 (%23.4)

SS, standart sapma; IFN- α , interferon-alfa

4.3.1. Lezyon Boyutunda Değişiklik

Tedavi sonrasında, tedavi öncesi görüntülemeler ile karşılaştırıldığında, 1299 adet melanositik nevüsün 170 (%13.1) tanesinin boyutunda küçülme, 138 (%10.6) tanesinin boyutunda büyüme gözlenmişti. Boyutunda değişiklik gözlenmeyen 991 (%76.3) adet melanositik nevüs mevcuttu. Tablo 4.7’de demografik ve klinik verilerin lezyon boyutu ile ilişkisi gözlenmektedir.

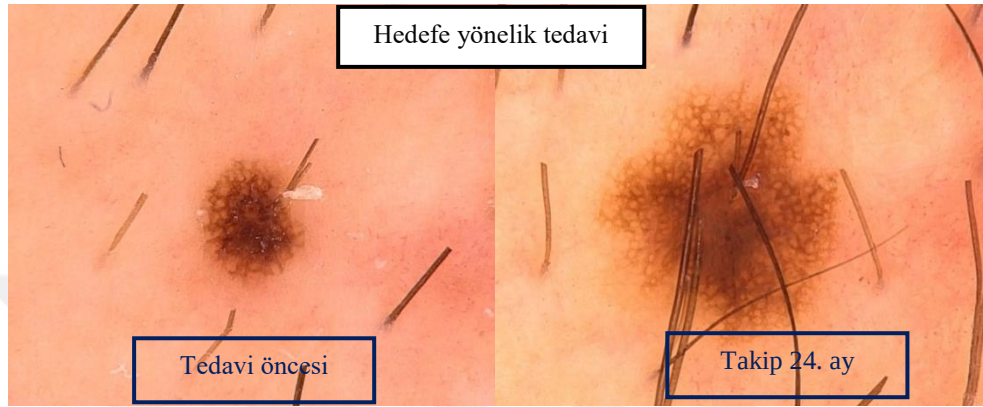


Tablo 4.7. Demografik ve klinik verilerin lezyon boyutu ile ilişkisi.

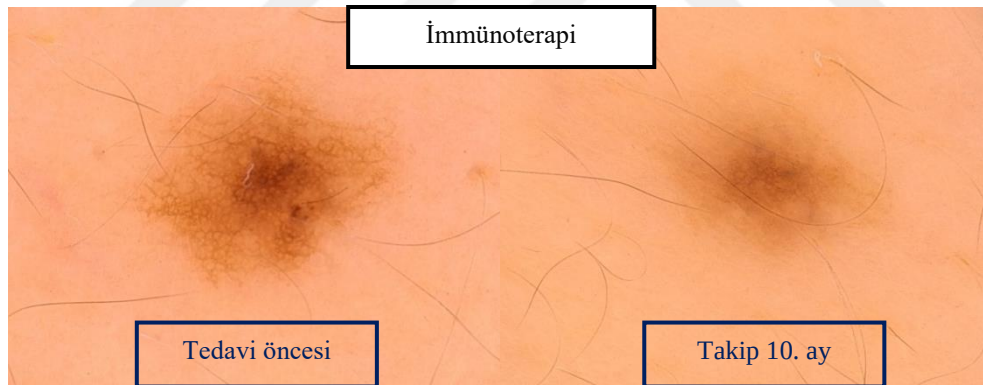
	Boyutu değişmemiş(n=991)	Boyutu küçülmüş(n=170)	Boyutu büyümüş(n=138)	Toplam nevüs(n=1299)	P değeri	Odds oranı(%95 GA)
Cinsiyet n (%)					0.773	
Erkek,	513 (%75.9)	64 (%9.5)	99 (%14.6)	676 (%52.0)		*
Kadın,	478 (%76.7)	106 (%17.0)	39 (%6.3)	623 (%48.0)		0.86 (0.31-2.36)
Görüntüleme yaşı (yıl)					0.013	
ortalama±SS aralık	46.71±13.85 22-68	45.22±13.41 22-67	32.99±15.30 22-68	45.06±14.56 22-68		0.96 (0.93-0.99)
Takip süresi (ay)					0.202	
ortalama±SS aralık	22.14±17.07 4-72	27.59±20.12 8-72	26.24±7.77 9-53	23.29±16.90 4-72		1.01 (0.99-1.03)
Nevüs lokalizasyonun (%)					0.485	
Baş-boyun	65 (%80.2)	12 (%14.8)	4 (%4.9)	81 (%6.2)	*	*
Gövde	355 (%77.7)	67 (%14.7)	35 (%7.7)	457 (%35.2)	0.661	1.18 (0.55-2.54)
Üst ekstremité	350 (%76.6)	48 (%10.5)	59 (%12.9)	457 (%35.2)	0.416	1.34 (0.66-2.71)
Alt ekstremité	221 (%72.7)	43 (%14.1)	40 (%13.2)	304 (%23.4)	0.217	1.60 (0.75-3.41)
Tedavi grupları n (%)					0.134	
IFN-α	333 (%83.3)	44 (%11.0)	23 (%5.8)	400 (%30.8)	0.994	0.99 (0.38-2.58)
Hedefe yönelik tedavi	427 (%68.6)	99 (%15.9)	96 (%15.4)	622 (%47.9)	0.092	2.32 (0.87-6.19)
İmmünoterapi	231 (%83.4)	27 (%9.7)	19 (%6.9)	277 (%21.3)	*	*

SS, standart sapma; IFN-α, interferon-alfa; *,odds oranı hesaplanırken seçilen referans grubu

Boyut değişikliği gözlenen nevüslere sahip hastaların ortalama görüntüleme yaşı, boyut değişikliği gözlenmeyen nevüslere sahip hastaların ortalama görüntüleme yaşından daha düşük saptanmıştı. Lezyon boyutunda değişiklik açısından görüntüleme yaşının etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu ($p=0.013$).



Resim 4.1. Büyüme ve pigment ağında belirginleşme gözlenen nevüs.



Resim 4.2. Küçülme, pigmentasyonunda azalma ve pigment ağında silinme gözlenen nevüs.

4.3.2. Global Pigmentasyon Değişikliği

Tedavi sonrasında, tedavi öncesi görüntülemeler ile karşılaştırıldığında, 1299 adet melanositik nevüsün 573 (%44.1) tanesinin pigmentasyonunda azalma, 46 (%3.5) tanesinin pigmentasyonunda artma gözlenmişti. Pigmentasyonunda değişiklik gözlenmeyen 680 (%52.3) adet melanositik nevüs mevcuttu. Tablo 4.8’de demografik ve klinik verilerin global pigmentasyon değişikliği ile ilişkisi gözlenmektedir.

Tablo 4.8. Demografik ve klinik verilerin global pigmentasyon değişikliği ile ilişkisi.

	Pigmentasyon değişmemiş(n=680)	Pigmentasyon azalmış(n=573)	Pigmentasyon artmış(n=46)	Toplamnevüs (n=1299)	P değeri	Odds oranı (%95 GA)
Cinsiyetn (%)					0.633	
Erkek,	333 (%49.3)	316 (%46.7)	27 (%4.0)	676 (%52.0)		*
Kadın,	347 (%55.7)	257 (%41.3)	19 (%3.0)	623 (%48.0)		0.77 (0.26-2.24)
Görüntüleme yaşı(yıl)					0.420	
ortalama±SS aralık	46.80±12.87 22-68	42.61±15.92 22-68	49.83±15.54 22-68	45.06±14.56 22-68		0.98 (0.95-1.02)
Takip süresi(ay)					0.001	
ortalama±SS aralık	17.82±10.96 4-72	29.83±20.34 4-72	22.63±13.09 9-72	23.29±16.90 4-72		1.03 (1.01-1.06)
Nevüs lokalizasyonun (%)					0.267	
Baş-boyun	51 (%63.0)	27 (%33.3)	3 (%3.7)	81 (%6.2)	*	*
Gövde	217 (%47.5)	221 (%48.4)	19 (%4.2)	457 (%35.2)	0.092	1.83 (0.90-3.71)
Üst ekstremité	245 (%53.6)	195 (%42.7)	17 (%3.7)	457 (%35.2)	0.318	1.44 (0.70-2.99)
Alt ekstremité	167 (%54.9)	130 (%42.8)	7 (%2.3)	304 (%23.4)	0.497	1.34 (0.57-3.14)
Tedavi grupları n (%)					0.000	
IFN-α	290 (%72.5)	88 (%22.0)	22 (%5.5)	400 (%30.8)	0.947	0.97 (0.39-2.37)
Hedefe yönelik tedavi	193 (%31.0)	413 (%66.4)	16 (%2.6)	622 (%47.9)	0.001	4.80 (1.92-11.99)
İmmünoterapi	197 (%71.1)	72 (%26.0)	8 (%2.9)	277 (%21.3)	*	*

SS, standart sapma; IFN-α, interferon-alfa; *,odds oranı hesaplanırken seçilen referans grubu



Resim 4.3. Küçülme ve pigmentasyonunda azalma gözlenen nevüs.

Tekli analizde takip süresi ve tedavi gruplarının global pigmentasyon değişikliği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görüldüğünden bu değişkenler kullanılarak çoklu analiz yapılmıştır. Çoklu analiz sonuçları değerlendirildiğinde, daha uzun süre takip edilen hastalarda global pigmentasyonda değişim görülme ihtimali artmaktaydı ($p=0.011$). Hedefe yönelik tedavi alan hastalarda, immünoterapi alan hastalar ile karşılaştırıldığında, 3.74 (%95 GA; 1.70-8.24) kat daha sık global pigmentasyonda değişim gözlenmişti ($p=0.001$). Tablo 4.9'da çoklu analizde takip süresi ve tedavi gruplarının global pigmentasyon değişikliğine etkisi izlenmektedir.

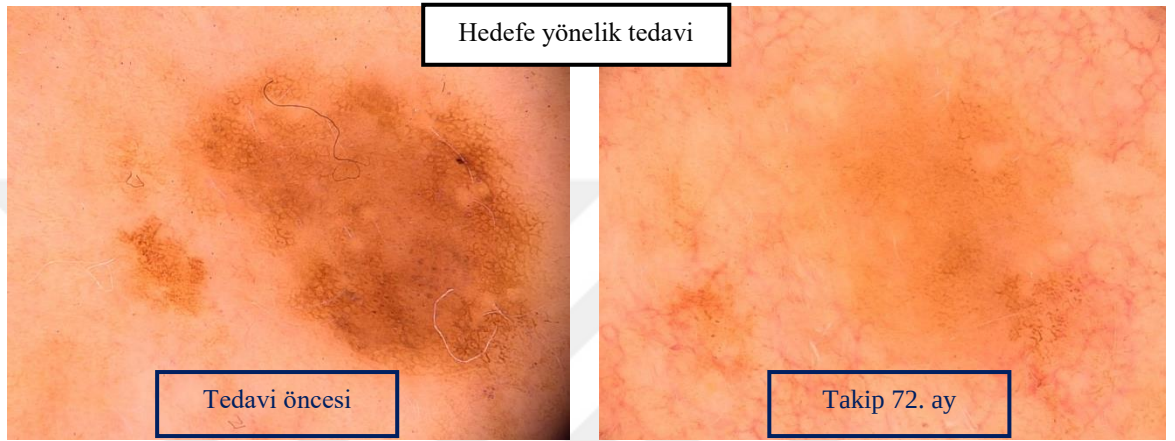
Tablo 4.9. Takip süresi ve tedavi gruplarının global pigmentasyon değişikliğine etkisi.

	P değeri	Odds oranı (%95 GA)
Takip süresi	0.011	1.02 (1.00-1.04)
Tedavi grupları	0.000	
IFN- α	0.832	1.08 (0.49-2.38)
Hedefe yönelik tedavi	0.001	3.74 (1.70-8.24)
İmmünoterapi	*	*

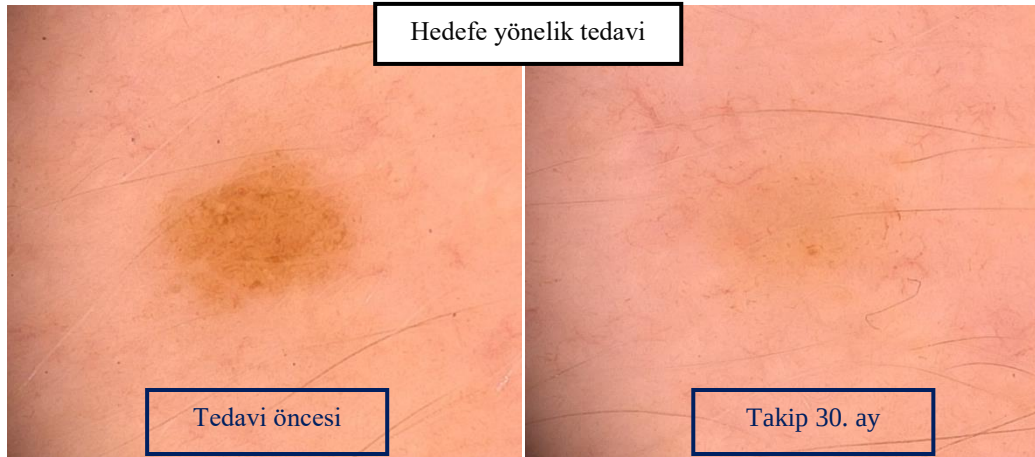
IFN- α , interferon-alfa; *,odds oranı hesaplanırken seçilen referans grubu

4.3.3. Pigment Ağının Atipik Değişiklikler Olmaksızın Silinmesi

Tedavi sonrasında, tedavi öncesi görüntülemeler ile karşılaştırıldığında, 1299 adet melanositik nevüsün 200 (%15.4) tanesinin pigment ağında, atipik değişiklikler olmaksızın silinme gözlenmişti. Tablo 4.10'da demografik ve klinik verilerin pigment ağında silinme ile ilişkisi gözlenmektedir.



Resim 4.4. Pigmentasyonunda azalma ve pigment ağında silinme gözlenen nevüs.



Resim 4.5. Küçülme, pigmentasyonunda azalma ve pigment ağında silinme gözlenen nevüs.

Tablo 4.10. Demografik ve klinik verilerin pigment ağında silinme ile ilişkisi.

	Pigment ağında silinme var (n=200)	Pigment ağında silinme yok (n=1099)	Toplam nevüs (n=1299)	P değeri	Odds oranı (%95 GA)
Cinsiyet n (%)				0.496	
Erkek,	117 (%17.3)	559 (%82.7)	676 (%52.0)		1.36 (0.55-3.31)
Kadın,	83 (%13.3)	540 (%86.7)	623 (%48.0)		*
Görüntüleme yaşı (yıl)				0.795	
ortalama±SS aralık	45.89±16.28 22-68	44.90±14.22 22-68	45.06±14.56 22-68		1.00 (0.96-1.04)
Takip süresi (ay)				0.043	
ortalama±SS aralık	28.04±21.25 8-72	22.43±15.84 4-72	23.29±16.90 4-72		1.01 (1.00-1.03)
Nevüs lokalizasyonu n (%)				0.008	
Baş-boyun	8 (%9.9)	73 (%90.1)	81 (%6.2)	0.929	1.03 (0.44-2.42)
Gövde	108 (%23.6)	349 (%76.4)	457 (%35.2)	0.001	2.93 (1.55-5.52)
Üst ekstremité	55 (%12.0)	402 (%88.0)	457 (%35.2)	0.316	1.29 (0.78-2.15)
Alt ekstremité	29 (%9.5)	275 (%90.5)	304 (%23.4)	*	*
Tedavi grupları n (%)				0.000	
IFN- α	26 (%6.5)	374 (%93.5)	400 (%30.8)	0.896	1.06 (0.42-2.65)
Hedefe yönelik tedavi	157 (%25.2)	465 (%74.8)	622 (%47.9)	0.000	5.16 (2.86-9.32)
İmmünoterapi	17 (%6.1)	260 (%93.9)	277 (%21.3)	*	*

SS, standart sapma; IFN- α , interferon-alfa; *,odds oranı hesaplanırken seçilen referans grubu

Tekli analizde takip süresi, nevüs lokalizasyonu ve tedavi gruplarının pigment ağında silinme açısından istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görüldüğünden, bu değişkenler kullanılarak çoklu analiz yapılmıştır. Çoklu analiz sonuçları değerlendirildiğinde, gövde yerleşimli nevüslerde, alt ekstremité yerleşimli nevüsler ile karşılaştırıldığında, 3.12 (%95 GA; 1.76-5.51) kat daha sık pigment ağında silinme gözlenmişti (p=0.000). Hedefe yönelik tedavi alan hastalarda ise, immünoterapi alan hastalar ile karşılaştırıldığında, 4.39 (%95 GA; 2.62-7.37) kat daha sık pigment ağında silinme gözlenmişti (p=0.000). Tablo 4.11’de çoklu analizde takip süresi, nevüs lokalizasyonu ve tedavi gruplarının pigment ağında silinme üzerine etkisi izlenmektedir.

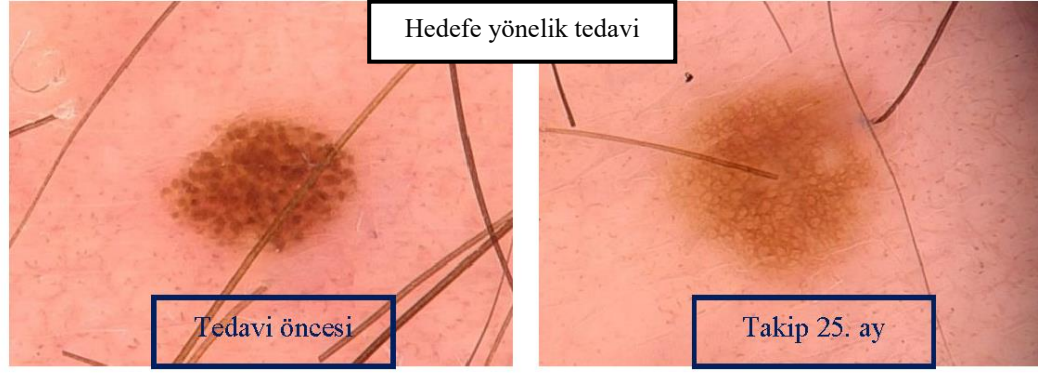
Tablo 4.11. Takip süresi, nevüs lokalizasyonu ve tedavi gruplarının pigment ağında silinme üzerine etkisi.

