



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MALİGN MELANOMDA İNVAZYON
GENİŞLİĞİNİN KLİNİKOPATOLOJİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gözde Ecem CECİKOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Mart 2023
İSTANBUL**



T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MALİGN MELANOMDA İNVAZYON
GENİŞLİĞİNİN KLİNİKOPATOLOJİK
PARAMETRELERLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Güzde Ecem CECİKOĞLU

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Mart 2023
İSTANBUL**

ONAY

MALİGN MELANOMDA İNVAZYON GENİŞLİĞİNİN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI
(Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Üyeler

(imza)

(imza)

(imza)

Tarih: __/03/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

MALİGN MELANOMDA İNVAZYON GENİŞLİĞİNİN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Gözde Ecem CECİKOĞLU;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mart, 2023

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. G zde Ecem CECİKOĞLU



TEŞEKKÜR

Eğitim ve tez hazırlık sürecim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve onur duyduğum; güler yüzünü ve samimiyetini hiçbir zaman esirgemeyen, desteğini her zaman yanımda hissedeceğim değerli hocam Sn. Doç. Dr. S. Şeyma ÖZKANLI'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca patolojiye dair deneyim ve bilgilerini cömertçe paylaştan her konuda desteklerini esirgemeyen, bilimsel bakış açısına sahip donanımlı bir patolog olmam için çaba gösteren Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sn. Prof. Dr. Gözde KIR'a,

Eğitimim boyunca hoşgörüsü ve sabrıyla her konuda desteğini esirgemeyen, pratiklik ve hızlı düşünmenin patolojideki önemini bize öğreten değerli hocam Sn. Prof. Dr. Abdullah AYDIN'a,

Bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum değerli hocam Sn. Prof. Dr. Bengü ÇOBANOĞLU ŞİMŞEK'e,

Titiz, disiplinli ve azimli çalışma konusunda kendisinden çok şey öğrendiğim, akademik desteğinin yanında yoğun iş temposuna rağmen manevi desteğini de benden esirgemeyen değerli hocam Sn. Dr. Öğr. Üyesi Hatice ŞENELDİR'e,

Asistanlığım süresince bana birçok şey öğreten ve yönlendiren başta Sn. Uzm. Dr. Pınar ENGİN ZERK ve Sn. Uzm. Dr. Ayşe Nur TOKSÖZ YILDIRIM olmak üzere beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm değerli uzmanlarıma,

Uzmanlık eğitimimi daha güzel hale getiren, yardım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, güzel dostluklar edindiğim asistan arkadaşlarım, Uzm. Dr. Tuçe SÖYLEMEZ AKKURT, Uzm. Dr. Hümeysra GÜNEL, Dr. Zeynep Çağla TARCAN, Dr. Leman SAMADOVA, Dr. Tuba ÇİÇEK, Dr. Ayşe Nur DALLI TUNCE, Dr. Ahmet ERBAĞCI, Dr. Fatma YILMAZER, Dr. Ömer Sertaç İLASLAN ve Dr. Furkan AKNAR'a

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım laboratuvar ekibine, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, doğduğum günden beri benim için her türlü fedakarlıkta bulunan, her zaman sabır ve özveriyle beni destekleyerek yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeşime,

Varlığı ile hayatıma renk katan, asistanlığım boyunca sabrı, yardımları ve destekleriyle hep yanımda olan canım eşime

Sonsuz Teşekkürler

Dr. Gözde Ecem CECİKOĞLU

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DERİ EMBRİYOLOJİSİ	2
2.1.1. Epidermis Embriyolojisi	2
2.1.2. Dermis Embriyolojisi	3
2.2. DERİ ANATOMİSİ.....	4
2.3. DERİ HİSTOLOJİSİ.....	5
2.3.1. Epidermis	5
2.3.1.1. Bazal Tabaka (Stratum Basale)	5
2.3.1.2. Spinal Tabaka (Stratum Spinosum).....	6
2.3.1.3. Granüler Tabaka (Stratum Granulosum)	6
2.3.1.4. Korneum Tabakası (Stratum Korneum)	6
2.3.1.5. Bazal Membran Zonu	7
2.3.2. Dermis	10
2.3.3. Deri Altı Doku.....	12
2.4. MELANOSİTİK LEZYONLAR	12
2.4.1. Benign Melanositik Proliferasyonlar	13
2.4.1.1. Lentigo Simpleks.....	14
2.4.1.2. Solar Lentigo	14
2.4.1.3. Edinsel Melanositik Lezyonlar	15
2.4.1.4. Konjenital Melanositik Nevüsler.....	16
2.4.1.5. Özel Bölge Nevüsleri.....	16
2.4.2. Spitz Nevüs ve Varyantları	17
2.4.2.1. Pigmente İğsi Hücreli Nevüs (Reed Nevüs).....	18
2.4.2.2. Desmoplastik Spitz Nevüs	18
2.4.2.3. Anjiomatoid Spitz Nevüs.....	18

2.4.2.4. Atipik Spitz Tümör	18
2.4.3. BAP-1 İnaktif Melanositik Neoplaziler	19
2.4.4. Dermal Melanositik Lezyonlar	19
2.4.4.1. Mongol Lekesi	19
2.4.4.2. Oto ve İto Nevüs	19
2.4.4.3. Mavi (Blue) Nevüs	19
2.4.4.3.1. Selüler Mavi Nevüs	20
2.4.4.3.2. Epiteloid Mavi Nevüs	20
2.4.4.3.3. Atipik Mavi Nevüs	20
2.4.5. Displastik Nevüs	20
2.4.6. Malign Melanom	22
2.4.6.1. Tanım ve Epidemiyoloji	22
2.4.6.3. Klinik Özellikler	24
2.4.6.4. Histolojik Özellikler	25
2.4.6.5. Histopatolojik Tanı	26
2.4.6.6. Malign Melanom Sınıflandırması ve Alt Tipleri	28
2.4.6.7. Malign Melanomda Prognostik Faktörler	36
2.4.6.8. Malign Melanomda Histopatolojik Prognostik Faktörler	37
2.4.6.9. Malign Melanomda Klinik Prognostik Faktörler	40
2.4.6.10. Malign Melanomda İmmünohistokimyasal/ Moleküler Prognostik Faktörler	40
2.4.6.11. Malign Melanomda Evreleme	40
3. MATERYAL VE METOT	43
3.1. OLGU SEÇİMİ	43
3.2. ETİK KURUL ONAYI	43
3.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	43
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	44
4. BULGULAR	45
4.1. KLİNİKOPATOLOJİK VE HİSTOLOJİK BULGULAR	45
4.2. MALİGN MELANOM OLGULARINDA İNVAZİV GENİŞLİĞİN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ VE UNIVARIATE ANALİZ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	51
4.3. GENEL SAĞKALIM VE METASTAZSIZ SAĞKALIM İÇİN MALİGN MELANOM OLGULARINDA KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERİN UNIVARIATE VE MULTIVARIATE COX REGRESYON ANALİZLERİ	57
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	69
5.1. TARTIŞMA	69
5.2. SONUÇLAR	77
KAYNAKÇA	79

KISALTMALAR

ALM.....	Akral lentiginöz melanom
DM	Desmoplastik melanom
H&E	Hematoksilen& Eozin
İG	İnvaziv genişlik
KGH.....	Kümülatif güneş hasarı
LH	Langerhans hücreleri
LM.....	Lentigo maligna
LMM	Lentigo malign melanom
MM	Malign melanom
NM	Nodüler melanom
RBF	Radyal büyüme fazı
SM.....	Spitz melanom
UV-A.....	Ultraviyole A
UV-B.....	Ultraviyole B
VPF.....	Vertikal büyüme fazı
YYMM.....	Yüzeyel yayılan malign melanom

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Spitz nevüs tanı kriterleri.	17
Tablo 2. Displastik nevüslerde sitolojik atipinin derecelendirme kriterleri.	22
Tablo 3. MM gelişiminde risk faktörleri.	23
Tablo 4. Malign melanom lehine kullanılan ABCDE kriterleri.	25
Tablo 5. 2018 DSÖ sınıflamasına göre melanom gelişiminde farklı yollar.	28
Tablo 6. Malign melanomda prognostik faktörler.	36
Tablo 7. Breslow sınıflaması.	38
Tablo 8. Clark seviyesi.	38
Tablo 9. Kutanöz melanomlarda patolojik tümör (pT) evrelemesi - AJCC 2018.	41
Tablo 10. Kutanöz melanomlarda patolojik lenf nodu (pN) evrelemesi - AJCC 2018.	41
Tablo 11. Kutanöz melanomlarda patolojik uzak metastaz evrelemesi - AJCC 2018.	42
Tablo 12. Olguların klinik ve histopatolojik değerlendirme bulguları.	49
Tablo 13. İnvaziv genişlik ölçümlerinin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi.	55
Tablo 14. Malign melanom olgularında klinikopatolojik parametrelerin genel sağkalım ile ilişkisi.	62
Tablo 15. Malign melanom olgularında klinikopatolojik parametrelerin metastazsız sağkalım ile ilişkisi.	67

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Deri gelişimi. A. 4. hafta. B. 8. hafta. C. 11. hafta D. yenidoğan	4
Şekil 2.	A. İnce ön kol deri örneği (H&E x100), B. Kalın avuç içi deri örneği (H&E x200).....	5
Şekil 3.	Melanositler epidermisin bazal tabakası boyunca görülür ve dendritik uzantıları her yöne uzanır.	8
Şekil 4.	(A) Melanositlerde fiksasyon artefaktından dolayı sitoplazmik vakuolizasyon görülebilir. (B) Melanositler ve dendritik uzantıları S-100 immünohistokimyasıyla gösterilebilir	9
Şekil 5.	CD1a antikoruyla LH ve dendritik uzantıları gösterilebilir (x200).....	10
Şekil 6.	Lentigo simpleks. Rete uçlarında uzama ve reteler boyunca bazal keratinositlerde yoğun melanin birikimi gözlenir (H&E x200).	14
Şekil 7.	Solar lentigo. Uzayan ve genişleyen rete uçlarında melanositik proliferasyon mevcuttur	15
Şekil 8.	A. İntradermal nevüs B. Junctional nevüs C. Bileşik nevüs.	16
Şekil 9.	Spitz nevüste epidermisteki yuvaların içinde ayrışma görülür (H&E x200).	18
Şekil 10.	Mavi nevüs. Yoğun pigmentli içi hücreler retiküler dermisi infiltre etmiştir (H&E x40).....	20
Şekil 11.	Displastik nevüs. Bitişik rete uçlarında nevüs yuvalarında köprüleşme görülür (H&E x200).....	21
Şekil 12.	Yüzeysel yayılan melanom. Belirgin junctional aktivite vardır ve atipik melanositler epidermis boyunca geniş bir şekilde dağılmıştır (H&E x100).	29
Şekil 13.	Lentigo malign melanomlarda epidermis tipik olarak atrofiktir ve dermiste solar elastoz görülür (H&E x200).	30
Şekil 14.	Desmoplastik melanomda kollajenöz stroma içerisinde dağınık bazofilik sitoplazmalı tümör hücreleri mevcuttur.	31
Şekil 15.	Dermisteki geniş eozinofilik sitoplazmalı hücreler ve yüzeysel dermisteki ektatik damarlar Spitzoid bir lezyonu düşündürmektedir.	32
Şekil 16.	Akral malign melanom. Tümör hücreleri epidermiste lentiginöz ve yuva paterninde dağılım göstermektedir (H&E x100).....	33
Şekil 17.	Nodüler melanom. Tümör hücreleri radyal büyüme fazı içermemekte olup vertikal büyüme fazı göstermektedir (H&E x20).....	36
Şekil 18.	Belirgin tümörü infiltre eden lenfosit paternleri A. Lenfositler, invaziv tümörün tüm tabanına difüz olarak dizilmiştir. B. Lenfositler, melanomun tüm invaziv bileşenini difüz olarak infiltre etmiştir.	39
Şekil 19.	A İnvaziv genişlik, epidermise yaklaşık olarak paralel olacak şekilde yapıldı. B SOX-10 antikorı boyalı preparat üzerinden invaziv genişlik ölçümü (H&E x 20).....	44
Şekil 20.	Kadın ve erkek hastaların oranı.....	45
Şekil 21.	Tümör lokalizasyonları.	46

Şekil 22. Olguların histolojik alt tiplere göre dağılımı.....	46
Şekil 23. Olguların Clark seviyesine göre dağılımı.....	47
Şekil 24. Olguların tümör evrelerine göre dağılımı.....	47
Şekil 25. Olguların TİL yoğunluğuna göre dağılımı.	48
Şekil 26. Yaşa göre genel sağkalım grafiği.	58
Şekil 27. Tümör lokalizasyonlarına göre genel sağkalım grafiği.	58
Şekil 28. Histolojik alt tiplere göre genel sağkalım grafiği.	59
Şekil 29. İnvaziv genişliğe göre genel sağkalım grafiği.....	59
Şekil 30. Breslow gruplarına göre genel sağkalım grafiği.	60
Şekil 31. Clark evresine göre genel sağkalım grafiği.	60
Şekil 32. Tümör evresine göre genel sağkalım grafiği.	61
Şekil 33. Histolojik alt tiplere göre metastazsız sağkalım grafiği.	64
Şekil 34. İnvaziv genişlik gruplarına göre metastazsız sağkalım grafiği.	65
Şekil 35. Breslow gruplarına göre metastazsız sağkalım grafiği.	65
Şekil 36. Clark seviyesine göre metastazsız sağkalım grafiği.....	66
Şekil 37. Tümör evresine göre metastazsız sağkalım grafiği.	66

ÖZET

MALİGN MELANOMDA İNVAZYON GENİŞLİĞİNİN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Amaç: Kutanöz melanomlar deri kanserleri ile ilişkili ölümlerin başlıca sorumlusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle malign melanomdaki (MM) prognostik parametrelerin tanımlanması tedavi ve prognoz açısından önem arz etmektedir. Tümörün invazyon genişliği (İG) ölçümü de Breslow kalınlığı gibi basit bir yöntemdir. Literatürde tümör genişliğini değerlendiren çalışmalar olmakla birlikte İG’i ölçen ve prognostik parametrelerle karşılaştıran sadece iki çalışma mevcuttur ve bu çalışmalarda invazyon genişliğinin prognostik parametrelerle Breslow kalınlığından daha anlamlı ilişkisi olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızın amacı malign melanom olgularında İG’in mevcut klinikopatolojik ve histolojik parametrelerle ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan Ocak 2010-Mayıs 2022 arasında, eksizyonel biyopsilerle tanı almış 100 kutanöz MM olgusu dahil edildi. Olguların invaziv genişliği Breslow kalınlığı ölçülen lamla aynı lam üzerinde, ışık mikroskobu altında Olympus DP72 görüntüleme sistemiyle yapıldı. Klinikopatolojik parametreler, takip ve sağkalım verileri kurumumuzun veri tabanından elde edildi.

Bulgular: Olgular İG ölçülerine göre düşük, orta ve yüksek olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Yapılan istatistiksel analizlerde İG grupları arasında yaşa göre anlamlı fark görüldü ($p = 0,001$). Yüksek dereceli grupta 65 yaş ve üstü hasta sayısının diğer gruplara göre daha fazla olduğu görüldü. Tümör lokalizasyonu açısından İG grupları arasında anlamlı fark izlendi ($p = 0,027$). Yüksek dereceli grupta beklenildiği gibi en sık nodüler MM görülürken yüzeysel yayılan ve lentigo MM görülmedi. Tümör çapı ve Breslow kalınlığı açısından da İG grupları arasında anlamlı fark görüldü (sırasıyla $p = 0,001$ ve $p = 0,001$). Çalışmamızda en sık görülen Clark seviyesi Seviye III (%34) ve Seviye IV’tür (%35) ve istatistiksel olarak Clark seviyesine göre İG grupları arasında anlamlı bir ilişki bulundu. ($p = 0,001$). İG grupları

arasında patolojik evre ve mitoz sayısı açısından da anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p = 0,002$ ve $p = 0,001$). Yapılan istatistiksel analizde ülserasyon ve nekroz açısından İG grupları arasında anlamlı fark görüldü (sırasıyla $p = 0,001$ ve $p = 0,001$). İG yüksek olan grupta diğerlerine göre daha fazla nekroz ve ülserasyonun mevcut olduğu gözlemlendi. Uzak organ metastazı ve sağkalım açısından da İG grupları arasında fark bulundu (sırasıyla $p = 0,004$ ve $p = 0,017$). Yüksek dereceli grupta uzak organ metastazı ve mortalitenin diğerlerine göre daha sık görüldüğü gözlemlendi. Çalışmamızda genel sağkalım için yapılan multivariate analizde lenfovasküler invazyon ve uzak organ metastazı bağımsız kötü prognostik parametre olarak bulundu (sırasıyla **Hazard ratio (HR) = 3,13, Confidence interval (CI) = 1,155-8,469, $p = 0,025$; HR = 3,03, CI = 1,042-8,655, $p = 0,042$**). Metastazsız sağkalım için ise lenf nodu tutulumu tek bağımsız kötü prognostik parametre olarak bulundu (**HR = 6,53, CI = 2,345-18,170, $p = 0,001$**).

Sonuç: Çalışmamızda İG grupları ile genel ve metastazsız sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde log-rank testi ile İG'in anlamlı prognostik değer olduğu saptandı ancak multivariate Cox regresyon analizinde anlamlılığını kaybetti. Lenfovasküler invazyon ve uzak organ metastazı genel sağkalım için bağımsız kötü prognostik parametre olarak bulundu. Lenfovasküler invazyonun genel sağkalımı yaklaşık 3,1, uzak organ metastazının ise yaklaşık 3 kat azalttığı görüldü. Metastazsız sağkalım için ise lenf nodu tutulumu tek bağımsız kötü prognostik parametre olarak bulundu. Lenf nodu tutulumunun olguların metastazsız sağkalımını 6,5 kat azalttığı saptandı.

Anahtar kelimeler: Malign melanom, invaziv genişlik, Breslow kalınlığı, genel sağkalım, metastazsız sağkalım.

ABSTRACT

THE WIDTH OF INVASION IN MALIGNANT MELANOMA AND ITS RELATIONSHIP WITH CLINICOPATHOLOGICAL PARAMETERS

Aim: Cutaneous melanomas are the main responsible for deaths associated with skin cancers. Therefore, the definition of prognostic parameters in malignant melanoma (MM) is important for treatment and prognosis. The invasion width measurement of the tumor is a simple method as the measurement of Breslow thickness. Although there are many studies assessing the width of the tumor in the literature, there are only two studies that measure invasive width and compare it with prognostic parameters, and these studies have shown that the width of invasion has a more significant relationship with prognostic parameters than Breslow thickness. Based on this data, this study aims to compare the clinicopathological and histological findings in patients with the width of invasive.

Materials and Methods: The study comprised patients diagnosed with melanoma at the Goztepe Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital between Jan 2010 and May 2022, constituting a final population of 100 which were all primary excisions. The invasive width of cases was measured with the Olympus DP72 imaging system under the light microscope. To minimize interobserver variability, it was always measured on the same section as the one used for BT. The patients' clinicopathological parameters, follow-up, and survival data were obtained from our institution's database.

Results: The invasive width was split into tertiles. In terms of age, we observed statistically significant difference among the invasive width tertiles ($p = 0,001$). We observed that the number of patients aged greater than or equal to 65 was higher in the high-width group than in the other groups. Regarding the tumor localization, we observed statistically significant difference among the invasive width tertiles ($p = 0,027$). As expected, nodular MM was seen as most common in the high-width group, while superficial spreading and lentigo MM were not seen. There was a significant difference between the invasive width tertiles in terms of macroscopic tumor diameter and Breslow thickness ($p = 0,001$ and $p =$

0,001, respectively). In our study, the most common Clark level was seen as Level III (34%) and Level IV (35%), and a statistically significant correlation was found among the invasive width tertiles according to the Clark level (**$p = 0.001$**). There was also a significant difference among in terms of pathological stage and count of mitosis (**$p = 0.002$ and $p = 0.001$** , respectively). In the statistical analysis, a significant difference was observed among the invasive width tertiles according to ulceration and necrosis (**$p = 0.001$ and $p = 0.001$** , respectively). We observed more necrosis and ulceration in the high-width group than in the other groups. We observed statistically significant difference among the invasive width tertiles in terms of distant metastasis and survival (**$p = 0.004$ and $p = 0.017$** , respectively). Distant metastasis and mortality were observed more frequently in the high-width group than in the others.

Lymphovascular invasion and distant metastasis were found to be independent poor prognostic parameters for overall survival (OS) in the multivariate analysis (**Hazard ratio (HR) = 3,13, Confidence interval (CI) = 1,155-8,469, $p = 0,025$; HR = 3,03, CI = 1,042-8,655, $p = 0,042$** , respectively). Lymph node metastasis was found to be the only independent poor prognostic parameter for metastasis-free survival (MFS) in the multivariate analysis (**HR = 6,53, CI = 2,345-18,170, $p = 0,001$**).

Conclusion: On log-rank analysis, invasive width was statistically significantly associated with OS and MFS, but Multivariate Cox regression analysis revealed that invasive width was not statistically associated with OS and MFS. Lymphovascular invasion and distant metastasis were found to be independent poor prognostic parameters for OS in the multivariate analysis. It was observed that lymphovascular invasion reduced overall survival approximately 3,1 times, and distant organ metastasis approximately 3 times. Lymph node metastasis was found to be the only independent poor prognostic parameter for metastasis-free survival in the multivariate analysis. Compared with patients who had no lymph node involvement, more patients with other lymph node involvement also had a 6,5 times higher risk of distant metastasis.

Keywords: Malignant melanoma, invasive width, Breslow thickness, overall survival, metastasis-free survival.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Malign melanom, dünyada ve ülkemizde insidansı giderek artış gösteren, mortalite hızı ve invazyon kapasitesi yüksek olan malign tümörlerdendir. İnsanlarda görülen tüm kanserlerin %4,2'sini oluşturmaktadır. Büyük çoğunluğu deride yerleşmekle beraber deri dışındaki mukozal yüzeylerde de yer alabilmektedir. Bu yüzeyler arasında oral ve anogenital mukoza, özofagus, barsaklar, meninksler ve göz sayılabilir (5-64). Kutanöz melanomlar deri kanserleri ile ilişkili ölümlerin başlıca sorumlusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle malign melanomdaki prognostik parametrelerin tanımlanması tedavi ve prognoz açısından önem arz etmektedir. Malign melanomda en önemli prognostik parametre tümör invazyonunu gösteren Breslow kalınlığıdır (71). Breslow kalınlığı granüler tabaka düzeyinden en derindeki melanom hücresi arasındaki mesafenin ölçülmesi ile elde edilir. Tümörün invazyon genişliği ölçümü de Breslow kalınlığı gibi basit bir yöntemdir. Literatürde tümör genişliğini değerlendiren çalışmalar olmakla birlikte invazyon genişliğini ölçen ve prognostik parametrelerle karşılaştıran sadece iki çalışma mevcuttur (70,6). Saldanha G ve diğerlerinin çalışmasında patologlar arasındaki ölçüm farklılıklarını en aza indirmek için ölçüm şekilleri de tanımlamıştır (70). Ölçümler her zaman Breslow kalınlığı ölçülen lamla aynı lam üzerinde yapılmıştır. Yine aynı çalışmada invazyon genişliğinin prognostik parametrelerle Breslow kalınlığından daha anlamlı ilişkisi olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamıza Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan Ocak 2010-Mayıs 2022 arasında, eksizyonel biyopsilerle tanı almış 153 kutanöz malign melanom olgusu dahil edildi. Bu olgular içerisinde klinik bilgisine ulaşılamayan, parafin blokları veya lamaları arşivde mevcut olmayan 53 olgu dışlanarak 100 olgu üzerinden çalışma yürütüldü. Çalışmamızın amacı malign melanom olgularında invaziv genişliğin yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, histolojik alt tip, Breslow kalınlığı, Clark seviyesi, ülserasyon varlığı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümörü infiltre eden lenfositler, ülserasyon, regresyon, satellit nodül, adneksiyel tutulum gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi yanı sıra olguların genel sağkalım ve metastazsız sağkalım verileri ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Deri, toplam vücut ağırlığının yaklaşık %15'ini oluşturur ve vücudun en büyük organıdır. Üç katmandan oluşur: (a) epidermis, (b) dermis ve (c) subkutan yağ dokusu. Her bileşenin yaşı, cinsiyet, ırk ve anatomik lokalizasyona göre kendine özgü karmaşık bir yapısı vardır (51). Deri, dış ortamın fiziksel, kimyasal ve biyolojik zararlı etkilerine karşı mekanik bariyer görevi görür. Vücut ısısının ve elektrolitlerin düzenlenmesinde önemlidir. Çoğunlukla bazal keratinositlerde bulunan melanin ile ultraviyole ışınlarına bağlı DNA hasarına karşı koruma sağlar. Keratinosit kaynaklı endojen antibiyotiklerle (defensin, katelisin), organizmalara karşı doğal bağışıklıkta görev alır (17). Sadece primer deri hastalıkları değil, iç organların hastalıklarında da uyarıcı bulgular verir. Derinin normal histolojisinin bilinmesi, patolojik durumların anlaşılması açısından da önemlidir (51).

2.1. DERİ EMBRİYOLOJİSİ

2.1.1. Epidermis Embriyolojisi

Epidermis ve tüm deri ekleri ektoderm kökenliken, dermis ve deri altı yağ dokunun mezenkimal elementleri mezoderm kaynaklıdır.

Başlangıçta embriyo tek tabakalı ektodermal hücreler ile çevrilidir. İkinci ayın başında (6-8. Haftada) bu epitel bazal tabaka ve üzerini döşeyen periderm olmak üzere iki tabakaya ayrılır. Mitotik aktivite ile bazal tabaka germinatif tabaka haline gelir ve bu proliferatif tabakadan gelişen hücreler ektoderm ve periderm arasına yerleşerek üçüncü bir tabaka (ara [intermediate] tabaka) oluşur. Epidermis 4. haftanın sonunda 4 tabakalı karakteristik görünümüne ulaşır. 23. haftada üst tabakada keratinizasyon meydana gelir ve periderm hücreleri dökülür (58). İlginç olarak Hodgkin Lenfoma ve Anaplastik Büyük Hücreli Lenfomada bulunan hücrelerle sınırlı olduğu düşünülen CD30 antijeni, deri de dahil olmak üzere birçok fetal dokunun terminal farklılaşmasına katılır. Dökülen periderm hücreleri amniyotik sıvı içerisinde fetal deriyi kaplayan verniks kazeozayı oluşturur. Verniks, fetal dönemde, gelişmekte olan deriyi, amniyotik sıvıdaki idrar içeriğinden korur. Embriyoda 10. haftada oluşmaya başlayan epidermal kenarlar, 17. haftada kalıcı olarak oluşmuştur. Epidermal kenarlar, parmak uçlarında, avuç içi ve ayak tabanında, paterni

genetik olarak belirlenen girinti ve çıkıntıları oluşturarak parmak izini meydana getirir (Şekil 1) (57).

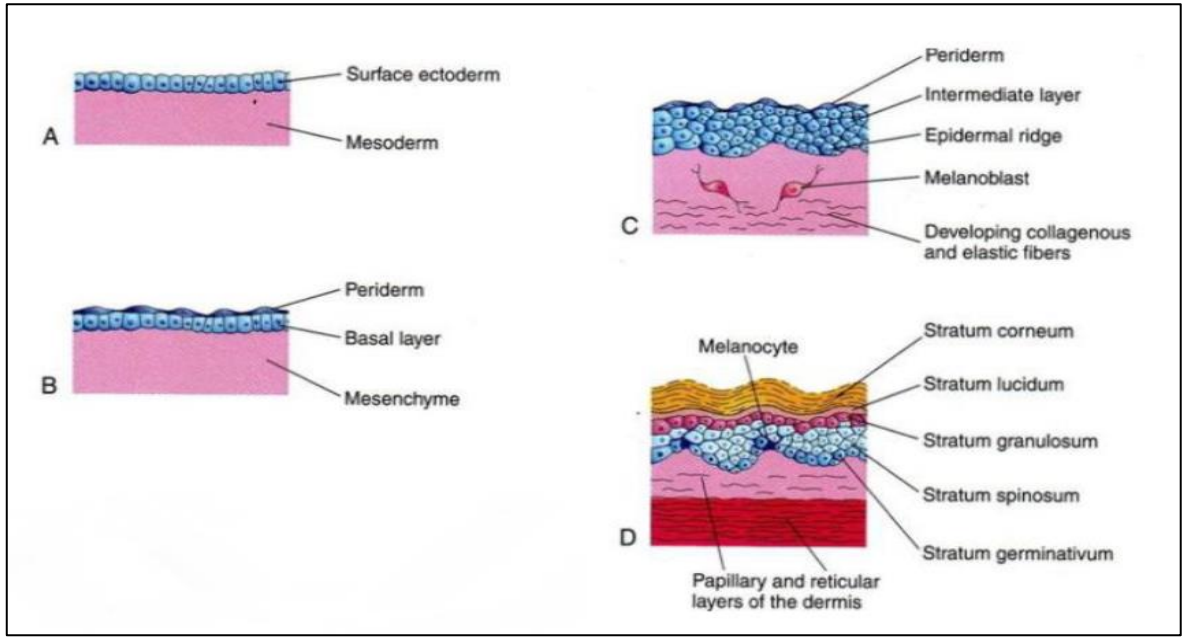
Hücre bağlantı proteinleri, 8. haftada iki tabakalı embriyonik epidermis döneminde eksprese edilmeye başlar. İlk trimesterin sonunda dermoepidermal bileşke ve elemanları, elektron mikroskopik olarak matür deri ile benzer görünümündedir (51).

Keratinositler epidermisteki hücrelerin %90-95'ini oluşturur. Geriye kalan kısmında melanositler, Langerhans hücreleri (LH) ve Merkel hücreleri bulunur. Keratinosit dışı hücreler 8-10. haftada görülür. Melanositlerin öncü hücreleri, nöral krestten dermise ve daha sonra epidermise göç eder ve gelişimin ilk 3 ayında melanositlere farklılaşırlar. Bu göç sırasında melanositler diğer organ ve dokularda da bulunabilir. Langerhans hücreleri kemik iliğinin CD34+ hematopoetik öncü hücrelerinden farklılaşır. Merkel hücrelerinin orijini net olarak bilinmese de nöral krestten köken aldığına yönelik görüşler mevcuttur (51).

2.1.2. Dermis Embriyolojisi

Dermis yüzey ektoderminin altındaki mezodermden gelişen primitif mezodermden gelişir. Papiller ve retiküler dermis, 15. haftada tanınabilir. Breathnach tarafından 6-14. haftalar arasında üç hücre tipi tanımlanmıştır (10).

- Tip 1 hücreler: İnce uzun sitoplazmik çıkıntıları nedeni ile stellat-dendritik hücre de denir. Sayıları en fazla olan primitif mezenkimal hücrelerdir. Endotelial hücrelere ve perisitlere dönüşürler.
- Tip 2 hücreler: Nükleusları yuvarlak, geniş, vakuolize sitoplazmalı hücrelerdir. Yolk sac orjinli fagositik makrofajlar olarak sınıflandırılırlar. 14. Haftadan sonra nadiren görülürler.
- Tip 3 hücreler: Sayıları oldukça az olan ve membran uzantısı olmayan yuvarlak hücrelerdir. Bazıları granüler sekretuar tip hücreleri anımsatan çok sayıda veziküllere sahiptir. Epidermise göç eden melanoblast ya da mast hücre prekürsörleri olabileceği düşünülmektedir. Burada nöroaksonlarla ilişkili schwan hücreleri de tanımlanmıştır.



Şekil 1. Deri gelişimi. A. 4. hafta. B. 8. hafta. C. 11. hafta D. yenidoğan (57).

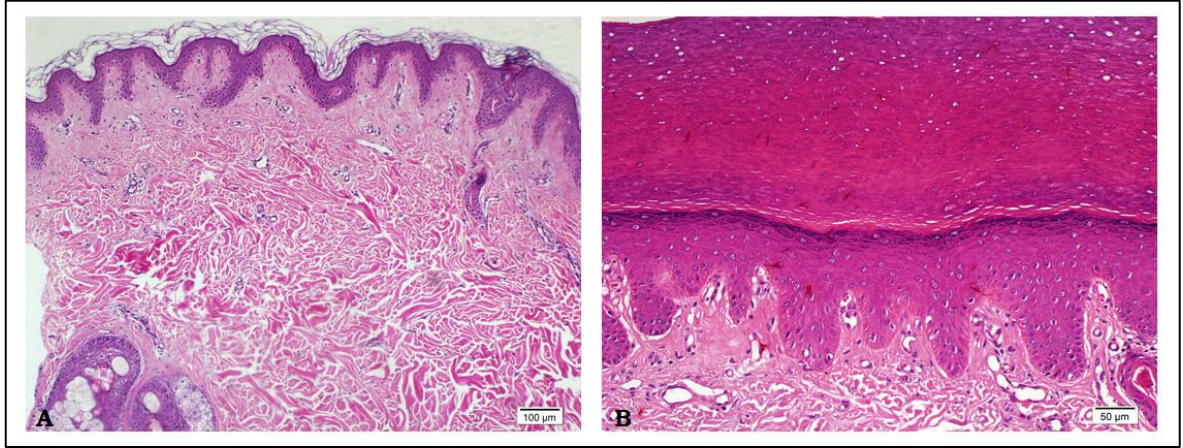
14-21. haftalar arasında dermisin esas hücreleri olan fibroblastlar aktif olur. Fetüste tip 3 kollajen hakimken, yetişkinde tip 1 kollajen hakimdir. 24. haftanın sonlarında primitif mezenkimal hücrelerden gelişen yağ hücreleri, subkutanöz dokuda belirir (51).

2.2. DERİ ANATOMİSİ

İnsanlar için iki temel deri tipi bulunur: Kıl içermeyen (Kılsız, tüysüz) deri ve kıl içeren (kıllı) deri. Kılsız deri, avuç içi ve ayak tabanında bulunur, sıkı ve kalın korneum tabakasına sahiptir. Kıl folikülü veya sebace bez içermez. Kıllı deride ise kıl folikülleri ve sebace bezler mevcuttur. Kıl folikülü boyutu, yapısı ve yoğunluğu vücut bölgelerine göre farklılık gösterir. Örneğin saçlı derideki kıl folikülleri büyük olup deri altı yağ dokuya kadar uzanır. Alın bölgesindeki kıllar ise küçük vellus kılı üreten foliküllerdir. Orta yaşa kadar kıl folikül sayısı değişmez, ancak terminal kıllar ve vellus kılları arasındaki denge değişir. Koltuk altı gibi kılların bulunduğu bazı bölgelerde ekrin ve apokrin bezler birlikte bulunur. Dermoepidermal bileşkenin yapısı, hemidesmozomal filament komplekslerinin sayısı açısından bölgesel farklılıklar göstermekte olup bacadta koldan daha fazladır. Dermiste elastik liflerin sayısı ve dizilimi de bölgesel farklılık gösterir. Örneğin, perianal deride çok geniş elastik lifler yer alırken skrotumda neredeyse hiç elastik lif yoktur. Kutanöz kan dolaşımı da göz kapağı gibi esnek deri bölgeleri ile parmak uçları gibi daha sert alanlarda farklılık gösterir (17).

