

VOLUME: 11/3

EYLÜL 2023

ISSN 2147-6160



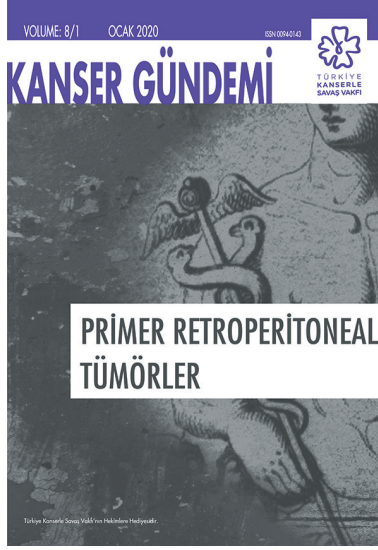
TÜRKİYE
KANSELERLE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

MELANOM

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın Hekimlere Hediyesidir.

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.



KANSER GÜNDEMİ
Volume 11/3, Eylül 2023

MELANOM

Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
Anısına

Kapak & Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi

Nisan 2024

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

•

Yazışma Adresi

Türkiye Kanseri Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi

Dr. Metin Ertem

Editör

Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü

Dr. Özgür Timurkaynak

Dr. Gamze Erfan

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Melih Akyol

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Dr. Gülsüm Gençdoğan

Temel Onkoloji, PhD, Deri ve Zührevi Hastalıkları,

MD Medicana Ataköy Hastanesi Dermatoloji Kliniği, İstanbul

Dr. Vefa Aslı Erdemir

Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Dr. Ayşe Esra Koku Aksu

Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Dr. Gamze Erfan

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Dr. Özgür Timurkaynak

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Dr. Bülent Saçak

Acıbadem Ataşehir Hastanesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Bölümü

Dr. Semih Bağhaki

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Cüyan Demirkese

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Erdem Çubukçu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Buket Erkan Özmaraslı

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Özlem Er

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Elif Şenocak Taşçı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Seray Zorlu

Acıbadem Kent Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İzmir

Dr. Ceren Atahan

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Evrim Tezcanlı

Acıbadem Altunizade Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü

Dr. Hakan Demir

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Timuçin Çil

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*

Dr. Emine Naz Tanoğlu

Acıbadem Altunizade Hastanesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul

Türkiye Kansere Savaş Vakfı
Bağış Hesapları

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İşbankası Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

ÖNSÖZ

Dergimiz 12. yılına giriyor. Bu zaman zarfında pek çok sistem kanserini irdeledik, bir kısmını belli aralıklarla, zamanı geldikçe bir veya iki defa güncelledik. Bu arada, melanom gibi çok önemli, yaşamı tehdit eden bir kanser türünü hiç işlememiş olduğumuzu farkettilik. Dergimizin 11. yılının son sayısını bu konuya ayırdık ve sayın Doç. Dr. Özgür Timurkaynak ve sayın Prof. Dr. Gamze Erfan'dan bu sayının editörlüğünü yapmalarını rica ettik. Sayelerinde, melanom'u, psikososyal dahil, çok yönüyle irdeleyen elinizdeki sayıya ulaştık. Kendilerine ve sayıyı oluşturan diğer çok değerli yazarlara teşekkürü borç biliyoruz. Emeklerine sağlık.

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı, tüzüğü doğrultusunda, birçok hizmetin yanı sıra, onkoloji ile ilgili hekimlere Kanser Gündemi dergisi aracılığıyla kanser konusunda güncel bilgileri, çalışmaları aktarmayı bir görev addetmektedir. Derginin tanıtımı ve dağıtımı konusunda, yetersizlikler inkâr edilemez. Ancak, vakfımızın web sayfası üzerinden de tüm sayılarımıza ulaşmanın mümkün olduğunu hatırlatmak isteriz. Bu şekilde, kısmen de olsa, söz konusu yetersizliğin giderildiği düşüncesindeyiz.

Camiaya yararlı olması dileğiyle ve bir sonraki Tiroid Medüller Kanseri" sayısında buluşmak üzere...

Prof. Dr. Metin ERTEM

*Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı*

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY

Editör

SAYI EDITÖRÜ ÖNSÖZ

Primer kutanöz melanom, görülme sıklığı her yıl artan bir kanser çeşididir. Deri kanseri ile ilişkili ölümlerin çoğunluğunu oluşturmakta, ancak hastalıkla ilgili duyarlılığın artırılması ve güncel tanı yöntemleri ile erken tespit edilmesi halinde, tedavisi mümkün bir hastalık haline dönüşmektedir.

Hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi, kanser aşıları ve kombinasyon tedavilerinin artmasıyla, melanoma bağlı ölüm oranları son 10 yılda düşmektedir.

Bu sayıda hem kutanöz hem de mukozal melanoma ait güncel tüm bilgileri sunmayı ve multidisipliner bir yaklaşım gerektiren bu kanser çeşidinin bir ekip ruhu ile yönetilmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

Bu hedefimiz doğrultusunda bize çok değerli katkılarını sunan tüm bölüm yazarlarımıza ve Kanser Gündemi dergisi editörü Prof. Dr. Sabri Ergüney ile Türkiye Kanserle Savaş Vakfı Başkanı Prof. Dr. Metin Ertem'e teşekkürlerimizi bir borç biliriz.

Doç. Dr. Özgür TİMURKAYNAK

Prof. Dr. Gamze ERFAN

*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı*

İÇİNDEKİLER

MELANOMA EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	9
Prof. Dr. Melih Akyol ^(*)	
(*) Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı	
MELANOM PATOGENEZİ VE GENETİK	16
Prof. Dr. Gülsüm Gençdoğan ^(*)	
(*) Temel Onkoloji, PhD, Deri ve Zührevi Hastalıkları, MD Medicana Ataköy Hastanesi Dermatoloji Kliniği	
KUTANÖZ MELANOMDA KLİNİK TANI VE TAKİP PRENSİPLERİ	20
Prof. Dr. Vefa Aslı Erdemir ⁽¹⁾ , Prof. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu ⁽²⁾	
(1) Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı	
(2) Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı	
KUTANÖZ MELANOM TANISINDA DERMOSKOPİNİN YERİ	30
Prof. Dr. Gamze Erfan ^(*) , Doç. Dr. Özgür Timurkaynak ^(*)	
(*) Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı	
MELANOM TAKİBİNDE DERMOSKOPI VE TÜM VÜCUT BEN HARİTALANDIRILMASI	36
Doç. Dr. Özgür Timurkaynak ^(*) , Prof. Dr. Gamze Erfan ^(*)	
(*) Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı	
MELANOMDA CERRAHİ TEDAVİ	41
Prof. Dr. Bülent Saçak ⁽¹⁾ , Doç. Dr. Semih Bağhaki ⁽²⁾	
(1) Acıbadem Ataşehir Hastanesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Bölümü	
(2) Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı	
MELANOMDA PATOLOJİK RAPORLAMA PRENSİPLERİ VE MOLEKÜLER TESTLERİN YERİ	46
Prof. Dr. Cüyan Demirkese ^(*)	
(*) Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı	
MUKOZAL MELANOM	53
Prof. Dr. Erdem Çubukçu ^(*) , Uzm. Dr. Buket Erkan Özmarasalı ^(*)	
(*) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	
MELANOMDA EVRELERE GÖRE ONKOLOJİK TEDAVİ PRENSİPLERİ VE BİYOBELİRTEÇLER	59
Prof. Dr. Özlem Er ⁽¹⁾ , Uzm. Dr. Elif Şenocak Taşçı ⁽²⁾	
(1) Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	
(2) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	
MELANOMDA RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME PRENSİPLERİ	68
Uzm. Dr. Seray Zorlu ^(*)	
(*) Acıbadem Kent Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İzmir	
MELANOM TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ	76
Dr. Ceren Atahan ⁽¹⁾ , Doç. Dr. Evrim Tezcanlı ⁽²⁾	
(1) Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı	
(2) Acıbadem Altunizade Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü	

MELANOMDA UFUKTA NELER VAR? AŞILAR VE ÖTESİ	83
Uzm. Dr. Hakan Demir ^(*) , Prof. Dr. Timuçin Çil ^(*) (*) <i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı</i>	
MELANOMUN PSİKOSOSYAL YÖNÜ	92
Uzm. Psk. Emine Naz Tanoğlu ^(*) (*) <i>Acıbadem Altunizade Hastanesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul</i>	
YAZIM KURALLARI	95



MELANOMA EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Melih Akyol^(*)

(*) Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Özet:

Melanoma, özellikle beyaz ırkta diğer kanser türlerinden daha hızlı artan bir insidansa sahiptir ve ciddi bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Melanoma'nın insidansı, genellikle güneşe maruz kalma ile ilişkilendirilen birçok faktörden etkilenir. UV ışınlarına maruz kalma, açık ten rengi, aşırı güneş yanıkları geçirme öyküsü, çok sayıda ben veya benlerde anormal değişiklikler, ailede melanoma öyküsü gibi risk faktörleri, melanoma gelişme riskini artırabilir. Melanoma epidemiyolojisi, tümörün insidans ve mortalite oranlarının yanı sıra neden olan önemli olası faktörleri de içerir. Bu faktörler arasında genetik yatkınlık, güneşe maruz kalma, yaş, cinsiyet ve immun sistem zayıflığı gibi çeşitli etkenler yer alabilir. Melanoma epidemiyolojisinin daha iyi anlaşılması, tümör insidansını azaltmaya yönelik etkili önlemlerin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Ülkemizde melanoma kayıtları yetersizdir ve bu durum, melanoma epidemiyolojisinin tam olarak anlaşılmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, melanoma ile ilgili epidemiyolojik çalışmaların yapılması ve bu çalışmaların tümör insidansı, olası risk faktörleri, önleme stratejileri ve bakım gereksinimlerini değerlendirme açısından önemi büyüktür.

Abstract:

Melanoma has a particularly rapid incidence increase in the white race compared to other cancer types and is considered a serious health issue. The incidence of melanoma is influenced by many factors, usually associated with sun exposure. Risk factors such as exposure to UV rays, fair skin color, history of severe sunburns, numerous moles or abnormal changes in moles, and a family history of melanoma can increase the risk of developing melanoma.

Melanoma epidemiology includes not only the incidence and mortality rates of the tumor but also the significant possible factors that cause it. These factors may include genetic predisposition, sun exposure, age, gender, and weakened immune system. A better understanding of melanoma epidemiology can help develop effective measures to reduce tumor incidence.

Melanoma records are insufficient in our country, which makes it difficult to fully understand melanoma epidemiology. Therefore, it is important to conduct epidemiological studies on melanoma and to assess tumor incidence, possible risk factors, prevention strategies, and care requirements. These studies can help reduce the effects of melanoma and develop more effective strategies to combat this disease.

Melanom, deri tümörleri içinde en malign seyirli olanlardan biridir. Milenyum boyunca melanom insidansında artış söz konusudur ve bu durum melanomu küresel çapta önemli bir sağlık sorunu haline getirmiştir.

Özellikle Avustralya gibi bazı ülkelerde melanom, belirgin bir sağlık endişesi oluşturmakta ve bu nedenle bu ülkelere melanom kayıtlarının tutulması yasal bir zorunluluktur. Diğer ülkelerde ise kayıtlar genellikle epidemiyoloji uzmanları veya halk sağlığı profesyo-

nelleri tarafından sürdürülmekte olup, ülkemiz de dahil pek çok ülkede veri tabanlarında veriler genellikle ek-sik veya yetersizdir.

Melanom insidansı, özellikle açık tenli bireylerin aşırı güneşe maruz kaldığı yerlerde daha yüksektir. Örneğin Avustralya'da özellikle beyaz derili popülasyonlarda artmaktadır. Özellikle son yıllarda, 60 yaş üstü bireylerde ve genel olarak tüm yaş gruplarında insidansın dramatik bir şekilde arttığı gözlemlenmektedir.

İnsidans eğrileri, önümüzdeki yıllarda artışın devam edeceğini öngörmektedir. En yaygın fenotipik risk faktörü, güneş yanığına yatkın cilttir, oysa melanokortin-1 reseptörü (MC1R) gen varyantları, son on yılda incelenen en önemli temel genetik belirleyicilerdir. Yaygın nevüs sayısı yüksek olan ve büyük konjenital, çoklu ve/veya atipik nevüsleri olan bireyler daha yüksek risk altındadır ve bu fenotip de genetik olarak belirlenmiştir. Bu gruplardaki hastalarda melanom daha olası bir şekilde teşhis edilir, bu yüzden bunlar detaylı bir takip ve klinik izlem gerektirir. Genetik bileşen, artmış riskin bir parçası olmasına rağmen, ana faktör değildir. Melanomanın en önemli dışsal faktörü UV maruziyetidir, özellikle aralıklı güneş maruziyeti⁽¹⁾. Bu nedenle, endojen-biyolojik ve eksojen-çevresel faktörlerin melanom insidansındaki rolünü belirlemeye yönelik kapsamlı epidemiyolojik araştırmaların yürütülmesi gerekmektedir.

İnsidans

Deri melanomu (CM), melanom vakalarının %90'dan fazlasını oluşturan açık ara en yaygın alt tipidir⁽²⁾. Teşhis yaş ortalaması 57 yıldır ve genç yaş gruplarında kadınlarda daha yüksek insidans görülürken, yaşlılıkta bu oran erkeklerde daha yüksektir. ABD'den tahminler, melanom için kadınlarda yaşam boyu riskin 56'da 1, erkeklerde ise 37'de 1 olduğunu göstermektedir. Genel olarak, mortalite oranları kadınlardan daha yüksektir, muhtemelen hastalığın daha geç bir evrede teşhis edilmesinden kaynaklanmaktadır. Tüm kanserler arasında melanoma görülme oranı kadınlarda %4, erkeklerde ise %5'tir^(3,4).

İkinci Dünya Savaşı'ndan bu yana melanoma insidansı artarken, Avustralya ve Kuzey Amerika verileri melanoma oranlarında bir istikrar göstermiştir⁽⁵⁾. Bu ülkelerde, UV ışınlarının neden olduğu hasarı sınırlamaya olanak tanıyan birincil ve ikincil önlemler artmıştır. Bu önlemlerin yanısıra dermoskopik erken tanı da buna katkıda bulunmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), her yıl öngördüğü melanoma olgusu sayısı ülkeler arasında önemli ölçü-

de farklılık göstermektedir, hatta bazı ülkeler arasında 150 kata kadar değişim göstermektedir⁽⁶⁾. Melanom, tahmini yaşa göre düzeltilmiş insidans oranları 2,8-3,1/100.000 olan dünya çapında en yaygın 19. kanser olarak rapor edilmektedir⁽⁵⁾.

Melanoma insidansı en yüksek seviyede Avustralya'da görülmektedir. Bununla birlikte son 10 yıl boyunca Queensland (Avustralya) epidemiyolojik eğilimleri, 15 ila 24 yaş arasındaki genç bireylerde ince melanoma insidansında %5'lik bir azalma göstermektedir, bu da birincil önleme yönelik çabaların başarılı bir şekilde yürütüldüğünü göstermektedir. Öte yandan, tüm yaş gruplarında önemli bir mortalite azalması henüz gözlenmemiştir^(5,8).

Avustralya'da melanoma insidansı 100.000 kişi başına 40 iken, güneş ışınlarına daha az maruz kalan Kuzey Avrupa'da bu rakam 100.000 kişi başına 5'e kadar düşmektedir⁽⁹⁾. Tüm Avrupa'da melanoma insidansı 12/100.000 iken, Almanya'nın Münih bölgesinde bu rakam 14/100.000 olarak belirlenmiştir. 1995 ile 2012 yılları arasında Avrupa'da melanoma eğilimlerinin analizi, İspanya'da 100.000 kişi başına 5,6, İsviçre'de ise 100.000 kişi başına 24 olmak üzere en yüksek sayıda tanı konulan in situ melanomaların bulunduğu yerde dahil olmak üzere 100.000 kişi başına 5,6 ile 24 arasında değişen bir insidans oranı göstermektedir. İn situ melanomalar teşhis edilen melanomların %25'ini oluştururken, yüzeysel yayılan melanom (SSM) tanılarının %46'sını oluşturmuştur. Lezyonların dağılımı ise erkekler ve kadınlar arasında farklılık göstermektedir: erkeklerde en sık görülen yer gövdedir (%43), kadınlarda ise bacaklardır (%57)⁽⁵⁾.

Avrupa dışındaki koyu tenliler arasında melanoma insidansı oldukça düşüktür, ancak bu veriler güvenilir ve tutarlı değildir. Bu popülasyonlarda melanoma insidansı 100.000 kişi başına 0.1 ile 3 arasında değişmektedir. Togo'da yapılan bir çalışmada melanoma insidansı yılda 100.000 kişi başına 0.07 olarak rapor edilmiştir⁽¹⁰⁾.

Melanoma, en sık görülen kanserler sıralamasında Avustralya ve Yeni Zelanda'da dördüncü, Amerika ve Kanada'da yedinci, İskandinavya'da onuncu ve İngiltere'de ise on sekizinci sıradadır⁽¹¹⁾.

Melanoma insidansı genellikle yaşla birlikte artar. Melanoma dışı deri kanserleri genellikle yaşla ilişkilidir ve ileri yaşlarda daha sık görülürler. Melanomda yaşla birlikte artış olmasına rağmen, nispeten genç yaşlarda -20 ila 45 yaş arası- pik yapar⁽⁶⁾. Konjenital nevuslardan kaynaklanan melanoma çocuklarda sık görülürken, lentigo malin melanoma daha yaşlı bireylerde sıkça görülür⁽¹²⁾. Lentigo malin melanoma genellikle 65

yaşında, yüzeysel yayılan melanoma ise 30-50 yaşları arasında (ortalama 37) ortaya çıkar. Nodüler melanoma orta yaşlarda, akral lentiginöz tip ise 65 yaşında görülmektedir⁽¹³⁾.

Kadınlarda melanoma daha sık görülmesine rağmen, prognoz genellikle erkeklerden daha iyidir. Yüz ve alt ekstremitelerde, kadınlarda daha sık etkilenirken, erkeklerde gövde daha sık tutulur. Tümör dağılımındaki bu fark, erkekler ve kadınlar arasındaki giyim farklarıyla açıklanabilir. Toplumun genelinde, kadınlarda melanoma daha ince aşamada tespit edilme eğilimindedir, bu da genel olarak kadınların durumunun daha olumlu olduğunu gösterir. Kadınlarda alt ekstremitelerde melanomanın daha sık görülmesi ve erkeklere göre sağlıklarına daha duyarlı olmaları ve erken belirtileri fark edip doktora başvurmalarının rolü büyüktür. Ayrıca, östrojenin koruyucu rolü de göz önünde bulundurulmaktadır⁽¹⁴⁾.

Solar radyasyona daha az maruz kalan bölgelerde, kadınlarda melanoma insidensi daha azdır. Örneğin, Avustralya gibi insidensi yüksek olduğu bölgelerde, kadın-erkek oranı eşittir⁽³⁾.

Ülkemizde de melanoma insidansında bir artış söz konusudur⁽¹⁵⁾. Fakat bu konudaki veriler oldukça kısıtlıdır. Melanoma sıklığında bir artış olsa da son yıllarda özellikle farkındalığın biraz daha artması, dermoskopik muayene deneyimlerinin artması, mortalitede bir azalmanın yolunu açacaktır.

Mortalite

Mortalite rakamları, birçok ülkede düzenli olarak kaydedilmekte ve bu nedenle insidens rakamlarından daha güvenilir kabul edilmektedir. Tüm dünyada artış gösteren mortalite rakamları, insidens hızından daha düşüktür. Açık tenlilerde, mortalite oranı kuzey yarımkürede 1-3 arasında değişirken, Avustralya gibi bölgelerde bu rakam 5-10 arasında değişmektedir⁽³⁾.

Tüm dünyada devam eden hasta eğitim programlarıyla son yıllarda mortalite oranlarında anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir^(3, 16, 17). Yaş gruplarına göre hesaplanan mortalite hızında, tüm gruplarda artış görülürken genç-yetişkin gruplar arasında farklılıklar mevcuttur^(18, 19).

Tümör Yerleşimi, Tümör Kalınlığı

Melanoma insidensi artışı, vücutta yerleştiği bölgeye göre farklılık göstermektedir. Anatomik bölgelere göre dağılım, yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterir ve bu dağılım çevresel faktörlerden etkilenir. Yaşlı bireylerde, sürekli güneşe maruz kalan bölgelerde melanoma daha sık görülürken, genç yaş grubunda aralıklı olarak

güneşe maruz kalan bölgelerde daha sık görülmektedir⁽²⁰⁾.

Bazı ülkelerde, özellikle erkeklerde baş ve boyun bölgesinde artış gözlenmezken, gövdede artış meydana gelir. Avrupalı kadınlarda alt ekstremitelerde artış görülürken, Avustralya ve Kuzey Amerika'da gövdede artış gözlenir. Kadınlarda alt ekstremitelerde %47 oranında, erkeklerde ise %36 oranında gövdede melanoma görülür⁽⁶⁾.

İleri yaş gruplarında melanoma, erkeklerde baş ve boyun bölgesinde kadınlara göre daha sık görülür. Bu farklılık, saçlarla ve saç stiliyle açıklanabilir; saç stili, UV ışınlarına karşı koruyucu olabilir ve güneşin kümülatif etkisini azaltabilir⁽²¹⁾.

Son on yılda, tümörün yerleşim yerlerindeki değişimle birlikte ilk çıkarılan tümör kalınlığında bir değişim gözlenmiştir. Yakın yıllarda çıkarılan tümörlerde, kalınlığı 1.5 mm'den küçük olanların oranı artarken, kalınlığı fazla olanların sayısı azalmıştır⁽¹⁷⁾. Preinvazif kategorideki in situ melanomlarda (level 1) bir artış gözlenmiştir. Belki de asla invazif forma dönüşmeyecek olan çok ince kalınlıktaki tümörlerin çıkarılması, insidens artışının nedeni olabilir. Mortalite ile orantılı olmayan insidens artışının bu artefaktal duruma bağlı olup olmadığı düşünülmelidir.

Risk Faktörleri

Risk faktörleri iki ana kategoride incelenebilir: Melanokortin reseptör gen polimorfizmi gibi genetik faktörler ilk grubu, UV maruziyeti, nevus sayısı ve fototip gibi faktörler ise ikinci grubu oluşturur.

Melanomaların büyük bir çoğunluğu, güneşten korunmayan veya korunmayan derideki epidermal melanositlerden gelişmektedir. Bu, de novo olabileceği gibi, görülebilir melanoma prekürsörü olan melanositik herhangi bir neoplazm olabilir. Bireylerde melanoma görülmesi, genetik faktörlerin ve çevresel faktörlerin ortak etkisine bağlıdır. Birçok hastalıkta olduğu gibi, bünyesel yapıya ve çevresel faktörlere bağlı olarak bireyler arasında farklılık gösteren çeşitli yapıda tümörlere neden olunabilir. Örneğin, kseroderma pigmentosum gibi durumlarda çok az güneş ışığına maruz kalma bile karsinom gelişebilirken, Afrika'da siyah derililerde bile güneş ışınlarına yoğun maruziyette kanser gelişmemektedir.

Melanoma oluşumuna neden olabilecek çeşitli faktörler bulunmaktadır⁽²²⁾. Deri rengi, melanoma için en önemli risk faktörüdür. Deri tipi 1-2 olanlarda melanoma sık görülür. Sarı kıvılc saçlı, efelide meyilli, mavi göz rengi olanlar risk grubu olarak bilinmesine rağmen, di-

rekt ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Melanoma riski ile bronzlaşmayan deri arasında ters orantılı bir ilişki vardır. Doğal deri rengi kadar olmasa da, korunmadığı zaman derinin güneş ışınlarına şiddetli reaksiyon göstermesi ikinci bir risktir. Güneşte bronzlaşan, hiçbir şekilde yanmayan deride güneş yanığı olup asla bronzlaşmayan deriye göre risk çok daha azdır.

Çok sayıda kommon nevus ve displastik nevus melanoma için majör risk faktörlerindendir. Melanoma riski nevus sayısı ile ilişkilidir. Ellinin üzerinde kommon nevus ve 5'ten fazla displastik nevus, risk faktörünü oluşturmaktadır^(13, 23). Ellinin üzerinde 2 mm'den büyük nevus olanlar normallere göre 17 kat risk altındadır⁽²⁴⁾. Meta-analiz çalışmalarına göre nevus sayısının çok olması, riski büyük ölçüde artıran faktörlerdendir; 100-120 nevusu olanlarda risk, 0-15 nevusu olanlara göre yedi kat daha yüksektir⁽²⁵⁾.

Melanomaların %30'u nevus üzerinden, %70'i ise normal görünümülü deriden gelişmektedir. Nevus oluşumunda genetik faktörler ve çevresel faktörler birlikte rol oynar. Çocuklarda melanoma sayısı ile güneşe maruz kalma arasında pozitif paralellik vardır⁽²⁶⁾. Yaz tatilleri, hafta sonu tatilleri yanında dışarıdaki aktivitelerde güneşin aralıklı etkisi ve kümülatif etkisi, nevusların gelişimini artırmaktadır. Almanya'da yapılan bir çalışmada hafif veya orta derecede güneşe maruziyetin melanosit sayısını artırdığı gözlemlenmiştir⁽²⁷⁾. Nevus melanositleri veya epidermal melanositler melanoma prekürsörleridir. Albinolarda melanoma dışı deri kanserlerinde artış görülürken melanomaya çok az rastlanmaktadır⁽²⁸⁾. Genetik ve fenotipik yapıya bağlı risk faktörü, açıkça çevresel karsinojenik faktörlerle ilişkilidir⁽²⁷⁾.

Genetik Faktörler

Deri fenotipi gibi genetik faktörler, riski açıkça etkiler; ayrıca melanomaların kökeninin %5-10'unu oluşturan aile geçmişi de etkilidir. Melanoma riski yüksek olan aileler bilinmektedir. Özel sendromlarda (örneğin, atipik familial multiple moles ve melanoma sendromu (FAMMM) veya displastik nevus sendromu (DNS)) görülür; burada bireyler, malign dönüşüm riski yüksek olan çoklu, fenotipik olarak değişken benlere sahiptir, bu nedenle neredeyse garanti bir şekilde melanoma için ömür boyu risk taşırlar. Birçok birey, bu sendromların tanı kriterlerini karşılamaz, ancak hala birçok beni vardır, bu durum genellikle birikmiş güneşe maruzluktan kaynaklanır⁽²⁹⁾. Melanoma gelişiminden sorumlu genler genellikle 9p21 ve 12q13 kromozomlarında bulunur. Bu genler CDKN2A (tümör baskılayıcı gen) ve CDK4 olarak bilinmektedir^(12, 13, 30).

UV maruziyeti efelidlerin artmasından sonra, deri tipi, beyaz ırk, ailede melanoma öyküsü, kişide ve ailesinde atipik nevus hikayesi gibi risk faktörleriyle birlikte riski artıran bir faktördür.

Pigmentasyon, derinin malign değişikliklere karşı duyarlılığını belirgin ve önemli ölçüde etkilemektedir. Melanokortin 1 reseptörü (MC1R), melanositlerde pigment üretimini indükleyen bir hücre yüzey reseptörüdür. MC1R geninin birçok polimorfizmi bulunmaktadır ve bu farklı cilt fenotiplerini belirler; kızıl saç ve açık ten fenotipi gibi varyantlar düşük pigmentasyonu ifade eder, bu da ultraviyole (UV) ışığa karşı artmış duyarlılığa ve ilişkili melanoma riskine yol açar. Fototipi karakterize etmenin yanı sıra, melanin, melanositleri ve keratinositleri UV ışığından korumada rol oynar; bu da neden fototipler I ve II'nin melanositik ve keratinositik kanserler geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu, UV hasarına daha duyarlı olmalarından kaynaklandığını açıklar. Yüksek sayıda edinsel melanositik nevüs, kızıl saç fenotipi ve MC1R R allelleri, tümü bağımsız olarak melanoma riskini artırır. Bu, Queensland, Avustralya'da yapılan bir çalışma tarafından desteklenmektedir; bu çalışma, ≥ 20 nevi (≥ 5 mm çapında) ve MC1R R/R genotipine sahip bireylerin, 0 ila 4 nevi ve MC1R WT/WT genotipine sahip insanlara göre 25 kat artmış bir melanoma riskine sahip olduğunu rapor etmektedir; ≥ 20 nevi ve MC1R R/R genotipine sahip bireylerin, 75 yaşına kadar olan yaşta mutlak melanoma riski erkeklerde %23,3, kadınlarda ise %19,3'tür⁽¹⁾.

Geçirilmiş melanoma öyküsü, çok sayıda nevus, ailevi displastik nevus öyküsü gibi faktörler, bir kişinin yaşamı boyunca melanoma riskini en yüksek düzeye ulaştırır⁽³¹⁾. Melanoma muköz membran, tırnak yatağı, internal ektopik alanlar gibi farklı bölgelerden kaynaklanabilir, ancak çoğunlukla güneşe maruz kalan veya korunmayan derideki epidermal melanositlerden de novo olarak veya görünür nevusların yakınından gelişir⁽²²⁾. Melanomaların büyük bir kısmı normal görünümülü deri üzerinden gelişir⁽¹¹⁾.

Xeroderma pigmentosumda, özellikle erken yaşta bozulan DNA onarımı nedeniyle UV hasarını takiben melanoma riski önemli ölçüde artar.

Yaş da bir risk faktörüdür. Çocuklarda nadir görülür ve genellikle 20'li yaşlarda başlar, 20-30 yaşları arasında artar, 40 yaşından sonra seyrini sürdürür, ileri yaş grubunda bir miktar daha artar. İleri yaşlarda lentigo malign melanoma ve yüzeyel yayılan melanoma daha çok görülmektedir.

Epidemiyolojik olarak, yaşla artan karsinojenik etkiye maruziyeti ayırmak zordur. Yetişkin yaşta melano-

ma gelişenlerde, yaşla artan karsinogenik etkiye maruz kalmanın, özellikle çocukluk çağında kuvvetli derecede güneşe maruz kalmanın önemli olduğu belirtilmiştir. Tümörün başlamadan önce tümörü indükleyici unsurların uzun bir süreçte geliştiği söylenebilir⁽³²⁾.

Çevresel Risk Faktörleri

Çocukluk veya ergenlik döneminde aralıklı güneşe maruziyeti ile melanoma riskinin arttığını güçlü bir şekilde ortaya koymuştur. Özellikle, şiddetli güneş yanığı yaşayan bireylerin, melanoma riskinin iki kat arttığı gözlenmiştir⁽³³⁻³⁵⁾.

Yetişkinlerde de uzun süre güneş ışığına maruz kalmak, güneş yanığına yol açabilecek şekilde risk oluşturur. Güneşin çok etkili olduğu bir ülke olan Avustralya'da dışarıda çalışanlarda melanoma insidansı, içeride çalışanlara kıyasla daha yüksektir. Ayrıca, solar keratoz ve non-melanoma kanserlerinin oluşumu, melanoma için de bir risk faktörüdür^(36, 37).

Melanoma, erkeklerde sırt gibi güneşe daha az maruz kalan bölgelerde, kadınlarda ise alt ekstremiteler gibi daha az maruz kalan bölgelerde görülmektedir. Güneşe maruziyetin türü ile melanoma riski arasında epidemiyolojik paradoks olduğu bilinmektedir. Risk, kişinin bireysel yapısına bağlı olarak bu iki tür maruziyet arasındaki dengeye bağlıdır. Yüzeysel yayılan melanomada kümülatif güneş ışığı dozu, aralıklı maruziyetten daha fazla önem taşımaktadır. Lentigo melanomada ise, epidemiyolojik bilgiler daha açıktır ve bu tümörlerde yoğun güneşe maruziyet ne kadar fazlaysa, risk de o kadar yüksektir.

Solaryum üniteleri, risk faktörü olabilir. Yılda 10 kez veya daha fazla kullanımı olanlarda, riskin 30 yaş üzerinde 2 kat, 30 yaş altında ise 7.7 kat arttığı ileri sürülmektedir⁽²⁴⁾. Güneş yatakları UV-A radyasyonu yaymaktadır ve güneş yatağı kullanımını takiben melanom insidansını araştıran çalışmaların bir meta-analizi, 35 yaş altı ve güneş yatağı kullanım öyküsü olan bireylerde melanom riskinde %75 artış bildirmiştir⁽²³⁾.

Ozon tabakasının incilmesiyle birlikte, enleme bağılı olarak maruz kalan eritematöz UV radyasyonu da değişmektedir. UV radyasyonundaki %1'lik artış, yaşam boyunca melanoma insidansında %1-2'lik bir artışa neden olmaktadır⁽³⁷⁾.

UV radyasyonu, CDKN2A genini etkileyerek Rb (retinoblastom) proto-onkogeninin aktifleşmesine, p16 ve p53'ün baskılanmasına neden olur. UV'nin indüklediği DNA hasarına bağlı olarak anormal hücre dönüşümü kontrolünün kaybolması, malignite gelişimine yol açar⁽³⁰⁾.

Organ nakli geçiren immünsüpresif bireyler, melanom için açık bir risk altındadır; hatta nakil öncesi primer melanomu çıkarılan bireylerde nüks olasılığı da vardır, ancak bu hastalar için en büyük risk keratinosit kanserleri geliştirmektir. Aslında, karaciğer ve kalp nakli yapılan hastalarda melanom için birleşik göreceli risk (pRR) 5.27 (95% CI 4.50-6.62) olarak belirlenmiştir ve bu değer böbrek nakli yapılan hastalarda olan pRR'den (2.54; 95% CI 2.18-2.96) daha yüksektir. Son verilere göre, nakil alıcıları genel nüfusa kıyasla melanom geliştirme riskinde iki katından fazla artış göstermektedir⁽³⁸⁾.

Beslenme şekli, sigara içme alışkanlığı, saç boyası kullanımı, floresan ışıklar, hormon tedavileri, stres gibi faktörlerin de rol oynadığı bilinmektedir. Ancak, epidemiyolojik çalışmalarda bu faktörlerle melanoma arasındaki bağlantı açıkça gösterilememiştir.

Mukozal Melanoma

Mukozal melanom, 3 melanom alt tipinden en az görülenidir ve tüm melanomların %1,5'inden azını oluşturur⁽³⁹⁾. Mukozal melanomun insidansı hem cinsiyete hem de yaşa göre değişir, tanı konulanların ortanca yaşı 70'tir, ancak ağız boşluğu melanomları genellikle daha genç hastalarda görülür. İnsidans yaşla birlikte artar, vakaların %65'inden fazlası aslında 60 yaşın üzerindeki hastalarda teşhis edilir. Kadınlarda insidans, genital yol melanomalarının kadınlarda daha yüksek olması nedeniyle erkeklere göre neredeyse iki kat daha fazladır⁽⁴⁰⁾. Beyaz popülasyonlarda mukozal melanomun mutlak insidansı, beyaz olmayanlara göre daha yüksektir (2:1)^(41, 42). Mukozal melanomlar en sık baş ve boyun bölgesinde, kadın genital yolunda ve anorektal bölgede görülür⁽³⁹⁾. Mukozal melanom için net risk faktörleri bilinmemektedir. Mukoza zarları güneşe maruz kalmadığından, UV radyasyonu önemli bir etiyolojik faktör olarak kabul edilmez. Ağız boşluğu gibi diğer oral kavite malignitelerinde implike edilen insan papillomavirüsü (HPV) veya insan herpes virüsü (HHV) gibi virüslerin rolü gösterilmemiştir, ancak sigara içmenin oral pigmentli lezyonların daha yüksek prevalansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^(41, 43).

Güneşten korunmanın melanoma gelişimini engelleyici etkisi konusu net olmamakla birlikte hastalara mutlaka korunma önerisinde bulunmak gerekmektedir^(44, 45).

Melanoma giderek artan bir sağlık sorunu olarak kabul edilmekle birlikte dermoskopi gibi erken tanıya olanak sağlayan yöntemlerin, farkındalığı artırma yönünde yapılan toplum sağlığı çalışmalarının zaman

içinde insidansta azalmaya ve tümör nedeniyle ortaya çıkan mortalite oranlarında anlamlı ölçüde azalmaya yol açacağı aşıkardır. Özellikle ülkemizde hala kayıt sistemlerindeki eksiklikler sağlıklı epidemiyolojik verilere ulaşma da ve bu veriler ışığında önleyici program-

lar geliştirmede zorluklara neden olmaktadır. Gerekli düzenlemelerin yapılmasıyla birlikte ülkemizde de çok daha aktif önleyici çalışmalarla toplum sağlığını yönetmek mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

- (1) Conforti C, Zalaudek I. *Epidemiology and risk factors of melanoma: A Review. Dermatol Pract Concept. 2021; 11 (S1): e2021161S.*
- (2) Marks R. *Epidemiology of melanoma. Clin Exp Dermatol 2000; 25: 459-63.*
- (3) Giles G, Thursfield V. *Trends in skin cancer in Australia. Cancer Forum 1996; 20: 188-91.*
- (4) Rigel DS. *The gender-related issues in malignant melanoma. Hawaii Med J 1993; 52: 124-46.*
- (5) Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, et al. *Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. Eur J Cancer. 2018 Mar; 92: 108-118. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.12.024.*
- (6) Giblin A.-V, Thomas J.M. *Incidence, mortality and survival in cutaneous Melanoma. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery (2007) 60: 32-40.*
- (7) Ferlay J, Shin HR, Bray F. *Estimates of world-wide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010;127:2893-2917. DOI: 10.1002/ijc.25516.*
- (8) Olsen CM, Wilson LF, Green AC, et al. *Cancers in Australia attributable to exposure to solar ultraviolet radiation and prevented by regular sunscreen use. Aust N Z J Public Health. 2015; 39 (5): 471-476. DOI:10.1111/1753-6405.12470.*
- (9) Armstrong BK, Kricker A. *Cutaneous melanoma. Cancer Surveys: Trends Cancer Incidence 1994; 19: 219-39.*
- (10) Pitché P, Napo-Koura G, Tchangai-Walla K. *Epidemiology of melanoma in Togo. Int J Dermatol 2005; 44 (Suppl. 1): 44-5.*
- (11) Marks R, Dorevitch AP, Mason G. *Do all melanomas come from moles: a study of the histological association between melanocytic naevi and early melanoma. Australas J Dermatol 1990; 31: 77-80.*
- (12) Braun-Falco O, Plewing G, Wolf HH, Burgdorf WHC. *Dermatology. 2'nci Baskı. Berlin. Springer 2000: 1531-52.*
- (13) Langley RGB, Barnhill RL, Mihm MC, et al. *Neoplasma: Melanoma. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). 6'ncı Baskı. New York. McGrawHill, 2003: 917-48.*
- (14) Coleman MP, Rachet B, Woods LM *Trends in socioeconomic inequalities in cancer survival in England and Wales up to 2001. Br J Cancer 2004; 90: 1367-73.*
- (15) Acar A, Yoldaş AH, Yamn B, et al. *Ege Tıp Derg 2020; 59: 89-96.*
- (16) Dennis LK, White E, Lee JAH. *Recent cohort trends in malignant melanoma by anatomic site in the United States. Cancer Causes Control 1993; 4: 93-103.*
- (17) Kricker A, Armstrong BK. *International trends in skin cancer. Cancer Forum 1996; 20: 192-5.*
- (18) Giles GG, Armstrong BK, Burton RC, Staples MP, Thursfield VJ. *Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1994 and 1994. Br Med J 1996; 312: 121-5.*
- (19) Souza de SRP, Fisher FM, Souza de JMP. *Suntanning and risk of cutaneous melanoma: a literature review. Revista de aude Publica, 2004; 38: 1-18.*
- (20) Newnham A, Moller H. *Trend in incidence of cutaneous malignant melanomas in the South east of England 1960-1968. Journal of Puplic Health Medicine 2002; 24: 268-75.*
- (21) Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiv SH. *Number of melanocytic naevi as a major risk factor for malignant melanoma. J Am Acad Dermatol 1987; 17: 459-68*
- (22) Marks R, Jolley D, McCormack C, Dorevitch AP. *Who removes pigmented skin lesions? A study of the ratio of melanoma to other benign pigmented tumors removed by different categories of physicians in Australia in 1989 and 1994. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 721-6.*
- (23) Goldstein BG, Goldstein OA. *Diagnosis and Management of Malignant Melanoma. Am Fam Physician 2001; 63: 1359-68.*

- (24) Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: Common and atypical naevi. *European J Cancer* 2005; 41: 28-44.
- (25) Green A, Sorahan Pope D, Siskind V et al. Moles in Australian and British schoolchildren. *Lancet* 1988; 2: 1497.
- (26) Tine Sander Wiecker TS, Luther H, Buettner P. Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood. *Cancer* 2003; 97: 628-38.
- (27) Ragnarsson-Olding BK. Primary malignant melanoma of vulva. *Acta Oncologica* 2004; 43: 421-34.
- (28) Rhodes AR. Cutaneous melanoma and intervention strategies to reduce tumor-related mortality: what we know, what we don't know, and what we think we know that isn't so. *Dermatologic Therapy* 2006; 19: 50-69.
- (29) Rossi M, Pellegrini C, Cardelli L, Ciciarelli V, Di Nardo L, Fargnoli MC. Familial Melanoma: Diagnostic and Management Implications. *Dermatol Pract Concept*. 2019; 9 (1): 10-16. DOI: 10.5826/dpc.0901a03
- (30) Greene MH, Clark WH, Tucker MA, Kraemer KH, Etta DE, Fraser MC. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Am Intern Med* 1985; 102: 458-65.
- (31) Khat M, Vail A, Parkin M, Green A. Mortality from melanoma in migrants to Australia: variation by age at arrival and duration of stay. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1103-13.
- (32) Autier P, Dore JF. Influence of sun exposures during childhood & during adulthood in melanoma risk. *Int J Cancer* 1998; 77: 533-7.
- (33) Holman CD, Armstrong BK. Cutaneous malignant melanoma and indicators of total accumulated exposure to the sun: an analysis separating histogenetic types. *J Natl Cancer Inst*. 1984; 73: 75-82.
- (34) White E, Kirkpatrick CS, Lee JA. Case-control study of malignant melanoma in Washington State. I. Constitutional factors and sun. exposure. *Am J Epidemiol*. 1994; 139: 857-868. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117092
- (35) Green AC, O'Rourke MG. Cutaneous malignant melanoma in association with other skin cancers. *J Nat Cancer Inst* 1985; 74: 977-80.
- (36) Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146 (Suppl. 61): 1-6.
- (37) Elwood JM. The epidemiology of melanoma; Its relationship to ultraviolet radiation and ozone depletion. *Trans Menzies Foundation* 1989; 15: 95-107.
- (38) Green AC, Olsen CM. Increased risk of melanoma in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95 (8): 923-7. DOI: 10.2340/00015555-2148.
- (39) McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the US. *Cancer*. 2005; 103: 1000-1007. DOI: 10.1002/cncr.20866.
- (40) Pandey M, Mathew A, Iype EM. Primary malignant mucosal melanoma of the head and neck region: pooled analysis of 60 published cases from India and review of literature. *Eur J Cancer Prev*. 2002; 11: 3-10. DOI: 10.1097/00008469-200202000-00002.
- (41) Dahlgren L, Schedvins K, Kanter-Lewensohn L, Dalianis T, Ragnarsson-Olding BK. Human papilloma virus (HPV) is rarely detected in malignant melanomas of sun sheltered mucosal membranes. *Acta Oncol*. 2005; 44: 694-699. DOI: 10.1080/02841860500247461
- (42) Newell F, Kong Y, Wilmott JS, et al. Whole-genome landscape of mucosal melanoma reveals diverse drivers and therapeutic targets. *Nat Commun*. 2019; 10 (1): 3163. DOI: 10.1038/s41467-019-11107-x
- (43) Axell T, Hedin CA. Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentation with special reference to the influence of tobacco habits. *Scand J Dent Res*. 1982; 90: 434-442. DOI: 10.1111/j.1600-0722.1982.tb00760.x
- (44) Autier P, Dore JF, Schiffers E et al. Melanoma and use of sunscreens: an EORTC case-control study in Germany, Belgium and France. *Int J Cancer* 1995; 61: 749-55.
- (45) Westerdahl J, Olsson H, Masvack A, Ingvar MC, Jonsson N. Is the use of sunscreens a risk factor for malignant melanoma? *Melanoma Res* 1995; 5: 59-65.



MELANOM PATOGENEZİ VE GENETİK

Dr. Gülsüm Gençdoğan^(*)

(*) Temel Onkoloji, PhD, Deri ve Zührevi Hastalıkları, MD Medicana Ataköy Hastanesi Dermatoloji Kliniği, İstanbul

Özet:

Malign melanom deride melanositlerden köken alan bir kanser türü olup deri kanserleri arasında görülme sıklığı açısından üçüncü sırada yer almakla birlikte deri kanserlerinden ölümlerin %76'sından sorumludur. Çok küçük boyutlardayken bile yüksek metastaz yapabilme kabiliyeti, radyoterapiye dirençli olması gerek kemoterapi gerekse immunoterapotiklere sınırlı yanıtı nedeniyle kanser alanında en fazla çalışma yapılan tümörler arasındadır.

Abstract:

Malignant melanoma is a type of cancer that originates from melanocytes in the skin and ranks third in terms of incidence among skin cancers. It is responsible for 76% of deaths from skin cancer. It is among the most studied tumors in the field of cancer due to its high ability to metastasize even at very small sizes, resistance to radiotherapy, and limited response to both chemotherapy and immunotherapeutics.

Melanositler embriyonik gelişim sırasında nöral ektodermden köken alırlar. Buradan göç eden melanositler 10 keratinosite 1 melanosit olacak şekilde bazal membranda sıralanırlar. Dentritik uzantılarıyla keratinositleri kucaklayarak ürettikleri melanini keratinositlerle paylaşırlar. Aktiviteleri ırklara göre değişkenlik göstererek deri rengimizi belirler. Irklara göre deride melanosit sayısı değişkenlik göstermez. Deri organizmayı fiziksel ve kimyasal bariyer oluşturarak korur. Özellikle Ekvator kuşağı ve tropikal kuşakta güneş ışınları dik düştüğünden en fazla korunma ihtiyacı ultraviyoleye karşı olmaktadır. Çünkü ultraviyole DNA, RNA ve nükleotidler tarafından da soğurulur ve DNA kırılmalarına neden olur. Histona proteini ile kaplı nükleer moleküller nispeten daha korunaklı iken ribozom ve mitokondri gibi çıplak nükleer moleküllere sahip organeller hasarlanmaya daha açıktır. Üretilen melanin hücre çekirdeğinin üzerini bir şemsiye gibi kaplar böylece hücre DNA'sını ultraviyole hasarında korumaya çalışır. Albinizm gibi genetik hastalıklar, vitiligo gibi edinsel melanosit yokluğuna neden olan hastalıklar ya da ırksal faktörler nedeniyle Fitzpatrik deri tipi 1-2 ve 3 olanlarda melanin sentezi az olduğundan hücresel korunma da daha az sağlanabilmektedir. Hepimiz immatür deri ile dünyaya geliriz ve derimizin yapılması pubertal dönemde tamamlanır. Erken çocukluk döneminde deri

ince neredeyse şeffaf ve geçirgendir. Hiperbilirubinemi tedavisinde yetişkinlerde ultraviyole tedavisinden penetrasyon yeterli olmadığı için kullanılmazken yenidoğan sarılığında en sık kullanılan yöntemdir. Yenidoğan sarılığı nedeniyle ultraviyoleye maruz kalan bebeklerin izlendiği bir çalışmada bebeklerin fototerapi uygulanan bebeklere göre daha fazla nevus geliştirdikleri tespit edilmiştir. Melanositlerin aksine keratinositler embriyonik gelişim sırasında ektodermden önce proliferasyon olup sonra göç ederlerken, melanositler önce göç edip sonra çoğalma gösterirler. Ultraviyole maruziyeti ile uyarılan melanositler lokal proliferasyonlar göstererek nevoid yapılar oluştururlar. Erken çocukluk çağında deri daha ince ve geçirgenken maruz kalınan etki ne yazık ki hem daha fazla nevus gelişimine hem de ileri ki yaşlarda daha fazla melanom gelişim riskine neden olmaktadır. Ultraviyole etkisi kümülatiftir. Hücre içi hasarlanma arttıkça mutasyon yükü artar^(1,2).

En sık görülen 4 tip nodüler melanom, akrall lentiginöz melanom, lentigo malign melanom ve süperfisyal yayılan melanom olmakla birlikte uveal melanom, mukozal melanom, tırnak matriks melanomu gibi daha az sıklıkta görülen tipleri de mevcuttur. Tüm bu melanom tipleri aynı hücre kökeninden orjin alıyor gibi görünürler de aslında farklı gelişimsel basamaklar, farklı

genetik varyasyonlar ve hatta farklı klinik davranışlar gösterirler. %86'sı ultraviyole ilişkili olup ultraviyole ilişkili mutasyonlar eşlik eder. Kalan %14'lük formlarda ultraviyole ilişkili mutasyonlara rastlanmazken bu formlar prognostik açıdan kötü davranışlı olup daha agresif seyir gösterirler⁽³⁾.

Süperfisyal Yayılan Melanom: Tüm melanomların %70'ini oluşturan en sık görülen formdur. %75'i de Novo olarak gelişirken %25'i mevcut nevus üzerinden gelişir. Her iki koşulda da dermoepidermal bileşkede yerleşen melanositlerden orjin alır. Ultraviyole ilişkili melanomlardan olup yerleşim yerleri daha çok güneş ışınlarının dik düştüğü sırt, omuzlar, gövde üst yarısı, bacaklar, yüz ve saçlı deride yerleşir. Yavaş seyirli melanom tipidir vertikal büyüme fazına geçtikten sonra büyüme hızı artar.

Lentigo Malign Melanoma: %90'ı baş boyun bölgesine yerleşen yine ultraviyole ilişkili yavaş seyirli bir melanom formudur. Kümülatif ultraviyole hasarıyla ortaya çıktığı için genellikle yaşlı ve açık alanda güneş maruziyeti olan bireylerde daha çok ortaya çıkar. Bu melanom formu derinin kıl folliküllerinde bulunan erektrör pili kasının yapışma yerine denk gelen bulge bölgesindeki nöralcrest kök hücrelerinden köken alır. Başlangıçta kanser hücreleri anatomik göç yolları boyunca epidermiste göç ederler bu göç folliküler açıklıklarda asimetrik pigmentasyon şeklinde kendini gösterir. Tümör yükü arttıkça anatomik yapılar tümör hücreleri tarafından istila edilir ve normal anatomik yapılar seçilemez olur. Bu epidermal yayılma stratejisi nedeniyle lentigo malign melanomda klinik olarak cerrahi sınır belirlemek güç olabilir ve genellikle nüksler sık görülür.

Nodüler Melanom: Tüm melanomların %15-30'u dermiste konumlanan bir melanosit kök hücresinden orjin alır. Kanser kök hücresi geliştikten sonra hem epidermise hem de derin dermise doğru aşağı - yukarı yönde büyüme gösterir. Epidermal komponenti bulunmadığından nodüler tümöral kitle formundadır. Hızlı gelişim gösterir, agresif seyirli olup tamamı de novo olarak ortaya çıkar.

Akrall Lentiginöz Melanom: Akrall bölgelerde epidermal melanositlerden ya da ekrin ter bezlerindeki kök hücrelerden köken aldığı düşünülüyor. De novo olarak ortaya çıkar^(3,4).