	P değeri	Odds oranı (%95 GA)
Takip süresi	0.447	1.00 (0.98-1.02)
Nevüs lokalizasyonu	0.001	
Baş-boyun	0.700	1.13 (0.60-2.13)
Gövde	0.000	3.12 (1.76-5.51)
Üst ekstremité	0.269	1.32 (0.80-2.18)
Alt ekstremité	*	*
Tedavi grupları	0.000	
IFN- α	0.940	0.96 (0.42-2.20)
Hedefe yönelik tedavi	0.000	4.39 (2.62-7.37)
İmmünoterapi	*	*

IFN- α , interferon-alfa; *,odds oranı hesaplanırken seçilen referans grubu

4.3.4. Pigment Ağının Atipik Değişiklikler Olmaksızın Belirginleşmesi

Tedavi sonrasında, tedavi öncesi görüntülemeler ile karşılaştırıldığında, 1299 adet melanositik nevüsün 167 (%12.9) tanesinin pigment ağında, atipik değişiklikler olmaksızın belirginleşme izlenmişti. Tablo 4.12’de demografik ve klinik verilerin pigment ağında belirginleşme ile ilişkisi gözlenmektedir.



Resim 4.6. Büyüme, pigmentasyonunda azalma, pigment ağında belirginleşme ve nokta/globül kaybı gözlenen nevüs.

Tablo 4.12. Demografik ve klinik verilerin pigment ağında belirginleşme ile ilişkisi.

	Pigment ağında belirginleşme var (n=167)	Pigment ağında belirginleşme yok(n=1132)	Toplamnevüs (n=1299)	P değeri	Odds oranı (%95 GA)
Cinsiyet n (%)				0.378	
Erkek,	99 (%14.6)	577 (%85.4)	676 (%52.0)		1.40 (0.66-2.95)
Kadın,	68 (%10.9)	555 (%89.1)	623 (%48.0)		*
Görüntüleme yaşı (yıl)				0.122	
ortalama±SS aralık	41.92±15.56 22-68	45.52±14.35 22-68	45.06±14.56 22-68		0.98 (0.96-1.00)
Takip süresi (ay)				0.057	
ortalama±SS aralık	27.89±16.09 4-72	22.61±16.92 4-72	23.29±16.90 4-72		1.01 (0.99-1.03)
Nevüs lokalizasyonu n (%)				0.002	
Baş-boyun	4 (%4.9)	77 (%95.1)	81 (%6.2)	*	*
Gövde	40 (%8.8)	417 (%91.2)	457 (%35.2)	0.460	1.84 (0.36-9.40)
Üst ekstremité	54 (%11.8)	403 (%88.2)	457 (%35.2)	0.280	2.57 (0.46-14.40)
Alt ekstremité	69 (%22.7)	235 (%77.3)	304 (%23.4)	0.058	5.65 (0.94-33.77)
Tedavi grupları n (%)				0.844	
IFN-α	56 (%14.0)	344 (%86.0)	400 (%30.8)	0.560	1.44 (0.41-5.02)
Hedefe yönelik tedavi	83 (%13.3)	539 (%86.7)	622 (%47.9)	0.639	1.36 (0.36-5.09)
İmmünoterapi	28 (%10.1)	249 (%89.9)	277 (%21.3)	*	*

SS, standart sapma; IFN-α, interferon-alfa; *,odds oranı hesaplanırken seçilen referans grubu

Takip süresi ve nevüs lokalizasyonunun pigment ağında belirginleşme üzerindeki etkisini incelemek için bu değişkenler kullanılarak çoklu analiz

yapılmıştır. Çoklu analiz sonuçları değerlendirildiğinde, pigment ağında belirginleşme üzerinde takip süresinin istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı ($p=0.183$). Baş-boyun yerleşimi ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında gövde, üst ekstremité ve alt ekstremité yerleşimi gösteren nevüslerde pigment ağında belirginleşme açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi ($p=0.451$, $p=0.285$, $p=0.069$). Tablo 4.13'te çoklu analizde takip süresi ve nevüs lokalizasyonunun pigment ağında belirginleşme üzerine etkisi izlenmektedir.

Tablo 4.13. Takip süresi ve nevüs lokalizasyonunun pigment ağında belirginleşme üzerine etkisi.

	P değeri	Odds oranı (%95 GA)
Takip süresi	0.183	1.01 (0.99-1.02)
Nevüs lokalizasyonu	0.007	
Baş-boyun	*	*
Gövde	0.451	1.86 (0.36-9.45)
Üst ekstremité	0.285	2.52 (0.46-13.78)
Alt ekstremité	0.069	5.20 (0.87-30.77)

*,odds oranı hesaplanırken seçilen referans grubu

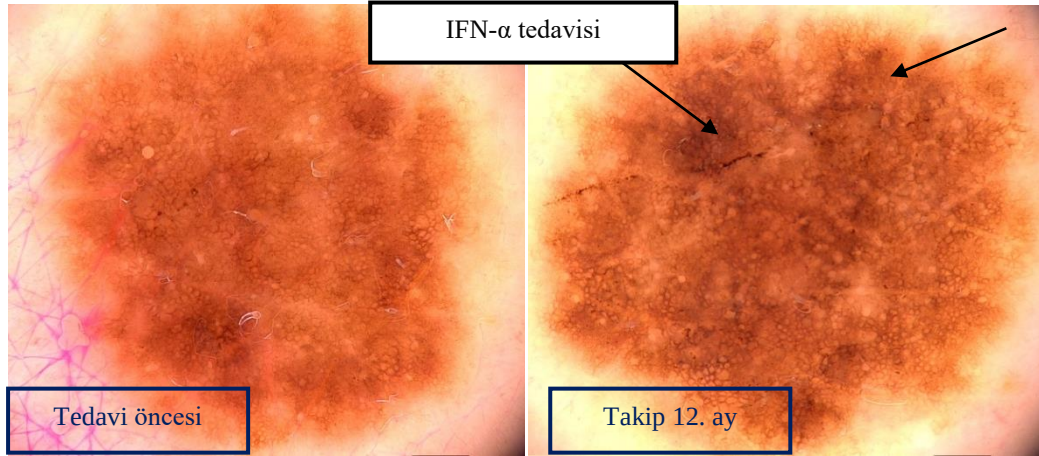
4.3.5. Pigment Ağında Atipik Değişiklikler Gelişimi

Pigment ağında atipik değişiklikler olarak tanımlanan ağ atkı kalınlıkları, renkleri, dağılımları ve ağ gözlerinin çaplarında değişkenlik, tedavi sonrasında, tedavi öncesi görüntülemeler ile karşılaştırıldığında, 1299 adet melanositik nevüsün 35 (%2.7) tanesinde gelişmişti. Tablo 4.14'te demografik ve klinik verilerin pigment ağında atipik değişiklik ile ilişkisi gözlenmektedir.

Tablo 4.14. Demografik ve klinik verilerin pigment ağında atipik değişiklik ile ilişkisi.

	Pigment ağında atipik değişiklik var (n=35)	Pigment ağında atipik değişiklik yok (n=1264)	Toplam nevüs (n=1299)	P değeri	Odds oranı (%95 GA)
Cinsiyet n (%)				0.973	
Erkek,	18 (%2.7)	658 (%97.3)	676 (%52.0)		0.97 (0.23-4.11)
Kadın,	17 (%2.7)	606 (%97.3)	623 (%48.0)		*
Görüntüleme yaşı (yıl)				0.113	
ortalama±SS aralık	52.37±12.78 22-68	44.85±14.55 22-68	45.06±14.56 22-68		1.03 (0.99-1.09)
Takip süresi (ay)				0.251	
ortalama±SS aralık	18.85±15.76 4-72	23.41±16.92 4-72	23.29±16.90 4-72		0.97 (0.94-1.01)
Nevüs lokalizasyonu n (%)				0.005	
Baş-boyun	2 (%2.5)	79 (%97.5)	81 (%6.2)	0.343	1.90 (0.50-7.19)
Gövde	18 (%3.9)	439 (%96.1)	457 (%35.2)	0.001	3.08 (1.61-5.88)
Üst ekstremité	6 (%1.3)	451 (%98.7)	457 (%35.2)	*	*
Alt ekstremité	9 (%3.0)	295 (%97.0)	304 (%23.4)	0.231	2.29 (0.58-8.91)
Tedavi grupları n (%)				0.003	
IFN- α	23 (%5.8)	377 (%94.3)	400 (%30.8)	0.027	3.31 (1.14-9.62)
Hedefe yönelik tedavi	7 (%1.1)	615 (%98.9)	622 (%47.9)	0.298	0.61 (0.25-1.52)
İmmünoterapi	5 (%1.8)	272 (%98.2)	277 (%21.3)	*	*

SS, standart sapma; IFN- α , interferon-alfa; *,odds oranı hesaplanırken seçilen referans grubu



Resim 4.7. Pigmentasyonunda artma ve pigment ağında atipik değişiklik gözlenen nevüs.

Tekli analizde nevüs lokalizasyonu ve tedavi gruplarının pigment ağında atipik değişiklik gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görüldüğünden bu değişkenler kullanılarak çoklu analiz yapılmıştır. Çoklu analiz sonuçları değerlendirildiğinde, gövde yerleşimli nevüslerde, üst ekstremitte yerleşimli nevüsler ile karşılaştırıldığında, 2.86 (%95 GA; 1.38-5.93) kat daha sık pigment ağında atipik değişiklikler gelişmişti ($p=0.004$). IFN- α tedavisi alan hastalarda ise, immünoterapi alan hastalar ile karşılaştırıldığında, 2.98 (%95 GA; 1.15-7.72) kat daha sık pigment ağında atipik değişiklikler gelişmişti ($p=0.025$). Tablo 4.15'te çoklu analizde nevüs lokalizasyonu ve tedavi gruplarının pigment ağında atipik değişiklik üzerine etkisi izlenmektedir.

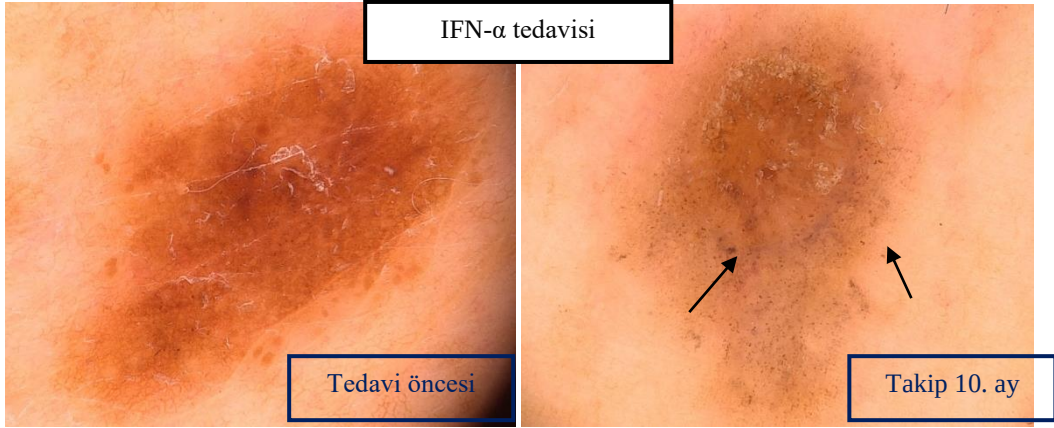
Tablo 4.15. Nevüs lokalizasyonu ve tedavi gruplarının pigment ağında atipik değişiklik üzerine etkisi.

	P değeri	Odds oranı (%95 GA)
Nevüs lokalizasyonu	0.029	
Baş-boyun	0.280	2.13 (0.54-8.42)
Gövde	0.004	2.86 (1.38-5.93)
Üst ekstremité	*	*
Alt ekstremité	0.339	2.00 (0.48-8.31)
Tedavi grupları	0.001	
IFN- α	0.025	2.98 (1.15-7.72)
Hedefe yönelik tedavi	0.175	0.56 (0.24-1.28)
İmmünoterapi	*	*

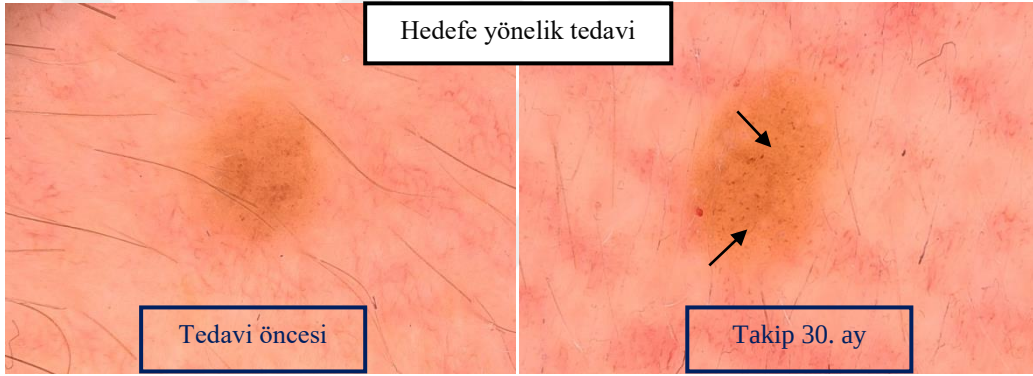
IFN- α , interferon-alfa; *,odds oranı hesaplanırken seçilen referans grubu

4.3.6. Yeni Nokta veya Globül Oluşumu

Tedavi sonrasında, tedavi öncesi görüntülemeler ile karşılaştırıldığında, 1299 adet melanositik nevüsün 97 (%7.5) tanesinde yeni nokta veya globül oluşmuştu. Tablo 4.16'da demografik ve klinik verilerin yeni nokta veya globül oluşumu ile ilişkisi gözlenmektedir.



Resim 4.8. Pigmentasyonunda azalma ve yeni nokta/globül oluşumu gözlenen nevüs.



Resim 4.9. Büyüme ve yeni nokta/globül oluşumu gözlenen nevüs.

Tablo 4.16. Demografik ve klinik verilerin yeni nokta veya globül oluşumu ile ilişkisi.

	Yeni nokta veya globül var (n=97)	Yeni nokta veya globül yok (n=1202)	Toplam nevüs (n=1299)	P değeri	Odds oranı (%95 GA)
Cinsiyet n (%)				0.248	
Erkek,	58 (%8.6)	618 (%91.4)	676 (%52.0)		1.40 (0.78-2.50)
Kadın,	39 (%6.3)	584 (%93.7)	623 (%48.0)		*
Görüntüleme yaşı (yıl)				0.399	
ortalama±SS aralık	46.25±15.21 22-68	44.96±14.50 22-68	45.06±14.56 22-68		1.00 (0.99-1.02)
Takip süresi (ay)				0.004	
ortalama±SS aralık	18.72±11.61 4-72	23.66±17.21 4-72	23.29±16.90 4-72		0.97 (0.96-0.99)
Nevüs lokalizasyonu n (%)				0.012	
Baş-boyun	5 (%6.2)	76 (%93.8)	81 (%6.2)	0.413	1.47 (0.58-3.71)
Gövde	46 (%10.1)	411 (%89.9)	457 (%35.2)	0.002	2.50 (1.38-4.53)
Üst ekstremité	33 (%7.2)	424 (%92.8)	457 (%35.2)	0.170	1.74 (0.78-3.85)
Alt ekstremité	13 (%4.3)	291 (%95.7)	304 (%23.4)	*	*
Tedavi grupları n (%)				0.280	
IFN- α	37 (%9.3)	363 (%90.8)	400 (%30.8)	0.235	1.46 (0.77-2.75)
Hedefe yönelik tedavi	42 (%6.8)	580 (%93.2)	622 (%47.9)	0.915	1.04 (0.49-2.21)
İmmünoterapi	18 (%6.5)	259 (%93.5)	277 (%21.3)	*	*

SS, standart sapma; IFN- α , interferon-alfa; *,odds oranı hesaplanırken seçilen referans grubu

Tekli analizde takip süresi ve nevüs lokalizasyonunun yeni nokta veya globül oluşumu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görüldüğünden bu değişkenler kullanılarak çoklu analiz yapılmıştır. Çoklu analiz sonuçları değerlendirildiğinde, hastaların takip süresi arttıkça yeni nokta veya globül oluşma ihtimali azalmaktaydı ($p=0.011$). Gövde yerleşimli nevüslerde, alt ekstremité yerleşimli nevüsler ile karşılaştırıldığında, 2.21 (%95 GA; 1.25-3.89) kat daha sık yeni nokta veya globül izlenmişti ($p=0.006$). Tablo 4.17’de çoklu analizde takip süresi ve nevüs lokalizasyonunun yeni nokta veya globül oluşumu üzerine etkisi izlenmektedir.

Tablo 4.17. Takip süresi ve nevüs lokalizasyonunun yeni nokta veya globül oluşumu üzerine etkisi.