Epidermisin kalınlığına göre deri, ince ve kalın olmak üzere 2 şekilde sınıflandırılır. İnce deri avuç içi ve ayak tabanı hariç vücudun çoğu kısmını kaplar. Kıl folikülü, erektör pili kası, sebace glandlar ve ter bezleri içerir. Kalın deri ayak tabanı ve avuç içinde bulunur.

Bu bölgelerde, kıl folikülü, erektör pili kası ve sebase glandlar bulunmaz, ancak ter bezleri mevcuttur (28) (Şekil 2).



Şekil 2. A. İnce ön kol deri örneği (H&E x100), B. Kalın avuç içi deri örneği (H&E x200).

2.3. DERİ HİSTOLOJİSİ

2.3.1. Epidermis

Epidermis, sürekli olarak kendini yenileyen çok katlı yassı epitelden oluşur. Epitel kalınlığı ise deskuamasyon ile sabit tutulur. Epidermiste keratinositler, melanositler, LH, Toker hücreleri (meme başı vb.) ve Merkel hücreleri bulunur. Keratinositler aşağıdan yukarıya doğru dört tabaka şeklinde düzenlenmişlerdir: bazal tabaka, spinal tabaka, granüler tabaka ve korneum tabakası. Vücudun bazı alanlarında (örneğin ayak tabanında) ilave olarak granüler tabaka ve korneum tabakası arasında lusidum tabakası bulunur. Son zamanlardaki immünohistokimyasal çalışmalar epidermiste LH ile bağlantılı olarak serbest sinir aksonlarının bulunduğunu göstermiştir (51).

2.3.1.1. Bazal Tabaka (Stratum Basale)

Bazal hücreler, diğer keratinositleri oluşturan, mitotik olarak aktif hücrelerdir. Histolojik olarak bazal hücreler, bazal membranın üzerinde boyut, şekil ve melanin içeriğinde hafif farklılıklar gösteren tek bir hücre tabakası olarak görülür. Bazal hücreler, bazofilik sitoplazmalı, kolumnar veya küboidal şekillidir. Nükleusları kaba kromatinli, yuvarlak veya oval, nükleoller belirsizdir. Bazal hücreler, komşu melanositlerden pigment transferi sonucu sitoplazmalarında melanin içerir. Bazal hücreler desmozomlarla birbirlerine ve keratinositlere, hemidesmozomlar ile bazal tabakaya tutunur.

2.3.1.2. Spinal Tabaka (Stratum Spinosum)

Hücreden hücreye uzanan kısa projeksiyonların ışık mikroskobu ile karakteristik görünümünden dolayı spinal tabaka olarak adlandırılmıştır. Bazal tabakanın üstünde 5-10 sıra keratinositten oluşur. Suprabazal keratinositler bazal hücrelerden daha büyük, bazofilik sitoplazmalı, yuvarlak nükleusludur. Bu keratinositlerin çoğunda bulunan melanin, UV ışınının zararlı etkisinden koruyucudur. Yüzeydeki keratinositler daha büyük, yassı şekilli, eozinofilik sitoplazmalıdır ve yüzeye paralel olarak yerleşir. Keratin sentezinin bir aşaması olan tonofilament sentezi bu tabakadaki hücrelerde yapılmaktadır (37).

2.3.1.3. Granüler Tabaka (Stratum Granulosum)

Granüler tabaka hücreleri, keratohyalin granülleri ile tanınmakta olup sıkıca dizilmiş 1-3 sıralı hücrelerden oluşur. Keratohyalin granülleri histidin bakımından zengindir ve korneum tabakasında keratin filamentlerinin toplanmasını destekleyen filaggrin proteininin öncülleridir (51). Filaggrin proteini deri bütünlüğü için önemli olup eksikliğinde deri kuruluğu görülür ve Avrupa’da %10 oranında fonksiyon kaybı mevcuttur (17). Spinal tabaka ile granüler tabaka arasında yer alan keratinositler, lamellar granüller (Odland cisimleri) olarak bilinen küçük granüller içerir. Hem hücre içi hem de hücre dışında bulunan bu granüller, yaklaşık 300 nm çapındadır ve ışık mikroskobu ile görülmez. İşlevleri epidermal lipidleri sağlamak, korneum tabakasının su kaybına karşı bariyer özelliğini arttırmak ve dökülme sürecine yardımcı olmaktır. Bu alan aynı zamanda kolesterolün sentez ve depolanma yeridir.

2.3.1.4. Korneum Tabakası (Stratum Korneum)

Korneum tabakası, nükleusu ve sitoplazmik organelleri olmayan çok sayıda eozinofilik keratinositlerin oluşturduğu tabakalardan oluşur. Bu hücreler keratinizasyon sisteminin en farklılaşmış hücreleridir. Tamamen yüksek moleküler ağırlıklı keratin filamentlerinden oluşurlar. Formalin ile tespit edilmiş kesitlerde, korneum tabakası basket-filişi şeklinde görülür. Hücreler daha sonra yüzeyden dökülür. Keratinizasyon süreci 20 ila 45 gün sürer. Avuç içi ve ayak tabanlarının derisinden alınan histolojik kesitlerde, korneum tabakasının en alt kısmında (granüler tabakanın üstünde) stratum lucidum olarak bilinen homojen bir eozinofilik bölge bulunur. Bu ek katman, cildin normal fonksiyonel bariyerine katkıda bulunan enzimler ve SH grupları gibi hücre dışı elementler açısından zengindir.

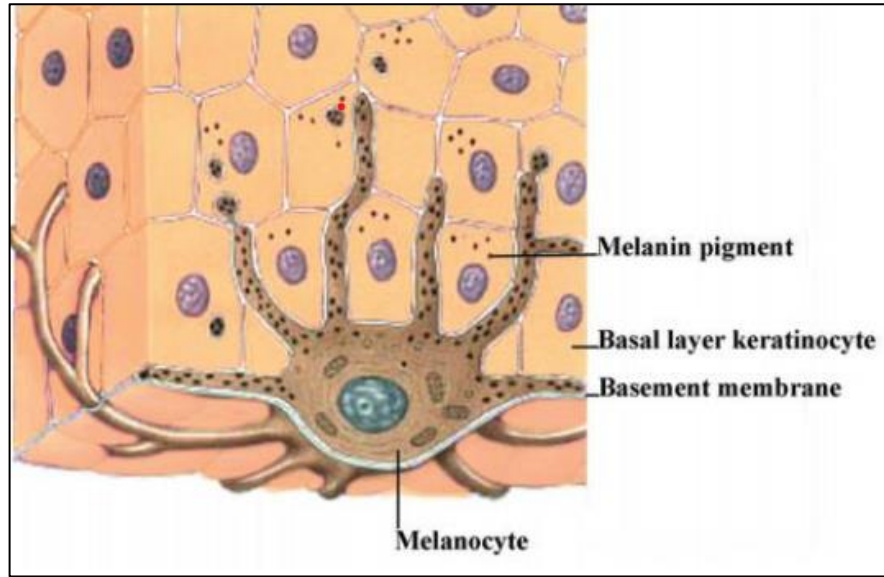
2.3.1.5. Bazal Membran Zonu

Bazal membran, epidermal bazal tabakayı dermisten ayırır. Glikoproteinlerden zengin bileşenlerinden dolayı Periodik Asit Schiff (PAS) boyası ile boyanır. Bazal hücreler, hemidesmozomlar tarafından bazal laminaya bağlanır. Bazal membran bölgesi yukarıdan aşağıya doğru dört farklı yapıdan oluşur.

- Bazal hücrelerin plazma membranı: Hemidesmozomları içerir. Hemidesmozomun, iç plağı keratin filamentleri (Keratin 5 & 14) ile etkileşirken dış plak lamina lüsida tam kat uzanan bağlayıcı filamentler ile etkileşim içindedir (51).
- Lamina lüsida: Lamina lüsida, elektron yoğunluğu düşük, çeşitli laminin formlarını içeren bağlayıcı filamentlerden oluşur. Bazal keratinositlerin membranı ile ilişkidir.
- Lamina densa: Lamina densa, Tip 4 kollajenden oluşan elektron yoğun bir alandır.
- Sublumina zonu (pars fibroretikülaris) büyük oranda bağlayıcı fibriller (tip 7 kollajen) içerir, bazal laminayı yüzeysel dermisin bağ dokusuna bağlar (51).

Melanositler:

Melanositler, nöral krestten köken alan dendritik hücrelerdir. Epidermiste, melanositler bazal tabakada lokalizedir ve dendritik uzantıları her yöne uzanır (Şekil 3) (57). Normal melanositlerin dendritik yapısı genellikle rutin Hematoksilen & Eozin (H&E) boyalı kesitlerde görülmez. H&E kesitlerinde melanositler, şeffaf bir boşlukla çevrili uzun veya oval çekirdeklerden oluşur. Genellikle komşu bazal keratinositlerden daha küçüktürler. Melanositler tonofilament içermez ve dezmozomlarla bazal hücrelere bağlanmazlar. Ancak, sabitleyici filamentler, bu melanositlerin plazma membranından bazal laminaya kadar uzanır. Ayrıca bazal laminaya yakın olan melanositler, bazal keratinositlerin hemidesmozomlarına benzeyen yapılara sahiptir.

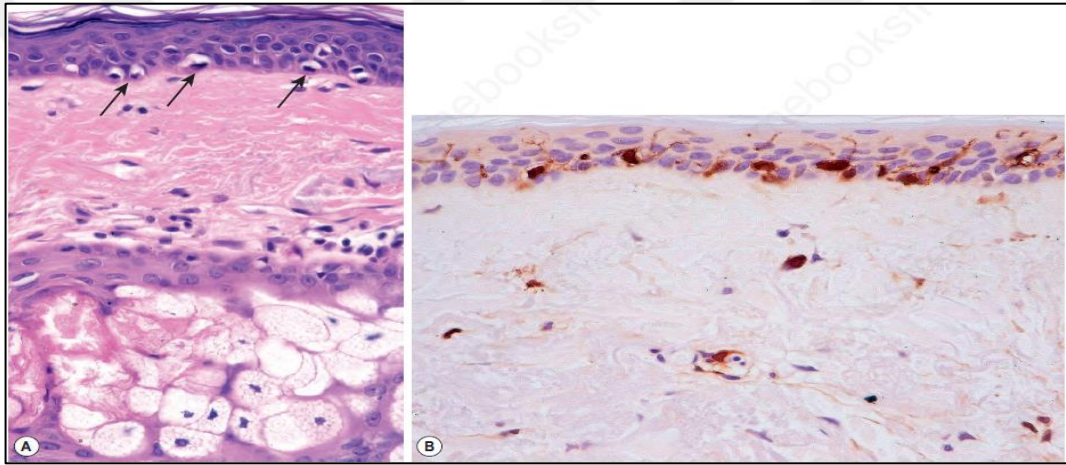


Şekil 3. Melanositler epiderminin bazal tabakası boyunca görülür ve dendritik uzantıları her yöne uzanır (57).

Melanositler, melanin üretir ve salgılar. Melanin kırmızı (feomelanin) veya sarı-siyah (ömelanin) olabilir. Melaninin en önemli işlevi, iyonize olmayan ultraviyole ışınlarının zararlı etkilerine karşı koruma sağlamaktır. Melanin, substrat olarak tirozin, ana katabolik enzim olarak tirozinazın kullanıldığı karmaşık bir metabolik süreçle oluşturulur. Tirozinaz aktivitesi sonucu olarak tirozin önce 3,4-dihidroksifenilalanine (dopa) ve daha sonra dopakinona dönüştürülür. Dopakinon ise bir dizi değişime uğradıktan sonra melanin oluşur (38). Melanin sentezi, melanozomlarda gerçekleşir. Gelişimin erken evrelerinde, melanozomlar, Golgi ile ilişkili endoplazmik retikulumda yer alan zarla sınırlı veziküllerdir. Melanozomların olgunlaşması dört aşamadan geçer: Evre 1 melanozomlar yuvarlaktır ve melanin içermez. Bunlar balon hücreli melanomlarda görülür. Evre 2 ve 4 melanozomlar çok sayıda uzunlamasına filament içerir ve elipsoidaldir. Melanin depolanması evre 2'de başlar. Evre 3'te melanin depolanması belirgindir. Evre 4 melanozomlar, iç yapıları gizleyecek şekilde melanin ile tamamen doludur. Gelişen melanozomlar, içerdikleri melanini komşu bazal keratinositlere ve kıl folikülü hücrelerine aktarır. Normal derideki melanosit sayısı tüm ırklarda sabittir, oran her 4 ila 10 bazal keratinosit için 1 melanosittir. Bu oranın değiştirilmesi, lentigo maligna tipi malign melanom gibi bazı pigment lezyonların ve vitiligo gibi klinik hipopigmentasyon etiyolojilerinin tanısında önemlidir.

Deri rengini melanositlerin sayısı değil hem keratinositlerde hem de melanositlerde bulunan melanozomların sayısı ve boyutu belirler. Açık tenli bireylerde melanozomların boyutları küçüktür ve keratinositler içinde kümeler halinde bulunurlar. Buna karşılık koyu tenli bireylerde melanozomlar daha büyük ve daha koyu olup keratinositler içinde her yere dağılmışlardır (53). Melanosit sayısı yaşla birlikte azalır. Sonuç olarak, cilt rengi daha açık

hale gelir ve melaninin sağladığı koruma eksikliği nedeniyle cilt kanseri insidansı artar. Melanin hem argentaaffin hem de argirofiliktir. Masson-Fontana gümüş boyaları ile tanınabilir. S100 proteini immünohistokimyasal olarak melanositleri ve dendritik uzantılarını boyar (Şekil 4). Bu yöntem çok sensitif olmakla birlikte spesifik değildir. S100 proteini, Langerhans hücreleri, Schwann hücreleri, ekrin ve apokrin bez hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerinde tespit edilebilir. Melanositler, bir melanositik farklılaşma belirteci olan monoklonal antikorlar Melan-A/MART-1 ile de tanımlanabilir. Melan-A/MART-1 antijeni normal melanositlerde, nevüslerde ve MM'da eksprese edilir. Normal şartlarda HMB-45, yetişkin melanositleriyle reaksiyona girmez. Çoğu melanom hücresi, Spitz nevüs, Displastik nevüs ve junctional komponenti olan nevüslerin yanı sıra embriyonik melanositler, kıl kökü tabanındaki melanositler ve aktive melanositlerle reaksiyona girebilir (51).



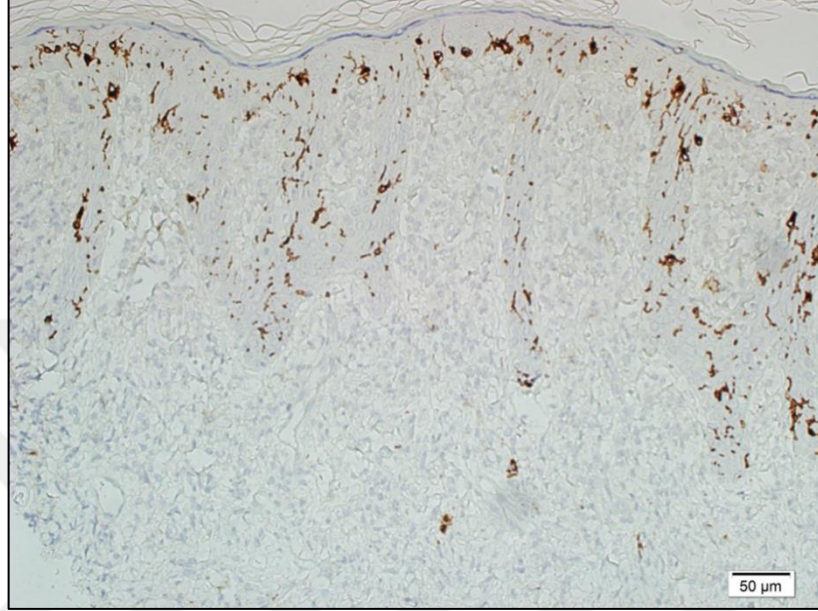
Şekil 4. (A) Melanositlerde fiksasyon artefaktından dolayı sitoplazmik vakuolizasyon görülebilir. (B) Melanositler ve dendritik uzantıları S-100 immünohistokimyasıyla gösterilebilir (17).

Vitiligoda melanosit sayısında yokluk veya belirgin azalma görülür. Albinizmde melanin sentezinde sorun vardır, ancak cilt biyopsisinde melanosit sayısı normaldir. Melanositik hiperplazi, lentigo, iyi huylu ve kötü huylu melanositik neoplazmlarda ve çeşitli neoplastik ve neoplastik olmayan koşullarda (örn. dermatofibroma) bir reaksiyon paterni olarak görülür (51).

Langerhans Hücreleri:

Çoğunlukla epidermin üst ve orta kısımlarında bulunan mobil, dendritik ve antijen sunan hücrelerdir. H&E kesitlerinde perinükleer halo içerisinde hiperkromatik çentikli, böbreksi nükleuslarıyla seçilebilirler. Melanositlerde olduğu gibi dendritik uzantıları H&E kesitlerinde görülemez. LH ve dendritik uzantıları, S-100 proteini ve daha spesifik olarak CD1a antikoruyla tespit edilebilir.

LH, dezmozom, tonofilament veya melanozoma sahip değildir. Boyutları 100 nm ile 1 µm arasında değişen çubuk şeklinde bir organel olan karakteristik Birbeck granülleri elektron mikroskobuyla görülebilir. LH epidermiste, dermiste ve lenfoid organlarda bulunur. Kontakt dermatit gibi çeşitli inflamatuvar durumlarda sayıları artar ve epidermiste küçük kümeler şeklinde görülebilir (Şekil 5).



Şekil 5. CD1a antikoruyla LH ve dendritik uzantıları gösterilebilir (x200).

Merkel Hücreleri:

Merkel hücreleri epidermisteki bazal hücre tabakasında düzensiz bir şekilde dağılmıştır. Bazal tabaka keratinositlerine desmozomlar ile bağlanırlar. Yavaş adapte olan mekanoreseptörler oluşturmak için sinir lifleri ile birlikte bulunurlar ve dokunma duyusuna aracılık ederler. Parmakların, dudakların ve ağız boşluğunun kıltsız derisinde ve saç foliküllerinin dış kök kılıfında daha yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Merkel hücreleri H&E kesitlerinde görülemez ancak elektron mikroskobunda ya da immünohistokimyasal yöntemlerle tespit edilebilir. Normal veya neoplastik Merkel Hücreleri, nöron spesifik enolaz, sinaptofizin ve kromogranin gibi immünohistokimyasal belirteçlerle gösterilebilir.

2.3.2. Dermis

Dermis, içinde vasküler, adneksiyal yapılar ve sinir pleksusları içeren dinamik, destekleyici bir bağ dokusudur. Dermis, papiller ve retiküler dermis olmak üzere iki zondan oluşur. Adventisyal dermis, papiller ve periadneksiyal dermisten oluşur. Papiller ve periadneksiyal dermis, ağırlıklı olarak tip III kollajenden daha az da tip I kollajenden ve ince elastik liflerden oluşan hassas bir dallanma ağına sahiptir. Papiller dermis ayrıca, yoğun

ekstraselüler matriks, fibroblastlar, yüzeyel arteryal ve venöz kapiller ağ içerir. Tip 7 kollajenin bağlayıcı lifleri papiller dermisten bazal laminaya ulaşarak dermis ve epidermis bağlantısına yardım eder (9). Retiküler dermis, papiller dermisten daha kalındır ve çoğunlukla yüzeye paralel olarak düzenlenmiş, başlıca tip I kollajen olmak üzere iyi organize kalın kollajen demetlerinden oluşur.

Dermiste başlıca dendritik hücreler, fibroblastlar ve mast hücreleri yer alır. Dendritik hücreler en az 3 farklı alt tipe sahiptir.

- Faktör XIIIa pozitif dermal dendrositler, papiller dermiste ve ter bezlerinin etrafında perivasküler dağılım gösterirler. Dendrofajlar olarak da bilinen dermal dendrositlerin fagositoz etme fonksiyonu vardır ve bazı mononükleer makrofaj belirteçlerini eksprese eder.
- CD34 pozitif dendritik hücreler, orta ve derin dermiste deri ekleri çevresinde bulunur
- Langerhans hücresi benzeri dendritik hücreler, dermiste perivasküler dağılım gösterir. Dermal antijen sunumunda görev alırlar. Bu hücreler CD1a eksprese ederler fakat Langerhans hücrelerinde görülen Birbeck granülleri mevcut değildir.

Fibroblastlar, dermisin temel ve dinamik hücreleri olup, dermisteki lifleri ve ara maddeyi sentezler. H&E boyalı kesitlerde dermisteki diğer işi hücrelerden ve dendritik hücrelerden kolaylıkla ayırt edilemeyen işi veya yıldız şeklinde hücreler olarak görünürler. İyi gelişmiş, belirgin, kaba endoplazmik retikulum içerirler.

Mast hücreleri, CD34 pozitif kemik iliği öncül hücrelerinden gelişir. Dermiste perivasküler ve periadneksiyel dağılım şeklinde bulunur. Koyu boyanan ovoid nükleusu ve granüler sitoplazması vardır. Mast hücreleri, CD117 ve triptaz immünohistokimyasal belirteçleriyle pozitif boyanırlar.

Makrofajlar normal dermiste de görülür ancak hücrelerin sitoplazmasında pigmentler veya diğer sindirilmiş materyaller mevcut olduğunda daha görünür hale gelir.

Dermis, fibröz doku ve hücresel bileşenlerin yanı sıra, lifler ve dermal hücreler arasındaki boşlukları dolduran amorf ara maddeyi de içerir. Ara madde esas olarak glikozaminoglikanlardan veya asit mukopolisakaritlerden ve daha az sülfatlanmış asit mukopolisakaritten oluşur. Ara madde az miktarlarda bulunur ve rutin H&E boyalı kesitlerde kolajen demetleri arasında boş alanlar olarak görülür; Alcian ve toluidin mavisi histokimyasal belirteçleriyle de kolaylıkla tanınır.

2.3.3. Deri Altı Doku

Subkutis veya hipodermis olarak da adlandırılır. Isı düzenlemesi, enerji sağlama ve mekanik hasarlara karşı koruma görevi vardır. Lobüllere ayrılmış matür yağ dokudan oluşur. Matür adipositlerden oluşan bu lobüller, interlobüler septa olarak adlandırılan dermal bağ doku ile ayrılır. Lobüllerdeki matür adipositler, nükleusu hücre membranının bir kenarına doğru baskılanmış sitoplazmasında yağ vakuollerinin bulunduğu hücrelerdir. Adipositler vimentin ve S100 ile pozitif boyanırlar.

2.4. MELANOSİTİK LEZYONLAR

Benign ve malign melanositik proliferasyonlar geniş ve karmaşık bir spektruma sahiptir. Malign melanom ve öncü lezyonların anormal histolojik ve sitolojik özelliklerini tanımak için benign proliferatif patern spektrumunun anlaşılması gereklidir. Melanositler, nöral tüpün en dorsal noktasından kaynaklanan pluripotent bir hücre olan nöral krest öncü hücrelerinden köken alır (44). Nöral krest hücreleri ayrıca nöronları, glial hücreleri ve Schwann hücrelerini oluşturur. Epitelyal-mezenkimal geçişten sonra, melanositleri oluşturan nöral krest hücreleri, matriks metalloproteinazların ekspresyonu ile dorsolateral yola göç eder. Bu hücreler, melanositlerin öncüleri olan melanoblastlar haline gelir ve epidermis, koroid, iris ve leptomeninkslerdeki nihai hedeflerine giden yolda göç eder, çoğalır ve terminal olarak farklılaşırlar. PAX3, SOX-10, MITF, endotelin 3 ve endotelin reseptörü B dahil olmak üzere melanosit göçü ve gelişiminin düzenlenmesinde çok sayıda gen ve sinyal yolu vardır. WNT/ β -katenin yolu da önemlidir çünkü zebra balıklarında β -katenin'in aşırı eksprese edilmesinin, melanoblast oluşumunu teşvik ettiği, nöronları ve glia oluşumunu azalttığı görülmüştür (58). Melanoblastlar, hedef bölgelerine ulaştıklarında, olgun melanositlerin dendritik morfolojisini ve yapısal özelliklerini geliştirirler. Embriyogenez sırasındaki stromal-epitelyal etkileşimler, anatomik dağılımda farklılık gösteren farklı melanosit alt popülasyonlarının gelişimini ve çeşitli melanositik proliferasyon tiplerine gelişme potansiyelini etkiler. Bu özellikler, bölgeye bağlı farklı özelliklere sahip malign melanomun heterojen doğasının anlaşılmasını sağlar (52).

Melanositler biyolojik olarak epitelyal hücrelerden farklı olduklarından, benign ve malign melanositik proliferasyonları ayırt etmek, öncül ve sınırda lezyonları tanımlamak için kullanılan kriterler epitelyal lezyonlardan oldukça farklıdır. Örneğin, melanositlerin epidermisin bazal membranını geçip papiller dermise göçü, edinilmiş melanositik nevüslerin çoğu dahil olmak üzere birçok benign melanositik lezyonun normal gelişiminin bir parçasıdır. Ayrıca Spitz nevüs, pigmente içi hücreli nevüs ve akral nevüs gibi birçok benign lezyonda melanositlerin epidermis içinde yukarı veya lateral migrasyonu görülebilir. Bu

nedenle, izole invaziv davranışın görülmesi, melanositik bir lezyonda mutlaka malignite anlamına gelmez (52).

2.4.1. Benign Melanositik Proliferasyonlar

Epidermal melanositlerden köken alan benign lezyonların çoğu üç proliferatif paternin değişen oranlarda kombinasyonundan oluşmaktadır.

- Lentijinöz melanositik proliferasyon: Dermoepidermal bileşke boyunca, tek hücre paterninde melanositik proliferasyon. Bu patern sıklıkla bileşik nevüslerde ve lentijinöz lezyonlarda görülür.
- Nesting (yuvalanma): Epidermiste veya dermoepidermal bileşke boyunca çok sayıda yuva oluşturan melanositlerin klonal büyümesini tanımlar.
- Pagetoid proliferasyon: Tüm epidermis boyunca hücrelerin diskoheziv şekilde dağılmasını tanımlar. Sıklıkla melanom ile ilişkili olmasına rağmen, tipik olarak özel bölge nevüsleri ve Spitz nevüsler gibi bazı iyi huylu lezyonların merkezinde de görülebilir.

Benign lezyonlarda epiderminin bazal tabakasında bulunan normal bir melanositin çekirdeği tipik olarak komşu keratinositinkinden biraz daha küçük ve biraz daha hiperkromatiktir. Kromatin paterni homojendir ve belirgin nükleol yoktur. Nükleer kontürler sıklıkla poligonal olup, hücre sitoplazması çekilme artefaktından dolayı berrak görünmektedir. Benign melanositik proliferasyonlarda, hafif hiperkromazi, hafif nükleer genişleme ve belirgin nükleoller dahil olmak üzere geniş bir atipik nükleer değişiklik spektrumu görülebilir. Bu değişiklikler genellikle reaktif, dejeneratif veya yaşlanmaya bağlı olabilir. İyi huylu melanositler nadiren belirgin hiperkromazi, kaba ve düzensiz kromatin yapısı ve belirgin mitotik aktiviteye sahip olabilir. Bununla birlikte, Spitz nevüs gibi belirli lezyonlarda ve özel bölge lezyonlarında (yani genital ve akral) diğerlerinden daha fazla sitolojik atipiye izin verildiğine dikkat edilmelidir.

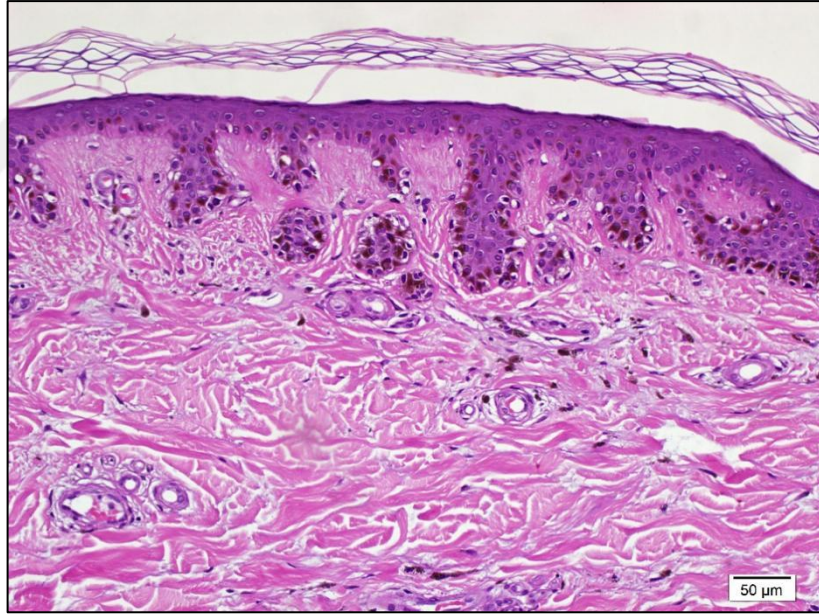
Simetri, iyi huylu bir melanositik proliferasyonun ayırt edici özelliklerinden biridir ve küçük büyütmede kolayca görülür. Simetrik bir bileşik nevüste, epidermal komponentin alttaki dermal komponentin ötesine uzanmasına "omuz belirtisi" denir. Bu asimetri, epidermisteki melanosit popülasyonunun papiller dermise asenkron göçünü veya epidermisteki melanositik proliferasyonun artmış olabileceğini gösterir. Tek başına simetri, iyi huyluluk için kesin bir belirteç olmasa da asimetri kesinlikle patoloğu lezyonu daha dikkatli incelemeye teşvik etmelidir.

Dermal matürasyon, melanositlerin artan dermal derinlik ile daha küçük ve sitolojik olarak daha sıradan hale gelme sürecidir. Bu, intradermal veya bileşik nevüslerde meydana

gelir ve yokluğu bazı istisnalar hariç (nevroid melanomun psödomatürasyonu vb) melanomu düşündüren bir bulgudur. Benign nevüslerde, yüzeydeki melanositler daha bol sitoplazmalı daha büyük olma eğilimindeyken derin yerleşimli melanositler daha küçük ve bazen daha iğsi hale gelir. Benign melanositik proliferasyonda yaşlanmaya bağlı nörotizasyon, lipomatöz dejenerasyon, inflamatuvar regresyon, dev hücre transformasyonu ve balon hücre formasyonu görülebilir. İyi huylu proliferasyonlarda derinlerde mitotik figürler asla bulunmamalıdır.

2.4.1.1. Lentigo Simpleks

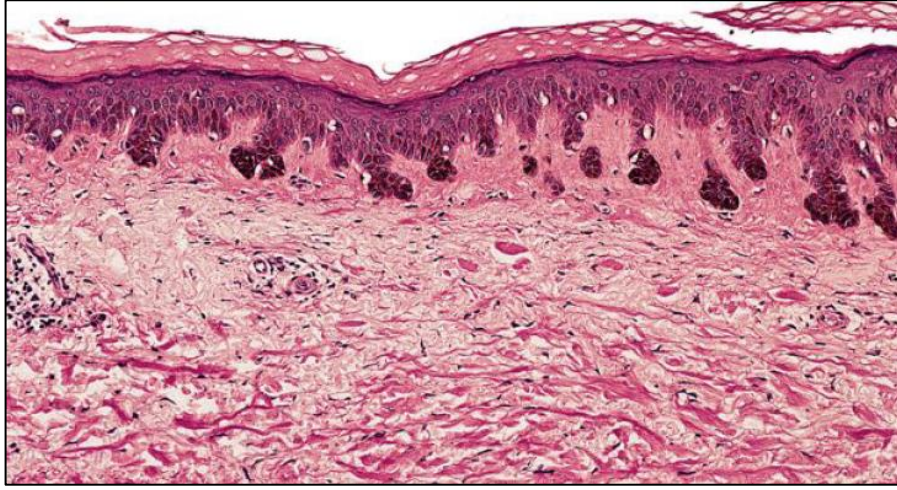
Lentigo simpleks, melanositik hiperplazi ve bazal tabakadaki keratinositlerde melanin pigmenti birikimi ile karakterize bir lezyondur. Mikroskopik incelemede genelde retelerin uçları boyunca dağılım gösteren lentijinöz melanositik proliferasyon dikkati çeker. Yuvalanmış melanositlerin olmamasıyla, edinsel melanositik nevüslerden ayırt edilebilir (Şekil 6) (17).



Şekil 6. Lentigo simpleks. Rete uçlarında uzama ve reteler boyunca bazal keratinositlerde yoğun melanin birikimi gözlenir (H&E x200).

2.4.1.2. Solar Lentigo

Solar lentigo, kronik güneşe maruz kalmaktan kaynaklanan pigmentli bir lezyondur. Solar lentigolar multipl, kötü sınırlı ve genellikle 1 cm'den büyük pigmente maküllerdir. Histolojik olarak kısa ve ampul benzeri olan rete sırtlarının uzaması ve lentijinöz melanositik hiperplazi ile karakterizedir (15). Dermise uzandıkça, parmak benzeri çıkıntılar oluşur ve seboreik keratozda görülen ağsı yapı gibi rete sırtları birleşebilir (Şekil 7).



Şekil 7. Solar lentigo. Uzayan ve genişleyen rete uçlarında melanositik proliferasyon mevcuttur (61).

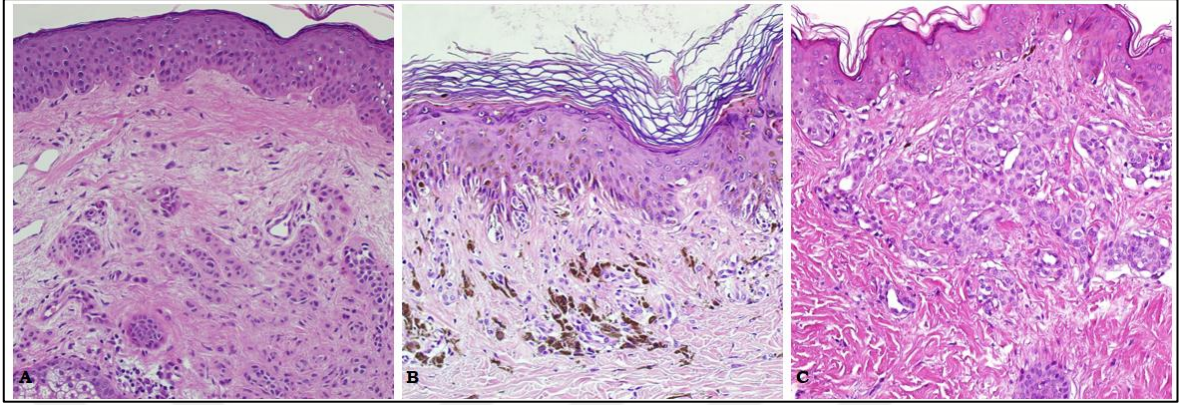
2.4.1.3. Edinsel Melanositik Lezyonlar

İnsanda en çok görülen melanositik lezyonlardır ve tipik olarak deri veya mukozada küçük kahverengi maküller ve papüller olarak görülür. Güneşe maruz kalan baş-boyun, gövde ve ekstremitelerde sık görülür. Moleküler çalışmalar, edinilmiş melanositik nevüslerin çoğunun, mavi nevüs veya Spitz nevüs gibi diğer iyi huylu nevüslerde bulunan mutasyonlardan farklı olarak BRAF (%85) ve NRAS aktive edici mutasyonlarından kaynaklandığını göstermiştir. Edinsel nevüsler mikroskopik yerleşimlerine göre bileşke/ junctional (epidermis ile sınırlı), bileşik/ compound (hem epidermis hem dermiste) ve intradermal (dermis ile sınırlı) olarak sınıflandırılır.