Kanser hücreleri normal somatik hücrelerden farklı özelliklere sahiptir. En belirgin özellikleri sınırsız çoğalma kapasitesi ve bulunduğu dokudan başka bir alana göç edebilme yani mobilizasyon yeteneğidir. Aslında gelişim aşamalarımızda normal hücrelerimizin göç ettiği bir dönem elbette vardır ancak embriyonik göç dönemi tamamlandıktan ve hücreler somatik hücrelere

tam olarak evrilip gelişimlerini tamamladıktan sonra bu davranış paternini bir daha sergilemezler. Bir hücrenin metastaz yeteneği kazanabilmesi için embriyonik kök hücre yapısına geri dönmesi yani ilkelleşmesi gerekir. Kanser gelişiminde 2 ana hipotez üzerinde durulmaktadır. İlki kanser kök hücresinin mevcut bir kök hücrenin malign potansiyel kazanması ile ortaya çıktığı hipotezidir ki bu pek çok solid tümör için geçerli bir gelişim biçimidir. Diğer ise tam gelişimini tamamlamış bir somatik hücrenin fiziksel ya da kimyasal karsinojenlerin etkisiyle mutasyona uğrayarak kök hücre yapısına geri dönmesidir. Pek çok kanser tipi için bu basamaklardan sadece birisi kanser gelişim patogenezinde yer alırken Malign Melanom da her iki yolağın da aktif olduğu melanom formları mevcuttur. Diğer somatik hücreler gelişimlerini tamamladıktan sonra göç davranışı göstermez, örneğin; bir akciğer hücresi akciğerden ayrılıp başka bir organa ya da lenf noduna seyahat etmez. Ancak malign forma döndüklerinde yani akciğer kanseri olduğunda metastaz davranışı sergilerler. Fakat normal melanositler malign transformasyon olmadan da göç davranışı gösterebilirler. Özellikle blue nevus ve konjenital nevusu olan hastaların bölgesel lenf nodlarında herhangi bir malignite söz konusu değilken melanositlere rastlanması en kafa karıştırıcı durumlardandır^(1,2).

Tüm bu özellikler melanomu çok özel ve ilgi çekici bir kanser formu olarak belirlerken diğer solid organ tümörlerinde net olarak yapılabilen normal somatik doku / tümöral doku ayrımının, melanositik lezyonlarla, malign melanom arasında yapılmasını zorlaştırmaktadır.

Nevustan Melanom Gelişir mi?

Yoksa Zaten Baştan Beri Nevus Sandığımız Şey Melanom mu?

Epidemiyolojik çalışmalarda melanomların %30'unda bazı serilerde %70'inde melanoma komşu nevus tespit edildiği bildirilmiş. Nevus eşlikteliğinin daha çok süperfisyal yayılan melanomda görüldüğü belirtilmiştir. Nevus eşlikteliğinde melanom saptanan bir hastada başka bir nevüs kaynaklı melanom riski 9 kat fazladır. BRAF ve NRAS, C-KİT, PPP6C, STK19 VE RAC1 genlerinin melanoma eşlik eden nevüslerde de pozitif olabileceği saptanmış. BRAF mutant melanomlarla, multipl melanositik nevüslerin ortak genetik gelişim paterni gösterdiği tespit edilmiş⁽⁴⁾. Tüm bu ortak genetik veriler elbette nevusların melanom prekürsörü olabileceği bilgisini güçlendirir de, bazı dermatologlar primer melanomda yer alan bu nevoid hücrelerin, öncesinde yer alan pigmente bir nevüse ait olmadığını Melanom alt klonları olup benign nevüs taklitçisi yuvalar olduklarını, primer melanomda regresyon olabileceği ve bazı melanom alt grupları zayıf antijenik ekspresyonla sitotoksik lenfosit yanıtından kaçarak pigment

hücrelerini taklit edebileceğini belirterek melanomların tamamının de Novo geliştiğini savunmaktadırlar⁽⁵⁾.

Ancak son yıllarda dermoskopik takibin yaygınlaşması uzun süreli takip verileri olan hastaların mevcut nevuslarından gelişen melanomlar klinik olarak saptanarak yapılan genetik çalışmalarda; "Nevus-ilişkili melanoma" tanımının aslında histopatolojik olarak melanom ve nevus komponentlerini içeren melanositik lezyonu tarifleyen bir tanım olduğu belirtilmektedir. İster de Novo melanom alt klonlarını tanımlasın isterse var olan akkiz ya da konjenital nevüsten BRAFV600E mutasyonu ile melanom gelişimine vurgu yapsın, her iki şekilde de yüzeysel yayılan melanom gelişebileceği vurgulanmaktadır. Temel olarak yüzeysel yayılan melanom bir melanosit kaynağından ultraviyole indüksiyonu ile gelişir. Bu melanosit kaynağı bazal membrandaki epidermal melanositler olabileceği gibi bir banal nevusun melanositi de olabilir. De novo melanoma göre nevus ilişkili melanom genelde ince ve in situ, Breslow kalınlığı (≤ 0.5 mm) altında, BRAFV600E mutasyonu pozitif olup genç hastalarda gövde lokalizasyonunda yer alır⁽⁶⁾.

Peki Az ya da Çok Mutasyon Fark Eder mi?

Kanser/ Mutasyon ilişkisi oldukça uzun süredir bilinen ve pek çok kanser türünde net olarak tanımlanan bir etkidir. Kanserlerin mutasyon yükü tümör tiplerine ve etyopatogenezlerine göre değişkenlik gösterir ve DNA'daki mutasyon başına düşen megabaz (MB) değeri ile ifade edilir. Hematolojik maligniteler ve çocukluk çağı kanserleri <1 mutasyon/MB ile en az mutasyon oranına sahipken meme, kolon, prostat ve pankreas kanserleri gibi yüksek mutasyon yükü olan pek çok yetişkin tümörde <5 MB'lık mutasyona rastlanır. Spektrumun en üst ucunda serviks, mesane, baş ve boyun ve akciğer kanserleri gibi kanserojen kaynaklı kanserler yer alır bunlarda, intratümöral varyasyon oldukça yüksek olmasına rağmen ortalama 5-10 mutasyon/MB'lık mutasyon yoğunluğu mevcuttur. Normal insan derisi yaklaşık 2-6 mutasyon/MB'a sahiptir ki bu oran birçok solid tümör ve karsinogen kaynaklı tümörler arasındaki orana benzer şekildedir. Bu durum ultraviyole ilişkili karsinogenezin aslında ne kadar etkin bir karsinogenez yolağı olduğunun en önemli verisidir. Melanom >10 mutasyon/MB'ın üzerinde mutasyon oranı ile 10 kat daha fazla mutasyon sayısına sahip birçok tümör ile spektrumun en üst ucunda yer alır. Mutasyon oranı arttıkça tümör heterojenitesi, agresif davranış oranı artar⁽⁴⁾.

Hücre döngüsünü kontrol eden transkripsiyon faktörleri ve hücre içi sinyal yolları gerek kendilerine spesifik inhibitör basamaklarla gerekse diğer sinyal yolları tarafından sıkı bir şekilde denetlenir. Böylece

tek sistemdeki defekt diğer sistemler tarafından kompanse edilerek by-pass edilir ve tek bir yoldaki tek bir mutasyon hücredeki işlevselliği bozmaz. Ancak birden fazla onkogende mutasyon olması ya da bir tümör suppressör gen ile bir onkogenin birlikte mutasyonu, yani artan mutasyon yükü, nedeniyle denetim mekanizmaları yetersiz kalır ve kontrolsüz hücre çoğalması başlar.

Melanomlarda aktif yolak MAPK yolağı olup bu yolağı kontrol eden basamaklardaki mutasyonlar hem tanı hem de tedavi hedefi olarak güncel araştırma konusudur. Tüm melanomların %90'ını oluşturan kutanöz melanomlarda en sık karşılaşılan mutasyonlar, BRAF V600E/K, BRAF V600R/D, NRAS, NF1 mutasyonlarıdır. BRAF mutasyonları açıkça melanom büyümesini ve ilerlemesini sağlarken tek başlarına tümör gelişimi için yetersizdirler. BRAF mutasyonları melanositik nevüs ve vertikal büyüme fazı gösteren melanomlarda sıkken radyal büyüme fazında ve in situ melanomlarda nadiren saptanır. Var olan nevüslerden kaynaklanan melanomlarda daha sık saptanmakta. BRAF akkiz mutasyon formu, nevüslerin %70-80'inde pozitif saptansa da bu nevusların hepsi melanoma dönüşmemektedir^(4, 5, 6). Fare modellerinde, eşzamanlı BRAF aktive mutasyonlar ve PTEN inaktive mutasyonlar melanomagenesi uyardığı görülmüştür⁽⁷⁾. CDKN2A mutasyon taşıyıcılarında hayat boyu melanom riski 10 kat artmış olmasına karşın tüm yaşamları boyunca bu mutasyona sahip olanlarda melanom gelişim oranı %24'dür. CDKN2A mutasyon taşıyıcılarında melanom riski 50 yaşında %14, 70 yaşında %24, 80 yaşında %28 olarak saptanmıştır. Mevcut genetik risk üzerine P53, P16, NF1 ya da PTEN gibi tümör suppressör genlerde bir inaktivasyona neden olan mutasyon eklenmedikçe tek başına bu mutasyon melanogenez başlatmakta yetersiz kalıyor gibi görünmektedir. Nitekim CDKN2A kaybının yanı sıra BRAF V600E mutasyonlarına sahip farelerde, çok küçük bir oranda melanomaya ilerleyen daha büyük melanositik nevuslar ortaya çıkmaktadır. Diğer hücre içi sinyal yollarını etkileyen mutasyonlar eklendiğinde ise örneğin; LKB1 kaybı eklendiğinde mTORC2 / Akt aktivasyonu ile hızlı ilerleyen melanomlar ortaya çıkmaktadır. Yine CDK4 ve p14ARF iki farklı proteini kodlar mutasyonlar proteinlerden birinin veya her ikisinin işlevlerini bozabilir. CDK4A hücre döngüsünün düzenlenmesinde görev alır ve mutasyonuyla hücre döngüsünde sınırsız ilerleme meydana gelir. CDK4 mutasyonlu ailelerde kutanöz melanom ve pankreas kanseri görülür. ARF proteini tümör suppressör ve proapoptotik olan p53'ün stabilizasyonu sağlar. ARF'nin inaktivasyonu CDK4 de olduğu gibi sınırsız hücre çoğalmasına yol açar. ARF mutasyonlu ailelerde kutanöz melanom ve nöral sistem tümörleri ortaya çıkar^(8, 9).

Konjenital nevuslarda HRAS, KRAS ve NRAS mutasyonları saptanırken hastaların %20'sinde PTEN ve BRAF mutasyonunun birlikte olduğu hem MAPK hem de PI3K yolağının birlikte etkilendiği mutasyonlar bulunur. Bu yüzden konjenital nevus üzerinden gelişen melanomlar hızlı ve agresif seyirlidir. Nöral ektodermden göç sırasında takılı kalan melanoblastların oluşturduğu hamartomatöz lezyonlar olup bu melanoblastlardan köken alırlar. Melanoblast yükü arttıkça doğal olarak tümör gelişim riski de artış gösterir⁽¹⁰⁾.

Akrall melanomlarda %9,2 oranında KIT, %13 oranında NRAS ve BRAF, %9,4 oranında TERT mutasyonlarına rastlanır. Desmoplastik melanomlarda %72,5 oranında NF1 mutasyonu ana genetik patolojiyi oluşturur. Spitzoid melanomlarda füzyon mutasyonları %13 oranındayken HRAS mutasyonları %15 oranında rastlanır. Mukozal melanomlarda KIT, NRAS ve BRAF, CDK4 ve NF1 mutasyonlarına rastlanır. Amelanotik

melanomlarda %70 oranıyla BRAF baskın mutasyon olup 2. sırada %13 ile KIT mutasyonları bulunur^(8,9).

Hem gelişme basamakları, hem köken aldığı hücre orjinleri hem de genetik özellikleri bu kadar varyasyon gösteren bir tümörü tanılamak kadar tedavi ve takip etmek de oldukça güç ve karmaşık. Peki son zamanlarda pek çok tümörde tanılama ve prognostik veriler konusunda elimizi güçlendiren genetik tanı yöntemlerini melanom da kullanamaz mıyız? Ne yazık ki tümör heterojenitesi nedeniyle morfolojik olarak ayıramadığımız hücreleri genetik ya da immunhistokimyasal yöntemlerle de ayırt edecek bir yöntem melanom için henüz elimizde yok. Bu kadar farklı genetik varyasyona sahip tümörleri de aynı sepete koyup ne yazık ki ortak rehberlerle takip ediyoruz. Genetik özellikler ve tümör kökeni ile prognostik veriler çoğaldıkça bu tümörleri gelecekte daha iyi anlayıp uygun çözümler ve izlem stratejileri geliştirmeyi umut ediyoruz.

KAYNAKLAR

- (1) Liu Y, Sheikh MS. Melanoma: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Management. *Mol Cell Pharmacol.* 2014; 6 (3): 228. PMID: 25745537; PMCID: PMC4346328.
- (2) Strashilov S, Yordanov A. Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 15; 22 (12): 6395. doi: 10.3390/ijms22126395. PMID: 34203771; PMCID: PMC8232613.
- (3) Goldstein AM, Tucker MA. Dysplastic nevi and melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Apr; 22 (4): 528-32. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1346. PMID: 23549396; PMCID: PMC3616416.
- (4) Stark MS, Tan JM, Tom L, Jagirdar K, Lambie D, Schaidler H, Soyer HP, Sturm RA. Whole-Exome Sequencing of Acquired Nevi Identifies Mechanisms for Development and Maintenance of Benign Neoplasms. *J Invest Dermatol.* 2018 Jul; 138 (7): 1636-1644. doi: 10.1016/j.jid.2018.02.012. Epub 2018 Feb 22. Erratum in: *J Invest Dermatol.* 2018
- (5) Saida T. Histogenesis of cutaneous malignant melanoma: The vast majority do not develop from melanocytic nevus but arise de novo as melanoma in situ. *J Dermatol.* 2019 Feb; 46 (2): 80-94. doi: 10.1111/1346-8138.14737. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30632197.
- (6) Pampena R, Lai M, Piana S, et al. Nevus-associated melanoma: facts and controversies. *Gior-nale Italiano di Dermatologia e Venereologia : Organo Ufficiale, Societa Italiana di Dermatologia e Sifilografia.* 2020 Feb; 155 (1): 65-75. DOI: 10.23736/s0392-0488.19.06534-9. PMID: 32100974.
- (7) Sung WW, Chang CH. Nevi, dysplastic nevi, and melanoma: Molecular and immune mechanisms involving the progression. *Tzu Chi Med J.* 2021 Jul 16; 34 (1): 1-7. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_158_20. PMID: 35233349; PMCID: PMC8830542.
- (8) Longo C, Rito C, Beretti F, Cesinaro AM, Piñeiro-Maceira J, Seidenari S, Pellacani G. De novo melanoma and melanoma arising from pre-existing nevus: in vivo morphologic differences as evaluated by confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Sep; 65 (3): 604-614. doi: 10.1016/j.jaad.2010.10.035. Epub 2011 Jun 28. PMID: 21715047.
- (9) Shitara D, Tell-Martí G, Badenas C, Enokihara MM, Alós L, Larque AB, Michalany N, Puig-Butlle JA, Carrera C, Malvehy J, Puig S, Bagatin E. Mutational status of naevus-associated melanomas. *Br J Dermatol.* 2015 Sep; 173 (3): 671-80. doi: 10.1111/bjd.13829. Epub 2015 Jun 19. PMID: 25857817; PMCID: PMC4583836.
- (10) Saida T. Histogenesis of congenital and acquired melanocytic nevi: a unifying concept. *Am J Dermatopathol.* 2006 Aug; 28 (4): 377-9. doi: 10.1097/00000372-200608000-00020. PMID: 16871049.



KUTANÖZ MELANOMDA KLİNİK TANI VE TAKİP PRENSİPLERİ

Dr. Vefa Aslı Erdemir⁽¹⁾, Dr. Ayşe Esra Koku Aksu⁽²⁾

(1) Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

(2) Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Özet:

Malign melanom, metastaz potansiyeli yüksek, agresif seyirli bir kanserdir. Deri kanserlerine bağlı mortalitenin %70'i malign melanoma bağlı gelişmektedir. Malign melanomun tanısı ve etkin takibi, hastalığın kontrol altına alınması ve olası tekrarların erken saptanabilmesi açısından hayati önem taşımaktadır. Malign melanom takibinde gelişebilen uzak metastaz prognozu belirgin olarak etkilemektedir. Takip süreci, klinik ve dermatolojik muayene, lenf nodu değerlendirmesi, laboratuvar testleri ve gerekli durumlarda ileri görüntüleme yöntemleriyle çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Düzenli takip, hastalığın evresine ve hastanın bireysel risk faktörlerine göre özelleştirilmeli ve bu süreç, onkoloji, dermatoloji, gerekli durumlarda radyasyon onkolojisi, plastik cerrahi uzmanlarının dahil olduğu multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmelidir. Malign melanom takibi, hastaların yaşam kalitesini artırma ve tedaviye yanıtın optimize edilmesi amacıyla kritik bir rol oynamaktadır.

Abstract:

Malignant melanoma is a cancer with a high metastatic potential and aggressive progression. Seventy percent of skin cancer-related mortalities are due to malignant melanoma. The diagnosis and effective monitoring of malignant melanoma are crucial for controlling the disease and early detection of possible recurrences. The prognosis of distant metastasis developing during the follow-up of malignant melanoma significantly affects outcomes. The follow-up process requires a comprehensive approach that includes clinical and dermatological examination, lymph node assessment, laboratory tests, and advanced imaging methods when necessary. Regular follow-up should be customized according to the stage of the disease and the individual risk factors of the patient, and this process should be managed by a multidisciplinary team including specialists in oncology, dermatology, radiation oncology, and plastic surgery as needed. The follow-up of malignant melanoma plays a critical role in enhancing patients' quality of life and optimizing treatment response.

Giriş

Kutanöz melanom melanositlerden kaynaklanan, erken tanı konulduğunda tedavi edilebilen ancak tedavi edilmediğinde ölümcül olabilen bir malignitedir. Kutanöz melanom insidansı her geçen yıl tüm dünyada artış göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kutanöz malignitelerin %4'ünü, deri kanseri kaynaklı ölümlerin ise en sık nedenini oluşturmaktadır⁽¹⁾. Ülkemizde melanom sıklığı ve özellikleri ile ilgili yapılmış sınırlı

sayıda çalışma vardır. Bu bölümde melanomun klinik tanı ve takip prensipleri anlatılacaktır.

Kutanöz Melanom Sınıflaması

Son yıllarda güneşe maruz kalan, solar elastozun belirgin olmadığı deride gelişen melanom ve güneşe maruz kalan, solar elastozu belirgin olan deride gelişen melanom arasında genetik bazı değişikliklerin tespit edilmiş olması, kümülatif güneş hasar (KGH) derecesi

ile melanomları sınıflandırma düşüncesini gündeme getirmiştir. 2018 yılında yayınlanan WHO Deri Tümörleri Sınıflandırması'nın dördüncü baskısında geliştirilen melanom sınıflandırmasında melanositik tümörleri kategorize etmek için histolojik özellikler, genetik değişiklikler ve klinik özellikler göz önüne alınmıştır. Bu sınıflamada kümülatif güneş hasarı (KGH) olan ve KGH olmayan, 9 tip tanımlanmıştır (**Tablo 1**)^(2,3).

Tablo 1. Melanom klasifikasyonu*

A. KGH olan melanomlar
I. Yolak: Yüzeysel yayılan melanom/düşük- KGH olan melanom
II. Yolak: Lentigo malign melanom/yüksek-KGH olan melanom
III. Yolak: Desmoplastik melanom
B. KGH olmayan melanomlar
IV. Yolak: Spitz melanom
V. Yolak: Akral melanom
VI. Yolak: Mukozal melanom
VII. Yolak: Konjenital nevus üzerinden gelişen melanom
VIII. Yolak: Mavi nevus üzerinden gelişen melanom
IX. Yolak: Uveal melanom
C. Nodüler melanom (herhangi bir yolakla oluşur.)

*2018 WHO klasifikasyonundan modifiye edilmiştir⁽²⁾.

Yapılan bir çok araştırmada melanomların büyük çoğunluğunun epidermisteki melanositlerden kaynaklandığı ve iki şekilde progresse olduğu tespit edilmiştir^(4,5). Erken tespit edilen melanomlar pigmente yama veya plak lezyonlar olarak görülür ve derinin horizontal aksı yönünde yayılım gösterirler. Bu yayılma şekli radyal büyüme fazı (RBF) olarak adlandırılmıştır. Progresyonun ikinci safhası malign hücrelerin dermisi infiltrate ederek vertikal aksta yayılmasıdır ve bu safha vertikal büyüme fazı (VBF) olarak adlandırılmaktadır⁽⁶⁾.

Kutanöz melanomun büyüme fazı klinik olarak hasta veya hekim tarafından fark edilebilen bazı değişikliklerle karakterizedir ve ABCDE anımsatıcıları ile tanımlanmıştır;

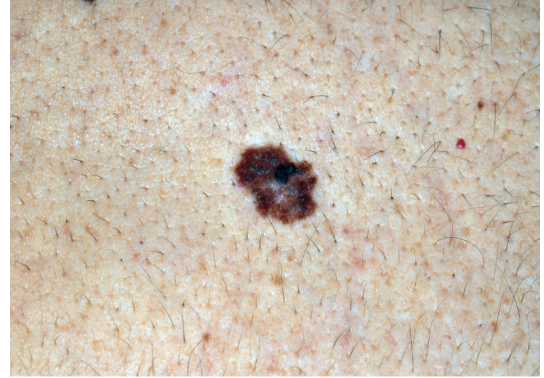
“A” “asimetri”; lezyonun bir yarısının diğer yarısından şekil ve renk olarak farklı olması, “B” “sınır düzensizliği”, “C” “Renk çeşitliliği”, “D” 6 mm’den fazla çap, “E” kabarıklık veya değişikliği ifade eder⁽⁷⁾.

Kutanöz Melanomun Tipleri

Yüzeysel Yayılan Melanom

Yüzeysel yayılan melanom (YYM) kutanöz melanomların en sık görülen tipi olup tüm melanomların %70’ini oluşturur^(2,8). Genellikle 40-60 yaşları arasında görülür. Erkeklerde sırtta, kadınlarda alt ekstremitelerde sık görülse de vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir⁽⁹⁾. YYM’nin 2/3’ünün de-novo olarak geliştiği bilinmektedir, bunun yanında nevus ile ilişkili melanomların da büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır⁽¹⁰⁾.

YYM başlangıçta keskin sınırlı, yuvarlak-oval pigmente yama şeklinde başlayan (RBF) daha sonra yükselerek plak forma geçen (VBF) klinikle seyreder. Uzun süre tedavi edilmezse lezyonda farklı tonlarda kahverengi, siyah mavi, gri, beyaz renk değişiklikleri, papül ve nodüller görülebilir^(9,11) (**Resim 1**).



Resim 1. Yüzeysel yayılan melanom. 58 yaşında erkek hastanın sırtında 3 cm çapında düzensiz pigmentasyonu bulunan yama lezyon. (İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği Arşivi)

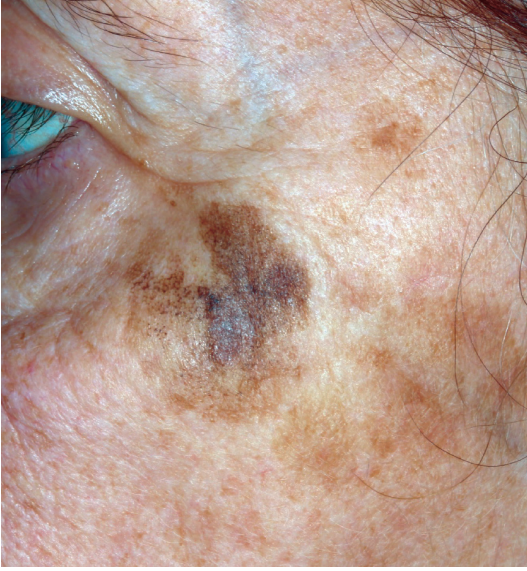
Melanomun bu tipinde düşük KGH mevcut olup, yüksek oranda BRAF p. V600 mutasyonu ve NRAS mutasyonu saptanmıştır^(2,3,12-14).

Lentigo Malign Melanom

Lentigo malign melanom (LMM) tüm melanomların ortalama %10-15’ini oluşturur¹⁵. Kümülatif güneş hasarı oldukça yüksek olan bireylerde, sıklıkla 60 yaş üzerinde ortaya çıkar⁽¹⁶⁾. Yüz, burun, malar bölge en sık tutulan alanlardır⁽⁹⁾.

Başlangıçta in situ bir melanom olduğu bilinen, deri renginde veya açık kahverenkli makül şeklinde olan lentigo maligna invaziv tümörün gelişimine öncülük eder. Lentigo malignaların ortalama %5’inin invaziv melanoma dönüştüğü tahmin edilmektedir⁽¹⁷⁾. Bu dönüşümün tahmini riskinin yılda %3,5 ve süresinin ortalama 28,3 yıl olduğu belirlenmiştir⁽¹⁸⁾. Bu sonuçlar LMM’nin diğer melanom tiplerinden daha uzun bir RBF’ye sahip olduğunu göstermektedir^(2,3). Lentigo malign melanomun sınırları oldukça belirsizdir. Lentigo malignadan LMM’ye doğru ilerleyişte lezyonun büyüdüğü, koyulaştığı, alacalı bir renk aldığı, asimetrik pigment odaklarının gözlemlendiği ve vertikal faza geçişi gösteren plak, papül ve nodüler alanların ortaya çıktığı görülür^(12,16,17) (**Resim 2**).

Kümülatif güneş hasarı yüksek olan bu tipte genetik olarak NRAS, BRAF (non p.V600E), BRAF, KIT mutasyonları tanımlanmıştır^(2,3,19).



Resim 2. Lentigo malign melanom. 64 yaşında kadın hasta 1.5 yıldır sol malar bölgede düzensiz pigmentasyon içeren, 3 cm çapında düzensiz sınırlı yama lezyon. (İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği Arşivi)

Akral Lentijinöz Malign Melanom

Akral lentijinöz malign melanom (ALMM) sıklıkla palmoplantar bölge, ayak ve el parmakları ve tırnak matriksi gibi kılsız alanlarda görülür. Beyaz ırkta görülme sıklığı tüm melanomlar arasında %5 olup en az görülen temel klinik tiptir. Asyalı (%45) ve Afrikalılarda (%70) ise bu klinik tip diğer melanom tiplerinden daha sık görülür^(3, 11, 20). Hastalar genellikle 7. dekatta tanı alırlar⁽⁹⁾. Etiyolojide ultraviyole önemli bir rol oynamazken yapılan çalışmalarda fleksural alanlar, topuk bölgesi gibi bölgelerin tekrarlayan travmalarının tümör oluşumunda etkili olabileceği sonucuna varılmıştır^(21, 22).

ALMM genellikle kahverenkli, siyah, düzensiz yama şeklinde başlar ve yayılır. Dermal tutulum ile birlikte plak forma geçer ancak palmoplantar bölgede mevcut olan kalın stratum korneum nedeni ile genellikle düz kalır (**Resim 3**).

Tümör VBF'ye geçtiğinde nodül oluşumu ve ülserasyon gelişir⁽³⁾. Subungual melanomlar (SUM) tırnak matriksinden, daha az sıklıkla tırnak yatağından gelişirler. Klinikte SUM longitudinal melanişi, tırnak distrofisi, lateral tırnak kıvrımlarında veya hiponişyumda pigmentasyon olarak görülebilir (Hutchinson belirtisi). Açık tenli kişilerde, düzensiz, koyu renkli, 3 mm ve üzerindeki tırnak bantlarının melanom açısından değerlendirilmesi önerilir⁽⁹⁾.



Resim 3. Akral Lentijinöz Malign Melanom. Sol ayak 1. Parmak medialinde hiperpigmente plak lezyon. (İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği Arşivi)

KGH olmayan bu melanom tipinde KIT, NRAS, BRAF, HRAS, KRAS, NTRK3, ALK, veya NF 1 mutasyonları tespit edilmiştir^(2, 3).

Nodüler Melanom

Nodüler melanom (NM) açık tenli kişilerde ikinci sıklıkta görülür ve melanomların yaklaşık %15-30'unu oluşturur. Gövde, baş-boyun en sık tutulum alanıdır. Genellikle 6. dekatta ortaya çıkar. Erkeklerde daha sıktır^(9, 11).

NM'nin radyal büyüme fazı oldukça kısadır, hızlı bir şekilde VBF'ye geçer. Bu nedenle lezyonlar genellikle papül ve nodüller şeklinde görülür (**Resim 4**). YYM'ye benzer bir şekilde daha çok de-novo olmak üzere nevüs üzerinden veya konjenital nevüs (dev konjenital nevüs) üzerinden de gelişebilir⁽⁸⁾.

Klinikte mavi-siyah, pembe-kırmızı, bazen amelanotik olan, yüzeyinde ülserasyonun, kanamanın bulunabileceği nodüller olarak görülürler (**Resim 4**).



Resim 4. Nodüler melanom. 80 yaşında erkek hastanın sağ kol lateralinde, 4 cm çapında, üzerinde artmış vaskülaritenin izlendiği bir kısmı pigmente nodüller lezyon. (İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği Arşivi)

Prepubertal çocuklarda nadir görülmekle birlikte sıklıkla amelanotiktir. Hızlı büyümeleri nedeniyle sıklıkla ileri evrede tanı konulur⁽²³⁾.

Genetik olarak BRAF ve NRAS mutasyonları tespit edilmiştir^(2,3).

Desmoplastik Melanom

Desmoplastik melanom tüm melanomların ortalama %1-4'ünü kapsar. Erkeklerde daha sık görülür. Genellikle yüksek KGH olan deride, baş ve boyunda, 6. ve 7. dekatta gelişir⁽⁸⁾.

Klinikte deri renginde, kırmızı-kahverengi veya siyah renkte görülebilen, papül, nodül veya plaklar şeklinde prezente olur. Serttir ve skar dokusuna benzerlik gösterir^(8,9). De-novo gelişebileceği gibi lentigo maligna (%50) zemininde de oluşabilir. Perinöral büyüme eğilimi olduğu için lokal rekürrens gelişebilir fakat nodal hastalık gelişme riski diğer melanomlara göre daha düşüktür⁽²⁴⁾.

BRAF ve NRAS mutasyonu yoktur, NF1 mutasyonu tespit edilmiştir^(2,3).

Spitz Melanom

Spitzoid tümörler sıklıkla beyak ırkta görülür. Bir çalışmada Spitz melanomun (SM) ortalama 55 yaşında ortaya çıktığı tespit edilmiştir⁽²⁶⁾. Daha çok erkeklerde görüldüğü bildirilmiştir⁽²⁶⁾. %50 oranında alt ekstremitelerde, %22.2 gövdede, %20.4 üst ekstremitelerde, %7.4 baş ve boyunda görülür⁽²⁵⁾.

Spitz melanomlar amelanotik, kahverengi-siyah ya da mavi renkli olabilen, hızlı büyüeyebilen papül ya da nodüllerdir. Klinik ve histopatolojik olarak spitz nevüslerine benzerlik gösteren ancak spitz nevüslerden daha hızlı büyüme, boyutlarının daha büyük olması, asimetrik olmaları, çoklu renk içermeleri ve ülser olabilmeleri ile ayrılabilen tümörlerdir^(3,27).

Düşük KGH mevcut olup genetik olarak HRAS mutasyonu ve BAP1 inaktivasyonu gösterirler^(2,3).

Mukozal Melanom

Mukozal melanomlar (MM) tüm melanomların %1.3'ünü oluşturur. Genellikle tutulan alanlar konjonktival mukoza, intranasal sinus, oral kavite, genital, anorektal, üretral mukozadır^(9,28). Etiyolojisinde KGH mevcut değildir, formaldehit ve sigara maruziyetinin risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Ortalama 70 yaşında ortaya çıkar, kadınlarda daha sıktır⁽²⁹⁾.

Yerleşim yerine göre farklı semptomlar görülebilir. Sinonazal bölgede tutulum varsa burun kanaması, nazal obstrüksiyon önemli bulgulardır. Endoskopik muaye-

nede genellikle tek taraflı, farklı pigmentasyon paternleri içeren tümör tespit edilir. Oral mukozada sıklıkla tümör hiperpigmente olup %10-30 oranında amelanotik olabilir⁽²⁹⁾.

Genetik olarak MM'de KIT ve NRAS mutasyonları tanımlanmıştır^(2,3).

Konjenital Nevus Üzerinden Gelişen Melanom

Konjenital melanositik nevüs üzerinden gelişen melanom (KMNM) genellikle büyük ve dev konjenital melanositik nevüsler (KMN) üzerinden gelişir. Bu nevüslerde risk 5 yaşından önce en yüksektir. Dev konjenital nevüslerden ömür boyu melanoma gelişme riski %2-5'dir⁽³¹⁾. Küçük ve orta boy KMN'den ömür boyu melanom gelişme riski %1'dir, genellikle bu melanomlar puberte sonrası ortaya çıkar ve dermoepidermal bileşke kaynaklıdır⁽³²⁾.

Melanomlar KMN'lerin bileşke komponenti ya da dermal kompoentinde gelişir. RBF'si düşük KGH olan melanomlara benzerler. KMN'ler oldukça yoğun pigmentasyon ve kıl içerebilir, ayrıca melanomlar subepidermal gelişebilir, bu nedenlerle tanı konulması oldukça zordur^(2,3). Takipler esnasında palpasyon oldukça önemlidir. Sert, hızlı büyüyen, ülserasyon gösteren, ağrılı, kaşıntılı, amelanotik, atipik pigmente veya kanamalı nodülleri, melanom açısından değerlendirmek önemlidir.

Büyük ve orta KMN'de ve bunların üzerinden gelişen melanomlarda en sık NRAS mutasyonları tespit edilmiştir. Dev konjenital nevüslerde TERT ekspresyonu upregüle olmuştur^(2,3).

Mavi Nevus Üzerinden Gelişen Melanom

Nadir görülen bir tümördür. Yapılan bir derlemede ortalama başlangıç yaşının 45 olduğu ve erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir⁽³³⁾. Başta, özellikle saçlı deride yerleşir⁽⁹⁾.

Klinikte 1 cm'nin üzerinde, mavi-siyah, derin yerleşimli nodül olarak görülür⁽⁹⁾.

Olguların tanı anı veya tanıdan sonraki 5 yıl içinde %55'inde metastaz geliştiği ve tanı anında ortalama Breslow kalınlığının 6.8 mm olduğu tespit edilmiştir⁽³³⁾.

Genetik olarak GNAQ and GNA11 mutasyonları tespit edilmiştir^(2,3).

Melanom Tanısı

Son yıllarda immünhistokimyasal ve tümör genetik analizlerindeki hızlı ilerlemelere rağmen, melanom teşhisi için altın standart hâlâ histopatoloji ile klinik özelliklerin birlikte değerlendirilmesidir.

Erken tanı hastanın yaşam süresini uzatacak en önemli faktördür. Klinik tanıda açık tenli bir kişide aylar-yıllar içerisinde boyut, renk ve şekil değişikliği tariflenen bir lezyon melanom açısından her zaman uyarıcı olmalıdır. Burada ABCDE kuralları akla getirilmelidir⁽⁷⁾.

Çok sayıda nevüsü bulunan hastalara bakıldığında nevüslerinin bir çoğunun benzer özellikler taşıdığı görülmür. Bu nevüslere ‘imza nevüs’ adı verilir. İmza nevüslerle çevrili ve onlara benzemeyen, belirgin morfolojik farklılıkları olan melanomlar ise ‘çirkin ördek yavrusu’ olarak adlandırılmıştır^(9, 34).

Melanomların yaklaşık %75’ine klinik ile tanı koyulurken dermoskopi tanı oranını %90’a yükseltmektedir⁽³⁴⁾. (Melanomun dermoskopik özellikleri ilgili bölümde anlatılacaktır.)

Son yıllarda reflektans konfokal mikroskop, optik koherans mikroskop ve yüksek frekanslı ultrason gibi tanı yöntemleri de melanom tanısında kullanılmaktadır.

Melanomu taklit eden bir çok benign ve malign deri tümörü mevcuttur. Bu tümörler (Tablo 2)’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Melanomda klinik ayırıcı tanı ^(9, 36)

Melanositik tümörler
• Melanositik nevüs
• Pigmente Spitz nevüs
• Mavi nevüs
Epitelyal tümörler
• Pigmente bazal hücreli karsinom
• Pigmente seboroik keratoz
• Verruka vulgaris
• Pigmente hidrokistom
• Pigmente aktinik keratoz
• Pigmente Bowen
• Adneksiyal tümörler
Vasküler Tümörler
• Anjiyokeratom
• Hemanjiyom
• Piyojenik granüloma
• Anjiyosarkom
• Kaposi sarkomu

Melanom Tanısında İzlenecek Yol

Melanom tanısı düşünülen hastanın lezyonu dar bir sınır ile eksize edilmelidir (1-3mm). Geniş bir sınır ile eksizyon daha sonra yapılması gerekebilecek sentinel lenf nodu biyopsisinin doğruluk oranını azaltabilir. Eğer lezyon büyük veya uygun bir anatomik lokalizasyonda değilse bu şartlarda insizyonel biyopsi planlanabilir. İnsizyonel biyopsinin lezyonun en kalın ve en koyu renkli bölgesinden yapılması ve derinliğin subkutan yağ dokuya kadar olması önerilir. Burada amaç tanı koymanın yanında geniş eksizyon öncesinde hastanın

en doğru Breslow kalınlığını tespit edebilmektir. Breslow kalınlığı ve melanomun özellikleri histopatolojik olarak belirlendikten sonra eksizyon genişletilmesi planı yapılabilir⁽⁸⁾.

Evreleme

Lezyonun evrelemesi hastalarda prognoz, uygun tedavi yönteminin ve takip protokolünün belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Kutanoz melanom evrelemesinde Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından 2017 yılında revize edilen TNM kriterleri kullanılmaktadır. Melanomun TNM sınıflandırılmasında T primer tümörün derinliğini ve ülserasyon durumu, N lenf nodu metastazı durumunu, M ise uzak metastaz durumunu tarif eder. (Tablo 3)’te TNM kategorileri verilmiştir⁽³⁷⁾.

Temel olarak 4 evre mevcuttur. (Tablo 4) Evre I (T1a, T1b, T2a) düşük riskli primer melanomları kapsar ve bölgesel ya da uzak metastaz yoktur. Evre II (T2b, T3a, T3b, T4a, T4b) rekürrens riski olan primer melanomları içerir, lenfatik veya uzak metastaz yoktur. Evre III patolojik olarak kanıtlanmış lenf nodu, intransit metastazı veya satellit metastazı olan hastaları kapsar. Evre IV (M1a -M1d) uzak metastazı olan hastaları kapsar⁽⁹⁾.

Tedavi

Melanom tanısı koyduran, dar sınır ile eksize edilen materyalde ya da insizyonel biyopsi materyalinde Breslow kalınlığı ve ülserasyon durumuna bağlı olarak eksizyon genişletilmesi kararı verilir. Klinik evreyi belirleyen en önemli özellik melanomun kalınlığıdır.

Yapılan bazı klinik çalışmalarla eksizyon sınırları belirlenmiştir. Buna göre in situ melanomda 0,5-1 cm, Breslow kalınlığı 1mm veya altında (T1) ise 1 cm sınırla, Breslow kalınlığı 1-2 mm (T2) ise 1-2 cm sınırla, Breslow kalınlığı 2 mm’nin üzerindeyse (T3, T4) 2 cm sınırla eksizyon genişletilmesi yapılmalıdır^(9, 38, 39). İn situ melanomda eksizyon subkutan yağ dokuya kadar derinleştirilmesi önerilmektedir ancak morbiditeyi artırabileceğinden fasiyaya inmek önerilmemektedir. Çıkarılan primer tümörden BRAF mutasyon analizi evre III ve IV melanomların tedavisinde adjuvan olarak BRAF inhibitörlerinin kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için önerilmektedir⁽³⁹⁾.

Geniş cerrahi eksizyon planlandığı dönemde bölgesel lenf nodu muayenesi önem arz etmektedir. Palpe edilebilen lenf nodu bulunmaması durumunda, hasta sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) endikasyonu açısından değerlendirilmelidir. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) minimal invaziv bir evreleme prosedürüdür. Breslow kalınlığı ≥ 0.8 mm olan ve Breslow kalınlığı < 0.8 mm’den küçük, ancak ülserasyonu olan hastalar SLNB yapılmaya adaydır. Endikasyon varsa, geniş cerrahi eksizyon ile aynı seansta SLNB gerçekleştirilmelidir⁽³⁹⁾.

Tablo 3. AJCC Melanom Evrelemesi TNM kategorileri 2017'den uyarlanmıştır⁽³⁷⁾

T kategorisi	Breslow kalınlığı	Ülserasyon
Tis	Uygulanamaz	Uygulanamaz
T1		
T1a	<0.8 mm	Yok
T1b	<0.8mm 0.8 mm- 1mm	Var Var veya yok
T2		
T2a	>1 mm-2 mm	Yok
T2b	>1mm-2 mm	Var
T3		
T3a	>2 mm-4 mm	Yok
T3b	>2 mm -4 mm	Var
T4		
T4a	>4 mm	Yok
T4b	>4 mm	Var
N kategorisi	Tutulan lenf nodu sayısı ve tanımı	İn-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz varlığı
N0	Lenf nodu tutulumu yok	
N1		
N1a	1, klinik olarak gizli lenf nodu*	Yok
N1b	1, klinik olarak tespit edilebilir lenf nodu**	Yok
N1c	Lenf nodu tutulumu yok	Var
N2		
N2a	2-3, klinik olarak gizli lenf nodu*	Yok
N2b	2-3, en azından biri klinik olarak tespit edilebilir lenf nodu**	Yok
N2c	1, klinik olarak gizli veya tespit edilebilir lenf nodu	Var
N3		
N3a	≥4, klinik olarak gizli lenf nodu*	Yok
N3b	≥4, en azından biri klinik olarak tespit edilebilir lenf nodu/ veya konglomere lenf nodu varlığı**	Yok
N3c	≥2, klinik olarak gizli veya tespit edilebilir lenf nodu / veya konglomere lenf nodu varlığı	Var
M kategorisi	Uzak metastazın yeri	LDH düzeyi
M1a(0)	Deri, yumuşak doku, reyonel olmayan lenf nodu tutulumu	Normal
M1a(1)	Deri, yumuşak doku, reyonel olmayan lenf nodu tutulumu	Yüksek
M1b(0)	Akciğer tutulumu ve M1a tutulumlu veya M1a tutulumsuz	Normal
M1b(1)	Akciğer tutulumu ve M1a tutulumlu veya M1a tutulumsuz	Yüksek
M1c(0)	Santral sinir sistemi ve akciğer dışında visceral tutulum ve M1a, b tutulumlu veya M1a,b tutulumsuz	Normal
M1c(1)	Santral sinir sistemi ve akciğer dışında visceral tutulum ve M1a, b tutulumlu veya M1a,b tutulumsuz	Yüksek
M1d(0)	Santral sinir sistemi tutulumu ve M1a, b, c tutulumlu veya M1a, b, c tutulumsuz	Normal
M1d(1)	Santral sinir sistemi tutulumu ve M1a, b, c tutulumlu veya M1a, b, c tutulumsuz	Yüksek

*Klinik olarak gizli lenf nodu: Klinik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle tespit edilemeyip sentinel lenf nodu ile tespit edilen lenf nodu tutulumu

** Klinik olarak tespit edilebilir lenf nodu: Klinik muayene veya görüntüleme yöntemleriyle tespit edilip histopatolojik olarak verifiye edilen lenf nodu tutulumu varlığı

Tablo 4. AJCC Melanom Evrelemesi 2017' den uyarlanmıştır⁽³⁷⁾

Evre	T Kategorisi	N Kategorisi	M Kategorisi
0	Tis	N0	M0
IA	T1a/T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b/T3a	N0	M0
IIB	T3b/T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a/T1b/T2a	N1a/N2a	M0
IIIB	T0 T1a/T1b/T2a T2b/T3a	N1b/N1c N1b/N1c/N2b N1a-N2b	M0
IIIC	T0 T1a-T3a T3b/T4a T4b	N2b/N2c/N3b/N3c N2c/N3a-c ≥N1 N1a-N2c	M0
IIID	T4b	N3a-c	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Palpe edilen lenf nodları olan hastalarda ise, geniş cerrahi eksizyona ilave olarak lenf nodları ultrasonografik olarak incelenmeli ve histopatolojik değerlendirme amacıyla trucut biyopsi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) uygulanmalıdır⁽³⁹⁾.

Geniş cerrahi eksizyon ve SLNB veya lenf nodu biyopsisi, primer tümör çıkarıldıktan sonraki ilk 6-12 hafta içinde yapılmalıdır⁽³⁹⁾.

SLNB sonucunda melanom saptanan hastalarda, lenf nodu diseksiyonunun (LND) sağ kalımı artırıldığı gözlemlenmiştir. Bu sebeple, reyonel lenf nodlarının ultrasonografik takibi ve radyolojik olarak rekürrens tespit edilirse LND yapılması, günümüzde kabul edilmektedir. Hastanın düzenli takiplere gelemeyeceği veya SLNB'deki tümör yükünün yüksek olduğu durumlarda LND yapılabilir⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. SLNB'nin pozitif olan hastaların evrelemesi değişmekte (evre III) bu da tedavi kararını etkileyebilmektedir. Adjuvan tedavi uygulanan hastaların nüksüz sağ kalım ve genel sağ kalım oranı belirgin olarak artmaktadır.

Klinik olarak palpe edilen lenf nodları bulunan ve trucut veya İİAB biyopsi ile metastatik tutulumu gösterilen hastalarda, lenf nodları çıkarılabilirse terapötik LND yapılmalıdır. Gross LN tutulumunun olduğu ve postoperatif morbiditenin yüksek olacağı düşünülen durumlarda ise, neoadjuvan sistemik tedavi (nivolumu-

mab, pembrolizumab, dabrafenib) veya lokorejyonel radyoterapi uygulanabilir. Lenf nodu çıkarılamayan hastalarda sistemik tedavi, palyatif radyoterapi ve/veya intralezyoner T-VEC uygulamaları tercih edilebilir⁽³⁹⁾.

Malign Melanom Takibi

Takipte Değerlendirilmesi Gereken Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri

Malign melanom takibinde en sık kullanılan iki kılavuz Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) ve Avrupa Melanom Konsensusu kılavuzudur. Takiple ilgili değerlendirmelerde bu iki kılavuzdan faydalanılmıştır^(19, 39).

Malign melanom tanısı alan tüm hastalarda takipte, primer tutulum alanının ve rejyonel lenfatik yolların palpe edilmesi gerekmektedir. İnsitu malign melanom takibinde rutin laboratuvar ve görüntüleme yapılması önerilmemektedir. Klinik muayenede saptanan bulgu olursa buna yönelik görüntüleme yapılmalıdır.

Evre I ve II olan hastalarda lenf nodu muayenesinde patolojik bulgu saptanırsa, ultrasonografi ile değerlendirilme önerilmektedir. Belirgin semptom veya bulgular dışında ek görüntüleme veya test önerilmemektedir. Spesifik semptom veya bulguların varlığında, ileri görüntüleme yöntemleri olarak bilgisayarlı tomografi (CT) veya pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) tercih edilmektedir.

Evre IIB ve daha ileri evrelerdeki hastalarda görüntüleme yöntemleri (rejyonel USG, toraks, abdominal, pelvik BT/ PET-CT) rutin olarak yapılmalıdır. Evre IIIA ve daha ileri evrelerdeki hastalarda BRAF mutasyon analizi yapılması önerilmektedir. Evre IIIB ve Evre IV hastalarda ise, bu tetkiklere ek olarak kontrastlı kraniyal MR görüntülemesi yapılmalıdır⁽³⁹⁾. Avrupa Melanom Konsensusu 2022'ye göre ise, Evre IIC ve üzeri hastalarda boyun, toraks, batin ve pelvis için kontrastlı BT veya PET ve kontrastlı kraniyal MR görüntülemesi önerilmektedir⁽¹⁹⁾. Tetkiklerin istenme sıklığı Avrupa Melanom Konsensusu ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı Kılavuzu önerileri (**Tablo 5 ve Tablo 6**)'da verilmektedir.

Ek olarak histopatoloji sonucunda epidermal tutulum olmayan dermal melanom olması ya da regresyon bulguları olması durumunda erken evre olsa bile Evre III ve IV hastalığı ekarte etmek için görüntüleme (torakal, abdominal ve pelvik BT veya PET-CT) istenmemelidir.

Bu öneriler, melanomun ileri evrelerinde hastalığın yayılımının ve prognozunun değerlendirilmesinde kritik rol oynar ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde

yardımcı olur. Görüntüleme yöntemleri, tümörün lokal yayılımının yanı sıra, uzak metastazların tespitinde de önemlidir. BRAF mutasyon analizi, özellikle hedefe yönelik terapi ve prognoz tahmini açısından önem taşımaktadır. Bu multidisipliner yaklaşım, melanomun erken teşhisinden etkin tedaviye kadar olan süreçte, kişiselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasına imkân tanır.

Tablo 5: Avrupa Melanom Konsensus Kılavuzunun Malign Melanom Takip Önerileri

Evre	Dermatolojik muayene	Lenf nodu USG	Laboratuvar inceleme (LDH, S-100)	Boyun, toraks, abdominal, pelvik BT/ PET-CT, kraniyel MR
YIL	1-3 4-10 >10	1-3 4-10	1-3 4-10	1-3 4-10
IA	6 ay 12 ay 12 ay	- -	- -	- -
IB-IIIB	3-6 ay 6 ay 12 ay	6 ay -	3-6 ay -	- -
IIC-IIIC	3 ay 6 ay 12 ay	3-6 ay -	3-6 ay -	6 ay -
IIID	3 ay 6 ay 12 ay	3-6 ay -	3-6 ay -	3-6 ay -
IV*	3 ay 6 ay 12 ay	3-6 ay -	3-6 ay -	3 ay -
IV (MIA-ID)	Bireysel karar verilmeli- muayenelere, tedaviye ve semptomlara bağlı; her 12 haftada bir evreleme yapılmalı			

*Tedavi ile komplet remisyonunda olan hastalar

Tablo 6: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı'nın Malign Melanom Takip Önerileri

Evre	Dermatolojik muayene	Lenf nodu USG	Lab. inceleme	Toraks, abdominal, pelvik BT/ PET-CT*
YIL	1-2 3-5 >5	1-2 3-5 >5	-	1-2 3-5 >5
IA-IIA	6-12 ay 6-12 ay 12 ay	-	- -	- -
IIB-IIIA	3-6 ay 3-12 ay 12 ay	3-12 ay 6-12 ay -	-	3-12 ay 6-12 ay -
IIIB-IV	3-6 ay 3-12 ay 12 ay	3-12 ay 6-12 ay -	-**	3-12 ay 6-12 ay -

*Endikasyon varsa boyun CT eklenmelidir. Evre IIIB ve Evre IV hastalarda ek olarak kraniyel MR istenmelidir.

**Evre IV hastalarda laboratuvar inceleme olarak LDH istenebilir.

Hasta Takip Sıklığı

Malign melanom metastazlarının %90'ı ilk 5 yılda olduğu için bu dönemde takip daha sık yapılmalıdır. Genel kabul gören malign melanom hastalarının yıllık takibe geçildikten sonra ömür boyu takip edilmesidir, bu süreyi 5 ila 10 yıl arasında sınırlandıran kılavuzlar da mevcuttur⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾.

Genetik İnceleme

Hastanın klinik ve aile öyküsü sorgulanmalı, gerekli durumlarda genetik test için yönlendirilmelidir. Hasta da veya ailesinde üç veya daha fazla invaziv kutanöz melanom olması durumunda veya invaziv kutanöz melanom, pankreas kanseri ve/veya astrositom olması durumunda p16/CDKN2A mutasyon testi için genetik bölümüne yönlendirilmelidir. Birinci derece akrabasının

da pankreas kanseri teşhisi almış invaziv kutanöz melanom olan hastalar için CDKN2A'yı içeren çoklu gen paneli yapılması önerilmelidir⁽³⁹⁾.

Hasta Bilgilendirme

Malign melanom hastalarına, ayda bir kere yapmaları gereken tüm vücut muayenesinin önemi vurgulanmalıdır. Özellikle kendi gözlemleyemedikleri bölgeleri ayna yardımı ile düzenli olarak kontrol etmeleri gerekmektedir. Ayrıca, cerrahi müdahale sonrası oluşan skar dokusunun ve bölgesel lenf nodlarının, palpe etmeleri için hasta eğitimi sağlanmalıdır. Bu yöntemler, potansiyel rekürrensi erken fark etmekte kritik rol oynar.