	P değeri	Odds oranı (%95 GA)
Takip süresi	0.011	0.97 (0.96-0.99)
Nevüs lokalizasyonu	0.043	
Baş-boyun	0.531	1.28 (0.58-2.84)
Gövde	0.006	2.21 (1.25-3.89)
Üst ekstremité	0.196	1.62 (0.77-3.37)
Alt ekstremité	*	*

*,odds oranı hesaplanırken seçilen referans grubu

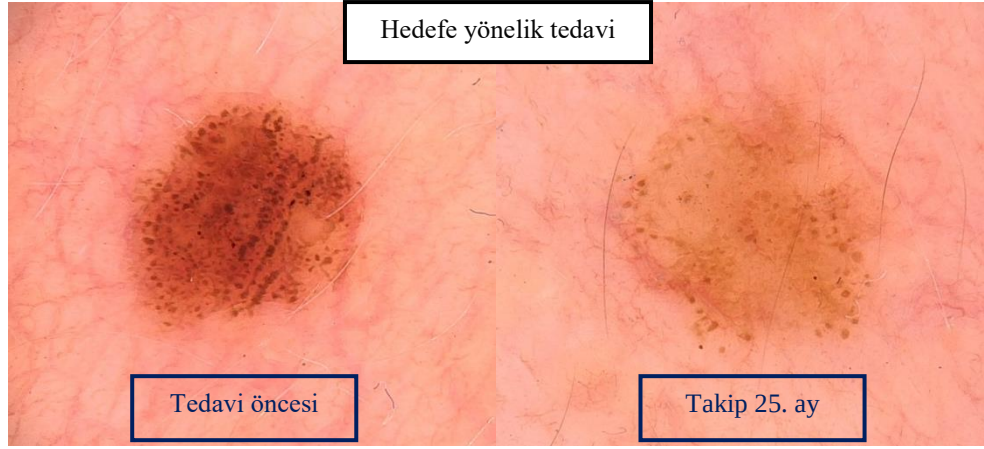
4.3.7. Var Olan Nokta veya Globüllerin Kaybı

Tedavi sonrasında, tedavi öncesi görüntülemeler ile karşılaştırıldığında, 1299 adet melanositik nevüsün 209 (%16.1) tanesinde nokta veya globüllerde kayıp olmuştu. Tablo 4.18’de demografik ve klinik verilerin nokta veya globül kaybı ile ilişkisi görülmektedir.

Tablo 4.18. Demografik ve klinik verilerin nokta veya globül kaybı ile ilişkisi.

	Nokta veya globül kaybı var (n=209)	Nokta veya globül kaybı yok (n=1090)	Toplam nevüs (n=1299)	P değeri	Odds oranı (%95 GA)
Cinsiyet n (%)				0.674	
Erkek,	123 (%18.2)	553 (%81.8)	676 (%52.0)		1.38 (0.30-6.41)
Kadın,	86 (%13.8)	537 (%86.2)	623 (%48.0)		*
Görüntüleme yaşı (yıl)				0.005	
ortalama±SS aralık	35.39±14.60 22-67	46.91±13.80 22-68	45.06±14.56 22-68		0.94 (0.90-0.98)
Takip süresi (ay)				0.000	
ortalama±SS aralık	33.21±19.71 4-72	21.39±15.61 4-72	23.29±16.90 4-72		1.03 (1.02-1.04)
Nevüs lokalizasyonu n (%)				0.000	
Baş-boyun	9 (%11.1)	72 (%88.9)	81 (%6.2)	*	*
Gövde	83 (%18.2)	374 (%81.8)	457 (%35.2)	0.000	2.98 (1.95-4.53)
Üst ekstremité	93 (%20.4)	364 (%79.6)	457 (%35.2)	0.000	2.58 (1.71-3.91)
Alt ekstremité	24 (%7.9)	280 (%92.1)	304 (%23.4)	0.380	1.45 (0.62-3.38)
Tedavi grupları n (%)				0.034	
IFN- α	28 (%7.0)	372 (%93.0)	400 (%30.8)	0.886	0.91 (0.28-2.97)
Hedefe yönelik tedavi	160 (%25.7)	462 (%74.3)	622 (%47.9)	0.024	4.22 (1.21-14.71)
İmmünoterapi	21 (%7.6)	256 (%92.4)	277 (%21.3)	*	*

SS, standart sapma; IFN- α , interferon-alfa; *,odds oranı hesaplanırken seçilen referans grubu



Resim 4.10. Pigmentasyonunda azalma ve nokta/globül kaybı gözlenen nevüs.

Tekli analizde görüntüleme yaşı, takip süresi, nevüs lokalizasyonu ve tedavi gruplarının nokta veya globül kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görüldüğünden bu değişkenler kullanılarak çoklu analiz yapılmıştır. Çoklu analiz sonuçları değerlendirildiğinde, görüntüleme yaşı daha düşük olan hastalarda nokta veya globül kaybı daha sık gözlenmiştir ($p=0.000$). Hastaların takip süresi arttıkça nokta veya globül kaybı görülme ihtimali artmaktaydı ($p=0.000$). Baş-boyun yerleşimli nevüsler ile karşılaştırıldığında, gövde yerleşimli nevüslerde 3.59 (%95 GA; 1.88-6.85) kat; üst ekstremitte yerleşimli nevüslerde 4.52 (%95 GA; 2.45-8.32) kat daha sık nokta veya globül kaybı izlenmişti ($p=0.000$, $p=0.000$). Tablo 4.19’da çoklu analizde görüntüleme yaşı, takip süresi, nevüs lokalizasyonu ve tedavi gruplarının nokta veya globül kaybı üzerine etkisi izlenmektedir.

Tablo 4.19. Görüntüleme yaşı, takip süresi, nevüs lokalizasyonu ve tedavi gruplarının nokta veya globül kaybı üzerine etkisi.

	P değeri	Odds oranı (%95 GA)
Görüntüleme yaşı	0.000	0.94 (0.92-0.95)
Takip süresi	0.000	1.04 (1.02-1.05)
Nevüs yerleşimi	0.000	
Baş-boyun	*	*
Gövde	0.000	3.59 (1.88-6.85)
Üst ekstremité	0.000	4.52 (2.45-8.32)
Alt ekstremité	0.685	1.27 (0.39-4.14)
Tedavi grupları	0.427	
IFN- α	0.537	1.53 (0.39-5.94)
Hedefe yönelik tedavi	0.205	2.08 (0.66-6.48)
İmmünoterapi	*	*

IFN- α , interferon-alfa; *,odds oranı hesaplanırken seçilen referans grubu

4.4. Histopatolojik Bulgular

Klinik takip sırasında melanom tanılı 67 hastanın 211 adet lezyonuna eksizyon uygulanmıştı. Eksizyon uygulanan lezyonların 68 (%32.2) tanesi adjuvan sistemik tedavi alan hastalara; 143 (%67.8) tanesi ise adjuvan sistemik tedavi almayan hastalara ait idi.

Eksizyon uygulanan ve histopatolojik olarak melanositik lezyona ait olan 129 adet örnek, histopatolojik kriterler açısından değerlendirmeye alındı. Adjuvan sistemik tedavi alan hastalara ait 36 (%27.9) adet; adjuvan sistemik tedavi almayan hastalara ait 93 (%72.1) adet melanositik nevüs mevcuttu. Adjuvan sistemik tedavi alan hastalardan eksize edilen melanositik nevüslerin 21 tanesi IFN- α tedavisi, 7 tanesi hedefe yönelik tedavi ve 8 tanesi immünoterapi alan hastalara aitti.

Adjuvan sistemik tedavi alan hastaların melanositik nevüslerinin eksizyon tarihleri incelendiğinde tedavi başlangıcından en erken 3 ve en geç 81 ay sonra

eksizyon uygulandığı görüldü. Tedavi başlangıcı ile eksizyon arasında geçen sürenin ortanca değeri 15.50 ay olarak hesaplandı.

Adjuvan sistemik tedavi alan hastalardan eksize edilen 36 adet melanositik nevüsün; 1 (%2.8) tanesi baş-boyun, 22 (%61.1) tanesi gövde, 9 (%25.0) tanesi üst ekstremitte ve 4 (%11.1) tanesi alt ekstremitte yerleşimliydi. Adjuvan sistemik tedavi almayan hastalardan eksize edilen 93 adet melanositik nevüsün ise; 13 (%14.0) tanesi baş-boyun, 42 (%45.2) tanesi gövde, 25 (%26.9) tanesi üst ekstremitte ve 13 (%14.0) tanesi alt ekstremitte bulunmaktaydı. Adjuvan sistemik tedavi alan ve almayan hastalar arasında eksize edilen melanositik nevüslerin lokalizasyonu açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmıştı ($p=0.003$). Eksizyon uygulanan melanositik nevüslerin lokalizasyonu incelendiğinde, gövde yerleşimi adjuvan sistemik tedavi alan hastalarda daha fazla iken; baş-boyun, üst ekstremitte ve alt ekstremitte yerleşimi adjuvan sistemik tedavi almayan hastalarda daha fazlaydı.

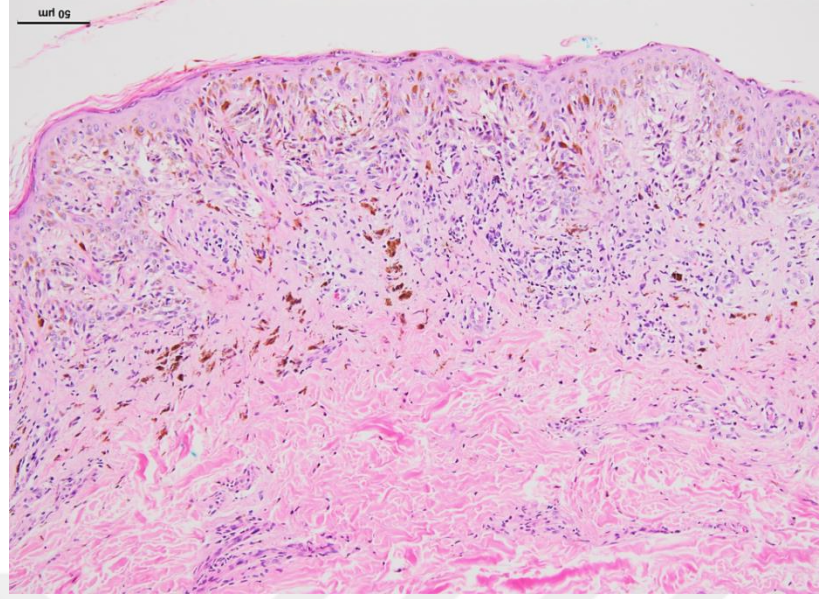
Eksize edilen melanositik nevüslerin histopatolojik tanıları incelendiğinde; adjuvan sistemik tedavi alan hastalardan 13 (%36.1) adet bileşke melanositik nevüs, 3 (%8.3) adet dermal melanositik nevüs, 13 (%36.1) adet bileşik melanositik nevüs, 1 (%2.8) adet lentijinöz nevüs ve 6 (%16.7) adet displastik nevüs eksize edilmişti. Adjuvan sistemik tedavi almayan hastalardan ise 32 (%34.4) adet bileşke melanositik nevüs, 19 (%20.4) adet dermal melanositik nevüs, 27 (%29.0) adet bileşik melanositik nevüs, 7 (%7.5) adet lentijinöz nevüs, 6 (%6.5) adet displastik nevüs, 1 (%1.1) adet özel bölge nevüsü ve 1 (%1.1) adet “önemi belirsiz yüzeyel atipik melanositik proliferasyon (SAMPUS)” eksize edilmişti. Hastalardan eksize edilen melanositik lezyonların lokalizasyon ve histopatolojik tanıları Tablo 4.20’de izlenmektedir.

Tablo 4.20. Eksize edilen melanositik lezyonların lokalizasyonları ve histopatolojik tanıları.

	Adjuvan sistemik tedavi alan hastalara ait MN (n=36)	Adjuvan sistemik tedavi almayan hastalara ait MN (n=93)	ToplamMN (n=129)	P değeri
Lokalizasyon				0.003
Baş-boyun	1 (%2.8)	13 (%14.0)	14 (%10.9)	
Gövde	22 (%61.1)	42 (%45.2)	64 (%49.6)	
Üst ekstremité	9 (%25.0)	25 (%26.9)	34 (%26.4)	
Alt ekstremité	4 (%11.1)	13 (%14.0)	17 (%13.2)	
Histopatolojik tanı				*
Bileşke nevüs	13 (%36.1)	32 (%34.4)	45 (%34.9)	
Dermal nevüs	3 (%8.3)	19 (%20.4)	22 (%17.1)	
Bileşik nevüs	13 (%36.1)	27 (%29.0)	40 (%31.0)	
Lentijinöz nevüs	1 (%2.8)	7 (%7.5)	8 (%6.2)	
Displastik nevüs	6 (%16.7)	6 (%6.5)	12 (%9.3)	
Özel bölge nevüsü	0	1 (%1.1)	1 (%0.8)	
SAMPUS	0	1 (%1.1)	1 (%0.8)	

MN; melanositik nevüs, *;örneklem boyutundan dolayı istatistiksel açıdan p değeri hesaplanamadı

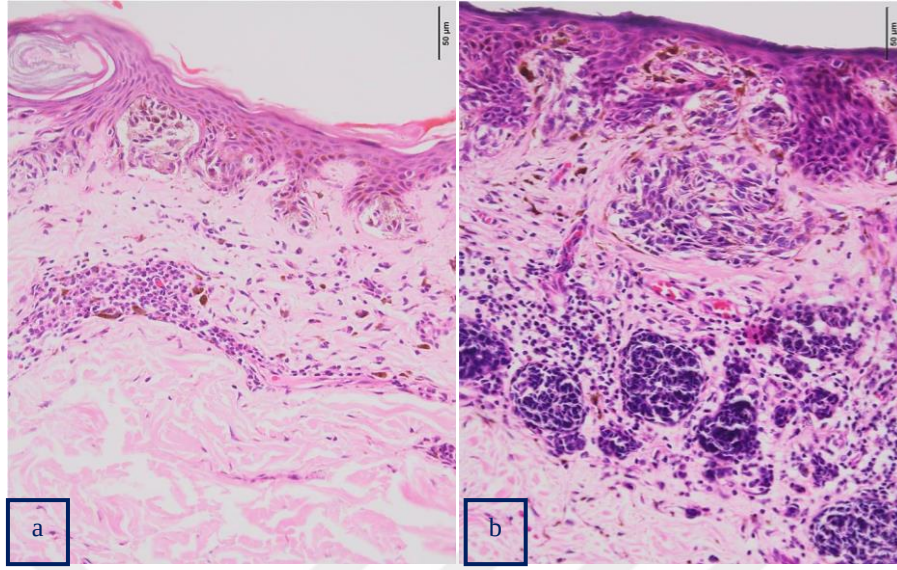
Adjuvan sistemik tedavi alan hastalardan eksize edilen melanositik nevüslerin 17'sinde (%47.2); adjuvan sistemik tedavi almayan hastalardan eksize edilen melanositik nevüslerin ise 18'inde (%19.4) histopatolojik incelemede yapısal atipi izlenmişti. Adjuvan sistemik tedavi alan ve almayan hastalardan eksize edilen melanositik lezyonlarda histopatolojik incelemede yapısal atipi görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0.003$). Adjuvan sistemik tedavi alan hastalardan eksize edilen melanositik nevüslerde yapısal atipi daha sık görülmekteydi.



Resim 4.11. Yapısal atipi gözlenen nevüs (x100).

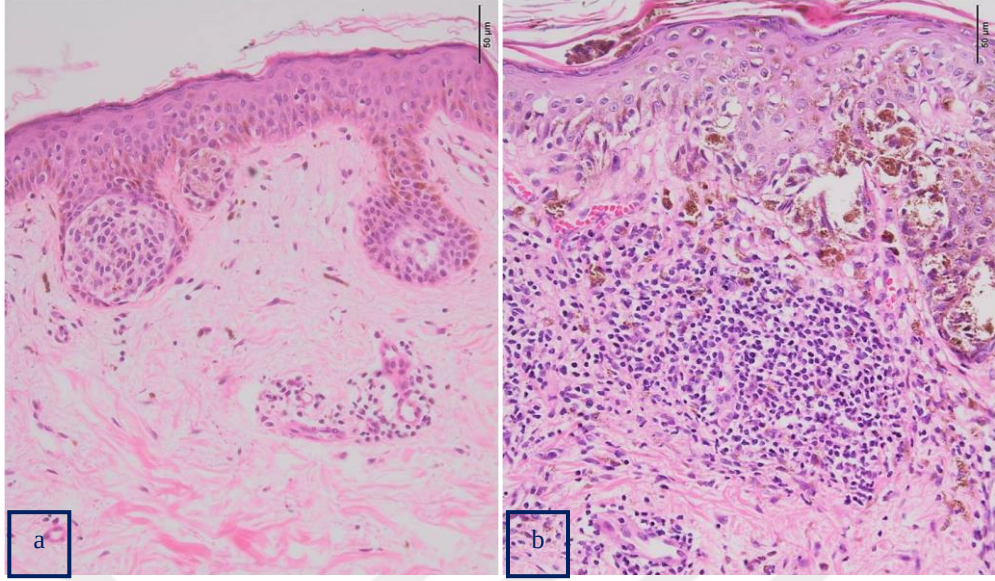
Histopatolojik incelemede adjuvan sistemik tedavi alan hastalardan eksize edilen melanositik nevüslerin 11'inde (%30.6) hafif sitolojik atipi, 3'ünde (%8.3) şiddetli sitolojik atipi; adjuvan sistemik tedavi almayan hastalardan eksize edilen melanositik nevüslerin ise 14'ünde (%15.1) hafif sitolojik atipi, 3'ünde (%3.2) şiddetli sitolojik atipi izlenmişti. Adjuvan sistemik tedavi alan ve almayan hastalardan eksize edilen melanositik lezyonlarda histopatolojik incelemede sitolojik atipi görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0.004$). Adjuvan sistemik tedavi alan hastalardan eksize edilen melanositik nevüslerde sitolojik atipi daha sık görülmektedir.