Bileşke (junctional) nevüsler, intraepidermal melanositik proliferasyonun en erken aşamasıdır. Nevomelanositler dermoepidermal bileşke boyunca çoklu yuvalara dağılmıştır ve lentiginöz melanositik hiperplazi de görülebilir. Junctional nevüsler klinik olarak küçük, hafif kabarık ve derin pigmente lezyonlar olarak görülür. Bileşik nevüslerde hem dermoepidermal bileşke boyunca hem de dermiste tek tek ve yuvalar halinde dağılmış nevüs hücreleri bulunur. Klinik olarak, bu tür lezyonlar kabarık veya kubbe şeklinde görünürler ve junctional nevüslerden daha az pigmentlidirler. İntradermal nevüslerde nevomelanositler dermis ile sınırlıdır. Klinik olarak kubbe şeklinde veya saplı yapıda olup ten rengi veya hafif pigmente görünümündedirler.

Nevomelanositler, melanositlerin gelişim aşamasına göre Tip A, B ve C olmak üzere 3'e ayrılır. Epiteloid melanosit veya tip A nevus hücreleri olarak adlandırılan intraepidermal nevüs hücreleri, keratinositlerin nükleuslarından biraz daha küçük, ince, dağılmış kromatinli, yuvarlak-oval nükleuslara sahiptir. Yer yer tek, belirsiz bir nukleol içerebilir. Sitoplazmaları belirgindir ve sıklıkla orta derecede kaba melanin granülleri bulunur. Tip B veya lenfosit benzeri nevüs hücreleri genellikle bileşik nevüslerin dermal komponentinin

parçasıdır. Nükleusları küçük, yuvarlak ve dağılmış kromatin yapısına sahiptir. Nükleolleri belirgin değildir. Sitoplazmaları dardır ve pigment bulunmaz. Nöral veya tip C nevüs hücreleri sıklıkla melanositik lezyonların tabanında bulunur. Bu hücreler tipik olarak iğsi şekildedir ve daha küçük, oval bir nükleusa sahiptir (Şekil 8A-C).



Şekil 8. A. İntradermal nevüs B. Junctional nevüs C. Bileşik nevüs.

Edinsel melanositik lezyonlarda inflamatuvar yanıt sık görülür. Lenfositlerin belirgin olduğu ve klinik olarak da çevresinde çember şeklinde hipopigmentasyon alanı bulunan lezyonlar Halo nevüs olarak tanımlanır (52).

2.4.1.4. Konjenital Melanositik Nevüsler

Konjenital melanositik nevüsler, doğum sırasında vardır veya yaşamın ilk birkaç haftasında ortaya çıkar. Yenidoğanların yaklaşık %1'inde görülür. Boyutlarına göre küçük, orta ve dev olarak sınıflandırılmaktadır. 1,5 cm'den küçük lezyonlar küçük, 1,5 cm ile 5 cm arasındaki lezyonlar orta, 5 cm ile 20 arasındaki lezyonlar büyük, 20 cm'den büyük olanlar ise dev konjenital nevüs olarak kabul edilir (19). Küçük konjenital nevüslerde melanom gelişme riski %1'den azken, dev konjenital nevüslerde melanom gelişme riski yaklaşık %5 oranındadır. Histolojik olarak edinsel melanositik lezyonlar gibi intradermal veya bileşik nevüs paterninde olabilir. Edinsel nevüslerden farklı olarak sebase lobüller, piloerektör kaslar ve periferik sinirlerin perinöryumunda melanositlerin olması konjenital nevüslerin karakteristik özelliğidir. Ancak bazı edinsel nevüslerde de bu özelliklerin görülebileceği akılda tutulmalıdır.

2.4.1.5. Özel Bölge Nevüsleri

Belirli anatomik bölgelerde ortaya çıkan nevüslerin bir kısmının, iyi huylu bir klinik seyre rağmen atipik histolojik özellikler gösterdiği yakın zamanda kabul edilmiştir. Bu alanlar kulak, kafa derisi, meme, umblikus, aksiller ve inguinal kıvrımlar ve akral bölgeleri

içerir. Bu özel lezyon grubu, olası tanısal tuzakların kaynağı olan belirgin ve sıklıkla endişe verici sitolojik ve mimari özellikler sergiler. Tüm bu lezyonlar dermal mitoz yokluğu ve matürasyon varlığı ile malign lezyonlardan ayırt edilebilir.

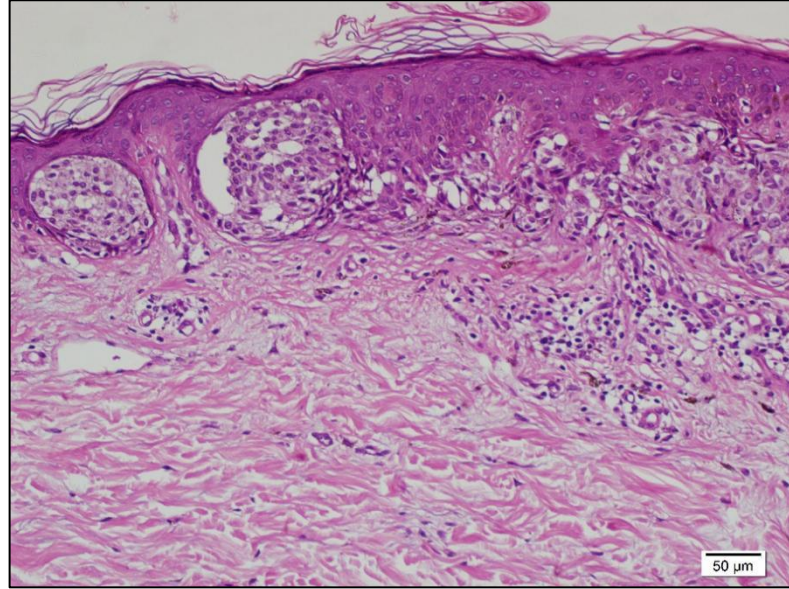
2.4.2. Spitz Nevüs ve Varyantları

Tablo 1. Spitz nevüs tanı kriterleri.

Majör kriterler	Minör kriterler
Simetri	Junctional ayrışma
Hücre tipi (epiteloid ve/veya iğsi Yüzeyel multinükleer nevüs hücreleri hücreli)	
Matürasyon	Perivasküler inflamasyon
Pagetoid yayılım olmaması	Nükleer pleomorfizm olmaması
Kamino cisimcikleri	Derin dermiste atipik mitoz olmaması
	Süperfisyal ödem, Telenjektazi
	p16 ile kayıp olmaması
	HMB-45 ile maturasyonla uyumlu boyanma
	Düşük kromozomal aberrasyon (tetrapiloidi hariç)
	Benign gen ekspresyon profili

Spitz nevüs genellikle çocuklarda ve genç yetişkinlerde görülmekle birlikte tüm yaş gruplarında görülebilir. Çoğunlukla soliter olup, baş-boyun ve üst ekstremitelerde yerleşim gösterir. Klinik olarak kubbe şeklinde, pembe renkli dermal bir nodül olarak görüldüğünden hemanjiom veya piyojenik granülomla karışabilir. Spitz nevüs tipik olarak epiteloid ve/veya iğsi melanositlerin iyi sınırlı ve simetrik proliferasyonlarıdır. Junctional, bileşik ve intradermal formları vardır. Epidermis içinde, yuvaların çevresinde sıklıkla ayrışma vardır. Diğer özellikler arasında kamino cisimcikleri (PAS pozitif hiyalen materyal), epidermal hiperplazi ve santralde pagetoid yayılım olması yer alır. Mitotik aktivite düşüktür ($<2/mm^2$) (Şekil 9). Spitz nevüsün major ve minör tanı kriterleri tablo 1’de gösterilmiştir.

Spitz nevüs, atipik yapısal ve sitolojik özellikleri nedeniyle melanom ile karıştırılabilir. Özellikle epiteloid melanositlerde hücrel pleomorfizm görülebilir. Bu hücrelerin nükleusları oldukça büyük ve konturları düzensiz olabilir, belirgin eozinofilik nükleoller içerebilir; ancak nükleuslar anaplastik özelliklerden yoksundur. Bununla birlikte, hücrelerin büyük çoğunluğu benign bir sitolojik görünüme sahiptir. Eozinofilik sitoplazmik invaginasyonlar veya nükleer psödoinklüzyonlar görülebilir ancak malignite göstergesi değildir. Spitz nevüste, HRAS aktive edici mutasyonları ve tirozin kinaz reseptörlerinin yeniden düzenlenmesi dahil birçok farklı mutasyon görülebilir ancak BRAF V600E mutasyonu görülmez.



Şekil 9. Spitz nevüste epidermisteki yuvaların içinde ayrışma görülür (H&E x200).

2.4.2.1. Pigmente İğsi Hücreli Nevüs (Reed Nevüs)

Histolojik olarak, belirgin pigmentasyona sahip iğsi melanosit yuvaları ve demetlerden oluşur. Lezyonun altındaki dermiste sıklıkla bol miktarda melanofaj ve melanin inkontinansı, lenfositik yanıt ve fibrozis görülür. Genel histolojik patern, spitz nevüsün tabanında görülen infiltratif paternin aksine dışa doğru yayılan bir büyümedir. Spitz nevüs hücrelerinin aksine nevüs hücreleri bol melanin pigmenti içerir.

2.4.2.2. Desmoplastik Spitz Nevüs

Yoğun kollajenöz dermis içerisinde büyük, hafif hiperkromatik nükleuslara ve büyük nükleollere sahip dağınık, iğsi veya epiteloïd hücrelerle karakterizedir. Desmoplastik melanomdan ayrımı önemlidir.

2.4.2.3. Anjiomatoid Spitz Nevüs

Histolojik olarak desmoplastik Spitz nevüse benzemekle birlikte dermiste vasküleritenin artışıyla karakterizedir.

2.4.2.4. Atipik Spitz Tümör

Tipik olarak Spitz nevüslerden daha büyük (>6 mm) ve düzensiz sınır, asimetri ve heterojen pigmentasyon gibi endişe verici özellikleriyle melanomla karışabilirler. Sitolojik atipi, Spitz nevüslerde tipik olarak mevcut olandan biraz daha şiddetli olup pagetoid yayılımı ile epidermisi tamamen tüketebilir.

2.4.3. BAP1 İnaktif Melanositik Neoplaziler

BAP1, BRCA-1 ile ilişkili, kromozom 3 üzerinde bulunan bir tümör baskılayıcı gendir. Bu tümörler sporadik olarak da ortaya çıkabilir ve bol, camsi sitoplazmaya sahip epiteloid melanositlerin proliferasyonu ile karakterizedir. Düşük dereceli olma eğilimindedirler ve eksizyondan sonra tekrarlamazlar. Sitolojik özellikleri nedeniyle önceden atipik Spitz tümör olarak kategorize edilirdi. Ancak günümüzde genetik olarak Spitz nevüsler ile ilişkili olmadıkları anlaşılmıştır.

2.4.4. Dermal Melanositik Lezyonlar

2.4.4.1. Mongol Lekesi

Klinik olarak, alt bacak veya kalçalar üzerinde mavi-siyah makül olarak ortaya çıkan konjenital bir lezyondur. Melanositler retiküler dermisin alt üçte ikisinde ve subkutan dokuda rastgele dağılık şeklindedir.

2.4.4.2. Oto ve İto Nevüs

Ota nevüs periorbital ve temporal bölge derisinde, trigeminal sinirin birinci ve ikinci dallarının dağılımına uyan alanlarda, İto nevüs ise supraklaviküler ve skapular bölge derisinde, lateral supraklaviküler ve brankiyal sinirlerin dağılımına uyan alanlarda görülür. Genellikle tüm retiküler dermis boyunca ya da yalnızca üst üçte birinde sınırlı olmak üzere, seyrek olarak dağılmış koyu pigmentli hücreler görülür. Bu hücreler HMB-45 ile diffüz pozitifdir (52).

2.4.4.3. Mavi (Blue) Nevüs

Sıklıkla baş, boyun ve üst ekstremiteler yerleşimli, soliter, 1 cm'den küçük, kubbe şeklinde ciltten hafif kabarık lezyonlardır. Mikroskopik olarak epidermisle lezyon arasında, band tarzında lezyon içermeyen alan vardır ve junctional aktivite yoktur. Derin dermis yerleşimli olup subkutan yağ dokuya uzanabilir. Hücreler genelde yoğun pigment içerir. HMB-45 ile pozitif boyanırlar (Şekil 10).



Şekil 10. Mavi nevüs. Yoğun pigmentli iğsi hücreler retiküler dermisi infiltre etmiştir (H&E x40).

2.4.4.3.1. Selüler Mavi Nevüs

En sık gluteal ve sakrokoksigeal bölgede görülür. Çapı 1.5 cm'den daha büyük olan mavi dermal nodül veya plak şeklinde kendini gösterir. Mikroskopik incelemede lezyonun, çoğunluğu nonpigmente veya hafif pigmentli iğsi hücrelerin iç içe geçmesiyle oluştuğu görülür. Junctional aktivitenin, epidermal invazyonun, nekrozun olmamasıyla, nükleollerin belirsizliği, atipi ve mitozun olmayışıyla melanomdan ayırt edilebilir.

2.4.4.3.2. Epiteloid Mavi Nevüs

Diğer anomalilerle birlikte Carney kompleksinin bir parçası olarak veya bunun dışında da görülebilir. İki tip melanosit içerirler; biri pigmentten zengin ve globülerdir, diğeri pigmentten fakir, poligonal ve iğsidir.

2.4.4.3.3. Atipik Mavi Nevüs

Selüler mavi nevüs ve malign mavi nevüs (mavi nevüs benzeri melanom) arasında yer alan ara bir kategoridir. 3 cm'den büyük, selülaritesi ve mitozu artmış, nekroz alanları içeren mavi nevüs, atipik mavi nevüs olarak tanımlanır (2).

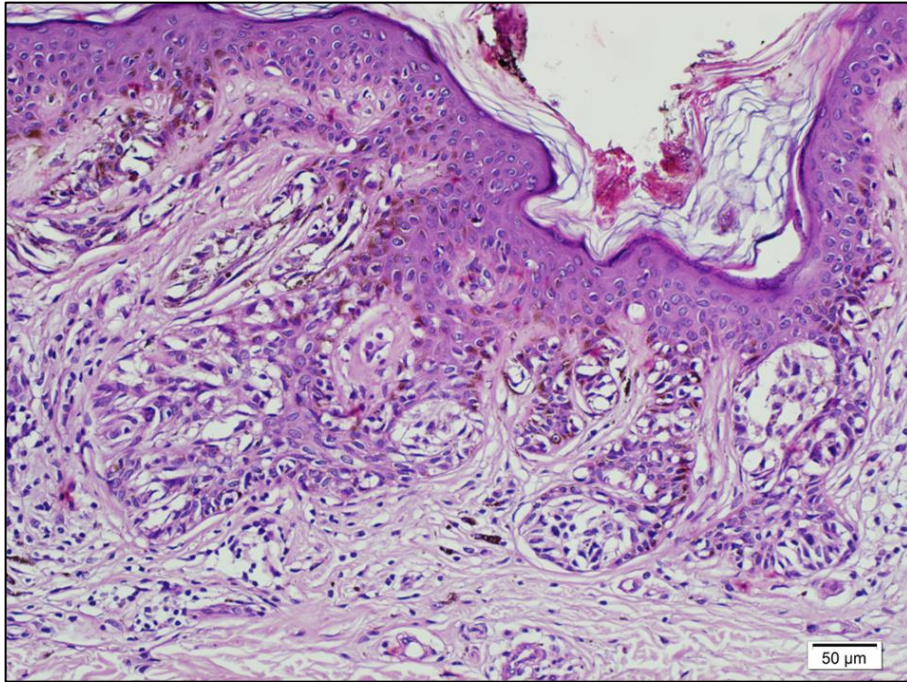
2.4.5. Displastik Nevüs

Displastik nevüsler (atipik nevüs veya Clark nevüs), sitolojik ve yapısal atipi ile karakterize klinik olarak da atipik olan edinsel melanositik nevüs grubudur. Klinik, morfolojik ve genomik açıdan edinsel nevüsler ve melanomlar arasındadır (24). Displastik

nevüsler sporadik veya familyal bir zeminde gelişebilir. Etyolojilerinde UV ışınları rol oynar.

Histolojik olarak, displastik nevüsler yapısal ve sitolojik atipi ile karakterizedir. Junctional veya bileşik olabilir. Bileşik lezyonlarda, epidermal bileşen sıklıkla dermal nevüs hücrelerinin lateral sınırının ötesine uzanır. Buna “omuz fenomeni” denir. Nevüs hücreleri hem epidermin bazal tabakası boyunca tek tek (lentiginöz hiperplazi) hem de yuvalar halinde dağılır (17). Karakteristik olarak bitişik rete uçlarında nevüs yuvalarında köprüleşme görülür (52) (Şekil 11). Sitolojik atipi, artmış nükleer boyut, nükleer membran düzensizliği, belirgin nükleoller, nükleer ve sitoplazmik pleomorfizm ve değişken hiperkromatizm ile karakterizedir. Zeytin yeşili renge toz pigmentasyon karakteristik olarak mevcuttur. Atipik melanositler tek başlarına veya küçük kümeler halinde bulunabilirler ve belirgin retraksiyon artefaktı nedeniyle karakteristik olarak bir laküna içinde oturuyormuş gibi görünürler (17). Normal melanositler tipik olarak bir keratinositin boyutundan daha küçükken, displastik nevüsteki melanositler hiperkromatik nükleuslu ve değişken derecede belirgin nükleollü olur (Tablo 2). Yüzeyel dermiste lameller (konsantrik) fibroplazi ile perivasküler lenfositik bir yanıt görülebilir.

Displastik nevüslerde BRAF ve NRAS mutasyonları gibi edinsel nevüslerde olan mutasyonlarının çoğu mevcuttur. Bununla birlikte, son çalışmalar, displastik nevüslerin, p16 kaybı (CDKN2A) ve p53'teki mutasyonlar gibi çeşitli ikincil mutasyonlara sahip olduğunu göstermiştir (52).



Şekil 11. Displastik nevüs. Bitişik rete uçlarında nevüs yuvalarında köprüleşme görülür (H&E x200).

Tablo 2. Displastik nevüslerde sitolojik atipinin derecelendirme kriterleri.

Parametreler	Hafif	Orta	Şiddetli
Nükleus boyutu	Keratinosit nükleusuna eşit	Keratinosit nükleusunun 1-2 katı	Keratinosit nükleusunun 2 katından fazla
Nükleer pleomorfizm	Hafif	Orta	Şiddetli
Kromatin	Hiperkromatik	Hiperkromatik veya Veziküler	Veziküler
Nükleolus	Yok veya küçük	Yok veya küçük	Belirgin ve genişlemiş
Sitoplazma	Genellikle dar	Genellikle dar	Geniş

2.4.6. Malign Melanom

2.4.6.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Malign melanom (MM), melanositlerden köken alan agresif tümörlerden biridir. Çoğu MM ciltte ortaya çıksa da melanositlerin embriyolojik dönemde nöral krestten göçleri esnasında bulundukları yerlerde de (gözlerde, oral, genital mukozada veya leptomeninkslerde) görülebilmektedir (63). MM, son 20 yılda özellikle endüstriyel ülkelerde dramatik bir artış göstermektedir. Bu artmış insidans oranları sadece erken tanıya bağlı değil, aynı zamanda MM insidansında gerçek bir artışa da bağlıdır (5,64). GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya genelinde yaklaşık olarak 325. 000 (174.000 erkek, 151.000 kadın) yeni melanom vakası ve 57.000 melanom sebepli ölüm (32.000 erkek, 25.000 kadın) olduğu saptanmıştır. Avusturalya yılda 37/100.000’den fazla olgu oranı ile en yüksek melanom insidansına sahiptir (74).

Malign melanom, beyaz ırkta siyah ırklara göre daha sık görülmektedir. Bunun nedeni ise melanin sayısı az olduğundan güneş ışınlarına karşı yeterli korunma sağlanamamasıdır. Siyah ırklarda melanin pigmenti daha yoğundur ve ultraviyole-A (UV-A) ile ultraviyole-B (UV-B) ışınlarına karşı bariyer oluşturur. UV ışınlar deride hücre ölümünü uyarmakla birlikte malign transformasyona da neden olmaktadır. Yeryüzüne ulaşan ultraviyole ışınlar enlem, rakım, bulut örtüsü ve mevsimsel faktörlere göre değişkenlik gösterdiğinden aynı etnik kökene sahip insanların yaşadığı coğrafik bölgeye göre de MM insidansı değişiklik göstermektedir (11). Beyaz ırklarda MM erkeklerde sırt ve omuz, kadınlarda ise bacak bölgesinde daha sık görülürken siyah ırklarda ise daha çok akral ve mukozal alanlar gibi güneş görmeyen yerlerde izlenmektedir (45) Melanom erkeklerde daha sık görülür (E/K: 3/2) ve ölüm oranı da kadınlara göre daha yüksektir (17). IARC verilerine göre 2018 yılında Türkiye’de 1622 kutanöz melanom olgusu bildirilmiş olup 669 melanom sebepli ölüm bildirilmiştir. Bildirilen 1622 melanom olgusunun 814’ü kadın, 808’i erkek cinsiyettir (29). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı’nın 2020 yılında yayınladığı

‘Sağlık İstatistikleri Yıllığı’nda 2017 yılı verilerine göre kutanöz melanom erkeklerde 100.000’de 1,7, kadınlarda 100.000’de 1,2 olarak saptanmıştır (4).

2.4.6.2 Risk Faktörleri

MM etiyojisinde hem genetik hem de çevresel etkenler rol oynamaktadır. Melanom gelişimindeki en önemli çevresel faktör ultraviyole (UV) ışın maruziyetidir. Genel olarak kabul edilen görüş, aralıklı güneş maruziyetinin en önemli faktör olduğudur. Doğal UV maruziyetinin yanı sıra solaryum yatakları gibi yapay ışın maruziyeti, PUVA tedavisi de MM gelişim riskini arttırmaktadır. UV ışınları muhtemelen serbest radikal oluşumunu indükleyerek, pirimidin molekülleri arasında dimerlerin gelişmesine neden olur. Kseroderma pigmentosum hastaları gibi bu tür hasarı onarmak için gerekli endonükleazlara sahip olmayan hastalarda, melanom dahil kutanöz neoplazmların gelişme riski büyük ölçüde artar (17). MM gelişiminde konağa ait risk faktörleri de tanımlanmıştır. Beşten fazla displastik nevüse sahip olma, yüzden fazla nevüs varlığı, kızıl saç, açık ten, saç ve göz rengi, çok sayıda çil varlığı, yanığa eğilim ve önceden melanom öyküsü MM gelişim riskini artırmaktadır.

Tablo 3. MM gelişiminde risk faktörleri.

MM Risk Faktörleri	Rölatif Risk Oranları
Klinik Risk Faktörleri	
5’ten fazla displastik nevüs varlığı	10
Melanom öyküsü	9
100’den fazla nevüs varlığı	7
Kızıl saç	4
Aile öyküsü	1,5-2
1 displastik nevüs	1,5-2
Açık ten, saç ve göz rengi	1,5-2
Çok sayıda çil varlığı	1,5-2
Solaryum	1,5-2
Güneş yanığı öyküsü	1,5-2
PUVA tedavisi	1,5-2
İmmüsupresyon	1,5-2

Organ transplant alıcıları gibi immün sistemi baskılanmış kişilerde MM gelişme riskinin artmış olduğu ve daha kötü prognozla seyrettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (33).

Melanomların yaklaşık %8-14’ünü ailesel melanomlar oluşturur. CDKN2A mutasyonları ailesel melanomlarda en sık rastlanan mutasyondur ve ailesel melanom olgularının yaklaşık %20-30’unda görülür. Bu genin mutasyonu hücrelerin G1 fazına kontrolsüz geçişine ve kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olur. Ailesel melanom hastaları genellikle sporadik melanom geliştirenlerden daha gençtir ve tümörler sıklıkla çokludur. Ailesel melanomlardaki germline CDK4 mutasyonları tüm ailesel melanomların yaklaşık

%1'ini oluşturur. CDK4 mutasyonları, CDKN2A mutasyonlarından daha az yaygın olmasına rağmen, melanom gelişimi için eşit derecede yüksek risk taşır (61). MC1R mutasyonu da ailesel melanom oluşumu için risk faktörüdür. MC1R geni pigmentasyonun kontrolünü sağlar ve melanom için bilinen risk faktörleri olan kıvrık saç ve açık ten fenotipiyle ilişkilidir. Bununla birlikte bazı MC1R varyantları fenotipten ve UV maruziyetten bağımsız olarak riski artırabilmektedir ve bu kanserler genellikle CDKN2A ve BRAF genlerindeki ek mutasyonlarla ilişkilidir (28). Ayrıca bunlara ek olarak BAP1 allelinde inaktivasyon (uveal melanom, kutanöz melanom, renal hücreli karsinom, mezotelyoma, meningioma ve diğer tümörlere yol açabilir), XP (Kseroderma pigmentosum) ve RB1 (retinoblastom) genlerindeki mutasyonlar melanom için yüksek riskli mutasyonlardır (61) (Tablo 3).

2.4.6.3. Klinik Özellikler

Malign melanomun klinik özellikleri tümörün tipi, evresi, lokalizasyonu ile ilişkilidir. En fazla görüldüğü yerler her iki cinsiyette de yüz, kulak, baş ve boyun bölgesidir. Erkeklerde sırt ve omuzlarda, kadınlarda alt ekstremitelerde daha fazla görülmektedir. MM insidansı, altıncı dekatta pik yapmaktadır. Son yıllarda, orta yaş ve genç erişkinlerde de MM insidansı artış göstermektedir. Kutanöz MM'ların çoğu puberteden sonra ortaya çıkar ancak çocukluk döneminde de görülebilir (29). Puberteden önce ortaya çıkan melanomlar tüm melanomların %0,3-4'ünü kapsar. 20 yaşın altında ise yaklaşık %2 oranında görülür. Bu melanomlar konjenital (doğumda bulunan), infantil (1 yaşına kadar) ve çocukluk çağı (1 yaşından puberteye kadar) melanomları olarak sınıflandırılabilir (56).

Melanomlar prekürsör bir lezyon olmaksızın de novo olarak, önceden var olan konjenital veya edinsel nevüslerin içinde, displastik nevüslerden, çok nadiren hücreli mavi nevüs veya diğer dermal lezyonlar içinde gelişebilir. Herhangi bir benign edinsel melanositik nevüsün malign dönüşüm geçirme olasılığı oldukça düşüktür. Öte yandan, nodüler ve yüzeysel yayılan melanomların en az %35'i melanositik nevüs (doğuştan, edinsel veya displastik) zemininde ortaya çıkar. Dev konjenital nevüslerin yaklaşık %3-18'i malign transformasyon geçirirken daha küçük boyutlu konjenital nevüsler çok nadiren melanomatöz özellikler geliştirir. Lentigo malign melanom (LMM) ise önceden var olan benign veya displastik nevüslerle ilişkili değildir.

Melanomların çoğu de novo ortaya çıkar ve bu nedenle en azından radyal büyüme fazlarında klinik olarak düz lezyonlar olarak görülür. Potansiyel erken melanomun en önemli belirtileri şunlardır:

- 6.0 mm veya daha büyük çap
- lezyon sınırının düzensizliği

- düzensiz ve değişken pigmentasyon
- asimetri
- var olan lezyonda hızlı değişim.

Genellikle tümörün hızlı gelişmesiyle ilişkili olan ülserasyon varlığı da önemlidir ve potansiyel olarak kötü prognozun bir göstergesi olarak kabul edilir. Klinik olarak nodül oluşumu tümörün dikey büyüme fazına girdiğinin klinik bir göstegesidir. İyi huylu melanositik nevüslerin aksine, cilt çizgileri genellikle bir melanomun yüzeyinde yoktur. Benign lezyonların aksine asimetric ve düzensiz sınırlıdır. Rengi alacalı görünümde olup kahverengi, siyah, beyaz hatta kırmızı renkte bile olabilir. Klinik olarak MM lehine kullanılan özellikler “ABCDE” olarak özetlenmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Malign melanom lehine kullanılan ABCDE kriterleri.

A (Asymmetry)	Asimetri - Lezyonun bir yarısının diğer yarısıyla ayna görüntüsünde olmaması.
B (Border)	Lezyon sınırlarının düzensiz olması
C (Colour)	Homojen olmayan renk değişikliği.
D (Diameter)	Lezyon çapının 6 mm’den büyük olması
E (Evolution)	Lezyonun boyut, şekil ve renk gibi özelliklerinde değişiklik olması

Her ne kadar ABCDE kuralı MM’un klinik tanısı için standart bir klinik yöntem olarak kabul edilse de kısmen homojen pigmentasyon görülmesi, sınırların düzenli olması ve çapın küçük olması gibi erken MM’larda görülebilen morfolojik özellikler, bu yöntemi kısıtlamaktadır.

2.4.6.4. Histolojik Özellikler

Kutanöz melanomlar, histolojik olarak radyal ve vertikal büyüme fazı olarak ikiye ayrılır. Radyal büyüme fazında lezyon tamamen epidermise sınırlı iken papiller dermiste de mikroinvazyon görülebilir (mikroinvaziv radyal büyüme fazı) ve buna sıklıkla regresyon bulguları eşlik eder. Mikroinvazyon gösteren melanomlarda metastaz yapma ihtimali olmadığı kabul edilir ve sonuç olarak prognoz çok iyidir. Histolojik olarak, mikroinvaziv radyal büyüme fazında, intraepidermal bölgedeki tümör hücreleri ve yuvalarına benzeyen, her zaman üstteki epidermiste bulunanlardan daha küçük tümör yuvaları oluşturan, tek hücreler veya küçük yuvalar görülür. Genellikle lenfositik infiltrat eşlik eder. Mitotik figürler görülmez.

Dermiste, epidermisteki en büyük melanositik hücre kümesinden daha büyük çapta tümör olması ya da dermiste mitoz olması durumu vertikal büyüme fazı (VBF) olarak

değerlendirilir. Tüm melanomların yaklaşık %90'ı vertikal büyüme fazındadır ve aynı zamanda intraepidermal komponent içerir. Mitotik figürler yaygındır. Regresyon özellikleri görülebilir ancak genellikle tümörün tabanında yoktur. Tümör hücreleri pleomorfiktir ve apoptoz sıklıkla mevcuttur. Vertikal büyüme fazında, lenfovasküler invazyon ve metastatik yayılım ihtimali vardır (2). İntraepidermal komponent içermeyen %10 olgunun, intraepidermal komponentin hızlı progresyonu ile, dermisteki melanositlerden veya deri eklerinden de novo geliştiği düşünülmektedir (31).

2.4.6.5. Histopatolojik Tanı

Melanom tanısı genel olarak bazı histopatolojik kriterler ışığında verilmektedir. Fakat bu kriterler aynı lezyona bakan gözlemciler arasında farklı sonuçlanabileceği için düşük özgüllük ve duyarlılığa sahiptir. Bundan dolayı lezyon değerlendirilirken tüm kriterler göz önünde bulundurulmalı ve malign demek için yeterli sayıda kriterin karşılanması gerekir (46).

- **Lezyon boyutu:** Lezyon çapının 6 mm'den büyük olması, lezyonun derin dermis ve subkutan yağ dokuya kadar ulaşması malignite açısından uyarıcıdır. Lezyonun çapı 1 cm'den daha büyük ise MM olma olasılığı daha yüksektir. Fakat konjenital nevüs, Spitz nevüs, mavi nevüs ve derin penetran nevüsler bu boyut ve derinliğe ulaşabilmektedirler (46). Literatürde "küçük melanom" olarak tanımlanan 5 mm'den daha küçük melanomlar da vardır (9).
- **Asimetri:** Melanositik bir lezyonun ortasından vertikal bir çizgi çekildiğinde bir yarısının diğer tarafının ayna görüntüsü olmaması melanom tanısında kullanılan kriterlerdendir. İrregüler pigment dağılımı ve lenfositik infiltratın asimetrik olması da malignite açısından uyarıcı olmalıdır. Epidermal değişiklikler tüm melanositik lezyonlarda görülebilmek birlikte epidermal değişikliklerde asimetri MM olgularında görülür. MM'da epidermis genellikle bir alanda atrofiye giderken diğer bir alanda hiperplazi gösterebilmektedir (50).
- **Büyüme paterni:** Melanositler epitelde 3 tip paternde bulunabilir. Bunlar lentiginöz, pagetoid ve yuvalanma paternleridir.
 - Lentiginöz patern: İntraepidermal lentiginöz patern lentigo malignada, akrall lentiginöz melanomlarda (ALM) ve mukozal melanomlarda görülmektedir. Özellikle kronik olarak güneşe maruz kalan bölgelerde, akrall deride ve mukozal alanlarda daha yaygındır.
 - Pagetoid patern: Melanom hücrelerinin skuamöz epitelin tüm tabakaları boyunca saçılmış tek hücreler veya küçük hücre yuvalanmaları şeklinde

dağılımı olarak tanımlanır. Yüzeyel yayılan melanomlar için majör bir tanı kriteridir ancak benign melanositik lezyonlarda da görülebilmesi nedeniyle tanı koyarken dikkatli olunmalıdır.

- Yuvalanma paterni: Nevüslerdeki yuvalanmalar genellikle küçük ve iyi sınırlı olma eğilimindeyken MM’da yuva yapıları daha büyük, sınırları düzensiz ve birbirleriyle birleşme eğilimi gösterir. Ancak özel bölge yerleşimli nevüslerde de bu tarz benzer değişikliklerin görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Dermis içerisinde atipik melanositlerin oluşturduğu solid tabakalar şeklindeki topluluklar ve bu toplulukların çevre dermal yapıları biçimsel değişikliğe uğratması da MM açısından uyarıcıdır.

- **Atipi:** Melanositik bir lezyonda nükleuslar iri ve düzensiz, nükleoller büyük ve eozinofilikse tanı hemen her zaman MM lehinedir. Kaba kromatin yapısı ve nükleer membranda kalınlaşma görülebilir. Sitoplazmada tozsu pigment ve güve yeniği görüntüsü de yardımcıdır. Tümörü oluşturan hücreler çok farklı morfolojik özellikler gösterebilir. Bunlar arasında en sık epiteloid tip görülmekle birlikte iğsi, nevoid, miksoid, balon hücreli, taşlı yüzük hücreli, pleomorfik, rabdoid, küçük hücreli, berrak hücreli ve dev hücreli melanom tipleri bulunmaktadır (1).
- **Pleomorfizm ve Mitotik Figürler:** Belirgin pleomorfizme sahip hücrelerin varlığı MM tanısı için oldukça yardımcı bir bulgudur. Fakat displastik nevüslerde de bazı alanlarda selüler pleomorfizmin görülebileceği akılda tutulmalıdır. Mitotik figürler lezyonun üst kısımlarında tek tük kabul edilebilir fakat derin kısımlarda mitotik figürlerin özellikle gruplar halinde saptanması MM için oldukça önemli bir morfolojik bulgudur. Selüler atipi, pleomorfizm ve mitotik figürlerin aynı anda varlığı o lezyonun hemen her zaman MM olabileceğini göstermektedir.
- **Diğer Özellikler:** Melanomlar önemli sıklıkta spontan regresyon gösteren tümörlerdir. Bazı metastatik melanomlarda bu nedenle primer odak saptanamamaktadır. Regresyon, sitotoksik lenfositlerin melanom hücrelerini eliminasyonundan kaynaklanır ve en sık mikroinvaziv melanomlarda saptanır. Komplet regresyon metastatik yayılıma neden olabildiği için kötü prognoz kriteridir (30).