Hastalar aynı zamanda güneşten korunma stratejileri hakkında da bilgilendirilmelidir. En yüksek UV ışığına maruz kalan öğle saatlerinde güneşe maruziyetinin sınırlandırılması, UV korumalı giysilerin ve güneş gözlüklerinin kullanımı ve güneşe maruz kalan bölgelere geniş spektrumlu UV güneş kreminin düzenli olarak uygulanması gibi önlemler, melanomun önlenmesinde hayati öneme sahiptir. Bu uygulamalar hem hasta eğitiminin hem de hastalığın yönetiminde multidisipliner bir yaklaşımın parçasıdır ve malign melanomun erken teşhisinden korunmasına kadar uzanan geniş bir spektrumu kapsamaktadır.

KAYNAKLAR

- (1) Ding L, Gosh A, Lee DJ, et al: Prognostic biomarkers of cutaneous melanoma. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* 2022; 38: 418-434.
- (2) Elder DE, Barnhill RL, Bastian BC, et al: Melanocytic tumour classification and the pathway concept of melanoma pathogenesis, In: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, eds, *WHO Classification of Skin Tumours, 4th ed*, Lyon, France, IARC, 2018; 66-71. *World Health Organization Classification of Tumours; vol 11*.
- (3) Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med* 2020; 144: 500-522.
- (4) McGovern VJ: The classification of melanoma. *Minn Med* 1971; 54: 426-428.
- (5) Clark WHJ: A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior, In: Montagna W, Hu F, eds. *Advances in the Biology of the Skin Volume VIII*, New York, Pergamon Press 1967; 621-647.
- (6) Gimotty PA, Van BP, Elder DE, et al. Biologic and prognostic significance of dermal Ki67 expression, mitoses, and tumorigenicity in thin invasive cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8048-8056.
- (7) Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW: Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA A Cancer J Clin* 1985; 35: 130-151.
- (8) Hassel JC, Enk AH. Melanoma. In: Fitzpatrick's Dermatology, 9th Edition, Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al (Eds), McGraw-Hill Education 2019; 1: 1982.
- (9) Garbe C, Bauer J. Melanoma. In: Dermatology, 4th edition, Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, (Eds), Elsevier 2018; 1989-2017
- (10) Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77: 938-945.e4.
- (11) Ertekin S, Erdemir A. Temel Dermatoloji 1. Baskı, Gürel MS, Aksu AE, Durdu M, Erdemir VA, et al(Eds), İstanbul Tıp Kitabevi 2023; 714-724.
- (12) Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam K, Kutzner H, et al. Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2135-47.
- (13) Viros A, Fridlyand J, Bauer J, et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *Plos Med* 2008; 5: 120.
- (14) Broekaert SM, Roy R, Okamoto I, et al. Genetic and morphologic features for melanoma classification. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010; 23: 763-770.
- (15) Swetter SM, Boldrick JC, Jung SY, Egbert BM, Harvell JD. Increasing incidence of lentigo maligna melanoma subtypes: northern California and national trends 1990-2000. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 685-691.

- (16) Clark WH Jr, Mihm MC Jr. *Lentigo maligna and lentigo-maligna melanoma*. *Am J Pathol* 1969; 55: 39-67.
- (17) Weinstock MA, Sober AJ. *The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma*. *Br J Dermatol* 1987; 116: 303-10.
- (18) Menzies SW, Liyanarachchi S, Coates E, et al. *Estimated risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma*. *Melanoma Res* 2020; 30: 193-197.
- (19) Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. *European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022*. *Eur J Cancer* 2022; 170: 236-255.
- (20) Cress RD, Holly EA. *Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: an analysis of california cancer registry data, 1988-93*. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 246-52.
- (21) Jung HJ, Kweon SS, Lee JB, Lee SC, Yun SJ. *A clinicopathologic analysis of 177 acral melanomas in Koreans: relevance of spreading pattern and physical stress*. *JAMA Dermatol.* 2013; 149: 1281-1288.
- (22) Costello CM, Pittelkow MR, Mangold AR. *Acral melanoma and mechanical stress on the plantar surface of the foot*. *New Engl J Med.* 2017; 377: 395-396.
- (23) Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC. *Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype*. *Arch Dermatol* 2005; 141: 745-50.
- (24) de Almeida LS, Requena L, Rutten A, et al. *Desmoplastic malignant melanoma: a clinicopathologic analysis of 113 cases*. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 207-15.
- (25) Lott JP, Wititsuwannakul J, Lee JJ, Ariyan S, Narayan D, Kluger HH, et al. *Clinical Characteristics Associated with Spitz Nevi and Spitzoid Malignant Melanomas: The Yale University Spitzoid Neoplasm Repository Experience, 1991 to 2008*. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 1077-82.
- (26) Cheng TW, Ahern MC, Giubellino A. *The Spectrum of Spitz Melanocytic Lesions: From Morphologic Diagnosis to Molecular Classification*. *Front Oncol* 2022; 12: 889223.
- (27) Bartenstein DW, Fisher JM, Stamoulis C, Weldon C, Huang JT, Gellis SE, et al. *Clinical Features and Outcomes of Spitzoid Proliferations in Children and Adolescents*. *Br J Dermatol* 2019; 181: 366-72.
- (28) McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. *Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S.* *Cancer* 2005; 103: 1000-1007.
- (29) Olla D, Neumeister MW. *Mucosal Melanoma*. *Clinics in Plastic Surgery* 2021; 48: 707-711.
- (30) Tomicic J, Wanebo HJ. *Mucosal melanomas*. *Surg Clin North Am* 2003; 83: 237-52.
- (31) Vourc'h-Jourdain M, Martin L, Barbarot S; aRED. *Large congenital melanocytic nevi: therapeutic management and melanoma risk: a systematic review*. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 493-8.
- (32) Tannous ZS, Mihm MC Jr, Sober AJ, Duncan LM. *Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management*. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 197-203.
- (33) Borgenik TL, Karlsvik TM, Ray S, Fawzy M, James N. *Blue nevus-like and blue nevus-associated melanoma: a comprehensive review of the literature*. *ANZ J Surg* 2017; 87: 345-349.
- (34) Grob JJ, Bonerandi JJ. *The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening*. *Arch Dermatol* 1998; 134: 103-4.
- (35) Kittler H, Guitera P, Riedl E, et al. *Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging*. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1113-19.
- (36) Roesch A, Berking C. *Melanoma*. In: Braun Falco's *Dermatology*, 4th Edition, Plewing G, French L, Ruzicka T et al (Eds), Springer 2022; 1855-181.
- (37) Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. *Melanoma of the Skin*. In: *AJCC*
- (38) *Cancer Staging Manual: Eighth Edition*, Amin MB (Ed). American Joint Committee on Cancer, Chicago 2017. p.563.
- (39) Gershenwald JE, Keung E. *Surgical management of primary cutaneous melanoma or melanoma at other unusual sites 2024*. Up to date.
- (40) *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma: Cutaneous Version 1.2024-February 12, 2024*.

- (41) Aggarwal P, Knabel P, Fleischer AB. United States burden of melanoma and non-melanoma skin cancer from 1990 to 2019. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85: 388-395.
- (42) Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American joint Committee on cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 18: 775-784.
- (43) Satzger I, Meier A, Zapf A, et al. Is there a therapeutic benefit of complete lymph node dissection in melanoma patients with low tumor burden in the sentinel node? *Melanoma Res* 2014; 24: 454-461.
- (44) Bamboat ZM, Konstantinidis IT, Kuk D, et al. Observation after a positive sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3117-3123.
- (45) Van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma without immediate completion lymph node dissection *Br J Surg* 2012; 99: 1396-1405.
- (46) Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019; 30: 1884-1901.
- (47) Pflugfelder A, Kochs C, Blum A. et al. Malignant melanoma S3-guideline “diagnosis, therapy and follow-up of melanoma”. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11 Suppl 6 (Suppl 6): 1-116.
- (48) Moscarella E, Ricci C, Borgognoni L, et al. Follow-Up of cutaneous melanoma patients: a proposal for standardization. *G Ital Dermatol Venereol* 2014; 149 (6): 633-638.
- (49) Francis V, Sehji T, Barnett M, Martin RCW. Radiological imaging of melanoma: a review to guide clinical practice in New Zealand. *N Z Med J.* 2021; 134 (1528): 79-87. Marsden JR., Newton-Bishop JA., Burrows L. et al. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63: 1401-1419.
- (50) Macbeth F, Newton-Bishop J, O’Connell S, Hawkins JE, Group GD, Guideline Development Group. Melanoma: summary of NICE guidance. *BMJ* 2015; 351 (351): h3708.
- (51) Guillot B, Dalac S, Denis MG, et al. French updated recommendations in stage I to III melanoma treatment and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31 (4): 594-602.



KUTANÖZ MELANOM TANISINDA DERMOSKOPİNİN YERİ

Dr. Gamze Erfan^(*), Dr. Özgür Timurkaynak^(*)

^(*) Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Özet:

Dermoskopi deri lezyonlarının tanısında özellikle selim, malign ayırımı için kullanılan invaziv olmayan bir tekniktir. Son iki dekatta literatürde artan kanıt düzeyi özellikle pigmente deri lezyonlarında melanom tanısında spesifite ve sensitivitesindeki yükseklik dermoskopi kullanımını vazgeçilmez kılmaktadır. Bu derlemede dermoskopinin anatomik lokalizasyonlara göre melanom tanısında kullanımı başta olmak üzere tüm melanom subtiplerinde dermoskopik kriterler belirtilecektir.

Abstract:

Dermoscopy is a non-invasive technique for diagnosing skin lesions, which aids in the differentiation between benign and malignant alterations. The increasing level of evidence in the literature in the last two decades makes the use of dermoscopy indispensable due to its high specificity and sensitivity in the diagnosis of melanoma, especially in pigmented skin lesions. In this review, dermoscopic criteria will be specified for all melanoma subtypes, especially the use of dermoscopy in the diagnosis of melanoma according to anatomical localizations.

Giriş

Yaygın olarak kullanılan, hastalar açısından ucuz ve basit bir teknik olan dermoskopi, pigmente ve pigmente olmayan deri lezyonlarının erken tanısında çok büyük ilerlemelere yol açmıştır⁽¹⁾. Günümüzde birçok hastalığın tanısında kullanılmasının yanı sıra, cilt kanserinin erken teşhisi için kabul edilen bir yöntemdir ve melanom ve epitelyal neoplazmlar için en doğru klinik tanı yöntemi olduğu kanıtlanmıştır⁽²⁾. Melanom tanısında tanımlanmış temel dermoskopik kriterler asimetrik patern varlığı, birden fazla renk eşlik etmesi, yapısız alanlar, mavi-beyaz peçe belirtisi, atipik ağ yapısı, negatif ağ yapısı, atipik globüller, gri halka, çizgi, noktalar, periferyal atipik nokta veya klodlar, psödopodlar, beyaz çizgiler, polimorfik damarlar ve akrall bölgede sırtlarda paralel çizgiler olarak sıralanabilir. Bu temel dermoskopik kriterlerin melanom tanısı için spesifite ve sensitiviteyi belirgin olarak yüksek tespit edilmiştir. (Resim 1)



Resim 1: 52 yaş kadın hasta sırtta büyüyen ben. Tanı: Breslow: 2,7mm, yüzeyel yayılan malign melanom. Dermoskopik olarak asimetrik patern varlığı, birden fazla renk eşlik etmesi, yapısız alanlar, periferyal atipik nokta veya klodlar, psödopodlar, beyaz çizgiler, polimorfik damarlar izlenmektedir.

Melanomun dermoskopisi, temel olarak anatomik bölgeye ve lezyonun düz veya kabarık olmasına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Dermoskopik inceleme sırasında lezyonun yer aldığı alanın histolojik ve anatomik bilgisi incelemeyi yapan kişi tarafından çok iyi

bilinmelidir⁽³⁾. Normal histolojik ve anatomik yapı temeli ile patolojik veriler saptanabilir ve tanımlanabilir. Dermoskopi uygulaması hasta için çok kolay ancak uygulayan dermatolog için yıllar süren eğitim ve pratik gerektirmektedir.

Bu derlemede günlük olarak cilt kanseri taraması ve tanısıyla ilgilenen klinisyenlere kapsamlı ve pratik bir genel bakış sağlamak amacıyla farklı vücut bölgelerine göre melanomun ana dermoskopik kriterlerini sunmaktayız. Dermatolojik klinik bulgular bir önceki derlemede detaylı olarak belirtildiğinden bu bölümde dermoskopik kriterler ile sınırlı kalınacaktır.

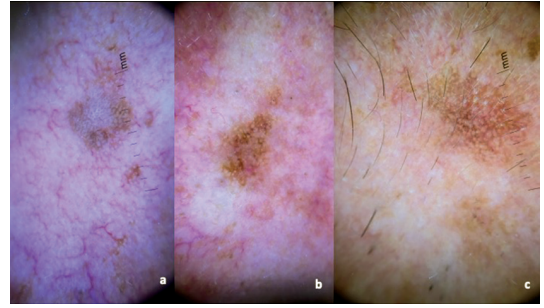
A) Baş-Boyun

Baş ve boyun bölgesi ekstremiteler ile gövde ile karşılaştırıldığında; hayat boyu güneşe maruz kalma oranı ve histolojik ve anatomik olarak farklılıklar gösterir. Bu nedenlerle dermoskopik kriterlerde de melanom klasik dermoskopik kriterlerine ek olarak yeni tanımlar ve değişik kriterlere sahiptir. Anatomik ve histolojik olarak özellikle yüzde kıl foliküllerinin ve ter bezi kanallarının sayısı yüksektir ve epidermis düzleşerek, papilla ve rete çıkıntıları eksiktir⁽⁴⁾. Bu farklılığın dermoskopik yansımalarına örnek verecek olursak, sağlam yüz derisi dermoskopik olarak infundibulalar boş ve pigmentasyon homojen olarak izlenir ancak ekstremiteler ve gövdede infundibularda belirginlik izlenemez ve pigmentasyonlar ise ağ yapısı gösterir.

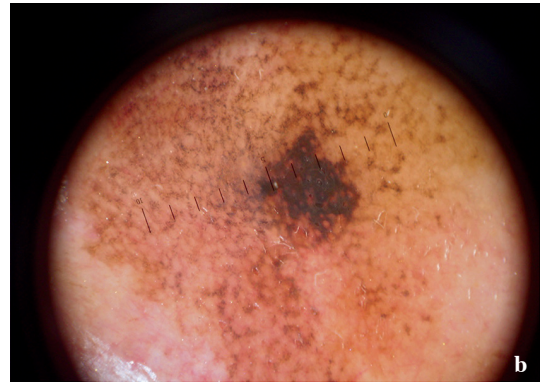
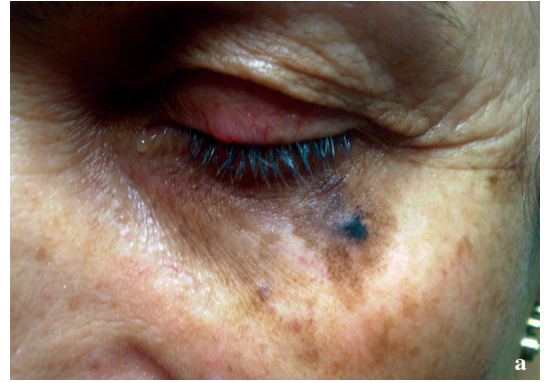
Baş, boyun bölgesinde en sık görülen melanom alt tipi lentigo maligna ve lentigo malign melanomdur. Kronik güneş teması ve hasarı olan bölgelerde daha sık görülen bu erken ve ilerlemiş melanom alt tipi tüm melanomların %15'ini kapsamaktadır^(5,6). Çok uzun yıllar lentigo maligna (in situ melanom) olarak horizontal büyüme göstererek vertikal büyüme fazına geçtiğinde lentigo malign melanom olarak anılmaktadır. Ayırıcı tanıda yer alan, solar lentigo, seboroik keratoz, pigmentte aktinik keratoz gibi pigmentasyonla seyreden tüm lezyonların tanısında da hem tüm vücut hem anatomik lokalizasyonlara özel tanımlanmış temel dermoskopik kriterler mevcuttur. Baş boyun bölgesinde yer alan her lezyonda her alanda yapıldığı gibi genel ve özel tanımlanmış hem melanom hem diğer pigmentte lezyonlarının kriterleri aranarak ayırıcı tanıya gidilmelidir. (Resim 2)

Dermoskopi: Lentigo maligna olarak başlangıçta kıl folikülleri içinde ve çevresinde asimetrik pigmentasyon izlenir. Özellikle gri renkli olarak halka içinde halka izlenebilmektedir. Folikül çevresinde halka yapılarının giderek pigmentasyonunun artarak içlerinde de pigmentasyonun varlığının oluşması görülür. Aynı za-

manda perifoliküler alanlarda gri nokta ve globüllerin oluşarak, anüler-granüler paternin oluşması ile devam eden süreçte interfoliküler alanlarda romboidlerin oluşmasıyla lentigo malign melanom için öte yandan foliküllerinde dolarak, obliterasyonu ile homojen pigmente yamalar oluşur^(7,8). Bu progresyon modeli (Resim 3)'te yer almaktadır. Anatomik özelliğe bağlı olarak bu bulgular haricinde genel dermoskopik kriterler arasında yer alan bulgulardan regresyon bulguları da izlenebilmektedir.



Resim 2: 58 yaşında erkek hasta burunda 3 adet pigmentte lezyon şikâyeti ile başvurdu. a) seboroik keratoz b) lentigo maligna (in situ melanom) c) pigmentte aktinik keratoz



Resim 3(a, b): 76 yaşında kadın hasta, sol alt göz kapağında genişleyen leke, dermoskopik görünüm, lentigo maligna

B) Saçlı Deri

Saçlı deri yapısal olarak baş boyun bölgesi içerisinde yer almakla birlikte özellikle deri kanseri açısından taramalarda sıklıkla gözden kaçan lokalizasyonlardan sayılmaktadır. Saçlı deri melanomları oransal olarak oldukça nadirdir^(9, 10). Ancak yaşlı erkek hastalarda kronik güneş hasarı ile yüzde görülebilen lentigo maligna, lentigo malign melanom progresyonu izlenebilir. Öte yandan az fark edilen alan olması ve burada yer alan melanomların prognozunun zayıf olması nedeniyle nodüler melanoma rastlanmaktadır^(9, 10). Nodüler melanom pigmente veya amelanotik özellik gösterebilir. Bu nedenle son yıllarda dermoskopik olarak mavi-siyah kuralı tanımlanmıştır⁽¹¹⁾.

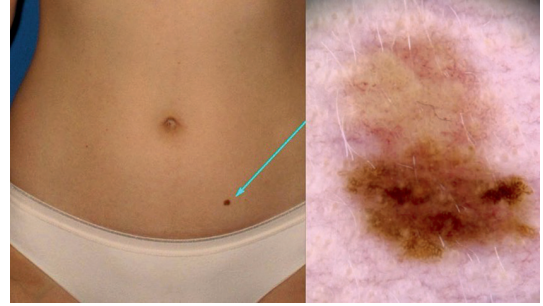
Dermoskopi: Dermoskopik görüntüde klasik melanom kriterleri haricinde mavi ve/veya siyah rengin lezyonun yüzde onundan fazla oranda saptanması melanom lehinde bir bulgu olarak görülmektedir. Derinin katmanlarında melanin yerleşiminin dermoskopi ile farklı renklere karşılık gelmesini bu kural temel almaktadır. Özellikle nodüler pigmente veya pigmente olmayan lezyonların ayırıcı tanısında yer alan bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, seboeik keratoz, mavi nevüs ve anjiomlar için bu kural dermoskopik inceleme için anlamlı fark yaratacaktır.

C) Gövde ve Ekstremiteler

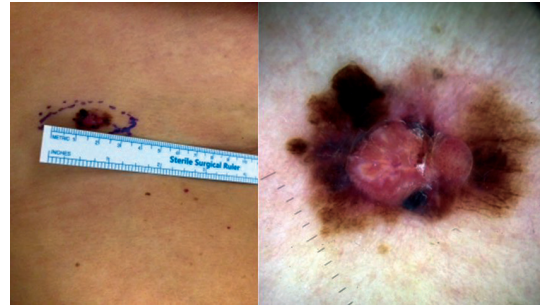
Gövde en sık melanom tanısı konulan alan olarak kabul edilmektedir. Özellikle çoklu nevüs sayısına sahip açık ten renkli bireyler için en sık melanom tanısı bu bölgede konulmaktadır^(12, 13). Aynı hasta grubunda ekstremiteler özellikle alt ekstremitelerde de melanom yerleşimi sıktır. Bu lokalizasyonlarda sıklıkla yüzeyel yayılan malign melanom alt tipi görülmektedir. (**Resim 4**) Önceki bölümde de anlatıldığı gibi yüzeyel yayılan malign melanom alt tipte yavaş büyüme özelliği nedeniyle in situ melanom tanısı koyabilme şansı yüksektir ve dermoskopi ile erken tanı özellikle bu alt tipte daha da önem kazanmaktadır. Nevüs ilişkili melanomda bu lokalizasyonda sık görülmektedir. Nodüler melanomda tüm vücutta görülebileceği gibi gövde de izlenebilir. (**Resim 5**) 1980 yılında başlayan günümüzde halen devam eden dermoskopinin bilimsel kanıt ile kriter ve algoritma oluşturma çabaları öncelikle en sık olan bu lokalizasyon ve ekstremiteler için geliştirilmiştir^(14, 15). Anatomik farklılıklar için kriterler bu veriler ışığında oluşturulmuştur.

Dermoskopi: Klasik melanom dermoskopik kriterleri gövde ve ekstremiteler için geçerlidir. Bunlar girişte de bahsedildiği gibi; asimetrik patern varlığı, birden

fazla renk eşlik etmesi, yapısız alanlar, mavi-beyaz peçe belirtisi, atipik ağ yapısı, negatif ağ yapısı, atipik globüller, periferyal atipik nokta veya klodlar, psödo-podlar, beyaz çizgiler ve polimorfik damarlardır ve invazyon derinliğine göre görülme olasılıkları değişebilir. Ekstremitelerde özellikle alt ekstremitelerde melanomda daha narin ağ yapılarına ve noktasal damarlara sahip olması nedeniyle bu alandaki lezyonların daha sıkı takibine ve hatta dijital dermoskopik takibine gereklilik oluşturabilir⁽¹⁶⁾.



Resim 4: 31 yaşında kadın hasta karında yüzeyel yayılan malign melanom. Dermoskopik olarak asimetrik patern varlığı, birden fazla renk eşlik etmesi, yapısız alanlar, atipik ağ yapısı, negatif ağ yapısı, psödo-podlar, beyaz çizgiler ve polimorfik damarlar mevcuttur.



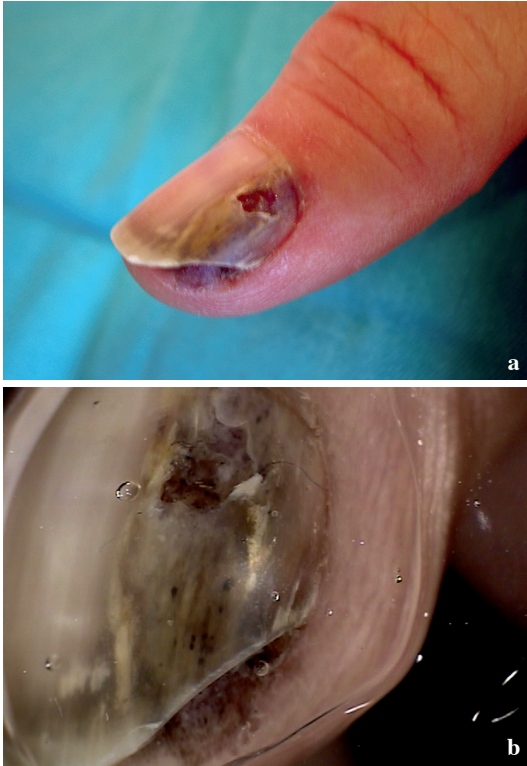
Resim 5: 42 yaşında kadın hasta belde 2 yıldır giderek büyüyen nevüs zemininde nodüler melanom. Dermoskopik olarak asimetrik patern varlığı, birden fazla renk eşlik etmesi, yapısız alanlar, mavi-beyaz peçe belirtisi, atipik ağ yapısı, negatif ağ yapısı, atipik globüller, periferyal atipik nokta veya klodlar, psödo-podlar, beyaz çizgiler ve polimorfik damarlar mevcut.

D) Tırnak

Tırnak melanomu koyu renk bireylerde daha sıklıkla görülse de genel olarak nadir bir melanomdur. Sıklıkla tek tırnakta bant şeklinde hiperpigmentasyon ile başlar. Klinik olarak bu takibi gerçekleştirebilmenin zorlukları nedeniyle onikoskopik (tırnak dermoskopisi) inceleme giderek önem kazanmaktadır. Deri incelemesinden farklı olarak net dermoskopik inceleme için ultrason

jeli gibi kalın bir sıvağ materyal kullanımı genellikle onikoskopiye önerilmektedir⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. **(Resim 6)**

Dermoskopi: Tırnak plağında kahverengi bir zeminde düzensiz longitudinal çizgiler özellikle tırnak melanomunda izlenir. Çizgiler ve renkte homojen yapının kaybı büyük önem taşır. Siyah zemin, farklı renklerin varlığı, proksimal veya lateral periungual pigmentasyon, ya da hiponişyumda pigmentasyon bir diğer deyiş ile mikro-Hutchinson belirtisi melanom lehine bulgulardır. Eğer tırnak plağının üçte ikisinden fazla pigmentasyon varsa, çizgiler üzerinde atipik nokta, globüller invazyonu düşünülebilir^(18, 19).



Resim 6 (a, b) : El baş parmağında tırnak plağını bozan melanom, klinik ve ultrason jeli ile dermoskopik görünüm

Tırnakta da amelanotik melanom için pigmentasyon önemli bir belirteç değildir, bu durumda polimorfik damar yapısının varlığı önem kazanır. **(Resim 7)**

E) Akral

Akral melanom tırnak melanomunda olduğu gibi koyu renk bireylerde daha sıklıkla görülse de genel olarak nadir bir melanomdur. Lokalizasyon olarak kıl foliküllerini içermeyen deri alanlarının melanomudur. Bu alanda normal deriden farklı olarak dermatogliflerin belirgin şekilde varlığı ve yaygın ektrin kanal ağzlarının dermoskopik olarak izlenmesi çok karakteristik

melanom dermoskopik görüntüsünün sergilenmesine neden olur⁽²⁰⁻²³⁾. Tıpkı gövde ekstremiteler gibi bu alan içinde dermoskopik incelemeye yardımcı algoritmalar da mevcuttur⁽²¹⁾.



Resim 7: 46 yaşında kadın hasta tırnak mantarı teşhisi ile tedavi başlanmasını takiben gelişen nodül şikâyeti mevcut. Amelanotik melanom dermoskopik olarak belirgin polimorf damarlar mevcut.

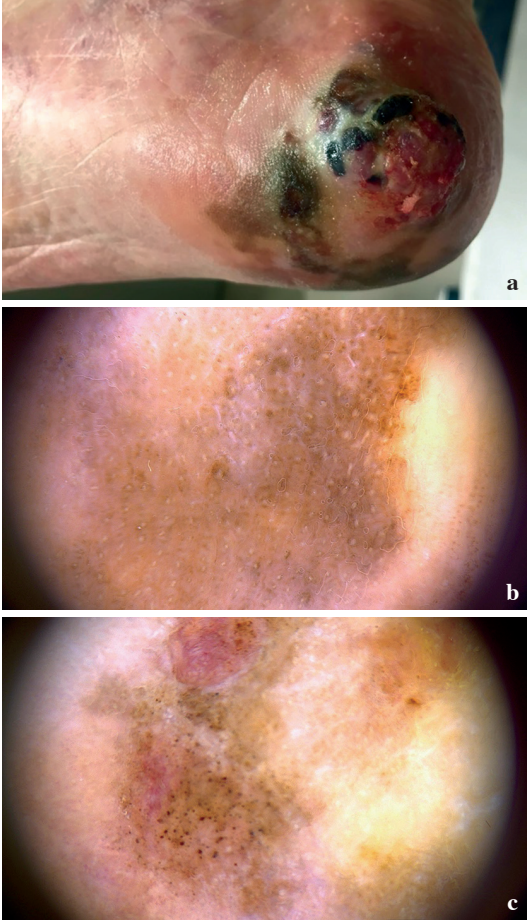
Dermoskopi: Dermatogliflerin paralel sırt ve oluklarında pigmentasyonların varlığı benign selim ayrımı için değerlidir. Paralel sırt paterni akral melanomun en spesifik dermoskopik bulgusudur. Ektrin kanal ağzlarının obliterasyonu önemlidir. Ancak sadece melanoma özgü değildir, hemoraji, ilaç nedeni pigmentasyon, tatuaj, lentiginler nedeniyle de görülebilir. Öte yandan düzensiz diffüz pigmentasyon, düzensiz nokta, globüller, düzensiz fibriller patern ve invazyonuna bağlı olarak polimorf damarlar, mavi-beyaz peçe görüntüsü ve ülserasyon tespit edilebilir. **(Resim 8, a-c)**

F) Mukozal

Mukozal melanom çok nadir izlenen yarı mukozal ve mukozal alanlardaki melanomlardır. Nadir vaka olması, muayenelerde tıpkı saçlı deri gibi saklı alan olması ve ihmal edilmesi vb nedenlerle dermoskopik kriterler açısından daha az veri mevcuttur ve nadir olarak erken tanınabilir^(24, 25). Sıklıkla erken evrede koyu renk bireylerde izlenen mukozal melanozis ile ayırıcı tanıya girer.

Dermoskopi: Dermoskopik olarak mukozal melanomda renk en önemli kanıtlanmış bulgudur. Mavi, gri, beyaz rengin dermoskopik olarak mukozal pigment lezyonda saptanması melanom lehinedir. Homojen patern izleyen lezyonlarda renk ön planda iken retiküler, globüler, homojen paternlerden ikiden fazla patern içermesi veya hiçbir patern özelliği göstermeyen yapı-

sız paternde mukozal pigment lezyonlarda melanom şüphesi uyandırır. Her melanom için olduğu gibi polimorf damarlar, mavi-gri peçe görüntüsü, beyaz yapısız alanlar, atipik ağ yapısı, atipik globüller vb melanom kriterleride mukozal melanomun ileri evrelerinde invazyonla birlikte ortaya çıkabilir.



Resim 8 (a-c): 78 yaşında kadın hasta, topukta akral melanom klinik ve dermoskopik görünüm

KAYNAKLAR

- (1) Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol.* 2014; 170: 11-9.
- (2) Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: treatment - update 2019. *Eur J Cancer.* 2020; 126: 159-77.
- (3) Thomas L, Phan A, Pralong P, Poulalhon N, Debarbieux S, Dalle S. Special locations dermoscopy: facial, acral, and nail. *Dermatol Clin.* 2013; 31 (4): 615-24
- (4) Arda O, et al. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin Dermatol.* 2014
- (5) Cox NH, Aitchison TC, Sirel JM, MacKie RM. Comparison between lentigo maligna melanoma and other histogenetic types of malignant melanoma of the head and neck. *Scottish Melanoma Group. Br J Cancer.* 1996; 73 (7): 940-4.

Sonuç

Dermoskopi melanom tanısı ve özellikle her geçen gün kuvvetlenen bilimsel kanıt düzeyi ile erken tanısı için vazgeçilmez bir öneme sahiptir. Düzenli eğitim alan ve belirli deneyime sahip dermatologlar tarafından uygulandığında spesifite ve sensitivitesi giderek artmaktadır. Farklı anatomik alanlar ve farklı klinik alt tipler için onlarca algoritma ve yüzlerce tanı kriteri içeren dermoskopik muayene klinik tarama, tanı ve takip için dermatologların stetoskopu olarak anılmaktadır.

- (6) Swetter SM, Boldrick JC, Jung SY, Egbert BM, Harvell JD. Increasing incidence of lentigo maligna melanoma subtypes: northern California and national trends 1990-2000. *J Invest Dermatol.* 2005; 125 (4): 685-91.
- (7) Lallas A, Argenziano G, Moscarella E, Longo C, Simonetti V, Zalaudek I. Diagnosis and management of facial pigmented macules. *Clin Dermatol.* 2014; 32 (1): 94-100.
- (8) Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T, Landthaler M, Wlotzke U, Cagnetta AB, et al. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42 (1 Pt 1): 25-32.
- (9) Stanganelli I, Argenziano G, Sera F, Blum A, Özdemir F, Karaarslan IK, et al. Dermoscopy of scalp tumours: a multi-centre study conducted by the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26 (8): 953-63.
- (10) Zalaudek I, Leinweber B, Soyer HP, Petrillo G, Brongio S, Argenziano G. Dermoscopic features of melanoma on the scalp. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51 (2 Suppl): S88-90.
- (11) Argenziano G, Longo C, Cameron A, Cavicchini S, Gourhant JY, Lallas A, et al. Blue-black rule: a simple dermoscopic clue to recognize pigmented nodular melanoma. *Br J Dermatol.* 2011; 165 (6): 1251-5.
- (12) Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fargnoli MC, Boniol M, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 3054-63.
- (13) Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17 (4): 571-83.
- (14) Argenziano G, Catricalà C, Ardigo M, Buccini P, de Simone P, Eibenschutz L, et al. Seven-point checklist of dermoscopy revisited. *Br J Dermatol.* 2011; 164 (4): 785-90.
- (15) Carrera C, Marchetti MA, Dusza SW, Argenziano G, Braun RP, Halpern AC, et al. Validity and reliability of dermoscopic criteria used to differentiate nevi from melanoma: a web-based International Dermoscopy Society study. *JAMA Dermatol.* 2016; 152 (7): 798-806.
- (16) Carrera C, Palou J, Malvehy J, Segura S, Aguilera P, Salerni G, et al. Early stages of melanoma on the limbs of high-risk patients: clinical, dermoscopic, reflectance confocal microscopy and histopathological characterization for improved recognition. *Acta Derm Venereol.* 2011; 91 (2): 137-46.
- (17) Ronger S, Touzet S, Ligeron C, Balme B, Viallard AM, Barrut D, et al. Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 1327-33.
- (18) Braun RP, Baran R, Saurat JF, Thomas L. Surgical pearl: dermoscopy of the free edge of the nail to determine the level of nail plate pigmentation and the location of its probable origin in the proximal or distal nail matrix. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55 (3): 512-3.
- (19) Benati E, Ribero S, Longo C, Piana S, Puig S, Carrera C, et al. Clinical and dermoscopic clues to differentiate pigmented nail bands: an International Dermoscopy Society study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31: 732-6.
- (20) Darmawan CC, Jo G, Montenegro SE, Kwak Y, Cheol L, Cho KH, et al. Early detection of acral melanoma: a review of clinical, dermoscopic, histopathologic, and molecular characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 81: 805-12.
- (21) Lallas A, Kyrgidis A, Koga H, Moscarella E, Tschandl P, Apalla Z, et al. The BRAAFF checklist: a new dermoscopic algorithm for diagnosing acral melanoma. *Br J Dermatol.* 2015; 173: 1041-9.
- (22) Mun JH, Jo G, Darmawan CC, Park J, Bae JM, Jin H, et al. Association between Breslow thickness and dermoscopic findings in acral melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 79: 831-5.
- (23) Saida T, Koga H. Dermoscopic patterns of acral melanocytic nevi: their variations, changes, and significance. *Arch Dermatol.* 2007; 143: 1423-6.
- (24) Blum A, Simionescu O, Argenziano G, Braun R, Cabo H, Eichhorn A, et al. Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS). *Arch Dermatol.* 2011; 147 (10): 1181-7.
- (25) Lin J, Koga H, Takata M, Saida T. Dermoscopy of pigmented lesions on mucocutaneous junction and mucous membrane. *Br J Dermatol.* 2009; 161 (6): 1255-61.



MELANOM TAKİBİNDE DERMOSKOPI VE TÜM VÜCUT BEN HARİTALANDIRILMASI

Dr. Özgür Timurkaynak^(*), Dr. Gamze Erfan^(*)

^(*) Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Özet:

Bu derlemede melanom hastalarının, multidisipliner takibi dahilinde olan dermatolojik muayenenin yadsınmaz bir parçası kabul edilen dermoskopinin ve onu tamamlayan tüm vücut ben haritalandırılması tekniği beraber yapılan ardışık dijital dermoskopik incelemenin yeri ve önemi vurgulanmaktadır.

Abstract:

Underscoring the indispensable role of dermoscopy as a fundamental component of dermatological examination incorporated in the multidisciplinary follow-up of melanoma patients, the status and importance of total body photography and sequential digital dermoscopic evaluation, as methods complementing this examination are emphasized in this review.

Giriş

Bu derlemenin amacı “melanom tanısı alan hastaların, tanıdan sonraki takip süreçlerinde, dermoskopi, total vücut ben haritalandırılması ve ardışık dijital dermoskopinin yeri ve önemi nedir?” sorusuna cevap niteliğindedir.

Bir melanom hastası için dermatolojik muayenenin önemi, sadece tanı konulmasına kadar olan safhayı içermez. Gerek ikincil yeni primer melanom, gerekse diğer melanom dışı deri kanserleri geliştirme ihtimallerinin topluma kıyasla daha fazla olması, gerekse de evrelerine göre devam eden onkolojik tedavilerin yan etkilerinin takipleri açısından, dermatolojik muayene tanı sonrasında da en az yılda bir olacak şekilde ömür boyu devamlılık arz etmelidir⁽¹⁾.

Bu özet bilgiyi literatür eşliğinde detaylandırarak olursak; melanom tanısı alan hastaların, evrelerine bakılmaksızın, ikincil yeni primer melanom geliştirme olasılıklarının yüksek olduğu bugüne kadar yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁽²⁾. Tanı alınma yılından 20 yıl geçse bile bu riskin artmış olarak devam ettiği ve kümülatif risk oranının bu 20 yılda %5-8.1 arasında olduğu bildirilmiştir⁽³⁻⁶⁾. Bu risk tanıdan sonraki ilk yılda en yüksektir⁽⁶⁾. Elbette ki, değişik popülasyonlarda, ek

ikincil melanom geliştirme kümülatif insidansı farklılık taşımakta ve söz konusu toplumdaki, genel melanom görülme insidansı ile korelasyon göstermektedir. Örnek verilecek olursa, melanom tanısı sonrasındaki 5. yılda, bu insidans İsviçre’de %0.6(5), Hollanda’da, %1.8, ABD’de %2.1 ve Avusturalya’da, 3.8% olarak bildirilmiştir^(3,5,7,8). Yakın zamanda Yunanistan’dan bildirilmiş 977 melanom hastası içeren bir kohort grubunda ise ilk 5 yıl içindeki ikinci primer melanom geliştirme kümülatif insidansı %8 bulunmuştur⁽⁹⁾. Avusturalya’da 1983 ve 2008 arası melanom araştırma merkezi bilgi bankasından elde edilen verilerden yapılmış bir çalışmaya göre, evre 4 melanom hastaları için 3, 6 ve 12 aylarda bu kümülatif insidansın, sırasıyla %0.2, %0.3 ve %0.4% olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁾.

Aynı çalışmada evre 3 ve 4 melanom hastalarının, özellikle evre 3 ve 4 hastalık geliştirme öykülerinden önce çoklu primer melanom öyküleri mevcutsa, halen yeni melanom geliştirme risklerinin mevcut olduğu da ek olarak raporlanmıştır⁽¹⁰⁾. Chen ve ark.’larına göre ise de melanom öyküsü olan sporadik melanom hastalarında ikinci melanom geliştirme riski genel topluma göre 2.3, ailesel melanom olgularında ise bu risk 2.5 kat artmış olarak belirlenmiştir⁽¹¹⁾. Dolayısıyla, tüm veriler, yeni bir ikincil melanomun atlanmaması ve erken

kurtuluşunun, ancak 25000 kişinin taranmasına bağlı olduğunu bildirilmiştir^(22, 23). Dolayısıyla, mortaliteyi azaltmakta olan yararı için ulusal çapta yapılacak olan taramalarında önemli bir bütçe gereklidir ve gerekliliği tartışmaya açıktır. Bu tartışmaya açık olan kısmı, melanom geliştirme riski normal topluma oranla yüksek olan kesimin bu tarama programına alınması önerisi ile çözülecektir⁽²³⁾.

Haenssle ve ark.'ları, 688 hastalık serilerinde, zaman içinde erken melanom tespiti amaçlı yapılan ardışık dijital dermoskopik takipten en fazla faydalananların, çok sayıda nevüse sahip olup, buna ek olarak melanom geliştirme risk faktörlerini taşıyanlar olduğunu belirtmişlerdir^(24, 25).

Bu şekilde hedef kitle belirlenmiş olarak, risk gruplarında yapılan bu takip ve taramalar ile pigment lezyonlar için doğru tanı konma şansı artacak, buna ek olarak da erken evre melanom tanısı konulabilmesine olanak sağlayacaktır.

Erken evre melanom tanısının bu şekilde konabileceği, Haenssle ve ark.'ları ve Salerni ve ark.'ları tarafından, yaptıkları dermoskopik takipler ile tanı koydukları melanom vakalarının, ortalama Breslow kalınlıklarının sırasıyla 0.43 ve 0.52 mm olarak buldukları çalışmalarıyla gösterilmiştir^(26, 27). Bir başka seride ise, bahsi geçmekte olan bu 2 basamaklı teknik olan tüm vücut fotoğraflık görüntülenmesi ile kombine edilen ardışık dijital dermoskopik kayıt tekniği ile de ortalama Breslow 0.19 mm'e kadar inmiştir⁽²⁷⁾.

Yakın zamanda ise, hangi hastaların bu monitorizasyona alınması gerektiği, ortak bir çalıştayda öneri niteliğinde olan bir karara bağlanmıştır⁽²⁸⁾. (Tablo 1)

Tablo 1: Çok sayıda nevüsü olan hastaların dijital takip gereklilik kriterleri

Çok sayıda nevüsü olan hastaların dijital takip gereklilik kriterleri
I. 60'tan fazla melanositik nevüs sayısına sahip olmak
II. CDKN2A mutasyonu veya daha nadir yüksek risk melanoma genetik varyantlarına sahip olmak*
III. 40'tan fazla melanositik nevüs sayısına sahip olmakla beraber kişisel melanoma öyküsüne sahip olmak
IV. 40'tan fazla melanositik nevüs sayısına sahip olmakla beraber kızıl saç rengi ve/veya MC1R mutasyonu taşımak
V. 40'tan fazla melanositik nevüs sayısına sahip olmakla beraber organ transplantasyonu öyküsü olmak

*(CDK-4, BAP-1, MITF, POT1, ACD, TERF2IP ve TERT)

Hedef kitle bu şekilde belirlendikten sonra, “bu takiplerin hangi aralıklarla yapılması uygundur?” sorusuna da cevap getirmek gerekir.

Dijital dermoskopik takipler için 2 strateji belirlenmiştir. İlki uzun dönem takip aralığı olan 6-12 ayda bir diğeri ise kısa dönem takip aralığı olan 2-3 ayda bir⁽²⁹⁻³⁵⁾. Özellikle bu kısa aralıkta saptanan değişimler melanom indikatörü olması açısından çok önemlidir. Saptanan değişimlerin anlamlılığının belirlenmesi dermoskopik tecrübeye sahip olmayı gerektirir (Tablo 2)⁽³²⁾.

Tablo 2: Dermoskopik takipte saptanan değişimler

Değişim	Nevüs	Melanoma
BÜYÜME	YOK /SİMETRİK	ASİMETRİK BÜYÜME
RENK	YOK/ KAHVE TONDA AÇILMA/ KAHVE TONDA ARTMA/ ERITEM	YENİ RENKLER, ÖZELLİKLE FOKAL VE DEPIGMENTASYON
YAPI	YOK/ MEVCUT YAPIDA HAFİF BELİRGİNLEŞME	YAPISAL DEĞİŞİM VE YENİ MELANOM KRİTERİ TAŞIYAN YAPILARIN EKLENMESİ VE REGRESYON/ REGRESYON BULGULARI

* Kittler ve ark⁽³²⁾

En doğru seçenek bu iki yöntemi kombine etmektir. İlk takip 2-3 ay sonra, bir ikincisi ise 6-12 ay sonra şeklinde yapılabilir. Peki bu takip sisteminden hasta ne zaman çıkartılır? Bu sorunun cevabı güncel veriler ışığında özellikle yüksek risk grubunda ömür boyu devam edilmesi şeklindedir⁽³²⁾. Argenziano ve ark.'ları tarafından yürütülmüş bir çalışmada bazı melanomların zaman içinde çok yavaş büyüye bildikleri gösterilmiştir⁽³⁶⁾. Dolayısıyla bunun saptanabilmesi için daha uzun dönem takipler gerekir. Bu bilgiyi destekler şekilde, yine başka bir 152 hastadan oluşan, 2 basamaklı takibe alınmış retrospektif olarak incelenmiş seride, melanom tanısı konulması için ortalama dijital takip süresi 4.7 yıl olarak bulunmuştur⁽³⁷⁾.

Son soru olan; “dermoskopik takip hangi durumlarda yapılmamalıdır?” için özellikle palpe edilebilen ve nodüler lezyonlar veya regresyon bulgusu taşıyan lezyonlar için dijital dermoskopik takip için uygun değildir ve yapılmamalıdır yanıtı verilebilir. Daha ilk muayenede bariz melanom kriteri taşıyan lezyonlar hemen bu ilk muayene sonrasında eksizyon için yönlendirilmelidir. Baştan iyi huylu olduğu düşünülen veya 2 yıllık takipte hiç değişmeyen nevüsler takibe alınmayıp takipten çıkartılabilirler. Takip uyumu göstermeyecek hastalar için ilk muayene sonrasında eksizyona yönlendirilmemiş bazı lezyonlar erken evre melanomun atlanması konusunda daha büyük risk oluşturabilir. Hastanın takip uyumu göstermesi dijital dermoskopik takiplerin başarısını belirleyecek olan en önemli husustur⁽³⁴⁾.

Sonuç

Tüm bu veriler ışığında; tüm evreler için en az yılda bir önerilen, evresine ve yılına göre sayısı yılda 4'e kadar çıkan, rutin dermatolojik muayenenin bir parçası

olan dermoskopik takipler, ardışık dijital dermoskopi ve total vücut ben haritalandırılması teknikleri ile desteklendiğinde, yeni veya tekrarlayan melanomların erken tespitini en üst düzeye çıkarmayı ve gereksiz müdahaleleri en aza indirmeyi amaçlar.

KAYNAKLAR

- (1) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf.
- (2) Pennington TE, Zhao CY, Colebatch AJ, et al. Clinicopathological characteristics of new primary melanomas in patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *Australas J Dermatol*, 2022, 63 (2): 33-137.
- (3) van der Leest RJ, Liu L, Coebergh JW, et al: Risk of second primary in situ and invasive melanoma in Dutch population-based cohort: 1989-2008. *Br J Dermatol*, 2012, 167: 1321-1330.
- (4) Karahalios E, English D, Thursfield V, et al: Second primary cancers in Victoria, Victorian Cancer Registry 1982-2005. <http://www.cancervic.org.au/about-our-research/registry-statistics/cancer-in-victoria/second-primary-cancers-victoria>.
- (5) Levi F, Randimbison L, Te VC, et al: High constant incidence rates of second cutaneous melanomas. *Int J Cancer*, 2005, 117: 877-879.
- (6) Bradford PT, Freedman DM, Goldstein AM, et al: Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma. *Arch Dermatol*, 2010, 146: 265-272.
- (7) Goggins WB, Tsao H: A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors. *Cancer*, 2003, 97: 639-643.
- (8) McCaul KA, Fritschi L, Baade P, et al: The incidence of second primary invasive melanoma in Queensland, 1982-2003. *Cancer Causes Control*, 2008, 19: 451-458.
- (9) Lallas A, Apalla Z, Kyrgidis A, et al. Second primary melanomas in a cohort of 977 melanoma patients within the first 5 years of monitoring. *J Am Acad Dermatol*. 2020, 82 (2): 398-406.
- (10) Zimmer L, Haydu LE, Menzies AM et al. Incidence of new primary melanomas after diagnosis of stage III and IV melanoma. *J. Clin. Oncol*, 2014, 32: 816-23.
- (11) Chen T, Fallah M, Försti A, et al. Risk of Next Melanoma in Patients with Familial and Sporadic Melanoma by Number of Previous Melanomas. *JAMA Dermatol*. 2015, 151 (6): 607-615.
- (12) Alvarez Martinez D, Boehncke WH, Kaya G, et al Recognition of early melanoma: a monocentric dermoscopy follow-up study comparing de novo melanoma with nevus-associated melanoma. *Int J Dermatol*, 2018, 57 (6): 692-702. Erratum in: *Int J Dermatol*. 2018, 57 (8): 1017.
- (13) Tschandl P. Sequential digital dermatoscopic imaging of patients with multiple atypical nevi. *Dermatol Pract Concept*, 2018, 8 (3): 231-237.
- (14) Salerni G, Alonso C, Fernández-Bussy R. Multiple primary invasive small-diameter melanomas: Importance of dermoscopy and digital follow-up. *Dermatol Pract Concept*, 2019, 9 (1): 69-70.
- (15) Salerni G, Terán T, Alonso C, et al. The role of dermoscopy and digital dermoscopy follow-up in the clinical diagnosis of melanoma: clinical and dermoscopic features of 99 consecutive primary melanomas. *Dermatol Pract Concep*, 2014, 4 (4): 39-46.
- (16) Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology*, 1998, 197 (1): 11-17.
- (17) Ji-Xu A, Dinnes J, Matin RN. Total body photography for the diagnosis of cutaneous melanoma in adults: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2021, 185 (2): 302-312.
- (18) Nelson KC, Swetter SM, Saboda K et al. Evaluation of the number needed to biopsy metric for the diagnosis of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2019, 155: 1167-74.
- (19) Porcar Saura S, March Rodríguez Á, María Pujol R, Segura Tigell S. Two-step digital follow-up of patients at high risk for melanoma: a retrospective analysis of 152 patients. *Actas Dermosifiliogr*, 2021, 112: 50-6.

- (20) Guitera P, Menzies SW, Coates E, et al. Efficiency of Detecting New Primary Melanoma Among Individuals Treated in a High-risk Clinic for Skin Surveillance. *JAMA Dermatol.* 2021, 157 (5): 521-530.
- (21) Augustin M, Stadler R, Reusch T, et al. Skin cancer screening in Germany—Perception by the public. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012, 10, 42-49.
- (22) Gilmore, S. Melanoma screening: Informing public health policy with quantitative modelling. *PLoS ONE*, 2017; 12, e0182349.
- (23) Hornung A, Steeb T, Wessely A, et al. The Value of Total Body Photography for the Early Detection of Melanoma: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 10; 18 (4): 1726.
- (24) Haenssle HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, et al. Selection of patients for long-term surveillance with digital dermoscopy by assessment of melanoma risk factors. *Arch Dermatol*, 2010, 146 (3): 257-264.
- (25) Haenssle HA, Mograby N, Ngassa A, et al. Association of Patient Risk Factors and Frequency of Nevus-Associated Cutaneous Melanomas. *JAMA Dermatol*, 2016, 152 (3): 291-298.
- (26) Salerni G, Carrera C, Lovatto L, et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 65: 836-45.
- (27) Rademaker M, Oakley A. Digital monitoring by whole body photography and sequential digital dermoscopy detects thinner melanomas. *J Prim Health Care*, 2010, 2: 268-72.
- (28) Russo T, Piccolo V, Moscarella E, et al. Indications For Digital Monitoring Of Patients With Multiple Nevi: Recommendations From The International Dermoscopy Society. *Dermatol Pract Concept*, 2022, 12 (4): e2022182.
- (29) Kittler H, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital dermoscopy: risks and benefits. *Arch Dermatol*, 2002, 138 (10): 1379.
- (30) Kittler H, Binder M. Risks and benefits of sequential imaging of melanocytic skin lesions in patients with multiple atypical nevi. *Arch Dermatol*, 2001, 137: 1590-1595.
- (31) Skvara H, Teban L, Fiebiger M, et al. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol*, 2005, 141: 155-160.
- (32) Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, et al. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol*, 2000, 43: 467-476.
- (33) Kittler H. Use of digital dermoscopy to monitor melanocytic lesions: risks and benefits. *J Drugs Dermatol*, 2003, 2: 309-311.
- (34) Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, et al. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol*, 2001, 137: 1583-1589.
- (35) Moscarella E, Tion I, Zalaudek I, et al. Both short-term and long-term dermoscopy monitoring is useful in detecting melanoma in patients with multiple atypical nevi. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31 (2): 247-251.
- (36) Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, et al. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow up protocols. *Br J Dermatol*, 2008, 159: 331-6.
- (37) Porcar Saura S, March Rodríguez Á, María Pujol R, et al. Two-step digital follow-up of patients at high risk for melanoma: a retrospective analysis of 152 patients. *Actas Dermosifiliogr*, 2021, 112: 50-6.