Histopatolojik incelemede adjuvan sistemik tedavi alan hastalardan eksize edilen melanositik nevüslerin 12'sinde (%33.3) hafif inflamasyon, 8'inde (%22.2) orta dereceli inflamasyon, 5'inde (%13.9) şiddetli inflamasyon; adjuvan sistemik tedavi almayan hastalardan eksize edilen melanositik nevüslerin ise 24'ünde (%25.8) hafif inflamasyon, 14'ünde (%15.1) orta dereceli inflamasyon, 2'sinde (%2.2) şiddetli inflamasyon izlenmişti. Adjuvan sistemik tedavi alan ve almayan hastalardan eksize edilen melanositik lezyonlarda histopatolojik incelemede inflamasyon görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.001$). Adjuvan sistemik tedavi alan hastalardan eksize edilen melanositik nevüslerde inflamasyon daha fazlaydı.



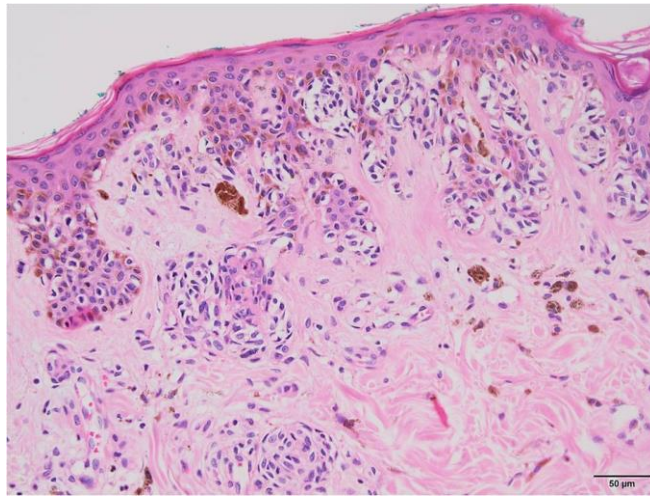
Resim 4.12. a) Hafif sitolojik atipi ve orta şiddette inflamasyon gözlenen nevüs (x200) b) Şiddetli sitolojik atipi gözlenen nevüs (x200).

Adjuvan sistemik tedavi alan hastalardan eksize edilen melanositik nevüslerin 27'sinde (%75.0); adjuvan sistemik tedavi almayan hastalardan eksize edilen melanositik nevüslerin ise 64'ünde (%68.8) histopatolojik incelemede melanofaj görülmüştü. Adjuvan sistemik tedavi alan ve almayan hastalardan eksize edilen melanositik lezyonlarda histopatolojik incelemede melanofaj görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.607$).



Resim 4.13. a) Hafif inflamasyon gözlenen nevüs (x200) b) Şiddetli inflamasyon ve melanofaj infiltrasyonu gözlenen nevüs (x200).

Adjuvan sistemik tedavi alan hastalardan eksize edilen melanositik nevüslerin 16'sinde (%44.4); adjuvan sistemik tedavi almayan hastalardan eksize edilen melanositik nevüslerin ise 18'inde (%19.4) histopatolojik incelemede fibroplazi saptanmıştı. Adjuvan sistemik tedavi alan ve almayan hastalardan eksize edilen melanositik lezyonlarda histopatolojik incelemede fibroplazi görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0.020$). Adjuvan sistemik tedavi alan hastalardan eksize edilen melanositik nevüslerde fibroplazi daha sık izlenmekteydi.



Resim 4.14. Lamellar fibroplazi gözlenen nevüs (x200).

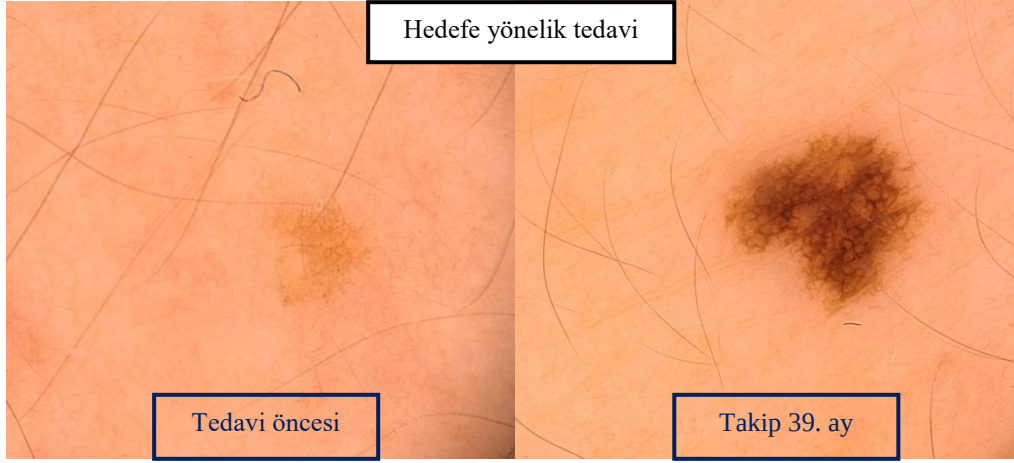
Hastalardan eksize edilen melanositik nevüslerde histopatolojik kriterlerin görülme sıklığı Tablo 4.21’de izlenmektedir.

Tablo 4.21. Eksize edilen melanositik nevüslerde histopatolojik kriterlerin görülme sıklığı.

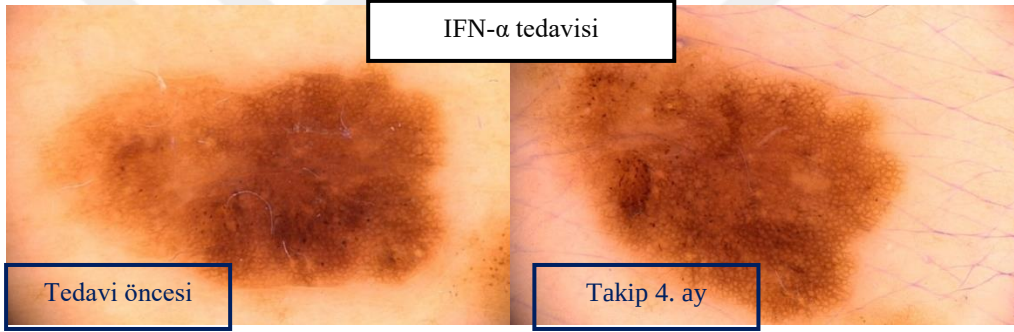
	Adjuvan sistemik tedavi alan hastalara ait MN (n=36)	Adjuvan sistemik tedavi almayan hastalara ait MN (n=93)	Toplam MN (n=129)	P değeri
Yapısal atipi				0.003
Yapısal atipi yok	19 (%52.8)	75 (%80.6)	94 (%72.9)	
Yapısal atipi var	17 (%47.2)	18 (%19.4)	35 (%27.1)	
Sitolojik atipi				0.004
Sitolojik atipi yok	22 (%61.1)	76 (%81.7)	98 (%76.0)	
Hafif sitolojik atipi	11 (%30.6)	14 (%15.1)	25 (%19.4)	
Şiddetli sitolojik atipi	3 (%8.3)	3 (%3.2)	6 (%4.7)	
İnflamasyon				<0.001
İnflamasyon yok	11 (%30.6)	53 (%57.0)	64 (%49.6)	
Hafif inflamasyon	12 (%33.3)	24 (%25.8)	36 (%27.9)	
Orta inflamasyon	8 (%22.2)	14 (%15.1)	22 (%17.1)	
Şiddetli inflamasyon	5 (%13.9)	2 (%2.2)	7 (%5.4)	
Melanofaj				0.607
Melanofaj yok	9 (%25.0)	29 (%31.2)	38 (%29.5)	
Melanofaj var	27 (%75.0)	64 (%68.8)	91 (%70.5)	
Fibroplazi				0.020
Fibroplazi yok	20 (%55.6)	75 (%80.6)	95 (%73.6)	
Fibroplazi var	16 (%44.4)	18 (%19.4)	34 (%26.4)	

MN; melanositik nevüs

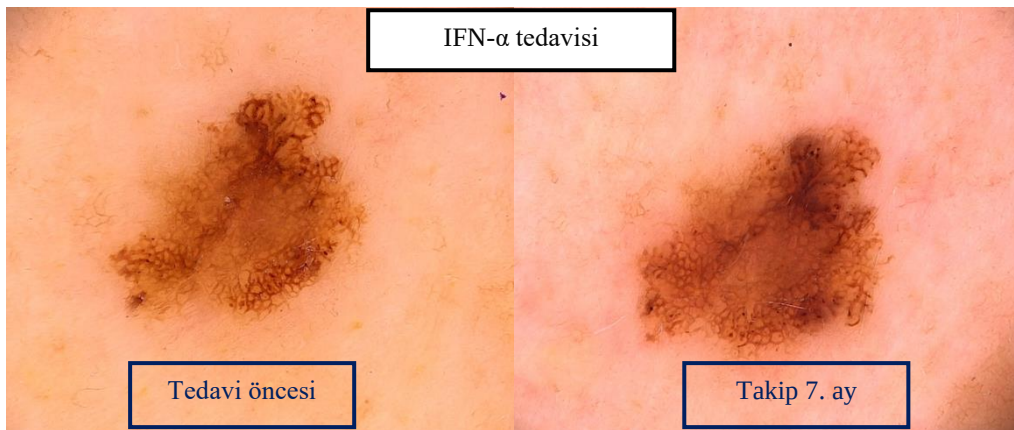
Adjuvan sistemik tedavi altında dermoskopik inceleme bulgularına göre eksizyon kararı verilen bazı melanositik nevüslere ait görüntülemeler Resim 4.15 – 4.20’de izlenmektedir.



Resim 4.15. Histopatolojik olarak orta şiddette inflamasyon ve melanofaj infiltrasyonu izlenen bileşke melanositik nevüsün dermoskopik takip görüntüleri



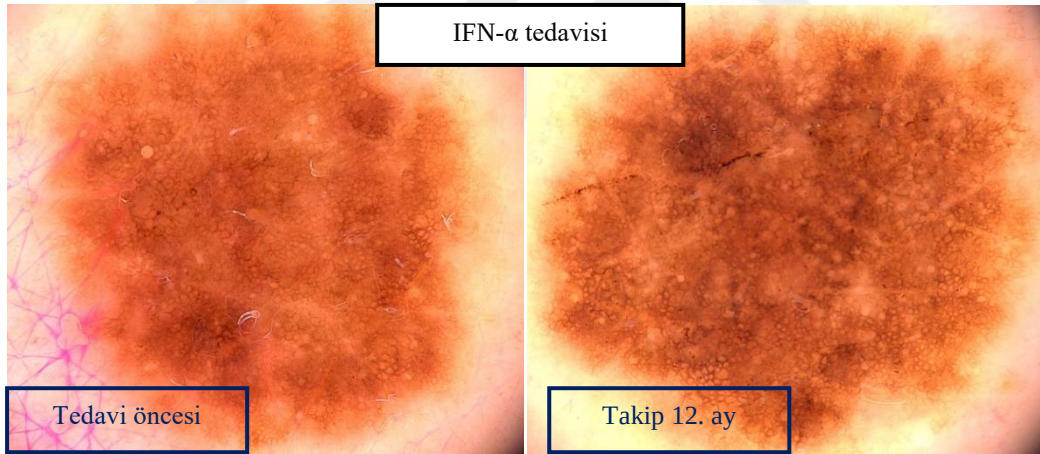
Resim 4.16. Histopatolojik olarak yapısal atipi, orta şiddette inflamasyon, melanofaj infiltrasyonu ve fibroplazi izlenen bileşke melanositik nevüsün dermoskopik takip görüntüleri



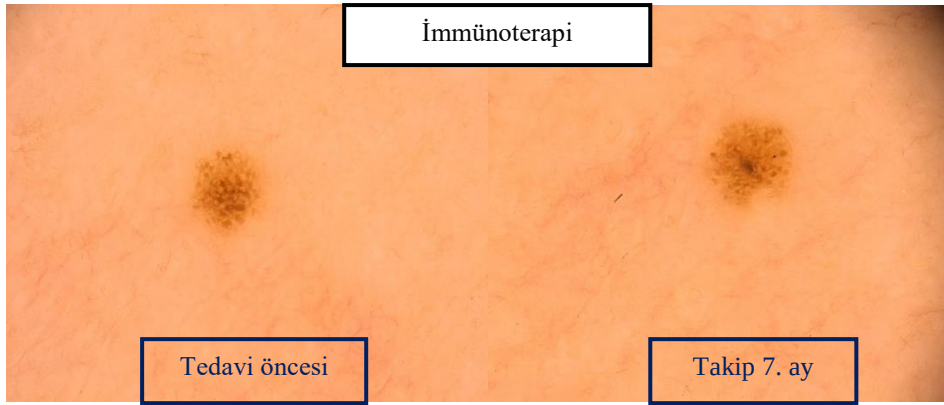
Resim 4.17. Histopatolojik olarak yapısal atipi, hafif sitolojik atipi, hafif inflamasyon, melanofaj infiltrasyonu ve fibroplazi izlenen displastik nevüsün dermoskopik takip görüntüleri



Resim 4.18. Histopatolojik olarak yapısal atipi, hafif sitolojik atipi, şiddetli inflamasyon, melanofaj infiltrasyonu ve fibroplazi izlenen displastik nevüsün dermoskopik takip görüntüleri



Resim 4.19. Histopatolojik olarak yapısal atipi, hafif sitolojik atipi, hafif inflamasyon, melanofaj infiltrasyonu ve fibroplazi izlenen displastik nevüsün dermoskopik takip görüntüleri



Resim 4.20. Histopatolojik olarak yapısal atipi, hafif sitolojik atipi, orta şiddette inflamasyon ve melanofaj infiltrasyonu izlenen bileşke melanositik nevüsün dermoskopik takip görüntüleri

5. TARTIŞMA

Kutanöz melanom derideki melanositlerden köken alan malign bir tümördür. Metastaz yeteneğinin yüksek olması nedeniyle önemli bir mortalite nedenidir. Deri kanseri kaynaklı ölümlerin yaklaşık %90' ı melanom nedeniyle gerçekleşmektedir. Son yıllarda dünya genelinde, özellikle açık tenli popülasyonda melanom sıklığında artış görülmektedir. Melanom, insidansı en hızlı artan tümör olarak dikkatleri çekmektedir (58).

Cinsiyete göre melanom insidansına bakıldığında 5. dekada kadar insidansın kadınlarda, erkeklerden daha yüksek olduğu bilinmektedir. Daha ileri yaşlarda ise erkeklerde insidans, kadınlara göre daha yüksek seyretmektedir (59). Genel olarak değerlendirildiğinde ise melanom insidansı ve melanom kaynaklı mortalite erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir (60). Castro ve arkadaşlarının (61) 18 yaş üstü 260 melanom hastasını dahil ettikleri çalışmalarında hastaların %58.5'i kadın hastalardan oluşmaktaydı. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların %44.8'ini erkekler ve %55.2'sini kadınlar oluşturmaktaydı. Çalışmamızda melanom hastaları arasında erkek/kadın oranını 0.81 olarak saptadık. Erkeklerde melanom insidansının daha yüksek olmasına rağmen çalışmamızda takip edilen melanom hastalarının daha çok kadın olmasının nedeni, kadın hastaların melanom tanısı aldıktan sonraki dönemde hastalıklarının takibine daha fazla önem vermeleri ve daha sık dermatoloji muayenesine başvurmaları olarak düşünülebilir.

Fernandez ve arkadaşlarının (62) 532 melanom hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların ortalama tanı yaşını 56 olarak hesaplamışlardı. Velden ve arkadaşlarının (63) 194 melanom hastası ile yaptıkları bir başka çalışmada da ortalama tanı yaşı 51.8 olarak bulunmuştu. Çalışmamızda melanom hastalarının ortalama tanı yaşı 49 olarak saptandı. Çalışmamızdaki hastaların ortalama tanı yaşının literatürdeki çalışmalarda bildirilen ortalama tanı yaşından bir miktar düşük olmasının nedeni daha ileri yaşlarda tanı alan hastaların yaş ve diğer komorbiditeleri nedeniyle dermatoloji polikliniğine daha az başvurmuş olabilecekleri düşünülmüş, bu nedenle çalışmamızda daha az sıklıkta temsil edildikleri öngörülmüştür. Ayrıca kliniğimiz üçüncü basamak bir sağlık merkezinde olduğundan bu hastalar rutin dermatolojik takiplerini bulundukları şehirde sürdürüyor olabilir.

Fernandez ve arkadaşlarının (62) çalışmasında hastaların %7.2'sinin birinci derece akrabalarında melanom öyküsü bulunmaktaydı. Çalışmamızda hastaların %6.0'sının birinci derece akrabalarında melanom öyküsü mevcuttu ve bu veriler literatür verisi ile uyumluydu.

UV radyasyon maruziyeti, melanom gelişiminde suçlanan en önemli çevresel risk faktörüdür. Aralıklı yoğun güneş maruziyeti özellikle yüzeyel yayılan melanom alt tipi ile ilişkili iken kronik kümülatif güneş teması ise lentigo malign melanom alt tipi ile ilişkili bulunmuştur. Fernandez ve arkadaşlarının (62) çalışmasında hastaların %38'i yaşamlarının herhangi bir döneminde ikinci derece güneş yanığı öyküsü olduğunu belirtmişti. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastaların %43.3'ü aralıklı yoğun güneş maruziyeti tariflerken %28.4'ü kronik kümülatif güneş maruziyeti olduğunu belirtmişti.