İnvaziv melanomlarda tümör kalınlığı arttıkça lenfositik infiltrasyonun ve diğer doku cevabı bulgularının ters orantılı olarak azaldığı saptanmıştır. Bu yüzden genellikle Breslow

kalınlığı 1-2 mm'nin altındaki melanomlarda, papiller dermisteki lenfositik infiltrasyonun daha belirgin olduğu görülmüştür.

Birçok invaziv melanom olgusu retiküler dermiste veya deri altı yağ dokusunda ana tümör kitlesinden bağımsız küçük odaklar içerir ve bu odaklara mikroskopik satellit lezyon denir. Bu tümör odakları en az 0.05 mm çaptadırlar (21).

2.4.6.6. Malign Melanom Sınıflandırması ve Alt Tipleri

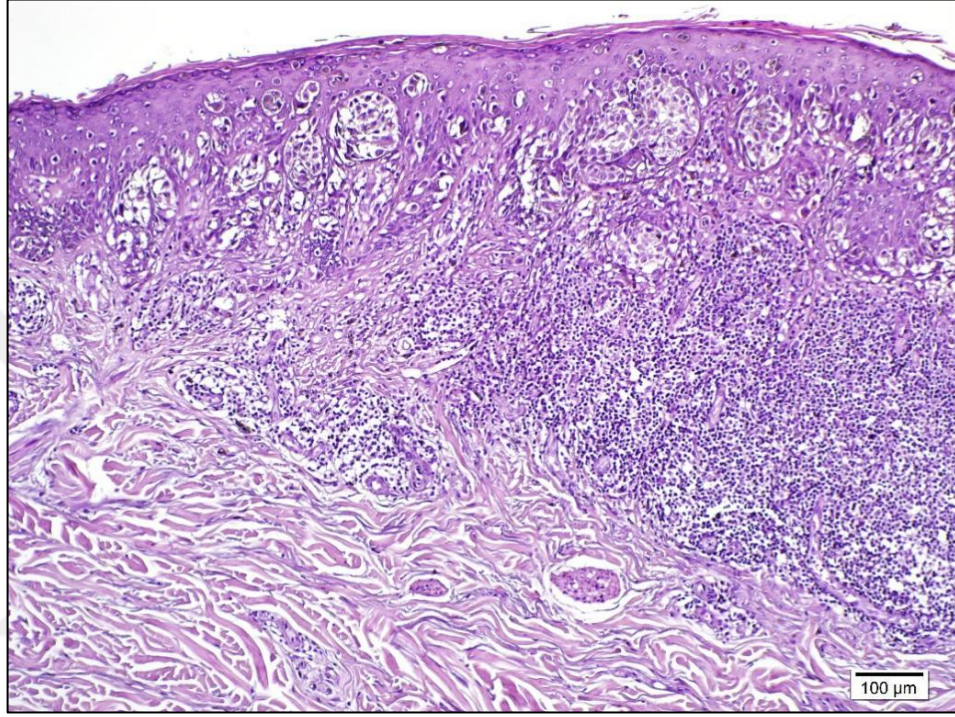
DSÖ klinik, histopatolojik, epidemiyolojik ve genomik gözlemlerle melanom gelişiminde 9 farklı yolak belirlemiştir (Tablo 5).

Tablo 5. 2018 DSÖ sınıflamasına göre melanom gelişiminde farklı yolaklar.

Melanom sınıflandırması (2018 DSÖ Sınıflandırması)	
Güneşe maruz kalan bölgelerde gelişen melanomlar	Yolak 1: Düşük- KGH melanom/ Yüzeyel yayılan melanom
	Yolak 2: Yüksek- KGH melanom/ Lentigo malign melanom
	Yolak 3: Desmoplastik melanom
Güneş görmeyen ya da UV ışın maruziyeti ile etiyolojik olarak ilişkisiz gelişen melanomlar	Yolak 4: Malign Spitz tümör (Spitzoid melanom)
	Yolak 5: Akral melanom
	Yolak 6: Mukozal melanom
	Yolak 7: Konjenital nevüs zemininde gelişen malign melanom
	Yolak 8: Mavi nevüs zemininde gelişen melanom
	Yolak 9: Uveal malign melanom

Yolak I: Düşük kümülatif güneş hasarlı melanom/Yüzeyel yayılan melanom: Yüzeyel yayılan melanom (YYM) en yaygın varyanttır. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Kadınlarda öncelikle bacaklarda görülürken, erkeklerde gövdede daha sıktır. Radyal büyüme gösteren, epidermisi tam kat tutan, tek tek ve kümeler halinde dağılmış atipik melanositlerin asimetrik proliferasyonu (“buckshot” saçılımı) ile karakterizedir ve Paget hastalığına benzer bir görüntüsü vardır. Ancak Paget hastalığında hücreler bazal tabakada yüzeysel olarak bulunma eğilimindeyken, melanom hücreleri epitelin tüm katmanlarında bulunabilir. Hücreler geniş sitoplazmalı ve epiteloid karakterdedir. Sitoplazmada genellikle ince tozsu melanin pigmenti bulunur. Belirgin eozinofilik nükleollere sahip pleomorfik veziküler nükleusları vardır; atipik formlar dahil dağınık mitotik figürler belirgin olabilir. Bu varyantın karakteristik özelliği, bir rete ucundan diğerine devamlılık halinde tümör büyümesidir (bu durum genellikle junctional veya bileşik nevüslerde görülmez) (Şekil 12). Lentigo malignanın aksine, genellikle solar elastoz çok az görülür (17). Belirgin pagetoid yayılım, tozsu melanin pigmenti ve epiteloid melanositler gibi YYM morfolojisine ait özellikler gösteren ancak yaygın solar elastoz izlenen melanomlar da düşük kümülatif güneş

hasarı (KGH) melanom grubunda ele alınmalıdır (26). YYM'larda en sık MAPK yolağını aktive etmesiyle bilinen BRAF V600E mutasyonu görülür. Belirgin solar elastozun olmayışı BRAF V600E mutasyon genotipini tahmin etmede en önemli morfolojik kriter olarak saptanmıştır. Ayrıca solar hasara göre BRAF V600E mutasyon durumunu tahmin etme uyumu, YYM, nodüler melanom (NM) veya LMM gibi histolojik tiplendirme uyumundan daha yüksek bulunmuştur (12).

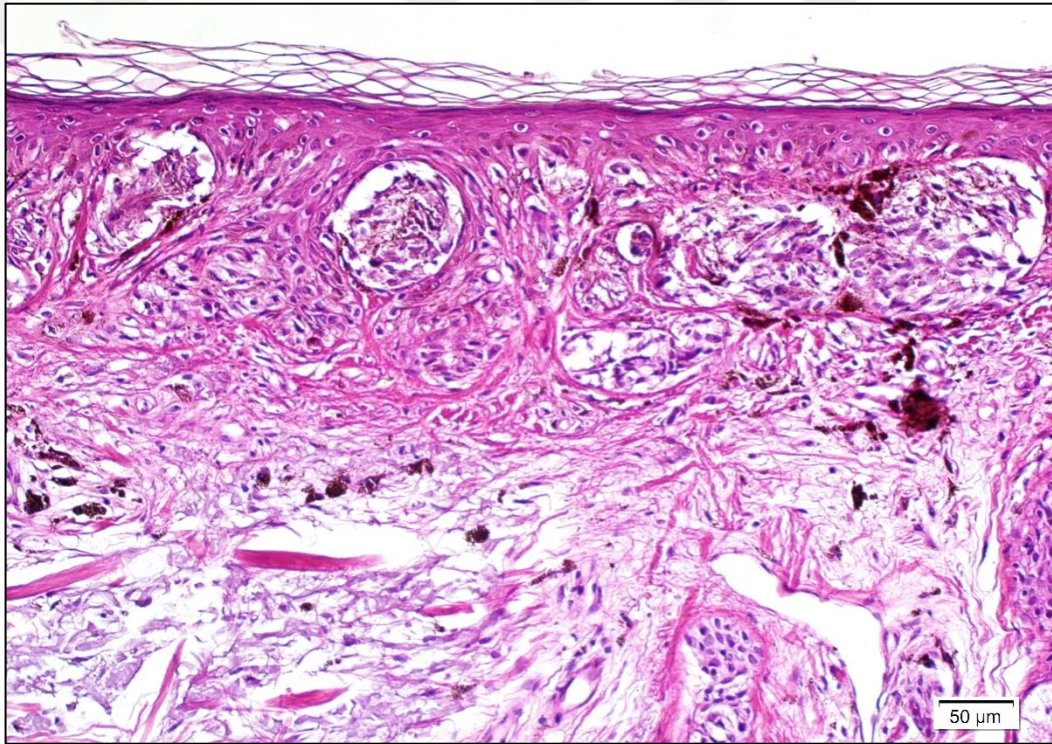


Şekil 12. Yüzeysel yayılan melanom. Belirgin junctional aktivite vardır ve atipik melanositler epidermis boyunca geniş bir şekilde dağılmıştır (H&E x100).

Yolak II: Yüksek kümülatif güneş hasarlı melanom/Lentigo Malign Melanom:

LMM'un in situ formu lentigo maligna (LM) olarak adlandırılır. LM ağırlıklı olarak dermoepidermal bileşke boyunca yer alan atipik melanositlerin proliferasyonu ile karakterizedir. Kronik güneş hasarının göstergesi olan solar elastoz özellikle baş ve boyun bölgesindeki vakalarda daha belirgindir. Genellikle tümör hücrelerinin sitoplazmasında fiksasyon artefaktı görülür. Nükleuslar hiperkromatik, pleomorfik ve köşelidir. Hücreler sıklıkla yüzeye dik olarak yerleşir. Kıl foliküllerinin ve deri eklerinin tutulumu karakteristik bir bulgudur. İleri lezyonlarda junctional yuvalar belirgindir ve multinükleer tümör dev hücreleri yaygın olarak görülür. Pigmentasyon miktarı değişkendir, ancak sıklıkla belirgindir ve bazen stratum korneum da dahil olmak üzere epidermin tüm katmanlarında bulunabilir. Çok seyrek olarak belirgin intraepidermal (pagetoid) yayılım varlığı, YYM ile histolojik örtüşmeye neden olabilir, ancak junctional yuvalanma genellikle LM'da daha az belirgindir. LM, aktinik hasar görülen bölgelerde ortaya çıkar; bu durumda epidermis tipik

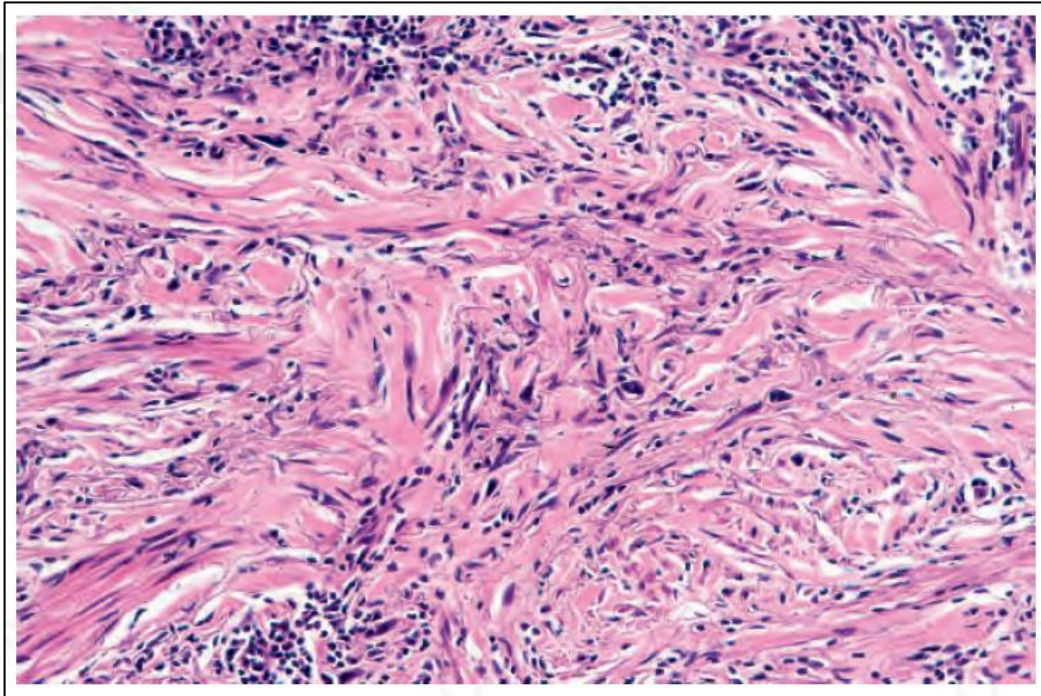
olarak atrofiktir ve dermiste solar elastoz görülür (Şekil 13). Papiller dermiste genellikle melanofajlar ve dağınık kronik inflamatuvar hücreler bulunur. İnflamatuvar hücrelerin çok sayıda mevcut olması genellikle invazyonla ilişkilendirilir, bu nedenle invaziv alanı değerlendirmek için çok sayıda seri kesit yapmak gerekebilir. LMM multifokal olabilir ve genellikle iğsi hücrelerden oluşur. Komşu saç foliküllerinin geniş tutulumu erken invazyonu değerlendirmede güçlük yaratabilir. Genellikle nörotropizm ile birlikte olan desmoplazi, vakaların önemli bir yüzdesinde mevcuttur. Çok nadiren storiform büyüme paterni belirgin olabilir. Bu durum amelanotik olanlarda özellikle küçük biyopsilerde dermatofibrosarkoma protuberans ile karışıklığa yol açabilir (17). LMM, en yüksek mutasyon yüküne sahip tümörlerdendir. Lezyonlar NF-1 kaybı, NRAS, BRAF ve KIT mutasyonları ile karakterizedir (80).



Şekil 13. Lentigo malign melanomlarda epidermis tipik olarak atrofiktir ve dermiste solar elastoz görülür (H&E x200).

Yolak III: Desmoplastik Melanom (DM): Bu kategorideki tümörler, kollajen demetleriyle çevrelenmiş uzun iğsi hücrelerden oluşur. Sıklıkla belirgin güneş hasarlı deride gelişir. Stromal bileşen, farklı tümörlerde değişkenlik gösterir ve bazen schwannian stromaya benzer bir görünüm olabilir. Bazılarında dağınık iğsi hücreler ve bol kollajen bulunurken diğerlerinde yüksek selülarite ve daha az stroma vardır. Bu ikinci grup genellikle iğsi hücreli melanom olarak adlandırılır. DM, iğsi hücreli melanomun desmoplastik/fibrotik bir varyantı olarak kabul edilebilir ve stroma/kollajen miktarı tümör kitlesinin >%90'ını

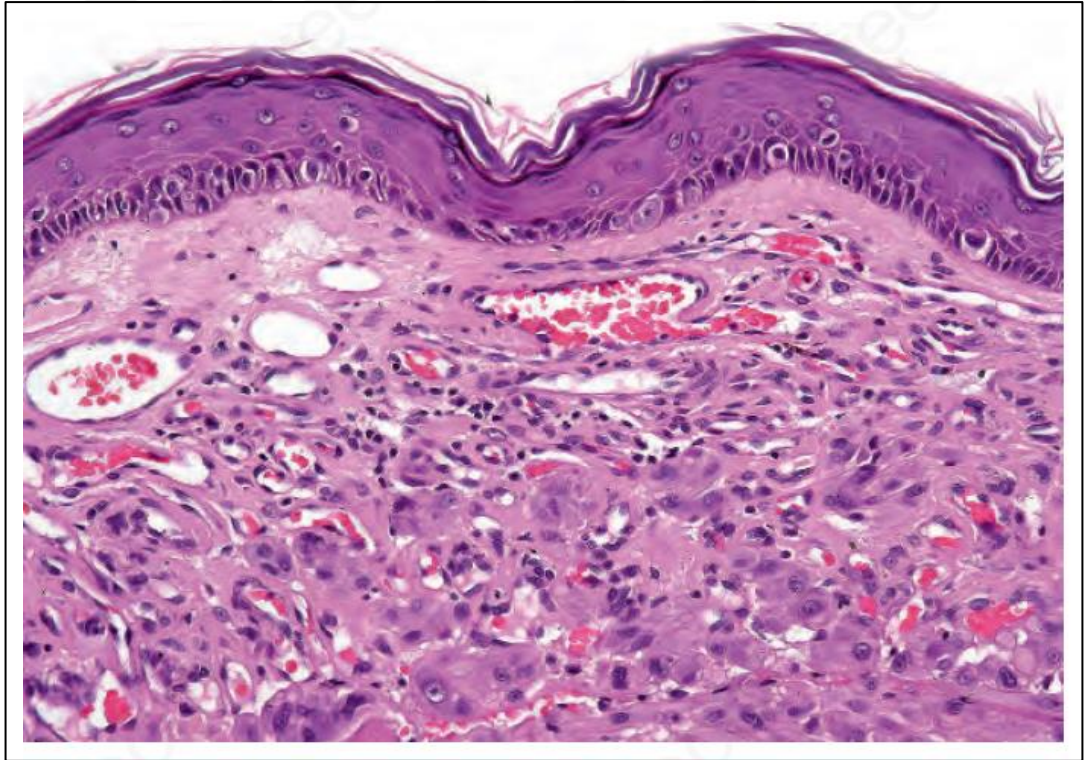
oluşturur. DM hücreleri fibroblastlara benzer, ancak hiperkromatik ve hatta bizar nükleuslu dağınık hücreler görülür. Yüzeyde LM komponenti ve multinükleer hücreler görülebilir (61). Epidermis sıklıkla ince veya atrofik olup yüzeysel dermiste belirgin solar elastoz gözlenir. Dermiste, bazen schwannian stromaya benzer iğsi hücrelerden oluşan, sıklıkla pigment oranı düşük, hiposelüler, ince, sklerotik veya matür kollajen liflerden zengin bir melanom tipidir (Şekil 14). Stromada fibromiksoid görünüm olabilir. Sıklıkla deri altı yağ dokusuna interlobüler septalar boyunca aşikâr olmayan infiltrasyon gösterir (40). DM’da lenfoid agregatlar görülebilir; bu durum tanı açısından ipucu niteliğinde olabilir ve yüksek mutasyon yüküyle ilişkilendirilmiştir (61,27). BRAF, NRAS ve KIT mutasyonları DM’da genellikle yoktur. Sıklıkla NF-1 mutasyonları görülür (25).



Şekil 14. Desmoplastik melanomda kollajenöz stroma içerisinde dağınık bazofilik sitoplazmalı tümör hücreleri mevcuttur (17).

Yolak IV: Spitz melanom (SM): Spitz nevüsün tanısı ve özellikle melanomdan ayrımı dermatopatolojinin en zor alanlarından biridir. Spitz nevüs ağırlıklı olarak çocukların ve genç erişkinlerin lezyonudur, spitzoid melanomlarsa en sık orta yaşlı ve yaşlılarda görülür. Spitzoid melanom tanısını destekleyebilecek özellikler arasında büyük boyut, derin dermiste tutulum, parakeratoz, epidermal atrofi (Spitz nevüse özgü belirgin epidermal hiperplazinin aksine), asimetri ve lezyon sınırlarının iyi olmaması, lezyonun kenarında pagetoid yayılım (Spitz nevüslerde nevüsün merkezinde pagetoid yayılım oldukça yaygındır), Kamino cisimciklerinin yokluğu, tozsu pigmentasyon, dermal yuvaların junctional yuvalardan büyük olması, dermal komponentte difüz yuva paterni oluşturmayan

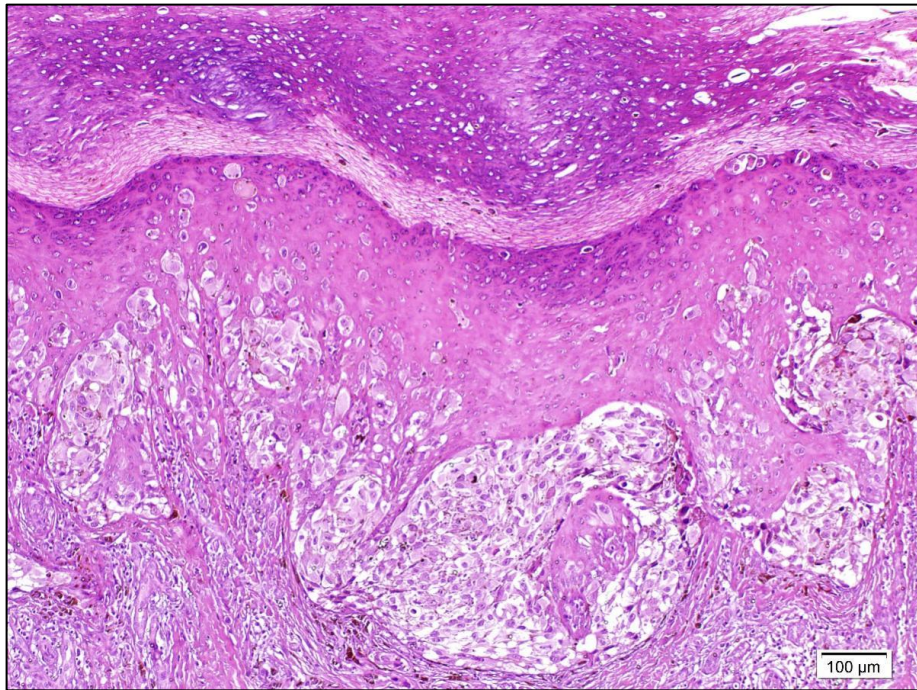
hücreler, matürasyon görülmemesi, nükleer pleomorfizm ve hiperkromatizm, lezyonun derindeki veya atipik mitozların bulunması yer alır (17) Mones ve Ackerman, Spitzoid melanomlarda yalnızca hafif asimetri gösteren vertikal oryante olmuş tümör hücrelerinin derin dermis veya subkutan yağ dokuyu infiltrate etmesinin önemli bir ipucu olduğunu vurguladılar. Diğer ipuçları arasında, genellikle tümörün tabanında düzensiz melanin dağılımı, yüzeysel dermiste ektatik damarların varlığı, dermal yuvaların ve fasiküllerin boyut ve şekillerinin farklı olması, yuvaların ve fasiküllerin birleşerek yaygın tümör hücresi tabakaları oluşturması ve adnekslerin azalması veya kaybı yer alır (Şekil 15). Ayrıca, lezyonun yüzeyindeki özelliklerin Spitz nevüslerden neredeyse ayırt edilemez olabileceğine de dikkat çekmişlerdir. Epidermisin belirgin incilmesi Spitz nevüsün aksine melanomu destekleyen bir özelliktir, ancak bazıları bunun yararlılığını sorgulamaktadır. Bu özelliğin, epidermisin incilmesi sürekli olduğunda yararlı olduğunu, ancak fokal bir odakta olduğunda bunun tanısal açıdan yardımcı olmadığını belirtirler (55).



Şekil 15. Dermisteki geniş eozinofilik sitoplazmalı hücreler ve yüzeysel dermisteki ektatik damarlar Spitzoid bir lezyonu düşündürmektedir (17).

ALK, ROS1, NTRK1, NTRK3, RET ve MET gibi çeşitli tirozin kinaz reseptör genlerinde translokasyon ve kinaz füzyonlarını içeren genetik re-aranjmanlar veya serin-treonin kinaz ailesi üyesi BRAF genindeki mutasyonlar malign spitz tümörlerin %39'unda görülür.

Yolak V: Akral melanom: Akral melanom, el ve ayak parmaklarının volar bölgesi, avuç içi, ayak tabanı ve tırnak yatağı gibi kıl içermeyen deri bölgelerinde görülür. Bu bölgeler içinde en sık görüldüğü bölge plantar bölgedir. Bu bölgelerin dorsal yüzlerinde görülen melanomlar ise, KGH-ilişkili melanomları temsil edebilir. Çoğunlukla yaşlı popülasyonu etkiler ve kadınlarda daha sıktır. Kıl içermeyen deri, kalın stratum tabakası sayesinde UV ışınlarını dağıtarak epidermis ve dermisi koruyan bariyer görevi görür (12). Çoğu akral melanom lentiginöz melanom formundadır. Bunu nodüler ve yüzeyel yayılım gösteren alt tipler takip eder (Şekil 16). Radyal büyüme fazının erken dönemlerinde, düzensiz epidermal hiperplazi ve dağınık, bazal yerleşimli, atipik melanositlerden oluşan değişiklikler oldukça belirsiz olabilir. Lezyon ilerledikçe, retelerde belirgin uzama ve bariz melanositik atipi ile akantoz görülür. Epiderminin alt kısımları, nükleer pleomorfizm ve hiperkromatizm ile karakterize ve sitoplazmik fiksasyon retraksiyon artefaktı içeren çok sayıda atipik melanosit tarafından infiltre edilir. Nükleoller ve mitotik figürler görülür. İğsi formlara en sık rastlansa da bazen epiteloid ve dev hücreler de belirgin olabilir. Şiddetli bant tarzı bir kronik inflamasyon sıklıkla mevcuttur. Vertikal büyüme fazında desmoplastik büyüme paterninin eşlik edebildiği iğsi hücrelerden oluşabilirler (17). Akral melanomlarda, nokta mutasyon yükü daha düşük olup, kopya sayısı değişiklikleri ile CCND1 (siklin D1) ve KIT gibi çoklu gen amplifikasyonlarının insidansı yüksektir. Somatik TERT translokasyonu, kopya artışı, “missense” ve promotor mutasyonları veya germline değişiklikler hastaların %41’inde tanımlanmıştır (25).



Şekil 16. Akral malign melanom. Tümör hücreleri epidermiste lentiginöz ve yuva paterninde dağılım göstermektedir (H&E x100).

Yolak VI: Mukozal melanom: Melanom deri dışında orbita, oral ve nazal kaviterlerde, dış genital organlar, vajina, üretra ve anüs dahil olmak üzere çok çeşitli bölgelerde ortaya çıkabilir. Genel olarak, mukozal tümörler agresif davranış ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Primer melanom nadir olarak meninksler, özofagus, mide, uterus, serviks, meme, safra sistemi, bronşlar ve adrenal bezlerde de bulunur. Mukozal melanomların %45-55'i baş ve boyunda (bunların da %50-80'i oral kavite ve paranazal sinüsler), %25'i anorektal bölgeler, %15-20'si de vulvovaginal bölgelerde görülür. Mukozal melanomlar tanısında çoğunlukla ilerlemiş evrededir; sebebi ise mukozal melanomların teşhisinin güç olmasıdır. Mukozal melanomların prognozu kutanöz melanomlara göre kötü seyretmektedir. Kutanöz melanomlar erkeklerde daha sık olmasına rağmen mukozal melanomlar kadınlarda daha sık teşhis edilmektedir. Histolojik olarak en sık lentiginöz ve nodüler patern görülür. Epiteloid ve iğsi hücreli, ovoid nükleuslu, belirgin nükleoller olan amfofilik veya eozinofilik sitoplazmalı melanositlerden oluşur. Değişken miktarda pigmentasyon eşlik eder. Mukozal melanomlarda KIT ve NRAS mutasyonları daha baskın olarak görülür (25).

Yolak VII: Konjenital nevüsten gelişen melanom: Doğumda mevcut olan melanositik nevüsler konjenital nevüs olarak adlandırılır ve 3 grupta incelenir. Boyutlarına göre küçük, orta, büyük ve dev olarak sınıflandırılmaktadır. 1,5 cm'den küçük lezyonlar küçük, 1,5 cm ile 5 cm arasındaki lezyonlar orta, 5 cm ile 20 arasındaki lezyonlar büyük, 20 cm'den büyük olanlar ise dev konjenital nevüs olarak kabul edilir (19). Dev bir konjenital nevüste hem deri hem de deri dışı melanom gelişme riski son yapılan çalışmalarda %1 ila %2 olarak tahmin edilmektedir (16). Dev konjenital nevüslerden gelişen melanomların çocukluk dönemi sonrası görülme olasılığı düşüktür. Çocuklarda intradermal melanom belirgin malign özelliklere sahiptir. Üç temel histolojik patern vardır: Hiperkromatik ve nükleoller belirgin epiteloid hücreler, Ewing sarkomuna benzer küçük yuvarlak dar sitoplazmalı hücreler ve belirgin nükleollü geniş epiteloid hücreler. Genellikle nekroz görülür, mitoz sıklığıdır. Heterolog diferansiyasyon görülebilir. Ayırıcı tanıda dev konjenital nevüslerde gelişen proliferatif nodüller vardır. Bu nodüller nevüsten daha büyük hücrelerden oluşur. Bu hücreler nodül sınırına doğru matüre olarak zemindeki nevüs ile yavaş geçiş gösterir. Melanom ise, çevredeki nevüs hücreleri ile keskin sınırlı olma eğilimindedir ve pleomorfizm belirgindir. NRAS mutasyonu konjenital nevüs zemininde gelişen melanomlarda sık görülür (25).

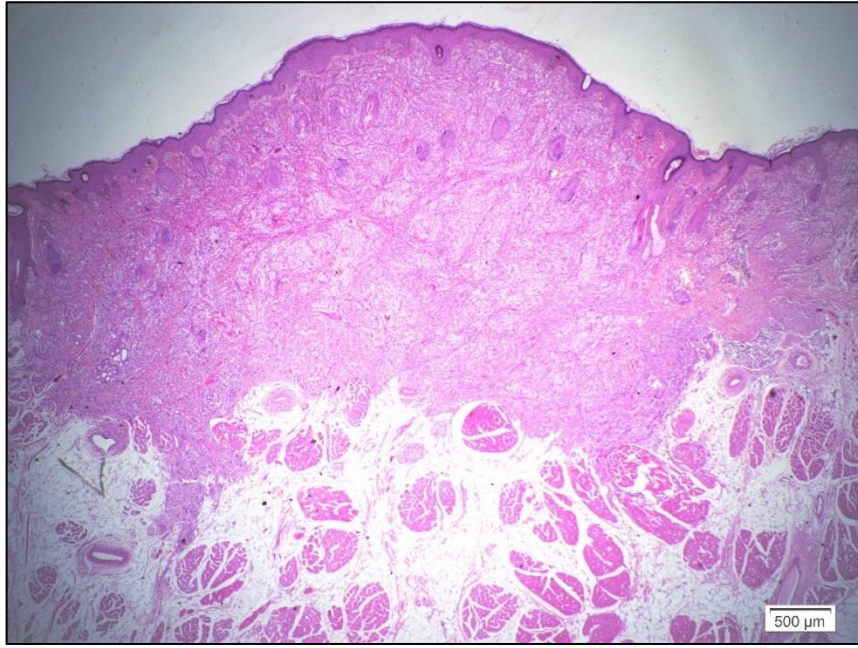
Yolak VIII: Mavi Nevüsten gelişen melanom: Mavi nevüs zemininden gelişen melanomlar sıklıkla selüler mavi nevüs zemininden gelişir. Epidermis genellikle tutulmaz fakat ülserasyon görülebilir. Şiddetli atipiyeye sahip iğsi ve epiteloid melanositlerde yüksek

mitotik aktivite görülür. İnvaziv tümör nodülü çevre adneksiyel yapıları ortadan kaldırabilir. Belirgin selülarite ve mitozun olmadığı olgularda, nükleer BAP1 immünreaktivitesinin kaybı malign neoplaziyi kuvvetle destekler. Tümör nodülü periferinde sıklıkla önceden var olan mavi nevüs kalıntısı bulunur. Mavi nevüsten gelişen melanomlarda saptanan GNAQ, GNA11, PLCB4 ve CYSLTR2 genlerindeki mutasyonlar hem mavi nevüslerde hem de ilişkili melanomlarda görülür (25).

Yolak IX: Uveal Melanom: Uveal melanomlar iris, silyer cisimcik ve koroiddeki melanositlerden kaynaklanan malign tümördür. Vakaların %90'u koroidden gelişir. Histolojik olarak uveal melanomlar; iğsi hücreli ve/veya epitelooid morfolojide olabilir. Uveal melanomlarda kutanöz melanomlarda görülen tipik mutasyonlar (BRAF, NRAS ve NF-1 gibi) yerine GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2 ve BAP-1 gibi mavi nevüslerden kaynaklanan melanomlarla benzer mutasyonlar görülür.

Nodüler melanom: Nodüler melanomlar, yukarıda tanımlanan yolakların tümünde görülebilir. Bu nedenle epidemiyolojik ve genetik özellikleri heterojendir (26).

Kutanöz melanomların çoğu, vertikal büyüme fazına geçmeden epidermis ve yüzeysel dermisteki atipik melanositlerin radyal büyümesinden kaynaklanır. Nodüler melanomlar ise radyal büyüme fazı içermeyen ve direk vertikal büyüme fazına geçen MM tipidir (25). Genellikle 5. ve 6. dekatlar arasında ve erkeklerde daha sık görülür. Histolojik olarak polipoid gelişim gösteren, yuvalar veya tabakalar şeklinde büyüyen, matürasyon göstermeyen, genellikle epitelooid yer yer iğsi, multinükleer hücrelerden oluşur. Yüzeyde ülserasyon görülebilir. Tümör hücrelerinin epidermise yayılımı, dermal komponent bitiminden sonraki 3 rete ile sınırlı olması gerekir (Şekil 17). Aksi halde bu lezyonun nodüler melanom değil farklı yolaktan geliştiğini gösterir (26). Nodüler melanomlarda görülen genetik mutasyon paternleri diğer melanom alt tipleriyle benzer olup BRAF ve NRAS genlerinde mutasyon görülür.



Şekil 17. Nodüler melanom. Tümör hücreleri radyal büyüme fazı içermemekte olup vertikal büyüme fazı göstermektedir (H&E x20).

2.4.6.7. Malign Melanomda Prognostik Faktörler

Hastalığın prognozunu belirlemede en önemli faktör klinik ve patolojik evredir. Hastaya uygun tedaviyi belirlemek ve hastalığın seyrini öngörmek için bir dizi parametre mevcuttur (Tablo 6).

Tablo 6. Malign melanomda prognostik faktörler.

Histopatolojik	Klinik
Uzak Metastaz (K)	Kadın cinsiyet (O/T)
Lenf nodu tutulumu (K)	İleri yaş (K/T)
Mikro/Makro Satellitozis ve in-Transit Metastaz (K)	Anatomik bölge (T)
Artmış Breslow kalınlığı (K)	Gebelik (T)
Ülserasyon (K)	Vitiligo (O/T)
Artmış mitotik indeks (K/T)	İmmüsupresyon (K/T)
Artmış nükleer volüme (K/T)	Lokal rekürrens (K/T)
Lenfovasküler invazyon (K/T)	İMMÜNHİSTOKİMYASAL/ MOLEKÜLER
Clark seviyesi (T)	11q13 (CCND1) kazanımı (K)
Histolojik alt tip (T)	8q24 (MYC) kazanımı (K)
Lenfositik infiltrat (O/T)	Topoizomeraz amplifikasyonu (K/T)
Regresyon (T)	Monozomi 3 (BAP1 kaybı) (oküler melanom) (K)
Nevüs birlikteliği (T)	Sınıf 2 gen ekspresyon profili (Oküler/kutanöz melanom) (K)

K: Kötü prognostik faktör, T: Tartışmalı O: Olumlu prognostik faktör (61)

2.4.6.8. Malign Melanomda Histopatolojik Prognostik Faktörler

Lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz: Lenf nodu tutulumu uzak metastazlar dışında yaşam süresini etkileyen tek ve en önemli prognostik belirleyicidir. Sentinel lenf nodu primer tümörün lenfatikinin ilk drene olduğu lenf nodu olarak tanımlanır ve birden fazla olabilir. Sentinel lenf nodunda metastaz görülmezse diğer lenf nodlarında da büyük ihtimalle tümör bulunmayacağı kabul edilir. Tümörün lenf nodu kapsülü dışına çıkarak komşu dokuları infiltrate etmesi ektranodal yayılım olarak değerlendirilir ve prognozu kötü etkiler. Lenf nodlarını değerlendirirken benign nevüs hücrelerinin de görülebileceği akılda tutulmalıdır. Metastazın anatomik bölgesine bağlı olarak sağkalımda küçük farklılıklar vardır: Buna göre deri / deri altı / uzak lenf düğümleri (M1a), akciğer (M1b), merkezi sinir sistemi dışındaki uzak bölgeler (M1c), merkezi sinir sistemi dahil uzak bölgeler (M1d) olarak sınıflandırılır (61). Her biri serum LDH düzeylerinde artış olup olmamasına bağlı olarak alt gruplara ayrılır.

Satellit nodüller ve in-transit metastaz: Ana tümör kitlesinden ayrı tümör depozitlerinin olması prognoz üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Mikrosatellit, tanım olarak ana tümöral kitleden stroma ile ayrılmış ayrı bir kitle olarak tanımlanmaktadır. Aradaki stromada fibrotik skar dokusu ve inflamasyon görülmesi durumunda satellit olarak değerlendirilmemesi gerekmektedir. Makrosatellit ise klinik veya makroskopik olarak seçilebilen ana tümöral kitleden ayrı bir nodül olarak tanımlanmaktadır. İn-transit metastaz ana tümöral kitlesi ile tümörün ilk drene olduğu lenf nodu arasında ana tümöral kitleden en az 2 cm uzaklıkta izlenen ikinci bir tümöral kitle olarak tanımlanmaktadır. Bu antiteler arasında yapılan analizlerde sağkalım açısından bir farklılık saptanmamıştır (35).

Breslow kalınlığı: Breslow kalınlığı MM için en önemli prognostik faktördür ve tümör kalınlığı arttıkça prognoz giderek kötüleşir. Breslow kalınlığı mikroskop büyütmesiyle kalibre edilmiş oküler mikrometre ile ölçülmelidir. En doğru ölçüm epidermal yüzeye dik olacak şekilde alınan kesitlerde verilebilir. Ölçüm granüler tabakanın üst kısmından başlayıp invazyonun en derin olduğu yere kadar epidermisten bir çizgi çekilerek yapılır. Ülserasyon mevcut ise ölçüm ülserin tabanından başlar. Polipoid lezyonlarda da benzer şekilde tümörün en kalın olduğu yerden ölçüm yapılmalıdır. Regresyon mevcut ise ölçüm kalıntı tümörün en derin olduğu yere kadar yapılır. Satellit lezyonlar ve periadneksiyel tümör yayılımları ölçüme dahil edilmemelidir. Yüzeyel alınan biopsi örneklerinde tümör kalınlığı doğru şekilde verilemediği durumlarda ve derin cerrahi sınırdaki tümör mevcut ise kalınlığın daha fazla olabileceği raporda belirtilmelidir. Breslow sınıflamasında 4 seviye vardır (Tablo 7) (32).

Tablo 7. Breslow sınıflaması.

EVRE 1	0.76 MM'DEN AZ
EVRE 2	0.76-1.50 MM ARASINDA
EVRE 3	1.50-4.00 MM ARASINDA
EVRE 4	4.00 MM'DEN FAZLA

Ülserasyon: Ülserasyon varlığı sağkalımı belirleyen önemli bir prognostik parametredir. Ülserasyon demek için epidermisin tam kat kaybolması yanı sıra fibrin birikimi, nötrofiller gibi reaktif değişikliklerin olması gerekir. Ülserasyonun travma gibi nedenlerle olmadığını kanıtlamak için mutlaka klinik korelasyon gereklidir. Ülser varlığı T evresini a'dan b'ye değiştirir. Herhangi bir ülserasyon varlığı mutlaka raporda belirtilmelidir ancak özellikle ülsere alanın genişliği 3 mm'yi aştığında olumsuz etki artar. Artan ülserasyon yüzdesi ile hem sentinel lenf nodu tutulumu hem de genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Artmış mitotik indeks: Mitoz sayısı hastaların prognozu açısından oldukça önemli bir histopatolojik parametredir. Mitoz sayımı için "hot spot" olarak adlandırılan mitozun en yoğun olduğu bölge seçilir ve mm² başına düzen dermal mitoz sayısı rapor edilir.

Clark Seviyesi: Clark invazyon düzeyi tek değişkenli analizlerde prognostik olarak anlamlı bulunmakla birlikte, gözlemciler arasında tekrarlanabilirliğinin düşük olması nedeniyle, prognoz tayininde tümör kalınlığı kadar başarılı bir parametre olarak kabul edilmemektedir. Derinin farklı anatomik bölge tutulumuna göre I'den V'e kadar Clark seviyesi verilir (Tablo 8). Clark seviyesi aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır: (65)

Tablo 8. Clark seviyesi.

Melanom hücreleri epidermise sınırlıdır.
Melanom hücreleri papiller dermise girmiş, ancak papiller dermisi doldurmamış ve genişletmemiştir
Melanom hücreleri papiller dermisi doldurmuş ve genişletmiştir. Tümör papiller-retiküler dermal alana doğru uzanım gösterir.
Melanom hücreleri retiküler dermise infiltredir.
Melanom hücreleri subkutan dokuya infiltredir.

Histolojik alt tip: Histolojik alt tip olarak tümör kalınlığı, ülserasyon ve evre düzeltilindiğinde YYMM, NM ve ALM arasında hayatta kalma süresi bakımından anlamlı fark olmadığı konusunda genel olarak fikir birliği vardır. McGovern ve arkadaşları tarafından LMM'un özellikle kadınlarda tümör kalınlığından bağımsız olarak daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Almanya'da yapılan bir araştırmada ise tümör kalınlığından bağımsız olarak nodüler melanomların diğer alt tiplere göre daha kötü gidişli

olduğu ileri sürülmüştür. Desmoplastik melanomlar diğer histolojik tiplerle karşılaştırıldığında daha olumlu bir prognoza sahiptir (61).

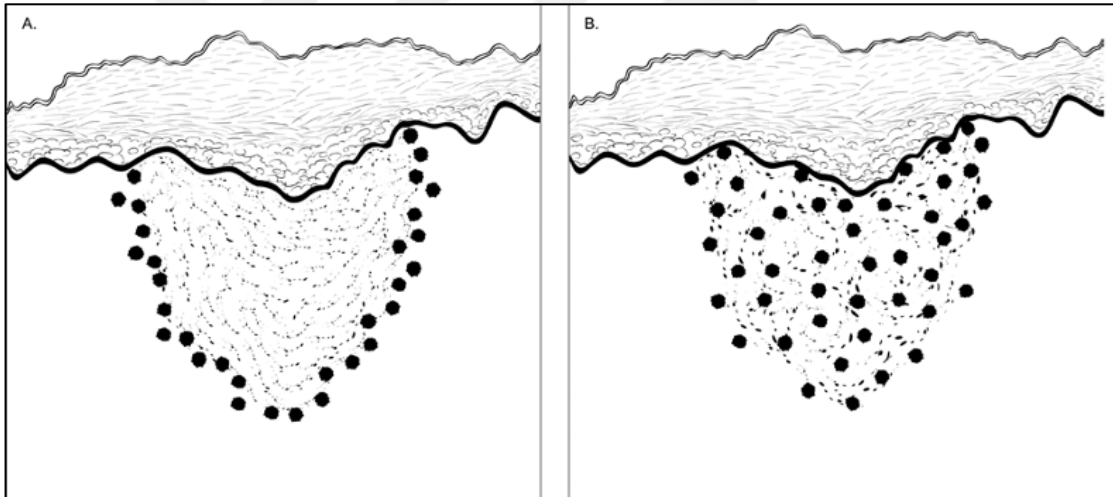
Lenfositik infiltrat: Tümörü infiltre eden lenfosit (TİL) varlığı konak immün yanıtının yansıması olarak düşünülmektedir ve TİL yoğunluğunun fazla olması olumlu prognostik bir faktördür. TİL değerlendirilmesi semi kantitatif olarak şu şekildedir:

TİL yok: MM odağının çevresinde lenfositler yok.

TİL var, belirsiz: lenfositler MM’u fokal olarak infiltre ediyor ve vertikal büyüme fazının bazalinde kalıyor (izole, multifokal veya segmental).

TİL var, belirgin: lenfositler vertikal büyüme fazının bazalini difüz olarak infiltre ediyor veya tümörün invaziv komponentine giriyor (Şekil 18).

Belirgin TİL tümör kalınlığı ince olan melanomların bir özelliği olma eğilimindeyken, lenfositik yanıtın olmaması genellikle tümör kalınlığı fazla olan melanomlarda görülür. TİL varlığının ve dağılımının tarif edilmesi sadece prognoz açısından değil immünoterapi açısından da faydalıdır (AJCC kanıt düzeyi III) (15).



Şekil 18. Belirgin tümörü infiltre eden lenfosit paternleri A. Lenfositler, invaziv tümörün tüm tabanına difüz olarak dizilmiştir. B. Lenfositler, melanomun tüm invaziv bileşenini difüz olarak infiltre etmiştir (18).

Regresyon: Dermal fibrozis varlığı, inflamatuvar infiltrasyon, destrükte olmuş tümör hücrelerine eşlik eden melanofajlar, vasküler proliferasyon ve retelerde düzleşme ile karakterize epidermal incelme önemli regresyon bulgularıdır. Klinik olarak regresyon maküler gri, beyaz veya pembe alanlar olarak görülür. Regresyonun prognostik önemi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar regresyon varlığının, kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni olarak tümörün regrese olmadan önceki Breslow kalınlığı hesaplanamadığından dolayı prognozun beklenenden daha kötü olabileceği belirtilmiştir (68).

Nevüs birlikteliği: Eşlik eden bir intradermal nevüsün prognostik önemi tartışmalıdır. Tüm melanomların yaklaşık dörtte biri ile üçte birine nevüslerin eşlik ettiği bulunmuştur. Bazı yazarlar, birlikte var olan bir nevüsün daha olumlu bir prognoz ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir, ancak, tümör kalınlığı ile eşlik eden nevüs ilişkisi doğrulanmamıştır.

Ayrıca artmış nükleer volüm, pleomorfizm ve büyük nükleoller de kötü prognoz göstergesidir.

2.4.6.9. Malign Melanomda Klinik Prognostik Faktörler

Cinsiyet ve yaş: Klinik olarak evre I-II olgularda kadınların erkeklere göre daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir ancak evre IV olgularda geçerli değildir. Yaşlı hastalar, artan kalınlık ve ülserasyon gibi olumsuz prognostik özellikli lezyonlara sahip olma eğilimindedir. Bu durum yaşlılarda doğası gereği daha agresif tümörlerin veya belki de azalan bağışıklık sisteminin bir sonucu olabilir. Melanomlu küçük çocuklar, daha büyük çocuklardan ve yetişkinlerden daha iyi prognoza sahip görünmektedir (61).

Anatomik bölge: Baş, boyun, sırt, üst kol ve akral bölgelerde yerleşim gösteren melanomlar diğer lokalizasyonlara göre daha kötü prognozludur.

Gebelik: Hamilelik sırasında ortaya çıkan bir melanomun sağ kalıma etkisiyle ilgili tutarsız sonuçlar mevcuttur.

Vitiligo: Genellikle melanom tanısından sonra başlayan vitiligo varlığı prognostik olarak olumlu görünmektedir.

İmmüsupresyon ve lokal rekürrens varlığı, olumsuz prognostik faktörlerdir.

2.4.6.10. Malign Melanomda İmmühistokimyasal/ Moleküler Prognostik Faktörler

11q13 (CCND1) veya 8q24'teki (MYC) kazanımlar, CDKN2A'nın homozigot kaybı (ayrıca TERT mutasyonları), Topoizomeras 1 amplifikasyonu ve BAP1 kaybı (özellikle uveal melanomlarda) kötü prognozla ilişkilidir.

2.4.6.11. Malign Melanomda Evreleme

Malign melanom evrelemesi için geçerli olan sistem Amerikan Kanseri Komitesinin (AJCC) 2018 yılında güncellediği (8. Baskı) evreleme sistemidir (Tablo 9-11) (15).

Tablo 9. Kutanöz melanomlarda patolojik tümör (pT) evrelemesi - AJCC 2018 (15).

Patolojik Tümör Evresi	Tanım
pT1	Breslow kalınlığı ≤ 1 mm
pT1a	Breslow kalınlığı 0,8 mm'den küçük ve ülserasyon yok
pT1b	Ülserasyon mevcut veya Breslow kalınlığı $\geq 0,8$ mm
pT2	1 mm < Breslow kalınlığı ≤ 2 mm
pT2a	Ülserasyon mevcut değildir
pT2b	Ülserasyon mevcuttur
pT3	2 mm < Breslow kalınlığı ≤ 4 mm
pT3a	Ülserasyon mevcut değildir
pT3b	Ülserasyon mevcuttur
pT4	4 mm < Breslow kalınlığı
pT4a	Ülserasyon mevcut değildir
pT4b	Ülserasyon mevcuttur

Tablo 10. Kutanöz melanomlarda patolojik lenf nodu (pN) evrelemesi- AJCC 2018 (15).

Patolojik Bölgesel Lenf Nodları Evrelemesi	Tanım
pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değildir
pN1	1 bölgesel lenf nodunda metastaz veya lenf nodu tutulumu olmadan intralenfatik bölgesel metastaz
pN1a	Sadece mikroskopik metastaz (Klinik olarak saptanmamış)
pN1b	Makroskopik lenf nodu metastazı (Klinik olarak tespit edilmiş)
pN1c	Bölgesel LN metastazı bulunmaksızın satellit ve/veya in-transit Metastaz
pN2	2 veya 3 bölgesel lenf nodunda metastaz veya lenf nodu metastazı ile intralenfatik bölgesel metastaz
pN2a	Sadece mikroskopik metastaz
pN2b	Makroskopik lenf nodu metastazı
pN2c	1 bölgesel LN metastazı ile satellit veya in-transit metastaz
pN3	4 veya daha fazla lenf nodu metastazı veya konglomere metastatik lenf nodları veya satellit(ler) veya in-transit metastaz, 2 veya daha fazla bölgesel lenf noduyla birlikte
pN3a	Sadece mikroskopik metastaz
pN3b	Makroskopik lenf nodu metastazı
pN3c	2 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı ile satellit(ler) veya intransit Metastaz

Tablo 11. Kutanöz melanomlarda patolojik uzak metastaz evrelemesi - AJCC 2018 (15).

Patolojik Uzak Metastaz evrelemesi	Tanım
M1	Uzak metastaz var
M1a	Deri, derialtı doku veya bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz
M1b	Akciğer metastazları
M1c	SSS dışı visceral organ tutulumu
M1d	SSS tutulumu

3. MATERYAL VE METOT

3.1. OLGU SEÇİMİ

Çalışmamıza Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan Ocak 2010-Mayıs 2022 arasında, eksizyonel biyopsilerle tanı almış 153 kutanöz malign melanom olgusu dahil edildi. Bu olgular içerisinde klinik bilgisine ulaşamayan, parafin blokları veya lamaları arşivde mevcut olmayan 53 olgu dışlanarak 100 olgu üzerinden çalışma yürütüldü. Bu olgulara ait hematoksilen eozin (H&E) boyalı preparatlar ile varsa Sox-10, S100, HMB-45, Melan-A, p16 ve Ki-67 immunhistokimyasal boyalı preparatlar arşivden çıkarılarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve AJCC sınıflamasına göre olguların tanıları doğrulandı. Histolojik alt tipleri ve olgulara ait histopatolojik özellikler (İnvaziv genişlik, Breslow kalınlığı, Clark evresi, büyüme fazı, tümörü infiltre eden lenfosit varlığı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, ülserasyon, regresyon, mm²de mitoz sayısı, satellit nodüller ya da in-transit metastaz varlığı, solar değişiklik, adneksiyel yapıların tutulması, nekroz, lokal nüks, lenf nodu durumu, uzak metastaz) kaydedildi. Lezyonlara ait klinik veriler (yaş, cinsiyet, lokalizasyon, lezyon çapı, sağkalım bilgileri hastane kayıtlarından ve ölüm bildirim sisteminden elde edildi.

3.2. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamıza Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.04.2022 tarihinde 2022/0279 karar numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız hastanemizde mevcut olan H&E kesitler ve immunhistokimyasal boyalar değerlendirilerek yapıldığı için finansal desteğe ihtiyaç duyulmamış ve çalışmamız için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

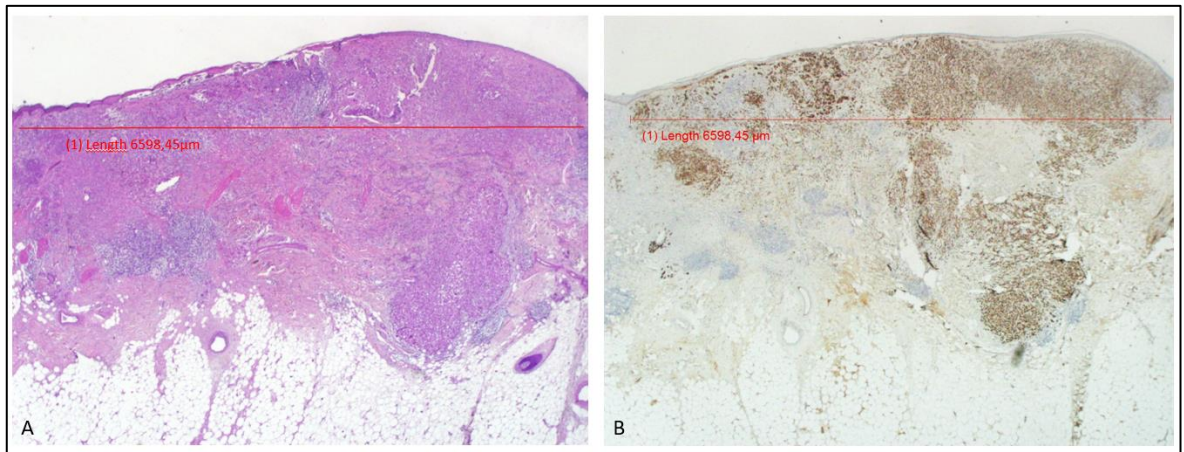
3.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Tüm olgularda invaziv genişlik, bir kesitteki tümörün en periferindeki 2 melanom hücresi arasındaki mesafe ölçülerek elde edildi. Gözlemciler arası değişkenliği en aza indirmek için, her zaman Breslow kalınlığının ölçüldüğü kesit üzerinde ölçüm yapıldı. Ölçüm, epidermise yaklaşık olarak paralel ve Breslow kalınlığını ölçtüğümüz düzleme dik olacak şekilde yapıldı. Ölçümler ışık mikroskobu altında Olympus DP72 görüntüleme

sistemiyle yapıldı ve invaziv alanın genişliği mikrometre cinsinden ölçüldü (Şekil 19A-B). Bazı lezyonlarda yüzeyin dalgalı görüntüsü yaklaşık bir değer ölçmemize neden oldu. Ölçüm sonuçları mikrometreden milimetreye (mm) dönüştürülerek değerlendirilmeye alındı.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatiksel analiz için SPSS 22.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması Ki Kare Analizi ile yapıldı. İnvaziv genişlik (İG) ölçüm sonuçları küçükten büyüğe sıralandı ve 4 mm altındaki değerler düşük dereceli, 4-8 mm arası orta dereceli, 8 mm ve üzerindeki değerler yüksek dereceli olarak 3 gruba ayrıldı. İnvaziv genişlik, Breslow kalınlığı, yaş ve mitozlar arasındaki ilişkiyi belirlemek için; Kruskal-Wallace testi yapıldı. İnvaziv genişlik ile cinsiyet, yerleşim yeri, Clark evresi, büyüme fazı, tümörü infiltre eden lenfosit varlığı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, ülserasyon, regresyon, satellit nodül durumu, solar değişiklik varlığı, adneksiyel yapıların tutulması, nekroz ilişkisini belirlemek için ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım değerlendirilmesinde Kaplan Meier sağkalım analizi, Log-rank testi ve Cox Regresyon analizi kullanıldı. Genel sağkalım (overall survival) analizi için, tanı zamanı ile ölüm tarihi arasındaki süre hesaplandı. Metastazsız sağkalım (metastasis-free survival) analizi için tanı anı ile ilk metastaz yaptığı zamana kadar olan süre hesaplandı. Tüm analizlerde p değeri 0,05'ten küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.



Şekil 19. A İnvaziv genişlik, epidermise yaklaşık olarak paralel olacak şekilde yapıldı. B SOX-10 antikoruna boyanmış preparat üzerinden invaziv genişlik ölçümü (H&E x 20).

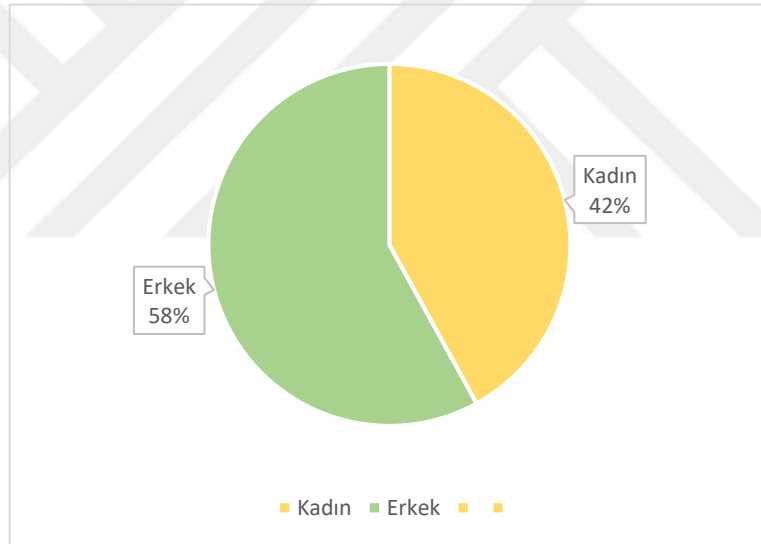
4. BULGULAR

4.1. KLİNİKOPATOLOJİK VE HİSTOLOJİK BULGULAR

Olgulara ait preperatların klinik ve histopatolojik değerlendirme bulguları Tablo 12’de özetlenmiştir.

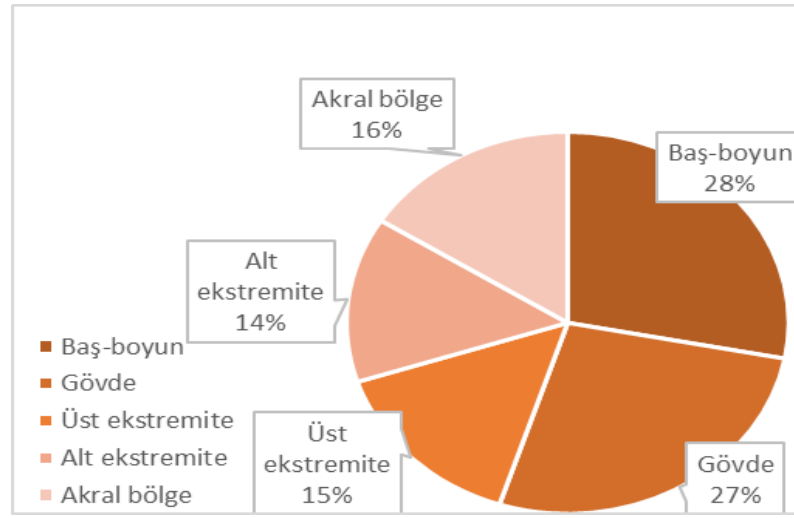
Yaş: Tanı anında hastaların yaşı 17-102 arasında olup, ortalama yaş 61,2 idi. 65 yaş altı 52 (%52) hasta, 65 yaş ve üstünde 48 (%48) hasta mevcuttur.

Cinsiyet: Çalışmamızda bulunan olguların 42’si (%42) kadın 58’i (%58) erkek olup, kadın/erkek oranı 0,72 olarak bulundu (Şekil 20).



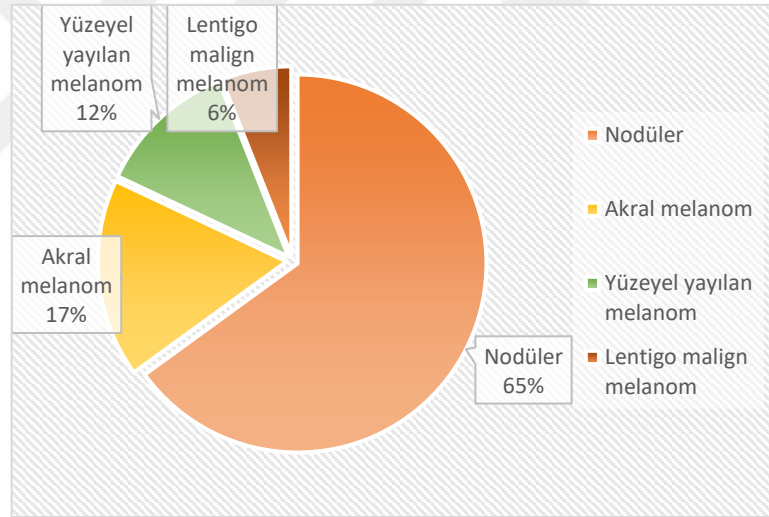
Şekil 20. Kadın ve erkek hastaların oranı.

Yerleşim yeri: Tüm olguların tümör lokalizasyonlarına bakıldığında 28’i (%28) baş-boyun, 27’si (%27) gövde, 15’i (%15) üst ekstremité, 14’ü (%14) alt ekstremité ve 16’sı (%16) akral bölge yerleşimliydi (Şekil 21).



Şekil 21. Tümör lokalizasyonları.

Histolojik Alt Tip: Tüm olguların histopatolojik alt tiplere göre dağılımı incelendiğinde; 65'i (%65) nodüler, 17'si akral, 12'si (%12) YYM ve 6'sı (%6) LMM idi (Şekil 22).



Şekil 22. Olguların histolojik alt tiplere göre dağılımı.

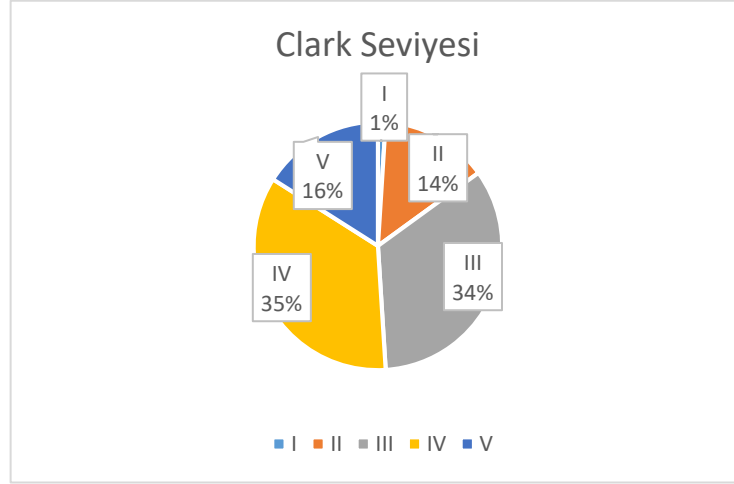
Tümör çapı: Eksizyon materyallerinde tümör çapı 3-63 mm arasında olup tümör çapının ortanca değeri 14 mm olarak saptandı.

Takip süresi: Tüm olguların takip süresi 1 ile 153 ay arasında olup takip süresinin ortanca değeri 42,5'tur.

İnvaziv genişlik : Tüm olgularda İG değeri 0,6-50 mm arasında olup ortalama değer 9,39'dur.

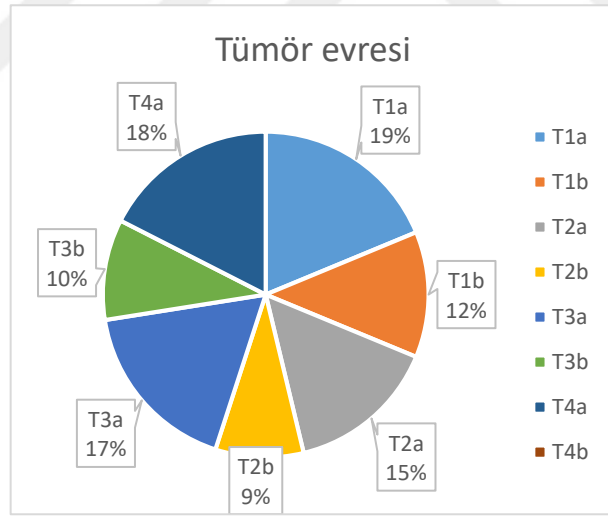
Breslow kalınlığı: Tüm MM olguları incelendiğinde Breslow kalınlığı değeri 0,1 mm ile 30 mm arasında olup ortanca değeri 3 mm'dir.

Clark seviyesi: Clark I, II, III, IV, V seviyesinde sırasıyla 1 (%1), 14 (%14), 34 (%34), 35 (%35) ve 16 (%16) adet olgu mevcuttur (Şekil 23).



Şekil 23. Olguların Clark seviyesine göre dağılımı.

Tümör evresi: Tüm olguların 15'i (%15) T1a, 10'u (%10) T1b, 12'si (%12) T2a, 7'si (%7) T2b, 14'ü (%14) T3a, 8'i (%8) T3b, 14'ü (%14) T4a, 20'si (%20) T4b olarak saptandı (Şekil 24).



Şekil 24. Olguların tümör evrelerine göre dağılımı.

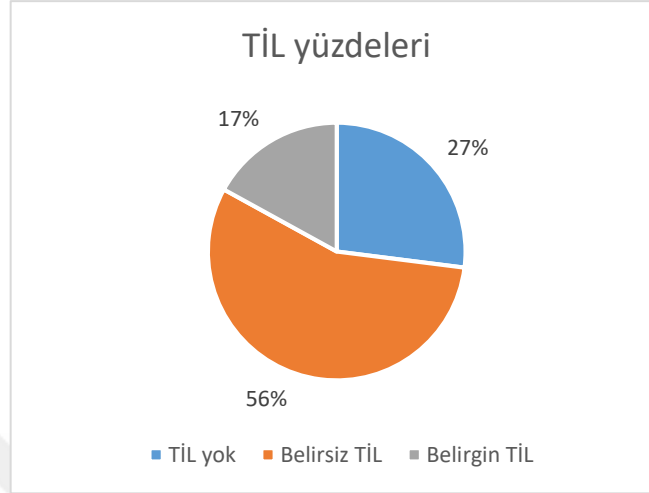
Büyüme fazı: Tüm olguların 54'ünde (%54) vertikal büyüme fazı, 14'ünde (%14) radyal büyüme fazı görülmüş olup 32'sinde (%32) ise her ikisi de görüldü.

Lenfovasküler invazyon: Tüm olguların 14'ünde (%14) lenfovasküler invazyon izlendi.

Perinöral invazyon: Tüm olguların 7'sinde (%7) perinöral invazyon izlendi.

Mitoz sayısı: Tüm MM olguları incelendiğinde mitoz sayısı ortanca değeri 2 olup mitoz sayısı mm²'de 0 ile 28 arasındaydı.

Tümörü infiltre eden lenfositler (TİL): Tüm olgularımızda literatürde önerilen semi kantitatif skorlama sistemine göre TİL yoğunluğu şu şekilde dağılmıştır: Olguların 27'sinde (%27) TİL bulunmazken, 56'sında (%56) belirsiz lenfosit infiltrasyonu, 17'sinde (%17) belirgin lenfosit infiltrasyonu görüldü (Şekil 25).



Şekil 25. Olguların TİL yoğunluğuna göre dağılımı.

Regresyon: Tüm olguların 7'sinde (%7) regresyona ait değişiklikler izlendi.

Satellit nodül varlığı: Tüm olguların 8'inde (%8) satellit nodül görüldü.

Solar değişiklik: Tüm MM olguları incelendiğinde 15'inde (%15) eşlik eden solar değişiklik görüldü.

Hücre tipi: Tüm olgular incelendiğinde 87'sinde (%87) epiteloid hücre tipi görülürken 6'sında (%6) iğsi hücreli, 7'sinde (%7) de her iki hücre tipi bir arada görüldü.

Nekroz: Tüm MM olguları incelendiğinde 8'inde (%8) nekroz izlendi.

Adneks tutulumu: Tüm olguların 32'sinde (%32) tümör hücrelerinin adneksiyel yapıları infiltre ettiği görüldü.

Lokal Nüks: Tüm olguların 7'sinde (%7), tümör temiz cerrahi sınırlarla eksize edildikten sonra nüks olduğu görüldü.

Lenf nodu tutulumu: Tüm olgular incelendiğinde %27'sinde (%27) takiplerinde lenf nodu metastazı görüldü.

Uzak organ metastazı: Tüm MM olguları incelendiğinde 34 (%34) olguda uzak organ metastazı görüldü.

Sağkalım: Tüm olgular incelendiğinde 64 (%64) olgu halen hayatta iken, 36 (%36) olgu ölüm ile sonuçlanmıştır.

Tablo 12. Olguların klinik ve histopatolojik değerlendirme bulguları.

Vakaların Tanımlayıcı Özellikleri	
Yaş (Yıl)	61,2 (17-102)
Yaş dağılımı	
<65	52 (%52)
≥65	48 (%48)
Cinsiyet	
Kadın	42 (%42)
Erkek	58 (%58)
Yerleşim yeri	
Baş-Boyun	28 (%28)
Gövde	27 (%27)
Üst Ekstremit	15 (%15)
Alt Ekstremit	14 (%14)
Akral	16 (%16)
Histolojik Alt tip	
Nodüler	65 (%65)
YYM	12 (%12)
LMM	6 (%6)
Akral	17 (%17)
Tümör çapı (mm)	14 (3-63)
Takip süresi (ay)	42,5 (1-153)
İnvaziv genişlik (mm)	9,4 (0,6-50)
Breslow kalınlığı (mm)	3 (0,1-30)
Breslow grubu	
0-1 mm	21 (%21)
1,1-2,0	18 (%18)
2,1-4,0	25 (%25)
4,1-...	36 (%36)
Clark seviyesi	
Seviye I	1 (%1)
Seviye II	14 (%14)
Seviye III	34 (%34)
Seviye IV	35 (%35)
Seviye V	16 (%16)
Tümör evresi	
Evre 1a	15 (%15)
Evre 1b	10 (%10)
Evre 2a	12 (%12)
Evre 2b	7 (%7)
Evre 3a	14 (%14)
Evre 3b	8 (%8)
Evre 4a	14 (%14)
Evre 4b	20 (%20)
Büyüme fazı	
Vertikal	54 (%54)
Radyal	14 (%14)
Vertikal-Radyal	32 (%32)
Lenfovasküler invazyon	
Mevcut	14 (%14)
İzlenmedi	86 (%86)

Tablo 12 (devam). Olguların klinik ve histopatolojik değerlendirme bulguları.

Perinöral invazyon	
Mevcut	7 (%7)
İzlenmedi	93 (%93)
Mitoz sayısı (mm ²)	2 (0-28)
TİL varlığı	
Belirgin	17 (%17)
Belirsiz	56 (%56)
İzlenmedi	27 (%27)
Ülserasyon	
Mevcut	38 (%38)
İzlenmedi	62 (%62)
Regresyon	
Mevcut	7 (%7)
İzlenmedi	93 (%93)
Satellit nodül	
Mevcut	8 (%8)
İzlenmedi	92 (%92)
Solar değişiklik	
Mevcut	15 (%15)
İzlenmedi	85 (%85)
Hücre tipi	
Epiteloid	87 (%87)
İğsi	6 (%6)
Epiteloid-İğsi	7 (%7)
Nekroz	
Mevcut	8 (%8)
İzlenmedi	92 (%92)
Adneks Tutulumu	
Mevcut	32 (%32)
İzlenmedi	68 (%68)
Lokal Nüks	
Mevcut	7 (%7)
İzlenmedi	93 (%93)
Lenf nodu tutulumu	
Mevcut	27 (%27)
İzlenmedi	73 (%73)
Uzak Organ Metastazı	
Mevcut	34 (%34)
İzlenmedi	66 (%66)
Sağ kalım	
Sağ	64 (%64)
Ex	36 (%36)

Kısaltmalar: İG, İnvaziv genişlik; YYM, Yüzeyel yayılan melanom; LMM, Lentigo malign melanom; ALM, Akral lentiginöz melanom; TİL, Tümörü infiltre eden lenfositler

4.2. MALİGN MELANOM OLGULARINDA İNVAZİV GENİŞLİĞİN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ VE UNIVARIATE ANALİZ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

İG ölçüm sonuçlarına göre düşük, orta ve yüksek dereceli olarak 3 grup oluşturulmuştur. Düşük dereceli grupta 37 (%37), orta dereceli grupta 32 (%32), yüksek dereceli grupta 31(%31) hasta vardır. Düşük dereceli grupta İG ölçüsü 0,6-4 mm arasında olup ortalama 2,31 mm'dir. Orta dereceli grupta İG ölçüsü 5-8 mm arasında olup ortalama 6,18 mm'dir. Yüksek dereceli grupta İG ölçüsü 10-50 mm arasında olup ortalama 21,13 mm'dir. İG ölçüsünün klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi ve univariate analiz sonuçları Tablo 13'te gösterilmiştir.

Yaş: Düşük dereceli grupta hastaların yaşı 23-84 arasında olup, ortalama yaş 57,65; orta dereceli grupta hastaların yaşı 17-84 arasında olup, ortalama yaş 55,87; yüksek dereceli grupta hastaların yaşı 33-102 arasında olup, ortalama yaş 70,93'tür. Yapılan istatistiksel analizde İG grupları arasında yaş açısından anlamlı fark izlendi ($p = 0,001$). Düşük dereceli grupta 65 yaş altı 21 (%56,8), 65 yaş ve üstü 16 (%43,2); Orta dereceli grupta 65 yaş altı 21 (%65,6), 65 yaş ve üstü 11 (%34,4); Yüksek dereceli grupta 65 yaş altı 10 (%32,3), 65 yaş ve üstü 21 (%67,7) olgu mevcuttur ($p = 0,023$).

Cinsiyet: Düşük dereceli grupta 17 kadın (%45,9), 20 erkek (%54,1), orta dereceli grupta 15 kadın (%46,9), 17 erkek (%53,1), yüksek dereceli grupta 10 kadın (%32,3), 21 erkek (%67,7) bulunmaktadır. Yapılan istatistiksel analizde İG grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,416$).

Yerleşim yeri: Düşük dereceli grupta 14'ü (%37,8) baş-boyun, 12'si (%32,4) gövde, 5'i (%13,5) üst ekstremité, 4'ü (%10,8) alt ekstremité ve 2'si (%5,4) akral bölge yerleşimlidir. Orta dereceli grupta 3'ü (%9,4) baş-boyun, 9'u (%28,1) gövde, 8'i (%25) üst ekstremité, 5'i (%15,6) alt ekstremité ve 7'si (%21,9) akral bölge yerleşimlidir. Yüksek dereceli grupta 11'i (%35,5) baş-boyun, 6'sı (%19,4) gövde, 2'si (%6,5) üst ekstremité, 5'i (%16,1) alt ekstremité ve 7'si (%22,6) akral bölge yerleşimlidir. Yapılan istatistiksel analizde tümörün lokalizasyonu açısından İG grupları arasında anlamlı fark izlendi ($p = 0,027$).

Histolojik Alt Tip: Düşük dereceli grupta 19'u (%51,4) nodüler, 11'i (%29,7) YYM, 5'i (%13,5) LMM ve 2'si (%5,4) akral melanom idi. Orta dereceli grupta 23'ü (%71,9) nodüler, 1'i (%3,1) YYM, 1'i (%3,1) LMM ve 7'si (%21,9) akral tip idi. Yüksek dereceli grupta 23'ü (%74,2) nodüler ve 8'i (%25,8) akral tip idi; YYM ve LMM olgusu yoktu.

Yapılan istatistiksel analizde histopatolojik alt tipler açısından İG grupları arasında anlamlı fark izlendi ($p = 0,001$).

Tümör çapı: Düşük dereceli grupta tümör çapı ortanca değeri 10 mm (3- 30 mm), orta dereceli grupta tümör çapı ortanca değeri 11 mm (6- 30 mm), yüksek dereceli grupta tümör çapı ortanca değeri 30 mm (15-63 mm) olarak saptandı. İstatistiksel olarak tümör çapı açısından İG grupları arasında anlamlı fark görüldü ($p = 0,001$).

Takip süresi: Düşük dereceli grupta takip süresi ortanca değeri 62 (4-153), Orta dereceli grupta takip süresi ortanca değeri 38 (1-144), yüksek dereceli grupta takip süresi ortanca değeri 30 (5-119)'dur.

Breslow kalınlığı: Breslow kalınlığı ortanca değeri; düşük dereceli olgularda 1,1 mm (0,1-9 mm), orta dereceli olgularda 3,75 mm (1-10 mm), yüksek dereceli olgularda ise 9 mm (0,8-30 mm) ölçüsündedir. Yapılan istatistiksel analizde Breslow kalınlığı açısından İG grupları arasında anlamlı fark izlendi ($p = 0,001$). Olgular Breslow kalınlığına göre gruplara ayrıldığında 0-1 mm arasında 21, 1,1-2 mm arasında 18, 2,1-4 mm arasında 25, 4 mm'den fazla 36 vaka görüldü. İG'e göre düşük dereceli olan grupta Breslow kalınlığı 0-1 mm arasında 17 (%45,91), 1,1-2 mm arasında 10 (%27), 2,1-4 mm arasında 5 (%13,5), 4 mm'den fazla 5 (%13,5) vaka görüldü. İG'e göre orta dereceli olan grupta Breslow kalınlığı 0-1 mm arasında 2 (%6,3), 1,1-2 mm arasında 7 (%21,9), 2,1-4 mm arasında 14 (%43,8), 4 mm'den fazla 9 (%28,1) vaka görüldü. İG'e göre yüksek dereceli olan grupta Breslow kalınlığı 0-1 mm arasında 2 (%6,5), 1,1-2 mm arasında 1 (%3,2), 2,1-4 mm arasında 6 (%19,4), 4 mm'den fazla 22 (%71) vaka görüldü. Breslow grupları açısından İG grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0,001$).

Clark seviyesi: Düşük dereceli olgularda Seviye I'de 1 (%2,7), Seviye II'de 13 (%35,1), Seviye III'te 17 (%45,9), Seviye IV'te 5 (%13,5), Seviye V'te 1 (%2,7) vaka mevcuttur. Orta dereceli olgularda Seviye I'de vaka izlenmezken Seviye II'de 1 (%3,1), Seviye III'te 13 (%40,6), Seviye IV'te 15 (%46,9) Seviye V'te 3 (%9,4) vaka mevcuttur. Yüksek dereceli olgularda Seviye I ve II'de vaka izlenmezken Seviye III'te 4 (%12,9), Seviye IV'te 15 (%48,4) Seviye V'te 12 (%38,7) vaka mevcuttur. Yapılan istatistiksel analizde Clark seviyesi açısından İG grupları arasında anlamlı ilişki izlendi ($p = 0,001$).

Tümör evresi: Düşük dereceli olgularda 13 (%35,1) hasta T1a, 5 (%13,5) hasta T1b, 7 (%18,9) hasta T2a, 5 (%13,5) hasta T2b, 2 (%5,4) hasta T3a, 1 (%2,7) hasta T3b, 3 (%8,1) hasta T4a, 1 (%2,7) hasta T4b evresindeydi. Orta dereceli olgularda 2 (%6,3) hasta T1a, 1 (%3,1) hasta T1b, 4 (%12,5) hasta T2a, 1 (%3,1) hasta T2b, 10 (%31,3) hasta T3a, 4 (%12,5) hasta T3b, 5 (%15,6) hasta T4a, 5 (%15,6) hasta T4b evresindeydi. Yüksek dereceli olgularda T1a evresinde hasta izlenmemiş olup, 4 (%12,9) hasta T1b, 1 (%3,2) hasta T2a, 1

(%3,2) hasta T2b, 2 (%6,5) hasta T3a, 3 (%9,7) hasta T3b, 6 (%19,4) hasta T4a, 14 (%45,2) hasta T4b evresindeydi. Yapılan istatistiksel analizde tümör evresi açısından İG grupları arasında anlamlı fark izlendi ($p = 0,001$).

Büyüme fazı: Düşük dereceli olguların 13'ünde (%35,1) vertikal büyüme fazı, 11'inde (%29,7) radyal büyüme fazı görülmüş olup 13'ünde (%35,1) her ikisi de görüldü. Orta dereceli olguların 23'ünde (%71,9) vertikal büyüme fazı, 2'sinde (%6,3) radyal büyüme fazı görülmüş olup 7'sinde (%21,9) her ikisi de görüldü. Yüksek dereceli olguların 18'inde (%58,1) vertikal büyüme fazı 1'inde (%3,2) radyal büyüme fazı görülmüş olup 12'sinde (%38,7) her ikisi de görüldü. Yapılan istatistiksel analizde İG grupları arasında tümör büyüme fazı açısından anlamlı fark izlendi ($p = 0,002$).

Lenfovasküler invazyon: Düşük dereceli olguların 4'ünde (%10,8), orta dereceli olguların 2'sinde (%6,3) ve yüksek dereceli olguların 8'inde (%25,8) lenfovasküler invazyon görüldü. Yapılan istatistiksel analizde İG grupları ile lenfovasküler invazyon açısından anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,064$).

Perinöral invazyon: Düşük dereceli olguların 3'ünde (%8,1), orta dereceli olguların 1'inde (%3,1) ve yüksek dereceli olguların 3'ünde (%9,7) perinöral invazyon görüldü. Yapılan istatistiksel analizde perinöral invazyon açısından İG grupları arasında anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,563$).

Mitoz sayısı: Tüm MM olguları incelendiğinde mitoz sayısı ortanca değeri 2 olup 0 mm ile 28 arasındaydı. Mitoz sayısı ortanca değeri düşük dereceli olgularda 1 (0-17), orta dereceli olgularda 3 (1-28), yüksek dereceli olgularda ise 2 (1-12) idi. Yapılan istatistiksel analizde İG grupları arasında mitoz sayısı açısından anlamlı fark izlendi ($p = 0,01$).

Tümörü infiltre eden lenfositler (TİL): Düşük dereceli olguların 9'unda (%24,3) TİL bulunmazken, 19'unda (%51,4) belirsiz, 9'unda (24,3) belirgin infiltrasyon görüldü. Orta dereceli olguların 8'inde (%25) TİL bulunmazken 20'sinde (%62,5) belirsiz 4'ünde (%12,5) belirgin infiltrasyon görüldü. Yüksek dereceli olguların 10'unda (%32,3) TİL bulunmazken, 17'sinde (%54,8) belirsiz, 4'ünde (%12,5) belirgin infiltrasyon görüldü. Yapılan istatistiksel analizde TİL varlığı açısından İG grupları arasında anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,608$).

Ülserasyon: Düşük dereceli olguların 7'sinde (%18,9), orta dereceli olguların 11'inde (%34,4) ve yüksek dereceli olguların 20'sinde (%64,5) ülserasyon görüldü. Yapılan istatistiksel analizde ülserasyon açısından İG grupları arasında anlamlı fark izlendi ($p = 0,001$).

Regresyon: Düşük dereceli olguların 2'sinde (%5,4), orta dereceli olguların 1'inde (%3,1) ve yüksek dereceli olguların 4'ünde (%12,9) regresyon görüldü. Yapılan istatistiksel analizde İG grupları arasında regresyon açısından anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,281$).

Satellit nodül varlığı: Düşük dereceli olguların 1'inde (%2,7), orta dereceli olguların 2'sinde (%6,3) ve yüksek dereceli olguların 5'inde (%16,1) eşlik eden satellit nodül görüldü. Yapılan istatistiksel analizde İG grupları arasında satellit nodül varlığı açısından anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,115$).

Solar değişiklik: Düşük dereceli olguların 8'inde (%21,6), orta dereceli olguların 2'sinde (%6,3) ve yüksek dereceli olguların 5'inde (%16,1) eşlik eden solar değişiklik görüldü. Yapılan istatistiksel analizde solar değişiklik varlığı açısından İG grupları arasında anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,199$).

Hücre tipi: Düşük dereceli olguların 31'inde (%83,8) epitelioid tip, 3'ünde (%8,1) işçi hücreli tip, 3'ünde (%8,1) ise her iki hücre tipi birlikte görüldü. Orta dereceli olguların 30'unda (%93,8) epitelioid tip, 1'inde (%3,1) işçi hücreli tip, 1'inde (%3,1) ise her iki hücre tipi birlikte görüldü. Yüksek dereceli olguların 26'sında (%83,9) epitelioid tip, 2'sinde (%6,5) işçi hücreli tip, 3'ünde (%9,7) ise her iki hücre tipi birlikte görüldü. Yapılan istatistiksel analizde İG grupları arasında hücre tipleri açısından anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,728$).

Nekroz: Düşük ve orta dereceli olgularda nekroz izlenmezken, yüksek dereceli olguların 8'inde (%25,8) nekroz görüldü. Yapılan istatistiksel analizde nekroz görülmesi açısından İG grupları arasında anlamlı fark izlendi ($p = 0,001$).

Adneks tutulumu: Düşük dereceli olguların 18'inde (%48,6), orta dereceli olguların 7'sinde (%21,9) ve yüksek dereceli olguların 7'sinde (%22,6) adneks tutulumu görüldü. Yapılan istatistiksel analizde İG grupları arasında adneksiyel tutulum açısından anlamlı fark izlendi ($p = 0,024$).

Lokal Nüks: Düşük dereceli olguların 3'ünde (%8,1), orta dereceli olguların 1'inde (%3,1) ve yüksek dereceli olguların 3'ünde (%9,7) lokal nüks olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel analizde İG grupları arasında lokal nüks açısından anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,563$).

Lenf nodu tutulumu: Tüm olgular incelendiğinde olguların %27'sinde takiplerinde lenf nodu metastazı görüldü. Düşük dereceli olguların 6'sında (%16,2), orta dereceli olguların 10'unda (%31,3) ve yüksek dereceli olguların 11'inde (%35,5) lenf nodu metastazı görüldü. Yapılan istatistiksel analizde lenf nodu tutulumu açısından İG grupları arasında anlamlı fark görülmedi ($p = 0,165$).

Uzak organ metastazı: Düşük dereceli olguların 5'inde (%13,5), orta dereceli olguların 14'ünde (%43,8) ve yüksek dereceli olguların 15'inde (%48,4) uzak organ metastazı tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizde İG grupları arasında uzak organ metastazı açısından anlamlı fark görüldü ($p = 0,004$).

Sağkalım: Düşük dereceli olguların 8'i (%21,6), orta dereceli olguların 11'i (%34,4) ve yüksek dereceli olguların 17'si (%54,8) ölümle sonuçlanmıştır. Yapılan istatistiksel analizde İG grupları arasında sağkalım açısından anlamlı fark görüldü ($p = 0,017$).

Tablo 13. İnvaziv genişlik ölçümlerinin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi.

İnvaziv Genişlik Ölçümlerinin Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi ve Univariate Analiz Sonuçları				
Değişkenler	İG Düşük n=37	İG Orta n=32	İG Yüksek n=31	p değeri
Yaş (Yıl)	57,65 (23-84)	55,87 (17-84)	70,93 (33-102)	0,001
Yaş dağılımı				0,023
<65	21 (%56,8)	21(%65,6)	10 (%32,3)	
≥65	16 (%43,2)	11 (%34,4)	21 (%67,7)	
Cinsiyet				0,416
Kadın	17 (%45,9)	15 (%46,9)	10 (%32,3)	
Erkek	20 (%54,1)	17 (%53,1)	21 (%67,7)	
Yerleşim yeri				0,027
Baş-Boyun	14 (%37,8)	3 (%9,4)	11 (%35,5)	
Gövde	12 (%32,4)	9 (%28,1)	6 (%19,4)	
Üst Ekstremité	5 (%13,5)	8 (%25)	2 (%6,5)	
Alt Ekstremité	4 (%10,8)	5 (%15,6)	5 (%16,1)	
Akral	2 (%5,4)	7 (%21,9)	7 (%22,6)	
Histolojik Alt tip				0,001
Nodüler	19 (%51,4)	23 (%71,9)	23 (%74,2)	
YYM	11 (%29,7)	1 (%3,1)	0	
LMM	5 (%13,5)	1 (%3,1)	0	
Akral	2 (%5,4)	7 (%21,9)	8 (%25,8)	
Tümör çapı	10 (3-30)	11 (6-30)	30 (15-63)	0,001
Takip süresi (Ay)	62 (4-153)	38 (1-144)	30 (5-119)	0,008
Breslow kalınlığı	1,1 (0,1-9)	3,75 (1-10)	9 (0,8-30)	0,001
Breslow grubu				0,001
0-1 mm	17 (%45,91)	2 (%6,3)	2 (%6,5)	
1,1-2,0	10 (%27)	7 (%21,9)	1 (%3,2)	
2,1-4,0	5 (%13,5)	14 (%43,8)	6 (%19,4)	
4,1-...	5 (%13,5)	9 (%28,1)	22 (%71)	
Clark seviyesi				0,001
Seviye I	1 (%2,7)	0	0	
Seviye II	13 (%35,1)	1 (%3,1)	0	
Seviye III	17 (%45,9)	13 (%40,6)	4 (%12,9)	
Seviye IV	5 (%13,5)	15 (%46,9)	15 (%48,4)	
Seviye V	1 (%2,7)	3 (%9,4)	12 (%38,7)	
Tümör evresi				0,001
Evre 1a	13 (%35,1)	2 (%6,3)	0	
Evre 1b	5 (%13,5)	1 (%3,1)	4 (%12,9)	
Evre 2a	7 (%18,9)	4 (%12,5)	1 (%3,2)	
Evre 2b	5 (%13,5)	1 (%3,1)	1 (%3,2)	
Evre 3a	2 (%5,4)	10 (%31,3)	2 (%6,5)	
Evre 3b	1 (%2,7)	4 (%12,5)	3 (%9,7)	
Evre 4a	3 (%8,1)	5 (%15,6)	6 (%19,4)	
Evre 4b	1 (%2,7)	5 (%15,6)	14 (%45,2)	
Büyüme fazı				0,002
Vertikal	13 (%35,1)	23 (%71,9)	18 (%58,1)	
Radial	11 (%29,7)	2 (%6,3)	1 (%3,2)	
Vertikal-Radial	13 (%35,1)	7 (%21,9)	12 (%38,7)	

Tablo 13 (devam). İnvaziv genişlik ölçümlerinin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi.

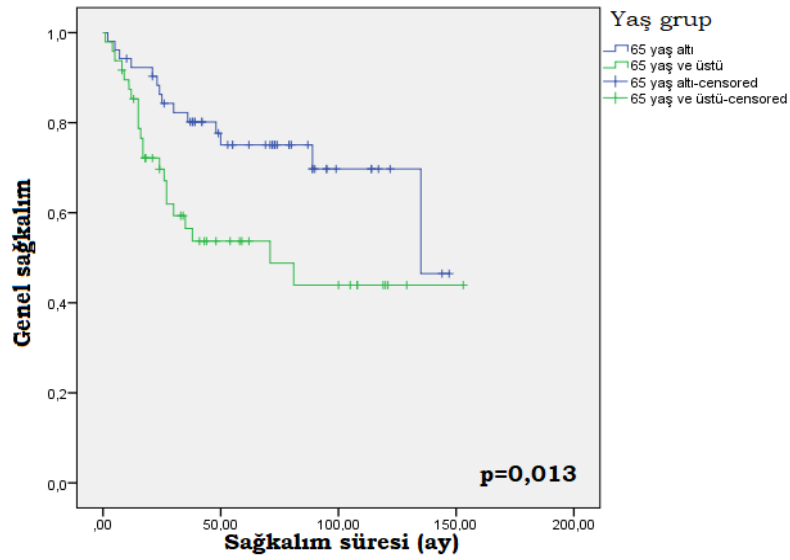
İnvaziv Genişlik Ölçümlerinin Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi ve Univariate Analiz Sonuçları				
Değişkenler	İG Düşük n=37	İG Orta n=32	İG Yüksek n=31	p değeri
Lenfovasküler invazyon				0,064
Mevcut	4 (%10,8)	2 (%6,3)	8 (%25,8)	
İzlenmedi	33 (%89,2)	30 (%93,8)	23 (%74,2)	
Perinöral invazyon				0,563
Mevcut	3 (%8,1)	1 (%3,1)	3 (%9,7)	
İzlenmedi	34 (%91,9)	31 (%96,9)	28 (%90,3)	
Mitoz sayısı	1 (0-17)	3 (1-28)	2 (1-12)	0,01
TİL varlığı				0,608
Belirgin	9 (%24,3)	4 (%12,5)	4 (%12,5)	
Belirsiz	19 (%51,4)	20 (%62,5)	17 (%54,8)	
İzlenmedi	9 (%24,3)	8 (%25,0)	10 (%32,3)	
Ülserasyon				0,001
Mevcut	7 (%18,9)	11 (%34,4)	20 (%64,5)	
İzlenmedi	30 (%81,1)	21 (%65,6)	11 (%35,5)	
Regresyon				0,281
Mevcut	2 (%5,4)	1 (%3,1)	4 (%12,9)	
İzlenmedi	35 (%94,6)	31 (%96,9)	27 (%87,1)	
Satellit nodül				0,115
Mevcut	1 (%2,7)	2 (%6,3)	5 (%16,1)	
İzlenmedi	36 (%97,3)	30 (%93,8)	26 (%83,9)	
Solar değişiklik				0,199
Mevcut	8 (%21,6)	2 (%6,3)	5 (%16,1)	
İzlenmedi	29 (%78,4)	30 (%93,8)	26 (%83,9)	
Hücre tipi				0,728
Epiteloid	31 (%83,8)	30 (%93,8)	26 (%83,9)	
İğsi	3 (%8,1)	1 (%3,1)	2 (%6,5)	
Epiteloid-İğsi	3 (%8,1)	1 (%3,1)	3 (%9,7)	
Nekroz				0,001
Mevcut	0	0	8 (%25,8)	
İzlenmedi	37 (%100)	32 (%100)	23 (%74,2)	
Adneks Tutulumu				0,024
Mevcut	18 (%48,6)	7 (%21,9)	7 (%22,6)	
İzlenmedi	19 (%51,4)	25 (%78,1)	24 (%77,4)	
Lokal Nüks				0,563
Mevcut	3 (%8,1)	1 (%3,1)	3 (%9,7)	
İzlenmedi	34 (%91,9)	31 (%96,9)	28 (%90,3)	
Lenf nodu tutulumu				0,165
Mevcut	6 (%16,2)	10 (%31,3)	11 (%35,5)	
İzlenmedi	31 (%83,8)	22 (%68,8)	20 (%64,5)	
Uzak Organ Metastazı				0,004
Mevcut	5 (%13,5)	14 (%43,8)	15 (%48,4)	
İzlenmedi	32 (%86,5)	18 (%56,3)	16 (%51,6)	
Sağ kalım				0,017
Sağ	29 (%78,4)	21 (%65,6)	14 (%45,2)	
Ex	8 (%21,6)	11 (%34,4)	17 (%54,8)	

Kısaltmalar: İG, İnvaziv genişlik; YYM, Yüzeyel yayılan melanom; LMM, Lentigo malign melanom; ALM, Akral lentiginöz melanom; TİL, Tümörü infiltre eden lenfositler

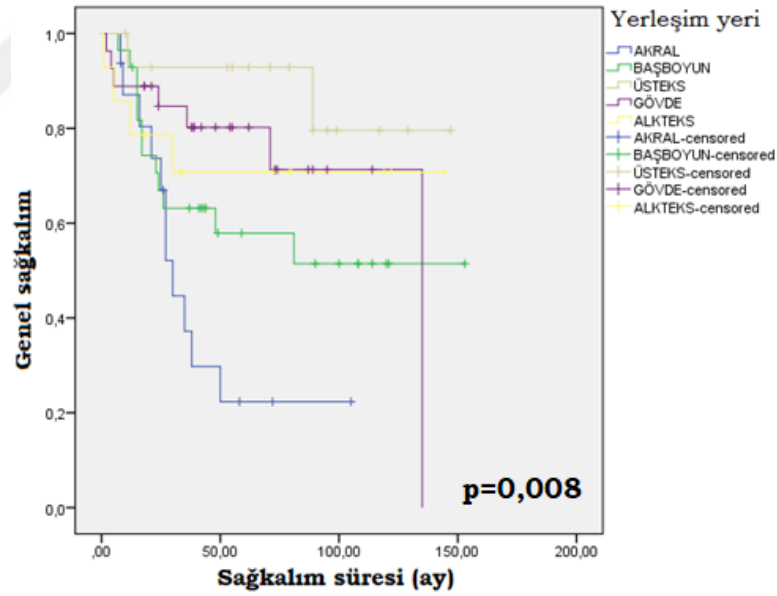
4.3. GENEL SAĞKALIM VE METASTAZSIZ SAĞKALIM İÇİN MALİGN MELANOM OLGULARINDA KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERİN UNİVARIATE VE MULTIVARIATE COX REGRESYON ANALİZLERİ

Hastaların ortalama takip süresi 54,2±39,4 ay (min:1; max: 153 ay) olarak görülürken, takip sürecinde mortalite oranı %36 (n = 36) düzeyindeydi. Takip süresince 65 yaş altı olguların 14'ü (%26,9), 65 yaş ve üstü olguların 22'si (%45,78) ex oldu. Hasta yaşı 65 ve üzerindeki olgularda sağkalım 65 yaş altı olgulara göre daha kısa olarak saptandı, İstatiksel olarak hasta yaşı ve genel sağkalım arasında anlamlı bir fark bulundu (**p = 0,013**) (Şekil 26). Akral yereşimli 11 hasta (%68,7), baş-boyun yerleşimli 12 (%42,8), gövde yerleşimli 7 (%25,9), alt ekstremitte yerleşimli 4 (%28,6) ve üst ekstremitte yerleşimli 2 (%13,3) hasta ex oldu. Akral ve baş-boyun yerleşimli melanomlarda diğerlerine oranla sağkalımın daha düşük olduğu dikkati çekti. Yapılan istatiksel analizde tümör lokalizasyonu ve genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulundu (**p = 0,008**) (Şekil 27). Histolojik alt tiplere göre genel sağkalımı incelediğimizde akral tipte 11(%64,7), nodüler tipte 24 (%36,9), LMM alt tipte 1 (%16,7) olgu ex oldu. YYM'lu 12 olgunun takiplerinde ex olan hasta görülmedi. Sağkalım akral tipteki olgularda diğer alt tiplere göre daha kısa olarak bulundu. Histolojik alt tiplerle sağkalım arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p = 0,002**) (Şekil 28). İG'e göre sağkalımı incelediğimizde İG düşük olan grupta 8 (%21,6), İG orta olan grupta 11 (%34,4), İG yüksek olan grupta 17 (%54,8) olgu takiplerinde ex oldu. İG yüksek olanlarda genel sağkalım süresi diğerlerine göre daha kısa olarak saptandı. Yapılan istatiksel analizde İG ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki görüldü (**p = 0,005**) (Şekil 29). Breslow kalınlığına göre sağkalımı incelediğimizde, Breslow kalınlığı >4 mm olan 22 (%61,1), 2,1-4,0 mm olan 7 (%28), 1,1-2,0 mm olan 5 (%27,8), 0-1 mm arasında olan 2 (%9,5) olgu ex oldu. Breslow kalınlığı >4 mm olan vakaların sağkalım süreleri 0-1 mm, 1,1-2,0 ve 2,1-4,0 mm olan vakalara göre daha kısa olarak saptandı. Breslow kalınlığı ile genel sağkalım arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (**p = 0,001**) (Şekil 30). Clark seviyesine göre incelediğimizde, Clark 5 seviyesinde 12 (%75), Clark 4 seviyesinde 15 (%42,9), Clark 3 seviyesinde 9 (%26,5) olgu takiplerinde ex oldu. Clark I ve II olan vakalarda ölüm görülmedi. Clark V olan vakalarda sağkalımın diğerlerine oranla daha düşük olduğu saptandı. İstatiksel olarak Clark seviyesi ve genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptandı (**p = 0,001**) (Şekil 31). Patolojik tümör evresine göre evre T4b olan 17 (%85), T4a olan 4 (%28,6), T3b olan 3 (%37,5), T3a olan 3 (%21,4), T2b olan 3 (%42,9), T2a olan 3 (%25), T1b olan 3 (%30) olgu ex oldu. Patolojik tümör evresi T4b olan olgularda sağkalım

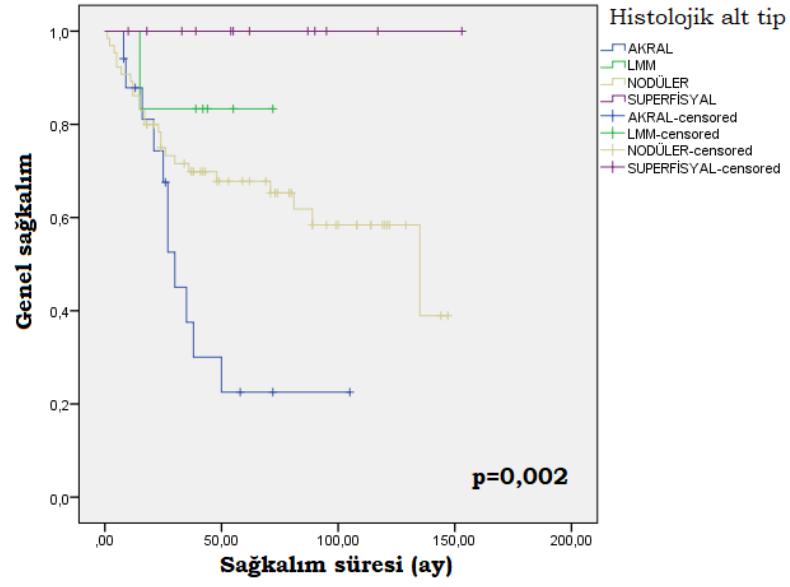
süresinin diğerlerinden daha kısa olduğu gözlemlendi ve tümör evresi ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p = 0,001$) (Şekil 32).



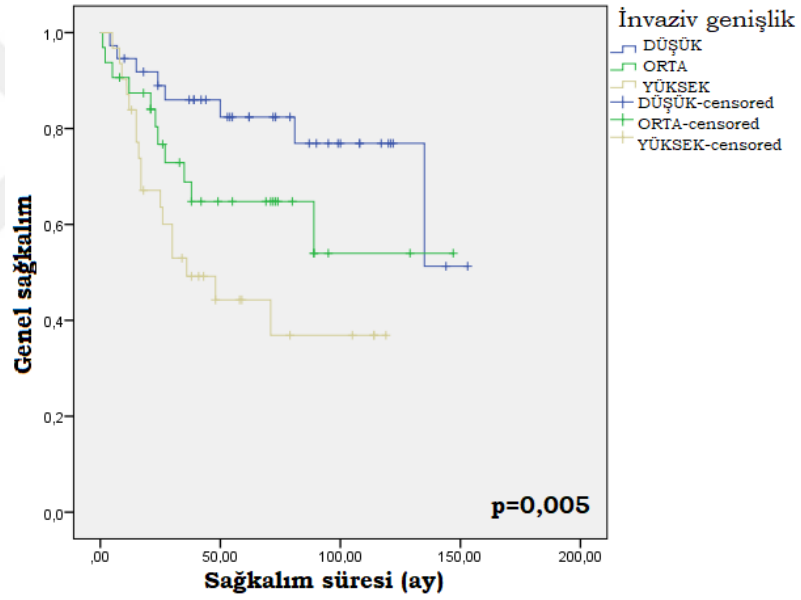
Şekil 26. Yaşa göre genel sağkalım grafiği.



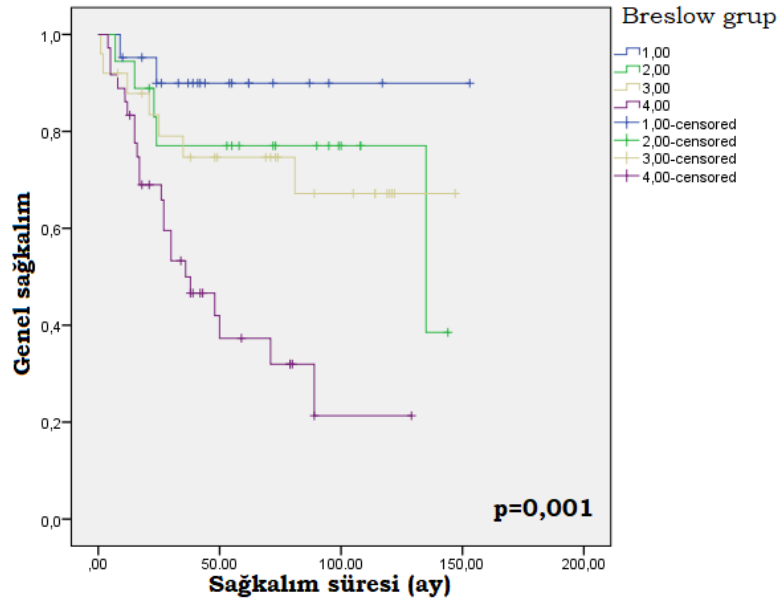
Şekil 27. Tümör lokalizasyonlarına göre genel sağkalım grafiği.



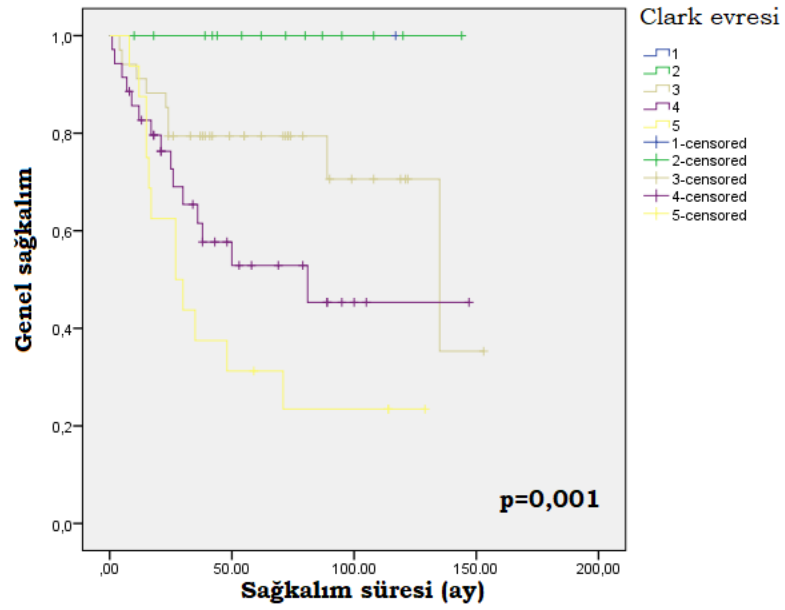
Şekil 28. Histolojik alt tiplere göre genel sağkalım grafiği.



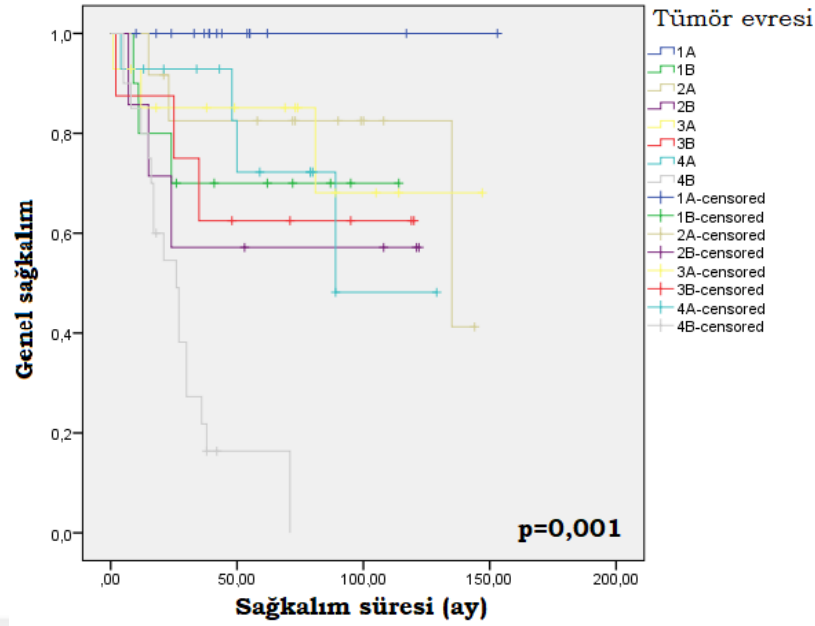
Şekil 29. İnvaziv genişliğe göre genel sağkalım grafiği.



Şekil 30. Breslow gruplarına göre genel sağkalım grafiği.



Şekil 31. Clark evresine göre genel sağkalım grafiği.



Şekil 32. Tümör evresine göre genel sağkalım grafiği.

Vertikal büyüme fazındaki 22 (%40,7) olgu, vertikal-radyal büyüme fazının bir arada görüldüğü 14 (%43,7) olgu ex olurken radyal büyüme fazındaki olgularda ölüm görülmedi ve yapılan istatistiksel analizde genel sağkalımla büyüme fazı arasında anlamlı ilişki bulundu ($p = 0,03$). Lenfovasküler invazyon bulunan 11 (%78,6) olgu, perinöral invazyon görülen 6 (%85,7), nekroz görülen 7 (%87,5) ve ülserasyon bulunan 24 (%63,2) olgunun ex olduğu görüldü ve istatistiksel olarak genel sağkalım ile anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p = 0,001$, $p = 0,015$, $p = 0,001$ ve $p = 0,001$). Lenf nodu metastazı olan 17 (%63) olgu ve uzak organ metastazı olan 23 (%67,6) olgunun da ex olduğu görüldü. İstatistiksel olarak genel sağkalım ile lenf nodu ve uzak organ metastazı arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p = 0,001$ ve $p = 0,001$). Genel sağkalım süreleri cinsiyet, TİL, regresyon bulguları, satellit nodül varlığı, solar değişiklik, hücre tipi, adneks tutulumu açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

Log-rank analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametrelerin multivariate Cox regresyon analizi yapıldı. Aynı yönde bulgu veren tümörün Breslow kalınlığı, Clark evresi ve tümör evresinden biri (Breslow kalınlığı) seçilerek diğerleri multivariate analiz modeline alınmadı. Yapılan multivariate analizde; lenfovasküler invazyon ve uzak organ metastazı genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulundu (sırasıyla $HR = 3,13$, $CI = 1,155-8,469$, $p = 0,025$; $HR = 3,03$, $CI = 1,042-8,655$, $p = 0,042$) (Tablo 14).

Tablo 14. Malign melanom olgularında klinikopatolojik parametrelerin genel sağkalım ile ilişkisi.

Değişkenler	Toplam Hasta sayısı (%)	Ex olan hasta sayısı (%)	Genel Sağkalım			
			Univariate	Multivariate		
			p değeri	HR	%95CI	p değeri
Yaş			0,013	-	-	0,546
<65	52 (%52)	14 (%26,9)				
≥65	48 (%48)	22 (%45,78)				
Cinsiyet			0,628	-	-	-
Kadın	42 (%42)	14 (%33,3)				
Erkek	58 (%58)	22 (%37,9)				
Yerleşim yeri			0,008	-	-	0,478
Baş-Boyun	28 (%28)	12 (%42,8)				
Gövde	27 (%27)	7 (%25,9)				
Üst Ekstremité	15 (%15)	2 (%13,3)				
Alt Ekstremité	14 (%14)	4 (%28,6)				
Akral	16 (%16)	11 (%68,7)				
Histolojik Alt tip			0,002	-	-	0,522
Nodüler	65 (%65)	24 (%36,9)				
YYM	12 (%12)	0				
LMM	6 (%6)	1 (%16,7)				
Akral	17 (%17)	11 (%64,7)				
İG grubu			0,005	-	-	0,224
İG düşük	37 (%37)	8 (%21,6)				
İG orta	32 (%32)	11 (%34,4)				
İG yüksek	31 (%31)	17 (%54,8)				
Breslow grubu			0,001	-	-	0,521
0-1 mm	21 (%21)	2 (%9,5)				
1,1-2,0	18 (%18)	5 (%27,8)				
2,1-4,0	25 (%25)	7 (%28)				
4,1-...	36 (%36)	22 (%61,1)				
Clark seviyesi			0,001	-	-	-
Seviye I	1 (%1)	0				
Seviye II	14 (%14)	0				
Seviye III	34 (%34)	9 (%26,5)				
Seviye IV	35 (%35)	15 (%42,9)				
Seviye V	16 (%16)	12 (%75)				
Tümör evresi			0,001	-	-	-
Evre 1a	15 (%15)	0				
Evre 1b	10 (%10)	3 (%30)				
Evre 2a	12 (%12)	3 (%25)				
Evre 2b	7 (%7)	3 (%42,9)				
Evre 3a	14 (%14)	3 (%21,4)				
Evre 3b	8 (%8)	3 (%37,5)				
Evre 4a	14 (%14)	4 (%28,6)				
Evre 4b	20 (%20)	17 (%85)				
Büyüme fazı			0,03	-	-	0,658
Vertikal	54 (%54)	22 (%40,7)				
Radyal	14 (%14)	0				
Vertikal-Radyal	32 (%32)	14 (%43,7)				
Lenfovasküler invazyon			0,001	3,13	1,155-8,469	0,025
Mevcut	14 (%14)	11 (%78,6)				
İzlenmedi	86 (%86)	25 (%29,1)				

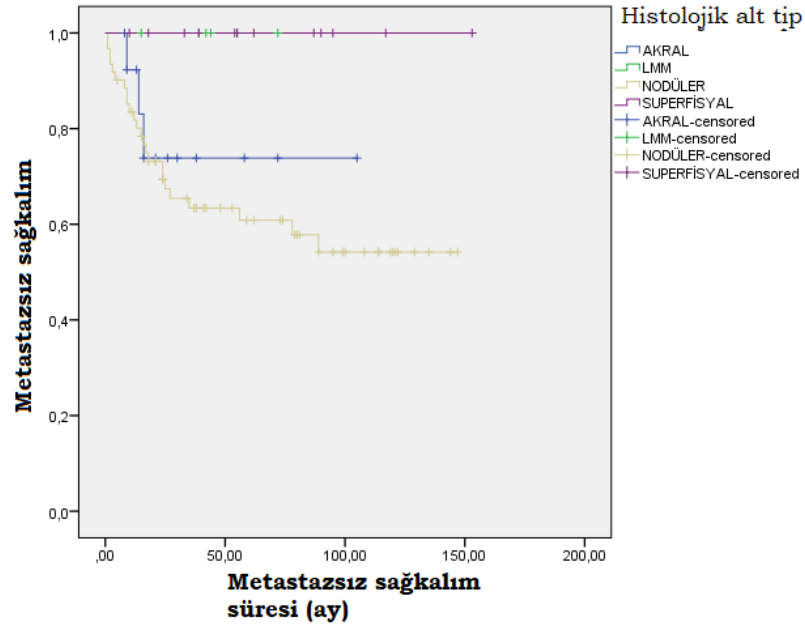
Tablo 14 (devam). Malign melanom olgularında klinikopatolojik parametrelerin genel sağkalım ile ilişkisi.

Değişkenler	Toplam Hasta sayısı (%)	Ex olan hasta sayısı (%)	Genel Sağkalım			
			Univariate <i>p</i> değeri	HR	%95CI	Multivariate <i>p</i> değeri
Perinöral invazyon			0,015	-	-	0,926
Mevcut	7 (%7)	6 (%85,7)				
İzlenmedi	93 (%93)	30 (%32,3)				
TİL varlığı			0,668	-	-	-
Belirgin	17 (%17)	8 (%47,1)				
Belirsiz	56 (%56)	20 (%35,7)				
İzlenmedi	27 (%27)	8 (%29,6)				
Ülserasyon			0,001	-	-	0,15
Mevcut	38 (%38)	24 (%63,2)				
İzlenmedi	62 (%62)	12 (%19,4)				
Regresyon			0,711	-	-	-
Mevcut	7 (%7)	3 (%42,9)				
İzlenmedi	93 (%93)	33 (%35,5)				
Satellit nodül			0,183	-	-	-
Mevcut	8 (%8)	4 (%50)				
İzlenmedi	92 (%92)	32 (%34,8)				
Solar değişiklik			0,227	-	-	-
Mevcut	15 (%15)	7 (%46,7)				
İzlenmedi	85 (%85)	29 (%34,1)				
Hücre tipi			0,925	-	-	-
Epiteloid	87 (%87)	32 (%36,8)				
İğsi	6 (%6)	2 (%33,3)				
Epiteloid-İğsi	7 (%7)	2 (%28,6)				
Nekroz			0,001	-	-	0,911
Mevcut	8 (%8)	7 (%87,5)				
İzlenmedi	92 (%92)	29 (%31,5)				
Adneks Tutulumu			0,113	-	-	-
Mevcut	32 (%32)	7 (%21,9)				
İzlenmedi	68 (%68)	29 (%42,6)				
Lokal Nüks			0,306	-	-	-
Mevcut	7 (%7)	4 (%57,1)				
İzlenmedi	93 (%93)	32 (%34,4)				
Lenf nodu tutulumu			0,001	-	-	0,627
Mevcut	27 (%27)	17 (%63)				
İzlenmedi	73 (%73)	19 (%26)				
Uzak Organ Metastazı			0,001	3,03	1,042-8,655	0,042
Mevcut	34 (%34)	23 (%67,6)				
İzlenmedi	66 (%66)	13 (%19,7)				

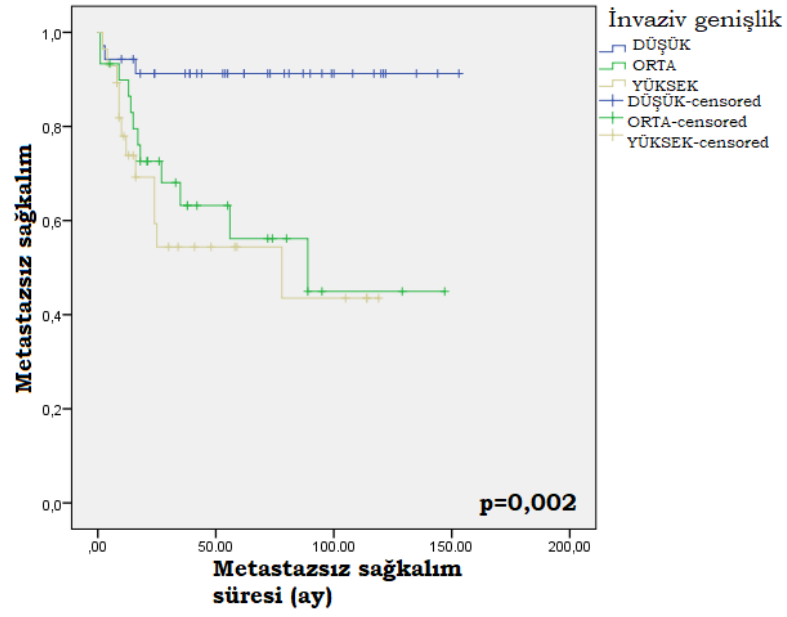
Kısaltmalar: İG, İnvasiv genişlik; YYM, Yüzeyel yayılan melanom; LMM, Lentigo malign melanom; ALM, Akral lentiginöz melanom; TİL, Tümörü infiltre eden lenfositler

Hastaların metastazsız sağkalım sürelerini hesaplarken tanı anında metastatik olan 7 olgu analizlere dahil edilmemiştir. Ortalama metastazsız takip süresi 50,63±41,56 ay (min:1; max: 153 ay) olarak görülürken, takip sürecinde 27 hastada (%29) uzak organ metastazı olduğu görülmüştür. Histolojik alt tiplere göre yapılan değerlendirmede nodüler tipte 24 (%36,9), akral tipte 3 (%21,4) olgunun metastaz yaptığı, LMM ve YYM’lu olgularda

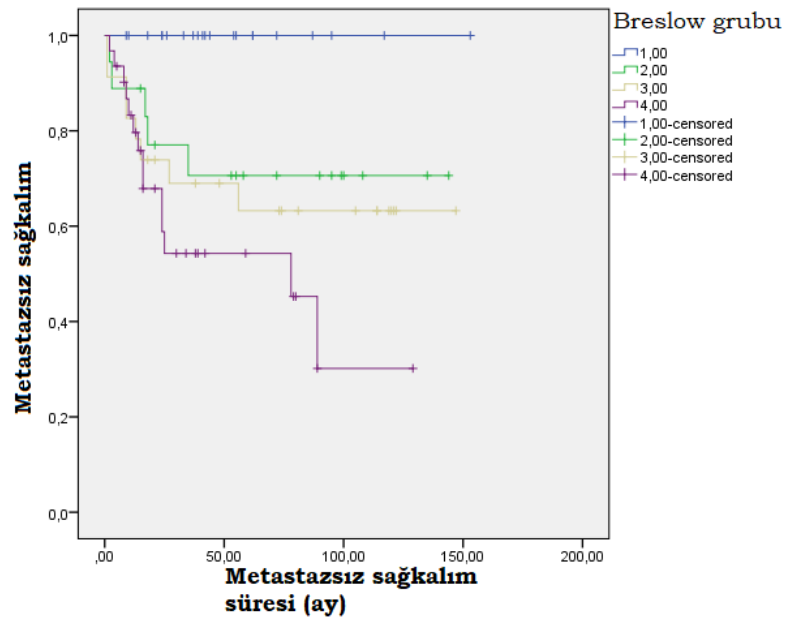
metastaz görülmediği bulunmuştur. Yapılan log-rank analizde histolojik alt tiplerle metastazsız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0,038$) (Şekil 33). İG'e göre yapılan incelemede düşük grupta 3 (%8,6), orta grupta 12 (%40), yüksek grupta 21 (%42,9) olgunun takiplerinde uzak organ metastazı yaptığı görüldü. Yapılan istatistiksel analizde İG grubu ile metastazsız sağkalım arasında anlamlı fark görüldü ($p = 0,002$) (Şekil 34). Breslow kalınlığına göre yapılan incelemede, Breslow kalınlığı >4 mm olan 14 (%45,2). 2,1-4,0 mm olan 8 (%34,8), 1,1-2,0 mm olan 5 (%27,8) olguda metastaz izlendi. 0-1 mm arasında metastaz yapan olgu görülmedi. Breslow kalınlığı ile metastazsız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p = 0,005$) (Şekil 35). Clark seviyesine göre incelediğimizde, Clark 5 seviyesinde 6 (%42,9), Clark 4 seviyesinde 13 (%41,9), Clark 3 seviyesinde 7 (%21,2), Clark II seviyesinde 1 (%7,1) olguda takiplerinde metastaz yaptığı görüldü. Clark I olan vakalarda metastaz görülmedi. İstatistiksel olarak Clark seviyesi ve metastazsız sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p = 0,035$) (Şekil 36). Patolojik tümör evresine göre evre T4b olan 9 (%52,9), T4a olan 4 (%33,3), T3b olan 3 (%42,9), T3a olan 5 (%38,5), T2b olan 4 (%57,1), T2a olan 2 (%16,7) olguda uzak organ metastazı görüldü, T1a ve T1b olgularda takiplerinde metastaz görülmedi. Yapılan istatistiksel analizde tümör evresi ile metastazsız sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p = 0,001$) (Şekil 37).



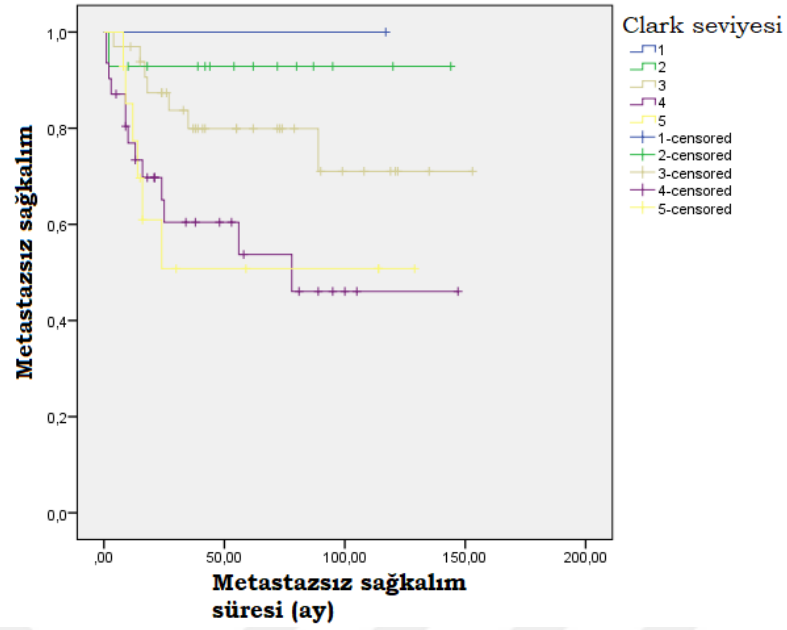
Şekil 33. Histolojik alt tiplere göre metastazsız sağkalım grafiği.



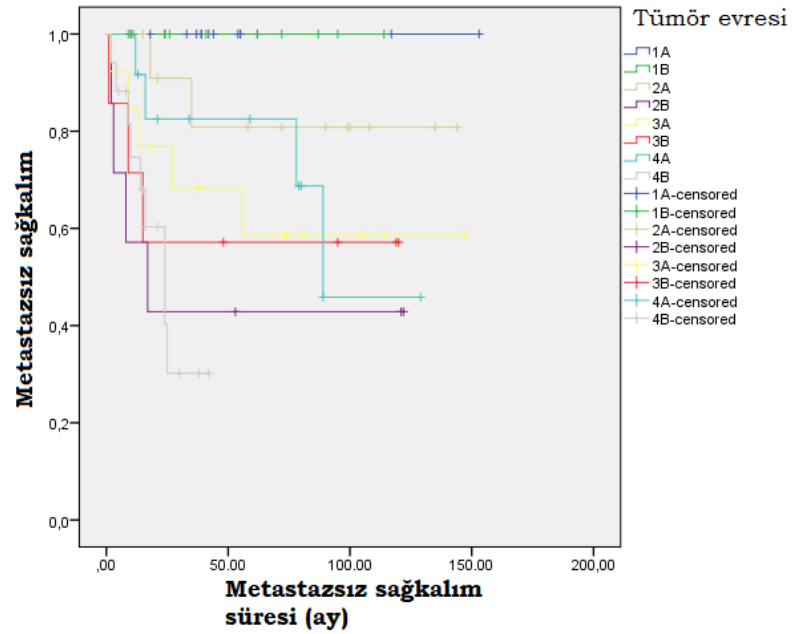
Şekil 34. İnvaziv genişlik gruplarına göre metastazsız sağkalım grafiği.



Şekil 35. Breslow gruplarına göre metastazsız sağkalım grafiği.



Şekil 36. Clark seviyesine göre metastazsız sağkalım grafiği.



Şekil 37. Tümör evresine göre metastazsız sağkalım grafiği.

Vertikal büyüme fazındaki 20 (%40) olgu, vertikal-radyal büyüme fazının bir arada görüldüğü 7 (%24,1) olguda metastaz görülürken radyal büyüme fazındaki olgularda metastaz görülmedi ve yapılan istatistiksel analizde metastazsız sağkalımla büyüme fazı arasında anlamlı ilişki bulundu ($p = 0,014$). Lenfovasküler invazyon bulunan 7 (%53,8) olguda, ülserasyon bulunan 24 (%63,2) olguda, satellit nodül görülen 5 (%83,3) olguda ve nekroz görülen 5 (%62,5) olguda uzak organ metastazı görüldü ve istatistiksel olarak metastazsız sağkalım ile anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p = 0,01$, $p = 0,001$, $p = 0,001$ ve

$p = 0,007$). Lokal nüks eden 5 (%83,3) olguda ve lenf nodu metastazı olan 18 (%78,3) olguda uzak organ metastazı görüldü. İstatiksel olarak metastazsız sağkalım ile lokal nüks ve lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki bulundu (**sırasıyla $p = 0,001$ ve $p = 0,001$**). Metastazsız sağkalım süreleri yaş, cinsiyet, yerleşim yeri, perinöral invazyon, TİL, regresyon bulguları, solar değişiklik, hücre tipi, adneks tutulumu açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

Log-rank analizde istatiksel olarak anlamlı bulunan parametrelerin multivariate Cox regresyon analizi yapıldı. Aynı yönde bulgu veren tümörün Breslow kalınlığı, Clark evresi ve tümör evresinden biri (Breslow kalınlığı) seçilerek diğerleri multivariate analiz modeline alınmadı. Yapılan multivariate analizde; lenf nodu metastazı, metastazsız sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulundu **HR = 6,53, CI = 2,345-18,170, $p = 0,001$**).

Tablo 15. Malign melanom olgularında klinikopatolojik parametrelerin metastazsız sağkalım ile ilişkisi.

Değişkenler	Hasta sayısı*	Metastaz yapan hasta sayısı (%)	Metastazsız Sağkalım			
			Univariate	Multivariate		
			p değeri	HR	%95CI	p değeri
Yaş			0,38	-	-	-
<65	51 (%54,8)	19 (%37,2)				
≥65	42 (%45,2)	15 (%35,7)				
Cinsiyet			0,875	-	-	-
Kadın	40 (%43)	11 (%27,5)				
Erkek	53 (%57)	16 (%30,2)				
Yerleşim yeri			0,824	-	-	-
Baş-Boyun	27 (%29)	10 (%37)				
Gövde	25 (%26,9)	6 (%24)				
Üst Ekstremité	15 (%16,1)	4 (%26,7)				
Alt Ekstremité	13 (%14)	4 (%30,8)				
Akral	13 (%14)	3 (%23,1)				
Histolojik Alt tip			0,038	-	-	0,999
Nodüler	61 (%65,6)	24 (%39,3)				
YYM	12 (%12,9)	0				
LMM	6 (%6,4)	0				
Akral	14 (%15,1)	3 (%21,4)				
İG grubu			0,002	-	-	0,326
İG düşük	35 (%37,6)	3 (%8,6)				
İG orta	30 (%32,3)	12 (%40)				
İG yüksek	28 (%30,1)	21 (%42,9)				
Breslow grubu			0,005	-	-	0,850
0-1 mm	21 (%22,6)	0				
1,1-2,0	18 (%19,4)	5 (%27,8)				
2,1-4,0	23 (%24,7)	8 (%34,8)				
4,1-...	31 (%33,3)	14 (%45,2)				
Clark seviyesi			0,035	-	-	-
Seviye I	1 (%1,1)	0				
Seviye II	14 (%15,1)	1 (%7,1)				
Seviye III	33 (%35,5)	7 (%21,2)				
Seviye IV	31 (%33,3)	13 (%41,9)				
Seviye V	14 (%15)	6 (%42,9)				
Tümör evresi			0,001	-	-	-
Evre 1a	15 (%16,1)	0				
Evre 1b	10 (%10,8)	0				
Evre 2a	12 (%12,9)	2 (%16,7)				

Tablo 15 (devam). Malign melanom olgularında klinikopatolojik parametrelerin metastazsız sağkalım ile ilişkisi.

Değişkenler	Hasta sayısı*	Metastaz yapan hasta sayısı (%)	Metastazsız Sağkalım			
			Univariate	Multivariate		
			<i>p</i> değeri	HR	%95CI	<i>p</i> değeri
Evre 2b	7 (%7,5)	4 (%57,1)				
Evre 3a	13 (%14)	5 (%38,5)				
Evre 3b	7 (%7,5)	3 (%42,9)				
Evre 4a	12 (%12,9)	4 (%33,3)				
Evre 4b	17 (%18,3)	9 (%52,9)				
Büyüme fazı			0,014	-	-	0,265
Vertikal	50 (%53,8)	20 (%40)				
Radyal	14 (%15)	0				
Vertikal-Radyal	29 (%31,2)	7 (%24,1)				
Lenfovasküler invazyon			0,01	-	-	0,928
Mevcut	13 (%14)	7 (%53,8)				
İzlenmedi	80 (%86)	20 (%25)				
Perinöral invazyon			0,768	-	-	-
Mevcut	4 (%4,3)	1 (%25)				
İzlenmedi	89 (%95,7)	26 (%29,2)				
TİL varlığı			0,62	-	-	-
Belirgin	16 (%17,2)	3 (%18,7)				
Belirsiz	51 (%54,8)	15 (%29,4)				
İzlenmedi	26 (%28)	9 (%34,6)				
Ülserasyon			0,001	-	-	0,115
Mevcut	34 (%36,6)	17 (%50)				
İzlenmedi	59 (%63,4)	10 (%16,9)				
Regresyon			0,413	-	-	-
Mevcut	7 (%7,5)	1 (%29)				
İzlenmedi	86 (%92,5)	26 (%30,2)				
Satellit nodül			0,001	-	-	0,167
Mevcut	6 (%6,5)	5 (%83,3)				
İzlenmedi	87 (%93,5)	22 (%25,3)				
Solar değişiklik			0,862	-	-	-
Mevcut	13 (%14)	4 (%30,8)				
İzlenmedi	80 (%86)	23 (%28,7)				
Hücre tipi			0,214	-	-	-
Epiteloid	80 (%86)	26 (%32,5)				
İğsi	6 (%6,5)	0				
Epiteloid-İğsi	7 (%7,5)	1 (%14,3)				
Nekroz			0,007	-	-	0,758
Mevcut	8 (%8,6)	5 (%62,5)				
İzlenmedi	85 (%91,4)	22 (%25,9)				
Adneks Tutulumu			0,18	-	-	-
Mevcut	31 (%33,3)	6 (%19,4)				
İzlenmedi	62 (%66,7)	21 (%33,9)				
Lokal Nüks			0,001	-	-	0,497
Mevcut	6 (%6,5)	5 (%83,3)				
İzlenmedi	87 (%93,5)	22 (%25,3)				
Lenf nodu tutulumu			0,001	6,53	2,345-18,170	0,001
Mevcut	23 (%24,7)	18 (%78,3)				
İzlenmedi	70 (%75,3)	9 (%12,9)				

*Tanı anında metastatik olan hastalar metastazsız sağkalım hesaplamasına dahil edilmemiştir.

Kısaltmalar: İG, İnvasiv genişlik; YYM, Yüzeysel yayılan melanom; LMM, Lentigo malign melanom; ALM, Akral lentiginöz melanom; TİL, Tümörü infiltre eden lenfositler

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

MM'lar gittikçe artan sıklıkları, yüksek metastaz kapasiteleri ve diğer birçok maligniteden daha farklı olarak daha çok genç yaşta görülmesi nedeniyle önemli bir kanser türüdür (66). MM'da evre, prognozun öngörülmesinde ve tedavi yönteminin seçilmesinde en önemli parametredir. Evreleme klinik olarak, makroskopik ve mikroskopik inceleme ile yapılabilir. Patolojik kriterler Clark evresi, Breslow kalınlığı, ülserasyon, mitoz oranı, tümörü infiltre eden lenfositler, lenfovasküler invazyon, radyal ve vertikal büyüme fazı, regresyon, lenf nodu pozitifliği, patolojik evre, mikroskopik satellit varlığıdır. Çalışmamızda bu faktörlerin tümü her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Ayrıca bu faktörlere ek olarak solar değişiklik, hücre tipleri, nekroz, adneksiyel yapıların tutulumu ve lokal nüks varlığı da değerlendirmeye eklenmiştir. Klinik parametre olarak ise hastaların cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları, tanı anından sonra ay cinsinden sağkalım süreleri, yaşayıp yaşamadıkları, tanı anından sonra metastaz yapmadan ay cinsinden takip süreleri ve uzak organ metastazı yapıp yapmadıkları dikkate alınmış olup bu veriler İG gruplarıyla karşılaştırılmıştır. Literatür taramasında İG'i değerlendiren 2 adet çalışma mevcut olup bu çalışmalarla mevcut çalışmamızdaki bulgular karşılaştırılmıştır (6,70).

Çalışmamızda primer kutanöz MM hastalarının yaşı 17 ile 102 arasında olup, yaş ortalaması 61,2'dir. 65 yaş altı 52 hasta, 65 yaş ve üstü 48 hasta mevcuttur. Bu bulgular diğer çalışmalarla benzerdir. Saldanha ve diğerlerinin tespit ettiği yaş ortanca değeri 62'dir (70). Bamford ve diğerlerinin yaptığı çalışmada yaş ortanca değeri 63'tür (6). Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde yaş dağılımına göre İG grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yüksek dereceli grupta 65 yaş üstü hasta sayısının diğer gruplara göre daha fazla olduğu görülmüştür.

MM genellikle erkeklerde kadınlardan daha çok görülür ve erkek cinsiyet malign melanom için bir risk faktörüdür (3). 2010-2022 yılları arasında kliniğimizde tanı alan 100 adet kutanöz MM vakasının 42'si (%42) kadın, 58'i (%58) erkekti. Erkek / kadın oranı 1,38'di. Bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde cinsiyete göre İG grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (6,70).

Çalışmamızda kutanöz MM vakaları en çok baş-boyun (%28) yerleşimi göstermekteydi. Bunu gövde (%27), akral bölgeler (%16), üst ekstremité (%15) ve alt ekstremité (%14) takip etmekteydi. Saldanha ve diğérleri ile Bamford ve diğérlerinin çalışmalarında ise en çok gövde yerleşimi görölmektedir (sırasıyla %33, %35). Mevcut çalışmamızda tümör lokalizasyonu açısından İG grupları arasında literatürdeki çalışmalara benzer şekilde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (6,70).

Malign melanomlar histopatolojik olarak NM, YYM, ALM ve LMM olarak 4 temel grupta sınıflandırılmaktadır (22). Klasik bilgiler ışığında en sık rastlanan malign melanom tipi YYM (%50-60) olarak kabul edilse de ölkemizde yapılan diğér çalışmalarda en sık görölen tip NM'dur (8,39,40). Bu farklılığın temel sebebinin geç tanı konulmasına bağıli vertikal büyüme fazına geçiş nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda da en sık nodüler tip MM olgusu mevcuttur (%65). Çalışmamızda melanom alt tiplerine göre İG grupları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Yüksek dereceli grupta beklenildiğı gibi en sık nodüler tip görölürken YYM ve LMM görölmemiştir. Literatürdeki çalışmalar melanom histolojik alt tipleri ile İG ilişkisini değıerlendirmemiştir (6,70).

Çalışmamızda tümör çapı 3-63 mm arasında değıışmekte olup ortanca değıer 14 mm'dir. Bamford ve diğérlerinin çalışmasına benzer şekilde, çalışmamızda makroskobik tümör boyutuna göre İG grupları arasında istatiksél olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (6).

Çalışmamızda hastaların Breslow kalınlığı 0,1-30 mm arasında olup ortanca değıer 3 mm'dir. Hem Bamford ve diğérlerinin çalışmasında hem de Saldanha ve diğérlerinin çalışmasında Breslow kalınlığı ortanca değıeri 0,9 mm'dir. Breslow kalınlığı hem lineer olarak değıerlendirildiğinde hem de gruplara ayrıldığında Breslow kalınlığına göre İG grupları arasında literatürdeki çalışmalara benzer şekilde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (6,70). Olguların Breslow kalınlığı arttıkça İG'lerin de arttığı görölmüştür.

Çalışmamızda en sık görölen Clark seviyesi Seviye III (%34) ve Seviye IV'tür (%35) ve istatiksél olarak Clark seviyesine göre İG grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. İG yüksek olan grupta, Clark V seviyesinde düşük ve orta gruba göre daha fazla olgu mevcuttur. Literatürdeki diğér çalışmalar İG ile Clark seviyesi arasındaki ilişkiyi değıerlendirmemiştir (6,70).

Çalışmamızda hastaların patolojik evreleri kıyaslandığında evre 1'de 25 (%25), evre 2'de 19 (%19), evre 3'te 22 (%22) ve evre 4'te 34 (%34) hasta mevcuttur. Yapılan istatiksél analizde patolojik tümör evreleri açısından İG grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur. İG yüksek olan grupta, tümör evresi 4 olan olgu sayısı düşük ve orta gruba göre belirgin fazladır. Bamford ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmamızla benzer şekilde patolojik tümör evreleri açısından İG grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur (6).

Büyüme fazı açısından değerlendirdiğimizde çalışmamızdaki olguların 54'ü (%54) vertikal büyüme fazındadır. Çalışmamızda büyüme fazı açısından İG grupları arasında anlamlı bir fark görülmüştür. İG yüksek olan grupta radyal büyüme fazı diğer gruplara göre belirgin az olarak görülmüştür. Literatürdeki diğer çalışmalar İG ile büyüme fazı arasındaki ilişkiyi değerlendirmemiştir (6,70).

Çalışmamızda olguların 14'ünde (%14) lenfovasküler invazyon, 8'inde (%8) perinöral invazyon görülmüştür. İG grupları arasında lenfovasküler ve perinöral invazyon açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Bu sonuç lenfovasküler ve perinöral invazyon yapan olgu sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir. Literatürdeki diğer çalışmalar İG ile lenfovasküler ve perinöral invazyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmemiştir (6,70).

MM'da mitoz sayısı önemli bir prognostik parametredir. Milimetrekarede mitoz sayısı her tümör için patoloji raporunda belirtilmelidir (61). Çalışmamızdaki olgularda milimetrekarede mitoz sayısı açısından İG grupları arasında literatürle benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (6,70).

MM'da TİL varlığı konağın immün yanıtını gösterir ve belirgin olması iyi prognozla ilişkilidir (18). Çalışmamızda olguların 17'sinde (%17) belirgin TİL varlığı varken 27'sinde (%27) TİL izlenmemiştir. Yapılan istatistiksel analizde TİL varlığı açısından İG grupları arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Literatürdeki diğer çalışmalar İG ile TİL varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmemiştir (6,70).

Ülserasyon MM için önemli bir prognostik faktördür ve kötü prognozla ilişkilidir. Ülserasyonun hızlı büyüyen tümörlerde meydana gelen iskemi sonucu olduğu düşünülmektedir (62). Bizim çalışmamızda da olguların 38'inde (%38) ülserasyon görülmüştür. Yapılan istatistiksel analizde ülserasyon açısından İG grupları arasında anlamlı fark görülmüştür. İG yüksek olan grupta diğerlerine göre daha fazla ülserasyonun mevcut olduğu gözlenmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalarda da çalışmamızla benzer şekilde ülserasyon açısından İG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür.

MM'da regresyonun olumlu prognostik faktör (67) veya etkisiz (43) olarak incelendiği çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda 7 (%7) olguda regresyon mevcut olup istatistiksel olarak regresyon açısından İG grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Literatürdeki diğer çalışmalar İG ile regresyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmemiştir (6,70).

Çalışmamızda 8 (%8) olguda satellit nodül mevcut olup istatistiksel olarak satellit nodül varlığı açısından İG grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Literatürdeki her iki çalışmada da satellit nodül varlığı açısından İG grupları arasında anlamlı fark görülmüştür.

Çalışmamızdaki satellit nodül bulunan olguların az sayıda olmasından dolayı literatürden farklı sonuç elde edilmiş olabilir.

Çalışmamızda olguların 15'ine (%15) solar değişiklik eşlik etmektedir. Yapılan istatistiksel analizde solar değişiklik açısından İG grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Literatürdeki diğer çalışmalar İG ile solar değişiklik varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmemiştir (6,70).

Bazı araştırmacılar MM'da hücrenin iğsi veya epiteloid morfolojide olmasının prognozu etkilediğini düşünmektedir. İğsi hücre içeren MM'ların daha iyi prognozlu olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (42). Çalışmamızda kutanöz MM'ların 87'si (%87) epiteloid, 6'sı (%6) iğsi ve 7'si (%7) hem iğsi hem epiteloid morfolojiye sahipti. Hücre tipi açısından İG grupları arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürdeki diğer çalışmalar İG ile hücre tipi arasındaki ilişkiyi değerlendirmemiştir (6,70).

Çalışmamızda olguların 8'inde (%8) nekroz mevcut olup olguların tamamı İG yüksek olan gruptan idi. İstatistiksel olarak nekroz açısından anlamlı fark da görülmüştür. Literatürdeki diğer çalışmalar İG ile nekroz varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmemiştir (6,70).

Çalışmamızda bulunan olguların 32'sinde (%32) periadneksiyel tutulum mevcuttur. Yapılan analizde adneksiyel tutulum açısından İG grupları arasında anlamlı fark görülmüştür. İG düşük olan grupta diğerlerine göre daha fazla adneksiyel tutulum olduğu değerlendirilmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalar İG ile adneksiyel tutulum arasındaki ilişkiyi değerlendirmemiştir (6,70).

Çalışmamızda bulunan olguların 7'sinde (%7) lokal nüks mevcut olup İG grupları arasında lokal nüks açısından anlamlı fark görülmemiştir. Literatürdeki diğer çalışmalar İG ile lokal nüks arasındaki ilişkiyi değerlendirmemiştir (6,70).

Çalışmamızda bulunan olguların 27'sinde (%27) lenf nodu metastazı mevcuttur. İG gruplarında düşükten yükseğe doğru lenf nodu metastaz sıklığı artmakla birlikte lenf nodu tutulumu açısından İG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Literatürdeki diğer çalışmalar İG ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi değerlendirmemiştir (6,70).

Çalışmamızda olguların 34'ünde (%34) uzak organ metastazı mevcuttur. Yapılan istatistiksel analizde uzak organ metastazı açısından İG grupları arasında anlamlı fark görülmüştür. İG yüksek ve orta olan grupta uzak organ metastazı görülme sıklığının benzer olduğu ve düşük gruba göre belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalar İG ile uzak organ metastazı arasındaki ilişkiyi değerlendirmemiştir (6,70).

Çalışmamızda bulunan olguların 36'sı (%36) ölümle sonuçlanmış olup İG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. İG yüksek olan grupta ölüm oranının diğer gruplara göre belirgin yüksek olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda klinikopatolojik parametrelerin genel sağkalım ve metastazsız sağkalım analizlerine etkisi araştırılmıştır. Literatürdeki çalışmalarda elde edilen bulgular mevcut çalışmamızdaki bulgularla karşılaştırılmıştır.

Yaş ile genel sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde 65 yaş altı hastalarda genel sağkalımın 65 yaş ve üstü hastalardan daha uzun olduğu, log-rank testi ile değerlendirildiğinde de anlamlı prognostik değer olduğu saptanmıştır ancak multivariate Cox regresyon analizinde anlamlılığını kaybetmiştir. Davis ve diğerleri ve Mays ve diğerlerinin yaptığı çalışmalarda yaş, genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (20,47). Taş ve diğerlerinin yaptığı çalışmada ise çok değişkenli analizlerde yaş ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (75). Metastazsız sağkalım ile yaş arasındaki ilişki değerlendirildiğinde 65 yaş altı hastalarda metastaz daha sık görülmüştür ancak metastazsız sağkalım ile yaş arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Saldanha ve diğerlerinin yaptığı çalışmada çok değişkenli analizlerde çalışmamızla benzer şekilde yaş ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (70).

Mervic ve diğerlerinin yaptığı çalışmada cinsiyetin bağımsız prognostik faktör olduğu, 60 yaşından daha genç kadın olguların sağkalımının daha yüksek olduğu bulunmuştur (48). Davis ve diğerleri de erkek cinsiyeti multivariate Cox regresyon analizinde ölüm riskini artıran bir parametre olarak bulmuşlardır. Saldanha ve diğerleri cinsiyeti hem genel sağkalım hem de metastazsız sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak bulmuştur (70). Çalışmamızda ise erkek cinsiyette genel sağkalım ve metastazsız sağkalım daha düşük bulunmuştur ancak cinsiyet ile genel ve metastazsız sağkalımlar arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Taş ve diğerlerinin yaptığı çalışmada tümör lokalizasyonunun sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür (76). Xiao ve diğerlerinin çalışmasında ise sağkalım ile tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup en yüksek sağkalım oranı ekstremiteler yerleşimli melanomlarda görülmüştür (81). Saldanha ve diğerlerinin çalışmasında genel sağkalım ile tümör yerleşim yeri arasında ilişki görülmezken üst ekstremiteler yerleşimi metastazsız sağkalım için olumlu prognostik faktör olarak bulunmuştur (70). Bizim çalışmamızda tümör lokalizasyonu ile genel sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde log-rank testi ile tümör lokalizasyonunun anlamlı prognostik değer olduğu saptanmıştır ancak multivariate Cox regresyon analizinde anlamlılığını kaybetmiştir.

Çalışmamızda histolojik alt tipler ile genel ve metastazsız sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde log-rank testi ile histolojik alt tiplerin anlamlı prognostik değer olduğu saptanmıştır ancak multivariate Cox regresyon analizinde anlamlılığını kaybetmiştir. Barnhill ve diğerleri de çalışmamızla benzer şekilde histolojik alt tipler ile genel sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğinde log-rank testi ile histolojik alt tiplerin anlamlı prognostik değeri olduğunu ancak multivariate Cox regresyon analizinde anlamlılığını kaybettiğini bulmuştur (7). Egberts ve diğerlerinin çalışmasında metastazsız sağkalım ile süperfisyel ve nodüler histolojik alt tipleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde log-rank ile anlamlı prognostik değer olduğu saptanırken multivariate analizde anlamlılığını kaybettiği görülmüştür (23).

Saldanha ve diğerleri ile Bamford ve diğerlerinin çalışmasında İG, genel sağkalım ve metastazsız sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (70,6). Bizim çalışmamızda ise İG düşük olan gruptan İG yüksek olan gruba doğru genel sağkalım ve metastazsız sağkalım azalmaktadır. İG ile genel ve metastazsız sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde log-rank testi ile İG'in anlamlı prognostik değer olduğu saptanmıştır ancak multivariate Cox regresyon analizinde anlamlılığını kaybetmiştir. Bu sonucun İG gruplarındaki olgu sayısının az olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda Breslow kalınlığı 4 grupta incelenmiş olup genel ve metastazsız sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde, log-rank testi ile Breslow grubu anlamlı prognostik değer olarak saptanmıştır ancak multivariate Cox regresyon analizinde anlamlılığını kaybetmiştir. Çalışmamızla benzer şekilde Saldanha ve diğerlerinin çalışmasında multivariate Cox regresyon analizinde Breslow kalınlığı ile genel ve metastazsız sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (70). Bamford ve diğerlerinin çalışmasında multivariate Cox regresyon analizinde Breslow kalınlığı genel sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. Metastazsız sağkalım ile Breslow kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (6).

Thompson ve diğerlerinin çalışmasında Clark seviyesi ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (78). Bizim çalışmamızda da Clark seviyesinin genel ve metastazsız sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde, log-rank testi ile Clark seviyesi anlamlı prognostik değer olarak saptanmıştır. Clark seviyesi diğer parametrelerle benzer bulgu verdiği için multivariate analiz modeline alınmamıştır. Benzer şekilde patolojik tümör evresinin de genel ve metastazsız sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde anlamlı prognostik değer olduğu bulunmuş ve diğer parametrelerle benzer bulgu verdiği için multivariate analiz modeline dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda büyüme fazının genel ve metastazsız sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde, log-rank testi ile büyüme fazı anlamlı prognostik değer olarak saptanmıştır ancak multivariate Cox regresyon analizinde anlamlılığını kaybetmiştir.

Davis ve diğerlerinin yaptığı çalışmada lenfovasküler invazyon ölüm riskini artıran anlamlı parametrelerden biri olarak bulunmuştur (20). Namikawa ve diğerlerinin yaptığı çalışmada da lenfovasküler invazyon varlığının genel sağkalımı anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur (59). Çalışmamızda ise genel sağkalım için lenfovasküler invazyon bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur. Lenfovasküler invazyonun mortaliteyi yaklaşık 3,1 kat artırdığı görülmüştür. Lenfovasküler invazyonun metastazsız sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde log-rank testi ile lenfovasküler invazyon anlamlı prognostik değer olarak saptanmıştır ancak multivariate Cox regresyon analizinde anlamlılığını kaybetmiştir.

Perinöral invazyonun genel sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde log-rank testi ile perinöral invazyon anlamlı prognostik değer olarak saptanmıştır ancak multivariate Cox regresyon analizinde anlamlılığını kaybetmiştir. Metastazsız sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde ise anlamlı ilişki görülmemiştir. Namikawa ve diğerlerinin yaptığı çalışmada perinöral invazyonun melanom-spesifik sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde log-rank testi ile perinöral invazyon anlamlı prognostik değer olarak saptanmıştır ancak multivariate Cox regresyon analizinde anlamlılığını kaybetmiştir (59).

Bizim çalışmamızda tümörü infiltrate eden lenfositlerin genel ve metastazsız sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde anlamlı ilişki görülmemiştir. Thomas ve diğerlerinin çalışmasında yoğun ve yoğun olmayan TİL ile TİL olmayan vakalar arasında anlamlı sağkalım farkı saptanmıştır (77). Burton ve diğerlerinin çalışmasında ise bizim çalışmamızla benzer şekilde TİL durumunun genel sağkalım için anlamlı prognostik değer olmadığı saptanmıştır (13).

Çalışmamızda ülserasyonun genel ve metastazsız sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde log-rank testi ile ülserasyon anlamlı prognostik değer olarak saptanmıştır ancak multivariate Cox regresyon analizinde anlamlılığını kaybetmiştir. Yu ve diğerlerinin çalışmasında ülserasyon genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (82). Saldanha ve diğerlerinin çalışmasında ülserasyon hem genel hem de metastazsız sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur (70).

Zugna ve diğerlerinin çalışmasında regresyon genel sağkalım için olumlu prognostik parametre olarak bulunmuştur (83). Osella-abate ve diğerlerinin çalışmasında da çalışmamızla benzer şekilde regresyonun genel sağkalım üzerine anlamlı ilişkisi görülmemiştir (60). Çalışmamızda regresyonun genel ve metastazsız sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde anlamlı ilişki görülmemiştir.

Saldanha ve diğerlerinin çalışmasında da satellit nodül varlığının genel ve metastazsız sağkalım için bağımsız prognostik faktör olmadığı bulunmuştur (70). Çalışmamızda da satellit nodül varlığının genel sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı ilişki görülmemiştir. Metastazsız sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde log-rank testi ile satellit nodül varlığı anlamlı prognostik değer olarak saptanmıştır ancak multivariate Cox regresyon analizinde anlamlılığını kaybetmiştir.

Çalışmamızda solar değişiklik varlığı ve hücre tipinin genel ve metastazsız sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı ilişki görülmemiştir. Mishra ve diğerleri solar değişikliği 55 yaş üstü hastalarda genel sağkalım için olumlu prognostik parametre olarak bulmuştur (54). Barnhill ve diğerleri ise log-rank analizle solar değişikliği anlamlı prognostik parametre olarak bulmuş ancak multivariate Cox regresyon analizinde anlamlılığını kaybetmiştir (7). Fortes ve diğerlerinin çalışmasında çalışmamızla benzer şekilde hücre tipi ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (31).

Ladstein ve diğerlerinin çalışmasında nekrozun genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olduğu saptanmıştır (41). Bizim çalışmamızda ise log-rank analizle nekroz, genel ve metastazsız sağkalım için anlamlı prognostik parametre olarak bulunmuştur ancak multivariate Cox regresyon analizinde anlamlılığını kaybetmiştir.

Çalışmamızda adneksiyel yapıların tutulumu ve lokal nüksün genel ve metastazsız sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Çalışmamızda genel sağkalım için lenf nodu tutulumu log-rank analizle anlamlı prognostik parametre olarak bulunmuştur ancak multivariate Cox regresyon analizinde anlamlılığını kaybetmiştir. Davis ve diğerlerinin çalışmasında lenf nodu tutulumu genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak saptanmıştır (20). Çalışmamızda metastatik sağkalım için ise lenf nodu tutulumu tek bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur. Lenf nodu tutulumunun olguların uzak organ metastazı yapma riskini 6,5 kat artırdığı saptanmıştır. Ghaferi ve diğerlerinin çalışmasında sentinel harici lenf nodu tutulumu genel ve metastazsız sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (36).

Çalışmamızda uzak organ metastazı genel sağkalım için bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur. Olgularda uzak organ metastazı görülmesinin mortaliteyi yaklaşık 3 kat artırdığı saptanmıştır. Uehara ve diğerlerinin çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde uzak organ metastazı bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (79).

5.2. SONUÇLAR

- 2010-2022 yılları arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Patoloji Kliniği'nde eksizyonel biyopsilerle tanı almış 100 kutanöz malign melanom olgu çalışma kapsamına alınmıştır.
- Olguların tanı anındaki yaş ortalaması 61,2 (yaş aralığı: 17-102) olup hastaların %42'si kadın %58'i erkektir.
- Tümörlerin en sık görüldüğü anatomik bölge baş-boyun olarak bulunmuştur.
- En sık görülen malign melanom histolojik alt tipi literatürlerin aksine nodüler malign melanom olarak tespit edilmiştir.
- Tümör çapı 3-63 mm arasında olup tümör çapının ortanca değeri 14 mm olarak saptanmıştır.
- Tüm olguların takip süresi 1 ile 153 ay arasında olup takip süresinin ortanca değeri 42,5 aydır.
- Tüm olguların %25 'i T1, %19'u T2, %22'si T3 ve %34'ü T4 olarak saptanmıştır.
- Olguların İG değeri 0,6-50 mm arasında olup ortalama değer 9,39 mm'dir. Breslow kalınlığı değeri 0,1 mm ile 30 mm arasında olup ortanca değeri 3 mm'dir.
- Olguların %34'ünde uzak organ metastazı görülmüştür.
- Çalışma tamamlandığında olguların %64'ü hayatta iken %36'sı ölüm ile sonuçlanmıştır.
- Breslow kalınlığı hem lineer olarak değerlendirildiğinde hem de gruplara ayrıldığında Breslow kalınlığına göre İG grupları arasında literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Olguların Breslow kalınlığı arttıkça İG'lerinin de arttığı görülmüştür.
- Clark seviyesine göre İG grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. İG yüksek olan grupta, Clark V seviyesinde, İG düşük ve orta gruba göre daha fazla olgu olduğu görülmüştür.
- Büyüme fazı açısından İG grupları arasında anlamlı bir fark görülmüştür. İG yüksek olan grupta radyal büyüme fazı diğer gruplara göre belirgin az olarak görülmüştür.
- Çalışmamızda ülserasyon açısından İG grupları arasında anlamlı fark görülmüştür. İG yüksek olan grupta diğerlerine göre daha fazla ülserasyonun mevcut olduğu bulunmuştur.

- Adneksiyel tutulum açısından İG grupları arasında anlamlı fark görülmüştür. İG düşük olan grupta diğerlerine göre daha fazla adneksiyel tutulum olduğu değerlendirilmiştir.
- Uzak organ metastazı açısından İG grupları arasında anlamlı fark görülmüştür. İG yüksek ve orta olan grupta uzak organ metastazı görülme sıklığının benzer olduğu ve düşük gruba göre belirgin yüksek olduğu görülmüştür.
- Çalışmamızda bulunan olguların 36'sı (%36) ölümle sonuçlanmış olup İG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. İG yüksek grupta ölüm oranı diğer gruplara göre belirgin yüksek olarak bulunmuştur.
- Çalışmamızda lenfovasküler invazyon ve uzak organ metastazı genel sağkalım için bağımsız kötü prognostik parametre olarak bulunmuştur. Lenfovasküler invazyonun genel sağkalımı yaklaşık 3,1 kat azalttığı görülmüştür. Uzak organ metastazı görülmesinin mortaliteyi yaklaşık 3 kat artırdığı saptanmıştır.
- Çalışmamızda metastazsız sağkalım için ise lenf nodu tutulumu tek bağımsız kötü prognostik parametre olarak bulunmuştur. Lenf nodu tutulumunun olguların metastazsız sağkalımını 6,5 kat azalttığı saptanmıştır.

KAYNAKÇA

1. Ackerman, A. B. (1994). Criteria for histopathologic diagnosis of melanoma, including melanoma in situ, in historical perspective. *The Journal of Dermatology*, 21(11), 872-874.
2. Ackerman, L. V., Goldblum, J. R., & Rosai, J. (2004). *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. Elsevier.
3. Azoury, S. C., & Lange, J. R. (2014). Epidemiology, risk factors, prevention, and early detection of melanoma. *Surgical Clinics*, 94(5), 945-962.
4. Bakanlığı, T.C.S. (2020). T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020. Web sayfası: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/43399,siy2020-tur 26052022pdf.pdf?0>.
5. Balch, C. M., Buzaid, A. C., Soong, S. J., Atkins, M. B., Cascinelli, N., Coit, D. G., ... & Thompson, J. F. (2001). Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Journal of clinical Oncology*, 19(16), 3635-3648.
6. Bamford, M., Udensi, L., Khanna, A., O'Riordan, M., & Saldanha, G. (2022). Comparison of the prognostic value of microscopically measured invasive width versus macroscopic width in cutaneous melanoma shows the superiority of microscopic invasive width measurement. *Journal of Cutaneous Pathology*, 49(6), 536-542.
7. Barnhill, R. L., Fine, J. A., Roush, G. C., & Berwick, M. (1996). Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 78(3), 427-432.
8. Bilkay, U., Erdem, Ö., Özek, C., Karabulut, B., Tokat, C., Gürler, T., ... & Akın, Y. (2000). Nodüler Melanomda Dokuz Yıllık Uygulama ve Sonuçlarımız. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 8(3).
9. Bono, A., Bartoli, C., Baldi, M., Moglia, D., Tomatis, S., Tragni, G., ... & Santinami, M. (2004). Micro-melanoma detection. A clinical study on 22 cases of melanoma with a diameter equal to or less than 3 mm. *Tumori Journal*, 90(1), 128-131.
10. Breathnach, A. S. (1978). Development and differentiation of dermal cells in man. *Journal of Investigative Dermatology*, 71(1), 2-8.
11. Brenner, M., & Hearing, V. J. (2008). The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochemistry and photobiology*, 84(3), 539-549.
12. Broekaert, S. M., Roy, R., Okamoto, I., Van Den Oord, J., Bauer, J., Garbe, C., ... & Bastian, B. C. (2010). Genetic and morphologic features for melanoma classification. *Pigment cell & melanoma research*, 23(6), 763-770.
13. Burton, A. L., Roach, B. A., Mays, M. P., Chen, A. F., Ginter, B. A., Vierling, A. M., ... & McMasters, K. M. (2011). Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in melanoma. *The American Surgeon*, 77(2), 188-192.
14. Busam, K. J. (2005). Cutaneous desmoplastic melanoma. *Advances in Anatomic Pathology*, 12(2), 92-102.
15. Byrd, D. R., Brookland, R. K., Washington, M. K., Gershenwald, J. E., Compton, C. C., Hess, K. R., ... & Meyer, L. R. (2017). *AJCC cancer staging manual* (Vol. 1024). M. B. Amin, S. B. Edge, & F. L. Greene (Eds.). New York: Springer.
16. Calbet-Llopert, N., Pascini-Garrigos, M., Tell-Martí, G., Potrony, M., Martins da Silva, V., Barreiro, A., ... & Puig-Butillé, J. A. (2020). Melanocortin-1 receptor (MC1R) genotypes do not correlate with size in two cohorts of medium-to-giant congenital melanocytic nevi. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 33(5), 685-694.
17. Calonje, E., Brenn T, Lazar A, Billings S. (2019) *McKee's Pathology of the Skin*. Elsevier.
18. Crowson, A. N., Magro, C. M., & Mihm Jr, M. C. (2006). Prognosticators of melanoma, the melanoma report, and the sentinel lymph node. *Modern pathology*, 19, S71-S87.
19. Crowson, A. N., Magro, C. M., & Mihm, M. C. (2010). Biopsy interpretation of the skin: primary non-lymphoid cutaneous neoplasia. Lippincott Williams & Wilkins.
20. Davis JL, Langan RC, Panageas KS, Zheng J, Postow MA, Brady MS, et al. Elevated blood neutrophil-to-lymphocyte ratio: a readily available biomarker associated with death due to disease in high risk nonmetastatic melanoma. 2017;24(7):1989-96
21. Day Jr, C. L., Harrist, T. J., Gorstein, F. R. E. D., Sober, A. J., Lew, R. A., Friedman, R. J., ... & Mihm Jr, M. C. (1981). Malignant melanoma. Prognostic significance of "microscopic satellites" in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Annals of surgery*, 194(1), 108.
22. Elder, D.E., Massi, D., Scolyer, R.A., Willemze, R. (2018). *WHO Classification of Skin Tumours*. (Forth edition) France: International Agency for Research on Cancer.

23. Egberts, F., Momkvist, A., Egberts, J. H., Kaehler, K. C., Weichenthal, M., & Hauschild, A. (2010). Clinicopathologic prognostic markers of survival: an analysis of 259 patients with malignant melanoma $\geq$ 1 mm. *Tumor Biology*, 31(1), 8-15.
24. Elder, D. E. (2010). Dysplastic naevi: an update. *Histopathology*, 56(1), 112-120.
25. Elder, D. E., Massi, D., Scolyer, R. A., & Willemze, R. (2018). WHO classification of skin tumours 4th ed, Lyon, France, IARC; 66–71. World Health Organization Classification of Tumours, 11.
26. Elder, D. E., Bastian, B. C., Cree, I. A., Massi, D., & Scolyer, R. A. (2020). The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 144(4), 500-522.
27. Eroglu, Z., Zaretsky, J. M., Hu-Lieskovan, S., Kim, D. W., Algazi, A., Johnson, D. B., ... & Ribas, A. (2018). High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature*, 553(7688), 347-350.
28. Eroschenko, V. P., Di Fiore, M. S. (2013). DiFiore's atlas of histology with functional correlations. Lippincott Williams & Wilkins.
29. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al, eds. (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer.
30. Fontaine, D., Parkhill, W., Greer, W., & Walsh, N. (2003). Partial regression of primary cutaneous melanoma: is there an association with sub-clinical sentinel lymph node metastasis? *The American journal of dermatopathology*, 25(5), 371-376.
31. Fortes, C., Mastroeni, S., Bonamigo, R., Mannooranparampil, T., Marino, C., Michelozzi, P., ... & Boniol, M. (2016). Can ultraviolet radiation act as a survival enhancer for cutaneous melanoma?. *European Journal of Cancer Prevention*, 25(1), 34.
32. Frishberg, D. P., Balch, C., Balzer, B. L., Crowson, A. N., Didolkar, M., McNiff, J. M., ... & Wick, M. R. (2009). Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 133(10), 1560-1567.
33. Gallagher, R. P., Spinelli, J. J., & Lee, T. K. (2005). Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14(3), 562-566.
34. García-Borrón, J. C., Sánchez-Laorden, B. L., & Jiménez-Cervantes, C. (2005). Melanocortin-1 receptor structure and functional regulation. *Pigment cell research*, 18(6), 393-410.
35. Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Sondak, V. K., Long, G. V., Ross, M. I., ... & Sommariva, A. (2017). Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(6), 472-492.
36. Ghaferi, A. A., Wong, S. L., Johnson, T. M., Lowe, L., Chang, A. E., Cimmino, V. M., ... & Sabel, M. S. (2009). Prognostic significance of a positive nonsentinel lymph node in cutaneous melanoma. *Annals of Surgical Oncology*, 16, 2978-2984.
37. Ishiko, A., Matsunaga, Y., Masunaga, T., Aiso, S., Nishikawa, T., & Shimizu, H. (2003). Immunomolecular mapping of adherens junction and desmosomal components in normal human epidermis. *Experimental dermatology*, 12(6), 747-754.
38. Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelly, R.O. (2003). Skin, Basic Histology, Lange.
39. Karasoy, A., Karşıdağ, S., Tatlıdede, S., Uğurlu, K., Özkaya, Ö., Kuran, İ., ... & Aksakal, Ö. (2004). Malign melanomda 13 yılda 65 hastadaki deneyimimiz: retrospektif çalışma. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 12(3), 153-157.
40. Külahcı, Y., ZOR, F., Öztürk, S., ESKİ, M., Deveci, M., & Şengezer, M. (2008). Yetmiş Dokuz Malign Melanoma Olgusunun Retrospektif Analizi. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 16(1), 1
41. Ladstein, R. G., Bachmann, I. M., Straume, O., & Akslen, L. A. (2012). Tumor necrosis is a prognostic factor in thick cutaneous melanoma. *The American journal of surgical pathology*, 36(10), 1477-1482.
42. Le, Q., Norris, D., McClean, C. A., McGuinness, M., Meani, R., Kelly, J. W., & Pan, Y. (2017). Single institution experience of paediatric melanoma in Victoria, Australia. *Australasian Journal of Dermatology*, 58(2), 117-121.
43. Letca, A. F., Ungureanu, L., Şenilă, S. C., Grigore, L. E., Pop, Ş., Fechete, O., ... & Cosgarea, R. (2018). Regression and sentinel lymph node status in melanoma progression. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 24, 1359.
44. Lin, J. Y., & Fisher, D. E. (2007). Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*, 445(7130), 843-850.
45. Mahendraraj, K., Sidhu, K., Lau, C. S., McRoy, G. J., Chamberlain, R. S., & Smith, F. O. (2017). Malignant melanoma in African-Americans: a population-based clinical outcomes study involving 1106 African-American patients from the surveillance, epidemiology, and end result (SEER) database (1988–2011). *Medicine*, 96(15).
46. Massi, G., & LeBoit, P. E. (2013). Histological diagnosis of nevi and melanoma. Springer Science & Business Media.
47. Mays, M. P., Martin, R. C., Burton, A., Ginter, B., Edwards, M. J., Reintgen, D. S., ... & Scoggins, C. R. (2010). Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel

- lymph node biopsy?. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 116(6), 1535-1544.
48. Mervic, L., Leiter, U., Meier, F., Eigentler, T., Forschner, A., Metzler, G., ... & Garbe, C. (2011). Sex differences in survival of cutaneous melanoma are age dependent: an analysis of 7338 patients. *Melanoma research*, 21(3), 244-252.
 49. Mescher, A.L. (2016). Junqueira's basic histology, 14e, McGraw-Hill education.
 50. Mihm, M. C., Clark, W. H., & From, L. (1972). The Clinical diagnosis, classification and histogenetic concepts of the early stages of cutaneous malignant melanomas. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 49(6), 667-668.
 51. Mills, S. (2019). *Histology for pathologists*. Lippincott Williams & Wilkins.
 52. Mills, S.E., (2022). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*, 7.baskı. LWW.
 53. Minwalla, L., Zhao, Y., Boissy, R. E., Le Poole, I. C., & Wickett, R. R. (2001). Keratinocytes play a role in regulating distribution patterns of recipient melanosomes in vitro. *Journal of investigative dermatology*, 117(2), 341-347.
 54. Mishra, K., Barnhill, R. L., Paddock, L. E., Fine, J. A., & Berwick, M. (2019). Histopathologic variables differentially affect melanoma survival by age at diagnosis. *Pigment cell & melanoma research*, 32(4), 593-600.
 55. Mones, J. M., & Ackerman, A. B. (2003). Melanomas in prepubescent children: review comprehensively, critique historically, criteria diagnostically, and course biologically. *The American journal of dermatopathology*, 25(3), 223-238.
 56. Mooi, W. J., Krausz, T. (2007). *Pathology of Melanocytic Disorders*, (2ed.) CRC Press.
 57. Moore, K.L., Persaud, T.V.N. (2003). *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 7e. Saunders Elsevier, Philadelphia.
 58. Murphy GF. (2005) *Histology of the skin*, eds. Lever's Histopathology of the Skin. 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
 59. Namikawa, K., Aung, P. P., Gershenwald, J. E., Milton, D. R., & Prieto, V. G. (2018). 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 center. *Cancer medicine*, 7(3), 583-593.
 60. Osella-Abate, S., Conti, L., Annaratone, L., Senetta, R., Bertero, L., Licciardello, M., ... & Ribero, S. (2019). Phenotypic characterisation of immune cells associated with histological regression in cutaneous melanoma. *Pathology*, 51(5), 487-493.
 61. Patterson, J.W. (2021). *Weedon's Skin Pathology*, (Fifth edition), Elsevier.
 62. Payette, M. J., Katz III, M., & Grant-Kels, J. M. (2009). Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. *Clinics in dermatology*, 27(1), 53-74.
 63. PDQ Adult Treatment Editorial Board. (2023). PDQ Cancer Information Summaries Melanoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. (Erişim Şubat 2023)
 64. Pellacani, G., Lo Scocco, G., Vinceti, M., Albertini, G., Raccagni, A. A., Baldassari, L., ... & Seidenari, S. (2008). Melanoma epidemic across the millennium: time trends of cutaneous melanoma in Emilia-Romagna (Italy) from 1997 to 2004. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 22(2), 213-218.
 65. Prade, M., Sancho-Garnier, H., Cesarini, J. P., & Cochran, A. (1980). Difficulties encountered in the application of Clark classification and the Breslow thickness measurement in cutaneous malignant melanoma. *International Journal of Cancer*, 26(2), 159-163.
 66. Rager, E. L., Bridgeford, E. P., & Ollila, D. W. (2005). Cutaneous melanoma: update on prevention, screening, diagnosis, and treatment. *American family physician*, 72(2), 269-276.
 67. Ribero, S., Gualano, M. R., Osella-Abate, S., Scaioli, G., Bert, F., Sanlorenzo, M., ... & Quaglino, P. (2015). Association of histologic regression in primary melanoma with sentinel lymph node status: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*, 151(12), 1301-1307
 68. Ronan, S. G., Eng, A. M., Briele, H. A., Shioura, N. N., & Gupta, T. K. D. (1987). Thin malignant melanomas with regression and metastases. *Archives of dermatology*, 123(10), 1326-1330.
 69. Rosai, J. (2011). *Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book*. Elsevier Health Sciences.
 70. Saldanha, G., Khanna, A., O'Riordan, M., & Bamford, M. (2020). The width of invasion in malignant melanoma is a novel prognostic feature that accounts for outcome better than Breslow thickness. *The American Journal of Surgical Pathology*, 44(11), 1522-1527.
 71. Scolyer, R. A., Judge, M. J., Evans, A., Frishberg, D. P., Prieto, V. G., Thompson, J. F., ... & Ellis, D. W. (2013). Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). *The American journal of surgical pathology*, 37(12), 1797.
 72. Shain, A. H., & Bastian, B. C. (2016). From melanocytes to melanomas. *nature reviews Cancer*, 16(6), 345-358.

73. Shain, A. H., Yeh, I., Kovalyshyn, I., Sriharan, A., Talevich, E., Gagnon, A., ... & Bastian, B. C. (2015). The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *New England Journal of Medicine*, 373(20), 1926-1936.
74. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
75. Tas, F., & Erturk, K. (2017). Patient age and cutaneous malignant melanoma: Elderly patients are likely to have more aggressive histological features and poorer survival. *Molecular and clinical oncology*, 7(6), 1083-1088.
76. Tas, F., Kurul, S., Camlica, H., & Topuz, E. (2006). Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases. *Japanese journal of clinical oncology*, 36(12), 794-799.
77. Thomas, N. E., Busam, K. J., From, L., Krickler, A., Armstrong, B. K., Anton-Culver, H., ... & Berwick, M. (2013). Tumor-infiltrating lymphocyte grade in primary melanomas is independently associated with melanoma-specific survival in the population-based genes, environment and melanoma study. *Journal of Clinical Oncology*, 31(33), 4252.
78. Thompson, J. F., Soong, S. J., Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Ding, S., Coit, D. G., ... & Sondak, V. K. (2011). Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *Journal of Clinical Oncology*, 29(16), 2199.
79. Uehara, S., Kamo, R., Harada, T., & Ishii, M. (2009). Survival analysis of malignant melanoma in Japan-multivariate analysis of prognostic factors. *Osaka City Medical Journal*, 55(1), 35-52.
80. Viros, A., Fridlyand, J., Bauer, J., Lasithiotakis, K., Garbe, C., Pinkel, D., & Bastian, B. C. (2008). Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS medicine*, 5(6), e120.
81. Xiao, Y., Peng, S., Hu, Y., Zhang, J., & Cao, X. (2020). Development and validation of prognostic nomogram in patients with nonmetastatic malignant melanoma: a SEER population-based study. *Cancer medicine*, 9(22), 8562-8570.
82. Yu, J., Luo, X., Huang, H., Zhai, Z., Shen, Z., & Lin, H. (2016). Clinical characteristics of malignant melanoma in Southwest China: a single-center series of 82 consecutive cases and a meta-analysis of 958 reported cases. *PLoS One*, 11(11), e0165591.
83. Zugna, D., Senetta, R., Osella-Abate, S., Fierro, M. T., Pisacane, A., Zaccagna, A., ... & Ribero, S. (2018). Favourable prognostic role of histological regression in stage III positive sentinel lymph node melanoma patients. *British Journal of Cancer*, 118(3), 398-404.