MELANOMDA CERRAHİ TEDAVİ

Dr. Bülent Saçak⁽¹⁾, Doç. Dr. Semih Bağhaki⁽²⁾

(1) Acıbadem Ataşehir Hastanesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Bölümü

(2) Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Melanom ileri evrelerde yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden bir kanserdir. Melanomda cerrahi, tedavinin merkezinde kalmaya devam etmektedir. Bu bölüm melanomda tanı sürecinde biyopsinin önemini, tedavide cerrahinin ana prensiplerini, sentinel lenf nodu örneklemesi ve lenf nodu diseksiyonunun ana hatlarını ortaya koymaktadır.

Abstract:

Melanoma is a cancer with high morbidity and mortality in advanced stages. Surgery in melanoma continues to remain at the center of the treatment. This section discusses the importance of biopsy in the diagnosis in melanoma, the main principles of surgery in treatment, the outlines of the sentinel lymph node biopsy and of lymph node dissection.

Melanomda cerrahi günümüzde de tedavinin ana kolonunu oluşturmayı sürdürmektedir. Tüm onkolojik cerrahi yaklaşımlarda olduğu gibi, melanomda da etkin tedavinin anahtarı doğru tanıdır. Görünür büyüklüğüne göre değil ancak derinliğine göre evrelenen melanomda doğru tanı daha fazla önem kazanır. Tanıda altın standart tüm deri tümörlerinde olduğu gibi biyopsidir.

Melanomda Biyopsi Seçenekleri

Melanom şüphesi olan bir lezyonla karşılaşıldığında birinci basamak tanı yöntemi biyopsidir. Lezyonun klinik inspeksiyonunda klinisyeni uyaran malignite belirteçleri tanımlanmış olsa da kesin tanı için histopatolojik inceleme elzemdir. Histopatolojik inceleme malign melanom tanısının yanı sıra hastalığın evreleme ve derecelendirilmesinde, dolayısıyla tedavi stratejilerinin planlamasında da kritik öneme sahiptir. Temelde üç tip cilt biyopsisi yapılabilir. Eksizyonel biyopsi, insizyonel biyopsi ve shave biyopsi⁽¹⁾. Eksizyonel biyopsi, lezyonun bir bütün halinde tamamen çıkarılmasıdır. Lezyonun benign olduğu durumlarda tedavi edicidir. Eksizyon sınırlarında sağlam cilt de limitli bir miktarda spesimene dahil edilir, derinlik ise dermisi tam kalınlıkta içermeli ve bir miktar subkutan yağ dokusu da dahil edilmelidir. Bu, tümörün invazyon derinliğinin en emniyetli şekil-

de değerlendirilmesini sağlar. Primer kutanöz melanom için birinci sırada tercih edilen biyopsi tipi eksizyonel biyopsidir. Eksizyonel biyopsi planlanırken gözle görünen tümörü tamamen çıkarmak hedeflenir ancak sınırlar mümkün olduğunca limitli tutulmalıdır, önerilen marjınlar 1-3 mm'dir⁽²⁾. Bunun en önemli nedeni cilt adasının lenfatik anatomisini korumak ve tedavinin ileriki aşamalarında yapılacak olan lenfatik haritalamayı değiştirmemektir. Ek olarak eksizyon planı ekstremitelerde longitudinal oryantasyonda olmalı, diğer anatomik bölgelerde ise ileri aşamada geniş lokal eksizyon olasılığı da göz önünde bulundurularak en iyi kozmetik sonuç alınacak ve en az gerginlikle primer kapanma sağlanabilecek oryantasyonda yapılmalıdır⁽³⁾.

İnsizyonel biyopsi, eksizyonel biyopsi gibi tam kalınlıkta doku içeren ancak lezyonun tamamının çıkarılmadığı bir yöntemdir⁽¹⁾. En basit şekli punch biyopsidir. En az 4 mm çapında olmalı ve lezyonun en kalın yerinden alınmalıdır. Büyük lezyonlar için birden fazla yerden punch biyopsi alınması gerekebilir. İnsizyonel biyopsi dokuyu tam kalınlıkta içerdiği için tümörün invazyon derinliğinin değerlendirilmesine olanak sağlar, ancak tümörün en derin olduğu noktanın atlanma riski de göz önünde bulundurulmalıdır. Malign melanomda eksizyonel biyopsi öncelikli olarak tercih edilse de

primer tümörün çok büyük olduğu durumlarda, anatomic olarak özellikli bir lokalizasyon durumunda veya malign melanom şüphesinin zayıf olduğu durumlarda insizyonel biyopsi tercih edilebilir⁽²⁻³⁾.

Shave biyopsi lezyonun penset ile eleve edilerek tabandan bistüri yardımıyla traşlanmasını içerir ve çoğu zaman kısmi kalınlıkta bir örneklem elde edilir, bu nedenle tümör kalınlığı değerlendirilemez. Diğer metodlara göre daha kolay ve hızlıdır ancak invazyon derinliği değerlendirilemediği ve evreleme yapılamadığı için melanomun değerlendirilmesinde önerilmemektedir⁽³⁾.

Melanomda Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Melanomda prognozu en çok etkileyen değişkenlerden biri tümör kalınlığı ise, diğeri de lenfatik yayılım olup olmadığıdır. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), malign melanom gibi kanserlerin yayılımının belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Bu prosedür, kanserin lenfatik sistem aracılığıyla vücudun diğer bölgelerine yayılıp yayılmadığını anlamak için, bir başka deyişle evrelemenin lenf nodu (N) durumunun belirlenmesi için kullanılır. Sentinel lenf nodu, birincil tümörün yerleşmiş olduğu yerleşimden toplanan lenfatik drenajın ilk olarak toplandığı bekçi lenf nodudur. Bu biyopsi yöntemi, kanserin evresini belirlemede, uygun tedavi planının oluşturulmasında ve hastaların prognozunun tahmin edilmesinde önemli ve seçkin bir rol oynar.

Klinik Önemi

Sentinel lenf biyopsisi, özellikle erken evre malign melanom olmak üzere, kanserin yayılma durumunu değerlendirmede önemli bir adımdır. Pozitif bir sentinel lenf nodu bulgusu, kanserin lenf nodlarına yayıldığını gösterir ve genellikle ek tedavilerin gerekliliğini belirtir. Negatif bir bulgu ise, kanserin daha ileri evrelerde olmadığını ve geniş çaplı lenf nodu diseksiyonunun gerekli olmayabileceğini gösterir. Bu yöntem sayesinde, gereksiz yere geniş çaplı cerrahi müdahalelerin önüne geçilmiş olur, bu da hastalar için daha az morbidite anlamına gelir.

Sentinel lenf biyopsisi, kanser tedavisinde kişiselleştirilmiş yaklaşımların bir parçası olarak, hastalığın doğru bir şekilde evrenmesini, tedavi stratejilerinin optimize edilmesini ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasını sağlar. Bu yöntem, onkoloji pratiğinde devrim yaratmış ve kanser tedavisinde önemli bir ilerleme olarak kabul edilmiştir.

Tarihçesi ve Bulunuşu

Sentinel lenf biyopsisi kavramı ilk olarak 20. yüzyılın son çeyreğinde ortaya çıktı. 1977 yılında, Dr. Ra-

mon Cabanas, penis kanserinin tedavisinde “sentinel lenf nodu” kavramını tanıttı. Ancak, bu yöntem geniş çapta kabul görmedi çünkü Cabanas’ın tanımladığı teknik sadece belirli anatomik bölgeler için geçerliydi. 1990’larda, Dr. Donald Morton ve meslektaşları, malign melanomlu hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi yöntemini geliştirerek, kanserin yayılımını değerlendirme şeklini devrim niteliğinde değiştirdiler. Morton’un çalışmaları, sentinel lenf nodu biyopsisini onkolojik cerrahide bir dönüm noktası haline getirdi ve bu yöntem hızla meme kanseri dahil olmak üzere birçok kanser türünün tedavisinde standart bir prosedür olarak benimsendi.

Ortaya Çıkışı ve Kullanımı

Sentinel lenf nodu biyopsisi, birincil tümörden lenf drenaj yolunu takip eden ilk lenf nodunun (veya nodların) çıkarılması ve patolojik inceleme için gönderilmesi işlemidir. Bu işlem sırasında, cerrah genellikle bir radyoaktif madde ve/veya bir boyayı tümörün bulunduğu bölgeye enjekte eder. Bu maddeler lenfatik drenaj yolu boyunca hareket eder ve sentinel lenf nodunu işaretler. Cerrah daha sonra bir gama probu kullanarak radyoaktif işaretli nodu veya görsel olarak boyanmış nodu bulur ve çıkarır (**Resim-1**).



Resim-1. Koltuk altında boya ile işaretlenen sentinel lenf nodunun ve aferent lenfatik yolun çevre dokudan izole edilmiş görüntüsü.

Sentinel lenf nodu biyopsisi için karar verme sürecinde, tümörün kalınlığı (Breslow derinliği) en önemli faktörlerden biridir. Tümör kalınlığı 1 mm veya daha fazla olan hastalarda bu prosedür genellikle önerilir. Breslow kalınlığı 1-4 mm olan malign melanomların %20’sinde mikroskopik lenf nodu metastazı bulunmaktadır. Elektif lenf nodu diseksiyonuna (ELND) göre morbiditesinin daha az olması ve lenf nodu durumu hakkında sağladığı faydalı veriler ışığında orta kalın-

lıkta (1-4mm) malign melanomlu hastalara SLNB uygulanması konusunda genel bir uzlaşa bulunmaktadır⁽¹⁾. Breslow 0,75 mm'den küçük hastalardaki metastaz riski %1-4, 0,75 mm ile 1 mm arasında olan hastalardaki metastaz riski ise %6-8 olarak bildirilmiştir⁽⁴⁻⁵⁾. Breslow <1mm olan hastalar malign melanomlu hastaların %65 oluşturmaktadır⁽⁶⁾. Bu gruptaki hastalara SLNB uygulanmazsa önemli sayıdaki hastanın lenf nodu metastazı ve evrelemesi gözden kaçabilir. Breslow 0,75 mm ile 1 mm arasında olan hastalarda rutin SLNB uygulanması tartışmalıdır. Bu nedenle patolojik inceleme sonucu ülserasyonun tespit edildiği veya mitotik indeksi >1/mm2 olan hastalara da SLNB önerilir. AJCC MM Evreleme Sistemi'ne göre ülserasyon ve mitotik indeks evre T1a'dan evre T1b'ye geçiş sağlamaktadır. Sonuç olarak evre T1b olan hastalara SLNB önerilmektedir.

Donald Morton tarafından 1994 yılında başlayan ve 2006 yılında yayımlanan MSLT-1 çalışmasında 1347 geniş lokal ekzisyon (GLE) veya GLE ve SLNB yapılan, 1,2-3,5 mm Breslow kalınlığı olan 1347 malign melanom hastası dahil edilmiştir. Bu çalışmada SLNB ve SLNB'de saptanan lenf nodu metastazını takiben tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda, hastalısız geçirilen süreyi veya sağ kalımı artırıp artırmadığını araştırılmıştır. 5 yıllık sağkalım iki grupta da aynı oranda saptanmıştır. Ancak 5 yıllık hastalısız sağ kalım oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde SLNB yapılan grupta daha yüksek bulunmuştur (%78.3 vs. %73.1).

Benzer şekilde, SLNB yapılan hastalarda mikrometastaz tespit edilip daha sonra tamamlayıcı LND (Lenf nodu diseksiyonu) yapılan hastalardaki 5 yıllık sağkalım oranı, SLNB yapılmayıp klinik olarak takip edilen ve daha sonra palpe edilebilir lenf nodları geliştirip gecikmiş LND yapılan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (%72.3 vs. %52.4)⁽⁷⁾. Bununla birlikte, pozitif SLNB'den sonra hemen yapılan tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonunun terapötik faydası, MSLT-II çalışması ve De-COG SLT'nin yayınlanmasından sonra sorgulanmaya başlanmıştır. Pozitif SLNB'li hastalar üzerinde yapılan uluslararası, çok merkezli, randomize bir çalışma olan MSLT-II'de incelenen 1755 hastada acil tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu ile 3 yıllık hastalısız sağ kalımın arttığını, ancak uzun vadeli malign melanoma özgü sağkalım yararının olmadığı gösterilmiştir⁽⁸⁾.

Sentinel Lenf Nodu İşaretlemesinde Kullanılan Maddeler

Sentinel lenf nodu biyopsisi sırasında kullanılan iki ana madde vardır: bir radyoaktif işaretleyici ve bir

boyama maddesi. Radyoaktif işaretleyici, genellikle teknesyum-99m sülfür koloidi, lenf drenaj yollarını izlemek için kullanılır. Boyama maddesi olarak genellikle metilen mavisi veya izosülfan mavisi kullanılır. Bu maddeler, cerrahın gama-probe ile saptanır veya gözle görülür bir işaretçi ile lenf nodlarını tanımaya yardımcı olur. Her iki madde de lenfatik drenajı takip ederek sentinel lenf nodunun konumunu belirlemede kullanılır⁽⁹⁾.

Melanomda Lenf Nodu Diseksiyonu

Melanomda, lenf düğümlerinde kanser hücrelerinin varlığı hastalığın ilerleme olasılığının daha yüksek ve prognoz daha kötü olduğunu gösterir. Lenf nodu diseksiyonu, etkilenen bu lenf nodlarını çıkarmak ve kanserin daha fazla yayılmasını önlemek için yapılır. Lenf nodu diseksiyonu veya lenfadenektomi belirli bir nodal havzadaki lenf nodlarının tamamının veya çoğunluğunun çıkarılması olarak tanımlanır. Lenf nodu diseksiyonları erken, terapötik ve geç lenf nodu diseksiyonları olarak sınıflandırılabilir. Erken lenf nodu diseksiyonları klinik olarak palpe edilebilen lenf nodu olmayan hastalara yapılan lenf nodu diseksiyonudur.

Terapötik lenf nodu diseksiyonu ise klinik olarak palpe edilebilen lenf nodu olan hastalara yapılan lenf nodu diseksiyonudur. Terapötik lenf nodu diseksiyonundan sonra prognoz, nodal hastalığın boyutuna bağlıdır. Evre 3 bir melanom hastasına lenf nodu diseksiyonu yapıldıktan sonra sağkalımı %14-85 arasında değişebilir⁽¹⁾.

Gecikmiş lenf nodu diseksiyonu ise klinik olarak palpe edilebilen belirgin hastalığın aralıklı gelişimi için yapılan lenfadenektomiye tanımlar.

Tamamlayıcı Lenf Nodu Diseksiyonu

Sentinel lenf nodu biopsisi ile metastaz saptandıktan sonra yapılan lenf nodu diseksiyonuna ise tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu denir. Diseksiyonun kapsamı, melanomun evresi, primer tümörün yeri ve etkilenen lenf düğümlerinin sayısı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu ile ilgili bazı tartışmalar vardır. Tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonunu ele alan bazı retrospektif çalışmalar vardır. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nden çok kurumlu retrospektif bir çalışma, birden fazla nodal havzaya sentinel nod drenajı olan hastalar arasında tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu kullanımını ve sonraki sağkalım sonuçlarını araştırmıştır. Çalışma sonucunda tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu yapılan ve yapılmayan gruplar arasında medyan genel sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır⁽¹⁰⁾.

Diğer başka bir retrospektif çalışma olan Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü çalışmasında, tek değişkenli veya çok değişkenli analizlerle tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonunun hastalığa özgü sağkalımla ilişkisi bulunmamıştır⁽¹¹⁾.

MSLT-2 çalışması, sentinel lenf nodu metastazı olan melanomlu hastalarda tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu lokal hastalık kontrolü sağladığını, ancak hastalığa özgü sağkalım oranlarını artırmadığını göstermiştir ve çalışmanın sonuçları hala gelmeye devam etmektedir⁽¹²⁾.

Melanomda Cerrahi Sınırlar

Melanom tedavisinde en önemli faktörlerden birisi tümörün cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde çıkarılmasıdır. Cerrahi eksizyon sınırları Breslow kalınlığına göre belirlenir. Cerrahi eksizyon yapılırken eksizyona altta yatan kas fasyası dahil edilmemelidir. Altta yatan fasyanın eksize edilmesinin daha iyi sonuçlara yol açtığını gösteren bir kanıt bulunmamaktadır⁽¹³⁾.

Randomize kontrollü çalışmalar sonucunda cerrahi eksizyon sınırları için standartlar oluşturulmuştur.

Güncel kılavuzlara göre in situ melanomlar için cerrahi sınır 5 mm - 1 cm arasında olmalıdır. Breslow kalınlığı ≤ 1 mm olan tümörler için cerrahi sınır 1 cm olmalıdır. Breslow kalınlığı 1.01- 2 mm olan tümörler için cerrahi sınır 1- 2 cm olmalıdır. Breslow kalınlığı 2.01 - 4 mm olan tümörler için cerrahi sınır 2 cm olmalıdır. Breslow kalınlığı ≥ 4.01 mm olan tümörler için cerrahi sınır 2 cm olmalıdır⁽¹⁴⁾.

Sonuç olarak uygun cerrahi sınırlara ulaşmak, hem lokal kontrolü hem de uzun vadeli sonuçları etkileyen malign melanomun yönetiminin kritik bir yönüdür. Kılavuzlar tümör özelliklerine dayalı öneriler sunarken, bireyselleştirilmiş tedavi kararlarında hasta faktörleri, anatomik hususlar ve sınır genişliğine ilişkin gelişen kanıtlar dikkate alınmalıdır. Melanomun cerrahi tedavisinde onkolojik etkinlik ile hasta odaklı sonuçlar arasındaki dengenin daha da optimize edilmesi için sürekli araştırma ve teknolojik yenilikler esastır.

Rekonstrüksiyon Seçenekleri

Melanom, insan vücudunda göz içinden ayak tabanına kadar değişken anatomik bölgelerde gözlenebilir. Cerrahi rezeksiyon sonrası çok farklı anatomik noktalarda, o bölgeye özgü rekonstrüksiyon gereksinimi doğmaktadır ve rekonstrüksiyon seçenekleri hastadan hastaya değişkenlik gösterir. Örneğin, karın ön duvarı gibi doku laksitesinin fazla olduğu anatomik bölgeler-

de primer onarım yapılabilirken, göz kapağındaki bir melanomun rezeksiyonu sonrası tüm periorbital anatominin yeniden inşaa edilmesi gerekebilir. Rekonstrüksiyonun temel amaçları doku bütünlüğünün yeniden sağlanması, organ fonksiyonunun korunması ve iyi bir kozmetik sonuç elde edilmesidir. Başlıca rekonstrüksiyon seçenekleri arasında primer onarım, deri grefti, lokorejyonel flepler ve serbest flepler bulunmaktadır⁽³⁾.

Doku esnekliğinin uygun olduğu ve rezeksiyonun daha sınırlı olduğu durumlarda yara dudaklarının karşı karşıya getirilerek sütüre edilmesiyle primer onarım sağlanır. Örneğin karın ön duvarı veya uyluk bölgesi gibi cildin gevşek olduğu anatomik bölgelerde uygulanabilir.

Cilt ve cilt altı dokuları ince olan göz kapağı veya kulak gibi bölgelerde rezeksiyon sonrası tam kalınlıklı deri grefti ile onarım tercih edilebilir. Defekt derinliğinin daha fazla olduğu veya gerginliksiz primer kapatmanın elde edilemediği durumlarda komşu dokulardan tasarlanan bir veya birden fazla lokorejyonel deri flebi ile defekt onarımı sağlanabilir. Bu flepler random paternde dizayn edilebilir veya belirli bir arterin aksı üzerinden kaldırılarak defekte transpoze edilebilir. Defekt komşuluğunda yeterli dokunun bulunmadığı durumlarda, örneğin alt ekstremitte distal bölümü veya baş boyun yerleşimli defektlerde ise serbest doku nakli ile rekonstrüksiyon yapılabilir. Serbest doku transferi, vücudun izole ve spesifik bir bölgesinin vasküler diseksiyonu ve ayrılması ve bu dokunun vücudun başka bir bölgesine aktarılması, ayrılan arter ve venin defekt bölgesinde bulunan farklı bir arter ve vene anastomozu olarak tanımlanır. Deri, kas, fasya veya kemik dokusu ihtiyaca göre serbest fleplere dahil edilebilir (**Resim-2**).



Resim-2. Sol: Eksizyonel biyopsi ile Breslow evre 4 malign melanom tanısı konan hastada ameliyat öncesi görünüm. Orta-üst: Per-operatif görünüm; hastaya rezeksiyon ve boyun diseksiyonunun ardından serbest doku transferi ile defektin onarımı tamamlanmış. Orta-alt: Onarımda kullanılan serbest doku olan medial sural arter perforatör flebinin (MSAP) anastomoz öncesi masadaki görünümü. Sağ: Ameliyat sonrası 3. yılda flebin adapte olduğu, ağız açıklığı ve oral kompetansın korunduğu, renk uyumunun memnuniyet verici olduğu izlenmektedir.

Melanomda uygun rekonstrüksiyon tekniğinin seçimi tümör özellikleri, defekt boyutu ve yeri, hasta tercihleri ve cerrahın uzmanlığı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Rekonstrüktif cerrahi hem anatomi hem de fonksiyonu yeniden inşaa etmeyi amaçlarken, onkolojik prensip-

leri, kozmetik sonuç ve yaşam kalitesi ile dengelemek esastır. Kapsamlı preoperatif değerlendirme ve uygun planlama, optimum sonuçlara ve hasta memnuniyetine ulaşmada çok önemlidir.

KAYNAKLAR

- (1) Dunki-Jacobs EM, Callender GG, McMasters KM. Current management of melanoma. *Curr Probl Surg* 2013; 50: 351-82.
- (2) Özmen S, Kızılok BS. Melanomda doğru biyopsi. İşken T, Demir A, editörler. *Malign Melanom*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.41-4.
- (3) Basal Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma, and Melanoma, in *Essentials of plastic surgery*; Janis, J; 2023; p.254-275
- (4) Faries MB, Wanek LA, Elashoff D, Wright BE, Morton DL. Predictors of occult nodal metastasis in patients with thin melanoma. *Arch Surg* 2010; 145: 137-42.
- (5) Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 449-58.
- (6) Murali R, Haydu LE, Long GV, et al. Clinical and pathologic factors associated with distant metastasis and survival in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1782-9
- (7) Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307-17.
- (8) Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 376 (23): 2211-2222.
- (9) Gershenwald JE, Tseng CH, Thompson W, et al. Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. *Surgery* 1998; 124: 203-10.
- (10) K, Haydu L, Sabel MS, Thompson JF, Ariyan C, Coit DG, Brady MS. International multi-institutional management and outcome of melanoma patients with positive sentinel lymph nodes in more than one nodal basin. *Ann Surg Oncol*. 2014 Dec; 21 (13): 4324-9.
- (11) van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P, Cook M, Nieweg OE, Rossi CR, Testori A, Suciu S, Verhoef C, Eggermont AM; European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma without immediate completion lymph node dissection. *Br J Surg*. 2012 Oct; 99 (10): 1396-405.
- (12) Neuwirth MG, Bartlett EK, Karakousis GC. Lymph node dissection for melanoma: where do we stand? *Melanoma Manag*. 2017 Mar; 4 (1): 49-59.
- (13) Ethun CG, Delman KA. The importance of surgical margins in melanoma. *J Surg Oncol*. 2016; 113 (3): 339-45.
- (14) Wright FC, Souter LH, Kellett S, Easson A, Murray C, Toye J, McCready D, Nessim C, Ghazarian D, Hong NJL, Johnson S, Goldstein DP, Petrella T; Melanoma Disease Site Group. Primary excision margins, sentinel lymph node biopsy, and completion lymph node dissection in cutaneous melanoma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2019 Aug; 26 (4): e541-e550.



MELANOMDA PATOLOJİK RAPORLAMA PRENSİPLERİ VE MOLEKÜLER TESTLERİN YERİ

Dr. Cüyan Demirkese(*)

(*) Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Özet:

Birçok ülkede her geçen gün insidansı ve mortalite oranı artmakta olan kutanöz melanomlar halk sağlığı açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu hastalardan alınan biyopsilerin patolojik değerlendirmesi multidisipliner başarılı bir tedavi yaklaşımı açısından büyük önem taşır. Bu nedenle patoloji raporları hastaların prognozunu belirleyecek ve tedavi yaklaşımlarını yönlendirecek prognostik parametreleri içermelidir. Bu parametreler arasında yer alan Breslow kalınlığı ve ülserasyon, bağımsız prognostik parametreler olup patoloji raporlarında bulunması şarttır. Patoloji raporlarında standardize edilmiş parametrelerin ve gelişen yardımcı moleküler yöntemlerin kullanımı sadece hastaya doğru yaklaşımı sağlayacak, aynı zamanda tümörün natürlüğünü ortaya koyan bilgilere kavuşabileceğimiz araştırmalar için ön koşul olacaktır.

Abstract:

Due to the increase in both incidence and mortality rates, cutaneous melanoma is a major public health problem in many countries. Pathologic assesment of the biopsies is a critical in the multidisiplinary management of melanoma patients. Therefore, pathology reports must provide prognostic parameters important for prognosis and treatment of the patient. Breslow thickness and ulceration are independent prognostic parameters, which are required in pathology reports. Widespread use of these standardized parameters, as well as the recent molecular techniques will not only improve the management of the patient, but will also provide more knowledge about the tumor nature.

Melanomun doğru tanısı kadar bir patoloji raporunda tümörle ilgili detaylı prognostik parametrelerin yer alması büyük önem taşır. Bu sayede tümörün evrelemesi, prognoz belirlenmesi ve multidisipliner başarılı tedavi yaklaşımı mümkün olur. Geniş serilerde yapılan çalışmalarda tümörün biyolojik davranışına ışık tutan prognostik parametreler belirlenmiştir⁽¹⁻⁶⁾. Bu yayında kutanöz melanomlarla ilgili tüm histopatolojik prognostik parametreler anlatılacak ve bunların prognostik önemleri tartışılacaktır. Ayrıca melanositik lezyonlarda yardımcı moleküler tekniklere değinilecektir.

Kutanöz Melanomlarda Histopatolojik Prognostik Parametreler

Breslow Kalınlığı

Breslow kalınlığı, lokalize melanomlarda bugün için bilinen en önemli prognostik faktördür. Ölçüm granüler tabakanın en tepesinden başlayıp tümör invazyonunun en derin olduğu alana kadar, epidermisten geçen horizontal çizgi ile dik açı oluşturacak şekilde yapılır⁽⁷⁾. Ölçüm, kalibrasyonu mikroskoba göre ayarlanmış oküler mikrometrelerle hesaplanır, değerler milimetre cinsinden verilir. Vernier skalası da mikroskopik ölçümde kullanılabilir. Ülserasyon varsa, ölçüm ülser tabanından başlar. Deri eklerinin tutulumu veya peridoneksiyal alandaki tümör hücreleri ölçüme dahil edilmez. Kalın-

lığın en fazla olduğu alanı saptamak için seri kesitler yapılır. Şayet kesitler tanjansiyel ise bu durum Breslow kalınlığını etkiler. Bu durumda parafin blok eritilerek dokunun yatışı düzeltilebilir veya kalınlık verilmesine rağmen bu kalınlığın “gerçek Breslow kalınlığı” olmadığı, kesitin tanjansiyel olduğu raporda belirtilir. Mikrosatellitlerin ölçüme dahil edilip edilmemesi tartışmalı bir konudur. Ancak son yayınlarda mikroskopik satellitlerin veya lenfatik tümör embolilerinin ölçüme dahil edilmemesi gerektiği bildirilmektedir⁽¹⁾. Dermiste regresyonun görüldüğü durumlarda ise regresyonun en kalın olduğu alan da ölçülmeli ve bu kalınlık şayet Breslow kalınlığından fazla ise raporda belirtilmelidir. Ancak bu değer Breslow kalınlığına dahil edilmemeli, ayrı bir değer olarak bildirilmelidir. Breslow kalınlığının ölçümünde yaşanan sorunlardan biri de nevüslerden kaynaklanan melanomlarda ölçüm vermektir. Nevüs hücresiyle melanom hücresinin birbirinden ayrımı her zaman kolay olmayabilir. Bu gibi durumlarda immuno-histokimyasal yöntemle HMB-45 ve PRAME antikoları uygulanabilir. Çoğu zaman HMB-45 ve PRAME ile immunreaktivite nevüs hücrelerinde görülmezken çoğu melanom hücresinde gözlenir. Breslow kalınlığının aslında doğal eşik değerleri yoktur. 2009 7. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Melanom Evrelemede Breslow kalınlığı için belirlenen eşik değerler 1,00 mm, 2,00 mm ve 4,00 mm iken 2018’de yürürlüğe giren 8. AJCC Evrelesinde ise eşik değerler 0,8 (0,75) mm, 1,0 mm, 2,0 mm ve 4,0 mm olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Bir önceki evrelemeden farklı olarak 8. AJCC Evrelemede Breslow kalınlığı virgülden sonra tek hane olarak ifade edilmektedir. Örneğin: 0,95-1,04 mm arası artık 1,0 mm olarak raporlanmaktadır. Traş veya punch biopsi gibi parsiyel biopsiler, epidermal hiperplazi ve dokunun fragmentasyonu da Breslow ölçümünün doğru olarak yapılmasında sorun yaratabilir.

Tümör Derinliği (Clark Level)

Melanom invazyonunun anatomik seviyesi Clark ve ark. tarafından 5 seviye olarak belirlenmiştir⁽⁵⁾:

- **Clark level I:** Melanom hücreleri bazal membran invazyonu göstermeksizin epidermis içinde sınırlı (insitu melanom),

- **Clark level II:** Papiller dermiste küçük topluluklar halinde melanom hücreleri,

- **Clark level III:** Papiller dermisi dolduran ve genişleten, ancak retiküler dermise ulaşmamış melanom hücreleri,

- **Clark level IV:** Retiküler dermis içinde melanom hücreleri,

- **Clark level V:** Subkutan yağ dokusu infiltrasyonu oluşturan melanom hücreleri anlamına gelir.

Tablo 1. 8. AJCC Melanom Evrelemesi

T Sınıflaması		
	Kalınlık (mm)	Ülserasyon durumu
T0	Bilinen primer tümör yok	
Tis	İnsitu melanom (epidermis içinde sınırlı)	
T1a	<0,8 (0,75) mm	Ülserasyon yok
T1b	<0,8mm (0,75 mm) 0,8-1,0 mm	Ülserasyon mevcut Ülserasyon yok veya mevcut
T2	1,1-2,0 mm	a: Ülserasyon yok b: Ülserasyon mevcut
T3	2,1-4,0 mm	a: Ülserasyon yok b: Ülserasyon mevcut
T4	>4,0 mm	a: Ülserasyon yok b: Ülserasyon mevcut
N Sınıflaması		
	Metastatik nod sayısı	Metastaz yükü
N0	0	c: Lenf nodu metastazi olmaksızın in-transit metastaz/satellit(ler)
N1	Bir nod	a: Klinik olarak okült metastaz b: Klinik olarak saptanan metastaz c: Lenf nodu metastazi ile birlikte in-transit metastaz/satellit(ler)
N2	2-3 lenf nodu	a: Klinik olarak okült metastaz b: Klinik olarak saptanan metastaz c: Lenf nodu metastazi ile birlikte in-transit metastaz/satellit(ler)
N3	4 veya daha fazla metastatik nod, veya grup yapmış lenf nodları	c: Lenf nodu metastazi ile birlikte in-transit metastaz/satellit
M Sınıflaması		
	Yer	Serum LDH
M1a	Uzak deri, subkutan doku veya nodal metastaz	0: Normal LDH 1: Yüksek LDH
M1b	Akciğer metastazı	0: Normal LDH 1: Yüksek LDH
M1c	Deri, subkutan doku, nodal, akciğer ve MSS hariç diğer visceral veya uzak metastazlar	0: Normal LDH 1: Yüksek LDH
M1d	MSS metastazı	0: Normal LDH 1: Yüksek LDH

Clark level III’den IV’e geçişte papiller ve retiküler dermisin sınırını doğru olarak belirlemek gerekir. Papiller ve retiküler dermis ayrımında kollagen liflerin her iki bölgedeki farklı yapısını ortaya koyan Masson boyası gibi özel boyalar kullanılabilir. Ayrıca Clark level I (in situ melanom) ile Clark level II (mikroinvaziv) melanomun ayrımında immuno-histokimyasal yöntemle Sox-10, HMB-45, Melan A gibi melanositik belirleyicileri kullanılabilir.

Ülserasyon

AJCC evrelemesinde lokalize melanomlarda ülserasyonun bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle patoloji raporlarında ülserasyonun bulunup bulunmadığı mutlaka belirtilmelidir. Tümöre bağlı gelişen ülserasyonla travmatik ülserasyonun veya artefaktın ayırımı önemlidir. Ülsere komşu epidermiste incelleme, tümöral ülserasyonu destekleyen kıymetli bir bulgudur. Fibrin eksüdasyonu ve granülasyon dokusunun bulunmayışı da artefakte bağlı epidermis kaybı yönünde düşündürmelidir. Bazı yazarlar ülserasyonun çapı veya yüzdesinin belirtilmesinin de gerekli olduğunu savunmaktadır. Yüzde 70'in veya 5 mm'in üzerindeki ülserasyonlarda melanoma spesifik 5 yıllık sağkalımın daha düşük olduğu (%66,4 ve %59,3) iddia edilmektedir^(1,6).

Mitoz

Lokalize ince melanomlarda (pT1) 2009 AJCC evrelemesine göre ülserasyon olmasa bile tek bir mitotik figürün varlığı evreyi pT1b'ye yükseltmekteydi. Ancak 2018 AJCC evrelemesinde (8. AJCC) mitoz prognostik parametre olmaktan çıkarılmıştır. Yine de mitoz sayısı önemli bir parametre olduğundan mutlaka tüm melanomlarda hesaplanmalı ve patoloji raporlarında belirtilmelidir. Mitoz, tümörün invaziv dermal komponentinde, mitotik aktivitenin en yoğun olduğu "hot spots" olarak ifade edilen alanlarda sayılır. "Hot spot" bulunmadığı durumlarda rastgele seçilen alanlardaki mitoz sayısı toplanarak bulunur. Epidermis veya bileşkede yer alan mitozlar sayıma dahil edilmez. Mitoz sayısı/mm2 olarak verilir. Bir milimetre kare kullanılan mikroskopun tipine bağlı olarak, en büyük büyütmede (x400) 4-6 alana denk gelmektedir. Mitozun bulunmaması iyi bir prognostik faktör iken mm2'de 6'nın üzerinde mitoz kötü bir prognostik belirtidir. Mitotik aktivite 0-6/mm2 olduğunda "düşük", 6'nın üzerinde olduğunda "yüksek" olarak kabul edilir.

İnflamatuvar Yanıt

Melanomlarda tümörü infiltre eden lenfositler (TİL), konağın immunolojik yanıtı olarak değerlendirilir ve yoğun TİL varlığı olumlu bir prognostik parametre olarak kabul edilir. Bazı yazarlar TİL'i erken dönem regresyon bulgusu olarak kabul eder. TİL yoğunluğu şöyle derecelendirilir:

- **Yoğun TİL:** Vertikal büyüme fazı alanlarında tümör içinde difüz lenfositik infiltrasyonun bulunması veya tümör sınırı boyunca sınırın %90'ından fazlasında lenfositik infiltrasyonun varlığı anlamına gelir.

- **Yoğun olmayan (hafif) TİL:** Tümör içindeki lenfositik infiltrasyon bir veya birkaç odakta bulunur.

- **TİL yokluğu:** Hiç lenfositik infiltrasyonun görülmediği veya sadece tümör çevresinde fokal alanlarda lenfositlerin bulunduğu durumlardır.

Yapılan çalışmalarda, TİL'in varlığının primer kütanöz melanomlar için olumlu bir prognostik parametre olduğunu ortaya konmuştur^(8,9).

Regresyon

Tümör ile konak arasındaki immunolojik olaylar sonucunda bazı melanomların boyutlarında azalma, hatta tümörün tamamen kaybı söz konusu olabilir. Bu durum regresyon olarak adlandırılır. Regresyon sıklığı tümör kalınlığı ile yakından ilişkilidir. Tümör kalınlığı arttıkça regresyonun görülme oranı da artar. Regresyon bulguları dönemlerine göre değişmektedir.

- **Erken dönem:** Epidermis ve dermiste tanınabilir melanom hücreleri ve aralarında yoğun lenfositik infiltrasyon izlenir. Bazı melanom hücrelerinde apoptoz görülebilir. Dermiste henüz fibrozise rastlanmaz.

- **Ara dönem:** Epidermis ve dermisteki melanom hücrelerinde belirgin azalma veya kayıp söz konusudur. Lenfositik infiltrasyon yoğun olmakla birlikte fibröz doku artışı başlamıştır. Damarlar proliferere, bazıları tenilektatiktir. Melanofajlar seçilir.

- **Geç dönem:** Melanom hücrelerinin hemen tamamı kaybolmuştur. Lenfositik infiltrasyon gerilemiştir. Yoğun fibröz doku gelişimi mevcuttur. Damar proliferasyonu ve melanofajlar belirgindir. Yüzeyindeki epidermiste rete ridgeler kaybolmuş, epidermis düzleşmiştir.

Patoloji raporlarında regresyonun küçük veya geniş alanlarda olduğu belirtilmelidir. Bir melanomda %50-75 oranında regresyon varlığının kötü bir prognostik parametre olduğu bugün için yaygın olarak kabul edilen bir görüştür.

Büyüme Fazı

Malign melanom gelişimi 2 büyüme fazından oluşur. Bunlar, radyal ve vertikal büyüme fazlarıdır. Malign melanom, epidermiste bazal tabakada atipik melanosit proliferasyonu şeklinde başlar. Büyümenin bu ilk fazında tümör soliter üniteler veya yuva yapıları halinde, intraepidermal yerleşimli olup bazal membranı aşmamıştır. Bu dönem "in situ radyal büyüme fazı" olarak adlandırılır. Bu faz melanomun in situ şekli, diğer adıyla Clark level I melanomdur. Sonraki dönemlerde tümör, bazal membranı aşarak papiller dermiste küçük topluluklar halinde gözlenir. Bu dönem "mikroinvaziv radyal faz" ya da Clark level II melanom olarak ad-

landırılır. Daha sonra tümör dermiste proliferasyon olarak vertikal faza (tümörojenik faza) geçer. Tümör papiller dermisi genişletmiş ise Clark level III, retiküler dermise geçmiş ise Clark level IV olarak kabul edilir. Radyal fazdan vertikal faza geçişte iki kriter söz konusudur: Epidermal bileşkede gözlenen en büyük yuva yapısından daha büyük melanosit topluluğunun dermiste yer alması veya dermisteki melanositlerde mitoz bulunmasıdır. Bir melanomun vertikal faza geçmesi metastaz yapabilme kapasitesi kazanması anlamına gelmektedir. Radyal fazdaki melanomun hemen hiç metastatik kapasitesi olmadığı görüşü yaygındır.

Histolojik Tip

Melanomun 4 konvansiyonel histolojik tipi mevcuttur. Bunlar, yüzeysel yayılan malign melanom, lentigo maligna /lentigo malign melanom, akrall lentigenöz malign melanom ve nodüler malign melanomdur. Bu melanom tiplerinin Breslow kalınlığından bağımsız olarak prognostik etkisi olmadığı gibi gözlemciler arasında farklı yorumlanabileceği de vurgulanmaktadır. Bu görüşün yaygınlığı nedeniyle birçok merkezde patoloji raporlarında melanomun histolojik tipi “olmazsa olmaz” parametreler arasından çıkartılmıştır. Daha nadir rastlanan melanom tiplerinden desmoplastik melanom raporlarda mutlaka belirtilmelidir. Bunların “saf tip” veya “kombine” tip olup olmadığı vurgulanmalıdır. Bunun dışında nadir rastlanan melanom tiplerinden biri de histopatolojik özellikleri ile Spitz tümörleri anımsatan melanomlardır. Bu melanomlar, moleküler tekniklerle Spitz tümörlere özgü kinaz füzyonları veya HRAS mutasyonu gösterdiği taktirde “Spitz melanom” olarak adlandırılırlar⁽¹⁰⁾. Spitz melanomların konvansiyonel melanomlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir (düşük gradeli melanom). Histopatolojik benzerliğe rağmen kinaz füzyonları veya HRAS mutasyonu göstermedikleri taktirde bu melanomlar “Spitzoid melanom” olarak isimlendirilir. Bu melanomların biyolojik davranışı ise konvansiyonel melanomlarla aynıdır.

Mikroskopik Satelit

Mikroskopik satelit, ana tümör kitlesinden kollagen doku veya subkutan yağ dokusu ile ayrılan, en az 0,3 mm uzaklıkta, 50 µm (0,05 mm) den büyük melanosit topluluğuna denir. Ana tümör kitlesi ile mikroskopik satelit arasında tümör stroması, fibrozis veya inflamatuvar hücreler bulunmamalıdır. Makroskopik satelit ise ana kitleden 2-5 cm uzaklıkta, klinik olarak da seçilebilen tümör nodülüdür. İn-transit metastaz bölgeyi drene eden lenfatiklerin trasesi üzerinde yer alan, ana tümör kitlesine 5 cm’den daha uzak tümör hücre topluluklarıdır.

Mikroskopik ve makroskopik satelit ile in-transit metastaz erken aşamada intralenfatik yayılım olarak kabul edilmekte ve biyolojik olarak eş değer oldukları ifade edilmektedir. Bu nedenle AJCC’nin son sınıflamasında mikroskopik satelitler, TNM sisteminde T kategorisinden N kategorisine yükseltilmiş, mikroskopik/makroskopik satelitler ve in-transit metastaz sınıflamada N2c (Evre III) olarak yer almıştır. Satelit lezyonlar Breslow ölçümüne dahil edilmemelidir. Ayrıca eksizyon materyalinde satelit lezyonlar cerrahi sınırlara bitişik olduğunda reeksizyon gerekmektedir.

Lenfovasküler İnvazyon

Melanom hücrelerinin kan damarları ve/veya lenfatikler içinde veya duvarında olması vasküler invazyon olarak adlandırılır. Primer kutanöz melanomlara ait eksizyon materyallerinde nadiren rastlanır ancak görülmesi kötü prognozun işaretidir. Bazen vasküler invazyonu saptamak için immunohistokimyasal yöntemlerle endotel belirleyicileri kullanılarak damar yapılarını net şekilde ortaya koymak gerekebilir. Tümörde vasküler invazyonun saptanması tümör hücrelerinin dolaşıma girdiği anlamına gelir. Vasküler invazyonun nüks, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz ve ölüm riskini önemli ölçüde arttırdığı vurgulanmaktadır.

Perinöral İnvazyon

Nörotropizm, melanom hücrelerinin periferik sinirin kenarında (perinöral invazyon) veya içinde (intranöral invazyon) görülmesi anlamına gelir. Nörotropizmi değerlendirirken tümör kitlesinin içinde yer alan periferik sinirler değil, tümör çevresindeki periferik sinirler dikkate alınmalı, tümör içinde hapsolmuş periferik sinirler nörotropizm olarak algılanmamalıdır. Nörotropizm daha çok desmoplastik melanomlara eşlik eden bir bulgudur. Nörotropizmin varlığında lokal nüks oranının yüksek olduğu belirtilmektedir.

Öncü Lezyon

Tümör zemininde yer alan benign bir melanositik lezyonun varlığı prognostik açıdan önem taşımaz. Ancak böyle bir durumun patoloji raporlarında bildirilmesi klinikopatolojik korelasyon ve klinik, epidemiyolojik veya genetik çalışmalara ışık tutması açısından faydalıdır. İlişkili nevüsün konjenital olup olmadığı, displastik özellikler taşıyıp taşımadığı da belirtilmelidir.

Cerrahi Sınırlar

Patoloji raporlarında eksizyon materyalinde tümörün cerrahi sınırlara olan mesafesi mutlaka mikroskopik olarak ölçülerek bildirilmelidir. Hatta in situ ve invaziv komponentlerin mesafesinin ayrı ayrı belirtilmesi

gerektiği vurgulanmaktadır. Kutanoz melanomlar için uygun eksizyon sınırı yıllarca tartışma konusu olmuş, geniş kapsamlı randomize klinik çalışmalar sonucunda bazı öneriler ortaya atılmıştır. Bunlar arasında yaygın olarak kabul gören, kalınlığı 1 mm'in altındaki melanomlar için 1 cm, 1-2 mm kalınlıktaki melanomlar için 1 veya 2 cm, 2 mm'den kalın melanomlar için ise 2 cm cerrahi sınır ile eksizyondur. Lentigo maligna haricindeki in situ melanomlarda önerilen sınır ise 0.5 cm'dir. Lentigo maligna'da klinik olarak melanomun nerede sonlandığını saptayabilmek zor olduğundan daha geniş sınır önerilmektedir.

Sentinal Lenf Nodu Biopsisi

Sentinal lenf nodu (SLN) biopsisi, Breslow kalınlığı 1 mm'in üzerinde olan veya 1 mm'in altında bile olsa ülserasyon, mitoz içeren veya Clark level IV olan melanomlara uygulanır. Son yıllarda NCCN guideline 0,75-1 mm arasındaki melanomlarda da mutlaka SLN biopsisinin hastaya önerilmesini tavsiye etmektedir. Bazen melanom ile ayırımı tam yapılamamış, "malignite potansiyeli belirsiz" melanositik lezyonlarda da SLN biopsisi önerilmektedir. Bu işlem esnasında bölgesel lenf nodlarından lenfosintigrafi ile işaretlenen lenf nodu cerrahi olarak çıkarılır, yeterli süre fiks edilir ve daha sonra uzun eksene paralel konumda ortadan ikiye bölünür. Daha sonra seviyeli seri kesitler yapılarak ve immunohistokimyasal yöntemle melanom belirleyicileri (HMB-45, Melan A, S-100, tirozinaz vb.) kullanılarak metastaz araştırılır. Conchran ve ark. tarafından önerilen bu yöntem pratikte en çok kullanılan yöntemdir. Değişik merkezlerde SLN biopsilerinde farklı yöntemler de uygulanmaktadır. SLN metastazı saptandığı durumlarda metastatik odağın lokalizasyonu, en geniş çapı ve ektranodal yayılımın olup olmaması prognostik değer taşımaktadır. Metastazın yerleşim yeri/yerleri (subkapsüler, parankim içinde, subkapsüler ve parankim içinde, yaygın (5 mm ve üzeri), multifokal), kaç odakta görüldüğü ve penetratif derinliği/kalınlığı (lenf nodunun içine doğru ulaştığı en derin seviyeden en yakındaki lenf nodu kapsülüne olan mesafe) mutlaka belirtilmelidir. Subkapsüler metastazlarda diğer bölgesel lenf nodlarının tutulumu nadirdir. Buna karşın, parankim içi, multifokal veya yaygın metastazlarda, subkapsüler metastazla birlikte olsun olmasın, diğer lenf nodlarının tutulumu daha sıktır. 2 mm'in üzerinde çapa sahip metastazlarda prognoz daha kötü olduğu iddia edilmektedir. Bunun yanı sıra, meme kanseri metastazları için ortaya atılan kavram, izole tümör hücrelerinin (0,2 mm ve altında) malign melanomda prognostik önemi araştırılmış ve izole tümör hücresi şeklinde göz-

lenen metastazlarda bile ölüm riskinin tümör-negatif SLN'larına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ortaya konmuştur⁽¹¹⁾. Tümörün boyutu kadar penetrasyon derinliğinin de prognostik açıdan önemli olduğunu savunanlar mevcuttur.

Yardımcı Moleküler Yöntemler ve Malign Melanomun Moleküler Sınıflaması

Klinik parametrelerle birlikte ışık mikroskopiyle büyüme paterninin ve sitolojik özelliklerin değerlendirilmesi melanom tanısında altın standarttır. Yıllar geçtikçe melanomların genetik olarak heterojen oldukları anlaşılmış ve moleküler özelliklerine göre alt gruplara ayrıldığı belirlenmiştir⁽¹²⁾ (Tablo 2). Mutasyon durumunun belirlenmesi bugün için tedaviyi de etkileyen parametrelerden biridir.

Tablo 2. Malign Melanomlarda Moleküler Sınıflama

Güneş gören bölgede, düşük veya orta kümülatif güneş hasarı (KGH) ile oluşanlar:

- Düşük KGH melanomları (Yüzeysel yayılan melanom dahil)

Sık görülen genetik değişiklikler: BRAF V600E veya NRAS mutasyonu, bunlarla birlikte TERT promoter mutasyonu, CDKN2A, TP53 veya PTEN kaybı

- BAP1-inaktive melasitomadan (BIM) gelişen melanom

Sık görülen genetik değişiklikler: BRAF V600E veya NRAS mutasyonu+BAP1 kaybı

- WNT-aktive derin penetran nevüsten gelişen melanom

Sık görülen genetik değişiklikler: BRAF, MAP2K1 veya NRAS mutasyonu+CTNNB1 mutasyonu veya APC kaybı, bunlarla birlikte TERT promoter mutasyonu, CDKN2A veya TP53 kaybı

- Pigmente epitelooid melanositomadan (PEM) gelişen melanom

Sık görülen genetik değişiklikler: BRAF mutasyonu+PRKAR1A kaybı

Güneş gören bölgede, yüksek kümülatif güneş hasarı (KGH) ile oluşanlar:

- Yüksek KGH melanoma/Lentigo malign melanom

Sık görülen genetik değişiklikler: NRAS, BRAF (V600E dışı), KIT mutasyonu veya NF1 kaybı, bunlarla birlikte TERT promoter mutasyonu, RAC1 mutasyonu, CDKN2A, TP53 veya PTEN kaybı

- Desmoplastik melanom

Sık görülen genetik değişiklikler: NF1 kaybı; ERBB2, MAP2K1, MAP3K1, BRAF, EGFR, MET

amplifikasyonu, bununla birlikte TERT promoter mutasyonu, NRAS, PIK3CA, PTPN11 mutasyonu

Ultraviole Maruziyeti ile Oluşmayanlar:

- Malign Spitz tümör/Spitz melanom

Sık görülen genetik değişiklikler: HRAS mutasyonu veya ALK, ROS1, RET, NTRK1, NTRK3, BRAF, RASGRF1, RASGRF2, MAP3K8 veya MET yeniden düzenlenmesi (rearrangement) bunlarla birlikte TERT promoter mutasyonu, CDKN2A kaybı

- Akral lentigenöz melanom

Sık görülen genetik değişiklikler: KIT, NRAS, BRAF, HRAS veya KRAS mutasyonları, NTRK3 veya ALK yeniden düzenlenmesi (rearrangement), NF1 kaybı, SPRED1 kaybı bunlarla birlikte TERT yeniden düzenlenmesi/amplifikasyonu, CDKN2A kaybı, CCND1 veya GAB2 amplifikasyonu

- Mukozal melanom

Sık görülen genetik değişiklikler: KIT, NRAS, BRAF veya KRAS mutasyonları, NF1 kaybı, SPRED1 kaybı bunlarla birlikte TERT yeniden düzenlenmesi/amplifikasyonu, CDKN2A, ATRX kaybı, CCND1, MDM2 veya CDK4 amplifikasyonu, SF3B1 mutasyonu

- Konjenital nevüsten gelişen melanom

Sık görülen genetik değişiklikler: BRAF V600E veya NRAS mutasyonu (küçük lezyonlarda) veya BRAF yeniden düzenlenmesi (rearrangement)

- Mavi nevüsten gelişen melanom/malign mavi nevüs

Sık görülen genetik değişiklikler: GNAQ, GNA11, CYSLTR2, PLCB4 mutasyonu veya PRKCA yeniden düzenlenmesi (rearrangement), bununla birlikte BAP1 kaybı, EIF1AX, SF3B1 mutasyonu

- Uveal melanom

Sık görülen genetik değişiklikler: GNAQ, GNA11, CYSLTR2, PLCB4 mutasyonu bununla birlikte BAP1, CENPE, TP53 veya RLP5 kaybı, EIF1AX, SF3B1 mutasyonu

Bu sınıflamadan yola çıkarak melanom gelişiminde 9 yolak (pathway) tariflenmiştir. Ancak moleküler değişikliklerin yorumunu histopatolojik bulgularla birlikte yapmak gerekliliği akıldan çıkartılmalıdır.