Beyaz ırkta primer melanom alt tiplerine bakıldığında yüzeyel yayılan melanom en sık görülen melanom alt tipidir ve tüm kutanöz melanomların %60-70'ini oluşturur. Yüzeyel yayılan melanomu; nodüler melanom (%15-30), lentigo malign melanom (%5-15) ve akral lentijinöz melanom (%5-10) takip etmektedir. Ciocan ve arkadaşlarının (64) 1621 melanom hastasının klinik özelliklerini inceledikleri çalışmalarında hastalarda en sık görülen melanom alt tipi yüzeyel yayılan melanom olarak saptanmıştı. Hastalarının %70.9'unda yüzeyel yayılan melanom, %14.2'sinde nodüler melanom, %4.7'sinde lentigo malign melanom ve %3.3'ünde akral lentijinöz melanom tanısı mevcuttu. Fernandez ve arkadaşlarının (62) çalışmasında ise hastaların %55'i yüzeyel yayılan melanom, %13'ü nodüler melanom, %5'i lentigo malign melanom ve %4.1'i akral lentijinöz melanom alt tipine sahipti. Çalışmamızdaki hastaların %34.3'ü yüzeyel yayılan melanom, %17.9'una nodüler melanom, %11.9'una lentigo malign melanom, %10.4'üne akral lentijinöz melanom, %13.4'üne nevoid melanom, %1.5'ine spitzoid melanom ve %1.5'ine dermal melanom tanısı konulmuştu. Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olarak yüzeyel yayılan melanom, en sık görülen melanom alt tipi olarak saptanmakla beraber yüzeyel yayılan melanom tanısı alan hastaların oranı diğer çalışmalarda bildirilen oranlardan daha düşük bulunmuştu. Bunun nedeni üçüncü basamak referans bir sağlık kurumu olan hastanemizdeki dermatoloji polikliniğimize daha erken evrelerde tanı alabilen yüzeyel yayılan melanom alt tipine sahip

hastaların daha az sıklıkla başvuruyor olmaları olabilir. Akral lentiginöz melanom, yerleşim bölgesindeki benign lezyonlardan ve travmatik değişikliklerden ayırt edilmesinin güç olması ve bu bölgelerde biyopsi eşiğinin yüksek tutulması nedeniyle sıklıkla daha ileri evrelerde tanı alır (15). Çalışmamızda akral lentiginöz melanom tanısı alan hastaların oranı diğer çalışmalarda saptanan oranlardan daha yüksek bulunmuştu. Bu durum polikliniğimizde melanom tanısı açısından zor bölgelerdeki şüpheli lezyonlara doğru ve erken tanı verebilme başarısının yüksek oluşu ile ilgili olabilir.

Melanom lokalizasyonu açısından araştırıldığında Ciocan ve arkadaşlarının (64) çalışmasında hastaların %14.9'unda baş-boyun, %37.6'sında gövde, %17.1'inde üst ekstremité ve %30.3'ünde alt ekstremité yerleşimli melanom lezyonları mevcuttu. Fernandez ve arkadaşlarının (62) çalışmasında ise hastaların %16'sı baş-boyun, %39.8'i gövde, %14.6'sı üst ekstremité ve %29.6'sı alt ekstremitéde yerleşim gösteren melanom tanısı almıştı. Çalışmamızda hastaların %19.4'ünde baş-boyun, %26.9'unda gövde, %22.4'ünde üst ekstremité, %16.4'ünde alt ekstremité, %3.0'ünde palmar bölge ve %6.0'sında plantar bölge yerleşimli melanom tanısı almıştı. Literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olarak çalışmamızda en sık melanom lokalizasyonu gövde olarak bulunmuştu.

Breslow tümör kalınlığı melanom hastalarının prognozunun belirlenmesinde en önemli belirteçtir. Tümör kalınlığı metastaz riski ve hastanın sağ kalım süresi ile direkt ilişki içerisinde. Genel olarak bakıldığında Breslow tümör kalınlığı 1 mm'nin altında olan hastalar iyi prognoza sahiptir (65). Ciocan ve arkadaşlarının (64) çalışmasında 1 mm ve altında Breslow tümör kalınlığına sahip hastaların oranı %60.4 bulunmuştu. Fernandez ve arkadaşlarının (62) çalışmasında hastalarının %48.7'sinin Breslow tümör kalınlığı 1 mm ve altında saptanmıştı. Vazquez ve arkadaşlarının (66) 1093 melanom hastası ile yaptıkları çalışmada %21 oranında hastada Breslow tümör kalınlığının 1 mm ve altında olduğu görülmüştü. Çalışmamızda 1 mm ve altında Breslow tümör kalınlığına sahip hastaların oranı %34.3 olarak belirlendi. Balaban ve arkadaşlarının (67) 172 melanom hastasının klinik özelliklerini inceledikleri çalışmalarında hastaların %31.4'ünde tanı anında lenf nodu tutulumu veya uzak metastaz saptanmıştı. Fernandez ve arkadaşlarının (62) çalışmasında ise hastaların %13.3'ü tanı anında ileri evre melanoma sahipti. Vazquez

ve arkadaşlarının (66) çalışmasında hastaların %35.6'sı ileri evre melanom tanısı almıştı. Çalışmamızdaki hastaların %76.1'inin tanı anındaki klinik evresi evre I ve II olarak saptanmıştı. İleri evre melanom tanısı alan hastaların oranı %23.9 olarak hesaplandı. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde melanom hastalarının Breslow tümör kalınlığı ve tanı anındaki klinik evrelerine yönelik farklı veriler göze çarpmaktadır. Melanom hastalarının tanı, tedavi ve takibini dermatoloji ve onkoloji bölümleri üstlenmektedir. Erken evre melanom tanısı alıp cerrahi tedavi sonrasında başka herhangi bir tedavi verilmeksizin klinik olarak takip edilen hastalar genellikle dermatoloji polikliniklerine başvurmaktadır. İleri evre melanom tanısı alan hastalar ise cerrahi tedavi sonrasında adjuvan tedavi gerekliliği nedeniyle onkoloji kliniğine yönlendirilmektedir. İleri evre melanom tanısı alan hastaların tanı ve tedavi sonrası klinik takibi ise dermatoloji ve onkoloji klinikleri tarafından ortaklaşa yürütülmektedir. Literatürdeki bazı çalışmalar ile karşılaştırıldığında çalışmamızda 1 mm üzerinde Breslow tümör kalınlığına sahip hastaların ve ileri evre melanom tanısı alan hastaların oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Hastanemizin medikal onkoloji kliniğinin dermatoonkoloji alanında bir referans kliniği olması nedeniyle dış merkezde ileri evre melanom tanısı alıp hastanemizin medikal onkoloji kliniğine adjuvan tedavi açısından yönlendirilen fazla sayıda hasta mevcuttur. Bu hastaların konsültasyon veya poliklinik randevusu yoluyla polikliniğimizde melanom açısından dermatolojik takibe girmeleri nedeniyle daha kalın melanoma sahip ileri evrede tanı alan melanom hastaları çalışmamızda daha fazla oranda temsil edilmiş olabilir.

Cerrahi tedavisi tamamlanmış ileri evre melanom hastalarında mikrometastazları yok ederek nüks olasılığını azaltmak için adjuvan tedaviler kullanılmaktadır. Uzun yıllardır melanom tedavisinde adjuvan tedavi olarak kullanılan IFN- α 'nın yerini son dekatta hedefe yönelik tedavi ve immünoterapiler almıştır. Melanom tedavisinde son yıllarda onay alan bu yeni tedavi ajanları ileri evre melanom hastalarının sağ kalımı ve prognozu üzerinde olumlu yönde değişim sağlamıştır. Rigo ve arkadaşlarının (68) yaptıkları çok merkezli retrospektif bir çalışmada 2017 – 2021 yılları arasında cerrahi tedavisi tamamlanmış ve adjuvan sistemik tedavi alan 149 melanom hastasının klinik özellikleri araştırılmıştır. Bu çalışmada hastaların %86.5'i immünoterapi (nivolumab veya pembrolizumab) alırken %13.4'ü hedefe yönelik tedavi (BRAF-MEK kombinasyon tedavisi)

almaktaydı. Hastaların %49.7'sinde BRAF geninde mutasyon analizi sonucunda BRAF V600E veya BRAF V600K mutasyonu saptanmıştı. Placzke ve arkadaşlarının (69) 248 evre III ve IV melanom hastası ile 2019 – 2021 yılları arasında yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada immünoterapi uygulanan hastaların oranı %59.2 iken hedefe yönelik tedavi alan hastaların oranı %40.7 idi. Hastaların %63.0'ında BRAF mutasyonu mevcuttu. Çalışmamızda sistemik tedavi alan hastaların %24.0'ının IFN- α , %44.0'ının hedefe yönelik tedavi ve %32.0'ının immünoterapi aldığı görüldü. BRAF genine yönelik yapılan mutasyon analizinde hastaların %56.0'ında BRAF V600E mutasyonu saptandı. Çalışmamıza 2013 – 2022 yılları arasında polikliniğimizde takipli melanom hastaları dahil edilmişti. Hedefe yönelik tedavi ve immünoterapilerin ileri evre melanom hastalarının adjuvan tedavi protokollerine yaygın bir şekilde girmediği dönemde IFN- α 'nın yaygın bir şekilde adjuvan tedavi ajanı olarak kullanıldığını görmekteyiz. Çalışmamızda sistemik tedavi alan melanom hastalarında BRAF geninde mutasyon görülme oranı literatürdeki çalışmalarda bildirilen verilerle uyumlu bulunmuştur.

Zhao ve arkadaşlarının(3) 2013 – 2016 yılları arasında yürüttükleri, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi alan melanom hastalarındaki melanositik lezyonların değişim paternlerini inceledikleri çalışmada ileri evre 40 melanom hastasına ait 150 adet melanositik lezyon; sistemik tedavi almayan 10 kontrol hastasına ait 42 melanositik lezyon dijital dermoskopi yöntemiyle belli aralıklarla görüntülenmiş ve melanositik lezyonlarda meydana gelendeğişimler kaydedilmişti. Bu çalışmaya BRAF monoterapisi alan 11 hasta, BRAF-MEK kombinasyon tedavisi alan 7 hasta, pembrolizumab alan 10 hasta, nivolumab alan 1 hasta, pembrolizumab + ipilimumab tedavisi alan 10 hasta, nivolumab + ipilimumab tedavisi alan 1 hasta dahil edilmişti. Sistemik tedavi alan hastaların görüntülemesi değerlendirilen ortalama melanositik lezyon sayısı 3.8 olarak saptanırken melanositik lezyonlara ait tedavi altında ortalama takip süresi 8 ay olarak hesaplanmıştı. Perier ve arkadaşlarının (70) BRAF inhibitörü monoterapisi (vemurafenib) alan 42 hastaya ait 2155 melanositik lezyonun tedavi altındaki değişimini inceledikleri çalışmada hastaların görüntülemesi değerlendirilen ortalama melanositik lezyon sayısı 51 olarak saptanmıştı. Bu çalışmada ortalama takip süresi 6.7 ay idi. Perier ve arkadaşlarının (71) BRAF-MEK inhibitörü kombinasyon tedavisi alan 13 hastaya ait 427 melanositik lezyonun tedavi

altındaki değişimini inceledikleri bir başka çalışmada ise hastaların görüntülemesi değerlendirilen ortalama melanositik lezyon sayısı 32.8 olarak saptanmıştı. Bu çalışmada ortalama takip süresi ise 4.9 ay olarak saptanmış. Çalışmamızda IFN- α tedavisi alan 6 hasta, hedefe yönelik tedavi alan 11 hasta ve immünoterapi alan 8 hastaya ait 1299 adet melanositik nevüsün görüntülemeleri değerlendirilmişti. Hedefe yönelik tedavi grubundaki hastaların tamamının BRAF-MEK inhibitörü kombinasyon tedavisi aldığı ve BRAF inhibitörü monoterapisi alan hasta bulunmadığı dikkati çekmişti. İmmünoterapi grubundaki hastaların ise tamamı nivolumab tedavisi almaktaydı. Hastalara ait görüntülemesi değerlendirilen ortalama melanositik nevüs sayısı 42.00 (aralık, 4-220) olarak belirlendi. Hastaların ortalama takip süresi 21.04 ± 15.47 ay idi ve takip süresi aralığı 4 ile 72 ay arasında değişmekteydi. Literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırıldığında çalışmamızda farklı tedavi gruplarındaki hasta sayıları benzer bulunmuştur. Hastaların görüntülemesi değerlendirilen ortalama melanositik nevüs sayısı ise literatürdeki çoğu çalışmada bildirilenden oldukça yüksektir. Benzer çalışmalarda hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi alan hastalardaki melanositik nevüslerin değişimleri incelenmiş olup çalışmamızda IFN- α tedavisi alan hastalar da dahil edilmiştir. Hastaların tedavi altındaki ortalama takip süresi literatürdeki benzer çalışmalarda bildirilenden oldukça yüksektir. Hastaların takip süresinin uzun olması, melanositik nevüslerin tedavi altındaki değişimlerinin daha geniş bir zaman aralığında değerlendirilebilmesi açısından avantaj sağlamaktadır.

Perier ve arkadaşlarının (70) BRAF inhibitörü monoterapisi altında melanositik lezyonların değişimini inceledikleri çalışmalarında, nevüslerdeki boyut değişikliklerinin; pigmentasyon veya globüler yapı ile ilişkili değişikliklerden daha nadir görüldüğünü saptamışlardı. Perier ve arkadaşlarının (71) BRAF-MEK inhibitörü kombinasyon tedavisi alan hastalardaki melanositik lezyonların tedavi altındaki değişimini inceledikleri çalışmalarında ise en sık pigmentasyon değişiklikleri gözlenmişti. Çalışmamızda görüntülemesi değerlendirilen nevüslerin %23.7'sinde boyut değişikliği ve %47.6'sında pigmentasyon değişikliği saptanmıştı. Aynı zamanda tedavi grupları arasında lezyon boyutunda değişiklik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştı ($p=0.134$). Tedavi altında nevüslerdeki

pigmentasyon değişikliklerinin boyut değişikliklerinden daha sık görülmesi literatürdeki çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

BRAF mutasyonları melanositlere çoğalma sinyali oluşturan MAPK yolağının kontrolsüz aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu sinyal yolağındaki kontrolsüz aktivasyonun BRAF inhibitörleri ile durdurulması “BRAF mutant” melanom vakalarında hedefe yönelik tedavinin temelini oluşturmaktadır. BRAF inhibitörleri, “BRAF wild” melanositlerde MAPK sinyal yolağının paradoksik aktivasyonuna yol açmaktadır. MAPK yolağındaki MEK molekülünü inhibe eden MEK inhibitörlerinin BRAF inhibitörleri ile kombine edilmesi, MAPK yolağının iki molekül üzerinden farklı seviyelerde baskılanmasını sağlamıştır. BRAF-MEK inhibitörü kombinasyon tedavileri hem “BRAF mutant” hem de “BRAF wild” melanositlerde çoğalmaya engel olmaktadır (2,3). Perier ve arkadaşlarının (71) BRAF-MEK inhibitörü kombinasyon tedavisi alan hastalardaki melanositik lezyonların tedavi altındaki değişimini inceledikleri çalışmalarında tedavi altında melanositik lezyonlarda en sık saptadıkları değişiklik belirgin depigmentasyon olmuştu. Zhao ve arkadaşlarının (3) çalışmasında ise BRAF-MEK inhibitörü kombinasyon tedavisi alan hastalara ait melanositik lezyonların %86’sında tedavi altında pigmentasyonda azalma izlenmiş ve bu oran kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha fazla saptanmıştı ($p<0.001$). Aynı çalışmada BRAF inhibitörü monoterapisi alan hastalara ait melanositik lezyonların %46’sında tedavi altında pigmentasyonda azalma ve %37’sinde pigmentasyonda artma izlenmişti. İmmünoterapi alan hastalarda tedavi altında melanositik lezyonların pigmentasyonunda azalma oranlarına bakıldığında, nivolumab veya pembrolizumab monoterapisi alan grupta bu oranın %49; ipilimumab ile nivolumab veya pembrolizumab tedavilerini kombine bir şekilde kullanan hastalarda ise bu oranın %59 olduğu görülmüştü. Çalışmamızda tedavi altında nevüslerin pigmentasyonunda azalma oranlarına bakıldığında bu oran, IFN- α tedavisi alan hastalarda %22.0; hedefe yönelik tedavi alan hastalarda %66.4; immünoterapi alan hastalarda %26.0 olarak bulunmuştu. IFN- α tedavisi alan hastalarda nevüslerin %72.5’inde ve immünoterapi alan hastalarda nevüslerin %71.1’inde pigmentasyonda değişim gözlenmemişti. BRAF-MEK kombinasyon tedavisinin hem “BRAF mutant” hem de “BRAF wild” melanositlerin çoğalmasını durdurması nedeniyle bu tedaviyi alan hastalarda, BRAF inhibitörü

monoterapisinden farklı olacak şekilde, melanositik nevüslerin depigmentasyon yönünde bir değişim gösterdiği düşünülmektedir. BRAF inhibitörü monoterapisi alan hastalarda ise; nevüsleri oluşturan melanositlerin BRAF genindeki mutasyon durumuna göre nevüslerde farklı pigmentasyon değişim paternleri görülebilmektedir. Çalışmamızda hedefe yönelik tedavi alan grupta hastaların nevüslerindeki pigmentasyonda azalma oranları literatürdeki çalışmalarda bildirilen verilerle uyumludur. Tedavi grupları arasında global pigmentasyonda değişiklik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştı ($p=0.000$). Literatürdeki çalışmalarda immünoterapi ajanlarını kombine kullanan hastalarda, monoterapi şeklinde kullanan hastalara göre, tedavi altında nevüslerin daha sık depigmentasyon göstermesi kombine tedavinin farklı mekanizmalarla immün sistemi daha fazla uyarması ve melanositlere yönelik immünite aracılı atağın daha güçlü olması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda immünoterapi alan hastalarda nevüslerin depigmentasyon oranlarının hedefe yönelik tedavi alan hastalardakinden daha düşük olmasının, bu gruptaki hastaların tamamının nivolumab monoterapisi alması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Global pigmentasyondaki değişimin tedavi altındaki takip süresi ile ilişkisi incelendiğinde, pigmentasyon değişimi görülen nevüslere sahip hastaların takip süresinin istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda tedavi grupları arasında ortalama takip süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da hedefe yönelik tedavi alan hastaların ortalama takip süresinin, immünoterapi alan hastaların ortalama takip süresinden daha uzun olması; pigmentasyon değişikliklerinin bu grupta daha fazla saptanmasına neden olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda nevüslerdeki pigment ağının silinmesine yönelik yaptığımız çoklu analizde tedavi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmış olup hedefe yönelik tedavi alan hastaların nevüslerinde immünoterapi alan hastaların nevüslerinden 4.39 kat daha sık pigment ağında silinme izlenmişti. Hedefe yönelik tedavi alan hastalarımızın tümünün BRAF-MEK inhibitörü kombinasyon tedavisi aldığı göz önünde bulundurulursa bu tedavinin melanositler üzerinde etkin bir inhibisyon sağladığını ve bu nedenle bu tedaviyi alan hastalarda pigment ağında silinme oranlarının daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Perier ve arkadaşlarının (70) BRAF inhibitörü monoterapisi alan hastalarda melanositik lezyonların tedavi altındaki değişimini inceledikleri çalışmalarında, aralarında lezyon boyutu, global pigmentasyon, pigment ağı ve globül değişikliklerinin de olduğu on kriter açısından değerlendirme yapılmış ve hastalar, melanositik lezyonlarında değerlendirilen on kriterin herhangi birinde görülen değişimin şiddetine göre 3 gruba ayrılmıştı. Melanositik lezyonlarında en az değişim görülen hastalar özgeçmişlerinde en sık kronik güneş maruziyeti tarifleyen hastalar olmuştu. Bu verilere dayanarak güneş maruziyeti öyküsünün BRAF inhibitörü tedavisi altında melanositik lezyonlarda daha az değişim görülmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştü. Çalışmamızın çoklu analiz sonuçlarına bakıldığında gövde yerleşimli nevüslerde, her bir kriterin referans seçilen nevüs lokalizasyonu ile karşılaştırıldığında; 3.12 kat daha sık pigment ağı silinme, 2.86 kat daha sık pigment ağı atipik değişiklikler, 2.21 kat daha sık yeni nokta veya globül oluşumu, 3.59 kat daha sık nokta veya globül saptanmıştı. Değerlendirilen kriterler açısından daha sık değişimin gözlendiği gövde yerleşimli nevüslerde güneş maruziyetinin; baş-boyun, üst ve alt ekstremiteler ile karşılaştırıldığında, daha az olduğu göz önünde bulundurulduğunda güneş maruziyeti ile tedavi altında melanositik lezyonlarda değişim arasında ters bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu Perier ve arkadaşlarını destekler niteliktedir. Çalışmamız ve literatür verileri güneş görmeyen lezyonlarda tedaviye bağlı değişikliklerin görülme ihtimalinin artabileceğini desteklemektedir.

