

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MELANOMA TANILI HASTALARDA İMMÜN
İNFLAMASYON TEMELLİ PROGNOSTİK
SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. AHMET ÜNAL
UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MELANOMA TANILI HASTALARDA İMMÜN
İNFLAMASYON TEMELLİ PROGNOSTİK
SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. AHMET ÜNAL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. İLKAY TUĞBA ÜNEK

ÖNSÖZ

Eğitimim boyunca ilgi ve desteklerini her zaman hissettiğim hocalarıma,

Tez süreci boyunca desteğini hissettiğim, bilgi, tecrübe ve anlayışıyla tez yazımın her anında katkı sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. İlkay Tuğba Ünek hocama,

Tez sürecinin en başından sonuna kadar bilgisiyle ve yardımseverliğiyle desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Eda Çalışkan'a,

Hayatımın her döneminde, zorluk ve mutluluklarımda yanımda olan, tez yazım süreci boyunca beni sabırla destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim Jale Öz Ünal'a ,

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini hissettiğim, her zaman yanımda olan en büyük destekçilerim, sevgili aileme en derin şükranlarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Melanositler.....	3
2.2 Melanoma	3
2.2.1 Tanım ve Tarihçe.....	3
2.2.2 Epidemiyoloji	4
2.2.3 Risk Faktörleri	6
2.2.4 Melanoma Sınıflandırılması ve Alt Tipleri	10
2.2.5 Moleküler Özellikler	15
2.2.6 Klinik Tanı.....	17
2.2.7 Melanoma Evrelemesi (TNM).....	18
2.2.8 Prognostik Faktörler	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	30
3.1 Olguların Seçimi.....	30
3.2 Etik Kurul Onayı	31
3.3 Araştırmanın Tipi	31
3.4 Verilerin Toplanması.....	31

3.5 İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
4.1 Demografik, Histopatolojik, Klinikopatolojik ve Klinik Bulgular	33
4.2 Hastalıksız Sağkalım ve Nüks ile İlişkili Veriler	41
4.3 Genel Sağkalım ile İlişkili Veriler.....	50
5.TARTIŞMA.....	57
6.SONUÇ.....	65
7.KAYNAKÇA	67

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: DSÖ 2018 Melanoma Sınıflaması	11
Tablo 2: Melanoma ABCDE Kriterleri	18
Tablo 3: AJCC 2018 melanoma T evrelemesi.....	19
Tablo 4: AJCC 2018 N evrelemesi	20
Tablo 5: AJCC 2018 Melanoma M evrelemesi	21
Tablo 6: AJCC 2018 pTNM evrelemesi	22
Tablo 7: Tümör Breslow kalınlığı ve genişletilmiş lokal eksizyon sınır önerisi	26
Tablo 8: Tümör Breslow kalınlığı ve sentinel lenf nodu biyopsi önerisi	27
Tablo 9: Hastaların Demografik Verileri.....	33
Tablo 10: Histopatolojik Veriler.....	34
Tablo 11: Tümör Yerleşim Yeri	35
Tablo 12: pTNM evrelemesi.....	36
Tablo 13: AJCC 8. Baskısına Göre Tümör Evresi.....	37
Tablo 14: Adjuvan Tedavi Rejimleri	38
Tablo 15: Tanı anında metastatik hastalarda tedavi rejimi	38
Tablo 16: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanı Anında Bakılan Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler.....	39
Tablo 17: İmmün İnflamasyon Temelli Skorlamalar.....	40
Tablo 18 : Adjuvan tedavi almış veya tedavisiz izleme alınmış hastaların evresi, AJCC 2018....	41
Tablo 19: Nüks Eden Hasta ile Nüks Etmeyen Hasta Popülasyonlarının Histolojik Veri Karşılaştırılması.....	42
Tablo 20: Nüks Eden Hasta ile Nüks Etmeyen Hasta Popülasyonlarının Evre ve Tümör Yerleşim Yeri Açısından Karşılaştırılması	43

Tablo 21: Hastaliksız sağkalım üzerine etki edebilecek parametreler.....	46
Tablo 22: DFS üzerine COX regresyon tek ve çok değişkenli analizi.....	48
Tablo 23: Çalışmanın genel sağkalım ortanca süre, mortalite oranı, nüks Oranı.....	51
Tablo 24: Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin tek ve çok değişkenli COX regresyon analizi.....	52
Tablo 25: İmmün inflamasyon temelli skorlamaların hastaliksız sağkalım ve mortaliteyi öngörme gücü.....	54
Tablo 26 : OS üzerine hematolojik, biyokimyasal ve immün temelli skorlamaların COX regresyon tek ve çok değişkenl analizi.....	55

SEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Türkiye, yaşa göre standardize edilmiş kutanöz melanomunun görülme hızı.....	6
Şekil 2 : Tümör Eversine Göre Hastaliksız Sağkalım.....	44
Şekil 3: Tümör Yerleşimi ve Hastaliksız Sağkalım	45
Şekil 4 : RAR hastaliksız sağkalımı öngörme gücü.....	47
Şekil 5: RDW Dağılımının hastaliksız sağkalımı öngörme gücü	48
Şekil 6: Mortaliteyi ve genel sağkalımı öngörmede RDW dağılımının gücü ve yaşam eğrisi	51
Şekil 7: Mortaliteyi ve genel sağkalımı öngörmede LDH parametresinin gücü ve yaşam eğrisi.	52
Şekil 8: LAR skorunun genel sağkalım ve mortaliteyi öngörme gücü	53
Şekil 9: RAR skorunun mortalite ve genel sağkalıma öngörme gücü	53

KISALTMALAR

UV:Ultraviyole

ABD:Amerika Birleşik Devletleri

SEER : Surveillance,Epidemiology and End Results Program

KMN : Konjenital Melanositik Nevüs:

AİDS: Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu

DSÖ:Dünya Sağlık Örgütü

NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı

LAR: LDH Albumin Oranı

SII: Sistemik İmmün İnflamasyon Skorlaması

PNI: Prognostik Nutrisyonel İndex

PIV: Pan İmmün İnflamasyon Panel Skorlaması

CAR: CRP Albümin Oranı

RAR: RDW Albumin Oranı

OS: Genel Sağkalım

DFS: Hastaliksız Sağkalım

PFS: Progresyonsuz Sağkalım

LDH: Laktat Dehidrogenaz

CDK2NA: Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitör 2A

CDK4: Siklin Bağımlı Kinaz 4
TERT: Telomeraz Revers Transkriptaz
POT1: Protection of Telomeres 1
MITF: Melanosit İndüksleyici Transkripsiyon Faktörü
TERF2IP: TERRF2 Interacting Protein
MC1R: Melanokortin 1 Reseptörü
BAP1: BRCA1 İlişkili Protein
BAP1-TDS: BAP1 Tümör Predipozisyon Sendromuna
NF-1: Neurofibromatosis Type 1
KIT Ligand: Kök Hücre Faktör Ligand
hTERT: Human Telemerasse Reverse Transcriptase
EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü
IGF-1:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
mTOR: Mammalian Target of Rapamycin
p16INK4a: 16 kd Inhibitor of Cylin Dependent Kinase 4
PI3K: Phoshpatidylinositol 3 Kinase
RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase chain Reaction
RDW :Eritrosit Dağılım Genişliği
PCT: Plateletcrit
HSK: Hastaliksız Sağkalım

ÖZET

MELANOMA TANILI HASTALARDA İMMÜN İNFLAMASYON TEMELLİ PROGNOSTİK SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Ahmet Ünal

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Amaç: Melanoma tanılı hastalarda nüksü, hastalıksız ve genel sağkalım süresi ile ilişkili parametrelerin incelenmesi hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: 2010 – 2022 tarihleri arasında Tıbbi Onkoloji polikliniğine kutanöz melanoma tanısı ile takibe alınmış, tedavisiz izlem, interferon, kemoterapi, immünoterapi veya hedefe yönelik tedavi almış, ilk tedavi tarihinden önce hemogram ve biyokimya değerleri olan, doku biyopsisi ile melanoma tanısı alan hastalar retrospektif olarak tarandı. Sekonder malignitesi olmayan 138 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Hastaların demografik verilerin, histopatolojik ve klinokopatolojik özelliklerin, patolojik evrelerin, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin, immün inflamasyon temelli prognostik skorların nüks, hastalıksızve genel sağkalım süresi ile olan ilişkisi incelendi. Hastalıksız sağkalım ve nüksü öngörmede RDW, ALP parametrelerinin ve RDW'nin Albümine oranı (RAR) istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmıştır ($p<0.05$). Yüksek RAR skoru, artmış nüks oranı ve kısalmış hastalıksız sağkalım süresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu görülmüştür (37 vs 67 ay). RDW, LDH, ALP parametreleri ile LDH Albümin oranı (LAR) ve RAR skorları ile mortalite oranı ve genel sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Yüksek LAR ve RAR skoru, artmış mortalite oranı ve kısalmış genel sağkalım süresi (52 ay vs 84 ay) ile ilişkilidir.

Sonuç: Bugular, birlikte değerlendirildiğinde, melanoma tanılı hastalarda immün temelli RAR skorunun nüks, hastalıksız ve genel sağkalım süresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Melanoma, Hastalıksız Sağkalım,Nüks, Genel Sağkalım, Sistemik İnflamasyon

ABSTRACT

EVALUATION OF IMMUNE INFLAMMATION BASED PROGNOSTIC SCORES IN MELANOMA PATIENTS

Ahmet Ünal, MD

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

Objectives: Evaluate the parameters that related to recurrence, prognosis, disease free survival and overall survival in patients with melanoma.

Materials and Methods:Patients with cutaneous melanoma, who were treated with interferon, chemotherapy, immunotherapy or targeted therapy or received follow up without treatment, had whole blood count and biochemistry values before first treatment and followed up at Dokuz Eylül University Medical Oncology Department between 2010 and 2022, were retrospectively searched. 138 patient without secondary malignancy were included in the study.

Results: The effects of demographic data, histopathological and clinopathological features, pathological stages, hematological and biochemical parameters, immune inflammation based prognostic scores on recurrence, disease free survival (DFS) and overall survival (OS) were evaluated. A statistically significant relationship was found between RDW, ALP parameters and the ratio of RDW to Albumin (RAR) in predicting disease-free survival and recurrence ($p<0.05$). The median DFS was significantly lower and the relapse rates were significantly higher in high RAR ratio group (37 vs 67 months). A statistically significant correlation was found between RDW, LDH, ALP parameters, LDH Albumin ratio (LAR) and RAR scores, mortality rate and overall survival time ($p<0.05$). High LAR and RAR scores are associated with increased mortality and shortened overall survival (52 months vs. 84 months).

Conclusion:When the findings were evaluated together, immune inflammation based RAR score had a prognostic value on disease free survival, recurrence and overall survival in patients with melanoma.

Keywords: Melanoma, Disease Free Survival, Overall Survival, Systemic Inflammation

1. GİRİŞ VE AMAC

Melanoma, melanosit hücrelerinin malign transformasyonu sonucu gelişen, çoğunlukla deride ortaya çıkan fakat pigment bulunan göz, meninks, özofagus ve diğer mukozal membranlarda da ortaya çıkabilen bir kanserdir (1). Melanoma genç erişkin popülasyonunda en sık görülen kanserdir (2). 2020 Global Cancer Statistics verilerine göre 324.635 yıllık vaka sayısı ile melanoma dünyada en sık görülen 19. kanserdir. Melanoma dışı cilt kanserleri ile birlikte değerlendirildiğinde melanoma, cilt kanserlerinin %21'ni oluşturmaktadır fakat cilt kanserlerine bağlı mortalitenin %47'sini oluşturmaktadır (3). Melanoma en ölümcül cilt kanser türüdür (4).

Dünyada son 50 yıldır melanoma vakaları giderek artmakta (4) ve 2040 yılına kadar yıllık vaka sayısında %30.7 artış beklenmektedir (3). Melanoma, ölüm ile ortalama yaşam süresinin kaybı açısından, kanserler arasında ilk sıralardadır (4).

Melanoma, özellikle genç popülasyonda yarattığı yıkıcı etkiler nedeniyle prognozu öngörme ve olası sistemik tedavi kararları verme amacıyla prognoz modelleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Günümüz prognoz modellerinin temeli 1969 yılında Dr. Wallace H. Clark ve Dr. Alexander Breslow tarafından geliştirilmiştir (5). Zamanla prognostik modellemeler geliştirilmiş, klinik ve histopatolojik prediktörler olan ülserasyon, anatomik lokalizasyon (mukozal, akrall veya üveal) ve sentinel lenf nod tutulumu ana prognostik faktörler olmuşlardır (6). Fakat yukarıda sayılan özellikleri taşımayan, mitotik aktivite göstermeyen, ince ülsere olmayan agresif melanomalar da mevcuttur. Bu sebeple potansiyel erken evre metastatik melanomaları öngörme adına genetik ve epigenetik (BRAF ,NRAS,HRAS vb.) moleküler çalışmalar yapılmaktadır (6).

Melanoma kanser çeşitleri arasında en yüksek mutasyon oranı gösteren kanserdir (7). Bu sebeple yüksek immünojenik özellik gösteren ve immün sistemince tanımlanabilen genişçe tümör antijenleri üretir (8). Yüksek immünojenik özellik göstermesi nedeniyle tedavide immünomodülatörler ve immünoestimülanlar tedaviler verilmektedir (8). Çeşitli çalışmalarda, tümör infiltratif lenfositlerin iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9).

Çalışmamızda, yüksek immünojenik özellik gösteren kutanöz melanomaların, tam kan sayımı ve bazı biyokimyasal belirteçler kullanarak immün inflamasyon temelli valide edilmiş prognostik skorların, melanomada prognoz hakkında ve sistemik tedavilerin revizyonu açısından kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Melanositler

Melanositler, embriyolojik olarak pluripotent özellik gösteren nöral krest hücrelerinden köken alır. Fetal gelişim sırasında bu hücreler yüksek oranda epidermise göç etse de diğer pigment içeren yapılara da göç ederler ki bunlar göz, meninks ve mukozal membranlardır (1).

Kutonöz melanositlerin baskın olarak yüz, skalp ve genital bölgede bulunsa da epidermis boyunca ki buna oral kavite, anüs gibi mukozal membranlar da dahildir, bulunabilmektedirler. İnsan derisinde melanositler, epidermin bazal membran tabakasında bulunur ve 36 komşu keratinosit ile birlikte epidermal pigment birimini oluşturur (10).

Melanositler vücutta önemli fizyolojik görevler üstlenmektedir. Melanin üretimi ile güneş ışığında bulunan ultraviyoleye (UV) karşı koruma, reaktif oksijen son ürünlerine karşı detoksifikasyon, fotooksidatif strese karşı koruma, organogeneziste ve antijen sunmada görev almaktadır (10).

2.2 Melanoma

2.2.1 Tanım ve Tarihçe

Melanoma, melanosit hücrelerinin malign transformasyonu sonucu gelişen, çoğunlukla deride ortaya çıkan fakat pigment içeren göz, meninks, özofagus ve diğer mukozal membranlarda da ortaya çıkabilen bir kanserdir (1)

Tarihte ilk dökümanente melanoma (köken yunanca, melas koyu ve oma tümör) vakası Hipokrat tarafından 5. yüzyılda bildirilmiştir. Fakat mumya kemik taramalarında, Peru'da 2400 yıl öncesine ait olduğu düşünülen bir mummyada melanoma tespit edilmiştir (11).

Modern batı tıpında ise ilk dokümanente melanomalar, 1651'de Dr. Highmore ve Dr. Bonet'e aittir. Bu dökümanlarda melanomayı, hastaların vücudundan yayılan siyah, öldürücü tümörler olarak betimlemişlerdir (8).

Melanomanın ilk cerrahi tedavisi, 1787 yılında İskoç cerrah Dr. John Hunter tarafından 35 yaşında erkek bir hastanın, çene üzerinde bulunan melanomun rezekedilmesiyle gerçekleştirilmiştir (8).

1820'lerde Dr. William Norris, bir erkek hastanın fungoid bir hastalığa bağlı öldüğünü ve aynı hastalığın, hastanın babasını da öldürdüğünü farketmiş ve herediter kalıtım gösterebileceğini düşünmüştür. Dr. Norris, hastalığın nevüslerden geliştiğini ve herediter melanomaların daha çok, çoklu nevüslere sahip ailelerde ortaya çıktığını göstermiştir. Dr. Norris ayrıca nevüs rezeksiyonu sırasında cerrahi sınırlarının rekürensini engellemek için genişletilmesini öneren ilk doktordur (12).

1892 yılında Dr. Herbert Snow, lenf nodlarının, kanserin kana karışmasını önleyen bir tuzak olarak tariflemiş ve lenf nodu diseksiyonunu önermiştir. Cerrahi tedavi, uzun bir süre boyunca melanomanın kemoterapötik ajanların keşfi öncesi tek tedavisini oluşturmuş ve halen uygulanmaya devam edilmektedir (8).

2.2.2 Epidemiyoloji

Melanoma en ölümcül cilt kanser türüdür (4). Melanoma dışı cilt kanserleri ile birlikte değerlendirildiğinde melanoma, cilt kanserlerinin %21'ini oluşturmaktadır fakat cilt kanserlerine bağlı mortalitenin %47'sini oluşturmaktadır (3). 2020 Global Cancer Statistics verilerine göre 324.635 yıllık vaka sayısı ile melanoma, dünyada en sık görülen 19. kanserdir (3).

Melanoma, genç erişkin popülasyonunda en sık görülen kanserdir ve geriatric popülasyonda da benzer şekilde sık görülmektedir (2). ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'ne ait Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) verilerine göre kutanöz melanoma, erkek cinsiyette daha sık görülmekte (Erkek yaşa göre düzeltilmiş insidans 27.6/100.000 ve Kadın 17.0/100.000) ve daha mortal seyir göstermektedir (Erkek cinsiyette 3.2/100.000 ve kadın cinsiyette 1.4/100.000). Ortanca tanı yaşı 65'tir. Vakaların ortalama %47,7'si 65 yaş altında tanı alır. Mortalite oranı yaş ile doğru orantılı olarak artar. Yıllık vakaların %52,3'ü geriatric popülasyonda olmasına karşın mortalitenin %67,1'i geriatric popülasyon oluşturmaktadır (13).

Kutanöz melanomanın insidansı özellikle ABD, Avrupa ve beyaz ırkın çoğunlukta olduğu ülkelerde yükselmektedir (14). 2020 Global Cancer Statistics verilerine göre melanoma dünyada en sık 100.000'de 66,8 yıllık insidans oranı ile Avustralya'da görülmekte ve takiben 100.000'de 64,1 yıllık insidans oranı ile Yeni Zelanda'da görülmektedir (3). Queensland, Avustralya dünyada kutanöz melanomanın en sık görüldüğü yerdir ve 15-44 yaş arası kanser ilişkili mortalitenin en sık sebebi kutanöz melanomadır (15). ABD'de melanoma insidansı 1975 yılında 7.9/100.000 iken %320 artışla 2018'de 25.3/100.000 'a çıkmıştır (16). Benzer artışlar İngiltere'de de görülmüş ve 1982 yılında 5.8/100.000 iken 2011'de 19.8/100.000'e kadar çıkmıştır. Avustralya'da ise başarılı sağlık kamu eğitimleri sayesinde yıllık insidans 2005 yılında pik yapmış ve o zamandan beri yıllık insidans giderek azalmaktadır (16).

ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'ne ait Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) raporuna göre kutanöz melanoma ABD'de 2022'de 99,780 yeni vaka ile (tüm kanserlerin %5.2'si) en sık görülen 5. kanser olacaktır. Etnik dağılımında ise en çok Hispanik olmayan beyaz ırkta yıllık insidansı 64,1/100.000 en az 2.9/100.000 yıllık insidans ile siyahi ırkta görülür (13).