FISH (Floresan In Situ Hibridizasyon), NGS (Next Generation Sequencing), CGH (Comparatif genomik Hibridizasyon), mRNA Ekspresyon Profili gibi moleküler yöntemler melanositik lezyonlarda yardımcı yöntemler olarak kullanılmaktadır.

FISH yönteminde hedef, melanomlarda sık görülen spesifik kromozal kopya sayısı aberasyonlarının tespiti. Örneğin; 9p21 (CDKN2A) homozigot delesyon, 11q13 (CCND1) kazanımı, 6p21 kazanımı (6q23 delesyonu ile birlikte) gösteren Spitzoid morfolojideki tümörlerin daha kötü prognozlu olduğu uzun dönem takiplerde ortaya konmuştur⁽¹³⁾. Ayrıca nevoid melanomlarda 8q24 (MYC) kazanımının saptanması sellüler konjenital nevüslerden ayırimda yardımcıdır⁽¹⁴⁾. 11q13 (CCND1) kazanımı, erken dönem akral melanoma in situ'nun atipik akral nevüslerden ayırimını sağlar⁽¹⁴⁾. FISH negatif olduğunda benign melanositik lezyon lehinedir. Buna karşın bir melanositik lezyon, FISH ile 6p25 (RREB1) kazanımı, 6q23 (MYB) kaybı, 11q13 (CCND1) kazanımı, 9p21 (CDKN2A) homozigot delesyonu veya 8q24 (MYC) kazanımı gösterirse melanomu destekleyen bulgular olarak kabul edilmektedir⁽¹⁵⁾.

CGH (Comparatif Genomik Hibridizasyon), melanom hücrelerindeki genetik anomalileri ortaya koyan, sofistike ve pahalı bir yöntemdir. Bu nedenle rutinde kullanımı sınırlıdır.

NGS (Next Generation Sequencing), konvansiyonel melanom ile Spitz tümörlerin ayırimında yol göstericidir. HRAS mutasyonu ve kinaz füzyonları (ALK, ROS1, RET, NTRK1, NTRK3, BRAF, RASGRF1, RASGRF2, MAP3K8, MET yeniden düzenlenmesi (rearrangement)) Spitz tümör ailesini işaret eder. Spitz tümörlerde TERT promoter mutasyonu ve/veya CDKN2A kaybının saptanması Spitz melanom lehine bulgudur⁽¹⁶⁾.

Özetle moleküler testler 4 amaçla yapılır; 1) Melanomlarda sistemik tedaviye cevabı ölçmek, 2) Melanomlarda prognozu belirlemek, 3) Melanositik lezyonların tipini ve sınıfını saptamak, 4) Ara vakalarda nevüs ve melanom ayırimını yapabilmektir⁽¹⁷⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67 (6): 472-492.
- (2) Scolyer RA, Judge MJ, Evans A, Frishberg DP, Prieto VG, Thompson JF et al. Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1797-814.
- (3) Massi G, LeBoit P. Histological prognostic factors. In: *Histological Diagnosis of Nevi and Melanoma*. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014. p.741-45.
- (4) Thomas NE ve ark. Comparison of clinicopathologic features and survival of histopathologically amelanotic and pigmented melanomas: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 2014; 150 (12): 1306-314.
- (5) Busam KJ, Scolyer RA. Prognosis, Staging, and Reporting of Melanomas. In: *Pathology of Melanocytic Tumors*. Elsevier; 2019. P.386-396.
- (6) Scolyer RA, Shaw HM, Thompson JF, Li LX, Colman MH, Lo SK, McCarthy SW, Palmer AA, Nicoll KD, Dutta B, Slobedman E, Watson GF, Stretch JR. Interobserver reproducibility of histopathologic prognostic variables in primary cutaneous melanomas. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 1571-6.
- (7) Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1970; 172 (5): 902-8.
- (8) Lee N, Zakka LR, Mihm MC Jr, Schatton T. Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. *Pathology.* 2016; 48: 177-87.
- (9) Thomas NE ve ark. Tumor-infiltrating lymphocyte grade in primary melanomas is independently associated with melanoma-specific survival in the population-based genes, environment and melanoma study. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (33): 4252-9.
- (10) Raghavan SS, Peternel S, Mully TW, North JP, Pincus LB, LeBoit PE, McCalmont TH, Bastian BC, Yeh I. Spitz melanoma is a distinct subset of spitzoid melanoma. *Mod Pathol.* 2020; 33: 1122-1134.
- (11) van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Haydu LE, Scolyer RA, Murali R, Verhoef C, Thompson JF, Eggermont AM. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: An international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Cancer* 2014; 50: 111-20.
- (12) de la Fouchardiere A, Blokk W, LC, Luzaar B, Piperno-Neumann S, S, Alos L, Calonje E, Massi D, ESP Dermatopathology Working Group; EO-RTC Melanoma Group; EURACAN. ESP, EO-RTC, and EURACAN Expert Opinion: practical recommendations for the pathological diagnosis and clinical management of intermediate melanocytic tumors and rare related melanoma variants. *Virchows Arch.* 2021; 479 (1): 3-11.
- (13) Gerami P, Scolyer RA, Xu X, Elder DE, Abraham RM, Fullen D, Prieto VG, Leboit PE, Barnhill RL, Cooper C, Yazdan P, Guitart J, Liu P, Pestova E, Busam K. Risk assessment for atypical spitzoid melanocytic neoplasms using FISH to identify chromosomal copy number aberrations. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37 (5): 676-84.
- (14) Oriol Yélamos I, Klaus J Busam 2, Christina Lee 1, Lauren Meldi Sholl 1, Sapna M Amin 1, Emily A Merkel 1, Roxana Obregon 1, Joan Guitart 1 3, Pedram Gerami. Morphologic clues and utility of fluorescence in situ hybridization for the diagnosis of nevoid melanoma. *J Cutan Pathol.* 2015; 42 (11): 796-806.
- (15) Huang C, Lau TW, Smoller BR. Diagnosing Cutaneous Melanocytic Tumors in the Molecular Era: Updates and Review of Literature. *Dermatopathology (Basel).* 2024; 11 (1): 26-51.
- (16) Quan VL, Zhang B, Zhang Y, Mohan LS, Shi K, Wagner A, Kruse L, Taxter T, Beaubier N, White K, Zou L, Gerami P. Integrating Next-Generation Sequencing with Morphology Improves Prognostic and Biologic Classification of Spitz Neoplasms. *J Invest Dermatol.* 2020; 140 (8): 1599-1608.
- (17) Andea AA. Molecular testing in melanoma for the surgical pathologist. *Pathology.* 2023; 55 (2): 245-257.



MUKOZAL MELANOM

Dr. Erdem Çubukçu^(*), Dr. Buket Erkan Özmarasalı^(*)

(*) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Baş boyun, rektum, genitoüriner sistemde görülen mukozal melanomlar kutanöz melanomlara göre daha nadir görülür. BRAF mutasyonu nadiren görülürken, c-kit, GNAQ mutasyonları daha sık görülür. Temel tedavisi cerrahidir. Opere edilemeyen ya da rezidü kalan hastalarda radyoterapi önerilmektedir. Kemoterapötik ajanların çok faydası gösterilememiştir. Çoğu hasta tanı anı metastatik olduğundan tedavide immünoterapi ajanları ve hedefe yönelik ajanlar önerilmektedir. Prognozu kutanöz melanoma göre daha kötü olan mukozal melanomda standart tedavi önerileri için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Abstract:

Mucosal melanomas, seen in the head and neck, rectum, and genitourinary system, are rarer than cutaneous melanomas. While BRAF mutation is rare, c-kit and GNAQ mutations are more common. The main treatment is surgery. Radiotherapy is recommended for patients who cannot be operated on or who have residual disease. Chemotherapeutic agents are not very beneficial. Since most patients are metastatic at diagnosis, immunotherapy agents and targeted agents are recommended for treatment. Clinical studies are needed for standard treatment recommendations in mucosal melanoma, which has a worse prognosis than cutaneous melanoma.

Giriş

Melanomlar, pigment hücrelerinden (melanositler) kaynaklanan malign tümörlerdir. Melanositler nöral krest hücrelerinden orijin alır ve çeşitli bölgelere göç ederler. Hem kutanöz hem de mukozal yüzeylerden kaynaklanabilirler. Primer mukozal melanomlar solunum, gastrointestinal ve genitoüriner yolları kaplayan mukozal membranlarda bulunabilir. %0,8-3,7 arasında görülmektedir⁽¹⁾. Mukozal melanomlar %55,4 oranında baş boyun bölgesinde, %23,8 oranında anüs ve rektumda, %20 genitoüriner sistemde görülmektedir. Kutanöz melanomlara göre daha kötü prognozlu olup beş yıllık sağkalım oranı %25'tir⁽²⁾.

Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde melanomların %1,3 üni oluşturan mukozal melanomların görülme yaşı altıncı ve yedinci dekadıdır. Kadınlarda daha sık

görülmektedir; bunu sebebinin daha çok genital sistemin tutulması olduğu düşünülmektedir.

Etiyolojide uyumsuz protezlerin, sigara içmenin, formaldehit solumanın olduğu öne sürülse de kanıtlar eksiktir⁽³⁾. İnsan papilloma virüsleri, insan herpes virüsleri ve anatomik kökeni nedeniyle ultraviyole ışına maruz kalmak ile ilişkilendirilememiştir.

Moleküler Patogenez

Mukozal melanom patogenezi tam bilinmemektedir. En sık görülen mutasyonlar NRAS, KIT, p53 mutasyonları ve CDKN2A kayıplarıdır. Kutanöz melanomlarda görülen BRAF mutasyonları mukozal melanomda oldukça nadir görülür. V600E mutasyonu neredeyse hiç görülmemektedir. BRAF V599E, K601, L597, D594 ve G469 daha sık görülmektedir⁽⁴⁾. Sheng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mukozal melanomlu hastalarda GNAQ/II mutasyonu %9,5 oranında saptanmıştır. Ayrıca c-kit mutasyonu; melanositlerin büyümesinde,

farklılaşmasında, göçünde ve çoğalmasında önemli rol oynamakta ve kutanöz melanomda sıklıkla görülmektedir. En sık görülenler c-kit mutasyonları exon 12 (p.K642) ve exon 17 (p.N8221) mutasyonlarıdır⁽⁵⁾. NRAS mutasyonları da nadiren görülebilmektedir.



Resim: Mide malign melanomlu bir hastanın endoskopik görüntüsü

Evreleme

Deri için tarif edilen Clark evrelemesi dermal-epidermal bileşke ve retiküler dermis eksikliği gibi değişen anatomik özelliklerden dolayı mukozal melanom için geçerli değildir. Ortak bir evreleme sistemi halen bulunmayan mukozal melanomlar için ilk evreleme 1970lerde yapılmıştır. Bu evreleme lokalize, lokorejyonel ve metastatik şeklindedir⁽⁶⁾. 2009 yılında Amerika Kanser Komitesi tarafından TNM evrelemesi tanımlanmıştır. Evreleme, bu hastalardaki kötü prognozu yansıtacak şekilde hastalığın en sınırlı formu olan evre III'te başlar ve lokal yaygınlığa ve bölgesel ve uzak lezyonların varlığına bağlı olarak evre IV hastalığın üç alt kategorisini (IVA, IVB ve IVC) içerir.

Uzak metastaz ve lokal lenf nodu tutulumu için primere yönelik BT/MR, toraks, abdomen, pelvik BT ya da PET-BT gereklidir.

Baş Boyun Mukozal Melanom

Tüm mukozal melanomların yaklaşık %40-55'i baş ve boyun bölgelerinde ortaya çıkar. Sıklıkla nazal kavite, paranasal sinüsler ve oral kavitede görülür; nadiren larinks ve farinkste görülür. Sinonazal mukozal melanomlu hastalar burun tıkanıklığı, burun kanaması ve koku kaybı ile başvururlar. Genelde diş hekimi muayenesinde ortaya çıkan oral kavite melanomları ise ka-

nayan hiperpigmente kitle, ülserasyon ile ortaya çıkar. Larinks tutulumunda ses kısıklığı ve disfaji görülebilen farengeal lezyonlarda disfaji, kanama ve dispne görülebilir⁽⁷⁾. 2009 yılında Amerika Kanser Komitesi tarafından TNM evrelemesi kullanılır (**Tablo 1**).

Tablo 1: AJCC UICC 8th edition Baş boyun mukozal melanom TNM evrelemesi

T3	Tümörler mukoza ve hemen altındaki yumuşak dokuyla sınırlıdır
T4a	Tümörün derin yumuşak doku, kıkırdak, kemik veya üstteki deriyi içermesi
T4b	Beyin, dura, kafa tabanı, alt kranial sinirler (IX, X, XI, XII), mastikator boşluk, karotid arter, prevertebral boşluk veya mediastinal yapıları içeren tümör.
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazları mevcut
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut

Cerrahiye uygun olan evre III ve IVA mukozal melanomlarının birincil tedavisi tam cerrahi eksizyondur. Çoğu baş ve boyun kanserinde olduğu gibi, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) şu anda 1,5-2,0 cm'lik bir cerrahi sınır önermektedir⁽⁸⁾. Klinik olarak nod negatif sinonazal mukozal melanomlu hastalarda izlem önerilirken, oral kavite mukozal melanomlarında diseksiyon önerilmektedir. Bunun nedeni yapılan klinik çalışmalarda oral kavite melanomlarında lenf nodunun tutulumu %25 iken sinonazal melanomlarda %10 olmasıdır. Klinik nodal hastalık varsa boyun diseksiyonu önerilmektedir.

NCCN yüksek riskli nodal hastalığı; iki veya daha fazla lenf nodu tutulumunda lenf nodunun üç cm'den büyük olması veya ektranodal yayılım göstermesi olarak tanımlanmaktadır. Lenf nodu tutulumu (IVB) veya uzak metastazı (IVC) olan hastalarda cerrahi genellikle birincil tedavi olarak kullanılmaz. Her ne kadar melanom tarihsel olarak radyasyona dirençli bir tümör olarak kabul edilse de mukozal melanomda radyoterapi lokal tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır⁽⁹⁾. OS katkısı gösterilememiş olsa da lokal nüksleri azaltmaktadır. Ameliyatı reddeden ya da inoperable hastalarda da RT tercih edilmelidir.

Agresif cerrahi tedaviye rağmen lokal nüks yaygındır. Lokal nüks ile ilişkili faktörler arasında tümör boyutu, tamamlanmamış rezeksiyon ve vasküler invazyon yer alır. Baş ve boyunda ilk nükslemeye kadar geçen ortalama süre 6 ila 12 aydır.

Prognoz genellikle kötüdür; erkek cinsiyet, ileri evre, damar invazyonu kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Beş yıllık hayatta kalma oranları %12-30 arasında değişmektedir.

Vulvovaginal Melanom

Sıklıkla vulvadın kaynaklanırken, %5'ten azı vajinadan kaynaklanır. Altıncı ve yedinci dekatta sıklıkla görülür. Vulvar melanomların yaklaşık üçte biri labia majorun lateralinde ortaya çıkarken vaginal melanomlar ön duvar alt üçte birinden kaynaklanır. Hastalar sıklıkla kaşıntı, vajinal kanama, vajinal akıntı, dispareni veya kitle ile başvururlar. Kronik inflamatuvar hastalık, viral enfeksiyonlar, kimyasal tahriş edici maddeler risk faktörleri olarak gösterilmiştir⁽¹⁰⁾.

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) evreleme sistemi melanom için uygun değildir. Başlangıçta baş ve boyundaki mukozal melanomlar için geliştirilen üç aşamalı evreleme sistemi hastaların çoğu lokalize aşamada başvurduğundan vajinal mukozal melanom için makul bir evreleme sistemi olmaya devam etmektedir. Başvuru anında hastaların beşte birinde bölgesel lenf nodu tutulumu mevcuttur; ancak uzak metastaz nadirdir (<%5). Vulvovajinal mukozal melanomlarda radikal cerrahi yaklaşımlar yerine primer tümörün geniş lokal eksizyonu önerilmektedir. 1 mm'den küçük melanomlar 1 cm'lik cerrahi sınırla eksize edilmeli; daha kalın melanomlar için cerrahi sınır 2 cm'e kadar genişletilmelidir. Eksizyon, kas fasyasına kadar uzanan tüm cilt ve deri altı doku katmanlarını içermelidir. Daha radikal prosedürler önemli morbidite ile ilişkilidir. Radikal cerrahinin genel sağkalımı etkilediğine dair hiçbir kanıt yoktur⁽¹⁰⁾. Lenfadenektomi yalnızca metastatik bölgesel nodal hastalık kanıtı olduğunda yapılmalıdır. Bilateral inguinofemoral lenfadenektomi ile radikal vulvektominin, vulvar melanom için tek başına geniş lokal eksizyonla karşılaştırıldığında sağkalım açısından bir fayda sağlamadığını göstermiştir⁽¹¹⁾. Radyoterapi lokal nüks riskini azaltır ancak genel sağkalım üzerinde minimum etkiye sahip gibi görünmektedir⁽¹⁰⁾.

Agresif tedaviye rağmen, vulva veya vajinadan kaynaklanan mukozal melanomun prognozu kötüdür. Vulvar melanomlu hastaların beş yıllık hayatta kalma oranları %24-77 iken, vajinal melanomlu hastaların beş yıllık hayatta kalma oranları %5-25'tir.

Penil Melanom

Çoğu glans penisin tüysüz derisinden kaynaklanan penis melanomları çok nadir görülür. Başvuru anında hastaların dörtte birinde bölgesel ve/veya uzak organ metastazı bulunur. Tarihsel olarak radikal penektomi önerilen prosedürdü; ancak konservatif prosedürlerin artık daha uygun olduğu düşünülmektedir. Lenfadenektomi önerilmez. Hastaların %25'e kadarında lokal nüks gelişir ve genel sağkalım 5 yılda %31 olarak rapor edilmiştir⁽¹²⁾.

Anorektal Melanom

Anorektal mukozal melanom, tüm kolorektal malignitelerin yaklaşık % 0,05'ini ve tüm anal kanal kanserlerinin %1'ini oluşturur⁽¹³⁾. Anorektal melanomların yaklaşık %60'ı anal kanaldan, %25'i rektal mukozadan ve %15'i perianal deriden kaynaklanır, ancak yeni raporlarda rektal melanomların oranı artmaktadır⁽¹⁴⁾. Anorektal mukozal melanomun risk faktörleri bilinmemekle birlikte, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ile riskin arttığı düşünülmektedir.

Vakaların çoğunluğu mukokutanöz bileşkeken kaynaklanır. Hastalar tipik olarak kanama, kitle, anorektal ağrı veya bağırsak alışkanlıklarında değişiklik ile başvururlar. Bazen hemoroidektomi veya anal polip sonrası tesadüfi olarak saptanabilir. Anorektal melanom vakaların yalnızca üçte biri pigmentidir.

Evreleme için retrospektif serilerde basit bir sistem kullanılmıştır; evre 1 lokalize hastalık, evre 2 bölgesel lenf nodu tutulumu ve evre 3 metastatik hastalıktır⁽¹⁵⁾. Başvuru anında hastaların yaklaşık %60'ında bölgesel lenf nodu tutulumu ve % 30'unda uzak metastaz mevcuttur.

Kalınlığı 1-4 mm arasında olan lokorejyonel tümörlerde 2 cm'lik cerrahi sınırla sfinkter koruyucu cerrahi önerilmektedir. Kalınlığı 4 mm'nin üzerinde olan veya sfinkter tutulumu olan tümörler için abdominoperineal rezeksiyon (APR) önerilmektedir. APR morbiditesi daha yüksektir. Cerrahide en önemli faktör, R0 rezeksiyondur. İsveç Ulusal Kanser Kayıt Merkezi'nden alınan 251 vakalık bir seride, R0 rezeksiyonu yapılanlarda cerrahi eksizyonu takiben beş yıllık hayatta kalma oranları %19 iken, tam lokal eksizyonun mümkün olmadığı hastalarda bu oran %6 bulunmuştur⁽¹³⁾. Klinik nod negatif hastalarda bilateral inguinal lenfadenektomi morbiditesi yüksek ve sağkalım avantajı olmadığından önerilmemektedir. Lenf nodu durumu önemli bir prognostik faktör olmasına rağmen, elektif lenfadenektominin sağkalıma etkisi gösterilememiştir. İnguinal lenfadenektomi klinik olarak nod tutulumu olan hastalar için düşünülmelidir.

Adjuvan RT anorektal melanomda OS üzerindeki etkisi sınırlı olmasına rağmen lokorejyonel kontrolü iyileştirebilir⁽¹⁶⁾.

Anorektal melanomlu hastalar için bildirilen beş yıllık sağkalım oranları yaklaşık %20'dir⁽⁴⁾. Genel sağkalımın kötü etkileyen faktörler; erkek cinsiyet, perinöral invazyon, rektal duvarın derinlik infiltrasyonu, lenf nodu metastazı ve uzak metastazdır⁽¹⁷⁾.

Tedavi

Lokorejyonel mukozal melanomda temel tedavi geniş cerrahi rezeksiyondur; ancak sıklıkla hastalığın

çok odaklı olması ve anatomik kısıtlamalar nedeniyle optimal rezeksiyon yapılamamaktadır. Uygun cerrahi tedavi şu anda mukozal melanom için potansiyel olarak iyileştirici tek stratejidir.

Radyoterapi

Adjuvan RT, tam rezeksiyon sonrası lokal nüks olasılığını azaltır ancak kısmen bu hastalarda sistemik nüks oranının yüksek olması nedeniyle sağkalımı etkilemez⁽¹⁸⁾. Rezeke edilemeyen veya lokal olarak ilerlemiş hastalık için, sinonazal melanomları tedavi etmek için de RT önerilmektedir. Anorektal mukozal melanomlarla ilgili 45 yıllık bir literatür taramasına dayanarak, adjuvan RT'nin kasa invaze ya da bölgesel lenf nodu tutulumu olanlarda faydalı olduğu, rezeke edilemeyen hastalarda palyasyon sağladığı bulunmuştur⁽¹⁹⁾.

Adjuvan Kemoterapi

Nüks riski yüksek olan hastalara adjuvan tedavi verilebilir. 2012 yılında yayınlanan rezeksiyon sonrası gözlem, adjuvan temozolamid-sisplatin ve interferon alfa-2b nin karşılaştırıldığı faz 2 bir çalışmada relapsız sağkalım gözlem grubunda 5,4 ay iken interferon alan grupta 9,4 ay, sisplatin-temozolamid alan grupta 20,8 aydır. Genel sağkalımda da kemoterapi alan kol üstün bulunmuştur⁽²⁰⁾. Çalışmaların çoğu Asya popülasyonunda yürütüldüğünden adjuvan kemoterapinin Batılı hastalara bakım standardı olarak sunulabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Adjuvan kemoterapi klinik çalışmalara aday olmayan, küratif rezeksiyon yapılan ve ciddi komorbiditesi olmayan hastalarda bir seçenek olarak düşünülmelidir.

Adjuvan İmmünoterapi

Malign melanomlu hastalarda adjuvan immünoterapi çalışmaları Checkmate 238 de sadece 29 mukozal malign melanomlu hasta bulunurken Keynote-54'te hiç bulunmamaktadır. SALVO çalışmasında opere olan lokorejional mukozal melanomlu 35 hastada adjuvan nivolumab-ipilimumab kombinasyonu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada iki yıllık nüksüz ve genel sağkalım sırasıyla %37 ve %68 bulunmuştur⁽²¹⁾. PD-1 blokörü olan toriparib ve interferon alfa-2b nin karşılaştırıldığı faz 2 bir çalışmada üstünlüğü gösterilmediğinden kullanımı önerilmemektedir⁽²²⁾.

Mukozal melanom hastalarında tek başına adjuvan immünoterapi çalışması bulunmasa da alt grup analizleri ile immünoterapilerin etkinliği ortaya konmuştur.

Metastatik Hastalık Tedavisi

Klinik araştırmalara uygun olmayan veya klinik çalışmalara erişemeyen kişiler için, immünoterapiler önerilmektedir. Unrezekeable hastalarda ipilimumab,

nivolumab ve pembrolizumab olmak üzere onaylanmış üç immünoterapi ajanı mevcuttur.

Daha önce tedavi görmemiş metastatik mukozal melanomlu hastalar için nivolumab ve pembrolizumab monoterapisi kombinasyon tedavisi ile benzer etkinlik ve daha az toksisite göstermektedir. Nivolumab veya pembrolizumab monoterapisi ilerlemiş kutanöz melanomlu hastalarda sağkalımı uzatır. Bu ajanların mukozal melanomlu hastalardaki aktivitesini spesifik olarak ele alan randomize klinik çalışmalar olmamasına rağmen, daha genel bir popülasyonu kaydeden çalışmaların post-hoc analizlerinde bu alt grupta etkinlik gözlemlenmiştir⁽²³⁾. Metastatik melanomlu hastaların tüm alt gruplarına odaklanan klinik çalışmalardan derlenen veriler, mukozal melanomlu hastaların, kutanöz melanomlu hastalara göre tek ajanlı immünoterapiye daha az yanıt verdiğini göstermektedir. Rezeke edilemeyen evre III-IV melanomu olan ve nivolumab-ipilimumab ile tedavi edilen 533 hastayı içeren tek kollu bir faz IIIB çalışmasında (CheckMate 401), tüm çalışma popülasyonuna kıyasla mukozal melanomu olan hastalar için iki yıllık OS daha düşük bulunmuştur (%38'e karşı 63) (24). Nivolumab-ipilimumab kombinasyonu ile tedavi edilen ilerlemiş mukozal melanomu olan 35 hastadan oluşan bir alt grup ile kutanöz melanomlu 326 hasta karşılaştırıldığında mukozal melanomlu hastalarda hem daha düşük objektif yanıt oranları (%37'ye karşı %60) ve PFS (medyan 5,9'a karşı 11,7 ay) göstermiştir⁽²⁵⁾.

Metastatik melanomda nivolumab- ipilimumabın etkinliğini gösteren randomize faz III çalışmada (CheckMate-067) mukozal melanomlu 79 hastadan oluşan bir alt grup analizi yapılmıştır⁽²⁶⁾. Bu post-hoc alt grup analizinin ilk sonuçlarında minimum 60 aylık takipte nivolumab ipilimumab kombinasyonunun yanıt oranı %43 iken nivolumab monoterapisinde %30, ipilimumab monoterapisinde %7 dir. Tam yanıt oranı kombinasyon tedavisinde %14, nivolumab %4, ipilimumab için %0 dır. Bu üstünlük progresyonsuz sağkalımda ve beş yıllık genel sağkalımda görülmemiştir. Kombinasyon tedavisinde PFS %29, OS 36 ay iken tekli nivolumab monoterapisinde PFS %14 OS %17 dir.

Evre III veya IV melanomlu yaklaşık 1600 hastayı kapsayan üç randomize çalışmanın (KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 ve KEYNOTE-006) post-hoc analizinde, 84 hastada mukozal melanom tanısı mevcuttu. 33'ü ilk sıra tedavide ipilimumab almıştı. Mukozal melanomlu hastalar arasında pembrolizumab tedavisi, %19'luk genel objektif yanıt oranı gösterdi. PFS 2,8 ay iken OS 11,3 aydı.

Medyan yanıt süresi 27,6 aydı ve bu da kalıcı antitümör etkinliği gösteriyordu.

Japonya'da yapılan ilerlemiş mukozal melanomlu 329 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir kohort çalışması, monoterapi ve kombinasyon karşılaştırıldığında objektif yanıt oranlarında, progresyonsuz sağkalımda ve genel sağkalımda anlamlı bir fark olmadığını gösterdi. Grad 3 ve üzeri yanetki ise monoterapide daha düşük oranda görülmüştür⁽²⁷⁾.

Nivolumab-ipilimumab kombinasyonu nivolumab ya da pembrolizumab monoterapisi kullanılabilir. Tedavi seçimi hastanın performans durumuna, kombinasyon immünoterapisini tolere etme yeteneğine ve tedavinin hedeflerine göre bireyselleştirilmelidir. Semptomatik lezyonları hafifletmek için cerrahi ve/veya RT kullanılabilir.

Hedefe Yönelik Tedaviler

Mukozal melanomlu hastaların yaklaşık %25'inde somatik mutasyonlar veya KIT amplifikasyonu vardır. Bu hastalarda, KIT ve diğer tirozin kinazların küçük molekülli bir inhibitörü olan imatinib semptomatik hastalarda ve immünoterapiye uygun olmayan hastalarda kullanılır. İmatinib hızlı ve kalıcı tümör yanıtı sağlar⁽²⁸⁾. C-kit mutasyonlu mukozal melanomu olan 24 hastada yapılan faz II çalışmada, 7 hastada kısmi yanıt ve 5 stabil hastalıkta ortalama yanıt süresi 3 ila 11 ay arasındaydı⁽²⁹⁾. C-kit inhibitörünün ilerlemiş mukozal, akral veya kronik olarak güneşten zarar görmüş melanomlu hastalarda kullanımını araştıran 19 çalışmanın

(n=601) güncel bir meta-analizinde mukozal melanom için OS ve PFS katkısı gösterilmiştir. Exon 11 (L576P) veya exon 13'te (K642E) KIT mutasyonu olan hastalarda yapılan faz II çalışmalarda, genel yanıt oranları %16 ila 29 arasında değişmiştir. Exon 11 veya 13'ü içeren KIT mutant melanomlu hastalarda sorafenib, dasatinib ve sunitinib gibi diğer KIT inhibitörlerine yanıt verdikleri de rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada da nilotinibin kısmi yanıt oranı %26 saptanmıştır⁽³⁰⁻³³⁾.

Mukozal melanom ve TRK füzyon pozitif hastalığı olan hastalarda entrectinib ve larotrectinib kullanılabilir.

Metastatik kutanöz melanomlu hastalara benzer bir yaklaşım kullanarak, kontrol noktası inhibitör immünoterapisinde ilerlemiş veya kontrol noktası inhibitörü immünoterapisi için uygun olmayan, BRAF V600 mutasyonu taşıyan metastatik mukozal melanomlu hastalara BRAF ve MEK inhibitörlerinin kombinasyonunu önerilmektedir.

Sonuç

Mukozal melanom nadir görülür ve kötü prognoza sahiptir. Adjuvan ve metastatik hastalıkta immünoterapi ve hedefe yönelik ajanlarla tedavi seçenekleri arasında olsa da optimal tedavi yaklaşımına ilişkin veriler sınırlıdır. Mümkün olduğu durumlarda klinik araştırmalar teşvik edilmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Yde SS, Sjoegren P, Heje M, Stolle LB. *Mucosal Melanoma: a Literature Review. Curr Oncol Rep.* 2018 Mar 23; 20 (3): 28.
- (2) Lerner BA, Stewart LA, Horowitz DP, et al. *Mucosal melanoma: new Insights and therapeutic options for a unique and aggressive disease. Oncology (Williston Park)* 2017; 31 (11): e23-32.
- (3) Holmstrom M, Lund VJ. *Malignant melanomas of the nasal cavity after occupational exposure to formaldehyde. Br J Ind Med* 1991; 48: 9-11.
- (4) Ottaviano, M., Giunta, E. F., Marandino et al. *Anorectal and Genital Mucosal Melanoma: Diagnostic Challenges, Current Knowledge and Therapeutic Opportunities of Rare Melanomas. Biomedicines*, 10 (1).
- (5) Paolino G, Didona D, Macrì G, Calvieri S, Mercuri SR. *Anorectal Melanoma. In: Scott JF, Gerstenblith MR, editors. Noncutaneous Melanoma Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 Mar. Chapter 6.*
- (6) Ballantyne AJ. *Malignant melanoma of the skin of the head and neck. An analysis of 405 cases. Am J Surg* 1970; 120: 425-31.
- (7) Ascierto PA, Accorona R, Botti G, Farina D, Fos-sati P, Gatta G, Gogas H, Lombardi D, Maroldi R, Nicolai P, Ravanelli M, Vanella V. *Mucosal melanoma of the head and neck. Crit Rev Oncol Hematol.* 2017 Apr; 112: 136-152.
- (8) *National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clincial Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Head and Neck Cancers, Version 2.2022.*
- (9) Strojan P. *Role of radiotherapy in melanoma management. Radiol Oncol* 2010; 44: 1-12
- (10) Smith HG, Bagwan I, Board RE, Capper S, Coupland SE, Glen J, Lalondrelle S, Mayberry A, Muneer A, Nugent K, Pathiraja P, Payne M, Peach H, Smith J, Westwell S, Wilson E, Rodwell S, Gore M, Turnbull N, Smith MJF. *Ano-uro-genital mucosal melanoma UK national guidelines. Eur J Cancer.* 2020 Aug; 135: 22-30.

- (11) de Hullu JA, Hollema H, Hoekstra HJ, et al. Vulvar melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 2002; 94: 486.
- (12) Spencer KR, Mehnert JM. Mucosal Melanoma: Epidemiology, Biology and Treatment. *Cancer Treat Res.* 2016; 167: 295-320.
- (13) Cagir B, Whiteford MH, Topham A, et al. Changing epidemiology of anorectal melanoma. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1203.
- (14) Chen H, Cai Y, Liu Y et al (2016) Incidence, surgical treatment, and prognosis of anorectal melanoma from 1973 to 2011: a population-based SEER analysis. *Medicine (Baltimore)* 95: e2770
- (15) Singer M, Mutch MG. Anal melanoma. *Clin Colon Rectal Surg* 2006; 19:78.
- (16) Tchelebi L, Guirguis A, Ashamalla H. Rectal melanoma: epidemiology, prognosis, and role of adjuvant radiation therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 2569.
- (17) Podnos Y.D., Tsai N.-C., Smith D., Ellenhorn J.D. Factors Affecting Survival in Patients with Anal Melanoma. *Am. Surg.* 2006; 72: 917-920.
- (18) Trotti A, Peters LJ. Role of radiotherapy in the primary management of mucosal melanoma of the head and neck. *Semin Surg Oncol* 1993; 9: 246.
- (19) Falch C, Stojadinovic A, Hann-von-Weyhern C, et al. Anorectal malignant melanoma: extensive 45-year review and proposal for a novel staging classification. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 324
- (20) Lian B, Si L, Cui C, Chi Z, Sheng X, Mao L, Li S, Kong Y, Tang B, Guo J. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- α 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res.* 2013 Aug 15; 19 (16): 4488-98.
- (21) Kottschade LA, Pond GR, Olszanski AJ, Zakharia Y, Domingo-Musibay E, Hauke RJ, Curti BD, Schober S, Milhem MM, Block MS, Hieken T, McWilliams RR. SALVO: Single-Arm Trial of Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Therapy for Resected Mucosal Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2023 Jun 13; 29 (12): 2220-2225.
- (22) Lian B, Si L, Chi ZH, Sheng XN, Kong Y, Wang X, Tian H, Li K, Mao LL, Bai X, Tang BX, Yan XQ, Li SM, Zhou L, Dai J, Tang XW, Ran FW, Yao S, Guo J, Cui CL. Toripalimab (anti-PD-1) versus high-dose interferon- α 2b as adjuvant therapy in resected mucosal melanoma: a phase II randomized trial. *Ann Oncol.* 2022 Oct; 33 (10): 1061-1070.
- (23) Hamid O, Robert C, Ribas A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEY-NOTE-001, 002, 006. *Br J Cancer* 2018; 119:670
- (24) Dummer R, Corrie P, Gutzmer R, et al. First-Line, Fixed-Duration Nivolumab Plus Ipilimumab Followed by Nivolumab in Clinically Diverse Patient Populations With Unresectable Stage III or IV Melanoma: CheckMate 401. *J Clin Oncol* 2023; 41: 3917.
- (25) D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35: 226.
- (26) Shoushtari AN, Wagstaff J, Ascierto PA, et al. CheckMate 067: Long-term outcomes in patients with mucosal melanoma. *J Clin Oncol* 2020; 36: 15S.
- (27) Nakamura Y, Namikawa K, Yoshikawa S, et al. Anti-PD-1 antibody monotherapy versus anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 combination therapy as first-line immunotherapy in unresectable or metastatic mucosal melanoma: a retrospective, multicenter study of 329 Japanese cases (JMAC study). *ESMO Open* 2021; 6: 100325.
- (28) Lutzky J, Bauer J, Bastian BC. Dose-dependent, complete response to imatinib of a metastatic mucosal melanoma with a K642E KIT mutation. *Pigment Cell Melanoma Res* 2008; 21: 492.
- (29) Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A et al (2013) Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 31: 3182-3190
- (30) Quintás-Cardama A, Lazar AJ, Woodman SE, et al. Complete response of stage IV anal mucosal melanoma expressing KIT Val560Asp to the multikinase inhibitor sorafenib. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 737.
- (31) Kalinsky K, Lee S, Rubin KM, et al. A phase 2 trial of dasatinib in patients with locally advanced or stage IV mucosal, acral, or vulvovaginal melanoma: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2607). *Cancer* 2017; 123: 2688.
- (32) Zhu Y, Si L, Kong Y, et al. Response to sunitinib in Chinese KIT-mutated metastatic mucosal melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27S: ASCO #e20017
- (33) Guo J, Carvajal RD, Dummer R, et al. Efficacy and Safety of Nilotinib in Patients With KIT-Mutated Metastatic or Inoperable Melanoma: Final Results From the Global, Single-Arm, Phase II TEAM Trial. *Ann Oncol* 2017.



MELANOMDA EVRELERE GÖRE ONKOLOJİK TEDAVİ PRENSİPLERİ VE BİYOBELİRTEÇLER

Dr. Özlem Er⁽¹⁾, Dr. Elif Şenocak Taşçı⁽²⁾

(1) Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

(2) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Malign melanom vakalarının çoğu eksizyonun tedavi edici olabileceği erken evrede tanı alır. Bununla birlikte, hastalar tanı anında veya yıllar sonra metastatik evrede de başvurabilir. Çalışmalar, kontrol noktası inhibitörleri (anti-PD/PD-L1), sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein 4 (CTLA-4) inhibitörleri ve LAG-3 inhibitörleri kullanarak immünoterapinin ve BRAF ve MEK inhibitörleri kullanarak hedefe yönelik tedavinin gelişmesine olanak sağlamıştır. İmmünoterapi ve hedefe yönelik ajanlarla malign melanom tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş hem progresyonsuz hem de genel sağkalımda kemoterapiye kıyasla avantaj sağlamıştır.

Abstract:

Most cases of malignant melanoma are diagnosed at an early stage when excision may be curative. However, patients may also present metastatic at the time of diagnosis or years later. Studies have enabled the development of immunotherapy using checkpoint inhibitors (anti-PD/PD-L1), cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) inhibitors, and LAG-3 inhibitors, and targeted therapy using BRAF and MEK inhibitors. Significant advances have been made in the treatment of malignant melanoma with immunotherapy and targeted agents, providing advantages over chemotherapy in both progression-free and overall survival.

Malign melanom tedavisi 1787’de cerrahi eksizyon ile başlamış, tümör ve çevredeki sağlıklı dokunun çıkarılmasına 1892’de sentinel lenf nodu eksizyonu eklenmiştir⁽¹⁾. Birçok melanom vakası erken evrede tespit edilip cerrahi küratif tedavi olurken metastatik evrede başvuran hastalarda cerrahi yeterli olmayıp sistemik tedavi gerekmektedir.

Yakın zamana kadar metastatik melanomlu hastalar için tek tedavi seçeneği kemoterapi idi. 1975’te ilk onaylanan ilaç olan dakarbazin, çok yakın zamana kadar metastatik melanom tedavisinde standart tedavi olarak kullanılmaktaydı⁽²⁾. Dakarbazin ile en iyi yanıt kısmi olup ortalama sağkalım avantajı 5-11 ay arasında idi⁽³⁾. Daha etkin ve az toksik bir kemoterapi ajanı bulunamaması hekimleri erken evrede tanı konulabilmesi için halkın eğitilmesine yönlendirmişti. Faz II

klirik çalışmaların 2008 yılında yapılan bir analizinde ise değerlendirilen herhangi bir deneysel ajan ile dakarbazin arasındaki yanıt oranlarında çok az fark olduğu gösterildi⁽⁴⁾. 1992’de Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan yüksek doz interlökin-2 (IL-2) tedavisinin ise yüksek riskli hastaların adjuvan tedavisinde genel sağkalım katkısı olduğu halde az sayıda hastada etkin (%6 tam yanıt) olup yüksek düzeyde toksisite ile ilişkili olduğu görüldü⁽⁵⁾. İpilimumab’ın (anti-CTLA4) 2011 yılında FDA tarafından onaylanmasının ardından, immünoterapinin metastatik melanom tedavisindeki yeri kuvvetlendi⁽⁶⁾. 2007’de BRAF mutasyonunun melanom progresyonunda etkin olduğunun tanımlanması ise hedefe yönelik ajanların melanom tedavisinde yerini almasına neden oldu⁽⁷⁾. Dolayısıyla, kemoterapinin yeri optimal tedaviler ile progrese olan hastalarla sınırlı kaldı.

Rezeke edilebilir malign melanomlu hastalarda çeşitli faktörler hem adjuvan ya da neoadjuvan tedavi verme kararını hem de ajan seçimini etkiler. Faktörler arasında rekürrens riski, evre, lenf nodu tutulumu (mikroskobik ve makroskobik), BRAF mutasyon durumu, yaş, komorbiditeler ve tedavi tercihleri gibi hasta özellikleri yer alır. Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin (AJCC) tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemi⁽⁸⁾, prognozun en önemli belirleyicilerini içerir ve adjuvan veya neoadjuvan tedaviyi kararında kullanılan en önemli faktörlerden biridir. Bu derlemede malign melanomda evrelere göre onkolojik tedavi prensipleri ve biyoberliteçlerin yerinden bahsetmeyi hedefledik.

Malign Melanom ve Biyobelirteçler

Biyobelirteçler, malign melanom hastalarının teşhisinde, prognozunu belirlemede ve tedaviye yanıtın tahmin edilmesinde kullanılmaktadır. Temel olarak tümör dokusundan veya periferik kandan üretilirler.

Mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) yolu neredeyse tüm melanomlarda aktiftir⁽⁹⁾. Malign olmayan hücrelerde, bu yolu aktive etmek için bir büyüme faktörü reseptörü ile onun ligandı arasındaki etkileşim gereklidir. Bu, hücrenin büyüme ve hayatta kalmayı destekleyen bir dizi olaya yol açar. RAS ailesi üyeleri, bu tür sinyallerin iletiminde kritik araçlar olarak görev yapan G-proteinleridir. Kanser Genom Atlası'nın sonuçları ve melanomdaki diğer genomik analiz çalışmaları, kutanöz melanomların %25-30'unda onkogeneze üzerinde etkili NRAS mutasyonlarını saptamıştır⁽⁹⁾. Bu, hücre döngüsü üzerinde etkili bir seri protein aktivasyonuna yol açar. Ayrıca bahsedilen olaylar dizisine c-Met, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve KIT gibi çeşitli büyüme faktörü reseptörlerinin aşırı ekspresyonu ve/veya hiperaktivasyonu ve NRAS sinyalini baskılaması gereken NF1 tümör baskılayıcı geninin fonksiyon kaybı da eşlik eder⁽¹⁰⁾. Aslında NF1 mutasyonu, kutanöz melanomların BRAF ve NRAS mutasyonlarının ardından üçüncü ana genomik alt grubu olarak kabul edilir ve olguların %13'ünde mevcuttur⁽⁹⁾.

Aktive edilmiş RAS'ın en önemli sinyal yolağı RAS bağlanması takiben aktive olan serin/treonin kinazlar, BRAF ve CRAF'tır⁽¹¹⁾. Yolağın CRAF tarafından aktivasyonu ek adımlar gerektirirken, BRAF'ın tek başına aktivasyonu yeterlidir. Bu, melanomlu hastaların %40-50'sinde BRAF kinaz alanında aktive edici bir mutasyonun neden mevcut olduğunu ancak CRAF'ın aktive edici mutasyon olmadığını açıklayabilir⁽¹²⁾. RAF aktivasyonu MAPK ile etkileşime girerek MEK fosforilasyonunu başlattığında RAS/RAF/MEK/ERK yolağını aktive eder ve ERK'in aktivasyonu birçok malig-

nitenin patogeneğinde de kritik öneme sahip görülen bir dizi büyüme ve transforme edici sinyal oluşumuna neden olur. Kutanöz melanomda en sık görülen BRAF ve NRAS mutasyonlarıdır. Ek olarak BRAF V600E mutasyonları kadınlarda ve genç hastalarda en yaygın BRAF mutasyonu iken BRAF V600K ikinci en yaygın (%15) mutasyondur⁽¹³⁾. V600R, V600M, V600D ve V600G ise hastaların %5'i olmak üzere daha nadir görülen BRAF mutasyonlarıdır. NRAS veya BRAF'ın somatik mutasyonlarına sahip melanomlar daha kötü prognozla ilişkilidir. Bununla birlikte, BRAF mutasyonu pozitif hastalar, BRAF/MEK inhibitörleriyle tedavi imkanları olduğundan artmış yanıt oranları ve sağkalıma sahiptir.

BRAF V600 mutasyonu pozitif melanomlu hastaların çoğunda BRAF inhibisyonuna yönelik tedaviler hızlı tümör gerilemesi sağlar. BRAF ve MEK'in eşzamanlı inhibisyonu, tek başına BRAF inhibisyonuna kıyasla yanıt ve sağkalım oranını artırırken tedaviye direnci ve tek ajanlı BRAF inhibisyonu ile görülen toksisiteyi azaltır⁽¹⁴⁾. Bu nedenle kombine BRAF-MEK inhibitörü tedavisi, tek ajanlı BRAF inhibitörlerinin kullanımının yerini almıştır.

Tedavide kullanılan diğer bir biyobelirteç KIT mutasyonlarıdır. Akral melanomların yaklaşık %10'u ve mukozal melanomların %5'i BRAF'ta aktive edici mutasyonlar barındırırken %15'inde somatik mutasyonlar veya KIT amplifikasyonu bulunur. KIT mutasyonlarına sahip melanomların yalnızca üçte biri hedefe yönelik tedaviye (imatinib) yanıt verirken amplifikasyona olanlar KIT inhibitör tedavisinden fayda görmemektedir⁽¹⁵⁾.

Tedavide belirleyici biyobelirteçlerin yanı sıra melanom hastalarının takibinde serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesinin prognostik bir faktör ve AJCC evreleme sisteminin bir bileşeni olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Balch ve arkadaşlarının yaptığı bir analizde serum LDH seviyesi yüksek olan metastatik hastaların genel sağkalım (GSK) süresi 1 yıldan az iken normal olan hastalarda yaklaşık 2 yıla ulaşmaktaydı⁽¹⁶⁾. Yine aynı çalışmada yüksek serum LDH seviyesi olan hastaların yalnızca %10'u 5 yıl sonunda hayatta iken normal olan hastaların %25'i sağ idi. BRAF/MEK inhibitör tedavi etkinliğinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada da LDH seviyesi normal olan hastaların %43'ü 5 yıl sonunda hayatta idi⁽¹⁷⁾.

Sistemik tedaviye başlamadan önce, metastatik melanomlu hastaların tümörleri, hedeflenebilir mutasyonlar açısından test edilmelidir. Herhangi bir mutasyonun varlığı, ileri evre veya metastatik melanom vakaları için tedavilerin seçilmesinde ve sıralanmasında önemli bir

faktördür. Genetik analizler için dokusu mevcut olan hastalarda yaklaşım, mutasyon durumu sistemik tedavi kararını etkilediğinden BRAF V600 mutasyonunu hızlı bir şekilde değerlendirmektir. BRAF V600 mutasyonları, diğerlerinin yanı sıra tek gen polimeraz zincir reaksiyon analizleri kullanılarak da belirlenebilir⁽¹⁸⁾. BRAF V600 mutasyonunun tanımlanmadığı hastalarda, diğer mutasyonları saptamak için tercih edilen yaklaşım yeni nesil DNA dizilimidir (NGS). NGS ayrıca, immünoterapiye yanıtı etkileyen ancak immünoterapi ile tedavi seçeneğini etkilemeyen tümör mutasyon yükünün düzeyi hakkında da bilgi sağlayabilir. NGS ile tüm mutasyonlar belirlenebilirken bunlardan yalnızca az bir kısmının hedeflenebilir olduğu unutulmamalıdır.

Evre I ve IIA Hastalıkta Tedavi

Düşük riskli özelliklere sahip tümörü olan bu hastalarda tekrarlama riski de düşük olduğundan, tek başına cerrahi küratif kabul edilir ve adjuvan tedavi endikasyonu yoktur⁽¹⁹⁾.

Evre IIB ve IIC Hastalıkta Tedavi

Rezeke edilmiş yüksek riskli nod negatif hastalar (evre IIB ve IIC) nod pozitif hastalığı olanlarla benzer nüks ve metastatik hastalık riski altında olduğundan tedavide 1 yıl adjuvan immünoterapi önerilmektedir. Evre IIB hastalığı olanlarda hastalığın tekrarlama riski biraz daha düşük olduğundan uzun vadeli immünoterapiye bağlı yan etkilerin potansiyel risklerini önlemek ve hastalığın tekrarlama durumu immünoterapiyi tedavi seçeneği olarak korumak adına takip de önerilebilmektedir.

Opere olmuş evre IIB ve IIC melanom hastalarının dahil edildiği 976 hastadan oluşan çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışmada hastalara 1 yıl adjuvan pembrolizumab tedavisi verilmiş ve ortalama 27 aylık takipte, pembrolizumabın tüm hastalar için nüksüz sağkalımı (NSK) plaseboya göre iyileştirdiği görülmüştür (2 yıllık NKS %81'e karşı %73)⁽²⁰⁾. Adjuvan pembrolizumab ayrıca uzak metastazsız sağkalımı da (UMSK) iyileştirmiştir (2 yıllık UMSK %88'e karşı %82). Adjuvan nivolumab ise tamamen rezeke edilmiş evre IIB ve IIC 760 hasta üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü bir faz III çalışmada (CheckMate-76K) değerlendirilmiştir⁽²¹⁾. İlk sonuçlarda, yaklaşık 16 aylık takipte, bir yıllık nivolumab tedavisi NSK'yi (1 yıllık NSK %89'a karşı %79) ve UMSK'yi (1 yıllık DMFS %92'ye karşı %79) plaseboya göre iyileştirmiştir. Bu verilere dayanarak, tam rezeksiyonu takiben evre IIB ve IIC'de adjuvan pembrolizumab ve nivolumab kullanılmaya başlanmıştır.

Evre IIIA Hastalıkta Tedavi

Evre IIIA (düşük riskli nod pozitif) hastalıkta ülsere olmayan primer tümörü ≤ 2 mm olan ve sentinel lenf düğümleri < 1 mm tümör içerenler için sistemik tedavi yerine gözlem önerilebilmektedir. Çalışmalar, düşük hacimli hastalığı olan bu grubun rekürrens riskinin %20'den az olduğunu ve 5 yıllık NSK'nin %90'ın üzerinde olduğunu göstermektedir⁽¹⁵⁾. Adjuvan tedaviyle ilgili klinik araştırmalar, düşük nüks riski nedeniyle çoğu zaman bu hastaları kapsamamaktadır. Rezeke edilmiş evre IIIA melanomlu diğer tüm hastalar için tümörün BRAF mutasyon durumuna göre adjuvan sistemik tedavi önerilmektedir. BRAF mutant tümörü olmayan hastalar tek ajan anti-PD-1 inhibitörü olan nivolumab ve pembrolizumabı 1 yıl kullanılırken, BRAF mutant tümörü olan hastalarda ya tek ajan bir anti-PD-1 inhibitörü ya da BRAF-MEK inhibitörü olan dabrafenib-trametinib ile hedefe yönelik tedavi önerilmektedir⁽¹⁵⁾.