Melanom hastalarında ikincil melanom gelişimi açısından artmış bir risk söz konusudur. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, yeni melanom gelişimi açısından erkek melanom hastaları 10 kat, kadın melanom hastaları 8.6 kat artmış rölatif risk taşımaktadır (72). Aviles ve arkadaşlarının (73) melanom hastalarında ikincil primer melanom sıklığını saptama amacıyla yaptıkları çalışmalarında 22 yıllık takipte 1523 melanom hastasının %3.8'inde ikincil primer melanom gelişimi saptanmıştı. Melanomun de novo veya var olan nevüs zemininde gelişebileceği göz önünde bulundurulduğunda melanom hastalarının dermatolojik takibinde yeni gelişen melanositik lezyonların erken tanınması kadar mevcut nevüslerdeki şüpheli değişimlerin saptanması da oldukça önem taşımaktadır. Çalışmamızda pigment ağı atipik değişiklikler gelişmesine yönelik yaptığımız analizde, tedavi grupları

arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştı. IFN- α tedavisi alan hastaların nevüslerinde atipik pigment ağı değişiklikleri, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi alan hastalara göre daha sık saptanmıştı. Çoklu analiz sonuçları değerlendirildiğinde de immünoterapi alan hastalar ile karşılaştırıldığında, IFN- α tedavisi alan hastalarda 2.98 kat daha sık atipik pigment ağı değişiklikleri izlenmişti. Literatürde melanom tedavisinde kullanılan adjuvan tedavi ajanlarının melanom hastalarında ikincil primer melanom gelişimi üzerindeki etkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamakla beraber hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi alan hastaların nevüslerinde dermatolojik takip sırasında atipik pigment ağı değişikliklerinin daha nadir görülmesi dikkat çekicidir. Bu yeni ajanların ileri evre melanom hastalarında relapsları önleme ve sağ kalımı uzatmadaki başarısının yanı sıra ikincil melanom gelişimi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Melanositik nevüslerin dermoskopik paternleri yaşa göre değişim göstermektedir. Çocukluk çağında globüler patern daha yaygın iken erişkinlerde retiküler patern hakim olmaktadır. Zalaudek ve arkadaşları(74), 2 yaş üstü 480 bireye ait 5481 nevüsün dermoskopik paternini inceledikleri çalışmalarında globüler paternin en yaygın olarak çocuk ve adolesanlarda görüldüğünü, ikinci dekattan sonra globüler paternde belirgin azalma olduğu ve retiküler paternin hakim dermoskopik patern olmaya başladığını saptamışlardı. Globüler paternin görülme sıklığı, 11-20 yaş grubunda pik yapmakta ve %25.1'e ulaşmaktadır. Globüler patern 21-30 yaş grubunda %21.5, 31-40 yaş grubunda %14.2, 41-50 yaş grubunda %12.0 olacak şekilde artan yaşla birlikte azalma göstermektedir. "Periferik globüler santral ağ veya homojen" paternin görülme sıklığı ise 11-20 ve 21-30 yaş gruplarında benzer oranlarla (%29.4 ve %28.8) pik yapmakta ve üçüncü dekattan sonra artan yaşla birlikte azalmaktadır. Altmış yaş üstü bireylerde "periferik globüler santral ağ veya homojen" paterne sahip nevüs saptanmamıştı. Elli yaş ve üstü popülasyonda periferik globüllerin saptanması melanom açısından uyarıcı bir bulgu kabul edilmelidir ve bu tür nevüsler yakın klinik takibe alınmalı veya cerrahi olarak eksize edilmelidir. Zalaudek ve arkadaşlarının(75) 10-75 yaş aralığında 50 bireye ait 1268 nevüsün dermoskopik paternini inceledikleri bir başka çalışmalarında globüler paterne sahip kişilerin ortalama yaşı 14 olarak bulunurken globüler patern dışındaki diğer

paternlere sahip kişilerin ortalama yaşı 34 olarak saptanmıştı. Çalışmamızda nokta veya globül kaybı olan nevüslere sahip kişilerin ortalama görüntüleme yaşı 35.39 ± 14.60 (aralık, 22-67); nokta veya globül kaybı görülmeyen nevüslere sahip kişilerin ortalama görüntüleme yaşı ise 46.91 ± 13.80 (aralık, 22-68) olarak hesaplandı. Nokta veya globül kaybı olan ve olmayan nevüslere sahip kişilerin ortalama yaşları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmaktaydı ($p=0.005$). Nokta veya globül kaybı izlenen nevüslerin daha genç hastalarda yoğunlaşması bu yaşlarda globüler patern hakimiyetinin retiküler patern ile değişmesini destekler niteliktedir. Daha ileri yaşlarda globüler paterne sahip nevüslerin sıklığının bazalde az olması nedeniyle, nokta veya globül kaybına daha seyrek rastlanılması şaşırtıcı bir bulgu değildir.

Melanositik nevüslerin dermoskopik paternleri vücuttaki lokalizasyonlarına göre değişiklik gösterebilmektedir. Özer ve arkadaşlarının (76) pediatrik yaş grubunda kazanılmış melanositik nevüslerin özelliklerini inceledikleri çalışmada 18 yaş altı 150 bireyde hakim dermoskopik paternin globüler patern olduğunu ve yaş arttıkça retiküler paternin daha sık görülmeye başladığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada gövde yerleşimli nevüslerin sıklıkla globüler paternde olduğu ve retiküler paterne sahip nevüslere daha sıklıkla ekstremitelerde rastlanıldığı saptanmıştı. Çalışmamızda nevüs lokalizasyonları arasında nokta veya globül kaybı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmıştı ($p=0.000$). Gövde yerleşimli nevüslerde alt ekstremitelerde yerleşimli nevüslere göre daha sık nokta veya globül kaybı izlenmişti. Çocuk ve adolesan dönemde globüler paterne sahip nevüslerin genç erişkin dönemde retiküler paterne döndüğü düşünülürse, globüler paternin daha sık izlendiği gövde yerleşimli nevüslerde nokta veya globül kaybına daha sık rastlanılması beklenen bir bulgudur.

Zhao ve arkadaşlarının (3) çalışmasında hedefe yönelik tedavi veya immünoterapi alan 40 melanom hastasının klinik takibinde 7 adet melanositik lezyona eksizyon uygulanmıştı. Histopatolojik olarak eksize edilen lezyonların 2'si lentigo maligna ve 1'i displastik nevüs tanısı ile uyumlu bulunmuştu. Dört lezyonda histopatolojik incelemede displazi gözlenmemişti. Perier ve arkadaşlarının (70) çalışmasında vemurafenib tedavisi altında 42 melanom hastasından 9'u displastik nevüs olmak üzere 21 adet melanositik nevüs, 14 adet sekonder primer melanom

eksize edilmişti. Literatüre bakıldığında çeşitli endikasyonlar nedeniyle BRAF inhibitörü tedavisi kullanan hastaların yaklaşık %10'unda erüptif melanositik nevüs oluşumu bildirilmektedir (77). Benzer şekilde "BRAF mutant" ileri evre melanom nedeniyle BRAF inhibitörü tedavisi verilen vaka serilerinde yaklaşık %2 oranında yeni primer melanom gelişimi bildirilmektedir (78). Gelişen ikincil primer melanomların "BRAF wild" olduğu görülmektedir. Yeni gelişen melanositik lezyonların "BRAF wild" hücrelerde MAPK yolağının paradoksal aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. BRAF ve MEK inhibitörlerinin kombine kullanımı ile bu paradoksal aktivasyonun önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Literatürdeki bir vaka raporunda melanom nedeniyle BRAF inhibitörü kullanan hastada oluşan erüptif melanositik nevüslerin çoğunun tedaviye MEK inhibitörü eklendikten sonra gerilediği bildirilmişti (79). Paradoksal aktivasyona uğrayan MAPK yolağının MEK inhibisyonu ile baskılanması olası mekanizma olarak düşünülse de kombinasyon tedavisi altında melanositlerin yüzey antijenlerindeki değişime bağlı immün aracılı yıkımın da sorumlu mekanizma olabileceği düşünülmektedir.

Melanom hastalarında immünoterapi ajanlarının kullanımı sırasında melanositik nevüslerde regresyon gelişimi literatürde sıkça bildirilmiştir. Melanom ilişkili antijenleri eksprese eden melanositlerin immünoterapi sırasında aktive olan ağırlıklı olarak CD8+ T lenfositler tarafından yıkıma uğraması melanositik nevüslerin regresyonundan sorumlu mekanizma olduğu düşünülmektedir (80).

Bir transkripsiyon faktörü olan Stat-3 (*sinyal transdüktörü ve transkripsiyon aktivatörü* 3) molekülünün aktivasyonuanormal hücre büyümesi ile ilişkilidir. Literatürdeki bir çalışmada IFN- α tedavisi sırasında Stat-3 molekülünün DNA'ya bağlanma yeteneğini kaybettiği gösterilmiş ve bunun displastik nevüsten melanoma olan dönüşümü engelleyen bir mekanizma olabileceği ifade edilmişti (81). Literatürdeki bir vaka serisinde ileri evre melanom nedeniyle IFN- α tedavisi alan üç hastada klinik takipte, inflame pigmente lezyon şeklinde beliren ikincil primer melanom oluşmuştu (82). Her üç lezyonun histopatolojik incelemesinde tümörü infiltre eden lenfositler ve regresif değişiklikler görülmekteydi. Bu nedenle IFN- α tedavisi alan hastalarda inflame melanositik lezyonlar yeni melanom gelişimi açısından şüphe uyandırmalı ve inflamatuvar değişikliklerin melanom lezyonlarını maskeleyebileceği unutulmamalıdır. IFN- α tedavisinin immünomodülatör etkisinden

dolayı bu tedaviyi alan hastalarda melanositik nevüslerde de regresif değişiklikler görülebilmektedir (83).

Literatürde melanom hastalarında kullanılan adjuvan tedavi ajanlarının melanositik nevüsler üzerindeki histopatolojik etkileri ile ilgili vaka raporları sıkça bildirilmekle beraber kapsamlı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda melanom hastalarının takibi sırasında klinik şüphe nedeniyle eksize edilmiş melanositik nevüsleri, çeşitli histopatolojik kriterler açısından değerlendirilmişti. Adjuvan sistemik tedavi alan hastalardan eksize edilen melanositik nevüslerde, adjuvan sistemik tedavi almayan hastalar ile karşılaştırıldığında; histopatolojik incelemede yapısal atipi, sitolojik atipi, inflamasyon ve fibroplaziye daha sık rastlanmıştır. Literatürde adjuvan tedavi ajanlarının melanositlere karşı immün yanıt gelişimini sağlayan çeşitli mekanizmaları tanımlanmıştır. Bu ajanları kullanan hastaların nevüslerinde histopatolojik incelemede inflamasyona daha sık rastlanması bunu destekler niteliktedir.

Green ve arkadaşlarının (84) çocukluk çağı kanserleri nedeniyle kemoterapi almış 263 pediatrik hasta ile sağlıklı kontrol grubunun nevüs özelliklerinin incelendiği bir çalışmada tüm vücut ortalama nevüs yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Bu çalışmada hasta grubundaki çocukların kontrol grubundaki çocuklardan daha fazla atipik nevüs tanısı aldığı görülmüştü. Alt grup analizi yapıldığında 4 haftadan daha kısa süreli kemoterapi alan çocuklarda atipik nevüs gelişimi açısından artmış bir risk saptanmamıştır. Literatürde prekürsör B hücreli ALL nedeniyle kombine kemoterapi alan bir hastada idame tedaviden yaklaşık 3 ay sonra çok sayıda erüptif nevüs gelişmişti (85). Klinik açıdan şüpheli iki lezyona histopatolojik inceleme sonrasında orta şiddette displaziye sahip displastik nevüs ve in situ melanom tanısı verilmişti. Histopatolojik incelemede displastik nevüs tanısı verilen lezyonda orta şiddette sitolojik atipi, lentiginöz hiperplazi ve fibroplazi; in situ melanom tanısı verilen lezyonda şiddetli sitolojik atipi ve pajetoid yayılım görülmüştü. Literatürde kemoterapi ile ilişkili erüptif nevüs ve melanom vakalarının varlığı çeşitli kemoterapötik ajanların melanosit aktivasyonuna yol açabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda her ne kadar hastalarımız kemoterapötik ajan tedavisi altında olmasa da tespit ettiğimiz histopatolojik

değişiklikler, adjuvan tedavilerin nevüsler üzerinde değişim oluşturabileceğini ve bu açıdan yakın takip gereksinimini destekler niteliktedir.

Literatürde plevral mezotelyoma nedeniyle nivolumab tedavisi alan bir hastada tedavi altında peritonda kalınlaşmaya yol açan atipik mezotelyal proliferasyon gelişmişti (86). Metastatik mezotelyoma şüphesiyle alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde invazif tümör izlenmeksizin mezotelyal hiperplazi, mezotelyomayı taklit eden papiller uzantılar ve nötrofilik infiltrasyon görülmüştü. İmmünoterapi sonlandırıldıktan 6 ay sonra yapılan PET-BT görüntülemesinde peritondaki kalınlaşmanın kaybolduğu görülmüş ve retrospektif olarak immünoterapi ilişkili serozit tanısı doğrulanmıştı. Reaktif mezotelyal hiperplazi, değişen düzeylerde mitotik aktivite, inflamatuvar infiltrat ve sitolojik atipi göstermesiyle mezotelyoma ile ayırıcı tanıya giren bir klinik tablodur. Bu vaka nivolumab tedavisinin mezotelyal hücrelerde mitotik aktiviteyi tetiklediğini ve sitolojik olarak atipik özelliklerin gelişmesine neden olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda adjuvan sistemik tedavi alan hastalardan eksize melanositik nevüslerde yapısal atipi ve sitolojik atipiyeye daha sık rastlanılması bu ajanların melanositler üzerinde literatürde mezotelyal hücrelerde bildirilen değişikliklere benzer nitelikte etkilere neden olabileceğini düşündürmektedir.

Melanom tanısı alan hastaların ben özelliklerine bakıldığında, displastik nevüslerin normal popülasyondan çok daha fazla olabildiği ve bunun da bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Literatürdeki metaanalizlerde displastik nevüse sahip olmanın melanom riskini 10 kata kadar artırabildiği görülmektedir (87). Duman ve arkadaşlarının (88) displastik nevüs veya kutanöz melanom tanısı alan hastaların klinik ve histopatolojik özelliklerini inceledikleri çalışmalarında melanom öyküsü olan hastalardaki displastik nevüslerde orta derecede atipinin hafif atipi ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Bu çalışmada displastik nevüse sahip hastalar arasında deri fototipi I ve II olanlar, deri fototipi III olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazlaydı. Ayrıca displastik nevüsü olan hastaların çoğunda aralıklı UV maruziyeti öyküsü mevcuttu. Bu durum UV maruziyetinin displastik nevüs gelişimine neden olan bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Nevüslerin histopatolojik açıdan adjuvan sistemik tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılmalı olarak incelenmesi mümkün

olmamaktadır. Melanom hastalarında histopatolojik açıdan atipik özellikler taşıyan nevüslerle daha sık karşılaşılabilceği ve ayrıca displastik nevüs gelişiminde deri fototipi, UV maruziyeti gibi faktörlerin de etkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenlerden dolayı adjuvan sistemik tedavi alan hastaların nevüslerinde daha sık gözlenen yapısal atipi, sitolojik atipi, inflamasyon ve fibroplazi gibi değişikliklerin direkt olarak verilen adjuvan sistemik tedavi ile ilişkili olduğunu söylemek mümkün değildir.

Çalışmamızda histopatolojik olarak incelenen melanositik nevüslerin tamamına ait dijital dermoskopik görüntülemeler mevcut değildi. Bu nedenle dermoskopik ve histopatolojik bulgular arasında korelasyon yapılamaması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Histopatolojik olarak adjuvan sistemik tedavi alan hastalarda daha sık gözlenen yapısal atipi, sitolojik atipi, inflamasyon ve fibroplazi gibi bulgular nevüslerde tedavi altında meydana gelen dermoskopik değişikliklerle ilişkili olabilir. Bu açıdan bakıldığında melanom hastalarının dermatolojik takibinde vücuttaki tüm melanositik nevüslerin dermoskopik olarak değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda melanositik nevüslerin dermoskopik ve histopatolojik incelemesinde hastalara ait her bir nevüs birbirinden bağımsız bir lezyon olarak değerlendirilmişti. Bir kişinin sahip olduğu nevüslerin dermoskopik paternlerinin birbirine benzeyebileceği ve dermoskopik / patolojik bulgular arasında ilişki olabileceği düşünüldüğünde hastalara ait her bir nevüsün bağımsız bir lezyon olarak değerlendirilmesi çalışmamızın bir başka kısıtlılığı olarak görülebilir. Adjuvan sistemik tedavi ajanlarının tedavi tamamlandıktan sonra da melanositik nevüsler üzerinde etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Çalışmamızda adjuvan sistemik tedavi altında melanositik nevüslerinde değişimin incelendiği hastalarda, bu hastaların geçmiş dönemde kullanmış oldukları tedaviler göz önünde bulundurulmamıştı. Çalışmamızda melanositik lezyonların takip aralıkları düzenli değildi. Değişim gelişim düzeninin net olarak ortaya konabilmesi için hastaların 3 aylık periyotlarla düzenli fotoğraflanarak takip edileceği prospektif çalışmalar planlanabilir.

Literatürde adjuvan sistemik tedavi alan melanom hastalarında melanositik lezyonların değişimini inceleyen benzer çalışmalar ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda farklı tedavileri kullanan hastalara ait daha yüksek sayıda melanositik

nevüs, farklı dermoskopik kriterler açısından değerlendirilmiştir. Çalışmamız melanom nedeniyle adjuvan sistemik tedavi alan hastalarda melanositik lezyonların histopatolojik özelliklerini kapsamlı bir şekilde inceleyen literatürdeki ilk çalışma olarak değerlendirilebilir. Aynı zamanda çalışmamızda adjuvan sistemik tedavi alan melanom hastalarından eksize edilen melanositik nevüslerin histopatolojik özellikleri, adjuvan sistemik tedavi almayan melanom hastaları ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmiştir. Tüm bunlar çalışmamızın güçlü yönleri olarak sayılabilir.

Güncel veriler ışığında şu an için IFN- α tedavisi melanomda tedavi rehberlerinde kullanılan bir ajan olarak geçmese de, çalışmamızda IFN- α tedavisi alan hastaların da ben özellikleri incelenmiştir. Geçmişte IFN- α tedavisi almış olan melanom hastalarının dermoskopik takibi, kliniğimizde sıklıkla yapılmaktadır. Hastalığın progresyonu nedeniyle bu hastalara takiplerde yeni tedavi ajanları olan, hedefe yönelik tedavi ya da immünoterapi, planlanabilmektedir. IFN- α tedavisi almış hastalarda gelişmiş dermoskopik değişikliklerin ortaya konması ile hastayı ilk defa gören klinisyen, tespit ettiği atipik özellikleri ilacın ben üzerindeki etkisine bağlayabilir, bu sayede gereksiz eksizyondan kaçınabilir.

Sonuç olarak adjuvan sistemik tedavi alan melanom hastalarının melanositik nevüslerinde dermoskopik ve histopatolojik olarak birtakım değişiklikler meydana gelebilir. Tedavi altında melanositik lezyonlarda meydana gelen dermoskopik değişikliklerin iyi yorumlanması, klinik takipte melanositik nevüslerin gereksiz eksizyonunu önlemede yol gösterici olabilir. Melanom hastasının takibinde yeni tanı ve tedavi kararı verilirken, dermoskopik bulgular klinisyen tarafından dikkatle yorumlanmalıdır. Aynı zamanda adjuvan tedavi alan melanom hastalarının nevüslerinde histopatolojik olarak da değişiklikler görülebileceğinden, patologun da tanı koyarken bu değişikliklere aşina olması önemlidir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Uzun yıllardır melanom tedavisinde kullanılan IFN- α tedavisi, son yıllarda yerini hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapilere bırakmıştır. Adjuvan sistemik tedavideki gelişmeler ile özellikle ileri evre melanom hastalarının sağ kalımında belirgin düzelme görülmüştür. Bu yeni tedavi ajanlarının melanom tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılır olmasıyla beraber sistemik ve kutanöz olarak geniş bir yan etki spektrumu ile daha sık karşılaşılabilmektedir. Kutanöz etkiler incelendiğinde melanositik nevüslerde tedavi altında meydana gelen değişimler, melanom hastasının dermatolojik takibi açısından önem taşımaktadır.

- 1) Çalışmamız, adjuvan sistemik melanom tedavisinin melanositik nevüslerin dermoskopik ve histopatolojik özellikleri üzerindeki etkisini kapsamlı bir şekilde inceleyen öncü bir çalışmadır.
- 2) Hedefe yönelik tedavi alan melanom hastalarının melanositik nevüslerinde, IFN- α ve immünoterapi alan melanom hastalarının nevüsleri ile karşılaştırıldığında, daha sık global pigmentasyonda azalma gözlenmiştir.
- 3) Adjuvan sistemik tedavi alan melanom hastalarında takip süresi uzadıkça nevüslerin global pigmentasyonunda değişim ihtimali artmaktadır.
- 4) Hedefe yönelik tedavi alan melanom hastalarının melanositik nevüslerinde, IFN- α ve immünoterapi alan melanom hastalarının nevüsleri ile karşılaştırıldığında, daha sık pigment ağında silinme izlenmiştir.
- 5) IFN- α tedavisi alan melanom hastalarının melanositik nevüslerinde, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi alan melanom hastalarının nevüsleri ile karşılaştırıldığında, tedavi altında melanositik nevüslerde daha sık pigment ağında atipik değişiklikler gelişmektedir.
- 6) Görüntüleme yaşı daha küçük olan hastalarda adjuvan sistemik tedavi altında nevüslerde nokta veya globül kaybı görülme ihtimali artmaktadır.
- 7) Adjuvan sistemik tedavi alan melanom hastalarında takip süresi arttıkça nokta veya globül kaybı görülme ihtimali artmaktadır.
- 8) Adjuvan sistemik tedavi alan melanom hastalarında gövde yerleşimli nevüslerde, diğer bölgelerde yerleşim gösteren nevüsler ile karşılaştırıldığında; tedavi altında daha sık pigment ağında silinme, pigment

ağında atipik değişiklik, yeni nokta/globül oluşumu ve nokta/globül kaybı görülmüştür.

- 9) Adjuvan sistemik tedavi almayan melanom hastaları ile karşılaştırıldığında, adjuvan sistemik tedavi alan melanom hastalarından eksize edilen melanositik nevüslerde yapısal atipi, sitolojik atipi, inflamasyon ve fibroplazi daha sık görülmektedir.
- 10) Melanom hastalarında adjuvan sistemik tedavi altında melanositik lezyonlarda meydana gelen dermoskopik değişikliklerin iyi yorumlanması, klinik takipte melanositik nevüslerin gereksiz eksizyonunu önlemede yol gösterici olabilir.
- 11) Dermoskopik değişiklik gözlenen nevüslerin takiplerinde melanoma ait ek dermoskopik kriterlerin gelişimi ve bu lezyonların ikincil bir melanoma dönüşme ihtimali ileri çalışmalarla aydınlatılabilir.
- 12) Tedavi sırasında melanositik nevüslerde görülen değişikliklerin net zamanlaması düzenli aralıklarla takibin yapıldığı prospektif çalışmalarla gösterilebilir.
- 13) Histopatolojik olarak adjuvan sistemik tedavi alan hastalarda daha sık gözlenen yapısal atipi, sitolojik atipi, inflamasyon ve fibroplazi gibi bulgular nevüslerde tedavi altında meydana gelen dermoskopik değişikliklerle ilişkili olabilir.
- 14) Çalışmamız melanom hastasının takibinde tüm vücut ben haritalamasının ve dermoskopinin önemini vurgulamaktadır.
- 15) Melanom hastasının takibinde dermoskopik ve histopatolojik bulgular klinisyen ve patolog tarafından dikkatle yorumlanmalı, yeni tanı ve tedavi kararı bu durum göz önünde bulundurularak verilmelidir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. *Med Sci (Basel)*. 2021 Oct 20;9(4):63. doi: 10.3390/medsci9040063. PMID: 34698235; PMCID: PMC8544364.
- 2) Lazaroff J, Bolotin D. Targeted Therapy and Immunotherapy in Melanoma. *Dermatol Clin*. 2023 Jan;41(1):65-77. doi: 10.1016/j.det.2022.07.007. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36410984.
- 3) Zhao CY, Hwang SJE, Wakade D, Carlos G, Anforth R, Fernández-Peñas P. Melanocytic lesion evolution patterns with targeted therapies and immunotherapies for advanced metastatic melanoma: An observational study. *Australas J Dermatol*. 2017 Nov;58(4):292-298. doi: 10.1111/ajd.12645. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28707403.
- 4) *Dermatology*, Jean L. Bolognia, Fourth Edition, 2018
- 5) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21387. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28055103.
- 6) Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, Stang A, Roesch A, Ugurel S. Melanoma. *Lancet*. 2018 Sep 15;392(10151):971-984. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31559-9. Erratum in: *Lancet*. 2019 Feb 23;393(10173):746. PMID: 30238891.
- 7) *Abeloff's Clinical Oncology*, Tara C. Mitchell, Giorgos Karakousis, and Lynn Schuchter, Sixth Edition
- 8) Yokoyama S, Woods SL, Boyle GM, Aoude LG, MacGregor S, Zismann V, Gartside M, Cust AE, Haq R, Harland M, Taylor JC, Duffy DL, Holohan K, Dutton-Regester K, Palmer JM, Bonazzi V, Stark MS, Symmons J, Law MH, Schmidt C, Langan C, O'Connor L, Holland EA, Schmid H, Maskiell JA, Jetann J, Ferguson M, Jenkins MA, Kefford RF, Giles GG, Armstrong BK, Aitken JF, Hopper JL, Whiteman DC, Pharoah PD, Easton DF, Dunning AM, Newton-Bishop JA, Montgomery GW, Martin NG, Mann GJ, Bishop DT, Tsao H, Trent JM, Fisher DE, Hayward NK, Brown KM. A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. *Nature*. 2011 Nov 13;480(7375):99-103. doi: 10.1038/nature10630. PMID: 22080950; PMCID: PMC3266855.
- 9) *Habif's Clinical Dermatology*, Dinulos, James G.H., MD
- 10) Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR,

- Futreal PA. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002 Jun 27;417(6892):949-54. doi: 10.1038/nature00766. Epub 2002 Jun 9. PMID: 12068308.
- 11) Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, Hughes TM, Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1239-46. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4327. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21343559.
 - 12) Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, Obenaus AC, Wackernagel W, Green G, Bouvier N, Sozen MM, Baimukanova G, Roy R, Heguy A, Dolgalev I, Khanin R, Busam K, Speicher MR, O'Brien J, Bastian BC. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Dec 2;363(23):2191-9. doi: 10.1056/NEJMoa1000584. Epub 2010 Nov 17. PMID: 21083380; PMCID: PMC3107972.
 - 13) Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol*. 1987 Mar;116(3):303-10. doi: 10.1111/j.1365-2133.1987.tb05843.x. PMID: 3567069.
 - 14) Cress RD, Holly EA. Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: an analysis of california cancer registry data, 1988-93. *Cancer Causes Control*. 1997 Mar;8(2):246-52. doi: 10.1023/a:1018432632528. PMID: 9134249.
 - 15) Metzger S, Ellwanger U, Stroebel W, Schiebel U, Rassner G, Fierlbeck G. Extent and consequences of physician delay in the diagnosis of acral melanoma. *Melanoma Res*. 1998 Apr;8(2):181-6. doi: 10.1097/00008390-199804000-00014. PMID: 9610874.
 - 16) Dermatoloji, Yalçın Tüzün, Mehmet Ali Gürer, Server Serdaroğlu, Oya Oğuz, Varol Aksungur, 3. Baskı
 - 17) Psaty EL, Halpern AC. Current and emerging technologies in melanoma diagnosis: the state of the art. *Clin Dermatol*. 2009 Jan-Feb;27(1):35-45. doi: 10.1016/j.clindermatol.2008.09.004. PMID: 19095152; PMCID: PMC5624041.
 - 18) NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology, Melanoma: Cutaneous, Version 2.2023
 - 19) Atlas of Dermoscopy, Ashfaq A. Marghoob, Josep Malvehy, Ralph P. Braun, Second Edition, 2012
 - 20) Practical Dermoscopy, Jie Liu, Xian-biao Zou, 2022
 - 21) Dermoskopi Atlası, Fezal Özdemir, 2017
 - 22) Clemente C, Cook M, Ruiter D, Mihm M. Histopathologic diagnosis of melanoma. In: World Health Organization Melanoma Programme Publications, Number 5. Milan: Trezzano SN; 2001.
 - 23) Weedon's Skin Pathology, Patterson James W., Fifth Edition, 2021
 - 24) McKee's Pathology of the Skin, Calonje, Eduardo, MD, Fifth Edition, 2020

- 25) Sprecher E, Bergman R, Meilick A, et al. Apoptosis, Fas and Fas-ligand expression in melanocytic tumors. *J Cutan Pathol* 1999;26(2):72–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10082396>.
- 26) Urso C, Rongioletti F, Innocenzi D, et al. Histological features used in the diagnosis of melanoma are frequently found in benign melanocytic naevi. *J Clin Pathol* 2005;58(4):409–12. doi:10.1136/jcp.2004.020933.
- 27) Sagebiel RW, Banda PW, Schneider JS, et al. Age distribution and histologic patterns of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1985;13(6):975–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4078104>.
- 28) Klein LJ, Barr RJ. Histologic atypia in clinically benign nevi. A prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(2 Pt 1):275–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2312807>.
- 29) Murphy GF, Halpern A. Dysplastic melanocytic nevi. Normal variants or melanoma precursors? *Arch Dermatol* 1990;126(4):519–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2321997>.
- 30) Dermatopathology: Foundations in Diagnostic Pathology, Busam, Klaus J., MD, Second Edition, 2010
- 31) Mraz-Gernhard S, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M, Miller JR 3rd, Leong SP. Prediction of sentinel lymph node micrometastasis by histological features in primary cutaneous malignant melanoma. *Arch Dermatol*. 1998 Aug;134(8):983-7. doi: 10.1001/archderm.134.8.983. PMID: 9722728.
- 32) Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, Jahkola T, Bowles TL, Testori A, Beitsch PD, Hoekstra HJ, Moncrieff M, Ingvar C, Wouters MWJM, Sabel MS, Levine EA, Agnese D, Henderson M, Dummer R, Rossi CR, Neves RI, Trocha SD, Wright F, Byrd DR, Matter M, Hsueh E, MacKenzie-Ross A, Johnson DB, Terheyden P, Berger AC, Huston TL, Wayne JD, Smithers BM, Neuman HB, Schneebaum S, Gershenwald JE, Ariyan CE, Desai DC, Jacobs L, McMasters KM, Gesierich A, Hersey P, Bines SD, Kane JM, Barth RJ, McKinnon G, Farma JM, Schultz E, Vidal-Sicart S, Hofer RA, Lewis JM, Scheri R, Kelley MC, Nieweg OE, Noyes RD, Hoon DSB, Wang HJ, Elashoff DA, Elashoff RM. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2211-2222. doi: 10.1056/NEJMoa1613210. PMID: 28591523; PMCID: PMC5548388.
- 33) Kirkwood JM. Adjuvant interferon in the treatment of melanoma. *Br J Cancer*. 2000 May;82(10):1755-6. doi: 10.1054/bjoc.1999.1225. PMID: 10817514; PMCID: PMC2374510.
- 34) Weiss K. Safety profile of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol*. 1998 Feb;25(1 Suppl 1):9-13. PMID: 9482535.
- 35) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507–16.

- 36) Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358–65.
- 37) Anforth R, Menzies A, Byth K, et al. Factors influencing the development of cutaneous squamous cell carcinoma in patients on BRAF inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:809–15.
- 38) Sun J, Zager JS, Eroglu Z. Encorafenib/binimetinib for the treatment of BRAF-mutant advanced, unresectable or metastatic melanoma: design, development and potential place in therapy. *OncoTargets Ther* 2018;11:9081.
- 39) Gençler B, Gönül M. Cutaneous Side Effects of BRAF Inhibitors in Advanced Melanoma: Review of the Literature. *Dermatol Res Pract*. 2016;2016:5361569. doi: 10.1155/2016/5361569. Epub 2016 Mar 3. PMID: 27042173; PMCID: PMC4794559.
- 40) Chu EY, Wanat KA, Miller CJ, Amaravadi RK, Fecher LA, Brose MS, McGettigan S, Giles LR, Schuchter LM, Seykora JT, Rosenbach M. Diverse cutaneous side effects associated with BRAF inhibitor therapy: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1265-72. doi: 10.1016/j.jaad.2012.04.008. Epub 2012 May 18. PMID: 22609219; PMCID: PMC4838029.
- 41) Manzano JL, Layos L, Buges C, et al. Resistant mechanisms to BRAF inhibitors in melanoma. *Ann Transl Med* 2016;4:237.
- 42) Hoffner B, Benchich K. Trametinib: a targeted therapy in metastatic melanoma. *J Adv Pract Oncol* 2018;9:741–5.
- 43) Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107–14.
- 44) Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicenter, open-label, randomised, phase 3 trial *Lancet Oncol* 2017;18:435–45.
- 45) LoRusso PM, Schalper K, Sosman J. Targeted therapy and immunotherapy: Emerging biomarkers in metastatic melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2020;33:390–402.
- 46) Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1315–27.
- 47) Larkin J, Ascierto PA, Dre'no B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867–76.
- 48) Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;71:1877–88.

- 49) Sanlorenzo M, Choudhry A, Vujic I, et al. Comparative profile of cutaneous adverse events: BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(6):1102–9.
- 50) Peng L, Wang Y, Hong Y, et al. Incidence and relative risk of cutaneous squamous cell carcinoma with single-agent BRAF inhibitor and dual BRAF/MEK inhibitors in cancer patients: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:83280–91.
- 51) Passarelli A, Mannavola F, Stucci LS, et al. Immune system and melanoma biology: a balance between immunosurveillance and immune escape. *Oncotarget* 2017;8:106132–42.
- 52) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711–23.
- 53) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23–34.
- 54) National Comprehensive Cancer Network. Management of Immunotherapy-Related Toxicities (version 4.2021). 2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf. Accessed December 5, 2021.
- 55) Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5:95.
- 56) Owen CN, Bai X, Quah T, et al. Delayed immunerelated adverse events with anti-PD-1-based immunotherapy in melanoma. *Ann Oncol* 2021;32:917–25.
- 57) Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, Wu J, Leung DYM, Moy AP, Kern JA, Lacouture ME. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1255-1268. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.132. Epub 2020 May 23. PMID: 32454097; PMCID: PMC7572894.
- 58) Braun-Falco's Dermatology, Gerd Plewig, Lars French, Thomas Ruzicka, Roland Kaufmann, Michael Hertl, Fourth Edition, 2022
- 59) Olsen CM, Whiteman DC. Clinical epidemiology of melanoma. In: Balch C, Atkins M, Garbe C, et al, eds. *Cutaneous Melanoma*. Springer; 2020.
- 60) D'Ecclesiis O, Caini S, Martinoli C, Raimondi S, Gaiaschi C, Tosti G, Queirolo P, Veneri C, Saieva C, Gandini S, Chiocca S. Gender-Dependent Specificities in Cutaneous Melanoma Predisposition, Risk Factors, Somatic Mutations, Prognostic and Predictive Factors: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 27;18(15):7945. doi: 10.3390/ijerph18157945. PMID: 34360236; PMCID: PMC8345480.

- 61) Castro E Souza B, Morais Silva DH, Valente NYS, Kakizaki P, Luce MCA, Bandeira LG. Cutaneous melanoma: a retrospective study of 18 years. Are there gender differences? *An Bras Dermatol*. 2021 Sep-Oct;96(5):619-623. doi: 10.1016/j.abd.2020.08.022. Epub 2021 Jul 18. PMID: 34284941; PMCID: PMC8441497.
- 62) Fernández-de-Misa Cabrera R, González Delgado B, Gamba Michel LE, Casale C, Lopez Figueroa A, Uña Gorospe J, Martínez Cedrés JC, Cabrera Suárez MA, Garrido Ríos S, Hernández Hernández N, Tébar Díaz A, Sánchez Barrios A, Allende Riera A, Perera Molinero A. Clinicopathological characteristics of cutaneous malignant melanoma in patients at a tertiary hospital in Macaronesia. Survival as a function of locoregional prognostic factors per the American Joint Committee on Cancer. *Int J Dermatol*. 2018 Feb;57(2):193-201. doi: 10.1111/ijd.13848. Epub 2017 Dec 16. PMID: 29247507.
- 63) van der Velden HM, van Rossum MM, Blokk WA, Boezeman JB, Gerritsen MJ. Clinical characteristics of cutaneous melanoma and second primary malignancies in a dutch hospital-based cohort of cutaneous melanoma patients. *Dermatol Res Pract*. 2009;2009:479183. doi: 10.1155/2009/479183. Epub 2009 Dec 31. PMID: 20585479; PMCID: PMC2879611.
- 64) Ciocan D, Barbe C, Aubin F, Granel-Brocard F, Lipsker D, Velten M, Dalac S, Truchetet F, Michel C, Mitschler A, Arnoult G, Buemi A, Dalle S, Bernard P, Woronoff AS, Grange F. Distinctive features of melanoma and its management in elderly patients: a population-based study in France. *JAMA Dermatol*. 2013 Oct;149(10):1150-7. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.706. PMID: 23945633.
- 65) Guitart J, Lowe L, Piepkorn M, Prieto VG, Rabkin MS, Ronan SG, Shea CR, Tron VA, White W, Barnhill RL. Histological characteristics of metastasizing thin melanomas: a case-control study of 43 cases. *Arch Dermatol*. 2002 May;138(5):603-8. doi: 10.1001/archderm.138.5.603. PMID: 12020220.
- 66) Vazquez Vde L, Silva TB, Vieira Mde A, de Oliveira AT, Lisboa MV, de Andrade DA, Fregnani JH, Carneseca EC. Melanoma characteristics in Brazil: demographics, treatment, and survival analysis. *BMC Res Notes*. 2015 Jan 16;8:4. doi: 10.1186/s13104-015-0972-8. PMID: 25592837; PMCID: PMC4302717.
- 67) Balaban J, Ninković Baroš D, Grujić D, Starović D, Ćelić M. Clinical and morphological characteristics of cutaneous melanoma. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2014;22(4):271-7. PMID: 25580786.
- 68) Rigo R, Ding PQ, Batuyong E, Cheung WY, Walker J, Monzon JG, Cheng T. Adjuvant Systemic Therapies for Resected Stages III and IV Melanoma: A Multi-Center Retrospective Clinical Study. *Oncologist*. 2023 Aug 30:oyad223. doi: 10.1093/oncolo/oyad223. Epub ahead of print. PMID: 37648247.
- 69) Placzke J, Rosińska M, Sobczuk P, Ziętek M, Kempa-Kamińska N, Cybulska-Stopa B, Kamińska-Winciorek G, Bal W, Mackiewicz J, Galus Ł, Las-Jankowska M, Jankowski M, Dziura R, Drucis K, Borkowska A, Świtaj

- T, Rogala P, Kozak K, Klimczak A, Jagodzińska-Mucha P, Szumera-Ciećkiewicz A, Koseła-Paterczyk H, Rutkowski P. Modern Approach to Melanoma Adjuvant Treatment with Anti-PD1 Immune Check Point Inhibitors or *BRAF/MEK* Targeted Therapy: Multicenter Real-World Report. *Cancers* (Basel). 2023 Sep 1;15(17):4384. doi: 10.3390/cancers15174384. PMID: 37686659; PMCID: PMC10486524.
- 70) Perier-Muzet M, Thomas L, Poulalhon N, Debarbieux S, Bringuier PP, Duru G, Depaepe L, Balme B, Dalle S. Melanoma patients under vemurafenib: prospective follow-up of melanocytic lesions by digital dermoscopy. *J Invest Dermatol*. 2014 May;134(5):1351-1358. doi: 10.1038/jid.2013.462. Epub 2013 Nov 7. PMID: 24304815.
 - 71) Perier-Muzet M, Boespflug A, Poulalhon N, Caramel J, Breton AL, Thomas L, Dalle S. Dermoscopic Evaluation of Melanocytic Nevi Changes With Combined Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway Inhibitors Therapy for Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2016 Oct 1;152(10):1162-1164. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2426. PMID: 27463731.
 - 72) Wassberg C, Thörn M, Yuen J, Ringborg U, Hakulinen T. Second primary cancers in patients with cutaneous malignant melanoma: a population-based study in Sweden. *Br J Cancer*. 1996 Jan;73(2):255-9. doi: 10.1038/bjc.1996.45. PMID: 8546916; PMCID: PMC2074325.
 - 73) Avilés-Izquierdo JA, Vírveda-González D, Izquierdo Del Monte MG, Rodríguez-Lomba E. Who Will Have a Second Melanoma? A Prospective Longitudinal Study in Patients without Any Genetic Predisposition. *Dermatology*. 2023;239(3):403-408. doi: 10.1159/000529847. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36858033.
 - 74) Zalaudek I, Schmid K, Marghoob AA, Scope A, Manzo M, Moscarella E, Malvey J, Puig S, Pellacani G, Thomas L, Catricalà C, Argenziano G. Frequency of dermoscopic nevus subtypes by age and body site: a cross-sectional study. *Arch Dermatol*. 2011 Jun;147(6):663-70. doi: 10.1001/archdermatol.2011.149. PMID: 21690528.
 - 75) Zalaudek I, Grinschgl S, Argenziano G, Marghoob AA, Blum A, Richtig E, Wolf IH, Fink-Puches R, Kerl H, Soyer HP, Hofmann-Wellenhof R. Age-related prevalence of dermoscopy patterns in acquired melanocytic naevi. *Br J Dermatol*. 2006 Feb;154(2):299-304. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06973.x. PMID: 16433800.
 - 76) Ozer I, Oztas MO, Adisen E, Gurer MA. The Dermoscopic Patterns and Evolution of Acquired Melanocytic Nevi In Pediatric Age Group. *Selcuk Med J* 2021;37(2): 96-100
 - 77) Clark M, Imbriano P, Harwood M, Busam K, Robinson-Bostom L. A diagnostic dilemma: Atypical melanocytic lesions arising in the setting of treatment with the BRAF inhibitor, vemurafenib. *JAAD Case Rep*. 2022 Apr 1;24:32-34. doi: 10.1016/j.jdc.2022.03.006. PMID: 35572199; PMCID: PMC9098385.

- 78) Carrera C, Puig-Butillè JA, Tell-Marti G, García A, Badenas C, Alós L, Puig S, Malvey J. Multiple BRAF Wild-Type Melanomas During Dabrafenib Treatment for Metastatic BRAF-Mutant Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2015 May;151(5):544-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.4115. PMID: 25651238.
- 79) Chen FW, Tseng D, Reddy S, Daud AI, Swetter SM. Involution of eruptive melanocytic nevi on combination BRAF and MEK inhibitor therapy. *JAMA Dermatol*. 2014 Nov;150(11):1209-12. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.838. PMID: 25142409.
- 80) Ellis SR, Vierra AT, Millsop JW, Lacouture ME, Kiuru M. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic features. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Oct;83(4):1130-1143. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.105. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32360716; PMCID: PMC7492441.
- 81) Kirkwood JM, Farkas DL, Chakraborty A, Dyer KF, Tweardy DJ, Abernethy JL, Edington HD, Donnelly SS, Becker D. Systemic interferon-alpha (IFN-alpha) treatment leads to Stat3 inactivation in melanoma precursor lesions. *Mol Med*. 1999 Jan;5(1):11-20. PMID: 10072444; PMCID: PMC2230371.
- 82) Hu S, Kim CC, Jessup C, Phung TL, Curiel-Lewandrowski C. Primary cutaneous melanomas seen as inflamed pigmented lesions in patients undergoing adjuvant interferon treatment: a possible diagnostic clue for physicians. *Arch Dermatol*. 2009 May;145(5):565-8. doi: 10.1001/archdermatol.2009.38. PMID: 19451501.
- 83) Rishpon A, Nathanson N. Regression of nevi in a melanoma patient treated with interferon. *Dermatol Pract Concept*. 2012 Apr 30;2(2):202a07. doi: 10.5826/dpc.0202a07. PMID: 23785595; PMCID: PMC3663338.
- 84) Green A, Smith P, McWhirter W, O'Regan P, Battistutta D, Yarker ME, Lape K. Melanocytic naevi and melanoma in survivors of childhood cancer. *Br J Cancer*. 1993 May;67(5):1053-7. doi: 10.1038/bjc.1993.193. PMID: 8494698; PMCID: PMC1968436.
- 85) Reutter JC, Long EM, Morrell DS, Thomas NE, Groben PA. Eruptive post-chemotherapy in situ melanomas and dysplastic nevi. *Pediatr Dermatol*. 2007 Mar-Apr;24(2):135-7. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00359.x. PMID: 17461808.
- 86) Burke A, Legesse T. Nivolumab-induced peritonitis with peritoneal mesothelial hyperplasia mimicking metastatic mesothelioma. *AJSP Rev Rep*. 2022 May-Jun;27(3):98-102. doi: 10.1097/pcr.0000000000000503. PMID: 35721693; PMCID: PMC9201942.
- 87) Goldstein AM, Tucker MA. Dysplastic nevi and melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Apr;22(4):528-32. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1346. PMID: 23549396; PMCID: PMC3616416.
- 88) Duman N, Erkin G, Displastik nevüslü ve kutanöz melanomlu hastalarda klinik ve histopatolojik özelliklerin, melanom risk faktörlerinin incelenmesi ve melanomlu hastalarda bu özelliklerin uzak metastaz gelişimi ile korelasyonu, 2011.

EKLER

EK 1.HASTA VERİ TOPLAMA FORMU

Hasta kodu:
 Cinsiyeti:
 Doğum tarihi, yaşı:
 İlk muayene tarihi/muayene eden doktor:
 Meslek:
 Bilinen dahili hastalıkları:
 Dermatolojik özgeçmiş:
 Düzenli kullanılan ilaçlar:
 Güneş maruziyeti öyküsü:
 Ailede melanom öyküsü:
 Ailede malignite öyküsü:
 Ailede/kendisinde vitiligo öyküsü:
 Tanı tarihi:
 Tanı yaşı:

Melanom tanısı aldığı ilk biyopsiye ait histopatolojik bulgular

Melanom lokalizasyonu →
 Melanom tipi →
 Breslow kalınlığı →
 Clark seviyesi →
 Mitoz sayısı →
 Ülserasyon varlığı →
 Lenfovasküler invazyon →
 Nörotropizm →
 Evresi →
 De novo veya var olan nevüsten gelişme durumu →

Melanom tanı ve tedavisine yönelik klinik bilgiler

LN tutulumu:
 Uzak metastaz varlığı:
 Tanı anında evreleme:
 BRAF durumu:
 Aldığı tedaviler ve tedavi süreleri:
 Klinik takipte eksize edilen nevüs lokalizasyonu/patolojisi:

Kullanılan sistemik tedavi:
 Tedavi başlangıç tarihi:
 Tedavi süresi-dozu:
 Yan etkiler:
 Dermatolojik yan etkiler:
 Tedavi sırasında veya sonrasında nevüslerde fark edilen değişiklikler:
 Tedavi sırasında veya sonrasında klinik takipteki gereklilik nedeniyle eksize edilen;
 Nevüs sayısı:
 Nevüs patolojisi:
 Nevüs lokalizasyonu:

EK 2. FOTOĞRAFLAMA ONAM BELGESİ

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Deri ve Zührevi Hastahklar Anabilim Dalı
FOTOĞRAFLAMA ONAM BELGESİ**

Ad-Soyad:

Dosya No:

Cinsiyet:

Doğum Tarihi:

Telefon:

İsteyen Doktor:

Muayene Yeri:

Tanı:

Kesin Tanı ☐ Ön Tanı ☐

Lokalizasyon:

☐ Tüm gövde	☐ Baş	☐ Üst ekstremité
☐ Gövde ön yüz	☐ Boyun	☐ Alt ekstremité
☐ Gövde arka yüz	☐ Genital	☐ Ayaklar
☐ Gluteal bölge	☐ Oral mukoza	☐ Eller

Fotoğraflama, bölümümüzde hastahk takibine yönelik yapılmaktadır.

"Deri hastahğuma yönelik çekilen fotoğraflarımın eğitim, araştırma ve yayın amaçlı kullanılmasına izin veriyorum."

"I allow my photographs taken for my skin disease to be used for training, research and publication purposes"

Tarih

----/----/----

Ad-Soyad

Hastanın imzası

**EK 3. GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK
KURUL ONAYI**

Tarih: 13/06/2023-12:58
 Sayı: 5-14969/537-030/01.04
 00002888867




HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KURUL KARARI

OTURUM TARİHİ	OTURUM SAYISI	KARAR SAYISI
06.06.2023	2023/10	2023/10-17
Araştırma Numarası : GO 23/482		Değerlendirme Tarihi : 06.06.2023

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Duygu GÜLSEREN'in sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Dr. Hüseyin Berk YALÇIN'ın uzmanlık tezi olan, GO 23/482 kayıt numaralı **"Sistemik Melanom Tedavisi Alan Hastalarda Melanositik Lezyonların Dermoskopik ve Patolojik Özelliklerinin İncelenmesi"** başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2013 – 31 Aralık 2022 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 07 Haziran 2023 - 07 Eylül 2023 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

İZİNLİ

Prof. Dr. Nüket
PAKSOY ERBAYDAR
Kurul Başkanı

İZİNLİ

Prof. Dr. Güzide Burça
AYDIN
Kurul Üyesi

İZİNLİ

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

İZİNLİ

Prof. Dr. Ayşe KİN
İŞLER
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Sibel
PEHLİVAN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Burcu Balam
DOĞU
Kurul Üyesi

İZİNLİ

Prof. Dr. Tolga
YILDIRIM
Kurul Üyesi

İZİNLİ

Prof. Dr. Hande GÜNEY
DENİZ
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Betül ÇELEBİ
SALTIK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten IŞIK
KOÇ
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu
Ersöz ALAN
Kurul Üyesi

Av. Buket ÇINAR
Kurul Üyesi

Evrakın elektronik imza suretine <https://www.turkiye.gov.tr/hu-cbys> adresinden b15fa549-545b-4390-bce9-cb5ab1 Bu belge 2020 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.