Ülkemizde melanoma ile ilgili epidemiyolojik veriler oldukça kısıtlıdır. Sağlık bakanlığı tarafından yayınlanan verilerde mortalite ile ilişkili yeterli kayda ulaşılamamaktadır. 2020 Global Cancer Statistics verilerine göre ülkemizde yeni 1756 vaka bildirim ve yıllık insidansının 1.7/100.000 olması beklenmektedir (3).

Sağlık Bakanlığı tarafından en son yayımlanan Türkiye Kanser İstatistiklerine göre (2017 yılında yayınlanmıştır) 2013-2017 tarihleri arasında 3238 yeni melanoma vakası tanı almıştır. Yıllık yaşa göre standartize edilmiş insidanslar, erkeklerde 1.7, kadınlarda ise 1.2'dir (17).

Ülkemizde yayınlanan Pınarbaşı ve ark. Antalya bölgesinde 1994-2003 arası gerçekleştirdiği (18) ve Şimşek ve ark Ondokuz Mayıs Üniversitesinde 1994-2010 arasında gerçekleştirdiği çalışmalarda (19) ABD, Avrupa ülkelerinin verilerine paralel bir şekilde yıllık insidanda artış olduğunu bildirmişlerdir (20).

2006-2016 Yılları Arasında Kadın ve Erkeklerde Görülen Kutanöz Melanomanın Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı,2006- 2016) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)



Şekil 1: Türkiye, yaşa göre standardize edilmiş kutanöz melanomnın görülme hızı

2.2.3 Risk Faktörleri

2.2.3.1 Güneş Işığına Maruziyet

Güneş ışığına maruziyet, beyaz ırkta kutanöz melanoma için bilinen en önemli eksojen risk faktörüdür (21).

Optik radyasyon, ultraviyole (UV), infrared radyasyon ve görülebilir ışınlar gibi oldukça geniş elektromanyetik spektrumu olan bir radyan enerjidir (22). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı, tüm UV radyasyon spektrumunu, insanlar için karsinojenik olan gruba almıştır (2). Optik radyasyon, maruz kalınan hücrelerde protein hasarına, DNA hasarına ve mutasyonlara, neoplastik transformasyona, hücre membran hasarına, eritem, katarakt ve yaşlanma fenomenine (ciltte) neden olur (23). Özellikle UV radyasyonun biyolojik etki güçlerini karşılaştırmak amacıyla bazı tanımlamalar geliştirilmiştir. Minimal Eritim Dozu (MED), UV radyasyon maruziyetinden 24 saat sonra keskin sınırlı eritem oluşturabilme için gereken en düşük UV radyasyon maruziyetidir (22).

Dünya yüzeyine ulaşan elektromanyetik dalgalardan olan UVA ve UVB'nin dalga boyları sırayla 280-320 nm ve 280-320 nm'dir. UVB'nin, UVA'ya göre MED oluşturabilme gücü yaklaşık

1000 kat fazladır fakat UVA, UVB'ye göre dünya yüzeyine 10-100 kat daha fazla ulaşır. Bu sebeple UVA güneş ışınlarının zararlı etkilerinden asıl sorumlu elektromanyetik dalgadır (21).

Yeryüzündeki UV radyasyon miktarını etkileyen bazı faktörler mevcuttur. Bunlar;

- Enlem ve mevsimel stratosferik ozon değişimleri
- Gün içi saatler ; Yazın, günlük total UV radyasyonun %20-30'u saat 11:00- 13:00 arasında ve yaklaşık %75'i de saat 09:00-15:00 arasında alınmaktadır.
- Mevsimler; özellikle ılıman kuşakta bu etki oldukça önemlidir fakat ekvatora yaklaştıkça etkinin önemi azalır.
- Enlem; Ekvatordan uzaklaştıkça yeryüzüne ulaşan UV radyasyon miktarında azalma olur
- Yüzey refleksiyonu; insanların maruz kaldığı total UV radyasyon miktarına katkısı yüzeye göre değişmektedir. Çim %3 civarında, kum %10-15 civarında ve taze yağmış kar %85-90 kadar yeryüzüne gelen UV radyasyonu geri yansıtabilir.
- Rakım; deniz yüzeyinden her 300 metre yükseliş, güneş ışığının, eritem yapıcı etkilerinde %4'lük artış sağlar (22)

Güneş ışığına maruziyet, intermitant (kısa fakat ciddi güneş ışığına maruziyet, güneşlenme, güneşli günde spor aktiviteleri vb.) , kronik ve total (hem intermitant hem de kronik) olarak üç grupta sınıflandırılır. 57 çalışmanın incelendiği bir meta analizde, intermitant güneş ışığına maruz kalanlarda melanoma gelişim riskinde %60 artış saptanılmıştır (24). Aynı meta analizde kronik güneş ışığına maruziyet özellikle rakım ile doğru orantılı olarak kutanöz melanoma gelişim riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (24).

Çeşitli çalışmalarda, güneş ışığına maruziyet paterni ile kutanöz melanomanın moleküler düzeyde gelişen mutasyonlar arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (2). RAS-BRAF mutasyonlarının daha çok intermitant güneş ışığına maruz kalan hasta popülasyonunda (25), p53 mutasyonları ise daha çok kronik güneş ışığına maruz kalan hasta popülasyonunda görülmüştür (26).

2.2.3.2 Yapay UV Radyasyon Maruziyeti

Yapay UV radyasyon maruziyeti, genellikle çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan fototerapi ve kozmetik amaçlı kullanılan solaryum vb. cihazlarla temas sonrası yaşanır. UV radyasyon dalgaları yayan lambalar, UVA, UVB ve UVC ışınları yayabilmektedir. Bazı lambalar ekvator düzeyinde yeryüzüne ulaşan UVA ışınlarının 5 katı kadar UVA ışını yayabilmektedir. Bu dozda UVA ışınları ve düşük doz UVB ışınları bile cilt kanseri gelişimi üzerinde önemli etkileri olabilmektedir (21).

2.2.3.3 Melanositik Nevüs ve Atipik Nevüs

Melanositik nevüsler, melanositlerin benign proliferasyonu sonucu ortaya çıkan lezyonlardır (27). Atipik nevüs, nevüs çapının > 5 mm olmasının yanı sıra değişken pigmentasyon içermesi, nevüs sınırının düzensiz olması ve düzensiz kenar özelliklerinden herhangi ikisinin varlığını içeren nevüslerdir (28).

Tipik edinsel melanositik nevüsler, doğumda bulunmayan, yaş ile artma eğilimi gösteren nevüslerdir. Güneş ışığı maruziyeti, ciltte travmatik/non travmatik hasarlar, sistemik immünsüpresyon tedavisi, gebelik, Addison vb. hastalıklar melanositik nevüs gelişimini tetkikleyen faktörler arasındadır (27).

Gandini ve ark. derlediği bir meta analizde, tüm vücut melanositik nevüs sayısı ile melanoma gelişim riski arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Risk artışı, 15 melanositik nevüs varlığında 1.47 kat iken, 100'ün üzerinde ise 6.89 kat kadar artmaktadır (29). Atipik nevüsler ile melanoma arasında çok daha güçlü korelasyon mevcuttur. Tek atipik nevüs varlığı dahil kutanöz melanoma riskini 1.45 kat arttırırken, beş atipik nevüs varlığında bu risk 6.36 kat kadar artabilmektedir (29).

Özellikle büyük (>20 cm) konjenital melanositik nevüsler (KMN) başta olmak üzere KMN'den de kutanöz melanoma gelişebilmektedir. Kümülatif melanoma riski yaşam boyu büyük

KMN'lerde %10'nun altında, küçük (<1.5cm) ve orta (1.6-19.9 cm) KMN'lerde ise % 0-5 civarındadır (30).

2.2.3.4 Aile Öyküsü

Aile öyküsü, melanoma gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biridir. Aile bireylerinde, özellikle genç yaşta melanoma görülmesi bu riski ciddi oranda arttırmaktadır (31). Melanoma tanısı alan hastaların yaklaşık % 8-12'sinde aile öyküsü bulunmaktadır (32). Benzer güneş ışığı maruziyet paterni, deri fenotipi, yaşanılan yer ve genetik varyantlar ailelerde melanoma riskini arttıran faktörlerdir. Herediter vakaların yaklaşık %45'inden Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A (CDK2NA) veya Siklin bağımlı kinaz 4 (CDK4) germline mutasyonları sorumludur (33).

Diğer önemli germline mutasyonları, genellikle melanomanın da eşlik edebildiği çoklu kanser sendromlarına neden olurlar ki bunlar, telomeraz revers transkriptaz (TERT), Protection of telomeres 1(POT1), TERRF2 interacting protein(TERF2IP), Melanosit indüksleyici transkripsiyon faktörü (MITF), Melanokortin 1 reseptörü (MC1R) ve BRCA1 ilişkili protein (BAP1)'dir (34).

2.2.3.5 Fenotipik Özellikler

Bazı fenotipik özellikler melanoma gelişimi açısından risk taşımaktadır. Kızıl saçlı, açık ten renkli, çok çilli ve renkli göze sahip bireyler melanoma açısından orta riskli gruptadır. Fitzpatrick fenotip bire (kolayca güneş yanığı olan, bronzlaşamayan bireyler) sahip olan bireyler Fitzpatrick fenotip dörde (kolayca bronzlaşabilen, nadiren güneş yanığı gelişen bireyler) göre iki kat melanoma gelişim riski taşımaktadırlar (30).

2.2.3.6 Kronik İmmünsüpresyon

Çeşitli çalışmalarda, edinsel immün yetmezlik sendromu(AİDS) veya kansere bağlı immünsüpresyon durumlarında melanoma riskinde artış olduğu gösterilmiştir (30). Özellikle kronik lenfositik lösemi veya non Hodgkin lenfoma geçmişi olan bireylerde almış olduğu tedaviden bağımsız olarak melanoma gelişim riski bariz olarak artmıştır (35). Melanoma, ek olarak organ

transplantasyonu sonrası gelişebilmektedir ve erişkinlerde transplantasyon sonrası gelişen cilt kanserlerinin % 6'sını oluşturmaktadır (36).

2.2.3.7 Geçirilmiş Melanoma Öyküsü

Kutanöz melanoma tanılı hastaların yaklaşık % 1-8'i tekrar başka bir melanoma tanısı almaktadır. Bu risk, özellikle genç yaşta kutanöz melanoma tanısı almış bireylerde çok daha yüksektir (37).

2.2.3.8 Xeroderma Pigmentosum

Xeroderma Pigmentosum nadir görülen, fotosensitivite, güneş ışığına maruz kalan ciltte yaygın çil benzeri lezyonlar, nörolojik semptomlar ve 1000 kat artmış cilt kanser riski ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda DNA tamir genlerinde gelişen mutasyon sonucu, UV radyasyonuna karşı aşırı hassasiyet göstermekte ve cilt kanser riski artmaktadır (38).

2.2.4 Melanoma Sınıflandırılması ve Alt Tipleri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2018 yılında melanomayı, epidemiyolojik, klinik, histolojik, morfolojik ve genetik özelliklerinden yola çıkarak dokuz alt tipe sınıflandırmıştır.

Tablo 1: DSÖ 2018 Melanoma Sınıflaması

DSÖ 2018 MELANOMA SINIFLAMASI
A. Tipik olarak kümülatif UV radyasyon dozu ile ilişkili melanomalar
1.Yüzeyel yayılan melanoma/düşük kümülatif UV radyasyon
2.Lentigo malign melanoma/yüksek kümülatif UV radyasyon
3.Desmoplastik melanoma
B. Kümülatif UV radyasyon ile ilişkilendirilmeyen melanomalar
4. Spitz melanoma
5.Akral melanoma
6. Mukozal melanoma
7.Konjenital nevüs zemininde gelişen melanomalar
8.Mavi nevüs zemininde gelişen melanomalar
9. Üveal melanomalar
C. Nodüler Melanoma

2.2.4.1 Yüzeyel Yayılan Melanoma

Batı ülkelerinde ve açık ten renkli bireylerde en sık görülen melanoma alt türüdür. Güneş ışığına maruziyet sonucu ortaya çıkmaktadır. Özellikle çocukluk çağında intermitant güneş ışığına maruziyet ve bu maruziyetin erişkin yaşta da devam etmesi, yüzeyel yayılan melanoma riskini

arttırır (39). Diğer bilinen risk faktörleri total nevüs sayısı, büyük nevüsler ve atipik nevüs sayısıdır (40).

Vücutta tipik olarak güneş ışığına maruz kalınan bölgelerde ortaya çıkar. Erkeklerde, en sık sırtta lokalize iken kadınlarda daha çok bacak arkasında görülmektedir. Klinik olarak başlangıç lezyonları pigmente maküller olarak görülür ve zamanla ciltten kabarık plaklara dönüşür. Asimetri (A), Sınır düzensizliği (B), Renk değişikliği (C), Çap (D), Elevasyon (E) (ABCDE klinik synonymi) düzensizlikleri mevcuttur. Histopatolojik ise baskın olarak radyal büyüme patern bulguları görülür (40). Yüzeysel yayılan melanomada en sık görülen onkogen mutasyonu BRAF mutasyonudur (en sık formu BRAF V600E'dir) (41).

2.2.4.2 Lentigo Malign Melanoma

Lentigo malign melanoma, ciddi kümülatif UV radyasyon hasarına maruz kalan ciltte meydana gelir. Özellikle açık hava çalışanları gibi yoğun güneş ışığı maruziyetine kalan popülasyonlarda sıklığı giderek artmaktadır (40). Klasik olarak yaşlı, erkek hastalarda yüz cildinde ortaya çıkar. Lentigo malign melanomalar tipik olarak yavaş büyüyen, asimetrik sınır ve irregüler pigmentasyon içeren kahverengi-siyah renkli maküller olarak presente olur (42). Histopatolojik olarak mutlaka grade 3 solar elastozis gösterilmelidir. Bazen görünür nevüs sınırının dışında da mikroskopik melanoma depositleri görülebilir ve bu depositler lokal nükse sebep olabilir (40). Lentigo malign melanomalar, yüzeysel yayılan melanomalara göre genomik farklılıklar taşımaktadır ki bunlar NF1, BRAF V600K ve diğer non V600E mutasyonları, NRAS ve KIT'tir. Ağır kümülatif UV radyasyon hasarı zemininde gelişmeleri nedeniyle lentigo malign melanomalarda mutasyon yükü fazladır (40). Bu yoğun mutasyon yükü, immün kontrol nokta inhibitör tedavisine daha iyi yanıt ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (43).

2.2.4.3 Desmoplastik Melanoma

ABD'de görülen melanoma vakalarının %1'ni oluşturmaktadır. Lentigo malign melanoma gibi yoğun UV radyasyona maruz kalınan ciltte ortaya çıkar. Klinik olarak sert, skar benzeri tümör olarak presente olur ve genellikle amelanositiktir veya parsiyel pigmentedir. Genomik olarak diğer

melanomalardan farklı olarak genellikle BRAF ve NRAS mutasyonu görülmez. NF1 ve NFKBIE mutasyonları sık görülmekle birlikte yoğun kümülatif UV radyasyona maruziyet sebebiyle mutasyon yükü fazla olan bir tümördür (40).

2.2.4.4 Spitz Melanom

Spitz melanoma, spitz nevüslerin malign transformasyonu sonucu meydana gelir. Spitz nevüsleri genellikle alt ekstremitelerde ve genç yaşta ortaya çıkarken, spitz melanomalar ise geç yaşta ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Klinik olarak büyüyen, ülsere olabilen amelanotik veya pigmente papül/nodül olarak görülürler (44).

2.2.4.5 Akral Melanoma

El ve ayak parmakların volar yüzü, avuç içi, ayak tabanı ve tırnaklar gibi tüysüz ciltte görülen melanomalardır (40). Özellikle Afrika ve Asya topluluklarında görülen en sık melanomadır (45). Tüysüz ciltlerde stratum korneum tabakasının kalın olması, UV radyasyona karşı koruyucu özellik gösterir. Bu sebeple akral melanomaların etiolojisinde kümülatif UV radyasyon hasarı önemli bir rol oynamaz. Akral melanomanın genellikle fiziksel stressin yoğun olduğu, tekrarlayan travmaların olduğu bölgelerde görülmesi etiyojik açıdan kuşku uyandırmaktadır (46).

Klinik olarak erken radyal büyüme fazı gösterir ve asimetric kahverengi makül veya düzensiz sınırlı, çoklu renk pigmentasyon içeren plaklar olarak izlenirler (47). Prognozu, sıklıkla geç tanı konulması sebebiyle kötüdür (40). Genomik olarak mutasyon yükü diğer melanomalara göre daha azdır. Sıklıkla CCND1, KIT ve TERT gen mutasyonları görülür (48).

2.2.4.6 Mukozal Melanoma

Nadir görülen melanoma alt tiplerinden biri olup tüm melanomaların % 0.8-3.7'ni oluşturur (49). En sık genital bölge, oral ve nazal kavitelere bulunan mukozal membranlardan gelişir. Irklar arasında görülme sıklığında bir farklılık bulunmamaktadır. Kesin olarak bilinen bir risk faktörü

yoktur. Radyal büyüme fazında ABCDE klinik sinonimi görülebilir. Genomik mutasyonları spesifik olmamakla birlikte sıklıkla KIT ve NRAS mutasyonları görülür (40).

2.2.4.7 Konjenital Nevüs Zemininde Gelişen Melanomalar

Konjenital nevüsler, doğumda var olan veya doğumdan sonraki ilk haftalarda ortaya çıkan pigmente doğum lekeleri/nevüslerdir. Doğumda %1 oranında görülürler. Büyüklüklerine göre sınıflandırılırlar; küçük (<1.5 cm), orta (1.5-19.9 cm) ve büyük (>20 cm) (50). Büyük konjenital nevüslerden köken alan melanomalar genellikle çocukluk çağında ortaya çıkmakla birlikte (51) yaşam boyu melanoma gelişim riski %1-30 arasındadır (40). Büyük ve orta büyüklükteki konjenital nevüsler ve bu nevüslerden köken alan melanomalarda en sık görülen mutasyon NRAS mutasyonudur (52).

2.2.4.8 Mavi Nevüs Zemininde Gelişen Melanoma

Mavi nevüsler, nadir görülürler ve gelişimi için bilinen herhangi bir risk faktörü yoktur (40). Genellikle yüz ve ekstremitelerde yerleşim gösterirler (53). Yapılan bir çalışmada ortanca tanı yaşı 45 ve erkeklerde daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Agresif seyirli bir melanoma alt türüdür (54).

2.2.4.9 Üveal Melanoma

Üveal melanoma, üveada yerleşik melanositlerden gelişir ve %90'nından fazlası koroidden, %6'sı siliyer cisimciklerden ve %4'ü iristen köken alır (55). Melanomaların %5'ni oluşturur (56). Erkeklerde ve geriatric popülasyonda daha sık görülürler (56).

2.2.4.10 Nodüler Melanoma

Herhangi bir alt tipinden gelişebilmesi sebebiyle epidemiyolojik ve genomik özellikleri heterojendir. Melanomaların %15 'ni oluşturmakla birlikte melanomaya bağlı ölümlerin %40'nın sebebidir. Erkeklerde en sık gövdede, kadınlarda ise alt ekstremitelerde görülür (57). Klinik muayenede

genellikle amelanositik pembemsi papülonodüler olarak gözükse de pigmentasyon da gösterebilirler. Hızlı progrese olan lezyonlardır ve diğer melanoma alt tiplerine göre prognozu kötüdür. Genomik özellikleri diğer melanoma alt tiplerine benzerlik gösterir (40).

2.2.5 Moleküler Özellikler

Son yıllarda genetik sekanslama yöntemlerinin gelişmesi ile kanser genetiği alanında önemli ilerlemeler sağlanılmıştır. Genom sekanslamaları sayesinde melanomların kompleks genetiği önemli ölçüde anlaşılmıştır ve binlerce mutasyon, delesyon, amplifikasyon ve translokasyon keşfedilmiştir (58). Melanoma, genom başına en fazla mutasyon görülen kanserlerin başında gelir (59).

2.2.5.1 Melanomalarda Görülen Önemli Genetik Mutasyonlar

2.2.5.1.1 RAS Mutasyonları

Melanoma gelişiminde NRAS mutasyonu diğer RAS mutasyonlarına göre daha sık görülmektedir. Melanomaların yaklaşık %17'sinde NRAS mutasyonu görülür (60).

NRAS mutasyonu melanomanın tüm alt tiplerinde sık görülmekle beraber özellikle orta ve büyük konjenital nevüslerde ve bu nevüslerden gelişen melanomalarda görülür (40).

2.2.5.1.2 RAF Mutasyonları

RAF, bir proto onkogen olup bir serin/treonin kinazdır. A-RAF, B-RAF ve C-RAF olmak üzere 3 subüniti mevcuttur (61). Melanomada en sık görülen RAF mutasyonu BRAF olup yaklaşık %70 oranında görülür. BRAF somatik mutasyonları içerisinde en sık görülen mutasyon ise V600E mutasyonudur ve %80'nini oluşturur. BRAF V600E, wild tip BRAF'a göre 10 kat fazla kinaz aktivitesi gösterir (62).

Benign nevüslerin yaklaşık %82'sinde BRAF mutasyonu bulunur. Bu da gösteriyor ki MAPK sinyal yolak mutasyonlarının, melanomagenezi indüklemeye önemli bir rol oynadığını fakat tek başına melanomagenezi başlatmada yetersiz kaldığını göstermektedir (63).

UV radyasyon ile ilişkisi tam tanımlanmamış olsa da bazı çalışmalarda, intermitant güneş ışığı maruziyeti sonrası gelişen melanomalarda BRAF mutasyonunun daha sık görüldüğü gösterilmiştir (64). Kümülatif UV radyasyon hasarının çok olduğu kutanöz melanomalarda ve daha az sıklıkla da mukozal melanomalarda görülebilmektedir (40).

2.2.5.1.3. p16INK4a Mutasyonu

16 kd inhibitor of cyclin dependent kinase 4a (p16INK4a), Rb tümör süpressör yolağının önemli mediatörlerinden biridir. p16INK4a mutasyonu herediter melanoma vakalarının yaklaşık %40'nda görülür ve en sık karşılaşılan mutasyondur (65).

2.2.5.1.4 PTEN Mutasyonu

PTEN'in dahil olduğu tümör süpresör genleri içeren kromozom 10'un kaybı, herediter olmayan melanomaların %30-60'ında görülür (66). BRAF mutasyonlarına, NRAS mutasyonlarına göre daha sık eşlik eder. Olası nedeni NRAS'ın, hem MAPK hem de PI3K yolaklarını aktive edebilmesidir (61).

2.2.5.1.5 TERT mutasyonu

Melanomada somatik TERT promoter mutasyonu, BRAF ve NRAS mutasyonları sonrası en erken görülen mutasyonlardan biridir (34).

Germline TERT promoter mutasyonları nadir de olsa erken başlangıçlı melanomaya sebep olabilir (67). Sporadik TERT promoter mutasyonu, melanomaların %30-70'inde özellikle nodüler ve süperfisiyal yayılan melanoma alt tiplerinde görülür (68) ve kötü prognoz ile ilişkilidir (69).

2.2.5.1.6 c-KIT

c-KIT (CD117), ligandı kök hücre faktör (KIT ligand) olan tirozin kinaz reseptörünü kodlar. Melanosit gelişimi, proliferasyonu ve migrasyonu için KIT sinyali çok önemlidir. KIT ligandı normal melanositlerde melanin üretimini artırır (61).

c-KIT, yapılan bir çalışmada mukozal melanomaların %39'unda, akral melanomaların %36'sında, kronik kümülatif güneş ışığı hasarı ilişkili melanomaların %28'inde mutasyona uğramıştır (70).

2.2.5.1.7 MC1R

Melanocortin-receptor 1 (MC1R), göz ve saç pigmentasyonunu regüle eder. UV radyasyon sonrası aktive olur ve melanosit up regülasyonunu ve DNA tamir mekanizmalarını indükler (71). Mutasyon veya varyant durumunda, melanoma riskinde bir buçuk ila dört kat artış beklenmektedir (34).

2.2.6 Klinik Tanı

Çoğu kanserde olduğu gibi erken tanının melanoma prognozu üzerine doğrudan etkisi mevcuttur. 1980'den önce kutanöz melanoma tanısı ülserasyon, kanama gibi makroskopik özellikler ile konulabilmekteydi (72). Kanama, ülserasyon gibi belirtiler genellikle ileri evre lezyonları göstermektedir, fakat renk değişikliği, nevüs büyümesi gibi özellikler genellikle erken evre lezyonlarda izlenmektedir (73). Freidman ve arkadaşları, melanoma lezyonlarının erken tanınabilmesi için 1985 yılında ABCD sinonimini yayınladılar (74). 2004 yılında hızla progrese olan nevüsler için ABCD sinonimine E harfi eklenildi (75).

Dermoskopilerin klinik kullanıma girmesi ile birlikte melanomaların erken, hızlı ve doğru tanı imkanı artmıştır. Yapılan bir meta analizde, özellikle klinik deneyimi yüksek olan hekimlerde, kutanöz melanomaların erken evrede tanınabilmesi dermaskopi ile artmıştır (76). Seri, tüm vücut fotoğraflama, erken evre melanomaları saptamada kullanılabilecek diğer bir yöntemdir (77). Reflektans konfokal mikroskopi, son 20 yıldır giderek kullanımı yaygınlaşan ve cilt kanserlerini erken evrede yakalamak için geliştirilmiş invazif olmayan bir tekniktir. Cildi transvers olarak optik parçalar halinde hücre düzeyinde görüntülemeler sağlamaktadır (78).

Tablo 2: Melanoma ABCDE Kriterleri

A = Asymmetry	Lezyon ortasından çizilen çizgi ile ikiye ayrılan parçanın asimetrik olması
B = Border	Lezyon sınırlarında düzensizlik
C = Color	Lezyon içerisinde homojen olmayan ve birden fazla renk değişikliği
D = Diameter	Melanomalar genellikle >6 mm'den büyük olurlar
E = Evolving	Bir nevüsün diğer nevüslerden farklı olması veya boyut, renk ve şeklinde zaman içerisinde değişim

2.2.7 Melanoma Evrelemesi (TNM)

Günümüzde melanoma evrelemesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından 2018 yılında yayınlanan 8. baskı kullanılmaktadır.

Tablo 3: AJCC 2018 melanoma T evrelmesi

T Kategorisi	Kalınlık	Ülserasyon Durumu
TX: Primer tümör kalınlığı değerlendirilemiyor	Değerlendirilemiyor	Değerlendirilemiyor
T0: Primer tümör lehine kanıt yok	Değerlendirilemiyor	Değerlendirilemiyor
T1	≤1.0 mm	Bilinmeyen veya sınıflandırılmamış
T1a	<0.8 mm	Ülserasyon yok
T1b	<0.8 mm	Ülserasyon var
	0.8–1.0 mm	Ülserasyon var veya yok
T2	1-2. mm	Bilinmeyen veya sınıflandırılmamış
T2a	1-2 mm	Ülserasyon yok
T2b	1-2 mm	Ülserasyon var
T3	2-4 mm	Bilinmeyen veya sınıflandırılmamış
T3a	2-4 mm	Ülserasyon yok
T3b	2-4 mm	Ülserasyon var
T4	>4 mm	Bilinmeyen veya sınıflandırılmamış
T4a	>4 mm	Ülserasyon yok
T4b	>4 mm	Ülserasyon var

Tablo 4: AJCC 2018 N evrelemesi

N kategorisi	Tutulan Rejyonel Lenf Nodu Sayısı	Transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz
NX	Rejyonel lenf nodları değerlendirilmemiştir	Hayır
N0	Rejyonel metastaz yok	Hayır
N1	Bir lenf nodu tutulumu mevcut veya lenf nodu tutulumu olmadan transit,satellit ve/veya mikrosatellit metastaz varlığı	
N1a	Bir klinik okült lenf nodu metastazı	Hayır
N1b	Bir klinik olarak saptanan lenf nodu metastazı	Hayır
N1c	Rejyonel lenf nodu metastazı yok	Evet
N2	İki veya üç lenf nodu tutulumu mevcut veya bir lenf nodu tutulumu ile birlikte transit,satellit ve/veya mikrosatellit metastaz varlığı	
N2a	İki veya üç tane klinik okült lenf nodu metastazı	Hayır
N2b	İki ve üç tane klinik olarak saptanan lenf nodu metastazı	Hayır
N2c	Bir tane klinik olarak okült veya klinik olarak saptanmış	Evet
N3	Dört veya daha fazla lenf nodu metastazı veya iki veya daha fazla lenf nodu tutulumu eşlik eden transit,satellit ve/veya mikrosatellit metastaz varlığı veya pake yapmış lenf nodu varlığı transit,satellit ve/veya mikrosatellit metastaz varlığı ile birlikte veya değil	
N3a	Dört veya daha fazla klinik okült lenf nodu metastazı	Hayır
N3b	En az birinin klinik olarak saptanmış olmasının yanında dört veya daha fazla lenf nodu metastaz varlığı veya sayısından bağımsız pake yapmış lenf nodu varlığı	Hayır
N3c	İki veya daha fazla klinik okült veya klinik olarak saptanmış lenf nodu metastaz varlığı ve/veya sayısından bağımsız pake yapmış lenf nodu varlığı	Evet

Tablo 5: AJCC 2018 Melanoma M evrelemesi

M Kategorisi	M Kriteri	
	Anatomik Lokalizasyon	LDH seviyesi
M0	Uzak metastaz yok	Değerlendirilmez
M1	Uzak metastaz var	
M1a	Cilt, kas dahil yumuşak doku ve/veya non rejyonel lenf nodu metastazı	Değerlendirilmemiş veya belirtilmemiş
M1a(0)		Normal
M1a(1)		Yüksek
M1b	Akciğer metastazı (M1a dahil veya değil)	Değerlendirilmemiş veya belirtilmemiş
M1b(0)		Normal
M1b(1)		Yüksek
M1c	Santral sinir sistemi dışı viseral organ metastazı (M1a veya M1b dahil veya değil)	Değerlendirilmemiş veya belirtilmemiş
M1c(0)		Normal
M1c(1)		Yüksek
M1d	Santral sinir sistemi metastazı(M1a veya M1b veya M1c dahil veya değil)	Değerlendirilmemiş veya belirtilmemiş
M1d(0)		Normal
M1d(1)		Yüksek

Tablo 6: AJCC 2018 pTNM evrelemesi

T	N	M	EVRE
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b,N1c	M0	IIIB
T0	N2b,N2c,N3b,N3c	M0	IIC
T1a/b+ T2a	N1a,N2a	M0	IIIA
T1a/b+ T2a	N1b/c,N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c,N3/a/b/c	M0	IIC
T3b/T4a	Herhangi bir N \geq N1	M0	IIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Herhangi bir T,Tis	Herhangi bir N	M1	IV

2.2.8 Prognostik Faktörler

2.2.8.1 Klinik Olarak Prognostik Faktörler

Klinik olarak cinsiyet, yaş, tümör yerleşim yeri ve fenotipik özellikler önemli prognostik faktörler arasında yer alır. Yaşlı hastalarda prognoz, genç hastalara göre kötüdür. Erkek hastalar, kadın hastalara göre daha kötü prognoza sahiptir. Sırt, skalp, boyun ve akral bölgelerde ortaya çıkan kutanöz melanoma diğer primer tümör yerleşim yerlerine göre daha kötü prognoza sahiptir (39).

2.2.8.2 Histopatolojik Prognostik Faktörler

2.2.8.2.1 Breslow Kalınlığı

Breslow kalınlığı ve ülserasyon, lokalize kutanöz melanomalarda en önemli prognostik faktörlerdir (79). Breslow kalınlığı, epiderminin granüler tabakası ile en derinde görülen tümör hücresi arasındaki milimetrik mesafedir (80). AJCC melanoma evreleme kılavuzunda, T kategorisini tümör ülserasyonu ile birlikte oluşturmaktadır (40). Yapılan çalışmalarda tümör kalınlığının prognostik etkisinin kırılım noktası 0.7-0.8 mm olarak saptanmıştır. Tümör kalınlığı <0.5 mm olan melanomlarda sentinel lenf nodu metastazı %5 iken 0.8-1.0 mm olan melanomalarda %5-12 olarak bulunmuştur (81).

2.2.8.2.2 Ülserasyon

Ülserasyon, primer kutanöz melanoma lezyonunun üzerinde bulunan intakt epitel tabakasının kaybıdır (82). Balch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ülserasyon ile prognoz arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (79). Ülsere kutanöz melanomalar ülsere olmayan melanomalara göre daha fazla vaskülarizasyon içermekte, daha çok lenfatik ve anjiyogenik metastaz yapabilmektedir (83).

2.2.8.2.3 Transit, Satellit ve/veya Mikrosatellit Metastaz

Satellit metastazlar, primer melanoma lezyonundan ayrı, lezyonun 2 cm içerisinde gelişen subkutan/kutan metastazlardır. Mikrosatellit metastaz ise patolojik incelemede primer melanomaya bitişik veya derin yerleşim gösteren kutan/subkutan metastazlardır (84). İn transit metastaz tanım olarak primer tümörden en az 2 cm uzakta olmak üzere primer tümör ile rejyonel lenf nodu arasında bulunan subkutan/kutan metastazlardır (85).

Yapılan çalışmalarda, mikrosatellit lezyonu olan melanomalarda rejyonel lenf nod metastaz sıklığının arttığı bulunmuştur (86). Transit ve satellit lezyonlar AJCC 2018 kılavuzunda N evrelemede yer almaktadır.

2.2.8.2.4 Mitoz Oranı

Mitoz oranı, 'hot spot' tekniği (mitozun en sık görüldüğü alandan başlayıp bitişik alanlarda sayılmasının devam edilmesi) ile hesaplanan 1 mm²'deki mitoz oranıdır. T evrelemede, Breslow tümör kalınlığının ve ülserasyonun prognozu öngörmede mitotik orandan daha iyi olması sebebiyle AJCC 2018 yılında yayılan 8. baskıda T evrelemeden çıkarılmıştır (84).

2.2.8.2.5 Tümör İnfiltrate Eden Lenfositler

Tümör infiltrate eden lenfositler (TİL), kanser hücreleri ile yakın ilişkisi olup tümör dokularını infiltrate eden lenfositlerdir. TİL oranında artış etkili anti tümöral immün yanıtın göstergesidir (87). İlk olarak 1969 yılında Clark tarafından gösterilmiş ve yine Clark tarafından 1989'da TİL oranına göre sınıflandırma yapılmıştır (88). Yapılan çalışmalarda TIL oranında artışın, sağkalıma olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir (89).

2.2.8.2.6 Lenfatik İnvazyon

Yapılan çalışmalarda, lenfatik invazyonun kötü prognostik faktör olduğu, evre IB ve IIA melanomalarda metastaz riskini arttırdığı gösterilmiştir (90).

2.2.8.2.7 Perinöral İnvazyon

Yapılan çalışmalarda perinöral invazyonun sağkalıma etkisinin olmadığı fakat lokal nüks riskini arttırdığı gösterilmiştir (91).

2.2.8.2.8 Regresyon

Regresyon fenomeni, kanser hücrelerine karşı konak immün yanıtı sonucu melanoma lezyonunun kısmi veya total kaybıdır. Klinik ve histolojik olarak ikiye ayrılır. Yapılan çalışmada regresyon varlığının, özellikle evre I ve II melanomada ve yüzeysel yayılan melanoma alt tipinde iyi prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (92).

2.2.8.2.9 Genetik Mutasyonlar

Hedefe yönelik tedavi çağı öncesi yapılan çalışmalarda, MAPK yolağında mutasyon varlığı kötü prognoz göstergesi olduğu gösterilmiş fakat hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi sonrası prognoza olan etkisi üzerine yeterince çalışma yapılmamıştır (93).

2.2.8.2.10 Dolaşımdaki Tümör Hücreleri ve DNA'sı

Çeşitli çalışmalarda reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) ile bakılan dolaşımdaki melanoma hücre varlığının nüks ve metastaz riskini arttırdığı gösterilmiştir (94).

2.2.8.2.11 Serum Laktat Dehidrogenaz Düzeyi

Serum laktat dehidrogenaz düzeyi (LDH), günümüz hedefe yönelik ve immünterapi tedavi çağında, ilaca yanıtı öngörmede, progresyonsuz ve genel sağkalıma etki öden önemli bir prognostik belirteçdir (95).

2.2.8.2.12 Sentinel Lenf Nodu Mikroskopik Tümör Yüğü

Giderek artan kantlar, setninel lenf nodundaki tümör yükü ile prognoz arasında yakın ilişki olduğunu göstermektedir (96). Bu konuda giderek yoğunlaşan çalışmalar olması ve prognoz ile

olan yakın ilişkisi sebebiyle olası olarak yeni AJCC kılavuzlarında N kategorisinde prognostik sınıflamaya dahil edilecektir (84).

2.2.9 Tedavi

2.2.9.1 Cerrahi Tedavi

Erken evre melanomalarda primer tedavi seçeneği cerrahi eksizyondur.(8). Eksizyon, lokal nüksü azaltmak amacıyla genişletilmiş olarak yapılmalıdır (97).

Tablo 7: Tümör Breslow kalınlığı ve genişletilmiş lokal eksizyon sınır önerisi

Tümör Kalınlığı (mm)	Genişletilmiş Lokal Eksizyon Sınırı (cm)
İn situ	0.5-1
<1	1
1-2	1-2*
>2-4	2
>4	2**

*Bu kategoride <1 cm eksizyon yapılması artmış lokal nüks riski taşımaktadır

** Lokal nüks riski yüksekse daha geniş eksizyon uygulanabilir fakat yararı gösterilmemiştir

2.2.9.2 Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ve Lenf Nodu Diseksiyonu

Lenfatik haritalama tekniklerin gelişmesi sonucu, tümörlerin lenfatik drenajı hakkındaki önemli keşifler yapılmıştır. 1990'ların başında Morton ve arkadaşlarının, düşük hata oranı ile sentinel lenf nodunu göstermeyi başararak 100 yıldır uygulanan elektif lenf nodu disseksiyonunun yerini sentinel lenf nodu biyopsisi almıştır (97).

Tablo 8: Tümör Breslow kalınlığı ve sentinel lenf nodu biyopsi önerisi

Tümör Kalınlığı (mm)	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
<0.76 mm	Hayır
<0.76 mm, ülserasyon +, mitoz oranı >1	Hayır
≥0.76 ve <0.85, ülserasyon, regresyon veya mitoz yok	Hayır
≥0.76 ve <0.85, ülserasyon, regresyon veya mitoz var	Evet
≥0.85 ve <1.00 mm	Evet
≥1.00 mm	evet

Kaynakça: Levine SM, Shapiro RL. Surgical Treatment of Malignant Melanoma. Practical Guideline(98)

Sentinel lenf nodunda metastaz saptanılması durumunda rejyonel lenf nodlarında nüksü azaltmak amacıyla tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (97).

Klinik olarak saptanılmış (fizik muayene veya görüntüleme ile) lenf nodu varlığı aksi ispat edilene kadar melanoma metastazı olarak kabul edilmeli ve lenf nodundan ince iğne aspirasyonu yapılmamalıdır. Hastalığın yaygınlığına göre cerrahi tedavi kararı verilir (98). Primer lezyonun saptanılmaması cerrahiye engel bir durum değildir ve metastatik değilse terapötik lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır (97). Yapılan çalışmalarda primeri bilinmeyen melanomaların, primeri bilinen ve rejyonel lenf nodu metastazı yapmış melanomalara göre prognozunun iyi olduğu gösterilmiştir. Bu durumun primeri bilinmeyen melanomalarda, olası olarak tümöre karşı daha güçlü endojen immün yanıt göstermesiyle açıklanabilir (99).

2.2.9.3 Sistemik Tedavi

2.2.9.3.1 Adjuvan Tedavi

Birçok çalışma, yüksek riskli kutanöz melanomalarda (evre IIB/IIC) veya lenf nodu diseksiyonu (evre III) yapılmış melanomalarda adjuvan tedavinin etkisini incelemiştir. BRAF mutant evre III melanomalarda güncel çalışmalar ışığında adjuvan anti PD-1 ve dabrafenib/trametinib kombinasyon tedavisi önerilmektedir. BRAF wild melanomalarda sadece anti PD-1 tedavisi önerilir (100).

2.2.9.3.1.1 İnterferon Alfa

Yapılan bir meta analizde, adjuvan interferon alfa tedavisinin hastalıksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (101).

Günümüzde immünoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesiyle artık rutin adjuvan interferon alfa önerilmemektedir (100).

2.2.9.3.1.2 Anti-cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4

İpilumumab, cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4)'ü bloke eden monoklonal bir antikordur. EORTC çalışmasında interferon alfaya göre hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımda üstün çıkmıştır (102). Yan etki profili nedeniyle günümüzde öncelikli olarak anti programmed cell death protein 1 (anti PD-1) veya dabrafenib/trametinib tercih edilmektedir (100).

2.2.9.3.1.3 Anti PD-1

Adjuvan nivolumab, yüksek doz ipilumumab'a karşı hastalıksız sağkalım üzerinde önemli derecede üstün çıkmıştır (103). Ek olarak grade 3/4 yan etki profili nivolumab kolunda %14.4 iken ipilumumab kolunda %45.9 görülmüştür (104).

EORTC çalışmasında pembrolizumab, plaseboya göre hastalıksız sağkalımda üstün bulunmuştur (105).

2.2.9.3.1.4 Hedefe Yönelik Tedaviler

Monoterapi olarak vemurafenib, BRIM8 çalışmasında evre IIC, IIIA ve IIIB rezeke edilmiş melanomalarda hastalıksız sağkalım üzerine plaseboya üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (106). Bu sebeple adjuvan tedavide monoterapi BRAF inhibitör tedavisi önerilmemektedir (100).

Fakat COMBI-AD çalışmasında dabrafenib/trametinib kombinasyon tedavisinin plaseboya göre hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımda üstün olduğu gösterilmiştir (107). BRAF mutant melanomalarda adjuvan dabrafenib/trametinib kombinasyon tedavisi standart tedavi rejimleri arasında girmiştir (100).

2.2.9.3.1.5 Adjuvan Radyoterapi

Adjuvan radyoterapi, lentigo maligna melanomada yetersiz sınır rezeksiyonu sonrası veya melanoma metatazlarının R1 rezeksiyonu sonrası veya bulky tümör rezeksiyonu sonrası uygulanabilir (108). Yapılan çalışmalarda lenf nodu diseksiyonu sonrası radyoterapi uygulamasının, ışın alanında nüksü azalttığı fakat hastalıksız sağkalım ve genel sağkalıma etkili olmadığı gösterilmiştir (109).

2.2.9.3.2 İleri Evre Hastalarda Tedavi

İmmünoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesiyle rezektable olmayan evre III ve IV melanomalarda genel sağkalımda ciddi artışlar sağlanılmıştır. Güncel kılavuzlar, ilk sıra tedavide anti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) tek ajan olarak veya anti CTLA-4 blokajı (ipilimumab) ile kombine kullanımını önermektedir. BRAF V600E mutant melanomalarda, ilk sıra tedavide BRAF inhibitörü (vemurafenib, dabrafenib, encoragenib) ile kombine MEK inhibitörü (cobimetinib, trametinib, binimetinib) önerilmektedir (100).

BRAF wild hastalarda ikinci sıra tedavide nivolumab altında progrese olmuşsa ipilimumab veya ipilimumab/nivolumab kombinasyonu kullanılabilir. Bazı vakalarda dekarbazin veya temozolomide kemoterapisi kullanılabilir. BRAF mutantlar için tedavi BRAF wild hastalara benzerdir. cKIT mutant hastalarda imatinib veya nilotinib kullanılabilir (100).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Olguların Seçimi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı arşivinde 01.01.2010 – 15.08.2022 tarihleri arasında, Tıbbi Onkoloji polikliniğine kutanöz melanoma tanısı ile başvuran, tedavisiz izlenmiş veya interferon, kemoterapi, immünoterapi veya hedefe yönelik tedavi almış, ilk tedavi tarihinden önce hemogram ve biyokimya değerleri olan, doku biyopsisi ile melanoma tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Arşiv kayıtlarımızda 2010 – 2022 yılları arasında 739 melanoma olgusu kayıtlıydı. İlgili yıllar arasında hemogram, biyokimya ve sağkalım verisine ulaşılabilen, solid veya hematolojik malignite öyküsü olmayan 138 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaşından büyük olması
- Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğinde takipli olması
- Tedavi öncesi tam kan sayımı, biyokimya değerlerinin olması
- Doku tanısı ile kutanöz melanoma tanısı almış olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- Tanı anında evre I olan hastalar
- Son dönem böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı ve/veya tanı anında aktif kronik inflamatuvar bir hastalığı olanlar
- Kutanöz melanoma dışı melanoma tanılı hastalar
- İkinci bir solid tümör veya hematolojik maligniteye sahip olan hastalar
- Beta talasemi intermedia veya majör tanısının olması

Klinikopatolojik parametreler Tıbbi Patoloji rapor arşiv kayıtlarından derlenmiş olup 2018 güncel AJCC melanoma evreleme kılavuzuna göre yeniden evrelendirilmiştir. Sağkalım verileri Tıbbi Onkoloji arşivinden elde edilmiştir.

3.2 Etik Kurul Onayı

Tez çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu' nun 18.05.2022 tarihli 7240 - GOA dosya numaralı kararı ile etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.3 Araştırmanın Tipi

Çalışmamız retrospektif kohort tipi bir çalışmadır.

3.4 Verilerin Toplanması

Hastaların demografik verileri, doğum tarihi ve cinsiyet olarak belirlendi. Hastaların tanı tarihleri patolojik olarak tanının kesinleştiği tarih olarak kaydedildi. Adjuvan tedavinin başlangıç tarihi, cerrahi sonrası ilk kemoterapi aldığı tarih olarak kaydedildi. Tedavisiz izlem başlangıç tarihi, tanı tarihi olarak kaydedildi. Tanı anında metastatik hastaların ilk sıra kemoterapi aldığı tarih tedavi başlangıç tarihi olarak kaydedildi. Hastaların almış olduğu kemoterapi protokolleri de belirlenerek kaydedildi. Adjuvan tedavi alan veya tedavisiz izlemde olan hastaların görüntüleme sonuçları incelenerek hastalısız sağkalım hesaplandı ve nüks olup olmadığı belirlendi ve nüks tarihi kaydedildi. Tanı anında metastatik hastaların görüntüleme sonuçları incelenerek progresyon tarihi kaydedildi ve progresyonsuz sağkalım verileri hesaplandı. Bunun dışında son vizit tarihi ve ölüm tarihi kaydedilerek genel sağkalım verileri hesaplandı. Hastalısız sağkalım, cerrahi sonrası tam rezeksiyon sağlanmış hastalarda, cerrahi yapılan tarihten itibaren nükse kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Genel sağkalım, tanı tarihinden itibaren ölen hastalarda ölüm tarihine kadar, yaşayan hastalarda ise son vizit tarihine kadar olan süre olarak tanımlanmıştır.

Hastaların tedavi öncesi hematolojik parametrelerden total lökosit sayısı (WBC), nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit, plateletcrit (PCT) kaydedilmiştir. Biyokimyasal parametrelerden AST, ALT, ALP, GGT, CRP, LDH, ALB kaydedilmiştir.

Çalışmamızda değerlendirilen immün inflamasyon temelli skorlamalar literatüre uygun olarak hesaplanılmıştır. Çalışmamızda NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, LAR: LDH Albumin Oranı, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon Skorlaması, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndex, PIV: Pan İmmün İnflamasyon Panel Skorlaması, CAR: CRP Albümin Oranı ve RAR: RDW Albümin oranı kullanılmıştır. Hesaplamalar her skorlama için parantez içerisinde verilmiştir. NLR (Nötrofil $10^3/uL$ / Lenfosit $10^3/uL$), LAR (LDH U/L / Albümin g/dL), SII [Platelet $10^3/uL$ x (Nötrofil $10^3/uL$ / Lenfosit $10^3/uL$)], PNI: (10 x Albümin g/dL) + (0.005 x Mutlak Nötrofil sayısı $10^3/uL$), PIV: [(Nötrofil $10^3/uL$ x Platelet $10^3/uL$ x Monosit $10^3/uL$) x Lenfosit $10^3/uL$], CAR: (CRP mg/dL / Albumine g/dL), RAR: (RDW % / Albümin g/dL).

3.5 İstatistiksel Analiz

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 24 ®IBM programı ile tanımlayıcı istatistiklerin yapılmasından sonra, sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri kullanıldı. Sonrasında gruplar arası nüks, evre, breslow kalınlığı, ülserasyon varlığı, lenfovasküler invazyonun karşılaştırılması için Student T test, Mann-Whitney U testi, One Way ANOVA ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Hematolojik, biyokimyasal ve immün temelli skorlamaların hastalısız sağkalım, nüks, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve mortalite üzerine olan etkilerini inceleme amacıyla Receiver operating characteristic (ROC) analizi kullanılarak optimal eşik değeri bulunmuş, sonrasında ise Kaplan Meier Log rank analizi kullanılarak karşılaştırma yapılmıştır. Tek değişkenli ve çok değişkenli COX regresyon analizi kullanılarak skorlamaların genel sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerine, istatistiksel prognostik değerleri saptanmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Demografik, Histopatolojik, Klinikopatolojik ve Klinik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 138 hastanın 56'sı (%40.57) kadın, 82'si (%59.43) erkek cinsiyet olup ortalama yaş 60.5 olarak saptanmıştır. Hastaların 28'inde (%20.1) hipertansiyon, 25'inde (%17.9) diabetes mellitus, 11'inde (%7.9) koroner arter hastalığı tanısı mevcuttur.

Tablo 9: Hastaların Demografik Verileri

Yaş Ortalama (\pm SS)	60.5 (14.9)
- Erkek	61.2 (13.4)
- Kadın	59.5 (17.1)
Cinsiyet n (%)	
- Erkek	82 (59.4)
- Kadın	56 (40.6)
HT n (%)	28 (20.1)
DM n (%)	25 (17.9)
KAH n (%)	5 (5.9)

SS: Standart sapma, HT: Hipertansiyon , DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı,

Hastaların cerrahi veya biyopsi sonrası elde edilen patolojik verileri incelendiğinde, Breslow kalınlığı ortanca 4,2 mm olarak saptandı. 78 (%56.5) hastada tümör ülserasyonu

mevcuttur. Dermal mitoz sayısı ortalama 12.9'dur. Lenfovasküler invazyon hastaların 37'sinde (%26.8) mevcut olup BRAF V600E mutasyonu ise 33 (%23.9) hastada mutant gelmiştir.

Tablo 10: Histopatolojik Veriler

Breslow Kalınlığı ortanca	4.2 (2.5-6.5)
- Erkek	4.50
- Kadın	3.75
Tümör Ülserasyonu n(%)	
Var	78 (56.5)
Yok	32 (23.2)
Tanımlanmamış	28 (20.3)
Dermal Mitoz Sayısı ortalama (\pm SD)	12,9 (9.6)
Lenfovasküler İnvazyon n(%)	
Var	37 (26.8)
Yok	58 (42.0)
Belirtilmemiş	43 (31.2)
BRAF V600E Mutasyonu n(%)	
Var	33 (23.9)
Yok	43 (31.1)
Bakılmamış	62 (44.9)

Hastaların tümör yerleşim yerleri, temel olarak üç gruba ayrıldı. Bu gruplar ekstremiteler, gövde ve baş-boyundur. Çalışmamızda tümörün en sık görülen yerleşim yeri ekstremitedir ve primer tümör 62 (%44.9) hastada ekstremitelere yerleşmiştir. Ekstremiteleri 44 (%31.8) hastada görülen gövde yerleşimi takip eder.

Tablo 11: Tümör Yerleşim Yeri

Tümör Yerleşim Yeri	n(%)
Ekstremiteler	62 (44.9)
Gövde	44 (31.9)
Baş/boyun	32 (23.2)

Hastaların patolojik evrelemeleri değerlendirildiğinde, T evrelemesinde en sık T4b (%36.2), N evrelemesinde ise en sık N0 (%34.8) ve N0'ı takiben N1 (%24.6) görüldü. Hastaların 33'ü (%23.9) tanı anında metastatik ve bu hasta grubunda 19 (%13.7) hasta ile en sık M1a görülmüştür.

Tablo 12: pTNM evrelemesi

T evrelemesi	n(%)
Tx	24 (%17.4)
T1a	2 (%1.4)
T1b	1 (%0.7)
T2a	2 (%1.4)
T2b	7 (%5.1)
T3a	17 (%12.3)
T3b	25 (%18.1)
T4a	10 (%7.2)
T4b	50 (%36.2)
N Evrelemesi	
NX	16 (%11.6)
N0	48 (%34.8)
N1	34 (%24.6)
N2	20 (%14.5)
N3	20 (%14.5)
M Evrelemesi	
M1a	19 (%13.7)
M1b	7 (%5)
M1c	4 (%2.9)

M1d	3 (%2.2)
-----	----------

2018 yılında AJCC tarafından yayınlanan melanoma evrelemesinin 8.baskısı dikkate alınarak yapılan evrelemede, en sık görülen evre 41 (%29.7) hasta sayısı ile 3C'dir. Evre 3C'yi takiben en sık 33 (%23.9) hastayla evre 4 görülmektedir.

Tablo 13: AJCC 8. Baskısına Göre Tümör Evresi

Tümör Evrelemesi	n(%)
2A	15 (%10.9)
2B	14 (%10.1)
2C	11 (%8)
3A	4 (%2.9)
3B	9 (%6.5)
3C	41 (%29.7)
3D	11 (%8)
4	33 (23.9)

Çalışmaya dahil olan hastaların 78'i (%56.5) adjuvan tedavi almıştır. Adjuvan tedavide en sık kullanılan rejim İnterferon 2 alfa 'dır ve 61 (%78.2) hastada kullanılmıştır. Adjuvan tedavide interferonu takiben en sık kullanılan ajan Nivolumab'dır (%9). Tanı anında metastatik olmayan ve cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların 27'si (%19.5) tedavizisiz izleme alınmıştır.

Tablo 14: Adjuvan Tedavi Rejimleri

Adjuvan Tedavi Rejimi	n(%)
İnterferon 2 alfa	61 (%78.2)
Nivolumab	7 (%9.0)
Temozolamid	4 (%5.1)
Dabrafenib-Trametenib	6 (%7.7)

Tanı anında metastatik hastalarda ilk sıra tedavi rejimleri arasında en sık 18 (%54.5) defa ile Temozolomid kullanılmıştır. Takiben 8 (%24.2) hastada interferon 2 alfa kullanılmıştır.

Tablo 15: Tanı anında metastatik hastalarda tedavi rejimi

Tanı Anında Metastatik Hastalarda Tedavi Rejimi	n(%)
İnterferon 2 alfa	8 (%24.2)
Nivolumab	1 (%3)
Dabrafenib/Trametenib	3 (%9.1)
Temozolomid	18 (%54.5)
Vemurafenib	1 (%3)

Fotemustin	1 (%3)
İpilumab	1 (%3)

Çalışmaya dahil edilen 138 hastanın hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ortalama ve standart sapmaları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 16: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanı Anında Bakılan Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler

WBC 10*3/uL (± SS)	7.84 (2.20)
Nötrofil 10*3/uL (± SS)	4.85 (1.72)
Lenfosit 10*3/uL (± SS)	2.20 (0.89)
Monosit 10*3/uL (± SS)	.57 (0.19)
Eozinofil 10*3/uL (± SS)	.16 (0.17)
Hemoglobin g/dL (± SS)	13.6 (1.79)
RDW % (± SS)	14.2 (1.84)
Trombosit 10*3/uL (± SS)	256.50 (79.91)
CRP mg/dl (± SS)	6.49 (12.88)
Albümin g/dL (± SS)	4.24 (0.41)
LDH U/L (± SS)	232.65 (272.4)
AST U/L (± SS)	25.88 (20.06)

ALT U/L (\pm SS)	29.10 (34.94)
ALP U/L (\pm SS)	95.25 (111.3)
GGT U/L (\pm SS)	50.44 (78.92)

WBC: Total Lökosit Sayısı, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, CRP: C- Reaktif Protein, LDH: Laktat dehidrogenaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, SS: Standart Sapma

Çalışmaya dahil edilen 138 hastanın immün inflamasyon temelli skorlamaların ortalama değerleri ve standart sapma değerleri Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17: İmmün İnflamasyon Temelli Skorlamalar

NLR ortalama (\pm SS)	2.71 (3.77)
LAR ortalama (\pm SS)	56.41 (78.9)
SII ortalama (\pm SS)	681.60 (772.71)
PNI ortalama (\pm SS)	42.47 (4.19)
PIV ortalama (\pm SS)	377.41 (294.18)
CAR ortalama (\pm SS)	1.63 (3.40)
RAR ortalama (\pm SS)	3.39 (0.79)

NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, LAR: LDH Albumin Oranı, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon Skorlaması, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndex, PIV: Pan İmmün İnflamasyon Panel Skorlaması, CAR: CRP Albümin Oranı, RAR: RDW Albumin Oranı, SS: Standart Sapma

4.2 Hastaliksız Sağkalım ve Nüks ile İlişkili Veriler

Çalışmamıza katılan 105 hastada cerrahi sonrası R0 rezeksiyon sağlanılmıştır. 78 hasta cerrahi sonrası adjuvan tedavi almışken 27 hasta tedavisiz izlenmiştir. R0 rezeksiyon sağlanan hasta popülasyonunda en sık görülen evre, 41(%39) hasta ile evre IIIC'dir Tedavisiz izleme alınan grupta en sık görülen evre, 12 (%44) hasta ile evre IIA'dır.

105 hastanın hastaliksız sağkalım süreleri Kaplan Meirer eğrisi ile hesaplandı. Çalışmamızda ortanca hastaliksız sağkalım 67 (18-172) ay olarak bulundu.

Tablo 18 :Adjuvan tedavi almış veya tedavisiz izleme alınmış hastaların evresi, AJCC 2018

EVRE N(%)	ADJUVAN TEDAVİ ALDI	TEDAVISİZ İZLEM
2	19 (18.2)	21 (20)
2A	3 (2.9)	12 (11.4)
2B	9 (8.6)	5 (4.8)
2C	7 (6.7)	4 (3.8)
3	59 (56.2)	6 (5.8)
3A	4 (3.8)	0 (0)
3B	8 (7.6)	1 (1)
3C	36 (34.3)	5 (4.8)
3D	11 (10.5)	0 (0)

Nüks olan hasta popülasyonu ile nüks olmayan hasta popülasyonunun histopatolojik verileri karşılaştırıldığında nüks olan popülasyonun ortanca Breslow kalınlığı 5.99 mm iken nüks olmayan popülasyonda 4.23 mm olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Primer tümörün ülserasyon göstermesi açısından değerlendirildiğinde nüks olan 49 hastanın 34'ünde (%69.4) ülserasyon mevcut olup nüks olmayan grupta ise 56 hastanın 35'inde (%62.5) ülserasyon mevcuttur fakat istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0.168$). Lenfovasküler yayılım açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark yoktur ($p=0.11$). BRAF V600E mutasyonu nüks olan hasta popülasyonda 19 (%38.7) hastada görülürken nüks olmayan hasta grubunda ise 4 (%7.1) hastada BRAF mutasyonu vardır fakat istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0.243$).

Tablo 19: Nüks Eden Hasta ile Nüks Etmeyen Hasta Popülasyonlarının Histolojik Veri Karşılaştırılması

	Nüks Eden Hastalar (n=49)	Nüks Etmeyen Hastalar (n=56)
Breslow Kalınlığı mm ort. (\pm SD)	5,99 (4,64)	4,23 (3,33)
Ülserasyon Varlığı n(%)	34 (69,4)	35 (62,5)
BRAF v600E Mutasyonu Saptanan n(%)	19 (38,7)	4 (7,1)
Adjuvan Tedavi Alan Hastalar n(%)	43 (55)	35 (45)
Tedavisiz İzlenen Hastalar n(%)	6(22)	21(78)

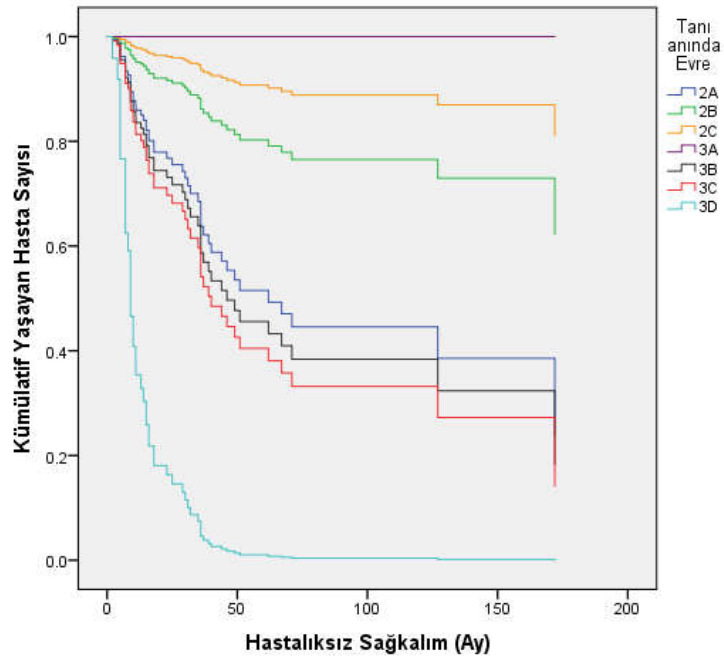
Nüks olan hasta popülasyonu ile nüks olmayan hasta popülasyonunun klinikopatolojik verileri karşılaştırıldığında nüks olan popülasyonda en sık evre IIIC (%46) görülmektedir. Nüks olmayan popülasyonda da benzer olarak en sık evre IIIC (%32) görülmektedir. Nüks ile tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur ($p<0.05$). Tümör yerleşim yeri ile ilişkisi incelendiğinde, nüks olan hasta grubunda primer tümör yerleşimi 26 (%53,1) hasta ile en sık ekstremitedir. Nüks ile primer tümör yerleşimi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0.124$).

Tablo 20: Nüks Eden Hasta ile Nüks Etmeyen Hasta Popülasyonlarının Evre ve Tümör Yerleşim Yeri Açısından Karşılaştırılması

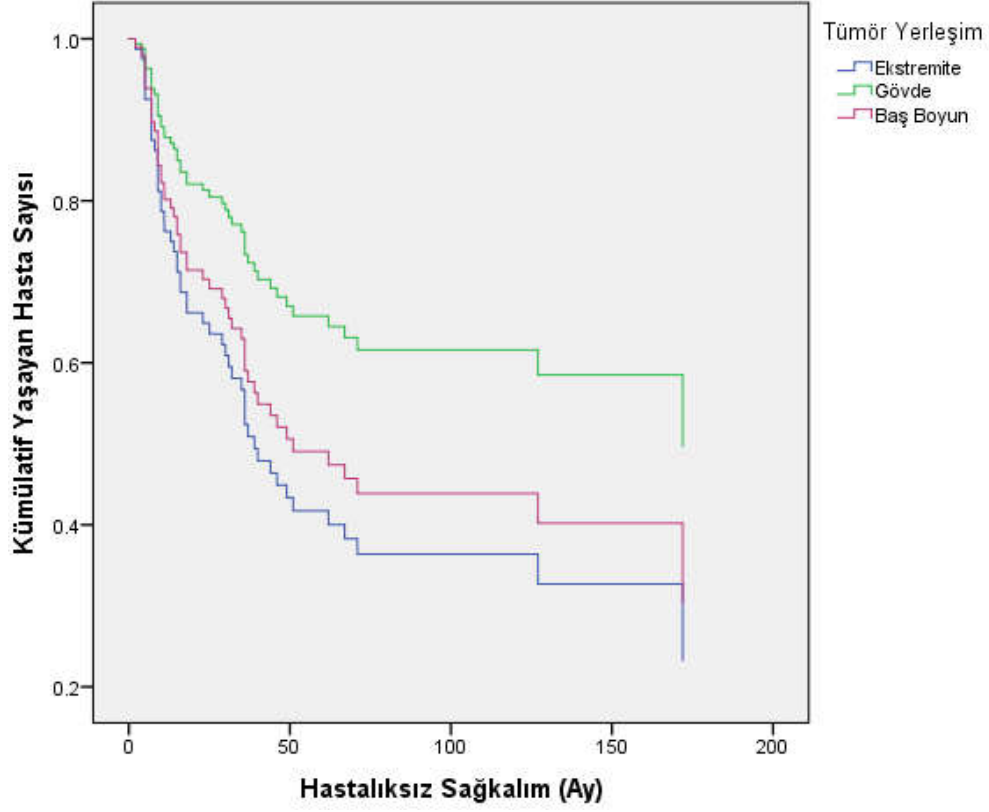
	Nüks Eden Hastalar (n=49)	Nüks Etmeyen Hastalar (n=56)
Tam Anında Evre		
2A n(%)	7 (14.3)	8 (14.3)
2B n(%)	3 (6.1)	11 (19.6)
2C n(%)	1 (2.0)	10 (17.9)
3A n(%)	0 (0)	4 (7.1)
3B n(%)	5 (10.2)	4 (7.1)
3C n(%)	23 (46.9)	18 (32.1)
3D n(%)	10 (20.4)	1 (1.8)

Primer Tümör Yerleşim Yeri

Ekstremitte n(%)	26(53.1)	20 (35.7)
Gövde n(%)	13 (26.5)	25 (44.6)
Baş-Boyun n(%)	10 (20.4)	11 (19.6)



Şekil 2 : Tümör Eversine Göre Hastaliksız Sağkalım



Şekil 3: Tümör Yerleşimi ve Hastaliksız Sağkalım

Hastaliksız sağkalım üzerine hematolojik parametrelerden Monosit sayısı, RDW, biyokimyasal parametrelerden ise LDH ve ALP alınmıştır. İmmün temelli skorlamalar olarak NLR, LAR, SII, PNI, PIV, CAR, RAR kullanılmıştır.

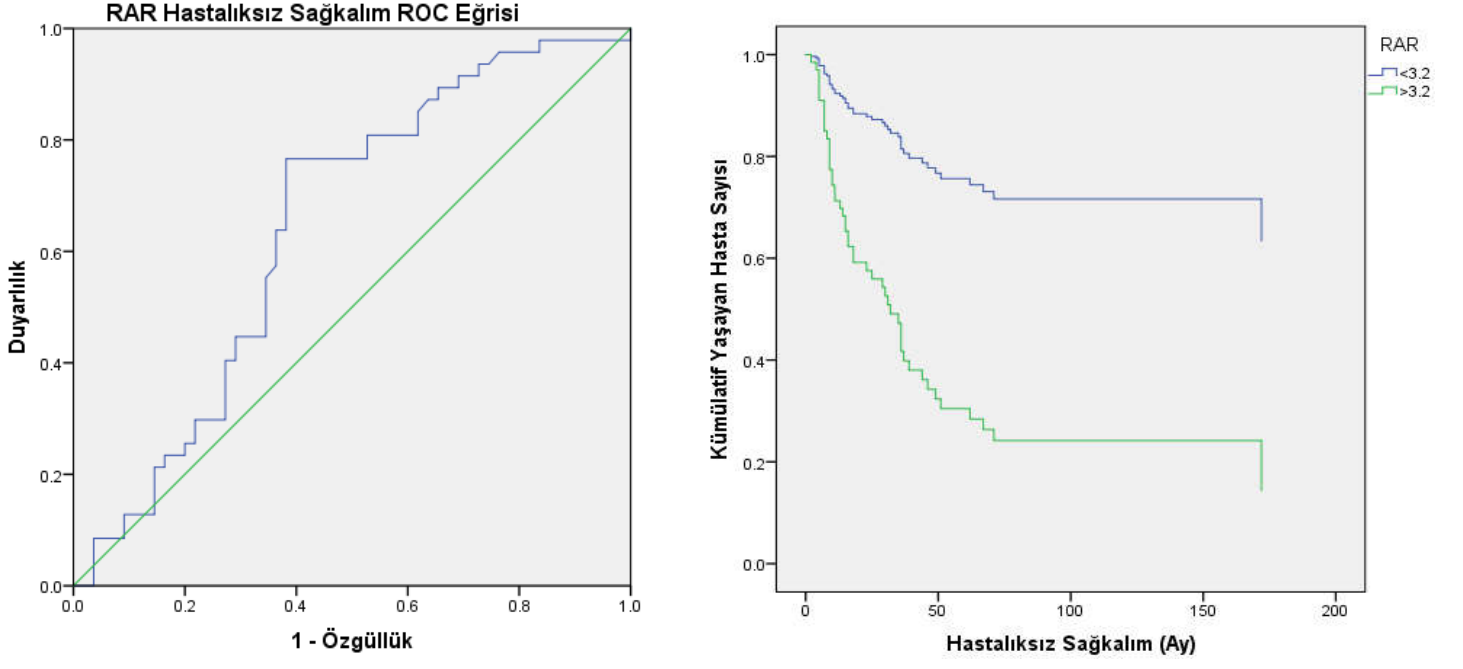
Tablo 21:Hastaliksız Sağkalım Üzerine Skorlamalar

HSK	AUC	%95 GA	P değeri	Eşik Değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
NLR	.527	.413-.641	0.637			
LAR	.585	.474-.697	0.141			
SII	.497	.382-.612	.959			
PNI	.445	.333-.557	.342			
PIV	.551	.438-.665	.365			
CAR	.513	.389-.638	.833			
RAR	.644	.536-.753	.012	3.20	76	62
Monosit	.603	.492-.713	.070			
RDW	.680	.578-.783	.001	13.65	67	63
ALP	.632	.526-.739	.020	66.5	79	47
LDH	.574	.463-.685	.197			

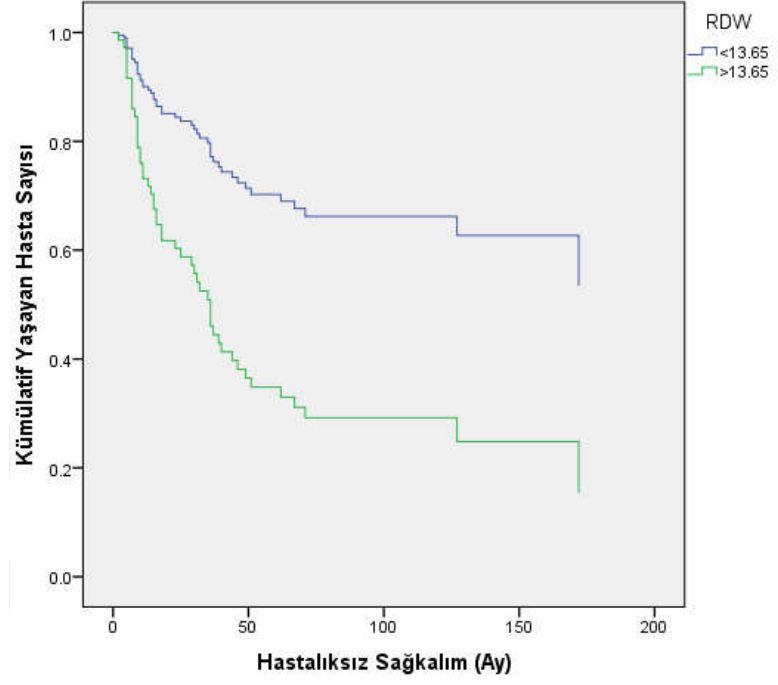
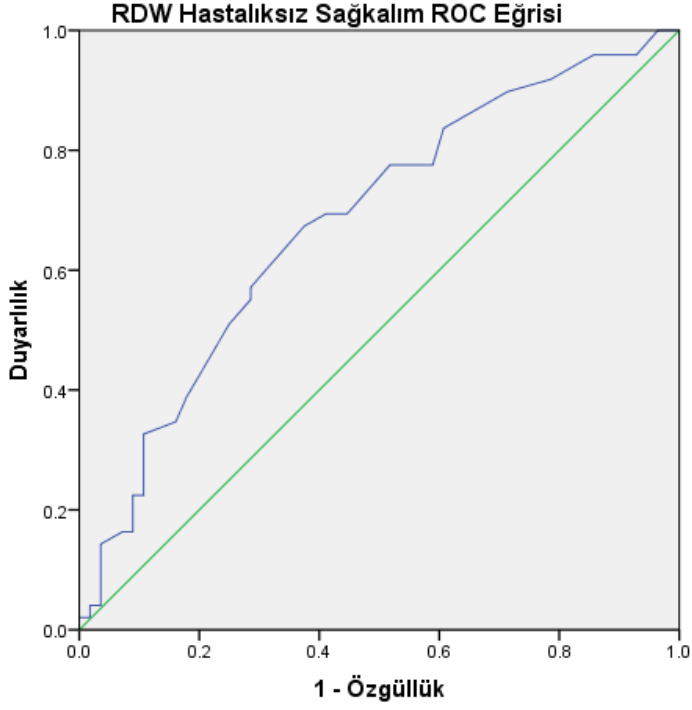
HSK: Hastaliksız Sağkalım,AUC: Eğri Altında Kalan Alan, GA: Güven Aralığı, NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, LAR: LDH Albumin Oranı, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon Skorlaması, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndex, PIV: Pan İmmün İnflamasyon Panel Skorlaması, CAR: CRP Albümin Oranı ve RAR: RDW Albümin oranı, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, ALP: Alkalen Fosfataz, LDH: Laktat Dehidrogenaz

Yapılan ROC analizde RAR, RDW dağılımı ve ALP parametresinin hastaliksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı prognostik değerleri saptandı ($p<0.05$). Diğer skorlama ve

parametrelerin hastaliksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı prognostik değerleri saptanılmadı ($p>0.05$).



Şekil 4 : RAR hastaliksız sağkalımı öngörme gücü



Şekil 5: RDW Dağılımının hastaliksız sağkalımı öngörme gücü

Tablo 22: Hastaliksız sağklalım zerine COX regresyon tek ve çok değişkenli analiz

HSK	Tek Değişkenli Analiz				oklu Değişkenli Analiz			
	Beta	HR	%95GA	P	Beta	HR	%95GA	P
Yaş	0.52	1.05	.55-1.9	.087	.19	1.21	.55-2.67	.629
<70 vs >70								
Breslow Kalınlığı	ref	ref	ref	0.607	ref	ref	ref	.957
0-1 mm	9.16	-----	-----	.884	8.7	-----	-----	-----
1-2 mm	8.8	-----	-----	.888	9.0	-----	-----	-----
2-4 mm	9.3	-----	-----	.883	9.0	-----	-----	-----
>4 mm								
N evrelemesi								
N0	ref	ref	ref	.000	ref	ref	ref	.004
N1	.395	1.48	.66-3.32	.336	.641	1.89	.77-4.6	.159
N2	1.11	3.04	1.36-6.80	.006	.898	2.45	.96-6.2	.059
N3	2.13	8.46	3.72-19.2	.000	1.70	5.47	2.15-13.8	.000
Yerleşim Yeri								
Ekstremitte	ref	ref	ref	.097	ref	ref	ref	ref

Gövde	-0.73	.47	.24-.93	.031	-.60	.54	.25-1.1	.131
Baş Boyun	-.20	.81	.39-1.69	.584	-.02	.97	.44-2.1	.949
RAR	1.44	4.2	2.14-8.43	.000	.98	2.68	1.2-5.6	.009

>3.20 vs

<3.20

HSK: Hastaliksız Sağkalım, RAR: RDW/ALB Skoru

Hastaliksız sağkalım süresi ile RAR skorlamasının tek ve çok değişkenli analizi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=.009)

RAR oranı yüksek olan grupta, istatistiksel olarak anlamlı derecede nüks oranı artmış ve hastaliksız sağkalım süresi kısalmıştır [p=.000, HR: 4.2 (2.1-8.2)]. RAR oranı yüksek olan grubun ortanca sağkalımı 32 ay iken, R0 rezeksiyon sağlanmış hastaların genel hastaliksız sağkalımı 67 aydır. RAR oranının düşük olduğu grupta beklenen olayların yarısı gerçekleşmediği için ortanca değer hesaplanılamamıştır.

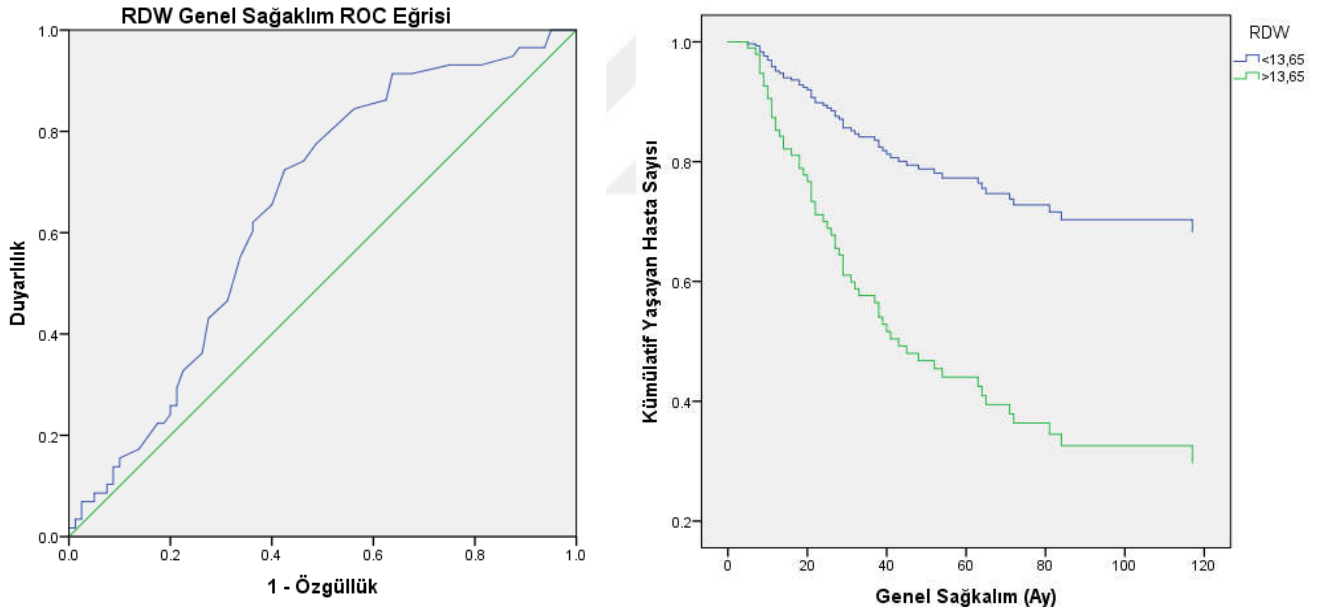
4.3 Genel Sağkalım ile İlişkili Veriler

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta popülasyonunun ortanca genel sağkalım 84 aydır. 138 hastanın 58'i (%42) takip sırasında öldü. Küratif cerrahi uygulanan 105 hastanın 49'unda (%46,7) nüks gelişti.

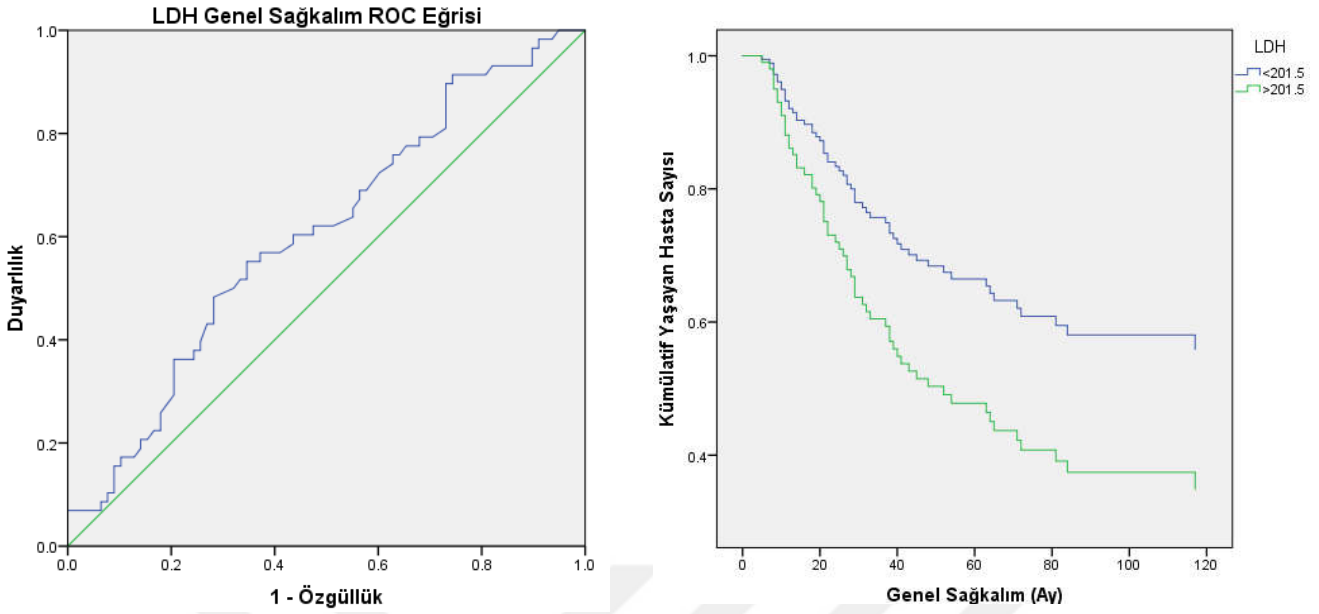
Tablo 23: Çalışmanın Genel Sağkalım Ortanca Süresi, Mortalite Oranı, Nüks Oranı

Genel Sağkalım ortanca, ay	84
Mortalite Oranı n(%)	58 (42)
Nüks Oranı (%)	49 (46,7)

Genel sağkalım üzerine yapılan skorlamalarda hematolojik parametrelerden Monosit sayısı, RDW, biyokimyasal parametrelerden ise LDH ve ALP alındı. İmmün temelli skorlamalar olarak NLR, LAR, SII, PNI, PIV, CAR, RAR kullanıldı.



Şekil 6: Mortaliteyi ve genel sağkalımı öngörmeye RDW dağılımının gücü ve yaşam eğrisi



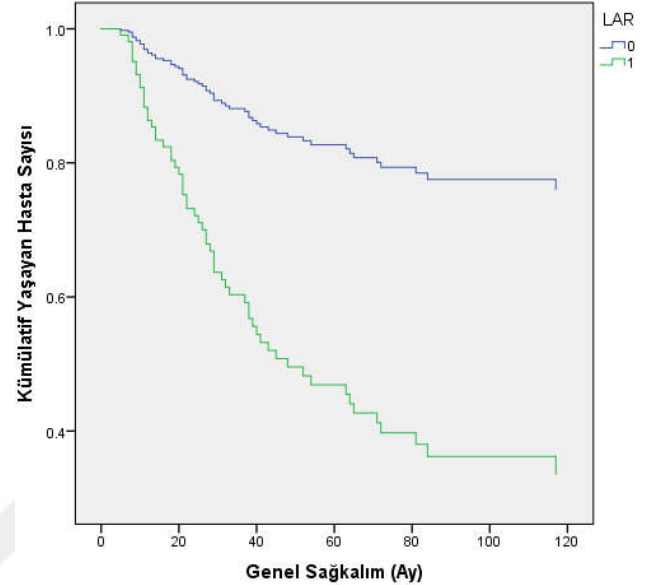
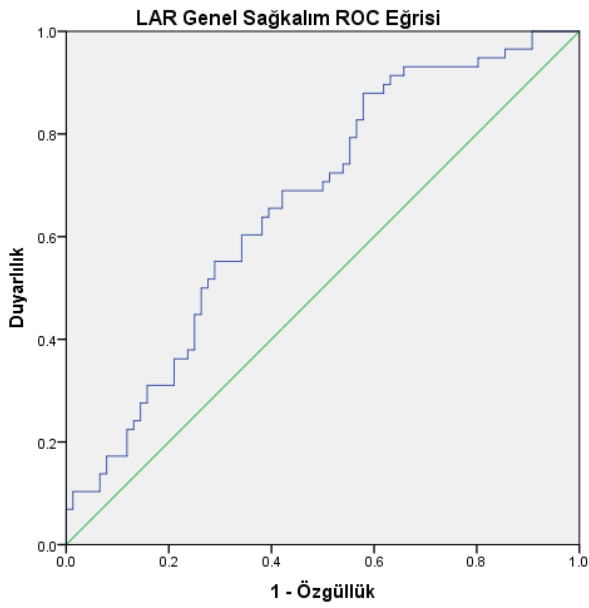
Şekil 7: Mortaliteyi ve genel sağkalımı öngörmeye LDH parametresinin gücü ve yaşam eğrisi

Tablo 24: Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin tek ve çok değişkenli COX regresyon analizi

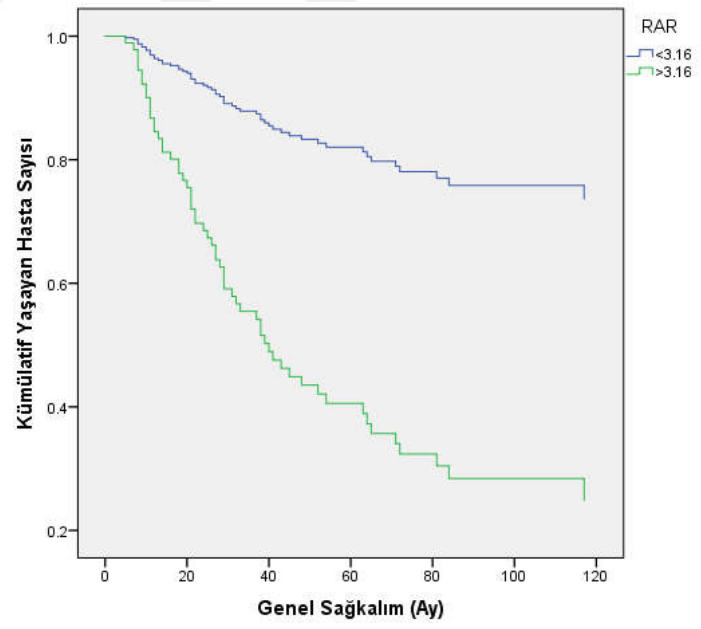
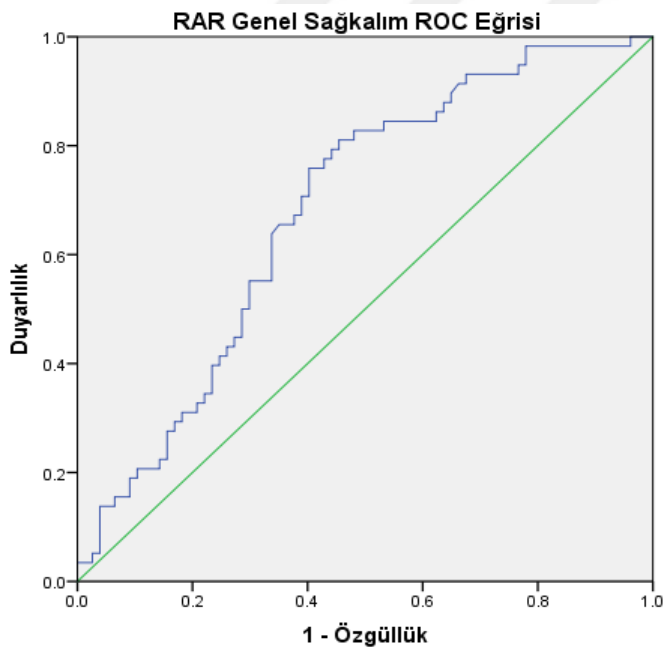
	AUC	%95 GA	P Değeri	Cut - off
Monosit	.608	.511-.705	.031	0.65
RDW	.652	.560-.743	.002	13.65
LDH	.604	.509-.700	.038	201.5
ALP	.630	.535-.725	.009	101.5

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, LDH: Laktat Dehidrogenaz, ALP: Alkalen Fosfataz

Çalışmamızda tanı anında bakılan Monosit, RDW, LDH ve ALP'nin mortaliteyi öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı prognostik değer saptanmıştır ($p < 0.05$).



Şekil 8: LAR skorunun genel sağkalım ve mortaliteyi öngörme gücü



Şekil 9: RAR skorunun mortalite ve genel sağkalıma öngörme gücü

Tablo 25: İmmün inflamasyon temelli skorlamaların hastalısız sağkalım ve mortaliteyi öngörme gücü

<i>GS</i>	<i>AUC</i>	<i>%95 GA</i>	<i>P değeri</i>	<i>Eşik Değer</i>	<i>Duyarlılık %</i>	<i>Özgüllük %</i>
<i>NLR</i>	.541	.442 -. 641	0.406	-		
<i>LAR</i>	.665	.574-.757	.001	39.55	%87	%41
<i>SII</i>	.528	.428-.629	0.569	-		
<i>PNI</i>	.339	.247-.430	.001	-		
<i>PIV</i>	.569	.469-.669	.166	-		
<i>CAR</i>	.574	.468-.680	.169	-		
<i>RAR</i>	.682	0.592-.771	.000	3.165	%81	%55

GS: Genel Sağkalım, AUC: Eğri Altında Kalan Alan, GA: Güven Aralığı, , NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, LAR: LDH Albumin Oranı, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon Skorlaması, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndex, PIV: Pan İmmün İnflamasyon Panel Skorlaması, CAR: CRP Albümin Oranı ve RAR: RDW Albümin oranı

Çalışmamızda LAR ve RAR skorlamaları ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$).

Çalışmamızda NLR, LAR, SII, PIV, CAR skorlamalarının mortaliteyi öngörmeye istatistiksel olarak prognostik değeri saptanılmadı.

LAR skorlamasının mortaliteyi öngörmeye %87 sensitivite ve %41 spesifite ile istatistiksel olarak anlamlı prognostik değeri mevcuttur (AUC 0.665, $p=.001$, cut-off 39.55). Regresyon analizinde LAR skorunun 39,55'in üzerinde olan hastaların mortaliteleri LAR skorunun 39,55'in

altında olan hastalara göre 4,5 kat fazla olduğu bulunmuştur (HR=4.55 ve %95 GA (2.0-9.9), p=.000).

RAR skorunun mortaliteyi öngörmede %81 sensitivite ve %55 spesifite ile istatistiksel olarak anlamlı prognostik değeri saptanmıştır (AUC .682, p=.000). Regresyon analizinde RAR skorunun 3.165'in üzerinde olan hastaların mortaliteleri RAR skorunun 3,165'in altında olan hastalara göre 4,5 kat fazla olduğu bulunmuştur (HR=4.55 ve %95 GA(2.3-8.8), p=.000).

Tablo 26 : Genel Sağkalım üzerine hematolojik, biyokimyasal ve immün temelli skorlamaların COX regresyon tek ve çok değişkenli analizi

GS	Tek Değişkenli Analiz				Çoklu Değişkenli Analiz			
	Beta	HR	%95GA	P	Beta	HR	%95GA	P
Cinsiyet	.23	1.25	.39-1.6	.387	.27	1,3	.60-2,8	.485
Erkek vs Kadın								
Yaş	-.005	.99	.55-1,7	.987	.13	1,1	.56-2,3	.713
<70 vs >70								
Yerleşim Yeri								
Ekstremitte	ref	ref	ref	.225	ref	ref	ref	.962
Gövde	-.38	.67	.36-1,2	.231	-.09	.91	.41-2,0	.815
Baş Boyun	.22	1,2	.67-2,3	.468	.02	1,02	.48-2,1	.941
Tümör Evresi								

Evre II	ref	ref	ref	.000	ref	ref	ref	.004
Evre III	1,35	3,8	1,6-9,3	.002	1,06	2,9	1,1-7,4	.026
Evre IV	2,06	7,8	3,1-19,6	.000	1,81	6,1	2,0-17,9	.001
LDH	.592	1,8	1,07-3,03	.025	.124	1,1	.53-2,4	.749
>201,5 vs <201,5								
LAR >39,5 vs <39,5	1,51	4,5	2,05-9,98	.000	.630	1,8	.71-4,9	.204
RAR	1,51	4,5	2,34-8,83	.000	1,24	3,4	1,5-7,8	.003
>3,165 vs <3,165								

GS: Genel Sağkalım, HR: Hazard Oranı, GA: Güven Aralığı, LDH: Laktat Dehidrogenaz, LAR: LDH Albümin oranı, RAR: RDW Albümin Oranı

Genel sağkalım ve mortaliteyi öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı skorlamaların önce tek değişkenli sonrasında çok değişkenli COX regresyon analizleri değerlendirildiğinde, RAR ve LAR skorlamaları tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlıdır fakat sadece RAR skorlaması çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı ilişkisini sürdürmektedir (p=.003).

5.TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama ve ortanca yaşları 60,5 olup birbirine benzerdir ve vakaların çoğunluğu (%59) erkektir. Literatürde çok uluslu çalışmalara baktığımızda, kutanöz melanoma erkeklerde daha sık görülmekte ve bu oranın yaklaşık 1.5/1 olduğu gözlenmektedir (110). SEER verilerine göre ABD’de kutanöz melanoma vakalarının %50’sinden fazlası 65 yaş üstünde görülmektedir (13). Ülkemizde Tas ve arkadaşlarının yaptığı melanoma epidemiyoloji çalışmasında ortanca yaşın 52 olduğu saptanılmıştır (111). Çalışmamızın epidemiyolojik verileri genel olarak dünya literatürü ile uyumludur.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların histopatolojik verileri incelendiğinde ortanca Breslow tümör kalınlığı 4.2 mm’dir.Hastaların %56’sında primer melanoma lezyonunda ülserasyon ve %26’sında lenfovasküler invazyon mevcuttur. Hastaların %23’ünde BRAF V600E mutasyonu saptandı. Büttner ve arkadaşlarının yaptığı 5093 hastanın dahil edildiği çalışmada, Breslow tümör kalınlığı ortalama 2.1 mm olarak saptanılmıştır (112). Büttner ve arkadaşlarının yaptığı başka bir epidemiyolojik çalışmada Breslow tümör kalınlığının yıllar arasında değişkenlik gösterse de ortanca olarak 0.9 mm olduğu görülmüştür (113). Tas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hastaların %54’ünde ülserasyon rapor edilmiş (114). Lenfovasküler invazyonu değerlendiren bir çalışmada hastaların %4’ünde lenfovasküler invazyon (115), Tas ve arkadaşların yaptığı çalışmada ise hastaların %11’inde lenfovasküler invazyon görülmüştür (116). BRAF mutasyon verileri değerlendirildiğinde literatürde ortalama hastaların %50 ‘sinde BRAF V600E mutasyonu saptanmaktadır (117). Ülkemizde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada hastaların %51’inde BRAF V600E mutasyonu saptanmış(118). Çalışmamız ile literatür verileri arasındaki Breslow tümör kalınlık farkı, çoğu yayında çalışmamızdan farklı olarak evre I melanomaların da dahil edilmesi nedeniyledir. Ülserasyon oranları literatür ile benzer seviyededir. BRAF V600E mutasyonu çalışmamızda literatüre göre düşük çıkmasının olası nedeni adjuvan tedavi almayan hastalarda mutasyonun bakılmaması ve hastaların dahil edildiği çalışma aralığının bir kısmında rutin olarak BRAF V600E mutasyonu bakılmamış olmasıdır.

Primer tümörde Breslow kalınlığı en önemli prognostik faktörlerden biridir (79). Çalışmamızda, literatüre uygun olarak Breslow kalınlığı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Primer tümörün ülserasyonu, 1953 yılından beri Allen (82) ve Tompkins'ın (119) yayınladıkları çalışmalar sonucu kötü prognostik bir faktör olduğu kabul edilmiştir. Çalışmamızda da benzer olarak ülserasyon varlığının mortalityi arttırdığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Lenfovasküler invazyonun, çeşitli çalışmalarda kötü prognoz ve metastaz riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (90,115). Çalışmamızda lenfovasküler invazyon gösteren hastaların genel sağkalımı, lenfovasküler invazyon göstermeyen hastalara göre daha kısa olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,267$). İstatistiksel olarak anlamsız çıkmasının olası nedeni, verilerin %31'inde lenfovasküler invazyon belirtilmemiş olması ve bu sebeple var olan hasta sayısının daha da azalması nedeniyle istatistiksel gücünü kaybetmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda primer tümör en sık ekstremitelerde yerleşmiştir (%44). Ekstremiteleri takiben %31 ile gövdede yerleşmiş olup en az baş ve boyunda yerleşim göstermiştir (%23). Yapılan bazı çalışmalarda en sık görülen primer tümör yerleşimi %43 ile gövde ve gövdeyi takiben %40 ile ekstremitedir (120). İsveç'de 1891 hastanın katıldığı bir çalışmada, hastaların %58'inde primer tümör ekstremitelerde yerleşimlidir (121). Yapılan çeşitli çalışmalarda primer tümör yerleşim yeri ile prognoz arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir (39,121). Çalışmamızda, primer tümör yerleşimi baş ve boyun olan hastaların genel sağkalımı diğer anatomik yerleşim yerlerine göre daha kısa olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,214$). Hasta sayısının azlığı ve homojen olmayan tümör evre dağılımı nedeniyle modellenmenin istatistiksel gücünün düşmesi bu istatistiksel sonucu açıklayabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda 78 (%56) hasta adjuvan tedavi almıştır. Adjuvan tedavi rejiminde en sık İnterferon 2 alfa (%78) kullanılmıştır. Güncel tedavi kılavuzları (ESMO, NCCN) adjuvan tedavi rejiminde interferon kullanımını, hedefe yönelik ajanlar ve immünoterapi gibi tedavilerin geliştirilmesi sebebiyle önermemektedir (100,122). Çalışmamızda interferon 2 alfa tedavisinin sık kullanılmasının nedeni, çalışmaya katılan hastaların %49'unun 2015 yılından önce tanı alması ve

ipilimumab, nivolumab, dabrafenib/trametinib vb. tedavilerin Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz kurumu onayından sonra kullanılabilmesi ile açıklanmaktadır.

Tanı anında metastatik olan 33 hastada en sık kullanılan kemoterapötik ajan Temozolamid'dir (%54). ESMO kılavuzu rezeke edilemeyen evre IV hastalarda ilk sıra tedavi olarak hedefe yönelik ajan veya immünoterapi önermektedir (100). Çalışmamızda kullanılan tedavi rejimlerinin güncel tedavi kılavuzları ile farklılık göstermesindeki olası etkenler yukarıda bahsedildiği gibi, hastaların yaklaşık yarsınının 2015 yılından önce tanı almasıdır.

Çalışmamızda cerrahi ile tam rezeksiyon sağlanan 105 hastada, hastalıksız sağkalım süresi ve nüks üzerine etki eden klinikopatolojik verilerin ve immün temelli prognostik skorlamaların etkileri incelenmiştir. Çalışmamızda hastalıksız sağkalım süresi ortanca 67 ay olarak bulundu. Adjuvan tedavi alan veya tedavisiz izlenen hastaların 49'unda (%46) nüks gelişmiştir. Klinikopatolojik veriler incelendiğinde, tümör evrelemesinin hastalıksız sağkalım ve nüks üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi mevcuttur ($p<0.05$). Literatür taraması ile uyumlu bulunmuştur (123).

Çalışmamızda yaş ve cinsiyetin nüks veya hastalıksız sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etkisi yoktur. Literatürde, ileri yaş hasta popülasyonunda tanının daha geç konulması sebebiyle tanı anında genç hastalara göre Breslow kalınlığının artmış olabilmesine rağmen (124) yapılan çoklu çalışmalar yaş ile nüks arasında anlamlı bir farklılık saptamamıştır (125,126). Cinsiyet ile nüks arasında literatür yayınları arasında fark bulunmaktadır. Çin'de yayınlanan lokal ileri melanomalarda nüks çalışmasında, cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı raporlanmışsa da (126), ülkemizde Tas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, lokal ve lokal ileri 1087 hasta ele alınmış ve erkek cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı şekilde nüksün daha sık olduğu rapor edilmiştir (127). Literatür ile birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızın diğer çalışmalardan önemli farkları mevcuttur. Çalışmamızda evre I hasta dahil edilmemiştir ve bunun sonucunda hasta sayısı diğer çalışmalara göre kısıtlı kalmıştır fakat literatüre benzer şekilde yaş ve cinsiyet ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda Breslow kalınlığının, hastalıksız sağkalım süresi ve tümör nüksü ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi mevcuttur. Breslow kalınlığı yüksek olan hasta grubunda nüks oranı daha yüksektir. Ülserasyon varlığının ve lenfovasküler invazyonun istatistiksel olarak anlamlı etkisi yoktur. Literatürde, Breslow kalınlığının artması, ülserasyon veya lenfovasküler invazyon varlığı nüksü arttırdığı ve hastalıksız sağkalım süresini azalttığı gösterilmiştir (125,126). Çalışmamızın, literatür sonuçlarından farklı olmasında cerrahi sonrası tam rezeksiyon sağlanan hasta popülasyonunun homojen olmayan dağılımı, özellikle lenfovasküler invazyon ve BRAF V600E mutasyonlarının birçok hastada belirtilmemiş olması ve hasta sayısının meta analizlere göre kısıtlı olması ile açıklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda NLR, LAR, SII, PIV ve CAR skorlarının hastalıksız sağkalım süresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanılmadı ($p>0.05$). Ma ve arkadaşları, evre III hastalarda hastalıksız sağkalım süresi ile NLR'nin ilişkisini incelemişlerdir. Çalışmada, NLR skoru arttıkça hastalıksız sağkalım süresinin kısaldığı ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiş (128). Çalışma dizaynı açısından Ma ve arkadaşlarının çalışmasında sadece evre III hastaların olması, melanoma evresinin nispeten evre alt gruplarında da homojen dağılması bu istatistiksel anlamlılık farkını açıklayabileceği düşünülmüştür.

Yu ve arkadaşlarının interferon 2 alfa alan, yüksek riskli 226 akral melanoma hastasında nükse ve hastalıksız sağkalım süresine SII, PNI skorlarının ilişkilerini incelemiş, SII skorlamasının nüks veya hastalıksız sağkalım süresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanılmış (HR 2,3, $p<0.05$) (129). Çalışma dizaynının aynı melanoma alt türünü kapsamaması, aynı tedavi grubunun incelenmesi ve çalışmamıza göre hasta sayısının daha çok olması, çalışmamız ile arasındaki farkı açıkladığı düşünülmüştür.

Gambichler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PIV skorlamasının, evre I-III hastalarında hastalıksız sağkalım süresi ile ilişkisini incelemiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanılmamış (130). Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

LAR, CAR skorlamalarının literatürde kutanöz melanoma hastalarında hastalıksız sağkalım süresi veya nüks ile ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, hastalıksız sağkalım süresi ile ilişkilerini incelemek için bakılan biyokimyasal belirteçlerden RDW ve ALP'nin hastalıksız sağkalım süresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkileri saptanmıştır ($p < 0.05$). RDW (eşik değeri 13,65) ve ALP (eşik değeri 66,5) değeri yüksek olan hasta grubunda, nüks oranı artmakta ve hastalıksız sağkalım süresi kısalmaktadır. Literatür incelendiğinde RDW ve ALP'nin melanomada nüks veya hastalıksız sağkalım süresi ile ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamıştır. Fakat özellikle RDW parametresinin kanserde önemli bir prognostik değere sahip olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (131–133). Çalışmamızda RDW eşik değeri 13,65 olarak alındığında nüks olan hastaların %69'unda RDW > 13,65 iken nüks olmayan popülasyonda ise bu oran %30'dur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.000$). RDW umut vadeden bir prognostik belirteçtir. Çalışmamızda RDW parametresinin, nüks oranı, hastalıksız ve genel sağkalım süresi ile arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır. Fakat çok değişkenli analizlerde istatistik gücü değer kaybetmektedir. Bu yüzden hasta sayısının daha çok olduğu, gruplar arası dağılımın homojen olduğu çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Çalışmamızda albümin ile sağkalım süresi veya sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$), fakat kanserli hastalarda albümin ile prognoz arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (134–136). RDW ve albüminin kanserli hastalarda prognoz ile yakın ilişkilerinin olması sebebiyle çalışmamızda, RDW'nin albümine bölünmesiyle elde edilen yeni bir skorlama sistemi geliştirildi. RAR skorlamasının, genel ve hastalıksız sağkalım süresi ile melanoma nüksünü öngörmede istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmıştır ($p < 0.05$). Tek ve çok değişkenli COX regresyon analizinde RAR skorunun, hastalıksız sağkalım süresini ve nüksü öngörmede istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptandı ($p < .005$). RAR skoru yüksek olan hasta grubunda nüks oranında artış ve hastalıksız sağkalım süresinde kısılma saptandı. Literatür incelendiğinde, kanser prognozu ile RAR skorunun ilişkisini inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmuştur (131,137). RAR skorunu inceleyen az sayıdaki çalışmaların sonuçları çalışmamız sonuçlarına benzemektedir. Melanomada RAR skorunun prognostik değerini, literatürde ilk kez

bizim çalışmamızda incelenmiştir. Literatürde prognoz ile RDW, Albümin ve ALP ilişkisini inceleyen çalışma sayısı giderek artmaktadır. İlerleyen yıllarda RAR skorunun nüksü öngörebileceği, tedavi kararını etkileyebilecek şekilde hastaları prognostik alt gruplara ayırabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda genel sağkalım süresi ile immün temelli prognostik skorlamaların ilişkisi incelendi. Genel sağkalım süresi, çalışmamızda ortalama 84 ay olarak saptandı.

Çalışmamızda NLR, SII, PIV, CAR ve PNI skorlamaları ile genel sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Literatür incelemesinde NLR skorlamasının, melanomalı hastalarda genel sağkalım süresini ve mortaliteyi ön görebileceğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (138–140). Çalışmaların dizaynları incelendiğinde, meta analiz (163) ile Lino-Silva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardaki hasta sayısı çalışmamızın üstündedir ve evre I hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta sayısının fazlalığı, hasta dağılımının daha homojen olmasını sağlayarak çalışılan skorlamanın istatistiksel gücünü arttırdığı ve bunun çalışmamızla farklı çıkan sonucu açıkladığı düşünülmüştür.

Literatür incelemesinde SII ve PIV skorlamalarının genel sağkalım süresi ile ilişkisini inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur fakat çalışmalar arasında sonuçlar farklılık göstermektedir. Ülkemizde yapılan SII skoru ile genel sağkalım ilişkisinin incelendiği yayında, SII yüksek olan hasta grubunda genel sağkalım süresinin kısaldığı gösterilmiştir (141). Çalışma dizaynında, SII skoru için belirlenen eşik değeri ortalama alınarak hesaplanmıştır. Bias gösterebileceği ve başka hasta popülasyonlarında uygulanamayacağı sebebiyle çalışmamızda ortalama değerler ile eşik değerler belirlenmemiştir. Susok ve arkadaşlarının, immünoterapi alan melanoma hastalarında yaptığı çalışmada SII ve PIV ile genel sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulsalar da çok değişkenli analizde bu istatistiksel anlamlılık azalmıştır (142). Susok ve arkadaşlarının yaptığı çalışma dizaynında farklı olarak log rank veya cox regresyon yerine Kruskal-Wallis, ANOVA ve Wilcoxin istatistik formülleri kullanılmıştır. Çalışmamızda yaşamsal analiz değerlendirmelerinde ise ROC, log rank ve cox regresyonu kullanılmıştır. Bu yöntem farklılığı istatistiksel farklılığı açıklayabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda monosit, RDW, ALP, LDH'nin ortanca genel sağkalım süresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmıştır. Monosit, kansere karşı verilen sistemik inflamatuvar cevapta rol alan ana hücrelerden biridir ve prognozu öngörmede kullanılan birçok skorlamada yer almaktadır (143). İL-2 tedavisi alan 321 metastatik melanoma hastasında yapılan bir çalışmada, monosit sayısındaki artışın kısa genel sağkalım süresi ve yüksek mortalite oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (144). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde monosit sayısı yüksek olan hasta grubunda genel sağkalım süresinin daha kısa olduğu ve mortalite oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda RDW değeri yüksek olan hasta grubunda, mortalitenin arttığı ve genel sağkalım süresinin kısaldığı saptandı. Literatürde melanoma için yapılan bir RDW çalışması bulunmasa da çeşitli solid tümörler ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur (131–133). Çalışmamızda da RDW değeri yüksek olan grupta, mortalite oranının 3 kat fazla olduğu gözlemlendi.

ALP ile kanser prognozu arasındaki ilişkili inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (145,146). Oküler melanomada yapılan bir meta analizde ALP yüksekliği ile artmış mortalite ve azalmış sağkalım süresi saptanmıştır (147). Çalışmamızda, literatür sonuçlarını destekleyici sonuçlar saptanmıştır. Yüksek ALP düzeyi, kısa genel sağkalım süresi ve yüksek mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur.

LDH, AJCC melanoma evrelemede kullanılmaktadır ve melanomada prognozu belirleyen parametrelerden biridir (148–150). LDH yüksek olan melanomalı hastalarda yüksek mortalite oranı, kısa genel sağkalım saptanmıştır (151). Çalışmamız literatür ile uyumlu olarak yüksek LDH düzeylerinin, yüksek mortalite oranı ve kısa genel sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Literatürde, LAR skorunun melanomadaki prognostik değerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır fakat çeşitli yayınlarda özofagus, kolorektal ve pankreas kanserlerinde prognostik değeri olabileceği gösterilmiştir (152–154). LAR skorunda artışın, yüksek mortalite oranı ve kısa genel sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuş. Çalışmamız, melanomada LAR skorunun mortalite ve genel sağkalım süresi ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmalardan biridir. Çalışmamızda, LAR

skorundaki artışın, kısa genel sağkalım süresi ve yüksek mortalite oranı ile ilişkili olduğu saptanmış fakat çok değişkenli COX regresyon analizinde istatistiksel anlamlılığını koruyamamıştır.

Çalışmamızda, yüksek RAR skorunun, artmış mortalite oranı ve kısa genel sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde de istatistiksel olarak anlamlı ilişkiyi sürdürmektedir. Literatürde, RAR skorunun melanomadaki prognostik değerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürde RAR skounu kanser hastalarında inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların arasında, özellikle Lu ve arkadaşlarının 50.000 kanser hastasında gerçekleştirdiği, RAR skoru ile mortalite oranı ve genel sağkalım süresi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma dikkati çekmektedir (131,137). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, RAR skoru ile genel sağkalım süresinin ilişkisini inceleyen az sayıdaki çalışma sonuçlarını desteklemektedir.

Literatürde, melanoma tanılı hastalarda CAR skorunun genel sağkalım süresi ili ilişkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda CAR skoru ile genel sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

6.SONUC

Çalışmamızda, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde evre II, III ve IV kutanöz melanoma tanılı 138 hastanın, hastalıksız sağkalım, nüks ve genel sağkalım verileri açısından değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile immün temelli prognostik skorlamalarının nüks oranı, hastalıksız ve genel sağkalım süresi ile ilişkileri incelenmiştir.

Hastalıksız sağkalım süresi ve nüks oranı ile RDW, ALP değerlerinin ve RAR skorunun istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunmuştur. Tek değişkenli COX regresyon analizinde RDW , ALP ve RAR skoru anlamlı iken N evrelmesi ve Breslow kalınlığının da dahil edildiği çok değişkenli COX regresyon analizinde sadece RAR skoru istatistiksel olarak anlamlı gücünü koruyabilmiştir.

LAR ve RAR skorlarının, monosit, RDW, ALP ve LDH düzeylerinin genel sağkalım ile anlamlı ilişkisinin olduğu bulunmuştur. Çok değişkenli COX regresyon analizinde ise sadece RAR skoru istatistiksel olarak anlamlı ilişkisini sürdürmektedir.

Son yıllarda, solid tümörlerin prognozuyla, immün temelli skorlama ve parametrelerin ilişkisini değerlendiren çalışma sayısı giderek artmaktadır. Melanoma, solid tümörler arasında en yoğun mutasyon yüküne sahip tümördür ve bunun sonucu olarak vücutta inflamatuvar yanıtın en belirgin olduğu kanserlerden biridir. Çalışmamızda inflamatuvar parametreler ile nüksü ön görmede ve özellikle hastalıksız sağkalım süresi arasında ilişki bulunabildiği gösterilmiş olmakla birlikte çok değişkenli Cox regresyon analizinde RAR skorlaması hariç diğer parametreler ve skorların istatistiksel anlamlılık gücünün azaldığı saptanmıştır.

Bu sebeple melanomada, immün temelli parametre ve skorlamalarının adjuvan tedavi alacak hasta grubunu belirleyebilmesi ve metastatik melanomada tedavi kararını etkileyebilmesi için daha güçlü kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızın tek merkezli, retrospektif bir çalışma olması, hasta popülasyonunun kısıtlılığı ve melanomada güncel tedavi seçeneklerinin zamanla gelişip değişmesi sebebiyle gruplar arasında sağkalım farkının ortaya çıkması,

Çalışmamızın kısıtlılığını oluşturan faktörler olarak belirlenmiştir. RAR skorlamasının, meta analizler ve geniş hasta popülasyonuna sahip çalışmalarda değerlendirilmesi ile istatistiksel gücü artabilir ve anlamlılığını koruması halinde mortaliteyi ve nüksü n görebilecek bir skorlama olabileceği düşünülmektedir.



7.KAYNAKÇA

1. Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *Eur J Cancer, Suppl* [Internet]. 2013;11(2):81–91
2. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Melanoma epidemiology and sun exposure. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(100-year theme Skin malignancies):250–8.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
4. Manuscript A. Etiology and Therapy. Vol. 6. 2014. 676–688 p.
5. Clark WHJ, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 1969 Mar;29(3):705–27.
6. Abbas O, Miller DD, Bhawan J. Cutaneous malignant melanoma: Update on diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(5):363–79.
7. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin A V., et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013;500(7463):415–21.
8. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2019;20(11):1366–79
9. Gooden MJM, De Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: A systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2011;105(1):93–103
10. Tolleson WH. Human melanocyte biology, toxicology, and pathology. *J Environ Sci Heal - Part C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2005;23(2):105–61.

11. Urteaga B. O, Pack GT. On the antiquity of melanoma. *Cancer* [Internet]. 1966 May;19(5):607–10
12. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A Brief History of Melanoma: From Mummies to Mutations.
13. Melanoma of the Skin — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2022 Aug 4]
14. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2020;100(1):1–12
15. Watts CG, Madronio C, Morton RL, Goumas C, Armstrong BK, Curtin A, et al. Clinical features associated with individuals at higher risk of melanoma a population-based study. *JAMA Dermatology*. 2017;153(1):23–9.
16. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A, Sanguedolce F, et al. medical sciences *Epidemiology of Melanoma*. 2021
17. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. TC Sağlık Bakanl Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [Internet]. 2021;1–52db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf
18. Pinarbasi A, Savas B, Ciftcioglu MA, Alpsoy E. Cutaneous melanoma cases observed in Antalya from 1994 to 2003: Clinical and demographical properties [12]. Vol. 20, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006.
19. Kutanöz malign melanomlu 84 hastaya ait klinik deneyimlerimiz our clinical experience in 84 patients with cutaneous malignant. 2011;113–6.
20. Türkiye melanom yol haritası. 2012

21. Consensus Development Panel. National institutes of health summary of the consensus development conference on sunlight, ultraviolet radiation, and the skin: Bethesda, Maryland, May 8–10, 1989. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(4):608–12.
22. Solar and ultraviolet radiation. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks to Humans*. 2011;100 D:35–101.
23. Riklis E. *The Science and Its Applications Photobiology The Science and Its Applications* Edited by.
24. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):45–60.
25. Kim SY, Kim SN, Hahn HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Metaanalysis of BRAF mutations and clinicopathologic characteristics in primary melanoma. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2015;72(6):1036-1046.e2
26. Whiteman DC, Parsons PG, Le A, Green C. p53 Expression and risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study. *J Cancer*. 1998;77:843–8.
27. Özayd G, Yavuz İH. Melanositik Nevusler. *Van Tıp Derg*. 2014;21(4):259–68.
28. Kim CC, Swetter SM, Curiel-Lewandrowski C, Grichnik JM, Grossman D, Halpern AC, et al. Addressing the knowledge gap in clinical recommendations for management and complete excision of clinically atypical nevi/dysplastic nevi pigmented lesion subcommittee consensus statement. *JAMA Dermatology*. 2015;151(2):212–8.
29. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):28–44.
30. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma.

31. Begg CB, Hummer A, Mujumdar U, Armstrong BK, Krickler A, Marrett LD, et al. Familial aggregation of melanoma risks in a large population-based sample of melanoma cases.
32. Manson, JoAnn E.; Rexrode, Kathryn M.; Garland, Frank C. Garland Cedric F.; Weinstock MA. epidemiology and society A Forum on Epidemiology and Global Health The Case for a Comprehensive National Campaign to. *Epidemiology*. 2000;11(6):728–34.
33. Soura E, Eliades P, Shannon K, Stratigos A, Tsao H, Tsao H. Hereditary Melanoma: Update on Syndromes and Management-Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome HHS Public Access. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):395–407.
34. Toussi A, Mans N, Welborn J, Kiuru M, Maija Kiuru C. Germline mutations predisposing to melanoma. 2020;
35. Adami J, Frisch M, Yuen J, Glimelius B, Melbye M. PAPERS Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer.
36. Thivolet J. Skin cancers after organ transplants. *Melanoma Res*. 1996;6(Supplement 1):S18.
37. Stam-Posthuma JJ, Duinen C van, Scheffer E, Vink J, Bergman W. Multiple primary melanomas. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1):22–7.
38. Kraemer KH, Levy DD, Parris CN, Gozukara EM, Moriwaki S, Adelberg S, et al. Xeroderma pigmentosum and related disorders: Examining the linkage between defective DNA repair and cancer. *J Invest Dermatol*. 1994;103(5 SUPPL.):S96–101.
39. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: A 2021 update. *Ital J Dermatology Venereol*. 2021;156(3):300–21.
40. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Chb MB, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway.

41. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, et al. Brief Communication Determinants of BRAF Mutations in Primary Melanomas. 2003;
42. DeWane ME, Kelsey A, Oliviero M, Rabinovitz H, Grant-Kels JM. Melanoma on chronically sun-damaged skin: Lentigo maligna and desmoplastic melanoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019;81(3):823–33
43. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Companion Diagnostic, Pharmacogenomic, and Cancer Biomarkers Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 16(11)
44. Harms KL, Lowe L, Fullen DR, Harms PW. Atypical Spitz Tumors A Diagnostic Challenge. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2015;139:1263–70
45. Wang Y, Zhao Y, Ma S. Racial differences in six major subtypes of melanoma: descriptive epidemiology. 2016;
46. Joo Jung H, Kweon S-S, Lee J-B, Lee S-C, Jung Yun S. A Clinicopathologic Analysis of 177 Acral Melanomas in Koreans Relevance of Spreading Pattern and Physical Stress. 2013;
47. Darmawan CC, Jo G, Montenegro SE, Kwak Y, Cheol L, Cho KH, et al. Early detection of acral melanoma: A review of clinical, dermoscopic, histopathologic, and molecular characteristics. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019;81(3):805–12
48. Furney SJ, Turajlic S, Stamp G, Thomas JM, Hayes A, Strauss D, et al. The mutational burden of acral melanoma revealed by whole-genome sequencing and comparative analysis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(5):835–8.
49. Yde SS, Sjoegren P, Heje M, Stolle LB. Mucosal Melanoma: a Literature Review. 1912
50. Moustafa D, Blundell AR, Hawryluk EB. Congenital melanocytic nevi. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(4):491–7.

51. Krenzel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: A systematic review. *Br J Dermatol*. 2006;155(1):1–8.
52. Bauer J, Curtin JA, Pinkel D, Bastian BC. Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. *J Invest Dermatol*. 2007;127(1):179–82.
53. Lin W, Song P, Ran X, Li R, Jiang X. A successfully treated malignant melanoma arising in a large congenital vulvar blue nevus. *Dermatol Ther*. 2020;33(6).
54. Borgenvik TL, Karlsvik TM, Ray S, Fawzy M, James N. Blue nevus-like and blue nevus-associated melanoma: a comprehensive review of the literature. *ANZ J Surg*. 2017;87(5):345–9.
55. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2020;6(1):18–20
56. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye* [Internet]. 2017;31:241–57
57. Myers DJ, Hyde EA. Aggressive Nodular Malignant Melanoma. 2021;
58. Paluncic J, Kovacevic Z, Jansson PJ, Kalinowski D, Merlot AM, Huang MLH, et al. Roads to melanoma: Key pathways and emerging players in melanoma progression and oncogenic signaling. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* [Internet]. 2016;1863(4):770–84
59. Thrane K, Eriksson H, Maaskola J, Hansson J, Lundeberg J. Spatially Resolved Transcriptomics Enables Dissection of Genetic Heterogeneity in Stage III Cutaneous Malignant Melanoma
60. Murugan AK, Grieco M, Tsuchida N. RAS mutations in human cancers: Roles in precision medicine. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2019;59(November 2018):23–35

61. Fecher LA, Cummings SD, Keefe MJ, Alani RM. Toward a molecular classification of melanoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1606–20.
62. Fecher LA, Amaravadi RK, Flaherty KT. The MAPK pathway in melanoma. *Curr Opin Oncol*. 2008;20(2):183–9.
63. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet*. 2003;33(1):19–20.
64. Bauer J, Büttner P, Murali R, Okamoto I, Kolaitis NA, Landi MT, et al. BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor and the degree of solar elastosis at the primary tumor site.
65. Aitken J, Welch J, Duffy D, Milligan A, Green A, Martin N, et al. CDKN2A Variants in a Population-Based Sample of Queensland Families With Melanoma [Internet]
66. Zhou XP, Gimm O, Hampel H, Niemann T, Walker MJ, Eng C. Epigenetic PTEN silencing in malignant melanomas without PTEN mutation. *Am J Pathol* [Internet]. 2000;157(4):1123–8
67. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, Fischer C, Sucker A, Gast A, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science*. 2013 Feb;339(6122):959–61.
68. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med*. 2015 Nov;373(20):1926–36.
69. Seynnaeve B, Lee S, Borah S, Park Y, Pappo A, Kirkwood JM, et al. Genetic and Epigenetic Alterations of TERT Are Associated with Inferior Outcome in Adolescent and Young Adult Patients with Melanoma. *Sci Rep*. 2017 Apr;7:45704.
70. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(26):4340–6.

71. Chen S, Han C, Miao X, Li X, Yin C, Zou J, et al. Targeting MC1R depalmitoylation to prevent melanomagenesis in redheads. *Nat Commun.* 2019 Feb;10(1):877.
72. Kopf AW, Rigel D, Bart RS, Mintzis MM, Hennessey P, Harris MN, et al. Factors Related to Thickness of Melanoma: Multifactorial Analysis of Variables Correlated with Thickness of Superficial Spreading Malignant Melanoma in Man. *J Dermatol Surg Oncol.* 1981;7(8):645–50.
73. Tsao H, Olazagasti JM, Cordero KM, Brewer JD, Taylor SC, Bordeaux JS, et al. Early detection of melanoma: Reviewing the ABCDEs American Academy of Dermatology Ad Hoc Task Force for the ABCDEs of Melanoma. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2015;72(4):717–23
74. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin.* 1985;35(3):130–51.
75. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early Diagnosis of Cutaneous Melanoma. *JAMA [Internet].* 2004 Dec 8;292(22):2771
76. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002 Mar;3(3):159–65.
77. Neila J, Soyer HP. Key points in dermoscopy for diagnosis of melanomas, including difficult to diagnose melanomas, on the trunk and extremities.
78. Cinotti E, Perrot JL, Labeille B, Cambazard F. Reflectance confocal microscopy for cutaneous infections and infestations. 2015

79. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Aug;19(16):3622–34.
80. Homsí J, Kashani-Sabet M, Messina JL, Daud A. Cutaneous melanoma: Prognostic factors. *Cancer Control*. 2005;12(4):223–9.
81. El Sharouni M-A, Ahmed T, Varey AHR, Elias SG, Witkamp AJ, Sigurdsson V, et al. Development and Validation of Nomograms to Predict Local, Regional, and Distant Recurrence in Patients With Thin (T1) Melanomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021 Apr;39(11):1243–52.
82. Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer*. 1953 Jan;6(1):1–45.
83. Eggermont AMM, Spatz A, Lazar V, Robert C. Is ulceration in cutaneous melanoma just a prognostic and predictive factor or is ulcerated melanoma a distinct biologic entity? *Curr Opin Oncol*. 2012;24(2):137–40.
84. John. Online continuing education activity article title: Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Eighth Edition Cancer Staging Manual continuing medical education accreditation and designation statement.
85. Testori A, Ribero S, Bataille V. Diagnosis and treatment of in-transit melanoma metastases. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2017 Mar;43(3):544–60.
86. León P, Daly JM, Synnestvedt M, Schultz DJ, Elder DE, Clark Jr WH. The Prognostic Implications of Microscopic Satellites in Patients With Clinical Stage I Melanoma. *Arch Surg [Internet]*. 1991 Dec 1;126(12):1461–8

87. Zidlik V, Bezdekova M, Brychtova S. Tumor infiltrating lymphocytes in malignant melanoma-allies or foes? 2020;164(1):43–8.
88. Clark WHJ, Elder DE, Guerry D 4th, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst.* 1989 Dec;81(24):1893–904.
89. Khazaie K, Block MS, Biragyn A, Schenk M, Maibach F, Sadozai H, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Prognostic Value in Cutaneous Melanoma. 2020;
90. Xu X, Chen L, Guerry D, Dawson PR, Hwang W, VanBelle P, et al. Lymphatic invasion is independently prognostic of metastasis in primary cutaneous melanoma. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res.* 2012 Jan;18(1):229–37.
91. Frydenlund N, Mahalingam M. Desmoplastic Melanoma, Neurotropism, and Neurotrophin Receptors - What We Know and What We Do Not. *Adv Anat Pathol.* 2015;22(4):227–41.
92. El Sharouni M-A, Aivazian K, Witkamp AJ, Sigurdsson V, van Gils CH, Scolyer RA, et al. Association of Histologic Regression With a Favorable Outcome in Patients With Stage 1 and Stage 2 Cutaneous Melanoma Supplemental content. *JAMA Dermatol [Internet].* 2021;157(2):166–73
93. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, Groben PA, Parrish E, Kricker A, et al. Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival Among Patients With Higher-Risk Primary Melanoma Supplemental content at jamaoncology.com. *JAMA Oncol [Internet].* 2015;1(3):359–68
94. Lucci A, Hall CS, Patel SP, Narendran B, Bauldry JB, Royal RE, et al. Circulating Tumor Cells and Early Relapse in Node-positive Melanoma

95. Kelderman S, Heemskerk B, van Tinteren H, van den Brom RRH, Hospers GAP, van den Eertwegh AJM, et al. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2014 May;63(5):449–58.
96. Cochran AJ, Wen D-R, Huang R-R, Wang H-J, Elashoff R, Morton DL. Prediction of metastatic melanoma in nonsentinel nodes and clinical outcome based on the primary melanoma and the sentinel node. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc*. 2004 Jul;17(7):747–55.
97. Kimbrough CW, McMasters KM, Davis EG. Principles of surgical treatment of malignant melanoma. *Surg Clin North Am*. 2014;94(5):973–88.
98. Levine SM, Shapiro RL. Surgical Treatment of Malignant Melanoma. Practical Guidelines. *Dermatol Clin* [Internet]. 2012;30(3):487–501
99. Lee CC, Faries MB, Wanek LA, Morton DL. Improved survival after lymphadenectomy for nodal metastasis from an unknown primary melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Feb;26(4):535–41.
100. Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30(12):1884–901.
101. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Apr;102(7):493–501.
102. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016 Nov;375(19):1845–55.

103. Weber JS, Mandalà M, Del Vecchio M, Gogas H, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 May 20;36(15_suppl):9502
104. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov;377(19):1824–35.
105. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long G V, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 May;378(19):1789–801.
106. Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandalà M, Bondarenko I, Ascierto PA, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):510–20.
107. Long G V, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov;377(19):1813–23.
108. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol*. 2002 Jun;146(6):1042–6.
109. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):1049–60.

110. Tryggvadóttir L, Gislum M, Hakulinen T, Klint Å, Engholm G, Storm HH, et al. Trends in the survival of patients diagnosed with malignant melanoma of the skin in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol (Madr)*. 2010;49(5):665–72.
111. Tas F. Age-specific incidence ratios in malignant melanoma in turkey: Melanoma in older people is increasing. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(3):353–4.
112. Büttner P, Garbe C, Bertz J, Burg G, D’Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of clark’s level for prognostic classification. *Cancer*. 1995;75(10):2499–506.
113. Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C. Development of Prognostic Factors and Survival in Cutaneous Melanoma over 25 Years An Analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. 2005
114. Tas F, Erturk K. Primary tumour ulceration in cutaneous melanoma: its role on TNM stages. *Jpn J Clin Oncol [Internet]*. 2021(2):192–8
115. Namikawa K, Aung PP, Gershenwald JE, Milton DR, Prieto VG. Clinical impact of ulceration width, lymphovascular invasion, microscopic satellitosis, perineural invasion, and mitotic rate in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a retrospective observational study at a comprehensive . *Cancer Med*. 2018;7(3):583–93.
116. Tas F, Erturk K. Histological lymphovascular invasion is associated with nodal involvement, recurrence, and survival in patients with cutaneous malignant melanoma. *Int J Dermatol*. 2017;56(2):166–70.
117. Hodis E, Watson IR, Kryukov G V, Arold ST, Imielinski M, Theurillat J-P, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*. 2012 Jul;150(2):251–63.

118. Tas F, Erturk K. BRAF V600E mutation as a prognostic factor in cutaneous melanoma patients. *Dermatol Ther.* 2020;33(2).
119. TOMPKINS VN. Cutaneous melanoma: ulceration as a prognostic sign. *Cancer.* 1953 Nov;6(6):1215–8.
120. Lideikaitė A, Mozūraitienė J, Letautienė S. Analysis of prognostic factors for melanoma patients. *Acta medica Litu.* 2017;24(1):25–34.
121. Gillgren P, Brattström G, Frisell J, Persson JO, Ringborg U, Hansson J. Effect of primary site on prognosis in patients with cutaneous malignant melanoma. A study using a new model to analyse anatomical locations. *Melanoma Res.* 2005;15(2):125–32.
122. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, Boland G, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw [Internet].* 2021;19(4):364–76
123. Leeneman B, Franken MG, Coupé VMH, Hendriks MP, Kruit W, Plaisier PW, et al. Stage-specific disease recurrence and survival in localized and regionally advanced cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(5):825–31.
124. Song X, Zhao Z, Barber B, Farr AM, Ivanov B, Novich M. Overall survival in patients with metastatic melanoma. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(5):987–91.
125. Lee T-L, Liao Y-H, Liao J-Y, Sheen Y-S. Risk factors of recurrence and distant metastasis in primary cutaneous melanoma in Taiwan. *Sci Reports | [Internet].* 123AD;11:21012
126. Wen X, Li D, Zhao J, Li J, Yang T, Ding Y, et al. Time-varying pattern of recurrence risk for localized melanoma in China
127. Tas F, Erturk · K. Relapse patterns in patients with local and regional cutaneous melanoma. *Clin Transl Oncol [Internet]*

128. Ma J, Kuzman J, Ray A, Lawson BO, Khong B, Xuan S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio (NLR) as a predictor for recurrence in patients with stage III melanoma OPEN
129. Yu J, Wu X, Yu H, Li S, Mao LL, Chi Z, et al. Systemic Immune-Inflammation Index and Circulating T-Cell Immune Index Predict Outcomes in High-Risk Acral Melanoma Patients Treated with High-Dose Interferon. *Transl Oncol.* 2017;10(5):719–25.
130. Gambichler T, Stang A, Mansour R, Scheel CH, Nick C, Abu Rached N, et al. Prognostic Potential of the Baseline Pan-Immune-Inflammation Value and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Stage I to III Melanoma Patients. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Sep 11;14(18):4410
131. Staniewska E, Tomasik B, Tarnawski R, Łaszczych M, Miszczyk M. The prognostic value of red cell distribution width (RDW), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in radiotherapy for oropharyngeal cancer. *Reports Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Pozn Polish Soc Radiat Oncol.* 2021;26(6):1010–8.
132. Lu F, Pan S, Qi Y, Li X, Wang J. The Clinical Application Value of RDW, CA153, and MPV in Breast Cancer. *Clin Lab.* 2021 Feb;67(2).
133. Li X, Chen Q, Bi X, Zhao J, Li Z, Zhou J, et al. Preoperatively elevated RDW-SD and RDW-CV predict favorable survival in intrahepatic cholangiocarcinoma patients after curative resection. *BMC Surg.* 2021 Mar;21(1):105.
134. Matsuda S, Takeuchi H, Kawakubo H, Takemura R, Maeda Y, Hirata Y, et al. Validation Study of Fibrinogen and Albumin Score in Esophageal Cancer Patients Who Underwent Esophagectomy: Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol.* 2021 Feb;28(2):774–84.
135. Jiang Z, Li Y, Han G, Zhang J, Li Z, Wang D, et al. [Association of serum albumin level with clinicopathologic features and prognosis in colon cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2016 Jan;19(1):80–3.

136. Sohda M, Sakai M, Yamaguchi A, Watanabe T, Nakazawa N, Ubukata Y, et al. Pre-treatment CRP and Albumin Determines Prognosis for Unresectable Advanced Oesophageal Cancer. *In Vivo*. 2022;36(4):1930–6.
137. Lu C, Long J, Liu H, Xie X, Xu | Dong, Fang | Xin, et al. Red blood cell distribution width-to-albumin ratio is associated with all-cause mortality in cancer patients. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2022;36
138. Ding Y, Zhang S, Qiao J. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma Evidence from a PRISMA-compliant meta-analysis. 2018
139. Varol U, Kurttel G, Bayoğlu İV, Alacacioğlu A, Varım C, Oflazoğlu U, et al. Can Basal Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predict the Clinical Outcome of Malign Melanoma Patients? *Acta Oncol Turc*. 2020;53(2):317–23.
140. Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, García-Pérez L, Meneses-García A, Zepeda-Najar C. Basal neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with overall survival in melanoma. *Melanoma Res*. 2017 Apr;27(2):140–4.
141. Guven DC. Higher Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Levels Are Associated With Poorer Survival In Immunotherapy-Treated Melanoma Patients. *Eurasian J Med Investig*. 2021;5(3):409–13.
142. Susok L, Said S, Reinert D, Mansour R, Scheel CH, Becker JC, et al. The pan-immune-inflammation value and systemic immune-inflammation index in advanced melanoma patients under immunotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2022;(0123456789).
143. Wen J, Ye F, Huang X, Li S, Yang L, Xiao X, et al. Prognostic significance of preoperative circulating monocyte count in patients with breast cancer based on a large cohort study. *Med (United States)*. 2015;94(49):1–7.

144. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, Christensen IJ, Larsen S, Gehl J, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *Br J Cancer* [Internet]. 2005;93:273–8
145. Hu J, Yang S, Wang J, Zhang Q, Zhao L, Zhang D, et al. Blood alkaline phosphatase predicts prognosis of patients with advanced HER2-negative gastric cancer receiving immunotherapy. *Ann Transl Med.* 2021;9(16):1316–1316.
146. Karhade A V., Thio QCBS, Kuverji M, Ogink PT, Ferrone ML, Schwab JH. Prognostic value of serum alkaline phosphatase in spinal metastatic disease. *Br J Cancer* [Internet]. 2019;120(6):640–6
147. Khoja L, Atenafu EG, Suci S, Leyvraz S, Sato T, Marshall E, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: An international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1370–80.
148. Petrelli F, Ardito R, Merelli B, Lonati V, Cabiddu M, Seghezzi S, et al. Prognostic and predictive role of elevated lactate dehydrogenase in patients with melanoma treated with immunotherapy and BRAF inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res.* 2019 Feb;29(1):1–12.
149. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2001 Aug;19(16):3635–48.
150. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2007 Apr;82(4):490–513.

151. Long G V, Grob J-J, Nathan P, Ribas A, Robert C, Schadendorf D, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol.* 2016 Dec;17(12):1743–54.
152. Aday U, Büyük A, Akkoç H. The prognostic significance of serum lactate dehydrogenase-to-albumin ratio in colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res.* 2020 Sep;99(3):161–70.
153. Feng JF, Wang L, Yang X, Jiang YH. Prognostic value of lactate dehydrogenase to albumin ratio (LAR) in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2019;11:7243–51.
154. Gao S, Wu M, Chen Y, Lou W, Zhou G, Li J, et al. Lactic dehydrogenase to albumin ratio in prediction of unresectable pancreatic cancer with intervention chemotherapy. *Futur Oncol.* 2018;14(14):1377–86.