Evre IIIB, IIIC ve IIID Hastalıkta Tedavi

Yüksek riskli nod pozitif hastalığı olan hastalar rekürrens açısından önemli risk altındadır. Evre IIIB, IIIC ve IIID olup rezektabl makroskobik hastalığı olan vakalarda primer cerrahi yerine neoadjuvan immünoterapi ile başlanması düşünülebilir⁽¹⁵⁾. Makroskobik hastalık, görüntüleme veya fizik muayenede klinik olarak tespit edilen lenf düğümleri veya patolojiyle doğrulanan, transit veya satellit metastazlar olarak tanımlanır. Neoadjuvan pembrolizumab tedavisinin rasyoneli randomize faz II SWOG S1801 çalışmasına dayanmaktadır⁽²²⁾. Beyin metastazı olmayan, rezeke edilebilir makroskobik evre IIIB-IV kutanöz melanomu olan 313 hasta neoadjuvan veya adjuvan immünoterapi kollarına randomize edildi. Ortalama 15 aylık takipte neoadjuvan immünoterapi, tüm alt gruplarda adjuvan tedaviye kıyasla olaysız sağkalımı (OSK) iyileştirdi (2 yıllık EFS %72'ye karşı %49) ancak GSK verileri henüz olgunlaşmamıştı. Neoadjuvan tedavi almış 142 hasta arasında tam ve kısmi radyolojik yanıt oranları sırasıyla %6 ve %41 idi. Her ne kadar iki tedavi kolunda benzer oranda hasta opere olabilmisse dahi progresyon veya rekürrens adjuvan tedaviye kıyasla neoadjuvan tedavide daha az sıklıkta meydana geldi (%20'ye karşı %40). Patolojik komplet yanıt (pCR) oranları ise ilk değerlendirmede %21 saptandı. Neoadjuvan pembrolizumabın BRAF mutant hastalıkta da etkin olduğu gösterildi⁽²³⁾. Diğer bir neoadjuvan seçenek ise faz I/II çalışmalarda majör patolojik yanıtın %70-80'lere ulaştığı nivolumab ve ipilimumab kombinasyonudur^(24, 25).

Yüksek riskli hastalarda neoadjuvan immünoterapinin yararı net iken BRAF mutant hastalarda yapılan

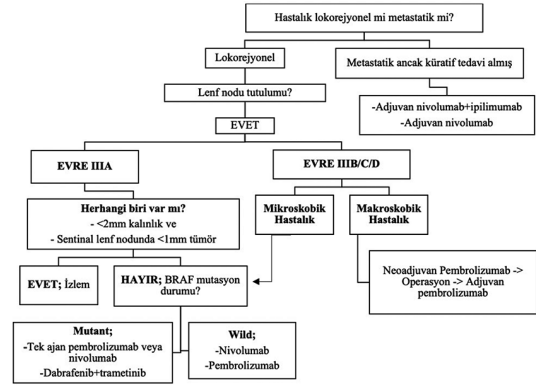
neoadjuvan hedefe yönelik tedavi çalışmaları halen devam etmektedir. Her ne kadar pCR oranları %50'leri bulsa dahi neoadjuvan immunoterapi ile karşılaştırıldığında yanıt sürekliliği kısıtlıdır⁽²⁶⁾. Primer cerrahi olan hastalarda ise adjuvan immunoterapi veya BRAF mutant ise adjuvan hedefe yönelik tedavi önerilmektedir.

Mikroskobik hastalığı olan evre IIIB/C/D hastalarda öncelikle cerrahi, takiben adjuvan immunoterapi veya hedefe yönelik tedaviler önerilmektedir⁽¹⁵⁾. Primer cerrahi sonrası BRAF mutant olmayan ve öncesinde neoadjuvan tedavi almamış hastalarda adjuvan pembrolizumab veya nivolumab kullanılmaktadır. Nivolumab'ın ipilimumab ile karşılaştırıldığı 906 yüksek riskli nod pozitif hastanın dahil edildiği bir çalışmada 62 aylık takipte nivolumab ile 5 yıllık sağkalım %39 karşın %50 idi⁽²⁷⁾. Benzer şekilde opere 1019 evre III hastanın dahil edildiği adjuvan pembrolizumab çalışmasının 3 yıllık takip sonuçlarında evre ve BRAF durumundan bağımsız olarak NSK plaseboya göre %41'den %60'a yükselmiş ancak GSK yararı elde edilememiştir⁽²⁸⁾. Diğer sistemik tedavilerle (yüksek doz interferon alfa 2-b veya ipilimumab) karşılaştırıldığı bir faz III çalışmada da yine 4 yıllık takipte pembrolizumab ile NSK'da iyileşme olurken GSK'da herhangi bir fark yoktu⁽²⁹⁾.

Primer rezeke edilmiş, BRAF V600 mutasyonu olan yüksek riskli nod pozitif mikroskobik hastalığı olan ve daha önce neoadjuvan tedavi almamış hastalar için adjuvan tedavi seçenekleri bir yıl immünoterapi veya dabrafenib-trametinib ile hedefe yönelik tedavidir. Vemurafenib'in adjuvan tedavide tek ajan olarak etkinliğini göstermesinin ardından dabrafenib-trametinib kombinasyonu COMBI-AD çalışmasında adjuvan tedavide plaseboya karşı NKS ve GSK'yi iyileştirmiştir^(30, 31). Bu çalışmada, primer rezeke edilmiş BRAF V600 mutasyonu pozitif evre III melanom tanılı 870 hasta, bir yıl boyunca plaseboya karşı dabrafenib (günde iki kez 150 mg) ve trametinib (günde bir kez 2 mg) kombinasyonu kullanmışlardı. 5 yıllık ortalama takipte, tüm alt gruplarda, dabrafenib ve trametinib kombinasyonu hem NSK'yı (%36'ya karşı %52) hem de UMSK'yı (%65'e karşı 54) iyileştirmiştir. Kombinasyon tedavisi aynı zamanda 3 yıllık GSK'yı da iyileştirmiştir (%77'ye karşı %86).

Evre III hastaların adjuvan tedavisinde immünoterapi ve hedefe yönelik ajanlar, farklı toksisite profillerine sahip etkili seçeneklerdir. Ancak bu ajanlar randomize çalışmalarda doğrudan karşılaştırılmadığı için optimal tedaviye vaka bazında karar vermek gerekmektedir. Hedefe yönelik tedavilerin aksine immunoterapi ile elde edilen yanıtlar daha uzun süreli iken kalıcı yan

etkiler (özellikle endokrinolojik yan etkiler) görülebilmektedir. Bunun aksine BRAF hedefli tedaviler oral ajanlar olup yan etkileri geçici olduğundan daha tolere edilebilir kabul edilir. Yine immunoterapinin kontraendike olduğu hastalarda (immünesupresif tedavi alan, otoimmün hastalığı olan vb) hedefe yönelik tedaviler ilk seçeneği oluşturmaktadır. Evrelere göre tedavi prensipleri (Şekil 1)'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Rezeke edilebilir malign melanom tedavisinde adjuvan ve neoadjuvan seçimi

Evre IV (Metastatik) Hastalıkta Tedavi

Evre IV hastalığı olan ancak küratif tedavi uygulanmış (cerrahi veya radyoterapi ile) hastalıksız kabul edilen olgularda, BRAF V600 mutasyon durumuna bakılmaksızın nivolumab-ipilimumab kombinasyon tedavisi önerilmektedir. 167 hastanın dahil edildiği IM-MUNED⁽³²⁾ çalışmasında nivolumab monoterapisi ve plaseboya kıyasla kombinasyon tedavisinin ortalama 49 aylık takipte tüm popülasyonda HSK'da (4 yıllık RFS %64'e karşın %31) iyileşme sağladığı görüldü. GSK'daki iyileşme ise plaseboya karşı olurken (4 yıllık RFS %84'e karşın %63) nivolumaba karşı sağlanamamıştır. Nivolumab monoterapisi ise plaseboya karşı HSK avantajı sağlasa dahi GSK avantajı elde edilememiştir. Kombine tedavinin yan etkilerinden çekinilen veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda GSK katkısı olmasa dahi nivolumab monoterapisi komplet rezeke hastalarda HSK katkısı göz önünde bulundurularak adjuvan tedavide önerilmektedir. Bu grupta pembrolizumab monoterapisi de sağkalım avantajı göstermekte ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarında ilk sırada önerilmektedir⁽³³⁾.

Tedavi-naif BRAF V600 mutant metastatik hastalıkta, hedefi yönelik tedavi yerine kombine immünoterapi önerilmektedir. Randomize bir faz III çalışma olan DREAMseq⁽³⁴⁾, daha önce tedavi görmemiş BRAF mutant melanomlu 265 hastayı nivolumab-ipilimumab

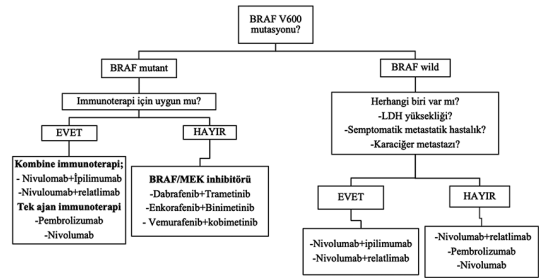
tedavisini takiben idame nivolumab veya dabrafenib-trametinib kollarına ayırmıştı. Progresyon durumunda alternatif rejime geçildi. Ortalama 28 aylık takipte, hedefe yönelik tedavi ve ardından immünoterapi ile karşılaştırıldığında, immünoterapi ve ardından hedefe yönelik tedavinin GSK'yi %20 iyileştirdiği görüldü. Bu sekans aynı zamanda progresyonsuz sağkalımda (PSK) 3,3 aylık bir avantaj sağlarken ortalama yanıt süresinde de anlamlı bir iyileşme gösterdi. Tedaviye immünoterapi ile başlanması kalıcı yanıt ve uzun vadeli GSK faydası sunmaktadır. Buna karşılık, hedefe yönelik tedavi başlangıçta hızlı bir tedavi yanıtı sunabilirken yanıtın süresi daha sınırlıdır. BRAF mutant hastalığı olan çoğu hastada progresyon durumunda başlanan immünoterapinin, hedefe yönelik tedaviden sonra kullanıldığında etkinliğinin azaldığı görülmüştür. Benzer sonuçlar, immünoterapi (nivolumab-ipilimumab) ve hedefe yönelik tedavinin (encorafenib-binimetinib) değişen sıralama yaklaşımlarını karşılaştıran, takibi devam eden bir randomize faz II çalışmada (SECOMBIT) da görülmüştür⁽³⁵⁾. Plasebo kontrollü bir faz III çalışmada daha önce tedavi görmemiş metastatik melanomlu 945 hasta nivolumab-ipilimumab takiben nivolumab, nivolumab monoterapisi ve ipilimumab monoterapisi randomize edilmişti⁽³⁶⁾. 6,5 yıllık takipte BRAF V600 mutant tümörleri olan 301 hastanın, nivolumab'a kıyasla kombinasyondan daha fazla fayda sağladığı görüldü. Kombinasyonun immünoterapi ayrıca daha agresif hastalığı olanlarda da (örn. yüksek laktat dehidrojenaz, beyin metastazı veya semptomatik sistemik metastaz) etkili olmuştur.

Nivolumab-relatlimab (anti-LAG3) kombinasyonunu değerlendiren RELATIVITY-047 çalışması ise unrezektabl veya metastatik BRAF V600 mutant 275 hastayı içermektedir⁽³⁷⁾. Genel popülasyonda görülen nivolumab'a relatlimabın eklenmesiyle PSK'da iyileşme BRAF mutant popülasyonda da gözükümüştü.

Monoimmünoterapiler değerlendirildiğinde, BRAF mutant ve wild tip melanomlu hastalarda pembrolizumab etkinliği gösterilmiştir⁽³⁸⁾. İlerlemiş melanomlu 1558 hastayı kapsayan üç randomize çalışmanın (KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 ve KEYNOTE-006) post-hoc analizinde, BRAF wild ve BRAF V600E/K-mutant melanomlu hastalar benzer 4 yıllık PSK (%23'e karşı %20) ve GSK (%38'e karşı %35) oranlarına sahipken objektif yanıt oranlarında istatistiksel olarak küçük bir anlamlı fark mevcuttu (%40'a karşı %34)⁽³⁹⁾.

Daha önce tedavi görmemiş, BRAF V600 mutasyonları olan ve immünoterapiyi reddeden veya immünoterapiye uygun olmayan hastalar için, tedavi şekli BRAF/MEK inhibitörleri ile hedefe yönelik te-

davilerdir. (Şekil 2) Üç farklı kombinasyon tedavisi kullanılabilmektedir; dabrafenib-trametinib, encorafenib-binimetinib ve vemurafenib-kobimetinib. Tüm kombinasyonlar %70'lere varan objektif yanıt oranları ile benzer etkinliğe sahipken birebir karşılaştırılmadıkları için önceliklendirme yapılamamaktadır. Seçim, metastatik hastalığın bölgeleri, hastanın performansı ve potansiyel toksisiteler gibi birçok faktöre dayanmaktadır. Örneğin, santral sinir sistemi metastazı olan hastalar için, kan-beyin bariyerini geçebileceğinden dabrafenib-trametinib kombinasyonu daha etkili kabul edilmektedir. Hedefe yönelik tedavileri ile başta pireksi ve dermatolojik yan etkiler olmak üzere gastrointestinal, kardiyovasküler, pulmoner, hematolojik, nörolojik ve oküler yan etkiler görülebilmektedir. Kombinasyon tedavilerinin kullanılmasıyla bu yan etkilerin sıklığı azalmaktadır.



Şekil 2. Ekstrakraniyal metastatik melanomlu hastalarda sistemik tedavi yaklaşımı

Dabrafenib, encorafenib ve vemurafenib BRAF kinazın spesifik inhibitörleri iken trametinib, binimetinib ve kobimetinib MEK1/MEK2'nin güçlü inhibitörleridir. BRAF/MEK inhibitör tedavilerinin BRAF inhibitörü ile karşılaştırıldığı çalışmalar kombine tedavilerin BRAF mutant metastatik melanom tedavisinde hem PSK ve GSK avantajı hem de objektif yanıt oranlarında iyileşme sağladığını göstermiştir^(40, 41, 42). COMBI-d ve COMBI-v'nin kombine analizinde, dabrafenib ve trametinib kombinasyonu sırasıyla yaklaşık 11 ve 26 aylık ortalama HSK ve GSK göstermiştir⁽⁴³⁾. %19 hastada tam yanıt mevcuttur.

BRAF V600 mutant hastalarda hedefe yönelik tedaviler ile immünoterapi kombinasyonları son yıllarda gündeme gelmektedir. Bu tedavileri birleştirmenin mantığı, hem hedefe yönelik tedavinin yüksek yanıt oranlarını hem de immünoterapinin kalıcı yanıtlarını elde etmektir⁽⁴⁴⁾. Randomize faz II ve faz III çalışmalarından elde edilen veriler, hedefe yönelik tedaviye immünoterapi eklenmesinin HSK ve yanıt süresini artırdığını gösterdiğinden atezolizumab-vemurafenib-kobimetinib kombinasyonu FDA tarafından onaylanmıştır⁽⁴⁵⁾. Bu-

nunla birlikte, spartalizumab-dabrafenib-trametinib üçlü kombinasyonu, HSK'da benzer fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir iyileşme göstermiştir⁽⁴⁶⁾. Ayrıca, GSK ve objektif yanıt oranlarında anlamlı iyileşme olmadığı gibi toksisite de daha fazla olmuştur. Bu üçlü kombinasyonlar, standart tedavi olan immünoterapi ardından progresyon gelişmesi üzerine hedefe yönelik tedavinin sıralı kullanımıyla doğrudan karşılaştırılmamıştır. Bu nedenle, kombine immünoterapi ve hedefe yönelik tedavi rutin olarak kullanılmamaktadır.

Daha önce tek ajan bir PD-1 inhibitörü (örn., nivolumab veya pembrolizumab) ile adjuvan immünoterapi uygulanmış BRAF V600 mutant hastalar metastatik hastalıkla başvurduğunda başlangıç tedavisi nivolumab-ıpilimumab kombinasyonu olarak tercih edilmektedir. Bununla birlikte, karşılaştırmalı verilerin yokluğunda, BRAF/MEK inhibitör kombinasyonu makul bir alternatiftir. Bu hastaları tedavi direnci göz önüne bulundurularak tek ajanlı PD-1 inhibitörleriyle tedavi etmek ise uygun değildir.

Daha önce adjuvan hedefe yönelik tedavi ile tedavi edilmiş BRAF V600 mutant hastalığı olan hastalar için metastatik dönemde tedavi seçeneği immünoterapi olmaktadır. Bununla birlikte, spesifik tedavi seçenekleri, hedefe yönelik tedavinin önceki toleransına ve adjuvan tedavinin tamamlanması ile progresyon arasındaki süreye bağlıdır. Hastalığın nüksetme süresi 6 aydan az olan hastaların daha önce alınan hedefe yönelik tedaviye direnç geliştirmesi muhtemel olduğundan hedefe yönelik tedavi ile yeniden tedavi yerine kombine veya monoimmünoterapi daha uygun olmaktadır⁽¹⁸⁾. Adjuvan tedavi tamamlandıktan 6 aydan daha uzun bir süre sonra tekrarlayan ve/veya hedefe yönelik tedaviye tolerans göstermeyen hastalarda immünoterapi öncelikli tercih olacağı gibi hedefe yönelik tedaviler (son dozdan sonra 3 ay geçmiş olmak kaydıyla) tekrar denenebilir. Metastatik evrede hem immünoterapi hem de hedefe yönelik tedavilerde progresyon görülen hastalarda ise hastaları klinik çalışmalara yönlendirmek en uygun tercih olacaktır. Tümör-infiltrate edici lenfositler mutasyon durumundan bağımsız olarak metastatik melanom tedavisinde etkinlik göstermiştir ancak çalışmalar devam etmektedir⁽⁴⁷⁾.

BRAF V600 mutasyonu saptanmayan metastatik melanom vakalarında öncelikli tedavi seçeneği immünoterapidir. Tümör yüküne bağlı olarak kombine veya monoterapiler tercih edilebilir. Toksisite gelişmediği durumlarda immünoterapiye 2 yıl devam edilmesi tercih edilmektedir. KEYNOTE-006 çalışmasında 2 yıl pembrolizumab tedavisini tamamlayan %19 yanıtlı

hastada 3 yıllık GSK %94 saptanmıştı⁽³⁸⁾. Tam yanıtlı hastalarda ise immünoterapiyi 2 yıla tamamlamak veya 6 ay kullanmak benzer HSK sonuçları gösterdi.

Oligometastatik hastalık tedavisinde, immünoterapi ve hedefe yönelik tedavi çağında cerrahinin optimal rolü, zamanlaması ve sonucu henüz net değildir. Hastalar, ilk olarak tüm metastatik lezyonların tamamen rezeksiyonunun uygun olup olmadığı açısından değerlendirilmelidir. Çoğu vakada yaygın metastatik hastalık gelişmesine rağmen, metastatik hastalığın tam rezeksiyonu uzun süreli sağkalım ile ilişkilidir. Tüm metastazların rezeksiyonu sonrası hastalısız olsa dahi adjuvan tedavi önerilmelidir. Cerrahi metastazektominin uygun olmadığı hastalarda sistemik tedavi verilmelidir.

Beyin metastazları, metastatik melanomlu hastalarda sık görülür ve hem morbidite hem de mortalitenin önemli bir nedenidir. Santral sinir sistemi lezyonlarının kontrolü melanom tedavisinde önceliklidir. İmmünoterapi ve hedefe yönelik tedavi ile sistemik tedavi, beyin de dahil olmak üzere hastalığın tüm bölgelerinde aktiviteye sahip olduğundan prognozu önemli ölçüde iyileştirmiştir. Küçük (<1 cm), minimal semptomatik veya asemptomatik beyin metastazları olan hastalarda öncelikli olarak lokal yerine sistemik tedavi tercih edilmektedir⁽⁴⁸⁾. Daha önce sistemik tedavi almamış hastalar bu yaklaşım için en uygun adaylardır ve tedavi seçimini ekstrakraniyal hastalığın yaygınlığı ve BRAF mutasyon durumu belirler. BRAF mutasyonu içermeyen ve aktif ekstrakraniyal hastalığı olan hastalar için, intrakraniyal yanıt oranları nedeniyle diğer sistemik rejimlere göre avantajlı olan nivolumab-ıpilimumab kombinasyonu tercih edilebilir. BRAF mutant tümörü olan hastalar için hem kombine immünoterapi hem de kombine hedefe yönelik tedavi intrakraniyal olarak aktiftir⁽⁴⁹⁾. Semptomatik ekstrakraniyal hastalığı olmayan hastalarda öncelikle immünoterapi tercih edilebilir. Sistemik tedavi sırasında veya sonrasında intrakraniyal progresyon gösteren hastalarda kurtarma tedavisi olarak radyoterapi ve cerrahi yerini korumaktadır.

Semptomatik veya multipl beyin metastazı olanlarda progresyon hızlı fonksiyonel ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açabileceğinden lokal kontrol önceliklidir. Bu hastalarda sistemik tedavinin rolü ve sistemik tedaviyi cerrahi veya radyoterapi ile entegre etmek için en uygun zamanlama hakkında gelişen veriler olmasına rağmen, erken lokorejyonel santral sinir sistemi tedavisi bu hastaların çoğunda öncelik olmaya devam etmektedir. Soliter büyük (>3 cm) tümörlerde ve ciddi ödeme neden olan lezyonlarda cerrahi rezeksiyon tercih edilen yaklaşımdır. Radyoterapi ile karşılaştırıldığında,

bu tür tümörlerin rezeksiyonu tipik olarak daha hızlı semptomatik iyileşme ve peritümöral ödemin çözülmesi ile ilişkilidir. Lokal nüks riskini en aza indirmek için, ameliyat sonrası tek fraksiyonlu veya hipofraksiyone radyoterapi veya rezeksiyon yatağına fraksiyone radyoterapi, beyin cerrahisine yardımcı olarak kullanılır.

miştir. Cerrahi rezeksiyona aday olmayan hastalar için radyoterapi önerilmektedir. Tedavi altında yeni beyin metastazı gelişen hastalarda lezyon boyutu, semptom durumu, hastanın performansı ve sağkalım beklentisi değerlendirilerek cerrahi ve radyoterapi sonrası sistematik tedavinin devamı değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- (1) Rebecca VW, Sondak VK, KSMS. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma Res.* 2013; 22 (2): 114-22.
- (2) Davis LE, Shalin SC, Tackett AC. Current state of melanoma diagnosis and treatment, *Cancer Biology & Therapy.* 2019; 20: 11, 1366-79.
- (3) Lee C, Collichio F, Ollila D, Moschos S. Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clin Dermatol.* 2013; 31 (2): 141-47.
- (4) Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008; 26: 527-34
- (5) Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1999; 17: 2105-16.
- (6) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363: 711-23.
- (7) Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature.* 2007; 445: 851-57.
- (8) Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018; 18 (8): 775-84.
- (9) Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015; 161 (7): 1681-96.
- (10) Furge KA, Kiewlich D, Le P, et al. Suppression of Ras-mediated tumorigenicity and metastasis through inhibition of the Met receptor tyrosine kinase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98 (19): 10722-7.
- (11) Beeram M, Patnaik A, Rowinsky EK. Raf: a strategic target for therapeutic development against cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (27): 6771-90.
- (12) Fischer A, Hekman M, Kuhlmann J, Rubio I, Wiese S, Rapp UR. B- and C-RAF display essential differences in their binding to Ras: the isoform-specific N terminus of B-RAF facilitates Ras binding. *J Biol Chem.* 2007; 282 (36): 26503-16.
- (13) Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (10): 1239-46.
- (14) Dummer R, Brase JC, Garrett J, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAFV600-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (3): 358-72.
- (15) Sosman J. Adjuvant and neoadjuvant therapy for cutaneous melanoma. In: *UpToDate*, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Accessed on 19.01.2024)
- (16) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199-206.
- (17) Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381 (7): 626-36.
- (18) Sosman J. Systemic treatment of metastatic melanoma lacking a BRAF mutation. In: *UpToDate*, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Accessed on 19.01.2024)
- (19) Sullivan RJ, Atkins MB, Kirkwood JM, et al. An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma:

- version 2.0. *J Immunother Cancer*. 2018; 6 (1): 44
- (20) Long GV, Luke JJ, Khattak MA, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23 (11): 1378-88.
 - (21) Long G, Vecchio M, Weber J et al. Adjuvant therapy with nivolumab versus placebo in patients with Stage IIB/C melanoma (CheckMate-76K). Society of Melanoma Research. Presented as a late-breaking plenary abstract on October 19, 2022. <https://clin.larvol.com/abstract-detail/SMR%202022/60490438> (Accessed on December 06, 2022).
 - (22) Patel SP, Othus M, Chen Y, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2023; 388 (9): 813-23.
 - (23) Long G, Carlino M, Au-Yeung G, et al. NeoTrio: Randomized trial of neoadjuvant (NAT) pembrolizumab (Pembro) alone, in sequence (SEQ) with, or concurrent (CON) with dabrafenib plus trametinib (D+T) in resectable BRAF-mutant stage III melanoma to determine optimal combination of therapy. *Journal of Clin Onco*. 2022; 40 (16): e9503.
 - (24) Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med*. 2021; 27 (2): 301-9.
 - (25) Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20 (7): 948-60.
 - (26) Amaria RN, Menzies AM, Burton EM, et al. Neoadjuvant systemic therapy in melanoma: recommendations of the International Neoadjuvant Melanoma Consortium. *Lancet Oncol*. 2019; 20 (7): e378-e389.
 - (27) Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21 (11): 1465-77.
 - (28) Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38 (33): 3925-36.
 - (29) Grossmann KF, Othus M, Patel SP, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus IFN α 2b or Ipilimumab in Resected High-Risk Melanoma. *Cancer Discov*. 2022; 12 (3): 644-53.
 - (30) Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (4): 510-20.
 - (31) Dummer R, Brase JC, Garrett J, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAFV600-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21 (3): 358-72.
 - (32) Livingstone E, Zimmer L, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet*. 2022 1; 400 (10358): 1117-29.
 - (33) National Comprehensive Cancer Network. Melanoma (version 3.2023). 2023. Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
 - (34) Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023; 41 (2): 186-97.
 - (35) Ascierto PA, Mandalá M, Ferrucci PF, et al. Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2023; 41 (2): 212-21.

- (36) Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022; 40 (2): 127-37.
- (37) Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022; 386 (1): 24-34.
- (38) Robert C, Ribas A, Schachter J, et al Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019; 20 (9): 1239-51.
- (39) Puzanov I, Ribas A, Robert C, et al. Association of BRAF V600E/K Mutation Status and Prior BRAF/MEK Inhibition With Pembrolizumab Outcomes in Advanced Melanoma: Pooled Analysis of 3 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2020; 6 (8): 1256-64.
- (40) Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017; 28 (7): 1631-39.
- (41) Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (5): 603-15.
- (42) Ribas A, Daud A, Pavlick AC, et al. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2020; 26 (1): 46-53.
- (43) Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019; 381 (7): 626-36.
- (44) Yu C, Liu X, Yang J, et al. Combination of Immunotherapy With Targeted Therapy: Theory and Practice in Metastatic Melanoma. *Front Immunol*. 2019; 10: 990.
- (45) Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395 (10240): 1835-44.
- (46) Dummer R, Long GV, Robert C, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Spartalizumab Plus Dabrafenib and Trametinib for BRAF V600-Mutant Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022; 40 (13): 1428-38.
- (47) Rohaan MW, Borch TH, van den Berg JH, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022; 387 (23): 2113-25.
- (48) Sosman J. Management of brain metastases in melanoma. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Accessed on 19.01.2024)
- (49) Rulli E, Legramandi L, Salvati L, Mandala M. The impact of targeted therapies and immunotherapy in melanoma brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2019; 125 (21): 3776-89.



MELANOMDA RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME PRENSİPLERİ

Dr. Seray Zorlu^(*)

(*) Acıbadem Kent Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İzmir

Özet:

Kutanöz melanom insidansı giderek artmaktadır. Metastatik olan melanom, birden çok organda yayılabildiği için tümör değerlendirmesinde, evrelemede ve takipte görüntüleme modaliteleri önemli bir rol oynamaktadır. Şu anda, tümör evrelemesi, takibi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi için bilgisayarlı tomografi (BT) en yaygın kullanılan tekniktir. Ancak ultrason, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) gibi diğer görüntüleme yöntemleri de bu tümörün değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu makalede, metastatik melanomun yayılma yolları, yakın zamanda güncellenen National Comprehensive Cancer Network kılavuzu (NCCN Guidelines Version 3.2023 Melanoma: Cutaneous) doğrultusunda evreleme, patoloji, yaygın ve nadir görülen bölgelerdeki tipik ve atipik görüntüleme özellikleri ile tedavi yöntemleri gözden geçirilecektir.

Abstract:

The incidence of cutaneous melanoma is steadily increasing. Imaging plays a crucial role in tumor assessment, staging, and follow-up, as metastatic melanoma can spread to multiple organs. Currently, computed tomography (CT) is the most commonly used technique for tumor staging, surveillance, and evaluation of treatment response. However, other imaging modalities such as ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI), and positron emission tomography (PET-CT) also play significant roles in the assessment of this tumor. In this article, we will review the pathways of metastatic spread, staging according to the recently updated National Comprehensive Cancer Network guidelines (NCCN Guidelines Version 3.2023 Melanoma: Cutaneous), pathology, typical and atypical imaging features at common and rare sites, and treatment methods for metastatic melanoma.

Genel Bilgiler

İnvaziv kutanöz melanom, dünya çapında insidansı artan bir kanser türüdür ve deri kanserinden ölümün önde gelen nedenidir. Melanom insidansı dünya çapında birçok ülkede yılda %3 ila %7 oranında artmıştır; bu, diğer kanser türlerinden daha hızlı bir artış oranıdır⁽¹⁾. Bu artış, başlıca ultraviyole ışınlarına maruz kalma ve tarama ile erken teşhisin iyileşmesine bağlanmaktadır.

Melanom genellikle 60 yaşın üzerindeki bireylerde teşhis edilirken, melanom tanısı konulan bireylerin önemli bir kısmı 15-40 yaşları arasındadır⁽²⁾. Avustralya'da kanserden ölümün sekizinci en yaygın nedeni

olduğu gibi, ABD'de yaşayan genç yetişkinlerde (15-29 yaş) en sık teşhis edilen ikinci kanser türüdür^(2, 3). Artan insidansın yanı sıra, melanomun mortalitesi ve tedavi maliyetleri birçok ülkede artmaktadır, bu kısmen artan tanı, gereken cerrahi yönetimin doğası ve ileri hastalık için pahalı yeni sistemik tedavilerden kaynaklanmaktadır. Artan insidansın muhtemelen erken teşhisteki ilerlemeye işaret ettiği düşünülse de buna karşılık mortalitede bir düşüş olmaması, teşhis edilen kutanöz melanomların ölümcül olmayacağına işaret etmediği ve ölümcül melanomların daha erken tespiti için yapılacak çok iş olduğunu düşündürmüştür. Genç bireylerin önemli bir oranda melanom tanısı alması ve hastalığın

nüksü, metastatik ilerlemesi ve ölüm riski göz önüne alındığında, klinisyenler tarafından takibi yönlendirmek için daha fazla radyolojik görüntülemeye ihtiyaç duyulmaktadır. Etkin hedefe yönelik tedavi ve immünoterapilerin gelişmesi ile birlikte tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için daha fazla görüntüleme tabanlı gözetim gerekmektedir. Öncelikle primer melanom tümörleri ve lokorejyonel metastazlar (örneğin, lenf nodu metastazı ve intransit kutanöz metastazlar) genellikle klinik muayene ile tespit edilebilirken, derin lenf nodları ve uzak iç organlar için klinik izlem klinisyenler için zorluk oluşturmaktadır⁽⁴⁻⁶⁾.

Görüntülemenin Önemi

Melanomların melanositlerden kaynaklandığı ve bu hücrelerin nöral krest kökenli olduğu bilinmektedir. Melanositler cilt ve diğer dokulara yayılmıştır. Melanomlar genellikle güneşe maruz kalan bölgelerde gelişir. Primer melanom genellikle ciltten kaynaklanır, ancak göz ve mukoza gibi diğer alanlarda da gelişebilir. Primer visceral melanom nadirdir, ancak çeşitli organlarda rapor edilmiştir. Melanom, bu organlardan birinde tespit edildiğinde, bir primer kutanöz melanom için dikkatli bir araştırma yapılmalıdır. Melanom hücreleri görünür melanin içerebilir veya içermeyebilir; görünür melanin olmayan melanomlara “amelanotik” melanomlar denir. Melanin yeterli miktarda bulunursa, manyetik rezonans görüntülemede (MRG) T1 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğu olarak ortaya çıkabilir, bu diğer kanserlerde nadir bir bulgudur. Melanom hastalarında görüntüleme çalışmalarının kullanışlılığı genellikle tümörün evresine bağlıdır^(7,8).

Erken evre hastalarda cerrahi genellikle tedavi edicidir ve bu hasta popülasyonunda kapsamlı görüntülemenin pek bir rolü yoktur. Klinik olarak tespit edilebilir nodal hastalığı olmayan melanom hastaları, intraoperatif lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu biyopsisi ile doğru bir şekilde evrelendirilebilir. Melanom, en sık olarak lenfatik yollarla bölgesel lenf nodlarına metastaz yapar. Erken dönemde uzak iç organ metastatik hastalık genellikle ileri aşamaya kadar belirsizdir ve cerrahi olarak çıkarmak zor olabilir. Melanom için uzak hastalık yayılma paternleri de diğer solid tümörlere kıyasla tahmin edilmesi zor ve atipik olup, ince bağırsak, adrenal bezler ve dalak gibi beklenmeyen atipik metastaz lokalizasyonlarına sahiptir⁽⁹⁾. İleri evre bölgesel hastalıkta hematojenik yayılma daha olasıdır ve melanom cilt, yumuşak dokular, akciğer, karaciğer ve beyine kolaylıkla metastaz yapabilir. Hem yayılmanın zamanı hem de bölgeleri öngörülemezdir; melanomun herhangi bir organa hematojenik olarak metastaz yap-

ma potansiyeli vardır. Bu da ileri evre hastalarda basit ve ileri görüntüleme yöntemleri ile süreklilik gerektiren düzenli tarama yapmayı gerektirmektedir^(10,11).

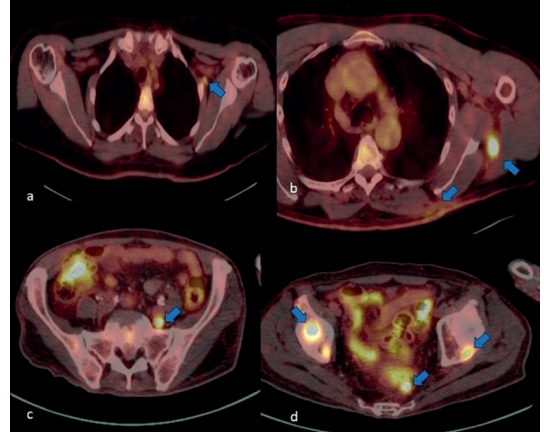
Özetle; uygun görüntüleme yöntemlerinin seçimi

- Tanı sırasında veya takip döneminde beklenmedik uzak metastaz bölgelerinin tespiti;
- Lokal tedaviye uygun metastazın tespiti;
- Kemoterapi cevabının izlenmesi açısından önemlidir.

Melanomda Yayılım ve Görüntüleme Bulguları

Lenf Nodları

Lenf nodu metastazı, melanom hastalarında sağkalımın en önemli belirleyicilerinden biridir. Klinik olarak elle hissedilebilen ve patolojik olarak kanıtlanmış bölgesel lenf nodları en iyi şekilde cerrahi lenfadenektomi ile tedavi edilir. Klinik olarak negatif lenf nodlarına sahip hastalarda elektif lenf nodu disseksiyonunu yerine lenfatik haritalama ile sentinel lenf nodu biyopsisi kullanılır. Sentinel lenf nodu biyopsisi ile lenfatik haritalama, pozitif lenf nodları olan hastaların tanımlanmasını sağlar ve nodal katılımı olmayanlarda elektif lenf nodu disseksiyonundan kaçınılmasını sağlar. Uzak lenf nodu tutulumu, %5 ile %35 arasında bir sıklıkta görülür^(12,13). (**Resim1a, Resim1c, Resim 1d**)



Resim 1a. Sırt bölgesinden kutanöz melanom nedeniyle opere edilen hastada 1. yıl PET-BT incelemesinde sol aksiller FDG tutulumu gösteren metastatik lenf nodu **1b.** sırt sol yarısında operasyon alanında cilt altı yağlı planları lokalize hafif hipermetabolik milimetrik yumuşak doku metastazları ve spina skapula komşuluğunda sol deltoide kas ile sol infrapinatus kası arasında metastatik hipermetabolik nodüler yumuşak doku metastazı **1c.** 56 yaş yaygın metastatik hastalığı bulunan erkek hasta: sol iliak zincirde metastatik lenf nodu **1d.** Aynı hastada PET-BT’de hipermetabolizma gösteren perirektal metastatik lenf nodları ve yaygın kemik metastazları

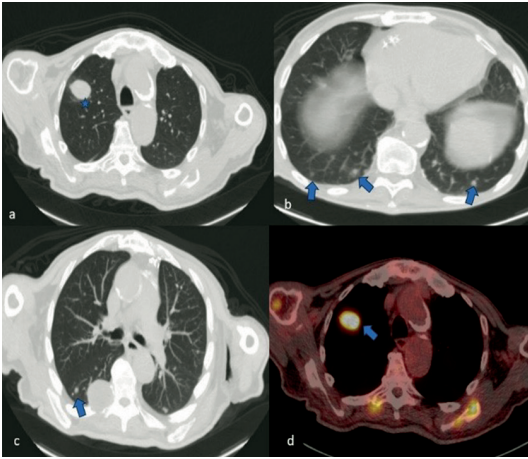
Uzak Deri ve Subkutan Dokular

Kutanöz malign melanomun otopsi serisinde, vakaların üçte ikisinden fazlasında yumuşak dokuda metastazlar görülmüştür. Metastatik melanomlu hastaların yaklaşık %38'inde subkutan depozitler meydana gelir. Cilt, subkutan doku veya uzak lenf nodu katılımı olan hastalar, akciğer veya diğer iç organlara metastazlara sahip hastalardan daha iyi sağkalıma sahiptir. Yayılmanın ilk belirtisi genellikle uzak deri ve subkutan bölgelerde görülür⁽¹⁴⁾. **(Resim 1b)**

Torasik Kavite

Cilt ve lenf nodlarının ardından, akciğerler metastatik melanomanın en yaygın metastaz yaptığı yerlerdir ve hastaların %42'sinde metastazlara neden olur. Plevral tutulum nadirdir ve %5'ten az görülür. Melanom, memeye metastaz yapabilen en yaygın primer solid malign tümörlerden biridir.

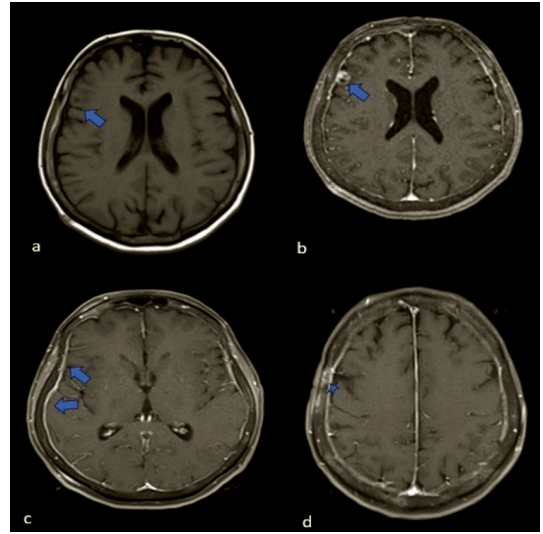
Kardiyak metastaz nadir görülür ancak primer kardiyak tümörlerden daha yaygındır. En yaygın kardiyak ve perikardiyal metastazlar akciğer kanseri (en yaygın), meme kanseri, melanom ve lenfomadan gelir. Melanom genellikle hematojen olarak kalbe metastaz yapar ve miyokarda tümör implantları oluşturur⁽¹⁵⁾. **(Resim 2a-d)**



Resim 2a. Kutanöz melanom tanılı hastada Toraks BT incelemesinde sağ akciğer üst lob anterior segmentte 3 cm çaplı metastatik pulmoner nodül **2b**. Aynı hastada her iki akciğer bazal kesimlerde multiple milimetrik milier metastatik nodüller **2c**. Sağ akciğer alt lob süperior segmentte 7. kosta posteriorunu dekstrikte eden metastatik dev pulmoner nodul ve diğer milimetrik metastatik nodüller **2d**. Resim 1a'daki lezyonun PET-BT'de hipermetabolizma gösterdiği ve kemiklerde yaygın metastatik lezyonları izleniyor (SUVmax; 8.3).

Santral Sinir Sistemi

Kutanöz malign melanom, santral sinir sistemi metastazlarına neden olan üçüncü en yaygın primer kanserdir ve bilinmeyen bir primer ile başvuran hastalarda yeni tespit edilen beyin metastazlarının bir nedeni olarak düşünülmelidir. Santral sinir sistemi metastazları, dissemine melanom vakalarının %49 ile %73'ünde görülür ve tüm iç organ yayılımları arasında en kötü prognoza sahiptir. Beyin metastazları, metastatik melanomlu hastaların %20 ila %54'ünde ölümden sorumludur. Beyin metastazları gelişiminden sonra ortalama sağkalım 4 aydır. Melanomdan tek bir beyin metastazı olan hastalar, cerrahi rezeksiyon veya stereotaktik radyocerrahiden fayda sağlayabilirler^(12, 13). **(Resim 3)**

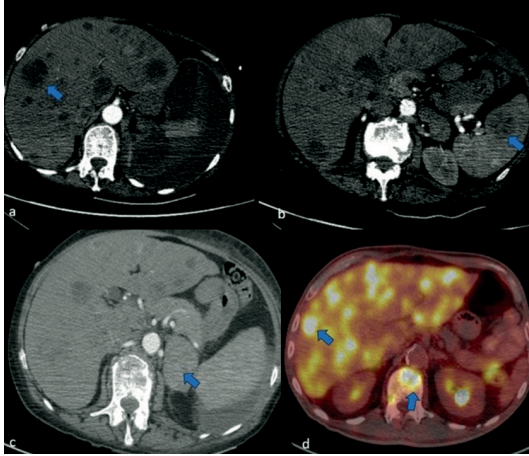


Resim 3a. Metastatik kutanöz malign melanom tanılı hastada Beyin MRG incelemesi; kontrast öncesi T1a sekansta sağ presantral frontal gyrus T1a periferik hafif hiperintens, santrali hipointens milimetrik lezyon mevcut **3b**. IVKM (intravenöz kontrast madde) sonrası yoğun heterojen kontrastlanan metastatik parankimal lezyona ait olduğu anlaşıyor. **3c**. Aynı hastada daha kaudaldan geçen kesitte leptomeningeal tutulum ile uyumlu dural boyanma görülmekte **3d**. Başka bir metastatik melanom tanılı olguda yıldız işaretleriyle gösterilen sağ frontal kalvaryal kemik metastazlarına ait heterojen kontrastlanma alanları mevcut

Abdominal ve Pelvik Visseralar

Karaciğer metastazları, metastatik melanomlu hastaların %58'inde görülür. Bunlar, koroidal veya mukozal primerlere sahip hastalarda daha yaygındır. Hastalığın en sık yayıldığı 3. organdır. Metastatik melanom, safra kesesini etkileyen en yaygın sekonder tümördür. Melanomdan kaynaklanan safra kesesi metastazları mukozal depozitler olarak görünür ve çoğu zaman polipoidal bir

şekilde büyürler. Genellikle hepatik metastazların varlığında görünürler. Safra kesesi metastazı, kötü prognozla ilişkilidir. Dalak metastazları kanser hastalarında nadir görülür, ancak mevcut ise, malign melanom ile birlikte over karsinomu en sık akla gelen primer tümör olmalıdır. Melanom metastazları, hastaların %5'inde pankreası etkiler. Adrenal bezler, en sık etkilenen endokrin organlardır ve sıklık %1 ile %10 arasındadır. Metastatik hastalarda, vakaların %1'inden azında uterus tutulur. Böbreğe veya ürotelyal sisteme metastazlar nadirdir ve genellikle yaygın metastatik hastalığı olan hastalarda görülür. Melanom, akciğer kanseri ve meme kanserinden sonra böbreğe metastaz yapma açısından üçüncü en yaygın tümördür^(14, 17). (Resim 4)



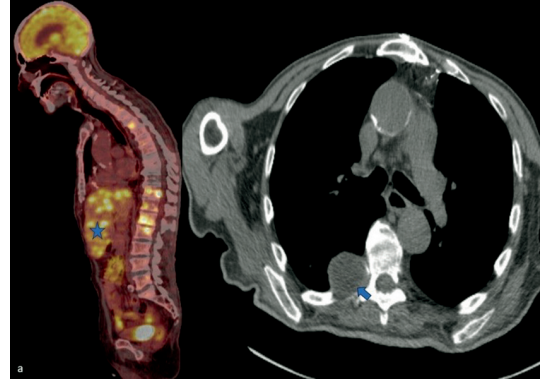
Resim4: 47 yaşında kutanöz malign melanom tanılı olguda; **4a.** Kontrastlı batın BT'de multiple karaciğer metastazları **4b.** soliter dalak metastazı **4c.** Sol adrenal glandda metastatik kitle **4d.** Aynı olguya ait PET-BT incelemesinde karaciğerde hipermetabolizma gösteren çoklu karaciğer metastazları görülmekte

Gastrointestinal Traktus

Gastrointestinal traktusa en sık metastaz yapan tümör malign melanomdur. Melanom ayrıca, ince bağırsağa metastaz yapabilen en yaygın solid malign tümördür. Melanom hastalarının yalnızca %2 ile %4'ü hastalıkları sırasında gastrointestinal trakta metastaz tanısı alırken, gastrointestinal sistem tutulumu otopsi- de hastaların %60'ına kadar görülür. En yaygın tutulan yerler arasında ince barsak (%35-67), kolon (%9-15) ve mide (%5-7) bulunur. Submukozal tabakada depozitler tek veya çoklu intralüminal kitlelere neden olur. Ayrıca, bağırsak duvar kalınlaşması, mukozal ülserasyon, mezenterik ve omental kitleler görülür. Hastalar, gastrointestinal kanama, ağrı, tıkanıklık, perforasyon veya invajinasyon ile başvurabilirler⁽¹⁸⁾.

İskelet Sistemi

Kemik metastazları nadirdir ve hastalığın seyrinde genellikle geç dönemde ortaya çıkar. Tipik olarak osteolitik, ekspansil lezyonlar olarak görülürler⁽¹⁹⁾. (Resim 5)



Resim 5a. 77 yaşında malign melanom tanılı erkek hastada PET-BT incelemesinde yaygın karaciğer metastazları bulunan hastada (yıldız ile işaretli), hipermetabolizma gösteren T4, T11, T12, L1, L2 vertebralarda multiple metastatik kemik lezyonları var **5b.** Sağ 7. kostayı destrukte eden pulmoner geniş tabanlı nodül

Diğer Organlar

Kas metastazları nadir görülür ve genellikle alt ekstremitelerde ağırlı bir yumuşak doku kitlesi olarak ortaya çıkarlar. Orbita, metastatik hastalığın başka bir tanınmış yeridir. Malign melanomun yayılmadığı organ sistemi yoktur⁽²⁰⁾.

Tanı ve Evreleme için Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

Geleneksel görüntüleme yöntemleri, röntgen, ultrason, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntülemeyi içerir. Her bir yöntemin teknik olarak avantajları ve dezavantajları olduğundan, her bir görüntüleme yönteminin özelliklerini kavramak hastaların yönetiminde maksimum fayda sağlamak için çok önemlidir.

Melanomda Radyografi ve Kemik Sintigrafisinin Rolü

Geleneksel radyografi hızlı, ucuz ve nispeten kolaydır. Akciğer, metastazların sık görüldüğü bir yer olduğu için akciğer grafisi özellikle pulmoner metastazların saptanmasında hızlı, ucuz ve nispeten kolay bir yöntemdir. Ancak, akciğer grafisi ile çok az lezyon tespit edilebilir. Terhune ve arkadaşları⁽²¹⁾, lokalize melanomlu 876 semptomsuz hastanın 130'unun (%15) akciğer grafisinde şüpheli bulguları olduğunu bildirdiler. Bu 130 hastanın 128'inde, daha ileri değerlendirmede

akciğer metastazı saptanmadı. Göğüs radyografisi ile evreleme yapılan hastaların sadece %0,1'inin sessiz metastazı olduğu bulundu.

Kemik sintigrafisi, grafilere kemik metastazlarını daha erken gösterebilir, ancak primer melanomlu hastalarda klinik belirtiler kemik metastazlarını düşündürmedikçe rutin olarak uygulanmaz⁽²²⁾.

Melanomda Ultrasonun Rolü

Ultrason, özellikle manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi gibi diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, göreceli olarak ucuz, tekrarlanabilir, radyasyon içermeyen bir yöntemdir. Ultrason, primer kutanöz melanoma bağlı lokorejyonel yayılımın, lenf nodu ve karaciğer metastazlarının tanısında kullanılabilir. Primer kutanöz melanom lezyonları, cildin fokal kalınlaşması olarak görünebilir. Malign melanomun sonografik görünümü hipoeoik ve ekolu epidermal yüzeyle sınırlıdır (ülseratif ve verrüköz lezyonlar hariç). Ultrason ile ölçülen dikey kalınlık, histopatolojik olarak ölçülen lezyonun kalınlığı ile uyumlu olabilir ve bu pratikte önemli bir değere sahip olabilir. Ayrıca lokorejyonel yayılım subkütan hipoeoik nodüller olarak saptanır. Lenf nodu metastazları, metastatik melanomun en erken bulgusudur. Bu tür metastazların tespitinde ultrasonun klinik palpasyon ve BT'den daha üstün olduğu bildirilmiştir. Ultrasonda genellikle hipoeoik, yağlı hilus yapıları silinmiş ve yuvarlaklık indeksi artmış lenf nodları kuşkuyla değerlendirilir. Ayrıca kortikal konturlar düzensiz veya lobule olabilir. Özellikle boyut mevcut lenf nodu tutulumunun en önemli morfolojik belirleyicisidir. Önceki incelemelerle karşılaştırıldığında lenf nodu boyutunun artması çoğu zaman metastazın kıymetli bir göstergesi olabilir. Ultrason, benign ve malign karaciğer lezyonlarını ayırt edebilir. Melanomun karaciğer metastazları tipik olarak hipoeoiktir ve tümör nekrozunun göstergesi olan kistik değişiklikleri içerir^(23, 24).

Melanomda Bilgisayarlı Tomografinin Rolü

Bilgisayarlı tomografi, kalsifikasyon ve havanın tespitinde manyetik rezonans görüntülemeye göre daha yüksek bir uzamsal çözünürlüğe ve duyarlılığa sahiptir ve MRG kullanımının kontrendike olduğu durumlarda kullanılabilir (Kalp pili, orbital metal yabancı cisimler vb.). BT'nin dezavantajları, radyasyon maruziyeti ve 1 cm'den küçük lezyonları karakterize etmede zorluktur. Kontrastlı toraks BT, akciğer parankimi, mediastinal lenf nodları ve torasik kavitedeki metastazların değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan yöntemdir.

Kontrastsız yapılan batın BT görüntülerinde, karaciğer metastazları hipodens olarak görünür. Spesifiye et-

mek için kontrastlı yapılan dinamik BT'ler abdomende çok daha kıymetlidir. Karaciğer metastazı eğer hipervaskülerse, geç arteriyel faz sırasında hiperdens olur ve portal venöz fazda yıkanma gösterir. Lezyon hipervasküler değilse, portal venöz fazda periferik veya kenar kontrastlanması ile hipodens bir lezyon olarak görünür.

Adrenal bezler; akciğerler, karaciğer ve kemik iliğinden sonra metastazın 4. en yaygın görüldüğü yerlerdir. 10 Hounsfield birimlik (HU) bir eşik kullanarak ortalama atenuasyon saptanarak, adenomlar ile metastazları ayırt etmede kullanılır ve adrenal adenom tanısında %71 duyarlılık sağlar^(25, 26).

Melanomda Manyetik Rezonans Görüntülemenin Rolü

MRG, BT ile karşılaştırıldığında üstün kontrast çözünürlüğüne sahiptir ve iyotlu kontrast madde ile yapılan BT'nin kontrendikasyonları olduğunda kullanılabilir. MRG'de özellikle melanomun karaciğer ve beyin metastazlarında melanine bağlı melanoma özgül karakteristik ve ayırt edici bir görüntüleme bulgusu oluşur. Lezyonların %25'inde T1A ve T2A sinyal özellikleri değişken olabilir ancak genellikle çevredeki parankime göre lezyonun izointens veya hafif hiperintens olduğu ve T2A görüntülerde izointens veya hafif hiperintens olduğu görülür.

Batın MRG, melanom hastalarının evrelemesinde karaciğer metastazlarını BT'ye göre daha yüksek duyarlılıkla tespit edebildiği için önerilmektedir. Çünkü MRG, BT ve US ile karşılaştırıldığında daha fazla karaciğer metastazını tespit edebilir ve benign lezyonları metastatik lezyonlardan ayırabilir. MRG tarafından tespit edilen en küçük lezyon yaklaşık 3 mm çapında iken, BT için bu değer 5 mm'dir. MRG'nın bir başka avantajı da lezyonların tam konumunu ve vasküler ve çevre organ invazyonunu daha kolay saptayabilmesidir.

MRI, beyin metastazlarını saptamak için en iyi görüntüleme yöntemidir çünkü çok küçük lezyonları erken dönemde tanımlayabilir ve cerrahi yönetimde kullanılmak üzere için anatomik detaylar sağlayabilir.

MRI, adrenal lezyonları değerlendirmek için de kullanılabilir. Adrenal metastazlar genellikle T1A görüntülerde düşük sinyal gösterir - melanin miktarı ve kanama varlığına bağlı olarak lezyonun sinyali değişken derecede yüksek olabilir - ve T2A görüntülerde yüksek sinyal gösterir, kontrast madde verildikten sonra progresif bir kontrastlanma gösterir⁽²⁷⁻³⁰⁾.

Melanomda PET-BT Görüntülemenin Rolü

PET taraması, subklinik metastatik hastalığın tespitini artırmak için önemli bir yer edinmiştir. Birçok

araştırma, klinik olarak lokalize melanomlu hastalarda metastatik hastalığın tespitinde çok düşük verimlilik ve düşük duyarlılık bildirmiştir. Evre III hastalığı olan hastalarda, PET-BT taraması daha faydalı olabilir. Özellikle, PET-BT taramaları, BT taramasında belirsiz bulunan lezyonları daha ayrıntılı bir şekilde karakterize etmeye yardımcı olabilir ve rutin vücut BT taramaları ile dahil edilemeyen vücut bölgelerini (örneğin, kollar ve bacaklar) görüntüleyebilir. Bir metaanalizde; PET'in evre III ve IV melanom için duyarlılığının %68 ile %87 arasında ve özgünlüğünün %92 ile %98 arasında değiştiğini, evre I ve II melanom için ise duyarlılığının %0 ile %67 ve özgünlüğünün %77 ile %100 arasında değiştiğini bildirmiştir. Son zamanlarda yapılan diğer çalışmalar da evre III veya IV melanomlu hastalarda benzer sonuçlar elde etmiş ve PET-BT tarafından sağlanan ek bilgilerin tedavi kararlarını %30'a kadar etkileyebileceğini, en büyük etkinin cerrahi yönetimde görüldüğünü göstermiştir⁽³¹⁾.

Hastalığın Evresine Göre Görüntüleme Yöntemi Seçimi

Görüntüleme yöntemleri, melanomun değerlendirilmesi ve izlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 3. 2023 kılavuzuna göre hastalığın evrelemesinde, tedaviye yanıtın takibinde ve değerlendirilmesinde kullanılması önerilen görüntüleme yöntemleri şunları içerir:

- Bölgesel lenf nodlarının değerlendirmesi için yüzeyel ultrason; Lenf nodlarının US ile değerlendirmesi radyolojik deneyim gerektirir. Kortekste hipoeoik fokal alanlar, asimetrik kortikal kalınlaşma ve periferik kortikal kanlanmanın artması, yağlı hilusun kaybolması, standart lenf nodunun fuziform şekilden daha yuvarlak hale geçmesi sonografik kuşkulu bulgular arasında sayılabilir. Şüpheli lenf nodlarının kor biyopsisi veya ince iğne aspirasyonu (FNA) ultrasonda tanımlanan atipik alanlara yönelik olmalıdır.
- Akciğer Grafisi; ileri evre hastalarda akciğer metastazlarının izleminde yararı kısıtlı bir incelemedir.
- Kesitsel görüntüleme (İntravenöz (IV) kontrastlı Toraks/Batın/Pelvik bilgisayarlı tomografi ve/veya tüm vücut PET-BT ile görüntüleme çalışmaları); yöntem seçimi klinik duruma bağlıdır. Birden fazla retrospektif çalışma, özellikle ekstremitelerde ve yumuşak doku metastazlarının tanısında PET-BT'nin daha duyarlı olabileceğini öne sürmektedir.

• IV kontrastlı Beyin MRG

Tanı anında değerlendirmede evrelere göre görüntüleme yöntemi seçimi;

- Metastaz belirtileri veya semptomlarının değerlendirilmesi için gerekli görüldüğünde görüntüleme tüm evrelerde önerilir.

Evre spesifik rutin görüntüleme için öneriler aşağıda özetlenmiştir

Evre 0, IA, IB, II

- o Cerrahi planlama için gereksinim duyulmadıkça tanı anında kesitsel görüntüleme önerilmez.
- o Evre I/II için; fiziksel muayenede lokal lenf nodu tutulumu şüpheli olan hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi öncesinde yüzeyel lenf nodu ultrasonu yapılması önerilir. Ultrasonda şüpheli bulgu olmasa bile klinik olarak şüpheli lenf nodlarından biyopsi alınmalıdır.

Evre IIIA (sentinel lenf nodu pozitif)

- o Temel evreleme için kesitsel görüntüleme önerilir.

Evre IIIB/C/D

- o Temel evreleme için kesitsel görüntüleme önerilir (Beyin görüntüleme olmadan veya beyin görüntüleme eklenerek).

Evre IV veya Uzak Metastaz ile Nüks

- o Kesitsel görüntüleme ve beyin görüntülemesi önerilir.

Takipte evrelere göre görüntüleme yöntemi seçimi;

İzleme süresi ve aralığı evreye özgü olmalı ve nüks risk faktörlerinin değerlendirilmesine dayanmalıdır. Gereğinden sık yapılan kesitsel görüntüleme ve çıkan bulguların yorumu gereksiz invaziv testlere, hasta anksiyetesine, artmış radyasyon maruziyetine ve artmış maliyetlere neden olmaktadır. Asemptomatik hastada şüpheli lenf nodu saptanırsa, kısa vadeli izlem ve/veya ek görüntüleme (tercihen US veya BT) düşünülmelidir, gerektiğinde ise biyopsi yapılmalıdır.

Evre 0 in situ: Asemptomatik nüks veya metastatik hastalığı taramak için rutin görüntüleme önerilmez.

Evre IA-IIA: Spesifik bulgu veya semptomları değerlendirmek için uygun görüntüleme önerilir ancak asemptomatik nüks veya metastatik hastalığı taramak için rutin kesitsel görüntüleme önerilmez.

Evre IIB-IV: Spesifik bulgu veya semptomları değerlendirmek için göstergelere dayalı olarak görüntü-

me (kesitsel ± beyin) gereklidir. Nüks veya metastatik hastalığı taramak için her 3-12 ayda bir 2 yıl boyunca, ardından 3 yıl daha her 6-12 ayda bir görüntüleme (kesitsel ± beyin) önerilir. Evre IIIC veya daha yüksek evre hastalarda ya da daha önce santral sinir sistemi metastazı olmayan yüksek riskli hastalarda, 3 yıla kadar periyodik beyin MRG'si, belirtisiz beyin metastazlarını saptamak için uygun olabilir. Nüks riskine bağlı olarak, belirtisiz nüks veya metastatik hastalığı taramak için rutin görüntüleme 3-5 yıl sonra önerilmez.

Sonuç

Görüntüleme, metastatik melanomlu hastaların evrelemesi ve takibi açısından önemli bir rol oynamakta-

dır. Özellikle melanomun primer yerinin bilinmesi durumunda, bölgesel ve lokal lenf nodlarının görüntüleme ile değerlendirmesinde faydalı olabilir; ancak, uzak metastazların nerede ve ne zaman meydana geleceğini tahmin etmek zordur. Metastatik melanomun tipik görüntüleme özellikleri ve melanom metastazlarının yaygın görülen bölgeleri hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir; ancak, melanomun öngörülemez doğası nedeniyle, nadir bölgelerde metastaz aramak her zaman gereklidir.

KAYNAKLAR

- (1) Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol.* 2009; 27 (1): 3-9.
- (2) Australian Institute of Health and Welfare. *Cancer in Australia 2017, Cancer series no.101, Cat. no. CAN 100.* Canberra: AIHW; 2017.
- (3) Bleyer A, Viny A, Barr R. Epidemiology, access, and outcomes: SEER series cancer in 15- to 29-year-olds by primary site. *Oncologist* 2006; 11: 590-601.
- (4) Meyers M, Yeh J, Frank J, Long P, Deal A, Amos K, et al. Method of detection of initial recurrence of stage II/III cutaneous melanoma: analysis of the utility of follow-up staging. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16 (4): 941-7.
- (5) 16. Garbe C, Paul A, Kohler-Späth H, Ellwanger U, Stroebe W, Schwarz M. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (3): 520-9.
- (6) Lewin J, Sayers L, Kee D, Walpole I, Sanelli A, Te Marvel- de L, et al. Surveillance imaging with FDG-PET/CT in the post-operative follow-up of stage 3 melanoma. *Ann Oncol.* 2018; 29 (7): 1569-74.
- (7) King DM. Imaging of metastatic melanoma. *Cancer Imaging* 2006; 6: 204e8.
- (8) Kamel IR, Kruskal JB, Gramm HF. Imaging of abdominal manifestations of melanoma. *Crit Rev Diagn Imaging* 1998; 39: 447e86.
- (9) Ost D, Joseph C, Sogoloff H, et al. Primary pulmonary melanoma: case report and literature review. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 62e6.
- (10) DeMatos P, Wolfe WG, Shea CR, et al. Primary malignant melanoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 1997; 66: 201e6.
- (11) Trout AT, Rabinowitz RS, Platt JF, Elsayes KM. Melanoma metastases in the abdomen and pelvis: Frequency and patterns of spread. *World J Radiol.* 2013; 5 (2): 25-32.
- (12) Essner R, Belhocine T, Scott AM, Even-Sapir E. Novel 5. imaging techniques in melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 253-83.
- (13) Meier F, Will S, Ellwanger U et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002; 147: 62-70.
- (14) King DM. Imaging of metastatic melanoma. *Cancer Imaging* 2006; 6: 204-8.
- (15) Krug B, Dietlein M, Groth W, et al. Fluor-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in malignant melanoma. Diagnostic comparison with conventional imaging methods. *Acta Radiol* 2000; 41: 446-52.
- (16) Kalkman E, Baxter G. Melanoma. *Clin Radiol* 2004; 59: 313-26.
- (17) Rajaratnam A, Waugh J. Adrenal metastases of malignant melanoma: characteristic computed tomography appearances. *Australas Radiol* 2005; 49: 325-9.
- (18) Ollila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Surgical resection for melanoma metastatic to the

- gastrointestinal tract. *Arch Surg* 1996; 131: 975-9; 979-80.
- (19) Viswanathan N, Khanna A. Skeletal muscle metastasis from malignant melanoma. *Br J Plast Surg* 2005; 58: 855-8.
- (20) Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49: 480-508.
- (21) Terhune MH, Swanson N, Johnson TM: Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma. *Arch Dermatol* 1998; 134: 569-72.
- (22) Fon GT, Wong WS, Gold RH, Kaiser LR: Skeletal metastases of melanoma: radiographic, scintigraphic, and clinical review. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 137: 103-8.
- (23) Jasaitiene D, Valiukeviciene S, et al.: Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 375-82.
- (24) Schäfer-Hesterberg G, Schoengen A, Sterry W, Voit C: Use of ultrasound to early identify, diagnose and localize metastases in melanoma patients. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 1707-16.
- (25) Namasivayam S, Salman K, et al.: Hypervascular hepatic focal lesions: spectrum of imaging features. *Curr Probl Diagn Radiol* 2007; 36: 107-23.
- (26) Blake SP, Weisinger K, Atkins MB, Raptopoulos V: Liver metastases from melanoma: detection with multiphasic contrast-enhanced CT. *Radiology* 1999; 213: 92-6.
- (27) Premkumar A, Sanders L, et al.: Visceral metastases from melanoma: findings on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158: 293-8.
- (28) Ghanem N, Altehoefer C, et al.: Detectability of liver metastases in malignant melanoma: prospective comparison of magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Eur J Radiol* 2005; 54: 264-70.
- (29) Namasivayam S, Martin DR, Saini S: Imaging of liver metastases: MRI. *Cancer Imaging* 2007; 7: 2-9.
- (30) Motosugi U, Ichikawa T, et al.: Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoteric acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology* 2011; 260: 446-53.
- (31) Aukema TS, Valdés Olmos RA, et al.: Utility of preoperative 18F-FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with palpable lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2773-8.



MELANOM TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

Ceren Atahan⁽¹⁾, Evrim Tezcanlı⁽²⁾

(1) Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

(2) Acıbadem Altunizade Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü

Özet:

Primer tedavisi cerrahi eksizyon olmakla birlikte cilt melanomlarında radyoterapi tümör lokasyonu veya hastaya bağlı faktörler nedeniyle cerrahi uygulanamayan hastalarda definitif tedavide, cerrahi sonrası lokal rekürrens için için yüksek riskli seçilmiş hastalarda adjuvan tedavide, kranial/ekstrakranial metastatik hastalıkta metastaz yönetiminde yer almaktadır. Uveal melanomların tedavisinde ise lokalize hastalıkta radyoterapi tek başına öncelikli tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır. Etkin sistemik tedaviler ile geçmiş yıllara kıyasla daha uzun sağkalım oranlarının elde edildiği melanomlarda radyoterapinin yaratabileceği yan etkilerin gözetimi tedavi kararında önemli yer tutmaktadır.

Abstract:

Although the primary treatment is surgical excision, radiotherapy for malignant melanomas is used as a definitive treatment in patients who cannot undergo surgery because of tumor location or patient-related factors, as adjuvant therapy in selected high-risk patients for postoperative local recurrence, and in metastasis management in cranial/extracranial metastatic disease. Radiotherapy is the first-choice treatment for localized disease in the management of uveal melanoma. The potential side effects of radiotherapy have gained importance in the treatment of malignant melanomas, in which longer survival rates have been achieved with effective systemic therapies.

Giriş

Kutanöz melanomlarda radyoterapi (RT) geniş cerrahi eksizyon ve/veya lenf nodu diseksiyonu sonrası çoğunlukla adjuvan olarak ya da sınırlı metastatik hastalığın ablasyonunda veya semptomatik hastalığın palyasyonunda kullanılmaktadır. Adjuvan lokal ve lenf nodlarına yönelik radyoterapinin sağkalım katkısı gösterilmemekle birlikte lokal kontrolü artırdığı bilinmektedir. Definitif radyoterapinin kutanöz melanomlarda cerrahiye uygun olmayan hastalarda çok sınırlı kullanımı olmakla birlikte, uveal melanomlarda çoğunlukla ilk tercih edilen tedavi modalitesidir. Günümüzde kullanılan yoğunluk ayarlı RT, görüntü kılavuzluğunda RT, stereotaktik radyoterapi (SRS/SRT) gibi nispeten daha yeni teknolojiler ile RT'ye bağlı çevre dokularda oluşabilecek toksisiteler azaltılarak hedeflenen hacime daha yüksek ve etkin dozlar verilebilmektedir.

Kutanöz Melanom

1. Kutanöz Melanomda Definitif Radyoterapi

Cerrahi eksizyon melanom tedavisinde standart olsa da, neden olabileceği komorbidite veya olumsuz kozmetik sonuçlar nedeniyle her zaman mümkün olmaya-bilir. Definitif RT, medikal inoperabl hastalarda veya komplet rezeksiyon cerrahisinin yaratacağı morbidite nedeniyle mümkün olmadığı hastalarda tercih edilebilir⁽¹⁾.

RT seçili lentigo maligna vakalarında tek başına definitif tedavi olarak kullanılmaktadır. Definitif RT ile tedavi edilen lentigo maligna hastalarını inceleyen çalışmalardan oluşan sistematik bir derlemede, 3 yıllık takip sonrası 349 hastada %5 nüks ve %1.4 progresyon bildirilmiştir⁽²⁾.

2. Kutanöz Melanomda Adjuvan Radyoterapi

Primer hastalığın yeterli cerrahi eksizyonunu takiben adjuvan RT nadiren gereklidir. Adjuvan RT, yineleme riski yüksek olan seçilmiş vakalar için düşünülebilir. Loko-rejyonel rekürrens için risk faktörleri tümör derinliğinin 4 mm'den büyük olması, ülserasyon, satellite, pozitif cerrahi sınır, perinöral invazyon, desmoplastik histoloji, yetersiz cerrahi rezeksiyon, cerrahi sırasında tümör ekilimi, ekstrakapsüler yayılım, büyük lenf nodları (>3 cm -aksiller/servikal ve ≥4 cm-inguinofemoral) ve multiple metastatik lenf nodları (≥1 parotis nodu, ≥2 servikal/aksiller nod, ≥3 inguinofemoral nod)⁽³⁾.

Desmoplastik melanomlu hastalar özellikle yaygın nörotropizm ile yetersiz cerrahi sınır varlığında lokal nüks için yüksek risklidir. Bu hastalarda lokal kontrolü iyileştirmek için cerrahi sonrası adjuvan RT düşünülebilir. Adjuvan RT, klinik nod pozitif hastalarda veya yüksek nodal nüksü riski olan seçilmiş hastalar için de önerilebilir. Kanıt düzeyi yüksek çalışmalar adjuvan RT'nin nodal nüksü geciktirme/önlemede yararlı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, RT 'ye bağlı geç toksisitelerin yaratabileceği olası zararın lenf nodu nüksünü azaltmaya kıyasla daha ağır basacağını dolaşısıyla RT uygulanmamasını savunan yaklaşımlar da vardır. Tümör lokalizasyonu, boyutu, pozitif lenf nodu sayısı ve ektranodal yayılıma göre dikkatli hasta seçimi kritik öneme sahiptir. Özellikle tedavi sırasında sistemik tedavi ve RT arasındaki potansiyel etkileşimlere de dikkat edilmelidir.

a. Desmoplastik Nörotropik Kutanöz Melanomda Adjuvan Radyoterapi

Desmoplastik nörotropik melanom lokal agresif olma eğilimindedir ve adjuvan RT gerektirebilir.

Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) uygulanan veya SLNB uygulanmayan, geniş eksizyon ile tedavi edilen primer evre I-III desmoplastik melanomlu hastada yapılan çok merkezli retrospektif analizde, adjuvan RT'nin özellikle pozitif cerrahi sınır veya Breslow kalınlığı >4 mm olan veya baş ve boyun yerleşimli primer melanomu hastalarda daha iyi lokal kontrol ile ilişkili olduğunu göstermiştir⁽⁴⁾.

Rezeke edilen tekrarlayan desmoplastik melanomlu hastaların (n = 130) bir başka retrospektif çalışması da adjuvan RT'nin lokal kontrolü iyileştirdiğini ancak uzak metastazsız sağkalım ile ilişkili olmadığını göstermiştir⁽⁵⁾. Desmoplastik melanomun lokal kontrolü için RT'nin faydası, cerrahi sonrası adjuvan RT alan hastalarda artmış nüksüz sağkalım gösteren başka bir

tek kurumlu retrospektif analizden (n = 95) elde edilen sonuçlarla da desteklenmiştir⁽⁶⁾. Baş ve boyun bölgesinde nörotropik melanomunun rezeksiyonunu takiben adjuvan RT ile gözlemi karşılaştıran devam eden bir faz III çalışma bulunmaktadır (NCT00975520)⁽⁷⁾.

Sonuç olarak adjuvan RT, lokal nüks için risk faktörleri taşıyan yüksek riskli desmoplastik melanom vakaları için düşünülebilir. Lokal nüks için risk faktörleri arasında baş veya boyun yerleşimli tümör, yaygın nörotropizm, saf desmoplastik melanom histolojik alt tipi, rerezeksiyonun mümkün olmadığı yakın cerrahi sınır veya lokal rekürren hastalık yer alır^(1,8).

b. Nodal Rekürrens Riski Yüksek Kutanöz Melanomda Adjuvan Radyoterapi

RT seçilmiş riskli hastalarda nodal nüksün kontrolünde rol oynar. Nodal disseksiyon sonrası radyoterapi endikasyonları, nodal ekstrakapsüler yayılım, büyük lenf nodu çapı (≥ 3 cm servikal/aksiller, ≥4 cm inguinofemoral), makroskopik lenf nodu tutulumu (≥1 parotis nodu, ≥2 servikal/aksiller nod, ≥3 inguinofemoral nodu) veya disseksiyon sonrası tekrarlayan nodal hastalık gibi yüksek riskli patolojik özelliklerdir.

RT'nin rolünü araştıran en büyük retrospektif incelemede, lenf nodu sayısı, boyutu, bölgesi ve ekstrakapsüler yayılımına bağlı olarak yüksel nodal nüks riski taşıyan 615 hastada, 5 yıllık takipte adjuvan RT grubunda %10, RT almayan grupta %41 oranında bölgesel nüks meydana gelmiştir. Adjuvan RT çok değişkenli analizde iyileşmiş lokorejyonel kontrol ile ilişkili saptanmıştır (P <.0001). Ancak tedaviye bağlı morbidite, özellikle lenfödem, RT grubunda önemli ölçüde artmıştır (5 yıllık oran %20'ye karşı %13, P = .004)⁽⁹⁾. Daha sonraki küçük retrospektif analizler de, cerrahi sonrası adjuvan RT'nin, bölgesel nüks riski yüksek olan hastalarda iyileşmiş nodal kontrol ile ilişkili olduğunu göstermiştir^(10,11).

Adjuvan nodal RT'nin nodal nüks riski taşıyan hastalardaki yerini araştıran prospektif randomize TROG 02.01 faz III çalışmasında cerrahi rezeksiyonu takiben lokorejyonel nüks için yüksek risk altında olduğu düşünülen klinik olarak pozitif lenf nodları (baş ve boyun, aksilla ve kasıkta) olan 250 hasta, RT (20 fraksiyonda 48 Gy) (n = 109) veya gözlem (n = 108) almak üzere randomize edilmiştir. Ortalama 40 aylık takipte, bölgesel lenf nodlarında nüks riski, gözleme kıyasla adjuvan RT ile önemli ölçüde azalmıştır (sırasıyla 20 nüks ve 34 nüks (p = 0.041)). Bununla birlikte, nüksüz sağkalım veya genel sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır⁽¹²⁾. Aynı çalışmanın medyan 73 aylık güncel-

lemesi de RT kolunda nüks lenf nodunun azaldığını, RT grubunda 23 (%21), gözlem grubunda 39 (%36) nüks olduğunu bildirmiş (HR=0.52 (0.31-0.88) p=0.023) ve genel sağkalımda fark saptanmamıştır⁽¹³⁾. Adjuvan RT daha çok Gr 2-4 toksisite ile ilişkilendirilmiştir.

Bölgesel lenf nodu metastazı açısından yüksek risk altında olan ve SLNB ve/veya elektif nod diseksiyonu yapılamayan hastalar, primer drenaj lenfatiklerin elektif nodal ışınlanması için değerlendirilmelidir.

Postoperatif adjuvan radyasyon için farklı fraksiyasyon şemaları çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir^(4, 12). Fraksiyon başına dozların artırıldığı, uygulanan toplam doz ve tedavi süresinin kısaltıldığı hipofraksiyone rejimli RT planları, standart fraksiyasyon kadar etkin görünmektedir⁽¹⁾.

3. Metastatik Melanomda Radyoterapi

Melanomun radyasyona dirençli olduğuna dair yaygın algının aksine, RT genellikle organ, kemik ve santral sinir sistemi metastazlarının etkin palyasyonunu sağlar^(14, 15). Yerleşim yerine ve/veya klinik endikasyona bağlı olarak çeşitli tedavi rejimleri kabul edilebilir. Daha yüksek dozlar ve/veya hipofraksiyone rejimlerin daha iyi palyasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir⁽¹⁴⁾.

a. Beyin Metastazlarında Radyoterapi

Beyin metastazlarında RT, tek başına definitif tedavi olarak veya cerrahi sonrası adjuvan olarak kullanılabilir. Sistemik hastalığı ve asemptomatik beyin metastazı ile başvuran BRAF mutasyonu olan hastalar için, BRAF veya BRAF / MEK inhibitörü veya mutasyon durumundan bağımsız olarak ipilimumab ve nivolumab sistemik tedavileri bazen birinci basamak tedavi olarak sunulur ve progresyon/septom halinde RT kullanılır⁽¹⁶⁾. RT, SRS, tüm beyin radyoterapisi (TBRT) veya ikisinin kombinasyonu şeklinde uygulanabilir. SRS ya da fraksiyone SRS (fSRS) belirli bir hedefe yüksek dozda radyasyon verirken çevre dokularda hızlı doz düşüşü ile minimal hasarın yaratılması hedeflenen genellikle 1-5 fraksiyonda uygulanan RT tekniğidir.

Beyin metastazı olan tüm hastalarda intratümöral kanama, nöbet veya nörolojik disfonksiyonu önlemek önceliklidir. Tedavi hastanın mevcut semptomlarına, lezyonların sayısına ve yerleşimine göre yapılır. SRS teknikleri ile beyin metastazlarının definitif tedavisinde cerrahiye eşdeğer yüksek lokal kontrol oranları sağlandığı gösterilmiştir. Günümüzde cerrahi genel olarak SRS ile kontrolü zor olan, çapı 3 cm üzerindeki, sınırlı sayıda semptomatik metastaz varlığında önerilir⁽¹⁶⁾. SRS'in artan kullanımı ile birlikte, TBRT'nin yeri gide-

rek daha tartışmalı hale gelmiştir. RT'nin melanom beyin metastazları üzerindeki etkisi hakkında mevcut olan bilgilerin çoğu retrospektif çalışmalardan gelmektedir. Hasta seçiminin etkisini tedavinin etkisinden ayırmak neredeyse imkansızdır. TBRT'nin daha yaygın hastalığı olan hastalarda kullanılma olasılığı daha yüksek olduğundan, SRS uygulanan hastaları TBRT uygulanan hastalarla karşılaştıran retrospektif çalışma sonuçlarını değerlendirmek seçim yanlılığı nedeniyle zordur^(17, 18). Ancak klinik uygulamada sınırlı sayıda beyin metastazı olan hastalarda SRS kullanımı yaygınlaşmıştır böylece TBRT'nin yaratacağı nörokognitif fonksiyon bozukluğundan kaçınılması amaçlanmaktadır⁽¹⁹⁾.

SRS, melanomdan kaynaklanan beyin metastazlarının tedavisinde önem kazanmaktadır. Retrospektif çalışmalar, sınırlı metastaz varlığında 1 yıllık lokal tümör kontrol oranlarının %72'den %100'e çıktığını, ancak çoklu veya büyük (>2 cm) tümörü olan hastalar için daha düşük oranlar olduğunu göstermiştir^(15, 20, 21). TBRT hastalığın ilerlediği ve iyi performans durumuna sahip hastalarda SRS'in mümkün olmadığı hastalarda palyatif olarak kullanılmaktadır. Leptomeningeal karsinomatosisin radyolojik, klinik veya patolojik bulguları varsa TBRT düşünülebilir⁽¹⁾. Daha etkili sistemik tedavilerin uygulanması ile birlikte, melanom hastalarının yaşam süresi historik serilere göre daha uzundur ve SRS, TBRT ile ilişkili nörokognitif toksisite riskini azaltmak için giderek daha fazla kullanılmaktadır.

Beyin metastazlarının rezeksiyonundan sonra adjuvan radyasyon yineleme riskini azaltmak için kaviteye yönelik fSRS şeklinde önerilir. Kavite ışınlanmasında SRS ve TBRT'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda SRS ile TBRT arasında genel sağkalım farkı olmadığı ve TBRT'nin nörokognitif fonksiyonlarda bozulmaya sebep olduğu saptanmıştır⁽²²⁾. Günümüzde beyin metastazlarında cerrahi sonrası kavite ışınlanmasında fSRS tercih edilen tedavi modalitesidir.

Çeşitli kanser türlerinden beyin metastazı olan hastalarda cerrahi veya SRS sonrası adjuvan TBRT ile izlemi karşılaştıran prospektif randomize çalışmalar mevcuttur^(23, 24, 25). Bu çalışmaların biri hariç tümü, adjuvan TBRT'nin intrakraniyal nüksü azalttığını göstermiştir ve bazı çalışmalar ayrıca intrakraniyal progresyon ve nörolojik nedenlere bağlı olarak fonksiyonel bağımsızlık süresinin uzadığını ve mortalitenin azaldığını raporlamıştır. Bununla birlikte, bu çalışmalar çok az sayıda melanomlu hastayı içermektedir (<60 hasta) ve özel olarak melanomlu hasta sonuçları rapor edilmemiştir. Prospektif randomize çalışmaların en büyüğü 18 melanom hastasını içermektedir ve rezeksiyon veya SRS

sonrası adjuvan TBRT'nin intrakraniyal progresyonu azalttığını, ancak fonksiyonel bağımsızlık süresinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlamadığını gösterdi⁽²⁵⁾. Hong ve ark. melanom hastaları ile yaptıkları faz 3 çalışmalarında ise 1-3 melanom beyin metastazının cerrahi veya SRS ile lokal tedavisinden sonra, adjuvan TBRT'nin uzak intrakraniyal kontrol, sağkalım veya performans durumunun korunması açısından klinik fayda sağlamadığını göstermiştir. Dolayısıyla günümüzde melanomlu hastalar için cerrahi rezeksiyon veya SRS sonrası adjuvan TBRT önerilmemektedir^(26, 1).

b. Ekstrakraniyal Metastazlar ve Radyoterapi

Stereotaktik vücut radyasyon tedavisi (SBRT) gibi konformal tekniklerin kullanıldığı tedaviler sayesinde daha yüksek dozlar uygulanarak, daha iyi lokal kontrol ve metastazsız sağkalım sağlanabilir. SBRT, oligometastatik olan seçilmiş hastalarda kullanılabilir^(27, 28, 29). Potansiyel toksisitelere dikkatli olunması ve normal doku kısıtlamalarına bağlı kalınması önerilir.

4. Sistemik Tedaviler ve Radyoterapi

Bazı sistemik tedavi rejimleri ve özellikle hedefe yönelik ajanlar RT ile eşzamanlı olarak verildiğinde toksisiteyi artırabilir. Vaka çalışmalarında, BRAF inhibitörleri vemurafenib ve dabrafenib'in radyosensitize edici etkilere sahip olduğu bildirilmiştir^(30, 31, 32). Hecht ve ark. [30] retrospektif analizlerinde, RT ile eşzamanlı dabrafenib veya vemurafenib tedavisi alan 70 hastanın % 57'sinin akut veya geç toksisite yaşadığını saptamıştır⁽³⁰⁾. Radyodermatit bu toksisitelerin en yaygını olarak belirtilmiştir. Buna karşılık, başka bir retrospektif çalışmada, SRS ve BRAF inhibitörü tedavisi alan 30 hastada radyodermatit kanıtı saptanmamıştır⁽³³⁾. BRAF

ve/veya MEK inhibitörlerinin kullanımına fraksiyone RT'den ≥ 3 gün önce ve sonra; SRS'den ≥ 1 gün önce ve sonra ara verilmesi önerilmektedir⁽¹⁾.

Retrospektif çalışmalardan elde edilen sonuçlar, metastatik melanomlu hastalar için immün kontrol noktası inhibitörleri (ipilimumab veya nivolumab) ve RT'nin birlikte kullanımının toksisite riskini önemli ölçüde artırmadığını göstermektedir^(34, 35). Ancak retrospektif serilerde beyin metastazı nedeniyle RT alan melanom hastalarında tedaviye ipilimumab veya nivolumab eklenmesinin tedavi yanıtı veya genel sağkalım açısından fayda sağladığı gösterilmemiştir^(34, 35, 36).

Uveal Melanom

Çoğu uveal melanom lokalize hastalık ile prezante olur ve vakaların küçük bir yüzdesini metastatik hastalık oluşturur ($\% < 3$) [37], [38]. Primer uveal melanom için lokal tedavi, vakaların %85'inden fazlasında lokal nüksü önlemede etkilidir [39] ancak tanı anındaki tümörün evresine bağlı olarak lokal tedaviden sonraki 20 yıl içinde metastaz oranı yaklaşık %20 ila %70 arasında değişir^(37, 40, 41).

Lokalize uveal melanom için tarihsel olarak cerrahi yaklaşımlar tedavinin temel dayanağı iken günümüzde cerrahi kullanmaktan uzaklaşmıştır^(42, 43). Öncelikle çeşitli RT formları olmak üzere farklı lokal tedavi yöntemlerinin sınırlı hastalığı olanlar için aynı derecede güvenli ve etkili olduğu ve etkilenen gözü koruyabildiğini bulmuştur^(44, 45, 46). Yaygın lokal hastalığı olan hastalarda bazı cerrahi yaklaşımlar hala kullanılmaktadır ancak lokalize primer uveal melanomlu hastaların çoğu bir RT teknikleri ile tedavi edilmektedir^(43, 47).

KAYNAKLAR

- (1) M.: Cutaneous, "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) NCCN.org NCCN Guidelines for Patients® available at www.nccn.org/patients," 2024, Accessed: Feb. 17, 2024. [Online]. Available: www.nccn.org/patients.
- (2) G. B. Fogarty et al., "Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review and recommendations for treatment," *Br J Dermatol*, vol. 170, no. 1, pp. 52-58, 2014, doi: 10.1111/BJD.12611.
- (3) "1170-Skin cancer melanoma adjuvant EBRT post-operative | eviQ." Accessed: Feb. 18, 2024. [Online]. Available: <https://www.eviq.org.au/radiation-oncology/skin/1170-skin-cancer-melanoma-adjuvant-ebt-post-opera#literature-search>.
- (4) T. Strom et al., "Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma," *Cancer*, vol. 120, no. 9, pp. 1369-1378, May 2014, doi: 10.1002/CNCR.28412.
- (5) B. A. Guadagnolo, V. Prieto, R. Weber, M. I. Ross, and G. K. Zagars, "The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma," *Cancer*, vol. 120, no. 9, pp. 1361-1368, May 2014, doi: 10.1002/CNCR.28415.
- (6) D. E. Oliver et al., "Roles of adjuvant and salvage radiotherapy for desmoplastic melanoma,"

- Melanoma Res*, vol. 26, no. 1, pp. 35-41, 2016, doi: 10.1097/CMR.0000000000000201.
- (7) "Researcher View | Neurotropic Melanoma of the Head and Neck | ClinicalTrials.gov." Accessed: Feb. 17, 2024. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00975520?tab=table>.
 - (8) W. G. Rule et al., "Results of NCCTG N0275 (Alliance) - a phase II trial evaluating resection followed by adjuvant radiation therapy for patients with desmoplastic melanoma," *Cancer Med*, vol. 5, no. 8, pp. 1890-1896, Aug. 2016, doi: 10.1002/CAM4.783.
 - (9) S. Agrawal, J. M. Kane, B. A. Guadagnolo, W. G. Kraybill, and M. T. Ballo, "The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma," *Cancer*, vol. 115, no. 24, pp. 5836-5844, Dec. 2009, doi: 10.1002/CNCR.24627.
 - (10) P. Strojjan, B. Jančar, M. Čemažar, M. P. Perme, and M. Hočevár, "Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 77, no. 4, pp. 1039-1045, Jul. 2010, doi: 10.1016/J.IJROBP.2009.06.071.
 - (11) M. B. Pinkham et al., "Stage III melanoma in the axilla: patterns of regional recurrence after surgery with and without adjuvant radiation therapy," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 86, no. 4, pp. 702-708, Jul. 2013, doi: 10.1016/J.IJROBP.2013.03.019.
 - (12) B. H. Burmeister et al., "Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial," *Lancet Oncol*, vol. 13, no. 6, pp. 589-597, Jun. 2012, doi: 10.1016/S1470-2045(12)70138-9.
 - (13) M. A. Henderson et al., "Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial," *Lancet Oncol*, vol. 16, no. 9, pp. 1049-1060, Sep. 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00187-4.
 - (14) K. R. Olivier, S. E. Schild, C. G. Morris, P. O. Brown, and S. N. Markovic, "A higher radiotherapy dose is associated with more durable palliation and longer survival in patients with metastatic melanoma," *Cancer*, vol. 110, no. 8, pp. 1791-1795, Oct. 2007, doi: 10.1002/CNCR.22988.
 - (15) U. Selek et al., "Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 59, no. 4, pp. 1097-1106, Jul. 2004, doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.12.037.
 - (16) M. A. Vogelbaum et al., "Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 40, no. 5, pp. 492-516, Feb. 2022, doi: 10.1200/JCO.21.02314/ASSET/IMAGES/LARGE/JCO.21.02314TA2.JPEG.
 - (17) J. E. Bates et al., "Brain metastasis from melanoma: the prognostic value of varying sites of extracranial disease," *J Neurooncol*, vol. 125, no. 2, pp. 411-418, Nov. 2015, doi: 10.1007/S11060-015-1932-9.
 - (18) S. Christ et al., "Stereotactic radiosurgery for brain metastases from malignant melanoma," *Surg Neurol Int*, vol. 6, no. Suppl 12, pp. S355-S365, Oct. 2015, doi: 10.4103/2152-7806.163315.
 - (19) R. Soffietti et al., "A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results," *J Clin Oncol*, vol. 31, no. 1, pp. 65-72, Jan. 2013, doi: 10.1200/JCO.2011.41.0639.
 - (20) P. Jahanshahi, N. Nasr, K. Unger, A. Batouli, and G. J. Gagnon, "Malignant melanoma and radiotherapy: past myths, excellent local control in 146 studied lesions at Georgetown University, and improving future management," *Front Oncol*, vol. 2, 2012, doi: 10.3389/FONC.2012.00167.
 - (21) S. Christ et al., "Stereotactic radiosurgery for brain metastases from malignant melanoma," *Surg Neurol Int*, vol. 6, no. Suppl 12, pp. S355-S365, Oct. 2015, doi: 10.4103/2152-7806.163315.
 - (22) P. D. Brown et al., "Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre,

- randomised, controlled, phase 3 trial," *Lancet Oncol*, vol. 18, no. 8, pp. 1049-1060, Aug. 2017, doi: 10.1016/S1470-2045 (17) 30441-2.
- (23) R. A. Patchell et al., "Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial," *JAMA*, vol. 280, no. 17, pp. 1485-1489, Nov. 1998, doi: 10.1001/JAMA.280.17.1485.
- (24) H. Aoyama et al., "Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial," *JAMA*, vol. 295, no. 21, pp. 2483-2491, Jun. 2006, doi: 10.1001/JAMA.295.21.2483.
- (25) M. Kocher et al., "Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study," *J Clin Oncol*, vol. 29, no. 2, pp. 134-141, Jan. 2011, doi: 10.1200/JCO.2010.30.1655.
- (26) A. M. Hong et al., "Adjuvant Whole-Brain Radiation Therapy Compared With Observation After Local Treatment of Melanoma Brain Metastases: A Multicenter, Randomized Phase III Trial," *J Clin Oncol*, vol. 37, no. 33, pp. 3132-3141, 2019, doi: 10.1200/JCO.19.01414.
- (27) D. Franceschini et al., "Role of extra cranial stereotactic body radiation therapy in the management of Stage IV melanoma," *Br J Radiol*, vol. 90, no. 1077, 2017, doi: 10.1259/BJR.20170257.
- (28) R. S. Youland et al., "Role of radiotherapy in extracranial metastatic malignant melanoma in the modern era," *Clin Transl Radiat Oncol*, vol. 6, pp. 25-30, Oct. 2017, doi: 10.1016/J.CTRO.2017.09.002.
- (29) M. A. Stinauer et al., "Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control," *Radiat Oncol*, vol. 6, no. 1, Apr. 2011, doi: 10.1186/1748-717X-6-34.
- (30) M. Hecht et al., "Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients," *Ann Oncol*, vol. 26, no. 6, pp. 1238-1244, Jun. 2015, doi: 10.1093/ANNONC/MDV139.
- (31) B. Schulze, M. Meissner, M. Wolter, C. Rödel, and C. Weiss, "Unusual acute and delayed skin reactions during and after whole-brain radiotherapy in combination with the BRAF inhibitor vemurafenib. Two case reports," *Strahlenther Onkol*, vol. 190, no. 2, pp. 229-232, Feb. 2014, doi: 10.1007/S00066-013-0474-3.
- (32) N. Lang, F. Sterzing, A. H. Enk, and J. C. Hassel, "Cutis verticis gyrata-like skin toxicity during treatment of melanoma patients with the BRAF inhibitor vemurafenib after whole-brain radiotherapy is a consequence of the development of multiple follicular cysts and milia," *Strahlenther Onkol*, vol. 190, no. 11, pp. 1080-1081, Oct. 2014, doi: 10.1007/S00066-014-0707-0.
- (33) C. Gaudy-Marqueste et al., "On demand Gamma-Knife strategy can be safely combined with BRAF inhibitors for the treatment of melanoma brain metastases," *Ann Oncol*, vol. 25, no. 10, pp. 2086-2091, Oct. 2014, doi: 10.1093/ANNONC/MDU266.
- (34) K. R. Patel et al., "Ipilimumab and Stereotactic Radiosurgery Versus Stereotactic Radiotherapy Alone for Newly Diagnosed Melanoma Brain Metastases," *Am J Clin Oncol*, vol. 40, no. 5, pp. 444-450, 2017, doi: 10.1097/COC.000000000000199.
- (35) D. B. Johnson et al., "Survivorship in Immune Therapy: Assessing Chronic Immune Toxicities, Health Outcomes, and Functional Status among Long-term Ipilimumab Survivors at a Single Referral Center," *Cancer Immunol Res*, vol. 3, no. 5, pp. 464-469, May 2015, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0217.
- (36) A. W. Silk, M. F. Bassetti, B. T. West, C. I. Tsien, and C. D. Lao, "Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases," *Cancer Med*, vol. 2, no. 6, pp. 899-906, 2013, doi: 10.1002/CAM4.140.
- (37) C. L. Shields, S. Kaliki, M. Furuta, E. Fulco, C. Alarcon, and J. A. Shields, "American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7,731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture," *Ophthalmology*, vol. 122, no. 6, pp. 1180-1186, Jun. 2015, doi: 10.1016/J.OPHTHA.2015.01.026.
- (38) K. Mahendraraj, S. Shrestha, C. S. Lau, and R. S. Chamberlain, "Ocular melanoma-when you have seen one, you have not seen them all: a clinical outcome study from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database

- (1973-2012)," *Clin Ophthalmol*, vol. 11, pp. 153-160, 2017, doi: 10.2147/OPTH.S120530.
- (39) B. L. Gallie et al., "Local Recurrence Significantly Increases the Risk of Metastatic Uveal Melanoma," *Ophthalmology*, vol. 123, no. 1, pp. 86-91, Jan. 2016, doi: 10.1016/J.OPHTHA.2015.09.014.
- (40) C. L. Shields et al., "Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes," *Arch Ophthalmol*, vol. 127, no. 8, pp. 989-998, Aug. 2009, doi: 10.1001/ARCHOPHTHALMOL.2009.208.
- (41) E. Rand Simpson et al., "International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma," *JAMA Ophthalmol*, vol. 133, no. 4, pp. 376-383, Apr. 2015, doi: 10.1001/JAMAOPHTHALMOL.2014.5395.
- (42) P. Isager, N. Ehlers, and J. Overgaard, "Have choroidal and ciliary body melanomas changed during the period 1955-2000?," *Acta Ophthalmol Scand*, vol. 82, no. 5, pp. 509-516, Oct. 2004, doi: 10.1111/J.1600-0420.2004.00329.X.
- (43) A. D. Singh, M. E. Turell, and A. K. Topham, "Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival," *Ophthalmology*, vol. 118, no. 9, pp. 1881-1885, Sep. 2011, doi: 10.1016/J.OPHTHA.2011.01.040.
- (44) V. M. L. Cohen, M. J. Carter, A. Kemeny, M. Radatz, and I. G. Rennie, "Metastasis-free survival following treatment for uveal melanoma with either stereotactic radiosurgery or enucleation," *Acta Ophthalmol Scand*, vol. 81, no. 4, pp. 383-388, Aug. 2003, doi: 10.1034/J.1600-0420.2003.00101.X.
- (45) E. B. Dinca et al., "Survival and complications following γ knife radiosurgery or enucleation for ocular melanoma: a 20-year experience," *Acta Neurochir (Wien)*, vol. 154, no. 4, pp. 605-610, Apr. 2012, doi: 10.1007/S00701-011-1252-6.
- (46) D.-W. M et al., "The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18," *Arch Ophthalmol*, vol. 119, no. 7, pp. 969-982, 2001, doi: 10.1001/ARCHOPHT.119.7.969.
- (47) Y. J. Rao et al., "Patterns of care and survival outcomes after treatment for uveal melanoma in the post-coms era (2004-2013): a surveillance, epidemiology, and end results analysis," *J Contemp Brachytherapy*, vol. 9, no. 5, pp. 453-465, 2017, doi: 10.5114/JCB.2017.70986.



MELANOMDA UFUKTA NELER VAR? AŞILAR VE ÖTESİ

Dr. Hakan Demir^(*), Dr. Timuçin Çil^(*)

(*) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Malign melanom görülme sıklığı, güneş ışığı ve kapalı alanda bronzlaşma nedeniyle artan UVR maruziyetine bağlı olarak 1950'lerden bu yana dünya çapında istikrarlı bir şekilde artmıştır. Malign melanom tedavisi son on beş yılda belirgin olarak değişmiştir. Malign melanomda; hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi, kanser aşıları ve kombinasyon tedavilerinin artmasıyla, özellikle yüksek gelirli ülkelerdeki ölüm oranları 2013'ten bu yana düşmektedir. Ancak etkili neo-antijenlerin keşfedilmesi oldukça karmaşıktır ve tipik olarak malign melanomda kişiselleştirilmiş aşıların üretimi için karmaşık genetik dizileme ve biyoinformatik teknolojiler gerekmektedir. Bu da maliyet ve zamanı belirgin bir şekilde arttırmaktadır. Kişiselleştirilmiş melanom aşılarının (mRNA bazlı veya diğer yeni teknolojileri kullanan), bağışıklık kontrol noktalarını, bağışıklık hücrelerini, tümör mikro ortamını veya damar sistemini hedef alan yeni ajanların erken çalışmalarda ümit verici olduğu gösterilmiştir. Ancak ileri çalışmalara mutlak ihtiyaç vardır. Malign melanom tedavisinde kombinasyon çalışmaları umut vaat etmektedir. Bu derlemenin amacı malign melanom tedavisinde yeni geliştirilen tedaviler hakkında bilgi vermektir.

Abstract:

The incidence of malignant melanoma has increased steadily worldwide since the 1950s due to increased UVR exposure from sunlight and indoor tanning. Treatment of malignant melanoma has undergone several transformations in the last decade. With the increase in targeted therapies, immunotherapy, vaccines and combination treatments for malignant melanoma, death rates in high-income countries have been falling since 2013. Discovering effective neoantigens is highly complex and typically requires sophisticated genetic sequencing and bioinformatics technologies to produce these personalized vaccines. This significantly increases cost and time. Personalized melanoma vaccines (using mRNA-based or other new technologies), new agents targeting immune checkpoints, immune cells, tumor microenvironment or vasculature have been shown to be promising in early studies, but further studies are needed. Combination studies in the treatment of malignant melanoma are promising. The aim of this review is to provide information about newly developed therapies in the treatment of malignant melanoma.

Giriş

Melanom, melanositlerden kaynaklanan bir kanserdir. Melanositler, melanin pigmentini üreten hücrelerdir ve çoğunlukla deride bulunurlar, fakat aynı zamanda gözler, kulaklar, leptomeninksler, gastrointestinal

sistem ve ağız, genital ve sinonazal mukozalarda da bulunurlar. Cilt kaynaklı malign melanom, beyaz ırkın çoğunluğundaki melanom teşhislerinin büyük bir kısmını (>%90) oluşturur; mukozal ve uveal kökenli melanomlar daha nadir görülür tanılarının ancak <%1-5'ini oluşturur. Malign melanomlar (tipik olarak akrak), siyah

veya kahverengi ten rengine sahip kişilerde ve Doğu Asya popülasyonlarında en yaygın olanıdır. Çoğu malign melanom, ultraviyole radyasyona (UVR) maruz kalmaktan kaynaklansa da, UVR'ye maruz kalmayla ilişkili olmayan daha nadir birkaç alt tip de vardır^(1, 2). Malign melanom tedavisi son on yılda çeşitli dönüşümlerden geçmiştir. İleri dönem hastalıkta etkili sistemik tedavilerin artmasıyla, yüksek gelirli ülkelerdeki beyaz popülasyonlarda ölüm oranları 2013'ten bu yana düşmüştür⁽³⁾.

Lokorejyonel Hastalığın Yönetimi

Yüksek riskli rezektabl melanomlu hastalarda (evre IIB veya IIC, IIIB-IIID ve IV) nüks yaygındır ve perioroperatif ilaç tedavisi ile hedeflenebilmektedir. Günümüzde immün kontrol noktası inhibitörleri veya BRAF hedefli adjuvan tedavi, yüksek riskli rezeke edilebilir melanomlu hastalar için standart tedavidir. Nüks riskini azalttığı ve uzak metastazsız sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Neo-adjuvan kontrol noktası inhibitörleri, klinik olarak saptanabilir ve rezeke edilebilir evre III melanomda kullanılmaya başlanmıştır ancak henüz standart tedavi değildir⁽⁴⁾. Evre III rezeke edilmiş melanom hastalarında immün kontrol noktası inhibitörlerinin adjuvan etkinlikleri gösterilmiştir. Checkmate -238 çalışmasında rezeke edilmiş evre III veya IV melanomda adjuvan nivolumab ve ipilimumab karşılaştırılmıştır. Minimum 18 aylık takipte, 12 aylık nüksüz sağkalım oranı nivolumab grubunda %70,5 (%95 GA, 66,1 ila 74,5) ve ipilimumab grubunda ise %60,8 (%95 GA, 56,0 ila 56,0 ila 74,5) idi. 65,2) (HR hastalık rekürrensi veya ölüm 0,65; %97,56 GA, 0,51 ila 0,83; P<0,001). Evre IIIB, IIIC veya IV melanom rezeksiyonu uygulanan hastalar arasında, nivolumab ile adjuvan tedavi, ipilimumab ile adjuvan tedaviye kıyasla önemli ölçüde daha uzun nüksüz sağkalım ve daha düşük grad 3 veya 4 advers olay oranıyla sonuçlanmıştır. EORTC 1325/KEYNOTE-054 çalışmasında, rezeke edilmiş yüksek riskli evre III melanomlu hastalarda adjuvan pembrolizumab plaseboya karşı karşılaştırılmıştır. 42,3 aylık genel medyan takipte 3,5 yıllık uzak metastazsız sağkalım, plasebo grubuna göre pembrolizumab grubunda daha yüksekti (Pembrolizumab grubunda % 65,3 [%95 GA 60,9-69,5], plasebo grubunda ise %49,4 [44,8-53,8]; HR 0,60 [%95 GA 0,49- 0,73];p<0,0001)⁽⁵⁻⁸⁾. Checkmate 915 çalışması, rezeke edilmiş evre IIIB-IV melanom için adjuvan nivolumab ile elde edilen sonuçların, güvenlikten ödün vermeden, her 6 haftada bir 1 mg/kg'lık düşük doz, düşük sıklıkta ipilimumab rejiminin eklenmesiyle daha da iyileştirilip iyileştirilemeyeceğini incelemiştir⁽⁹⁾. İpilimumab alan hastalarda

almayanlara kıyasla nüksüz sağkalım açısından bir fark yoktu ve tedaviye bağlı 3. veya 4. derece advers olayların oranında %20'lik bir artış vardı. Şu anda tek ajanlı anti-PD-1 tedavisi, rezeke edilmiş evre III veya IV melanomlu hastalar için standart adjuvan rejimdir. Tek ajanlı anti-PD-1 tedavisi (nivolumab ve pembrolizumab), rezeke edilmiş evre IIB veya IIC melanomlu hastalarda plaseboya kıyasla nüks ve uzak metastaz riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir⁽¹⁰⁻¹²⁾.

BRAFV600 mutasyonu tüm melanomlu hastaların %40'ını oluşturur. BRAF pozitif hastalarda adjuvan kullanım için BRAF hedefli ve MEK hedefli tedaviler de mevcuttur. BRAF hedefli tedaviler tek başına adjuvanda kullanılmış ve etkili olmuştur ancak BRAF ve MEK inhibitörlerinin kombine tedavisi çok daha etkin olmuştur. COMBI-AD çalışmasında BRAF-mutant evre III melanom hastalarında plasebo ile karşılaştırıldığında, dabrafenib ve trametinib kombinasyonu nüksüz sağkalımı (HR 0,47, %95 CI 0,39-0,58; p<0,001) ve uzak metastazsız sağkalımı anlamlı derecede iyileştirdi (hastalarda HR 0,51, %95 GA 0,40-0,65; p<0,001)⁽¹³⁾, ayrıca zamanla devam eden etki görüldü. Birincil analizde genel bir sağkalım faydası da gözlemlendi (HR 0,57, %95 GA 0,42-0,79; p=0,0006)⁽¹³⁾. Evre III BRAFV600 mutasyonu pozitif melanomlu hastalar için adjuvan ilaç tedavisinin optimal seçimi belirsizdir. Elde edilen etkinlik sonuçları immünoterapiyi desteklemekte ve bu deneyim genellikle adjuvan ortamda tedavi seçiminin temelini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, kontrol noktası immünoterapisi ile ilişkili bazı toksisite, düşük riskli evre III BRAFV600 mutasyonu pozitif melanomlu hastalarda BRAF hedefli tedavinin kullanımı için daha olumlu bir risk-fayda profili sağlayabilir.

Güncellenmiş bir sağkalım analizinde, yüksek riskli, rezeke edilebilir evre III melanomlu hastalarda neoadjuvan ipilimumab ve nivolumab kombinasyonu ile 4 yıllık genel sağkalım oranı % 90 (OpACIN) ve 2 yıllık genel sağkalım oranı %95 (OpACIN-neo) olarak saptanmıştır⁽¹⁴⁾. Faz 2 SWOG S1801 çalışmasında neoadjuvan ile adjuvan pembrolizumabın anlamlı olaysız sağkalım faydası bildirilmiştir (HR 0,58, %95 GA 0,39-0,87; p=0,004) ve 2 yıllık olaysız hayatta kalma oranları sırasıyla %72 ve %49'dur⁽¹⁵⁾. Faz 3 NADINA (NCT04949113) çalışması, neoadjuvan nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu ile standart adjuvan nivolumab ile karşılaştırmayı amaçlamıştır. Çalışma halen devam etmekte olup tahmini primer bitiş tarihi Aralık 2024'dür. SWOG S1801'ten elde edilen sonuçlara da-

yanarak neoadjuvan tedavinin, klinik olarak saptanabilir ve rezeke edilebilir evre III melanom için daha etkin olduğu gösterilmiştir. Neoadjuvan tedaviye zayıf patolojik yanıt veren hastalarda muhtemelen adjuvan tedavinin kullanılması ihtiyacı olacaktır; aynı şekilde, patolojik yanıtı iyi olanlarda cerrahi tedavinin gerekliliği veya cerrahi tedavinin şekli tartışması gündemimize gelecektir⁽¹⁵⁾. Yüksek IFN- γ gen ekspresyonu ve yüksek tümör mutasyon yükü, bağımsız olarak daha iyi prognoz ve neoadjuvan tedaviye daha iyi yanıt⁽¹⁴⁾ ve anti-PD-1 immünoterapisi ile daha iyi sonuçlar ile ilişkilidir⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Yüksek IFN- γ ancak düşük tümör mutasyon yükü, muhtemelen direnç oluşturan mutasyonların daha az olması nedeniyle adjuvan BRAF hedefli tedaviyle daha iyi sonuçlarla ilişkilidir⁽¹⁶⁾.

İleri Melanomun Yönetimi

Adjuvan tedavide olduğu gibi, ileri evre BRAF mutant melanom tanılı hastalarda, BRAF ve MEK inhibitörleri kombinasyonu ile hedefe yönelik tedavi ile yönetilebilirler. BRAF-MEK inhibitörü kombinasyonları; dabrafenib-trametinib, vemurafenib-kobimetinib ve encorafenib-binimetinib; yüksek başlangıç yanıt oranlarına sahiptir; tümör gerilemesi ve hızlı semptomlarda iyileşme sağlarlar⁽¹⁹⁻²²⁾. Toksisite hafiftir ve geri dönüşümlüdür; ateş (dabrafenib artı trametinib), hepatit (vemurafenib artı kobimetinib) ve fotosensitivite (vemurafenib artı kobimetinib) daha yaygındır. Karşılaştırmalı verileri olmasa da, çapraz çalışma karşılaştırmaları yapıldığında encorafenib artı binimetinib'in üç rejim arasında en aktif ve en az toksik rejim olabileceği yorumu kabaca yapılabilir. Etkileyici erken yanıt rağmen, en büyük sınırlayıcı faktör hedefe yönelik tedavide kazanılmış dirençtir. Kontrol noktası immünoterapisi (yani PD-1, CTLA-4 ve LAG-3'ü hedef alan) hem BRAF mutant hem de vahşi tip melanomu olan hastalar için uygundur. Kontrol noktası inhibitörleri, hedefe yönelik tedaviye göre daha az başlangıç aktivitesine sahip olsa da, birçok hastada hastalığı kalıcı olarak kontrol etme ve muhtemelen hastalığı iyileştirme potansiyeline sahiptir⁽²³⁻²⁵⁾. Anti-PD-1 antikorları olan pembrolizumab ve nivolumab daha yüksek yanıt (%33-44) ve hayatta kalma oranları (5 yıllık progresyonsuz sağkalım %38-44) ve azaltılmış toksisite ile ipilimumab'a göre daha üstün etkinliğe sahiptir^(17, 18, 23, 26-28). İpilimumab (3 mg/kg) artı nivolumab (1 mg/kg) kombinasyonu bugüne kadarki tüm immünoterapiler arasında en yüksek yanıt oranına (%58) ve en kalıcı sağkalıma (5 yıllık progresyonsuz sağkalım %52) sahiptir, ancak bunun maliyeti yüksektir daha sık ve ciddi toksisite ile ilişkilidir (derece 3 veya 4 olumsuz olaylar %55)^(24, 27).

Nivolumab artı relatlimabın (anti-LAG-3 antikor) yeni bir kombinasyonu, tek başına nivolumab ile karşılaştırıldığında çok az ek toksisiteyle birlikte daha iyi bir etkinlik (1 yıllık progresyonsuz sağkalım %48 vs %36) göstermiştir. İpilimumab-nivolumab kombinasyonu, BRAF mutasyonları olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak kullanıldığında hedefe yönelik ikinci basamak tedaviyle karşılaştırıldığında daha üstün etkinliğe sahip olduğu görülmektedir^(29, 30). PD-L1 durumu, PD-1 bazlı immünoterapiyi dışlamak veya tek ajanlı veya kombinasyon immünoterapi tedavisinin daha uygun olup olmayacağını belirlemek için yararlı bir biyobelirteç değildir. İpilimumab artı nivolumabdan en fazla fayda gören hastalar arasında asemptomatik beyin metastazları, BRAFV600E melanomu, yüksek laktat dehidrojenaz, daha yüksek hastalık yükü, karaciğer metastazları olan ve muhtemelen melanomun mukozal ve akral alt tipleridir^(24, 31-33).

Triplet tedavi çalışmaları (BRAF inhibitörü artı MEK inhibitörü ile anti-PD-1 veya anti-PD-L1 ajanları) tek başına hedefe yönelik tedaviyle karşılaştırıldığında etkileyici olmayan sonuçlar göstermiştir ve hiçbir kombinasyon immünoterapisiyle karşılaştırılmamıştır^(34, 35). Triplet rejimler, ipilimumab artı nivolumab için uygun olmayan beyin metastazlı hastaların veya semptomatik veya steroide bağımlı hastalığı olan hastaların tedavisinde rol oynayabilir.

Metastatik veya giderek artan bir şekilde adjuvan tedavide anti-PD-1 monoterapisi kullanmış nüks veya progresyon gelişen hastalarda, ipilimumab'a veya daha sıklıkla nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab ile yanıt sağlanabilir ve bu kombinasyonun etkili olduğu görülmektedir⁽³⁶⁻³⁸⁾.

Daha önce tedavi almamış, HLA-A*02:01-pozitif, metastatik uveal melanomlu hastalarda Nathan tarafından yapılan çalışmada tebentafusp'u pembrolizumab, ipilimumab veya dakarbazin ile karşılaştırıldı. Hem genel sakalımda (HR 0,51 %95 GA, 0,37 ila 0,71) hem de progresyonsuz sakalımda (HR 0,73 %95 GA, 0,58 ila 0,94) önemli iyileşmeler rapor edildi. HLA-A*02:01-pozitif metastatik uveal melanomlu hastalarda tebentafusp, 1 yıllık OS ve 6 aylık PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir artışla ilişkili olduğu saptanmıştır⁽³⁹⁾.

Aşı Çalışmaları

Tümörle İlişkili Antijen Aşıları

Aşı tedavisi, bağışıklık sistemini uyaran malign melanom için yeni bir tedavi yöntemidir. Melanom aşısı ile kanser hücreleri ile normal melanom hücreleri

arasındaki antijen farklılıkları bağışıklık hücreleri tarafından tanınır ve bağışıklık tepkisini uyarır ve bunun sonucunda melanom kanser hücreleri in vitro bağışıklık tepkisi ile yok edilir. Melanom aşısının amacı, melanomun metastazını önlemek için melanomaya karşı kalıcı bir bağışıklık oluşturmaktır. Tümörle ilişkili antijenler (TAA'lar), tercihen tümör hücreleri üzerinde aşırı eksprese edilen kendi antijenleridir ancak aynı zamanda normal sağlıklı hücreler tarafından da eksprese edilebilir. Bu kendi antijenlerine karşı yüksek afiniteye sahip T ve B hücreleri sıklıkla merkezi ve periferik tolerans yoluyla immün repertuardan çıkarılır. Bu nedenle güçlü bir aşının, düşük afiniteli ve nadir TAA reaktif T hücrelerini uyararak toleransı kırması gerekir^(40, 41). Bu tip antijenler, tedavi edilen deneklerde TAA'ya spesifik bir antitümör immün tepkisi ortaya çıkarmak için bir aşıya spesifik olarak dahil edilebilir. Mage 1 ve 3, MART-1/Melan A, tirozinaz, BAGE ve gp100 antijenleri dahil olmak üzere melanom aşı tasarımı için birçok aday antijen vardır.

Tümöre Özgü Antijen Aşıları

Tümöre özgü antijenler (TSA'lar), onkovirüsler tarafından ifade edilen de-novo epitoplar veya somatik mutasyonlar tarafından kodlanan ve paylaşılan özel neoantijenlerdir. TSA'lar merkezi tolerans olmaksızın tümöre özgüdür. Bu nedenle, kanser hastalarında yüksek afiniteli TSA'ya özgü T hücreleri daha yaygın olabilir. Etkili neoantijenlerin keşfedilmesi oldukça karmaşıktır ve tipik olarak bu kişiselleştirilmiş aşılarda üretimi için karmaşık genetik dizileme ve biyoinformatik teknolojiler gerekir bu da gereken maliyet ve süreyi artırmaktadır⁽⁴²⁾. Neon Therapeutics (Cambridge, Massachusetts, ABD), hastalara kişiselleştirilmiş 20'ye kadar neoantijen peptidi içeren bir NeoVax çalışmasının sonuçlarını bildirmiştir. Cerrahi rezeksiyon sonrası evre IIIB/C ve IVM1a/b melanomu olan, daha önce tedavi görmemiş hastalar çalışmaya alınmıştır. Kayıtlı 10 hastadan 6'sı aşılandı. Aşılamadan sonraki ortalama 25 aylık takipten sonra, aşılanan altı hastadan dördünde hastalık nüks etmedi; diğer iki hasta hastalık nüks etmesinin ardından pembrolizumab aldı ve her iki hastada daha sonra tam yanıt sağlandı. Kişiselleştirilmiş peptit aşısıyla aşılama, güçlü çok işlevli CD4 ve CD8 T hücreleri tepkilerini tetikledi; burada T hücrelerinin tümör neoantijenine reaktif olduğu gösterildi⁽⁴³⁾. Moderna ve Merck, randomize, prospektif, açık etiketli bir faz 2b çalışması olan KEYNOTE-942'de kişiselleştirilmiş bir mRNA kanser aşısının bir kontrol noktası inhibitörü ile kombinasyonunun umut verici sonuçlarını duyurdu. mRNA-4157/V970; hastanın tümörünün DNA di-

zisinin benzersiz mutasyon imzasına göre tasarlanıp üretilen, 34'e kadar neoantijeni kodlayan sentetik bir mRNA'dan oluşan yeni bir mRNA bazlı kişiselleştirilmiş kanser aşısıdır. Yüksek riskli evre III/IV melanomun tam cerrahi rezeksiyonunu takiben, hastalar hastalık tekrarlayana veya kabul edilemez toksisiteye kadar 1 yıl boyunca pembrolizumab ile birlikte adjuvan mRNA-4157/V940 uygulandı ve diğer kola tek başına adjuvan pembrolizumab uygulandı. Nüksüz sağkalım birincil sonlanım noktasıydı ve pembrolizumab ile kombine mRNA-4157/V940 lehine 0,56'lık bir HR ($p=0,0266$) ile istatistiksel olarak anlamlıydı⁽⁴⁴⁾. Bu, istatistiksel olarak anlamlı klinik etkinliği kanıtlanmış bir kanser neoantijen aşısına ilişkin ilk prospektif randomize çalışmadır. ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından çıkarılan tedavi unvanına layık görüldü⁽⁴⁵⁾.

Onkolitik Virüs Aşıları

Sınıfının ilk onkolitik virüs tedavisi olan Talimogene laherparepvec (T-VEC), cerrahi sonrası tekrarlayan melanomlu hastalarda rezeke edilemeyen kutanöz, subkutanöz ve nodal lezyonların lokal tedavisi için 2015 yılında FDA tarafından onaylandı. Tümörlerde çoğalmak, GM-CSF üretmek ve antitümör immün yanıtlarını uyarmak üzere tasarlanmıştır. İntratumoral T-VEC enjeksiyonunun, hücre lizisini, TAA'ların salınmasını ve ardından tümör antijenine spesifik efektör T hücreleri antitümör immünitesini indüklemek için doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemlerinin aktivasyonuna yol açan hem lokal hem de sistemik immünojenik tepkileri tetiklediği düşünülmektedir. T-VEC'in onayı, GM-CSF ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında; kalıcı yanıt oranında önemli iyileşmeler (%16,3'e karşı %2,1), genel yanıt oranı (ORR) (%26,4'e karşı %5,7) ve tam yanıt (CR) oranı (%11'e karşı %1) gösteren önemli faz 3 OPTiM çalışmasına dayanıyordu. T-VEC ile tedavi edilen hastalarda 23,3 aylık bir genel sağkalım (OS) sağlanırken, GM-CSF ile tedavi edilen hastalarda bu süre 18,9 aydı. Daha önce tedavi almamış ileri evre melanomda hem yanıt oranında hem de OS'de klinik fayda gözlemlendi⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Talimogen laherparepvec gibi intralezyonel tedaviler özellikle de indolen hastalığı olan hastalarda faydalıdır⁽⁴⁸⁾.

Melanom lezyonlarına intratümöral olarak uygulanan Cocksackievirus A21 (CAVATAK) onkolitik virüsü, enjekte edilmemiş metastatik lezyonlarda abskopal tepkiler ortaya çıkarmıştır; bu sistemik anti-tümör immünitesinin indüklendiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, monoterapi olarak CAVATAK ile tedavi edilen melanom hastalarının doğrulanmış ORR'si yalnızca %28,1 ve 12 aylık OS'si %75,4'tür; bu oranlar, tarih-

sel T-VEC çalışmalarındaki oranlardan daha düşük görünmektedir^(49, 50). Genel olarak onkolitik virüs monoterapisi çok sınırlı klinik fayda sağlamıştır. Onkolitik virüslerin kontrol noktası inhibitörleriyle kombinasyonlarının daha umut verici olduğu kanıtlanmıştır. Anti-tümör etkinliğini arttırmaya çalışmak için T-VEC'yi kontrol noktası inhibitörleriyle birleştiren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Rezeke edilemeyen evre IIIB-IV melanomun tedavisinde ipilimumab ile T-VEC'nin kombine edildiği açık etiketli bir faz 1b çalışmasında, tedavi edilen hastaların %50'sinde objektif bir yanıt elde edildi; çoğu hastada 18 aylık kalıcı bir PFS görüldü ve OS sırasıyla %50 ve %67 idi⁽⁵¹⁾. Benzer şekilde, açık etiketli bir faz 2 çalışmada, rezeke edilemeyen melanomun tedavisinde ipilimumab ile kombine edilen T-VEC, yalnızca ipilimumab kolundaki %18'e kıyasla %39'luk bir objektif yanıt göstermiştir. Dikkat çekici bir şekilde, ipilimumab ile kombine T-VEC alan hastaların %52'sinde enjekte edilmeyen visseral lezyonlarda abskopal etki gözlenirken, sadece ipilimumab kolunda bu oran %23'tü⁽⁵²⁾. 21 melanom hastasında T-VEC ile kombine edilen pembrolizumab, %62'lik bir ORR ve %33'lük bir tam yanıt oranıyla sonuçlandı⁽⁵³⁾. Bununla birlikte, PD-1 tedavisi naif evre IIIB-IVM1c rezeke edilemeyen melanom hastalarında yapılan bir faz 3 çalışmada (n=692), pembrolizumab ile kombine edilen T-VEC, pembrolizumab ile kombine edilen plaseboya kıyasla PFS veya OS'yi anlamlı düzeyde iyileştirmede başarısız oldu⁽⁵⁴⁾. T-VEC'in melanomda neoadjuvan tedavide aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Neoadjuvan T-VEC, yalnızca cerrahi ile karşılaştırıldığında %29,5'e karşı %16,5'lik 2 yıllık nüksüz sağkalım oranı ve %88,9'e karşı %77,4'luk 2 yıllık OS oranı gösterdi. İlginç bir şekilde, CD8 T hücrelerinin tümör infiltrasyonunun artması, klinik sonuçların iyileşmesiyle ilişkilendirildi⁽⁵⁵⁾. Vusolimogene oderparepvec (RP1), yeni tasarlanmış bir HSV-1 onkolitik virüstür. İntratümöral RP1, melanomlu hastalarda sistemik nivolumab ile kombinasyon halinde incelenmiştir. ORR melanom hastalarında %36,1 (13/36) ve özellikle anti-PD1/anti-PDL-1+anti-CTLA-4, tedavisi başarısız olan hastalarda %37,5 (6/16) idi. İntratümöral RP1 artı nivolumab, daha önceki anti-PD-1 tedavisinin başarısız olduğu kutanöz melanomlu hastalarda daha geniş bir faz 2 klinik çalışmada (IGNYTE; NCT03767348) incelenmiştir⁽⁵⁵⁾. Ortalama 9,96 aylık takipte, çalışmaya katılan ilk 75 hasta, %20'lik tam yanıt oranı da dahil olmak üzere %36'lık bir ORR'ye ulaştı⁽⁵⁶⁾. Bugüne kadar yapılan klinik çalışmalar, onkolitik virüslerin bir kontrol noktası inhibitörüyle kombinasyon halinde verildiğinde en etkili olduğunu göstermiştir. Ancak do-

laşımındaki nötralize edici antikorların yaygınlığı nedeniyle intralezyonel veya lokal uygulama gereklidir. Bu, onkolitik virüsler tarafından tedavi edilebilecek tümör türlerini büyük ölçüde sınırlar çünkü çoğu kansere deri yoluyla veya minimal invaziv prosedürlerle kolayca erişilemez. Bu aşamada viral kapsid mühendisliği ve viral ilaç dağıtım teknolojilerindeki yenilikler, daha geniş bir yelpazedeki tümör tiplerine sistemik dağıtıma olanak sağlayabilir. Onkolitik virüsler, replikasyonun indüklediği tümör hücre lizisi tarafından salınan heterojen bir dizi de-novo tümöre ve tümör dışı antijenlere karşı immünolojik tepkiler ortaya çıkarırken, otolog hücre aşılı, tanımlanmış antijenlere karşı daha odaklanmış bir bağışıklık tepkisi oluşturma avantajına sahiptir.

Otolog Hücre Aşılı

Ölü kanser hücreleri veya kanser antijeniyle hazırlanmış antijen sunan hücreleri kullanan otolog hücre aşılı klinik olarak incelenmiştir. Sipuleucel-T belirli bir antijene tepki verecek şekilde tasarlanırken, dentritik hücreler (DC) farklı veya birden fazla antijenle hazırlanabilir. GVAX aşılı, farklı vektörler ve vektör hedefleriyle hazırlanan GM-CSF salgılayan hücre aşılıdır. DC antijen sunumunu, aktivasyonunu ve hayatta kalmasını teşvik ederler. Otolog DC'ler ayrıca daha geniş bir TSA ve neoantijen dizisini hedeflemek amacıyla tümör lizatları ile hazırlanabilir. Doğal bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu teşvik etmeye yönelik bir çalışmada, yüksek riskli, cerrahi olarak rezeke edilmiş evre II-IV melanomu olan sekiz hasta, NKT hücresi agonisti peptitler ile yüklenen otolog DC'ler ile tedavi edildi. Aşılama, NKT hücresi aktivasyonunu ve peptit spesifik T hücresi tepkisini indükledi⁽⁵⁷⁾. Bir faz 2 çalışma, metastatik melanomda otolog DC aşılı otolog tümör hücresi aşılıyla karşılaştırdı. DC aşısı ile tedavi edilen hastalar (n=42), tümör hücresi aşısı alan hastalara göre (sırasıyla 43,4'e karşı 20,5 ay) daha uzun bir ortalama OS sergilemiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bir HR = 0,304 saptanmıştır⁽⁵⁸⁾.

Doğal Bağışıklık Agonistleri

Terapötik kanser aşılardan elde edilen immüno-fenotipleme analizleri, güçlü adaptif bağışıklığın düzenlenmesinde doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemine ışık tutmuştur. DC'ler gibi doğal bağışıklık hücreleri, TAA'ların veya TSA'ların sunumunda rol oynar ve patojenle ilişkili veya hasarla ilişkili moleküler paternlerin algılanması ve ardından proinflamatuvar sitokinlerin salınması yoluyla daha da etkinleştirilebilir, bu arada uyarlanabilir tümör mikroçevresindeki antijene spesifik T hücrelerini aktive ederek adaptif bağ-

şıklık ile etkileşime girer. Bu nedenle, doğal bağışıklığı güçlendirmeyi amaçlayan terapötik stratejiler, Interferon Genlerinin Uyarıcısı (STING), TLR'ler ve retinoik asitle indüklenebilir gen-I (RIG-I) benzeri reseptörler kanser aşılarnı ve diğer immünoterapi yöntemlerini güçlendirme potansiyelleri açısından araştırılmaktadır^(59, 60).

Sonuç

Malign melanom karmaşık bir hastalık gurubudur ve multidisipliner yönetilmesini gerektirir. Sistemik tedavilere dirençli veya uygun olmayan melanomlu hastalar benzersiz bir zorlukla karşı karşıyadır. Son on yıldaki gelişmelere rağmen ileri melanomlu hastaların yaklaşık yarısı halen bu hastalıktan ölmektedir. Yeni sistemik tedavilere ihtiyaç olduğu kaçınılmaz bir gerçektir. Adop-

tif hücre (tümöre infiltre eden lenfosit) tedavisi immun kontrol noktası inhibitörlerine dirençli ortamda aktivite gösteren verilerle yeniden canlanmıştır. Ancak bu tedavinin pahalı, zahmetli ve toksik olması birçok hastada potansiyelini sınırlamaktadır. Kişiselleştirilmiş melanom aşılarnı (mRNA bazlı veya diğer yeni teknolojileri kullanan) veya bağışıklık kontrol noktalarını (örn., TIGIT, LAG-3), bağışıklık hücreleri (örn., bispesifik T hücre bağlayıcılar, kimerik antijen T hücre reseptörü), tümör mikro ortamı veya damar sistemini hedef alan yeni ajanların erken çalışmalarda ümit verici olduğu gösterilmiştir, ancak randomize verilere ihtiyaç vardır. Malign melanom tedavisindeki sistemik tedavi başarıları çığır açmıştır ve immün sistem üzerinden tedavi seçeneklerinin oluşturulması bu hastalıktaki başarının ana hedefi olmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

- (1) Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2020; 144 (4): 500-22.
- (2) Elder DE BR, Bastian BC, Cook MG, de la Fouchardiere A, Gerami P. Melanocytic tumour classification and the pathway concept of melanoma pathogenesis. In: Elder DE MD, Scolyer RA, Willemze R, editor. *WHO Classification of Skin Tumours*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018. p. 66-71.
- (3) Berk-Krauss J, Stein JA, Weber J, Polsky D, Geller AC. New systematic therapies and trends in cutaneous melanoma deaths among US whites, 1986-2016. *American Journal of Public Health*. 2020; 110 (5): 731-3.
- (4) Long GV, Menzies AM, Scolyer RA. Neoadjuvant Checkpoint Immunotherapy and Melanoma: The Time Is Now. *J Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41 (17): 3236-48.
- (5) Weber J, Mandalà M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *J New England Journal of Medicine*. 2017; 377 (19): 1824-35.
- (6) Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalà M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *J The Lancet Oncology*. 2020; 21 (11): 1465-77.
- (7) Eggermont AM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *J New England Journal of Medicine*. 2018; 378 (19): 1789-801.
- (8) Eggermont AM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *J The lancet oncology*. 2021; 22 (5): 643-54.
- (9) Weber JS, Schadendorf D, Del Vecchio M, Larkin J, Atkinson V, Schenker M, et al. Adjuvant therapy of nivolumab combined with ipilimumab versus nivolumab alone in patients with resected stage IIIB-D or stage IV melanoma (CheckMate 915). *J Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41 (3): 517.
- (10) Long GV, Del Vecchio M, Weber J, Hoeller C, Grob J-J, Mohr P, et al. Adjuvant therapy with nivolumab versus placebo in patients with resected stage IIB/C melanoma (CheckMate 76K). *J SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*. 2023; 7 (2): s163-s.

- (11) Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *J The Lancet Oncology*. 2022; 399 (10336): 1718-29.
- (12) Long GV, Luke JJ, Khattak MA, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *J The Lancet Oncology*. 2022; 23 (11): 1378-88.
- (13) Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *J New England Journal of Medicine*. 2017; 377 (19): 1813-23.
- (14) Rozeman E, Hoefsmit E, Reijers I, Saw R, Versluis J, Krijgsman O, et al. Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. *J Nature medicine*. 2021; 27 (2): 256-63.
- (15) Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright Jr GP, Yost KJ, Hyngstrom JR, et al. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *J New England Journal of Medicine*. 2023; 388 (9): 813-23.
- (16) Dummer R, Brase JC, Garrett J, Campbell CD, Gasal E, Squires M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAFV600-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020; 21 (3): 358-72.
- (17) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *J New England Journal of Medicine*. 2019; 381 (16): 1535-46.
- (18) Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, et al. Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type BRAF advanced melanoma. *J Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38 (33): 3937.
- (19) Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *J New England Journal of Medicine*. 2014; 371 (20): 1877-88.
- (20) Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalà M, Liszkay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (CO-LUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *J The Lancet Oncology*. 2018; 19 (5): 603-15.
- (21) Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *J New England Journal of Medicine*. 2014; 371 (20): 1867-76.
- (22) Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *J New England Journal of Medicine*. 2015; 372 (1): 30-9.
- (23) Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *J The Lancet Oncology*. 2019; 20 (9): 1239-51.
- (24) Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Journal of Clinical Oncology*. 2022; 40 (2): 127-37.
- (25) Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Journal of clinical oncology*. 2015; 33 (17): 1889.
- (26) Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *J New England Journal of Medicine*. 2015; 372 (26): 2521-32.
- (27) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *J New England journal of medicine*. 2015; 373 (1): 23-34.

- (28) Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *J New England journal of medicine*. 2015; 372 (4): 320-30.
- (29) Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, Guidoboni M, Rutkowski P, Ferraresi V, et al. Sequencing of ipilimumab plus nivolumab and encorafenib plus binimetinib for untreated BRAF-mutated metastatic melanoma (SECOMBIT): a randomized, three-arm, open-label phase II trial. *J Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41 (2): 212-21.
- (30) Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong T-G, et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF-mutant melanoma: The DREAM-seq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41 (2): 186.
- (31) D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbé C, Brady B, Neyns B, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *J Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35 (2): 226.
- (32) Dimitriou F, Namikawa K, Reijers I, Buchbinder E, Soon J, Zaremba A, et al. Single-agent anti-PD-1 or combined with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: an international, retrospective, cohort study. *J Annals of Oncology*. 2022; 33 (9): 968-80.
- (33) Pires da Silva I, Ahmed T, McQuade JL, Nebhan CA, Park JJ, Versluis JM, et al. Clinical models to define response and survival with anti-PD-1 antibodies alone or combined with ipilimumab in metastatic melanoma. *J Journal of Clinical Oncology*. 2022; 40 (10): 1068-80.
- (34) Ascierto PA, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S, et al. Overall survival with first-line atezolizumab in combination with vemurafenib and cobimetinib in BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma (IM-spire150): second interim analysis of a multicentre, randomised, phase 3 study. *J The Lancet Oncology*. 2023; 24 (1): 33-44.
- (35) Dummer R, Long GV, Robert C, Tawbi HA, Flaherty KT, Ascierto PA, et al. Randomized phase III trial evaluating spartalizumab plus dabrafenib and trametinib for BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma. *J Journal of Clinical Oncology*. 2022; 40 (13): 1428.
- (36) Olson DJ, Eroglu Z, Brockstein B, Poklepovic AS, Bajaj M, Babu S, et al. Pembrolizumab plus ipilimumab following anti-PD-1/L1 failure in melanoma. *J Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39 (24): 2647-55.
- (37) da Silva IP, Ahmed T, Reijers IL, Weppler AM, Warner AB, Patrinely JR, et al. Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L) 1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study. *J The Lancet Oncology*. 2021; 22 (6): 836-47.
- (38) Vanderwalde AM, Moon J, Kendra K, Khushalani NI, Collichio F, Sosman JA, et al. Abstract CT013: S1616: ipilimumab plus nivolumab versus ipilimumab alone in patients with metastatic or unresectable melanoma that did not respond to anti-PD-1 therapy. *J Cancer Research*. 2022; 82 (12_Supplement):CT013-CT.
- (39) Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain J-F, Butler MO, Schlaak M, et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *J New England Journal of Medicine*. 2021; 385 (13): 1196-206.
- (40) Hollingsworth RE, Jansen K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. *J npj Vaccines*. 2019; 4 (1): 7.
- (41) Pedersen SR, Sørensen MR, Buus S, Christensen JP, Thomsen AR. Comparison of vaccine-induced effector CD8 T cell responses directed against self-and non-self-tumor antigens: implications for cancer immunotherapy. *J The Journal of Immunology*. 2013; 191 (7): 3955-67.
- (42) Blass E, Ott PA. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines. *J Nature Reviews Clinical Oncology*. 2021; 18 (4): 215-29.
- (43) Hu Z, Leet DE, Allesøe RL, Oliveira G, Li S, Luoma AM, et al. Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses and epitope spreading in patients with melanoma. *J Nature medicine*. 2021; 27 (3): 515-25.
- (44) MRNA-4157/V940 MAMA. An investigational personalized mrna cancer vaccine, in combination with keytruda(r)(pembrolizumab), met primary efficacy endpoint in phase 2b keynote-942trial. *J Cancer Network*. 2023: NA-NA.

- (45) Conroy R. FDA Grants Breakthrough Designation to mRNA Vaccine for Resected Melanoma. *J Cancer Network*. 2023; NA-NA.
- (46) Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Journal of clinical oncology*. 2015; 33 (25): 2780-8.
- (47) Chesney J, Awasthi S, Curti B, Hutchins L, Linette G, Triozzi P, et al. Phase IIIB safety results from an expanded-access protocol of talimogene laherparepvec for patients with unresected, stage IIIB-IVM1c melanoma. *J Melanoma research*. 2018; 28 (1): 44-51.
- (48) Andtbacka RH, Collichio F, Harrington KJ, Middleton MR, Downey G, Öhring K, et al. Final analyses of OPTiM: a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III-IV melanoma. *J Journal for immunotherapy of cancer*. 2019; 7 (1): 1-11.
- (49) Andtbacka RH, Shafren DR, Grose M, Post L, Weisberg J. CAVATAK-mediated oncolytic immunotherapy in advanced melanoma patients. *J Cancer Research*. 2014; 74 (19_Supplement): 2939-.
- (50) Andtbacka RH, Curti B, Daniels GA, Hallmeyer S, Whitman ED, Lutzky J, et al. Clinical responses of oncolytic coxsackievirus A21 (V937) in patients with unresectable melanoma. *J Journal of clinical oncology*. 2021; 39 (34): 3829-38.
- (51) Puzanov I, Milhem MM, Minor D, Hamid O, Li A, Chen L, et al. Talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab in previously untreated, unresectable stage IIIB-IV melanoma. *J Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34 (22): 2619.
- (52) Chesney J, Puzanov I, Collichio F, Singh P, Milhem MM, Glaspy J, et al. Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. *J Journal of clinical oncology*. 2018; 36 (17): 1658.
- (53) Ribas A, Dummer R, Puzanov I, VanderWalde A, Andtbacka RH, Michielin O, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *J Cell*. 2017; 170 (6): 1109-19. e10.
- (54) Chesney JA, Ribas A, Long GV, Kirkwood JM, Dummer R, Puzanov I, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, global phase III trial of talimogene laherparepvec combined with pembrolizumab for advanced melanoma. *J Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41 (3): 528-40.
- (55) Milhem MM, Vanderwalde AM, Bowles TL, Sacco JJ, Niu J, Tsai KK, et al. Updated results from the skin cancer cohorts from an ongoing phase I/2 Multicohort study of Rp1, an enhanced potency Oncolytic HSV, combined with Nivolumab (IGNYTE). *American Society of Clinical Oncology*; 2022.
- (56) Replimune. Replimune ANNOUNCES positive initial data from the anti-Pd1 failed Melanoma cohort of the IGNYTE clinical trial & an Rp2/3 program update. 2023 [Available from: <https://ir.replimune.com/news-releases/news-release-details/replimune-announces-positive-initial-data-anti-pd1-failed>].
- (57) Gasser O, Sharples KJ, Barrow C, Williams GM, Bauer E, Wood CE, et al. A phase I vaccination study with dendritic cells loaded with NY-ESO-1 and α -galactosylceramide: induction of polyfunctional T cells in high-risk melanoma patients. *J Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2018; 67: 285-98.
- (58) Dillman RO, Cornforth AN, Nistor GI, McClay EF, Amatruda TT, Depriest C. Randomized phase II trial of autologous dendritic cell vaccines versus autologous tumor cell vaccines in metastatic melanoma: 5-year follow up and additional analyses. *J Journal for immunotherapy of cancer*. 2018; 6 (1): 1-10.
- (59) Harrington K, Brody J, Ingham M, Strauss J, Cemerski S, Wang M, et al. Preliminary results of the first-in-human (FIH) study of MK-1454, an agonist of stimulator of interferon genes (STING), as monotherapy or in combination with pembrolizumab (pembro) in patients with advanced solid tumors or lymphomas. *J Annals of Oncology*. 2018; 29: viii712.
- (60) Hofmann MA, Kors C, Audring H, Walden P, Sterry W, Trefzger U. Phase I evaluation of intralesionally injected TLR9-agonist PF-3512676 in patients with basal cell carcinoma or metastatic melanoma. *J Journal of immunotherapy*. 2008; 31 (5): 520-7.



MELANOMUN PSİKOSOSYAL YÖNÜ

Dr. Emine Naz Tanoğlu(*)

(*) Acıbadem Altunizade Hastanesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul

Özet:

Melanom tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte bu hastalıkla yaşayan bireylerin yaşam süreleri uzamıştır. Bununla birlikte, klinisyenlerin, melanom hastalarının yaşam kalitesini iyileştirmeye odaklanması büyük önem kazandı. Melanomun tanı aşamasından itibaren, hastaların psikososyal açıdan da değerlendirilmeleri onların psikolojik ihtiyaçlarının belirlenmesinde ve karşılanmasında kritik bir role sahiptir. Özellikle anksiyete ve depresyon gibi rahatsızlıkların erken teşhis edilip tedavi edilmesi ve genel olarak hastaların melanomla baş etme stratejilerinin ve destek kaynaklarının artırımı tedaviye uyumu ve hastalığın seyrini olumlu etkilemektedir.

Abstract:

Improved treatment options for melanoma increased survival rates of patients. It became increasingly important for clinicians to focus on quality of life of melanoma patients. Psychosocial assessment of patients from the very first moments of diagnosis of melanoma is a critical role in both determining and meeting the needs of patients. Psychological illnesses such as anxiety and depression must be diagnosed timely and both coping strategies and social support of patients need to be improved for the adherence to treatment protocols and for a better prognosis of the disease.

Giriş

Son yıllarda özellikle immünoterapi ve hedefe yönelik tedavi gibi yeni yöntemlerle sağ kalım oranlarında artış olduğundan, ilk defa melanomla yaşamakta olan kişilerden söz edebilmekteyiz^(1,2). Yaşam süresinin artması bu hastalıkla yaşayanların yaşam kalitesi açısından bazı önemli konuları da gündemi getirmiştir.

Melanomla yaşam, hangi evrede yakalandığından bağımsız olarak oldukça zorlayıcı olabilir. Melanom tanısı alan bireylerin yaşam tarzında evrelerine göre belirgin değişiklikler meydana gelebilecektir. Bu süreçte, hastaların fiziksel ve psikolojik yönden desteklemek büyük önem taşır. Hastalığın yayılması korkusu IA evresinde olan hastalarda bile mevcuttur⁽¹⁾. Toplumun geri kalanına göre bu hastalarda melanomun nüks etme riski daha fazla olduğundan hastalar sürekli olarak kontrolden geçmek ve güneş maruziyetini azaltmak zorundadırlar. Bu da günlük aktivitelerde kısıtlamalar, yoğun kaygı ve kanserin nüks etmesi korkusunu doğurur. Me-

lanom hastalarında ayrıca 1. derece yakınlar da hastalığın görülmesi kaygısı da görülebilir⁽⁴⁾.

Cilt lezyonlarının ameliyatla alınması, kanserojen veya iyi huylu olması fark etmeksizin belli bir miktar cilt tabakasının eksizyonunu içerdiğinden ciltte görünür izler bırakabilir. Metastatik melanomun rezeksiyonu hastaların beden bütünlüğünü etkileyebileceğinden beden görüntüleri ile daha fazla meşgul olmalarına sebep olur. Melanomun ve tedavisinin bedende yarattığı değişiklikler, kanserin sürekli bir hatırlatıcısı olarak hastaların benlik algısını ve özgüvenlerini olumsuz etkileyebilir. Bu durum sosyal etkileşimlerinde azalmaya neden olur⁽⁴⁾. Melanoma, hastaların ailevi ilişkilerini, arkadaşlıklarını, kariyerini etkileyerek hayatlarındaki farklı rollerde kayıplara neden olabilir⁽⁵⁾.

Lichtenthal ve arkadaşları (2005) tarafından metastatik melanom hastalarıyla yapılan bir çalışmada; kadın hastalar erkek hastalara göre beden görüntüleri ile ilgili daha fazla endişeli olduklarını belirtmişlerdir⁽⁵⁾.

Bu durum kadınların genel olarak görünümüne daha fazla yatırım yapıyor olmaları ve görünümleri ile ilgili endişeleri daha rahatlıkla paylaşabiliyor olmaları ile açıklanabilir^(6,7).

Melanom hastalarının takibini yapan sağlık uzmanları depresyon belirtileri olan; depresif duygu-durum, anhedoni (hayata karşı genel ilgisizlik ve isteksizlik), çaba göstermeden ciddi oranda kilo alımı veya kaybı, uykusuzluk veya aşırı uyuma, psikomotor ajitasyon veya retardasyon, yorgunluk veya enerji kaybı, değersizlik veya aşırı derecede suçluluk hissi, düşünme, konsantrasyon veya karar vermede zorlanma, intihara yönelik düşünceler veya planlar konusunda tetikte olmalıdır^(1,8,9).

Melanom hastalarının psikososyal ve davranışsal belirtilerine odaklanan bir meta-analizde; bu hastaların yalnızca tedavi öncesinde ve sırasında değil, aynı zamanda tedavi sonrasında da klinik olarak anlamlı depresyon ve anksiyete seviyelerine sahip oldukları gözlemlenmiştir. Bu nedenle, bu hasta grubunun belirtilen bu üç aşamada da “6.cı vital değer” olarak kabul edilen psikolojik açıdan da değerlendirilmeleri önerilir. Klinik olarak anlamlı olabilecek düzeyde anksiyete ve depresyonun erken teşhis edilmesi hastaların yaşam kalitesini, prognozunu ve tedaviye yanıtını olumlu anlamda etkileyebilir⁽²⁾.

Melanom hastalarında depresyon ve anksiyeteyi değerlendirmek için çeşitli ölçeklerden yararlanılabilir. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, HADS, fiziksel bir hastalığı olan kişilerde depresyon ve anksiyeteyi ölçmek için kullanılır. Melanom hastalarında yapılan çalışmalarda da sıklıkla kullanılır^(1,2,10). HADS ölçeği dışında, Beck Depresyon Envanteri ve Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği (STAI) de melanom hastaları ile olan çalışmalarda kullanılan diğer ölçeklerdir⁽²⁾.

Baş Etme Stilleri

Psiko-onkoloji literatüründe genel olarak üç tür baş etme stratejilerinden söz edilmektedir: aktif-davranışsal (duygu odaklı), aktif-bilişsel (problem odaklı) baş etme ve kaçınma stratejileri. Aktif-davranışsal baş etme, bir takım davranışsal çabalarla kanser ve etkileri ile doğrudan mücadele etmeyi içerir. Aktif-bilişsel baş etme ise kişinin kansere ilişkin düşünceleri, inançları ve tutumunu kapsar. Kaçınmacı baş etmede ise problemden doğrudan kaçınma ya da dikkati başka yöne vererek dolaylı olarak duygusal gerilimi azaltmaya çalışma çabası vardır⁽⁵⁾. Tüm bu baş etme stratejileri yerine göre yararlı olabilir. Örneğin yaşamın sınırlılığı gibi kabul edilme-

si çok zor olan bir gerçekliğin karşısında bazen dikkati başka yöne yöneltmenin koruyucu bir işlevi olabilir.

Destek Sistemleri:

1. Aile ve Sosyal Destek

Melanoma teşhisi sadece bireyi değil, aynı zamanda ailesini ve yakın çevresini de oldukça etkiler. Sosyal destek, tüm kanser hastaları için olduğu kadar melanom hastaları için de kritik bir role sahiptir. Hasta ve yakınları arasında destekleyici ve sağlam bir iletişimin olması daha yüksek yaşam kalitesi ve genel olarak hastalığın daha iyi seyri ile ilişkilendirilir⁽⁵⁾. Hastanın yakınlarının hastaya duygusal ve pratik destek sağlaması hastalığa ve tedavi süreçlerine uyumlarını artırır. Bu destek şu şekilde özetlenebilir;

Hastaya psikolojik destek vermek

Tedavi ekibi ile iletişim kurmak

Hastanın aldığı ilaçların takibini yapmak

Hastanın yan etki ve diğer semptomları yönetmesine yardımcı olmak

Hastanın sağlık randevularını koordine etmek

2. Tedavi Ekibinin Yaklaşımları

Melanoma tedavisi sürecinde, süreklilik arz eden doktor ziyaretleri, testler ve tedavi protokollerine uyma gibi faktörler hastalar için stresli olabilir. Hastaların sağlık profesyonelleri ile istedikleri kadar açık bir iletişim kurabilmeleri ve tedavi planları hakkında talep ettikleri kadar bilgi edinmeleri önemlidir. Bu onların hastalık üzerindeki kontrol algılarını artırır⁽¹¹⁾.

3. Psikolojik Tedavi ve Destek

Psikolojik destek için bir profesyonelden yardım almak, melanom ile başa çıkma sürecinde hastalara oldukça yardımcı olur. Melanom hastalarında psikolojik müdahalenin etkilerini araştıran çeşitli çalışmalarda; terapi desteğinin hastaların genel duygu durum rahatsızlıklarında azalmaya neden olduğu görülmüştür. Duygusal zorlanma yaşayan ve sosyal desteği yetersiz olan hastalar, psikiyatrik bir rahatsızlık kriterini karşılamasalar dahi psikolojik destek almaya yönlendirilmelidir⁽¹²⁾. İhtiyaç görülen durumlarda ve diğer destek türlerinden fayda görülmediğinde, hastalar mutlaka psikiyatrik konsültasyona yönlendirilmelidirler. Bir psikiyatri uzmanı tarafından yapılan değerlendirme sonucunda hastaların psiko-farmakolojik ilaç kullanmalarına söz konusu olabilir.

Melanomla yaşam; cerrahi müdahaleler, kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi gibi çeşitli tedavi yöntemlerini ve doktor kontrollerini içeren, fiziksel ol-

duğu kadar psikolojik olarak da zorlayıcı bir süreçtir. Tedavilerin fizyolojik yan etkileri bir tarafa, hastaların bedenlerinde meydana gelen değişimler, yalnızca kanserin hatırlatıcısı olmakla kalmaz, hastaların yaşam rollerinde bazı kayıpları da beraberinde getirir. Artık bazı alışkanlıklarına devam edemeyecek olmak, tahmin edilebileceği üzere pek çok hasta için oldukça sarsıcıdır. Bunun yanında hastalığa tekrar yakalanma korkusu da

pek çok hastada mevcuttur. Bu nedenlerle gerek tedavi ekibinin gerek hastanın aile ve arkadaşlarının desteği melanomla yaşam konusunda çok önemli bir yerdedir. Baş etme kaynaklarının yetersiz olduğu düşünülen hastalar mutlaka bir psikoloğa ya da psikiyatri uzmanına yönlendirilmelidirler. Böylece tedavinin başarı ihtimali artar ve hastaların yaşam kalitesi iyileştirilmiş olur.

KAYNAKLAR

- (1) Aleksandra Vojvodic, Tatjana Vlaskovic-Jovicevic, Petar Vojvodic, Jovana Vojvodic, et al: *Psychological Impact of Melanoma, How to Detect, Support and Help, Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7 (18): 3043-3045.
- (2) Josefine T Danielsen, Louise Strøm, Sofie M Knutzen, Henrik Schmidt, et al: *Psychological and Behavioral symptoms in Patients with Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis, Psychooncology*, 2023, 32 (8): 1208-1222.
- (3) Özlem Uğur: *Kanser hastasının semptom yönetimi, Türk Onkoloji Dergisi*, 2014, 29 (3), 125-135.
- (4) Jeff Dunn, Maggie Watson, Joanne F Aitken, Melissa K Hyde: *Systematic review of psychosocial outcomes for patients with advanced melanoma, Psychooncology*, 2017, 26 (11): 1722-1731.
- (5) Nadine A. Kasparian, Jordana K. McLoone, Phyllis N. Butow: *Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: A systematic review of the literature, Archives of Dermatology*, 2009, 145 (12), 1415-1427.
- (6) Wendy G. Lichtenthal, Dean G. Cruess, Vicki L. Clark, Michael E. Ming: *Investment in Body Image Among Patients Diagnosed With Or At Risk For Malignant Melanoma, Body Image*, 2005, 2: 41-52.
- (7) Dina di Giacomo, Jessica Ranieri, Federica Guerra, et al: *Early stage melanoma diagnosis and mental health-related: emotional influence of body self-perception, Journal of Affective Disorders Reports*, 2021, 6: 100188.
- (8) Beyhan Bağ: *Kanser Hastalarında Depresyon, Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2014, 6 (2), 186-198.
- (9) Beyhan Bağ: *Kanser hastalarında uzun dönemde görülen psikososyal sorunlar, Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2013, 5 (1), 109-126.
- (10) Gözde Özgün, Perim Fatma Türker, Bektaş Kaya: *Onkoloji hastalarının kanser türlerine göre yaşam kalitesi, kaygı ve antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi, H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2020, 7 (3).
- (11) Deborah A. Boyle: *Psychological Adjustment to the Melanoma Experience, Seminars in Oncology Nursing*, 2003, 19 (1): 70-77.
- (12) Nadine A. Kasparian: *Psychological care for people with melanoma: What, when, why and how? Seminars in Oncology Nursing*, 2013, 29 (3), 214-222.



YAZIM KURALLARI

Kanser Gündemi, Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 4 ayda bir, yılda 3 kez (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSv Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçedir. Yazıların TDK'nin Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler, Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulması istenen makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4000 kelimeyi aşmamalı, sayfanın sağ ve sol yanlarından ikiye santimetre boşluk bırakarak, 11 punto "Times New Roman" yazı karakterinde, tek satır aralıkla ve her sayfa 200 kelimeyi aşmadan tam blok olarak yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli, metin içinde atıfları yapılmalı ve

gerekiyorsa, alt yazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Resimler, makale haricinde ayrıca, photoshop dosyası olarak (tiff, jpeg veya eps formatında), genişliği en az 7 cm olacak şekilde ve 300 dpi çözünürlükle gönderilmelidir.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı, 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar), aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir.

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In (Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa.

ÇEVİRİ KİTAP

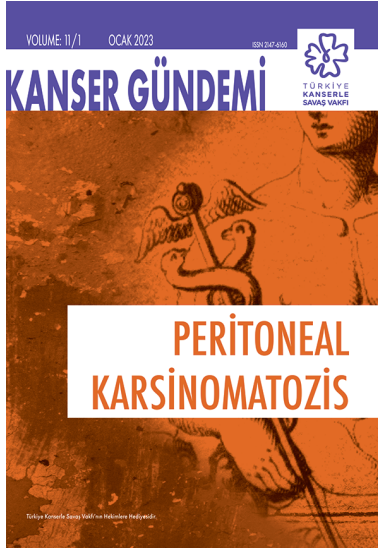
Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa.

MAKALE

Konu yazarı: makale başlığı, dergi adı, yıl, volume, sayfa.

This image shows a full page of a document template designed for handwriting practice. It consists of numerous thin, horizontal grey lines spaced evenly apart across the entire page. There are no margins, text, or other markings present.

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSELERE
SAVAŞ VAKFI



www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi