

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**METASTATİK MALİGN MELANOM HASTALARININ KLİNİK  
VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ, SAĞKALIMLARI VE  
SAĞKALIM BELİRLEYİCİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Fatma Gül Gülbahçe İncesu**

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2023



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**METASTATİK MALİGN MELANOM HASTALARININ KLİNİK  
VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ, SAĞKALIMLARI VE  
SAĞKALIM BELİRLEYİCİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Fatma Gül Gülbahçe İncesu**

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı

**Prof. Dr. Ömer DİZDAR**

ANKARA

2023

## TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca kıymetli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tezimin her aşamasında hoşgörü ve sabırla beni yönlendiren, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, saygıdeğer mentörüm, tez danışmanım Prof. Dr. Ömer DİZDAR hocama emekleri için en içten şekilde teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, üzerimde ödenmez emekleri olan, hekimliğin gerçek zanaatkârları tüm değerli hocalarıma saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bana yol arkadaşı olan, her türlü zorluk ve sıkıntıyı birlikte göğüslediğim, tez sürecinde tecrübelerini benimle cömertçe paylaşan, tüm sorularımı sabırla cevaplayan araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hem tez sürecimde hem hayatım boyunca ne zaman ihtiyaç duysam o an yanımda olan, sabrı ve her türlü desteği ile hayatımı kolaylaştıran, yol arkadaşım, sevgili eşim Dr. Mustafa Mehmet İncesu'ya tüm kalbimle teşekkür ederim.

Son olarak varlıklarıyla hayatımı anlamlı kılan, beni bugünlere getiren, her şeyimi onlara borçlu olduğum sevgili anneme ve babama, canım kardeşime ve eşimle hayatıma katılan ikinci aileme canıgönülden teşekkür ederim.

*Dr. Fatma Gül Gülbahçe İncesu  
Ankara, 2023*

## ÖZET

**Gülbahçe İncesu F.G. Metastatik Malign Melanom Hastalarının Klinik ve Patolojik Özellikleri, Sağkalımları ve Sağkalım Belirleyicilerinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023.** Melanom, melanositlerden köken alan agresif seyirli bir cilt kanseridir. Tüm dünyada en sık görülen kanserler arasında beşinci sıradadır ve son yıllarda insidansı giderek artmaktadır. Malign melanomlar, kısmen kemorezistan tümörlerdir ve özellikle metastatik evrede mortaliteleri oldukça yüksektir. Ancak son yıllarda özellikle immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı ile melanom tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Bu çalışmada metastatik malign melanom hastalarında, güncel tedavi rejimleriyle birlikte artan sağkalımları ve sağkalımın prognostik belirleyicilerini incelemeyi amaçladık. Çalışmamıza Hacettepe Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'na 2014-2022 yılları arasında başvuran 52 metastatik kutanöz melanom hastası dahil edildi. Hastalara ait demografik veriler, klinik ve patolojik özellikler, metastaz tarihleri ve bölgeleri, verilen tedaviler ve progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım verileri değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen %25 hasta *de nova* metastatik, %75 hasta reküren metastatik idi. Melanomların en sık, ilk metastaz yaptıkları bölgeler, akciğer ve uzak lenf nodu metastazıydı. En sık tercih edilen tedavi rejimi, tüm basamaklarda tekli veya kombine verilen immünoterapi ajanlarıydı. İmmünoterapi alan hastalarda genel yanıt oranları (ORR); birinci basamakta %36, ikinci basamakta %19 idi. Metastatik melanom hastalarının medyan genel sağkalımı  $20,9 \pm 2,19$  ay olarak bulundu. 1, 3 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %78,1, %29,7 ve %25,5 olarak bulundu. Genel sağkalımla tümör yerleşim bölgesi, karaciğer metastazı, kemik metastazı, LDH düzeyi ve nötrofil/lenfosit oranı arasında anlamlı ilişki gösterildi. Çok değişkenli analizde karaciğer metastazı, genel sağkalımı olumsuz yönde etkileyen bağımsız risk faktörü olarak değerlendirildi. Bulgularımız, merkezimizde daha önce yürütülen benzer bir çalışmayla kıyaslandı. Çalışmamız güncel tedavi rejimleriyle birlikte metastatik melanom hastalarının sağkalımlarında gösterilen iyileşmeyi destekledi.

**Anahtar kelimeler:** Malign Melanom, İmmünoterapi, Sağkalım, Prognoz

## ABSTRACT

**Gulbahce Incesu F.G. Evaluation of Metastatic Malignant Melanoma Patients' Clinical and Pathological Features, Survival, and Survival Factors. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Residency Thesis, Ankara, 2023.** Melanoma is an aggressive skin cancer originating from melanocytes. It is the fifth most common cancer in the world and its prevalence has been rising recently. Malignant melanomas are partially chemoresistant tumors with a high mortality rate, especially in the metastatic stage. However, there have been substantial improvements in melanoma treatment in recent years, particularly with the use of immune checkpoint inhibitors. In this study, we aimed to investigate the increased survival rate and prognostic indicators of survival in patients with metastatic malignant melanoma who were treated with current treatment regimens. 52 patients with metastatic cutaneous melanoma who were treated at the medical oncology department of the Hacettepe Oncology Hospital between 2014 and 2022 were included in our study. The patients' demographic data, clinical and pathological features, location of metastases, administered treatment, progression-free survival and overall survival rate were evaluated. 25% of the patients included in the study had *de nova* metastatic disease, and 75% of the patients had recurrent disease. Lung and distant lymph node metastasis were the most common first metastasis's locations of melanomas. The most preferred treatment regimen was immunotherapy agents given as monotherapy or in combination at all stages. Overall response rates (ORR) in patients receiving immunotherapy were 36% in primary line and 19% in secondary line. The median overall survival time was  $20,9 \pm 2,19$  months. 1, 3 and 5 year survival rates were found to be 78.1%, 29.7% and 25.5% respectively. There was a statistically significant relationship between overall survival time and tumor location, liver metastasis, bone metastasis, LDH level and NLR value. Liver metastasis was determined as an independent risk factor that negatively impacted overall survival in a multivariate analysis. Our findings were compared with a similar study previously conducted at our center. Our study supported the improvement in the survival of patients with metastatic melanoma, along with current treatment regimens.

**Keywords:** Malignant Melanoma, Immunotherapy, Survival, Prognosis

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	xi
TABLolar .....	xii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	3
2.2. Risk Faktörleri.....	4
2.2.1. Ultraviyole Işık Maruziyeti .....	4
2.2.2. Fenotipik Özellikler .....	5
2.2.3. Kişisel Melanom Öyküsü.....	5
2.2.4. Genetik Faktörler .....	6
2.2.5. Diğer Risk Faktörleri.....	6
2.3. Melanomun Moleküler Biyolojisi .....	6
2.3.1. Sürücü mutasyonlar.....	7
2.3.2. Hücre Döngüsü Regülatörleri .....	7
2.3.3. Melanin Sentez Yolu.....	8
2.4. Melanom Sınıflandırılması.....	8
2.4.1. Kümülatif Güneş Hasarı (KGH) ile İlişkili Melanomlar .....	8
2.4.2. Kümültafi Güneş Hasarı ile İlişkili Olmayan Melanomlar .....	9
2.5. Melanomun Klinik Tanısı .....	11
2.6. Prognostik Özellikler .....	11

2.6.1. İnvazyon Derinliği .....	12
2.6.2. Ülserasyon.....	12
2.6.3. Cinsiyet ve Tümör Lokasyonları.....	12
2.6.4. Hastanın Yaşı .....	13
2.6.5. Histoloji ve Büyüme Paterni .....	13
2.6.6. Mitotik Hız.....	13
2.7. Evreleme .....	14
2.7.1. Primer Tümör (T).....	14
2.7.2. Bölgesel Lenf Nodu (N).....	14
2.7.3. Uzak Metastaz (M).....	16
2.7.4. Klinik ve Patolojik Evreleme .....	16
2.8. Tedavi.....	18
2.8.1. Evre I ve II Melanom Tedavisi .....	18
2.8.2. Evre III Melanom Tedavisi .....	19
2.8.3. Evre IV Metastatik Melanom Tedavisi .....	20
İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri .....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
3.1. Araştırmanın Tipi .....	26
3.2. Araştırmanın Yeri.....	26
3.3. Araştırmanın Zamanlaması ve Evreni.....	26
3.4. Araştırmanın Veri Toplama Araçları .....	26
3.5. Araştırmanın İstatistiksel Analizi.....	27
3.6. Araştırmanın Etik Kurul Onayı.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Hastaların Demografik, Klinik ve Histopatolojik Özellikleri .....	29
4.2. Hastaların Aldığı Tedaviler.....	33
4.3. Tedavi Yanıt Oranları ve Sağkalımlar .....	35
4.4. Tedavi Yan Etkileri .....	44



5. TARTIŞMA .....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	54
7. KAYNAKLAR .....	56
8. EKLER.....	70
8.1. EK 1. Veri Toplama Formu .....	70
8.2. EK 2. Etik Kurul Onayı.....	71

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC:	Amerika Birleşik Kanser Komitesi
CDK4:	Siklin Bağımlı Kinaz 4
CLND:	Tamamlayıcı Lenf Nodu Diseksiyonu
CPD:	Siklobütan Pirimidin Dimerleri
CTLA-4:	Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen 4
DFS:	Hastalısız Sağkalım
DM:	Diyabetes Mellitus
ECOG:	Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
EFS:	Olaysız Sağkalım
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GA:	Güven aralığı
HT:	Hipertansiyon
IARC:	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
IT:	İmmünoterapi
IQR:	Çeyrekler Arası Aralık
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KGS:	Kümülatif Güneş Hasarı
KOAH:	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LDH:	Laktat Dehidrojenaz
LN:	Lenf Nodu
LSEC:	Karaciğer Sinüzoidal Endotel Hücreleri
MAPK:	Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz
MC1R:	Melanokortin 1 Reseptörü
MITF:	Mikroftalmi İlişkili Transkripsiyon Faktörü
mPR:	Major Patolojik Yanıt
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSH:	Alfa Melanosit Uyarıcı Hormon
MTIC:	Monometil Triazon İmidazol Karboksamid
NCCN:	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

NED:	Hastalık Bulgusu Olmayan
NIH:	Ulusal Sağlık Enstitüsü
ORR:	Genel Yanıt Oranı
OS:	Genel Sağkalım
PD-1:	Programlanmış Hücre Ölümü-1
PDL-1:	Programlanmış Hücre Ölüm Ligandı-1
PET/BT:	Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
PFS:	Progresyonsuz Sağkalım
PS:	Performans Skoru
RB:	Retinoblastom
RFS:	Nükssüz sağkalım
RTK:	Reseptör Tirozin Kinaz
SEER:	Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar Programı
SNLB:	Sentinal Lenf Nodu Biyopsisi
SSS:	Santral Sinir Sistemi
TCGA:	Kanser Genom Atlası
TNM:	Tümör, Nod, Metastaz
UVA:	Ultraviyole A
UVB:	Ultraviyole B
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

**ŞEKİLLER**

Şekil 2.1. İmmün kontrol noktası inhibitörleri (97) .....	22
Şekil 4.1. Metastatik Melanom Hastalarının Genel Sağkalım Grafiği.....	38
Şekil 4.2. Tümör Yerleşim Bölgelerine Göre Genel Sağkalım Grafiği .....	40
Şekil 4.3. Karaciğer Metastaz Varlığına Göre Genel Sağkalım Grafiği .....	40
Şekil 4.4. NLR Değerine Göre Genel Sağkalım Eğrisi.....	43

## TABLOLAR

Tablo 2.1. Kutanöz Melanomlarda T Evrelemesi- AJCC 8. Versiyon .....	14
Tablo 2.2. Kutanöz Melanomlarda N Evrelemesi- AJCC 8. Versiyon.....	15
Tablo 2.3. Kutanöz Melanomlarda M Evrelemesi- AJCC 8. versiyon .....	16
Tablo 2.4. Kutanöz Melanomlarda Klinik Evreleme- AJCC 8. versiyon .....	17
Tablo 2.5. Kutanöz Melanomlarda Patolojik Evreleme- AJCC 8. versiyon.....	17
Tablo 4.1. Metastatik Melanom Hastalarının Klinik ve Demografik Bilgileri .....	30
Tablo 4.2. Kutanöz Melanomların Histopatolojik ve Moleküler Özellikleri.....	31
Tablo 4.3. Kutanöz Melanomların Tanı Anındaki Evresi ile Klinikopatolojik Özelliklerin İlişkisi.....	33
Tablo 4.4. Erken Evrede Tanı Alan Kutanöz Melanom Hastalarının Aldığı Adjuvan Tedaviler ve Rekürrens Durumu.....	33
Tablo 4.5. Metastatik Kutanöz Melanom Hastalarının Aldığı Tedaviler.....	34
Tablo 4.6. Hastalarının Aldığı Tedavilerin Basamaklara Göre Genel Yanıt Oranları ve Progresyonsuz Sağkalım .....	36
Tablo 4.7. Metastatik Kutanöz Melanom Hastalarının Sağkalım Süreleri .....	37
Tablo 4.8. Klinik ve Demografik Değişkenlerin Genel Sağkalım İle İlişkisi.....	39
Tablo 4.9. Histopatolojik ve Moleküler Değişkenlerin Genel Sağkalım İle İlişkisi..	41
Tablo 4.10. İmmünoterapi Öncesi Bakılan Laboratuvar Değerlerinin Genel Sağkalım İle İlişkisi.....	42
Tablo 4.11. Multivariat Cox Regresyon Analizi ile Genel Sağkalımı Bağımsız Şekilde Etkileyen Değişkenler .....	43
Tablo 4.12. İmmünoterapi Alan Hastalarda Görülen Yan Etkiler .....	44

## 1. GİRİŞ

Melanom, melanositlerden köken alan agresif seyirli bir cilt kanseridir. Melanositler; nöral krestten köken alarak cilt, meninks, muköz membranlar, göz ve üst özefagusa göç eden pigment üretici hücrelerdir (1). Dolayısıyla tüm bu dokularda bulunan melanositlerin malign transformasyon potansiyeli mevcuttur ancak çoğunlukla melanomlar cilt kökenlidir (2).

Amerika Kanser Derneği'ne göre malign melanom tüm dünyada en sık görülen kanserler arasında kadın ve erkeklerde beşinci sıradadır (3). Erkeklerde kadınlara göre daha sık (yaklaşık 1:1.5) görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2023 yılında beklenen yeni malign melanom vaka sayısı 97610'dir (3).

Melanom gelişmesinde birden fazla faktörün etkili olduğu bilinmektedir. Bunların arasında en önemli çevresel faktör ultraviyole (UV) ışık ve kronik güneş maruziyetidir. Konakçı ilişkili risk faktörleri arasında ise melanositik nevüsler, genetik yatkınlık ve aile öyküsü bulunmaktadır (4). Bazı nevüsler konjenital olabilirken çoğu güneş maruziyeti ile gelişir. Nevüslerin melanom için öncü lezyon veya melanom riski açısından bir belirteç olup olmadığı tartışmalıdır. Malign melanomların yaklaşık %25'inin var olan nevüsten geliştiği düşünülmektedir (4).

Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin (AJCC) tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sistemi, prognozun en önemli belirleyicilerini içerir (5). Bunun dışında ileri yaş ve erkek cinsiyetin kötü prognoz olduğu bilinmektedir (6). Klinik ve histopatolojik belirteçlerden Breslow kalınlığı, mitotik hız, ülserasyon varlığı, anatomik bölge (kutanöz, akrall veya mukozal) ve sentinel lenf nodu tutulumunun prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir (7).

Malign melanomda MAP kinaz sinyal yolağında spesifik mutasyonların prognozla ilişkisi araştırılmaktadır. Bir çalışmada mutant BRAF'ın varlığının, ilk melanom tanısından ilk uzak metastaza kadar geçen hastalıksız dönem üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (8). Ancak BRAF mutasyonu pozitif melanomlar BRAF inhibitörleri ile tedavi edildiklerinde daha iyi sağkalım oranlarına sahiptir (9).

Melanom herhangi bir organa veya dokuya metastaz yapabilir. Bir çalışmada kutanöz melanom metastazların %50'sinin bölgesel lenf nodlarına, %22'sinin lökorejyonel bölgelere ve %28'inin uzak bölgelere olduğu gösterilmiştir (10). Gözün lenfanjitik drenajı olmadığı için uveal melanomların uzak organlara yayılımı hematojendir (11). Uveal melanomlu hastaların yaklaşık %50'sinde uzak metastaz gelişir; bu kutanöz melanoma göre daha yüksek bir insidanstır (12).

Uygun cerrahi tedavi, primer kutanöz melanom için kritik öneme sahiptir; tanının histolojik konfirmasyonu, evreleme ve tedavi için gereklidir (13). Cerrahi, tek başına düşük riskli grubun %90'ından fazlasında küratif olabilmektedir. AJCC evreleme sistemi adjuvan veya neoadjuvan tedaviyi seçmek için kullanılan önemli bir faktördür. Evre III ve yüksek riskli evre II hastalarda cerrahi sonrası nüksü azaltmak için adjuvan tedavi önerilmektedir. Adjuvan tedavi olarak anti PD-1 (nivolumab or pembrolizumab) veya BRAF ve MEK inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedaviler yer almaktadır (14, 15) . Evre 4 metastatik melanom için BRAF V600 mutasyonunda bağımsız olarak, birinci basamakta nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunu öneren çalışmalar mevcuttur (16).

Son yıllarda tedavide kullanılan immunoterapi ajanları sonrasında sağkalımlarda belirgin artış saptanmıştır. 5 yıllık göreceli sağkalım 2004'te %15 iken, 2011 ile 2017 yılları arasında teşhis konulan hastalar için %30'a yükselmiştir (17).

Kliniğimizde daha önce malign melanom tanılı hastaların klinik özellikleri, uygulanan tedavi modaliteleri ve sağkalımların incelendiği bir tez çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada 2005-2013 yılları arasında tanı almış olan hastaların verileri incelenmiştir. Planladığımız çalışmada 2014'ten günümüze kadar takip edilen malign melanom hastalarının klinikopatolojik özellikleri incelenerek bunların prognoza olan katkıları değerlendirilecek, tedavi rejimleri ve sağkalımları araştırılacaktır. Bu şekilde son yıllarda melanom tedavi ve prognozunda olan değişiklikleri de gözlemlene ve inceleme fırsatı olacak, bulgular literatür verileriyle kıyaslanacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Malign melanom cilt kanserleri arasında en kötü prognoza sahip kanserdir ve dünya çapında insidansı dramatik şekilde artmaktadır. Buna rağmen ölüm oranları önceki yıllara göre düşüşe geçmiştir. 1990 yılında dünya çapında melanom insidansı erkeklerde 2,3/100000, kadınlarda ise 2,2/100000 iken bu oranın 2008 yılında sırasıyla 3,1 ve 2,8/100000 'e yükseldiği görülmektedir (18). GLOBOCAN 2020 kanser verilerine bakıldığında yaşa göre standardize edilmiş melanom insidansı erkeklerde 3,8/100000 ve kadınlarda 3,0/100000'e kadar artış göstermiştir. Aynı verilere göre 2020 yılında dünya genelinde, 324635 melanom vakası tespit edilmiştir ve melanom sebebiyle 57043 ölüm gerçekleşmiştir (19). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yapılan bir çalışmaya göre, kutanöz melanom vaka sayısının 2020'den 2040'a kadar %50'den fazla artacağı tahmin edilmektedir (20).

Amerika Kanser Derneği'nin yayınladığı verilere göre, malign melanom insidansı tüm kanserler arasında kadın ve erkeklerde beşinci sıradadır. Bu verilere in situ karsinomlar ile bazal hücreli ve skuamöz cilt kanserleri dahil edilmemiştir (3). 2023 yılında ABD'de 1958310 yeni kanser vakası beklenmekte olup, bunların 97610'u melanom olarak tahmin edilmektedir. Melanom erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 1,5 kat daha sık görülmektedir. 2023 yılında ABD'de beklenen 97610 melanom vakasının 58120'si erkek, 39490'ı kadın olarak hesaplanmıştır.

2020 yılında IARC verilerine göre, Türkiye'de 1756 kutanöz melanom olgusu ve 888 melanom kaynaklı ölüm bildirilmiştir. Tüm yaşlarda 5 yıllık prevalans ise 5424 olarak saptanmıştır (19).

Yaşlara göre ölüm oranlarına bakıldığında, 2002-2006 yılları arasında 65 yaş altı bireylerde ölüm oranının azalmaya başladığı görülmektedir (21). Genç bireylerde gerileyen mortalite oranları erken teşhis ve gelişen tedavilerle ilişkilendirilebilir. 2007 yılından sonra ise yaşlı birey mortalitelerinde de azalma görülmektedir. Erkeklerde ölüm oranları kadınlara göre daha yüksektir. 2020 GLOBOCAN kanser verilerine göre yaşa göre standardize edilmiş melanom mortalitesi erkeklerde 0,7/100000 ve



kadınlarda 0,4/100000 olarak bildirilmiştir (19). 2023 yılında ABD’de melanom kaynaklı 7990 ölüm beklenmektedir (3).

Farklı etnik gruplarda ve coğrafi bölgelerde melanom insidansı arasında ciddi bir farklılık görülmektedir. Ulusal Sağlık Enstitüsü’nün (NIH) Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar Programı (SEER) 2016-2020 verilerine göre melanom insidansı İspanyol kökenlilerde 4,3/1000000 , Amerikan Kızılderili/Alaska yerlilerinde 8,0/100000 , Afroamerikalılarda 0,9/100.000 , Asya/Pasifik adasında yaşayanlarda 1,2/100000 olarak bildirilmiştir (22) Dünya genelinde güneş ışığına yoğun maruz kalan açık tenli insanlarda melanom insidansı artmaktadır.

## **2.2. Risk Faktörleri**

### **2.2.1. Ultraviyole Işık Maruziyeti**

Demografik özelliklere bakıldığında, UV ışığına maruz kalmanın kutanöz melanom gelişiminde ana faktör olduğu düşünülmektedir. Çoğunlukla melanomlar, güneşe maruz kalan ve özellikle güneşe daha duyarlı cilt bölgelerinde gelişir. Dolayısıyla cildi kolay bronzlaşan veya doğal olarak koyu tenli bireylerde daha düşük oranlarda melanom görülür (23). Ekvator bölgelerinde melanom insidansının yüksek olması ve ekvatordan uzaklaştıkça insidansın azalması UV maruziyet düzeyi ile açıklanabilir (24).

Çocukluk çağında güneşe maruz kalma, melanom riskini güçlü bir şekilde arttırmaktadır (25). Güneş ışığının yoğunluğu ve maruziyet sıklığının rolü tartışılmaktadır, ancak hem kronik hem de aralıklı maruziyetin melanomla ilgili olduğu düşünülmektedir (23).

Melanom gelişimi açısından UVB radyasyonu (290-320 nm) UVA’ya (320-400 nm) göre daha riskli bulunmuştur. UVB melanin pigment üretimini sağlar ve güneş yanığı ile ilişkilidir (23). Yapılan bir deneyde, insan deri grefti farelere nakledilmiş ve UVB maruziyeti ile nevus ve melanomlar geliştiği görülmüştür (26). UVB’nin DNA’da siklobütan pirimidin dimerleri (CPD) biriktirdiği ve sitozin-timin dönüşümüne sebep olduğu gösterilmiştir (27). UVA radyasyonu UVB’ye göre ciltte daha derine penetre olabilir ve erken cilt yaşlanmasıyla ilgilidir. UVA melanom hücrelerinde matriks metaloproteinaz ekspresyonunu indükleyerek melanom

gelişimine katkı sağlar. Ayrıca katepsin K proteinini aktive ederek invazivliği artırır. Hem UVA hem de UVB, TP53 mutasyonu ile BRAF aracılı melanogenezi hızlandırmaktadır (28). Ek olarak iki UV radyasyonunun da immünsüpresif etkisi olduğu bilinmektedir (29).

Solaryum cihazlarında yayılan ışınların %97'si UVA ve %3'ü UVB'dir. Maruz kalınan UVA radyasyonu, reaktif oksijen türevleri oluşturarak solaryum bitiminden 3 saat sonrasına kadar CPD oluşturmaya devam etmektedir (27). Solaryum maruziyeti olan kadınlarda melanom riskinin, hiç solaryum öyküsü olmayanlara göre 2-6 kat arttığı gösterilmiştir (30).

### 2.2.2. Fenotipik Özellikler

Bazı fiziksel özellikler kutanöz melanom gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Açık ten, mavi/yeşil göz rengi, kırmızı/sarı saç, çillenmeye eğilim cildin güneşe olan duyarlılığını yansıtır ve bu faktörler melanom için riskli bulunmuştur (31).

Melanomların yaklaşık üçte biri var olan nevüslerden gelişir (32). Yüksek nevüs sayısı (50 ile 100 üzeri) melanom riskini 5-17 kat arası arttırmaktadır (33). Bacaklar veya gövdede görülen yüksek nevüs sayısı, baş ve kollara göre melanom gelişimi açısından daha güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur (34).

Atipik nevüsler; asimetri gösteren, düzensiz kenarlı, alaca renkli ve genellikle 5 mm'den büyük çaplı benign melanositik neoplazmlardır. Artmış melanom riski için güçlü bir fenotipik belirteçdir. Bir meta analizde melanom rölatif riski, bir atipik nevüs varlığında 1,5 ve beş atipik nevüs varlığında 6,36 kat olarak bulunmuştur (35).

### 2.2.3. Kişisel Melanom Öyküsü

Daha önce melanom öyküsü olan hastalarda yeniden melanom geliştirme riski artmıştır. ABD'de yapılan bir çalışmada kutanöz melanomlar için 8,1 kat, oküler melanomlar için 1,9 kat risk artışı olduğu görülmüştür (36). Teşhisten sonraki ilk yıllarda yeniden melanom gelişme riski en yüksektir. İlk primeri in situ veya invaziv melanom olanlar için ise risk oranı benzerdir (37).

İlk melanom tanısını daha genç yaşta alan, güçlü aile öyküsü olan, ilk primeri baş/boyun bölgesinde olan, yüksek sayıda nevüse sahip olan, lentigo malign melanom veya nodüler malign melanom öyküsü olanlar ikinci primer melanom için daha yüksek riskli görülmüştür (38) (39).

#### **2.2.4. Genetik Faktörler**

Melanomlarda %5 oranda tam penetre olmayan otozomal dominant kalıtımın etkili olduğu tahmin edilmektedir (40). CDKN2A bir tümör baskılayıcı gendir, tümör döngüsünde ve apoptoz kontrolünde rolü bulunmaktadır. Melanomda en sık görülen ve en yüksek penetrasyonu olan mutasyon CDKN2A mutasyonudur (41).

Ailesel melanomla ilgili diğer germline mutasyonlar arasında siklin bağımlı kinaz 4 (CDK4) ve MC1R mutasyonları sayılabilir (40). Mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktöründeki (MITF) E318K germline mutasyonun sporadik ve ailesel melanomla ilişkili olduğu bilinmektedir (42).

Familial Retinoblastoma, Kseroderma Pigmentosum, Li-Fraumeni Sendromu ve Lynch Sendromu tip 2'de melanom riskinin arttığı bilinmektedir.

#### **2.2.5. Diğer Risk Faktörleri**

Parkinson hastalarında, prostat kanseri öyküsü olan erkeklerde ve endometriozisli kadınlarda genel popülasyona kıyasla melanom insidansında artış görülmüştür (43, 44). Ancak arasındaki ilişki net olarak açıklanamamaktadır. Mesleki risk faktörleri, diyet, sigara, gebelik, oral kontraseptif kullanımı gibi faktörlerde istatistik olarak melanomla anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

### **2.3. Melanomun Moleküler Biyolojisi**

Melanom, derinin melanin pigmenti içeren hücresi melanositlerden gelişir. Melanin üretimi UV ışığı ile doğrudan ilişkilidir. Melanositler, pluripotent nöral krest kök hücrelerinden köken alır. Melanosit gelişimi pek çok genetik mutasyonla ilişkili bulunmuştur. Kanser Genom Atlasına (TCGA) göre, 331 primer ve 333 metastatik melanom hastasından alınan örneklerin DNA, RNA ve protein bazlı analizlerle değerlendirilmesi sonucu kutanöz melanomlardaki mutasyonlar 4 genomik

sınıflandırmaya ayrılmıştır: Mutant BRAF, Mutant RAS, Mutant NF1 ve üçlü vahşi tip (45). KIT mutasyonları ve fokal amplifikasyonlar son grup içine dahil edilmiştir.

### 2.3.1. Sürücü mutasyonlar

Otonom büyüme yeteneği kazanmak için hücre büyüme döngüsünde rol olan protoonkogenlere fonksiyon kazandıran mutasyonlar sürücü mutasyonlar olarak adlandırılır. Malign melanomda bilinen sürücü mutasyonlar MAP-kinaz sinyal yolağında bulunan BRAF, NRAS, KİT, GNAQ, GNA11, ALK, ROS1, RET, NTRK1 mutasyonlarıdır. Melanomların en az %70'inde MAPK aktivasyonu görülmektedir (46). Kutanöz ve mukozal melanomların %40 -50'sinde serin-treonin kinaz BRAF'ta, %15-20'sinde G protein nöroblastom NRAS'ta, %2-3'ü reseptör tirozin kinaz KIT'te MAPK yolağı aktive edici mutasyonlardan oluşur (47, 48). Uveal melanomlarda görülen sürücü mutasyonlar ise G proteinine bağlı reseptörlerin  $\alpha$  alt birimlerinden GNAQ ve GNA11'deki mutasyonlardır (49)

BRAF mutasyonlarının çoğunluğu, 600. amino asit valinin, glutamin (V600E) ile yer değiştirmesi ile gerçekleşir. BRAF V600E mutasyonu genç erişkinlerde kronik güneş maruziyeti olmadan görülen melanomlarda siktir, sıklığı yaşla ters orantılıdır (48). NRAS mutasyonları ise yaşlılarda sık görülür ve kronik güneş maazuziyeti olan kutanöz melanomlarda yaygındır (50).

### 2.3.2. Hücre Döngüsü Regülatörleri

Melanom patogeneğinde, diğer kanserler gibi, otonom büyüme yeteneğini sağlayan sürücü onkogen varlığı, hücre döngüsünün kontrolünün kaybedilmesi ve apoptoz regülasyonun bozulması görülür. Retinoblastom (RB) sinyal yolu, hücre döngüsünün başlangıcını ve ilerlemesini düzenler. Bu yoldaki germline mutasyonlar (CDKN2A'nın veya siklin D1'in genetik delesyonu, CDK4'ün amplifikasyonu) kutanöz melanomların çoğunda saptanmıştır (51).

CDKN2A lokusu, iki ayrı tümör baskılayıcı protein üreten transkript içerir. Bunlar p16INK4A ve p19ARF'dir. p16INK4A'nın kaybı CDK4/6 ve siklin D1 kompleksini aktive eder ve RB tümör süpresör geninin baskılanmasına neden olur. p19ARF'in kaybı ise MDM2'nin artan aktivasyonu ile p53'ü inhibe eder. Böylece

CDKN2A lokusunun silinmesi, iki kritik tümör süpresyon yolunun; RB ve p53'ün etkisizleştirilmesine yol açar (52). Kutanöz melanomların %70'inde bu lokustaki genlerin somatik mutasyonu ve delesyonu saptanmıştır (53).

### **2.3.3. Melanin Sentez Yolu**

Alfa melanosit uyarıcı hormon (MSH), melanositlerin yüzeyinde bulunan melanokortin 1 reseptörünü (MC1R) uyararak pigmentasyon sağlayan bir peptittir (54). MC1R geninin bazı varyantları, kızıl saç/açık ten fenotipini üretir. Bu fenotip melanom ve melanom dışı cilt kanseri riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (55).

MC1R' nin hücre içi cAMP indüksiyonu, MITF'nin ekspresyonunu aktive eder. MITF tirozinin melanin pigmentlerine dönüşümünü sağlayan transkripsiyon faktörlerini kodlar. Ayrıca melanosit farklılaşmasında, hücre döngüsünde, melanositlerin fizyolojik göçünde ve melanosit sağkalımının desteklenmesinde önemli role sahiptir (56).

MITF amplifikasyonu, primer kutanöz melanomların %10 'unda ve metastatik melanomların %15-20'sinde saptanmıştır ve sağkalımda azalmayla ilişkilendirilmiştir (57). Ayrıca, MITF'in tanımlanan varyantlarından, E318K germline varyantı melanom geliştirme riskini arttırmaktadır (42).

## **2.4. Melanom Sınıflandırılması**

WHO tarafından 2018 yılında yayınlanan cilt kanserleri sınıflamasına göre malign melanomlar güneş maruziyetleri, mutasyonları, anatomik bölgeleri ve epidemiyolojileri göz önüne alınarak 9 alt sınıfa ayrılmıştır (58).

### **2.4.1. Kümülatif Güneş Hasarı (KGH) ile İlişkili Melanomlar**

#### **Düşük KGH/Yüzeysel Yayılan Melanom**

Güneşe maruz kalan ama çok az fotoyaşlanma gösteren ciltte olan melanomlar bu gruba dahil edilmiştir. Batı ülkelerinde en sık görülen melanom tipidir. Yüzeysel yayılan melanomlar kenar düzensizlikleri içerir, çapı birkaç milimetreden santimetreye kadar değişebilir. Pigmetleri değişkendir, birden fazla renk tonuna sahip olabilirler. Erkeklerde en sık gövdenin arkasında, kadınlarda ise en sık bacak arkasında

ve baldır bölgesinde görülmektedir (59). Yaşamın erken evrelerinde aralıklı maruz kalınan güneş ışığı ile ilişkilendirilmiştir (60). Toplam nevüs sayısı, büyük boyutlu nevüsler, atipik/displastik nevüsler diğer risk faktörleri arasında sayılabilir (35). Düşük KGH ilişkili melanomlarda en sık görülen mutasyon BRAF V600E'dir.

Nodüler melanomlar da bu grup altında incelenmektedir ancak epidemiyolojik ve genomik özellikleri heterojendir (61). Tüm melanomların %15- 20'sini oluşturmaktadır. Amelanotik veya heterojen pigmentasyon gösterebilirler. Tipik olarak hızlı büyüyen lezyonlar olarak ortaya çıkar. Prognozu diğer alt tiplere göre kötü seyretmektedir (62).

### **Yüksek KGH/ Lentigo Malign Melanom**

Lentigo malign melanom daha az yaygın olmakla birlikte, güneş maruziyeti yüksek popülasyonlarda insidansı artmaktadır. Yaşlı bireylerde, şiddetli fotoyaşlanma görülen ciltte ortaya çıkar. Küçük bir makül olarak başlar, yıllar içerisinde daha koyu, alaca renkli deriden kabarık odaklar haline gelebilir. Histolojik olarak görünür klinik sınırın çok ötesine mikroskobik olarak uzanabilir (63). En sık görülen sürücü mutasyonlarına bakıldığında NF1, V600E dışı BRAF mutasyonları, NRAS kaybını içermektedir (52).

### **Desmoplastik Melanom**

Sık olarak yaşlılarda, güneş hasarı yüksek olan ciltlerde görülür. Genellikle amelanotik lezyonlardır, seyrek pigmentli olmaları sebebiyle geç tanı almaktadır. Yüksek KGH ilişkili bu melanomlarda mutasyon yükü oldukça fazladır. En yaygını NF1 inaktivasyonu ve MAPK yolunu aktive eden mutasyonlardır (64).

## **2.4.2. Kümülatif Güneş Hasarı ile İlişkili Olmayan Melanomlar**

### **Spitzoid Melanom**

Spitzoid melanomlar, genellikle kırmızı veya kahverengi papül ve nodüller olarak görülür. Spitzoid nevüslerin malign karşılığıdır. Nevüsler sıklıkla çocukluk çağında görülürken, spitzoid melanomlar ileri yaşlarda ortaya çıkar. Yaygın görülen

mutasyonlar arasında HRAS, ALK, ROS1, RET, NTRK1, NTRK3, BRAF, MET mutasyonları vardır (65, 66).

### **Akral Melanom**

Avuç içleri, el ve ayak parmakları, tırnak yatakları gibi tüysüz deride görülen melanomlardır. Tüy bulunmayan deride UV ışığına karşı bariyer görevi gören kalın bir *stratum corneum* tabakası mevcuttur, dolayısıyla KGH düşüktür. Koyu renkli tene sahip bireyler arasında en sık görülen melanomlardır (67). Akral melanomların mutasyon yükü nispeten düşüktür. Yaklaşık yarısında somatik telomeraz ters transkriptaz (TERT) mutasyonları görülür (47, 50).

### **Mukozal Melanom**

Mukozal yüzeylerden gelişen melanomlardır. Genellikle anal kanalda, genital bölgede, konjonktivada ve nazal boşluklarda görülür (68). Tüm ırklarda eşit oranda görülmektedir. Somatik mutasyon yükleri düşüktür ve risk faktörleri net olarak bilinmemektedir. İstisna olarak konjonktival melanomların yüksek UV maruziyeti ile ilişkisi gösterilmiştir (69).

### **Konjenital Nevüsten Gelişen Melanomlar**

Konjenital nevüsler yenidoğanların %1'inde görülür. Doğuştan dev nevüsü olanların genel popülasyona kıyasla melanom geliştirme riski yaklaşık 50 kat fazladır (70). Konjenital nevüsten gelişen melanomlar genellikle çocukluk döneminde ortaya çıkar (71). NRAS mutasyonları en sık görülen mutasyonlardır (72).

### **Mavi Nevüsten Gelişen Melanomlar**

Mavi nevüsler oldukça nadir görülmektedir. Mavi nevüsten gelişen 91 melanom hastasının incelendiği bir çalışmada erkeklerde görece daha sık bulunmuştur ve %55 oranında metastaz yaptığı bildirilmiştir (73). Uveal melanomlardaki genetik değişikliklerle benzerlik göstermektedir. GNAQ ve GNA11'deki sürücü mutasyonlar yaygın görülen mutasyonlardır (74).

### **Uveal Melanomlar**

Uveanın iris, silier cisim ve koroidindeki melanositlerden meydana gelen melanomlardır. Lokal hastalık evresinde tanı konulsa bile hastaların %50'sinde metastaz görülür (75). Risk faktörleri arasında episklere ve uveanın hiperpigmentasyonu, koroidal nevüsler, ailesel uveal melanom sayılabilir. Yukarıda bahsedildiği gibi GNAQ ve GNA11'deki sürücü mutasyonlar sık görülür.

## 2.5. Melanomun Klinik Tanısı

Çoğu kanserde olduğu gibi melanomun mortalitesinde de erken teşhis önemli rol oynar. Benign lezyonlar genellikle sınırları düzenli ve simetriklerdir. Melanomlar ise asimetrik, düzensiz sınırlı ve heterojen pigmentasyon içerirler. İyi ve kötü huylu lezyonların ayrımının yapılabilmesi için ABCDE kriterleri tanımlanmıştır:

- A (asymmetry): Lezyonun iki yarısının birbirinden farklı olması
- B (border) : Sınır düzensizliği
- C (color) : İki ve üzeri renk içermesi
- D (diameter) : 6 mm'den büyük çapa sahip olması
- E (evolution) : Yeni oluşan lezyon veya eski lezyonlarda meydana gelen renk, şekil vb. Değişiklikler

Melanomlar çok değişken renklerde görülebilir; çoğunluğu kahverengi olmakla birlikte siyah, kırmızı ve mavi tonlarında olabilir. Bazılarının görülebilir pigmentleri yoktur, ten renginde görünürler. Teşhisi zor, atipik melanomlar semptomatik olana kadar fark edilmeyebilir. Kaşıntı, kanama ve ülserasyon gibi semptomların gelişmesi genellikle dikey büyümeye işaret eder ve geç teşhisin göstergelerindedir.

## 2.6. Prognostik Özellikler

Melanomun metastaz yapma riskini en iyi gösteren belirteç Breslow tarafından tanımlanan invazyon derinliğidir (76). Breslow derinliğiyle birlikte tümörün anijolenfatik invazyonu, mitotik hızı, ülserasyon varlığı, hastanın yaşı ve cinsiyeti diğer prognostik faktörler arasındadır.



### 2.6.1. İnvazyon Derinliği

İnvazyon derinliğinde kullanılan iki ölçü sistemi vardır. Bunlar breslow kalınlığı ve clark evreleme sistemidir. Breslow kalınlığı derinin granüler tabakasından lezyonun tabanına kadar olan mesafenin ölçümü ile yapılmaktadır. Tümörün en kalın olduğu alanda dik açı ile ölçüm yapılması gerekmektedir. Amerika Birleşik Kanser Komitesi'nin (AJCC) güncel melanom evreleme sisteminde T evresi breslow kalınlığına göre tanımlanmıştır (5). Bu sınıflandırmadan evreleme bölümünde ayrıca bahsedilecektir.

Clark ve ark. (77) ise invazyon derinliğini melanonum ulaştığı deri tabakasına göre tanımlamışlardır. Bu evreleme şu şekilde yapılmıştır:

- Evre 1: Epidermisle veya dermal bileşkeyle sınırlı in situ melanomlar
- Evre 2: Papiller dermise invaze melanomlar
- Evre 3: Papiller dermisi dolduran, retiküler dermise uzanan melanomlar
- Evre 4: Retiküler dermise invaze melanomlar
- Evre 5: Subkütan dokuya invaze melanomlar

Daha sonra yapılan araştırmalarda clark evresinin Breslow kalınlığına ek olarak prognostik değer katmadığı ortaya çıkmıştır. AJCC evreleme sisteminden bu sebeple çıkarılmıştır (5).

### 2.6.2. Ülserasyon

Önemli bir negatif prognostik faktör olarak primer lezyonun ülserasyonu gösterilmiştir (7). Melanomun ülserasyonu AJCC güncel evreleme sistemine de dahil edilmiştir. Ülsere olmayan lezyonlar Txa ile gösterilirken, ülsere lezyonlar Txb ile belirtilmiştir. Ülsere lezyonların prognozları daha kötüdür, bu sebeple ülserli lezyonlar ülserli olmayan lezyonlara göre daha yüksek evreye sahiptir (5).

### 2.6.3. Cinsiyet ve Tümör Lokasyonları

Genel olarak bakıldığında melanom erkeklerde daha sık görülmektedir. Ancak yaşlara göre bakıldığında genç erişkin yaş grubunda kadınlarda melanom daha yaygın

bulunmuştur (19). Tüm hasta gruplarında kadınların prognozu erkeklere göre daha iyidir.

En kötü prognozlu melanomlar baş-boyun bölgesinde yerleşen melanomlardır. Ekstremitelerde yerleşimli melanomların prognozu, diğer bölgelere göre daha iyidir. Kadınlarda ekstremitelerde yerleşimli melanom sıklığı daha yüksektir, bu sebeple cinsiyet ve tümör lokasyonunun prognostik etkisini birbirinden ayırmak zordur (7). Mukozal melanomların da kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Baş boyun, anorektal ve genital bölgede bulunan mukozal orijinli melanomların 5 yıllık ölüm oranları %68 -89 arasındadır (78, 79).

#### **2.6.4. Hastanın Yaşı**

İleri yaş melanom için kötü prognoz olarak değerlendirilse de açıklanamayan bazı paradokslar vardır. Melanomlu genç hastalarda lenf nodu metastaz riski daha yüksek bulunmuştur (80). Buna rağmen, özellikle 35 yaşından küçük hastalar için melanom mortalitesinin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (79). Ayrıca yaşlı hastaların melanom dışında daha erken ölüme yol açabilecek başka ölüm nedenleri vardır, mortalitenin her zaman melanom progresyonuna atfedilmesi kolay değildir.

#### **2.6.5. Histoloji ve Büyüme Paterni**

Nodüler melanomlar, genellikle daha derin breslow kalınlığında teşhis edildikleri için en kötü prognoza sahiptirler. Daha az breslow kalınlığı ile ilişkili olduğu düşünülen yüzeysel yayılan melanom ve akral lentigo melanom daha iyi prognoza sahiptir. Kalınlıktan bağımsız olarak Lentigo maligna melanomlar diğer histolojik tiplerden daha iyi bir prognoza sahiptir. Melanomların büyüme paterni breslowa göre çok daha az prognostik öneme sahiptir. Vertikal büyüme paterni, radyal büyüme paternine göre metastatik risk açısından daha önemlidir (80).

#### **2.6.6. Mitotik Hız**

Yüksek mitotik oran tüm breslow kalınlıklarında kötü bir prognoz ile ilişkilidir. Dermal bileşende milimetrekare başına  $\geq 6$  mitoz olması negatif bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. Ayrıca bir diğer proliferasyon belirteci olan Ki-67'i metastaz açısından yüksek risk ile ilişkilidir. AJCC evreleme sisteminin yedinci versiyonunda

mitotik oranlar evrelemeye dahil edilmiş olmasına rağmen güncel evrelemede kaldırılmıştır (81, 82).

## 2.7. Evreleme

Melanom evrelemede AJCC tarafından güncel olarak 8. versiyonu kabul gören TNM evreleme sistemi kabul görmektedir. TNM evreleme sisteminde primer tümör (T), bölgesel lenf nodu (N) ve uzak metastaz (M) yer almaktadır (5).

### 2.7.1. Primer Tümör (T)

AJCC evreleme sistemi T kategorisini breslow kalınlığı ve ülserasyon durumuna göre tanımlamıştır. Güncel T evrelemesi Tablo 2.1’de gösterilmiştir. Ölçülen en yüksek tümör kalınlığı 0,01 mm ise 0,1 mm olarak kaydedilir. AJCC yedinci versiyonunda bulunan mitotik hız tümör evrelemesinden çıkarılmıştır.

**Tablo 2.1. Kutanöz Melanomlarda T Evrelemesi- AJCC 8. Versiyon**

<i>T Sınıflandırması</i>	<i>Kalınlık</i>	<i>Ülserasyon</i>
<i>TX</i>	Primer tümör kalınlığı değerlendirilememiş	
<i>T0</i>	Primeri bilinmeyen veya primeri gerilemiş tümörler	
<i>Tis</i>	İn situ melanom	
<i>T1</i>	≤1.0 mm	a: <0.8 mm, ülserasyon yok b: 0.8- 1 mm arası veya ülserasyon var
<i>T2</i>	1.1- 2.0 mm	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
<i>T3</i>	2.1- 4.0 mm	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
<i>T4</i>	>4 mm	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var

### 2.7.2. Bölgesel Lenf Nodu (N)

Lenf nodları yaygın bir metastaz bölgesidir ve bölgesel lenf nodu tutulumu kötü prognoz göstergesidir. Histolojik olarak nodal tutulumun gösterildiği ve uzak metastazı olmayan tüm hastalar Evre 3 olarak sınıflandırılır.

AJCC'nin 7. versiyon evreleme sisteminde lenf nodu (LN) tutulumunda mikrometastaz/makrometastaz terimleri kullanılmaktaydı. Güncel evreleme sisteminde ise mikrometastaz yerine klinik olarak saptanamayan ancak sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile tespit edilen tutulum kullanılmaktadır. Klinik olarak saptanan lenf nodu tutulumu terimi de makrometastaz yerine kullanılmıştır. Ayrıca satellit, mikrosatellit veya *in-transit* gibi bölgesel metastazlar da evrelemeye eklenmiştir.

Bölgesel metastazlar şu şekilde açıklanabilir. Satellit metastaz, primer lezyonun eksizyonundan sonra skara 2 ila 5 cm yakınlıktaki nükslerdir. *İn-transit* metastaz, skarın 5 cm uzağından başlayıp en yakın rejyonel LN bölgesine kadar uzanan mesafe içerisinde görülen metastazlardır. Mikrosatellit metastaz ise patolojik değerlendirmede primer lezyona bitişik mikroskobik olarak saptanan lezyonlardır.

Güncel AJCC'ye göre N evrelemesi Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2. Kutanöz Melanomlarda N Evrelemesi- AJCC 8. Versiyon**

<i>N Sınıflaması</i>	<i>Tutulan Lenf Nodu Sayısı</i>	<i>Satellit, Mikrosatellit, İntransit Metastaz</i>
<b>NX</b>	Lenf nodu değerlendirmesi yapılmamış.	
<b>N0</b>	Yok	Yok
<b>N1 a</b>	Klinik olarak okült 1 LN	Yok
<b>b</b>	Klinik olarak saptanabilen 1 LN	Yok
<b>c</b>	Yok	Var
<b>N2 a</b>	Klinik olarak okült 2-3 LN	Yok
<b>b</b>	En az biri klinik olarak saptanabilen 2-3 LN	Yok
<b>c</b>	Okült veya klinik olarak saptanabilen 1 LN	Var
<b>N3 a</b>	Klinik olarak okült $\geq 4$ LN	Yok
<b>b</b>	En az biri klinik olarak saptanabilen $\geq 4$ LN veya konglomere LN	Yok
<b>c</b>	Okült veya klinik olarak saptanabilen 2 LN ve/veya konglomere LN	Var

### 2.7.3. Uzak Metastaz (M)

AJCC 7. Versiyon evreleme sistemine göre santral sinir sistemi (SSS) metastazları için ayrı bir M kategorisi eklenmiştir. Güncel AJCC'ye göre M evrelemesi Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 2.3. Kutanöz Melanomlarda M Evrelemesi- AJCC 8. versiyon**

<i>M sınıflandırması</i>	<i>Bölge</i>	<i>Serum LDH Düzeyi</i>
<i>M0</i>	Uzak metastaz yok	
<i>M1a</i>	Uzak cilt, subkutan doku, kas dokusu metastazı ve/veya uzak LN metastazı	0: Normal 1: Yüksek
	<i>M1b</i> Akciğer metastazı	0: Normal 1: Yüksek
<i>M1c</i>	SSS dışı viseral organ tutulumu	0: Normal 1: Yüksek
	<i>M1d</i> SSS tutulumu	0: Normal 1: Yüksek

SSS: santral sinir sistemi

### 2.7.4. Klinik ve Patolojik Evreleme

Evre I ve II lokal hastalık evresidir ve sağkalımları oldukça yüksektir (5 yıllık sağkalım sırasıyla %98 ve %82 -86). Lenf nodu tutulumu olan evre III hastalıkta 5 yıllık sağkalım %77'ye kadar düşmektedir. Metastatik evrede ise melanom oldukça mortal izlemektedir, 5 yıllık sağkalım beklentisi %16'dır (5, 83).

Klinik evreleme Tablo 2.4'te ve patolojik evreleme Tablo 2.5'te gösterilmiştir.

**Tablo 2.4. Kutanöz Melanomlarda Klinik Evreleme- AJCC 8. versiyon**

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Klinik Evre</b>
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-4, Tis	≥N1	M0	III
T1-4, Tis	N1-3	M1	IV

**Tablo 2.5. Kutanöz Melanomlarda Patolojik Evreleme- AJCC 8. versiyon**

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Patolojik Evre</b>
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b veya N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a veya N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c veya N2b	M0	IIIB

**Tablo 2.1. Devam. Kutanöz Melanomlarda Patolojik Evreleme- AJCC 8. Versiyon**

T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c veya N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	N1-3	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
T1-4, Tis	N1-3	M1	IV

## 2.8. Tedavi

Malign melanom erken evrelerde yüksek sağkalıma sahip bir kanser iken, metastatik hastalıkta sağkalım belirgin oranda düşmektedir. Son yıllarda kullanılan immunmodülatör tedaviler ve hedefe yönelik ajanlar tedavide umut vadeci sonuçlar doğurmaktadır.

Yeni tanı alan her melanom hastası öncelikle ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Özellikle primer melanom bölgesi transit veya satellit lezyonlar açısından ayrıntılı olarak incelenmelidir ve şüpheli lezyonlar için biyopsi eşiği düşük tutulmalıdır. Metastatik melanomu temsil edebilecek semptomlar açısından hastalar sorgulanmalıdır. Bu bölümde melanom tedavisi evrelere göre incelenecektir.

### 2.8.1. Evre I ve II Melanom Tedavisi

Erken evre melanomlarda tümörün önerilen cerrahi marjinle çıkarılması uygun tedavi yaklaşımıdır. NCCN'in güncel kutanöz melanom kılavuzunda Tis melanomların 0.5-1 cm, T1 melanomların 1 cm, T2 melanomların 1-2 cm ve T3-4 melanomların 2 cm cerrahi marjin ile rezeke edilmesi önerilir (84).

T1a tümörlerin SLN pozitif olma ihtimali %5'ten azdır, bu sebepten rutin olarak SLNB önerilmemektedir. T1b melanomlarda bu oran %5-10 arasındadır ve SLNB tartışmalıdır. T2a ve üzeri melanomlarda rutin olarak SLNB önerilmektedir (85).

Evre I ve IIA melanomlarda genellikle adjuvan tedavi önerilmez, cerrahi rezeksiyon küratifdir. Evre IIB ve IIC hastalarda ise adjuvan pembrolizumab tedavisinin nüks riskini azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte genel sağkalım (OS) üzerine etkisi net olarak bilinmemektedir. Primer lezyona lokorejyonel radyoterapi desmoplastik melanom vb. seçili hastalara önerilmektedir (84).

### 2.8.2. Evre III Melanom Tedavisi

Melanomların başta lenfatik yayılım ile olmak üzere rejyonel metastaz eğilimi yüksektir. Nodal tutulumun evresine göre tedavi yaklaşımları değişiklik göstermektedir. Yalnızca mikrosatellit metastaza dayalı, SLND negatif olan evre III hastalarda SLND pozitif olan hastalara göre daha iyi sağkalım gösterilmiştir (86). Adjuvan tedavi çalışmaları SLND negatif, mikrosatelloz bulunan hastalarda yapılmadığı için adjuvan tedavi verilmesine yönelik kesin öneri bulunmamaktadır.

SLND pozitifliği bulunan evre III melanomlarda ek nodal cerrahi olmaksızın radyolojik sürveyans veya tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu (CLND) önerilir. Ancak iki prospektif randomize çalışmada (DeCog ve MSLT-II çalışmaları) CLND uygulanan hastalar ile radyolojik sürveyans uygulanan hastalar arasındaki nüksüz sağkalım (RFS) veya OS açısından fark gösterilmemiştir (87). Güncel NCCN kılavuzunda ek bölge tutulumunun yüksek olasılıklı olduğu bazı primer tümör histolojilerinde veya SLN tümör yükü yüksek gruplarda CLND önerilmekle birlikte, diğer gruplarda nodal bölgenin radyolojik takibi daha öncelikli olarak tercih edilmiştir. Adjuvan tedavide nivolumab, pembrolizumab veya BRAF V600 mutant hastalarda dabrafenib-trametinib kombine rejimler önerilmektedir. Ancak adjuvan tedavinin toksisitesi, çok düşük riskli evre IIIA hastalarda faydasına göre ağır basabilir (84).

Klinik olarak saptanabilen lenf nodu pozitifliği olan nodal rezektabl hastalıkta geniş cerrahi rezeksiyonla birlikte terapötik LND önerilmektedir. Çok sayıda klinik araştırma kapsamında neoadjuvan tedaviler (tekli veya kombine immün kontrol noktası inhibitörleri, BRAF/MEK inhibitörleri) güncel kılavuzda alternatif rejim olarak önerilmiştir (88, 89). Rezeke edilebilir, evre IIIB-IV, 313 kutanöz ve mukozal melanom hastasıyla yürütülen randomize bir faz 2 denemesinde; immünoterapi naif hastalarda 2 yıllık olaysız sağkalım (EFS) adjuvan pembrolizumab alan grupta %49 iken, cerrahi öncesi 3 kür pembrolizumab tedavisi alan grupta %72 olarak bildirilmiştir



(90). Bu çalışma, neoadjuvan immünoterapinin, cerrahi sonrası verilen adjuvan immünoterapiden daha etkili olduğu kavramını oluşturmuştur.

Yüksek riskli, klinik olarak saptanabilen lenf nodu pozitifliği olan melanomda yürütülen birkaç faz I ve faz II çalışmasında, neoadjuvan nivolumab ve ipilimumab tedavisinin iyi tolere edildiği, cerrahi morbiditeyi azalttığı ve %70-80 oranında kalıcı major patolojik yanıt (mPR) gösterdiği bildirilmiştir (89, 91, 92).

Henüz neoadjuvan verilmesi önerilen ajanlar, tedavi süresi ve sonrasında adjuvan tedavi seçimi arasında fikir birliği yoktur.

### **2.8.3. Evre IV Metastatik Melanom Tedavisi**

Birincil bölgeden uzaktaki herhangi deri, yumuşak doku, visseral, kemik, beyin vb. tüm metastazlar evre IV hastalık olarak kabul edilir. Deri ve deri altı doku metastazlarının prognozu diğer metastazlara göre daha iyidir. İlk viseral metastaz bölgeleri en sık akciğer ve karaciğerdir.

Melanomlu hastaların metastatik hastalık ile başvurmaları nadirdir. Genellikle metastazlar tanıdan sonraki 2-3 yıl içinde ortaya çıkar. Başlangıçta yüksek evre hastalıkla tanı alan melanomlarda bu süre daha kısadır (93).

Evre IV melanomlu hastalarda tedavi verilmezse medyan sağkalım süresi yaklaşık 12 aydır. Viseral metastazlar yapan melanomlarda bu süre 6 ila 9 aya kadar düşmektedir (7).

Hastalık yükünün tayini önemlidir çünkü oligometastatik veya yaygın metastatik hastalıkların tedavi yaklaşımı farklıdır. Evreleme çalışmasında metastazların taranması için tüm vücut PET/BT ve beyin MRG önerilmektedir ancak üveal melanomlarda FDG tutulumu değişken olabilmektedir.

Günümüzde evre IV melanomda cerrahinin yeri çoğunlukla palyasyon amaçlıdır. Sadece sistemik kemoterapi rejimlerinin olduğu dönemde cerrahi rezeksiyonun terapötik katkısı küçük bile olsa önemliydi. Bununla birlikte, genel sağkalımı ciddi ölçüde iyileştiren immünoterapi rejimleri ile, cerrahi yerini sistemik tedaviye bırakmıştır. Günümüzde oligometastatik hastalarda, ablasyon ve cerrahi rezeksiyon metastazlara yönelik tedaviler olarak kullanılabilir. İmmün kontrol noktası

inhibitörleri verilen 237 hastaya yapılan bir kohortta, sistemik immünoterapiye genel bir yanıt veren ancak izole bölgede progresse olan hastalarda, bu dirençli tümörün cerrahi rezeksiyonunun sağkalım üzerinde olumlu etki sağladığı gösterilmiştir (94).

Cerrahi rezeksiyon sonrasında hastalık bulgusu olmayan (NED) evre IV hastalarda nivolumab, pembrolizumab, nivolumab/ipilimumab gibi adjuvan tedavi önerilmektedir.

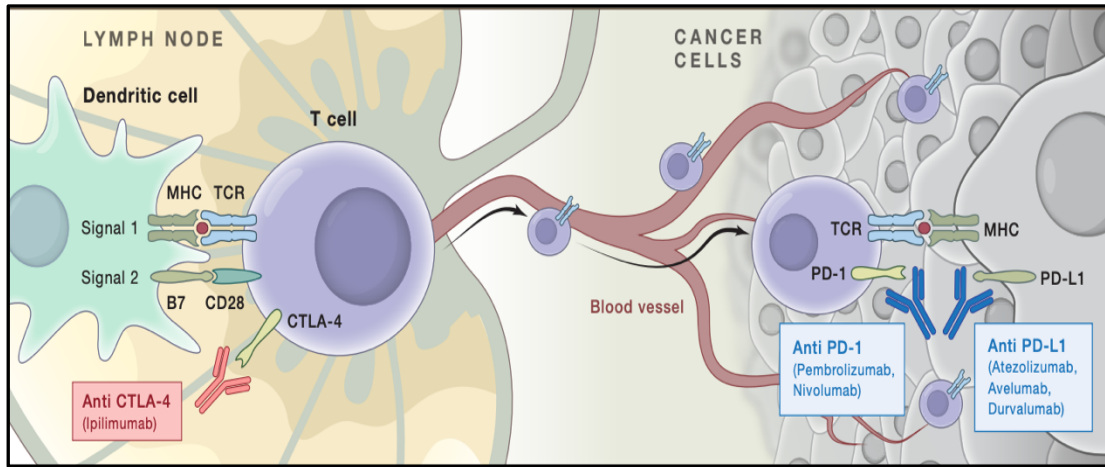
Metastatik ve rezekte edilemeyen melanomlarda ilk basamak tedavide, kombine immün kontrol noktası inhibitörleri, anti PD-1 monoterapisi veya BRAF V600 aktive edici mutasyonu olan hastalarda hedefe yönelik ajanlar kullanılmaktadır. İkinci basamak tedavide bunlara ek olarak sitotoksik ajanlar ve KIT, ROS1, NTRK, NRAS gibi bazı mutasyonlara yönelik diğer hedefe yönelik ajanlar yer almaktadır.

### **İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri**

İmmün kontrol noktası inhibitörleri, T hücre aracılı immüniteyi kontrol eden inhibitör mekanizmalarını kaldırarak, antitümör immün yanıtı indükler (Şekil 2.1). Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4), T hücreleri tarafından eksprese edilir ve T hücre aktivasyonunu kontrol eder. CTLA-4, B.7 ligandına bağlanmak için CD28 ile rekabet eder, bunu yaparak başlangıçtaki T hücre yanıtının kontrolsüz çoğalmasını önler. Programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1); T hücreleri, B hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücrelerde bulunan bir transmembran proteindir. Kanser hücresi veya kronik antijen maruziyeti üzerine T hücreleri tarafından eksprese edilen, negatif regülatör düzenleyici kontrol noktası reseptörüdür. Programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PDL-1) ise birçok tümör hücresinde eksprese edilir. PD-1/PDL-1 etkileşimi tümör apoptozunu doğrudan inhibe eder, periferik T efektör hücrelerinin Tref hücrelerine dönüşümünü destekler. PD-1 veya PD-L1'in antikolarla blokajı, var olan antitümör immün aktiviteyi artırarak, tümöre karşı majör immün yanıt sağlar (95, 96, 97).

Metastatik melanom tedavisi için onaylanan ilk anti PD-1 ajan pembrolizumabtır. 2019 yılında yayınlanan KEYNOTE-006 faz 3 çalışmasında, iki haftada bir veya üç haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab ve standart doz ipilimumab alan hastalar randomize edilmiştir. Pembrolizumabın, PFS ve OS'de ipilimumaba

üstünlüğü gösterilmiştir (OS 32,7 vs 15,9 ay, PFS 8,4 vs 3,4 ay). Pembrolizumab alanlarda 5 yıllık genel sağkalım %43,2 olarak bildirilmiştir (98).



**Şekil 2.1. İmmün kontrol noktası inhibitörleri (97)**

Bir diğer anti PD-1 ajan nivolumab, monoterapi olarak metastatik melanomda kullanılmaktadır. Tedavi naif ve BRAF vahşi tip melanom hastalarında yapılan klinik çalışmada nivolumab ve dakarbazin tedavisi karşılaştırılmış; medyan PFS nivolumab grubunda 5,1 ay iken, dakarbazin grubunda 2,2 ay olarak bulunmuştur (99). Benzer şekilde nivolumab ve ipilimumab tedavilerinin randomize edildiği başka çalışmada nivolumab lehine PFS üstünlüğü gösterilmiştir (100).

İpilimumab, CTLA-4 blokörü olan bir monoklonal antikordur. Daha önce tedavi almış metastatik melanomlu hastalarda, gp100 peptid aşısına karşı medyan sağkalımda iyileşme gösteren bir çalışmaya dayanarak; FDA tarafından 2011 yılında metastatik melanom tedavisi için onaylanmıştır (101). Ancak ipilimumab enterokolit, hipofizit, hepatit, dermatit gibi şiddetli ve ölümcül immün aracılı advers olaylar sebebiyle kara kutu uyarısı içermektedir.

Nivolumaba FDA onay yolunu açan CheckMate-067 klinik çalışması, nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunu karşılaştıran ek bir çalışma kolu içermektedir. Bu çalışmada evre III veya IV, tedavi naif 945 melanom hastası; tek başına nivolumab, tek başına ipilimumab ve nivolumab-ipilimumab kombinasyon kollarına 1:1:1 oranında randomize edildi. Medyan PFS ve 5 yıllık sağkalımda kombinasyon tedavisi monoterapiye üstün bulundu (102). Ancak kombinasyon grubunda tedavi ilişkili evre 3-4 advers reaksiyonların oranı yüksek bulundu. Daha

sonra ilaç toksitesini değerlendirmek için yapılan retrospektif çalışmalarda, ipilimumab 1 mg/kg ve nivolumab 3 mg/kg olacak şekilde verilen kombinasyon rejiminde tedavi ilişkili ciddi advers reaksiyonlar daha düşük bulunmuştur ve tedavi etkinlikleri benzerdir (103).

Nivolumabın relatlimab (anti-LAG-3 antikoru) ile kombinasyonu, ileri evre melanomlu hastalar için birinci basamak tedavide tek başına nivolumaba göre progresyonsuz sağkalımda iyileşme göstermiştir (104). Güncel NCCN kılavuzunda metastatik melanomlarda ilk basamak tedavide nivolumab/ipilimumab veya nivolumab/relatlimab kombinasyon rejimleri monoterapiye öncelikli tercih edilmiştir.

### **MAPK Sinyal Yolağı ve Hedefe Yönelik Ajanlar**

MAPK sinyal yolağı hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonunu, apoptotik aktiviteyi, inflamasyonu ve immüniteyi regüle eden bir sinyal transdüksiyonu yoludur. Büyüme faktörü vb. bir sinyal molekülünün reseptör tirozin kinazı (RTK) aktive etmesi ile yolak aktif hale gelir. RAS/RAF/MEK/ERK molekülleri sırasıyla sinyal akışını aşağı yönlü iletmektedir. Sinyal yolağında meydana gelen mutasyonlar sonucu, yolağın sürekli aktivasyonu ve kontrolsüz hücre çoğalması görülür (105). Metastatik melanomların yaklaşık %40 ila 60'ın BRAF aktive edici mutasyonlar mevcuttur (8). En yaygın BRAF mutasyonu %80-90 oranında görülen V600E mutasyonudur. BRAF V600E mutasyonuna sahip tümörlerde, diğer V600 mutasyonlarına göre daha iyi yanıt oranları gösterilmiştir (106).

FDA tarafından onaylanmış 3 adet BRAF inhibitörü bulunmaktadır. Bunlar dabrafenib, vemurafenib ve encorafenib'tir. Yapılan çalışmalarda BRAF inhibitörlerinin MEK inhibitörleri ile kombinasyonunun tek ajan tedavilerine göre hem PFS'de hem OS'de üstünlüğü gösterilmiştir. Bu çalışmalar sonucu vemurafenib-kobimetinib, dabrafenib-trametinib ve encorafenib-binimetinib kombinasyonları melanom tedavisi için onaylanmıştır (107, 108, 109).

Tek başına BRAF inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda yanıt alınsa bir süre sonra melanomun nüksetmesi yaygın olarak görülür. Bu kazanılmış direnç mekanizması ile ilişkilidir. İnhibe edilen sürücü onkogenik sinyal yerine MAPK

yolundan bağımsız sinyal aktivasyonuna yol açan bazı mekanizmalar sebebiyle kazanılmış direnç gelişmektedir (110, 111, 112).

Hedefe yönelik ajanların anti PD-1/PDL-1 ajanlarla kombinasyonunun, tek başına hedefe yönelik ajanlara kıyasla değerlendirildiği bir çalışmada, bir kolda standart vemurafenib-cobimetinib, diğer kolda bu tedavinin atezolizumab ile kombinasyonu randomize edilmiştir. Genel yanıt oranları ve tam yanıt oranları benzer bulunmuştur, ancak atezolizumab içeren kolda PFS'de iyileşme gösterilmiştir (113). Bu verilere dayanarak atezolizumab, vemurafenib ve kobimetinib kombinasyonu FDA tarafından onaylanmıştır.

Bir çalışmada BRAF V600 mutant metastatik melanom hastalarında, nivolumab-ipilimumab kombinasyonu ve dabrafenib-trametinib kombinasyonu karşılaştırıldı (114). Çalışmada hangi tedavi rejimi altında hastalıkta ilerleme olursa alternatif tedaviye geçildi. Sağkalım eğrisi iki fazlı bir yapıya sahipti. İlk aylarda sağkalımda dabrafenib-trametinib tedavisi nivolumab-ipilimumab tedavisinin üstündeydi ancak 2 yıllık sonlanım noktasında immünoterapi kolunda üstünlük gösterildi (%72 vs %52). Bu çalışmaya dayanarak, BRAF V600 mutant metastatik melanom hastalarında tedaviye nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu ile başlaması tavsiye edilebilir.

### **Sitotoksik Kemoterapi**

Malign melanom nispeten kemorezistan bir tümör olarak kabul edilir. Sitotoksik kemoterapinin metastatik melanom tedavisinde yerleşik bir rolü yoktur. Genel sağkalımı arttığı gösterilememiştir ancak immünoterapi veya hedefe yönelik ajanlarla yanıt alınamayan hastalar için kullanılmaktadır. En sık kullanılan ajanlar arasında dakarbazin ve ön ilacı temozolamid yer almaktadır.

Dakarbazin metastatik melanomlu hastalarda kullanılan, en aktif tek kemoterapi ajanı olarak kabul edilir. Hastalarda %8-20 arası genel yanıt oranı görülmüştür ancak ortalama yanıt süre 4-6 ay arasındadır ve çoğunluğu kısmi yanıttır. Tedavi verilmeyen kontrol gruplarıyla yapılan çalışmalarda sağkalıma fayda sağladığı gösterilememiştir (115).

Temozolomid, dakarbazinin aktif metaboliti olan monometil triazol imidazol karboksamide (MTIC) dönüşen bir ön ilaçtır. Dakarbazinden farklı olarak oral yolla alınır ve kan beyin bariyerini geçebilir. Bu sebeple beyin metastazlarında bir miktar etkili olabilir. Temozolamidin dakarbazinle karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda PFS ve genel sağkalımda anlamlı farklılık saptanmamıştır (116).

Beyin metastazı olmayan, evre IV melanomlarda yapılan bir randomize çalışmada nab-paklitakselin dakarbazine göre daha iyi PFS'ye sahip olduğu gösterilmiştir (117). Bu çalışma, tek ajan tedavilerde nab-paklitakselin en aktif kemoterapötik olabileceğini düşündürmüştür ancak rutin kullanımı henüz yoktur.

Sisplatin-vinblastin-dakarbazin, Dartmouth rejimi (sisplatin, karmustin, dakarbazin ve tamoksifen) veya karboplatin-paklitaksel-sorafenib gibi kombinasyon kemoterapi rejimlerinin, tek ajanlı kemoterapi rejimlerine üstünlüğü kanıtlanamamıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma retrospektif, tek merkezli bir çalışmadır.

#### 3.2. Araştırmanın Yeri

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

#### 3.3. Araştırmanın Zamanlaması ve Evreni

Araştırmaya 01 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurup metastatik malign melanom tanısı alan tüm hastalar dahil edilmiştir. Araştırma boyunca hastalar dışlama kriterlerinin varlığı açısından değerlendirilmiş, dışlama kriterlerinden herhangi birisine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu kapsamda toplam 52 hasta geriye dönük olarak incelenmiştir.

#### 3.4. Araştırmanın Veri Toplama Araçları

Hasta bilgileri hastane otomasyon sisteminden anonimize edilmiş bir şekilde temin edilmiştir. Bunun için, Hastane Bilgi İşlem Müdürlüğüne başvurularak, tanısı malign melanom (ICD kodu C.43) olan hastaların belirlenmesi ve bu hastaların malign melanom tanısı aldığı tarihten son takip tarihine kadar olan süreye ait muayene notlarının, görüntüleme, patoloji ve laboratuvar sonuçlarının hastaların kimlik bilgileri (TC kimlik no, isim, soyisim, adres, telefon numarası) görünmeyecek şekilde tarafımıza verilmesi istenmiştir. Bu şekilde elde edilen hasta bilgileri her hastaya özel bir çalışma kodu verilerek kaydedilip, tüm analizler bu veri seti üzerinden yapılmıştır.

Araştırma kapsamında hastalar dahil etme ve dışlama kriterleri ile değerlendirilmişlerdir. 18 yaş ve üzerinde olan ve metastatik melanom tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 18 yaşın altında olan ve yeterli demografik, radyolojik, patolojik verisi olmayan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Çalışma kriterleri neticesinde çalışmaya dahil edilen hastaların; demografik bilgileri, muayene notları, görüntüleme, patoloji ve laboratuvar sonuçları oluşturulan veri toplama formuna uygun biçimde kaydedilmiştir (Bkz. EK 1)

Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy, ECOG PS, komorbiditeler, tanı tarihi, patoloji bilgileri, BRAF mutasyon durumu, metastaz tarihi, metastaz bölgeleri, tedavi öncesi görülen laboratuvar değerleri (tam kan sayımı, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), laktat dehidrogenaz (LDH), albümin, globulin, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP)), sırasıyla basamaklara göre aldığı tedaviler, tedavi yanıtları, tedavi sırasında görülen yan etkiler, sağkalım verileri kaydedilmiştir.

Verilen tedavilerde yanıt değerlendirmeleri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) versiyon 1.1'e göre yapılmıştır. Tedavi sırasında görülen yan etkiler CTCAE (Yan Etkiler İçin Ortak Terminoloji Kriterleri) versiyon 5.0 'a göre değerlendirilmiştir.

### 3.5. Araştırmanın İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen veriler IBM® SPSS® Statistics 26.0 (Statistical Package for Social Sciences version 26.0) programı kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek amacıyla görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise median (min-max veya çeyrekler arası aralık) şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. İkili grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler normal dağılımda ise bağımsız gruplar için *Student T-testi*, normal dağılımda değil ise *Mann-Whitney U* testi; kategorik değişkenler için *Ki-kare* testi ve *Fisher's Exact* testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı *p* değeri  $<0,05$  olarak kabul edilmiştir.

Sağkalım oranları, *Kaplan-Meier* sağkalım analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Bağımsız değişkenlerin sağkalım üzerine etkileri log rank testi kullanılarak incelenmiştir. Univariate cox regresyon analizi ile sağ kalımı öngörmede kullanılacak olası etkenler belirlenmiştir. Multivariate cox regresyon analizinde Backward seçim yöntemi kullanılarak, seçilen aday değişkenlerden, sağkalımı



bağımsız olarak etkileyen faktörler belirlenmiştir. Multivariate cox regresyon analizine  $p < 0,1$  olan değişkenler dahil edilmiştir.

### **3.6. Araştırmanın Etik Kurul Onayı**

GO 22/1296 araştırma numaralı bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.12.2022 tarihli oturumda değerlendirilmiş ve aynı oturumda etik açıdan uygun bulunmuştur (Bkz. EK 2). (Karar Sayısı: 2022/22-01)

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Demografik, Klinik ve Histopatolojik Özellikleri

Araştırmaya toplam 52 metastatik kutanöz melanom tanılı hasta dahil edildi. Hastaların %48,1'i (n=25) kadın, %51,9'u (n=27) erkek idi. Ortalama yaşları  $62,6 \pm 13,9$  olarak saptandı. Sırasıyla  $62,3 \pm 16,2$  ve  $62,9 \pm 11,7$  ile kadınlar ve erkekler arasında yaş ortalamaları benzer bulundu.

Tanı anında değerlendirilen ECOG performans skorlarına bakıldığında hastaların %65,4'ünün (n=34) performans skoru ECOG 1-2 idi. Sadece 1 hasta (%1,9) ECOG 3 olarak değerlendirildi ve ECOG 4 hasta bulunmamaktaydı. %32,7 hastanın ise ECOG performans skoru bilinmemekteydi. Hastaların komorbiditeleri değerlendirildiğinde, eşlik eden en sık komorbiditenin hipertansiyon (n=21, %40,4) olduğu görüldü. Hipertansiyonu %21,2 ile diyabetes mellitus takip etmekteydi. %15,4 hastada koroner arter hastalığı, %15,4 hastada astım-KOAH, %1,9 hastada KBH saptandı. 32 (%61,5) hastanın 2'den az komorbiditesi vardı. 2 veya daha fazla komorbidite sayısı olan hasta sayısı 18 (%34,6) idi.

Kutanöz melanomlar yerleşim yerlerine göre sınıflandırıldığında en sık baş-boyun bölgesi (n=18, %34,6) ve alt ekstremitede (n=13, %25,0) lokalize olduğu görüldü. En nadir yerleşim yeri üst ekstremitede (n=7, %13,4) idi. 2 hastanın primer yerleşim bölgesi bilinmemekteydi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki evreleri incelendiğinde; %3,8'i (n=2) evre I, %30,8'i (n=16) evre II, %28,8'i (n=15) evre III olarak değerlendirildi. 13 hasta (%25,0) tanı anında metastatik hastalık idi. 6 hastanın tanı anındaki evresi bilinmemekteydi. Toplamda rekürren metastatik hasta sayısı 33 olarak saptandı.

Melanomların ilk metastaz yaptığı bölgeler incelendi. Sırasıyla %67,3 ve %59,6 ile akciğer ve uzak lenf nodlarının en sık metastaz bölgesi olduğu görüldü. %36,5 hastada kemik, %30,8 hastada karaciğer, %21,2 hastada beyin ve %15,4 hastada adrenal bez ilk metastaz bölgesi olarak saptandı. Uzak cilt-kas metastazları, periton ve mukozal metastazlar gibi metastaz bölgeleri ortak bir grupta toplandı ve %30,8 oranında bu bölgelerde metastaz saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve demografik bilgileri Tablo 4.1 'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Metastatik Melanom Hastalarının Klinik ve Demografik Bilgileri

Değişkenler	Sayı (n=52)	Yüzde (%)
<b>Yaş*</b>	62,6 ± 13,9	
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	25	48,1
Erkek	27	51,9
<b>Tanı Anında ECOG PS</b>		
1-2	34	65,4
3-4	1	1,9
Bilinmeyen	17	32,7
<b>Komorbidite</b>		
HT	21	40,4
DM	11	21,2
KAH	8	15,4
Astm-KOAH	8	15,4
KBH	1	1,9
Diğer	12	23,0
<b>Komorbidite Sayısı</b>		
<2	32	61,5
≥2	18	34,6
<b>Tümör Yerleşim Yeri</b>		
Baş Boyun	18	34,6
Alt Ekstermite	13	25,0
Gövde	12	23,1
Üst ekstermite	7	13,5
Bilinmeyen	2	3,8
<b>Tanı Anında Evre</b>		
Evre Tis-I	2	3,8
Evre II	16	30,8
Evre III	15	28,8
Evre IV	13	25,0
Bilinmeyen	6	11,5
<b>Metastaz Bölgesi</b>		
Akciğer	35	67,3
Uzak Lenf Nodu	31	59,6
Kemik	19	36,5
Karaciğer	16	30,8
Beyin	11	21,2
Adrenal	8	15,4
Diğer	16	30,8

\*Ortalama ± Standart Sapma

PS: Performans Skoru, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, LN: Lenf Nodu

Kutanöz melanomların histopatolojik ve moleküler özellikleri Tablo 4.2’de incelenmiştir.

**Tablo 4.2. Kutanöz Melanomların Histopatolojik ve Moleküler Özellikleri**

Değişkenler	Sayı (n=52)	Yüzde (%)
<b>Histolojik Tip</b>		
Nodüler	12	23,1
Lentigo	5	9,6
Akral lentigoz	5	9,6
Yüzeyel Yayılan	4	7,7
Desmoplastik	2	3,8
Bilinmeyen	24	46,2
<b>Breslow Kalınlığı</b>		
≤1.0 mm	1	1,9
>1-2 mm	5	9,6
>2-4 mm	14	26,9
>4 mm	18	34,6
<b>Ülserasyon</b>		
Var	17	32,6
Yok	12	23,1
<b>Mikrostelloz</b>		
Var	1	8,3
Yok	11	91,7
<b>Mitoz Sayısı</b>		
<6/mm <sup>2</sup>	12	23,1
≥6/mm <sup>2</sup>	18	34,6
<b>Lenfovasküler İnvazyon</b>		
Var	6	11,5
Yok	20	38,4
<b>Regresyon</b>		
Var	7	13,4
Yok	17	32,7
<b>BRAF</b>		
Vahşi	26	50,0
Mutant	24	46,1
Bilinmeyen	2	3,8

Histolojik alt tipler beş ayrı grupta incelenmiştir. %23,1 (n=12) oranında görülen nodüler melanom en sık histolojik alt tip olarak bulunmuştur. Nodüler melanomdan sonra, lentigo ve akral lentigoz melanom en sık görülen histolojik tiplerdir, bu iki grupta da beşer hastada (%9,6) görülmüştür. 4 hasta (%7,7) yüzeyel

yayılan, 2 hasta (%3,2) desmoplastik melanom olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %46,2'si gibi yüksek bir oranda histolojik alt tipi bilinmemektedir.

%1,9 hastada (n=1) breslow kalınlığı <1,0 mm altında, %9,6 hastada (n=5) breslow kalınlığı 1,0-2,0 mm arasında, %26,9 hastada (n=14) breslow kalınlığı 2,0-4,0 mm arasında, %34,6 hastada (n=18) ise breslow kalınlığı <4,0 mm olduğu gösterildi. 10 hastanın (%19,2) breslow kalınlığı bilinmemekteydi.

Prognostik özelliklere bakıldığında 17 hastada (%32,6) ülserasyon mevcuttu. Mikrosatellozu bilinen 12 hastadan sadece 1'inde mikrosatelloz saptandı. 6 hastada (%11,5) lenfovasküler invazyon, 7 hastada (%13,4) erken veya geç regresyon görüldü. Mitoz sayısı %23,1 (n=12) hastada <6/mm<sup>2</sup>, %34,6 (n=18) hastada ≥6/mm<sup>2</sup> olarak değerlendirildi.

Moleküler testlerde BRAF mutasyon durumu değerlendirildi. 2 hastanın BRAF mutasyonu bilinmemekteydi. %46,1 (n=24) hastada BRAF mutant saptandı. %50,0 (n=26) hastada BRAF wild tip idi.

Kutanöz melanomların klinik ve patolojik özelliklerinin tanı anındaki evreyle ilişkisi değerlendirildi. Bulgular Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Hastaların tanı anındaki evreleri erken evre (Evre I-II-II) ve metastatik evre olarak ikiye ayrıldı. İlk tanıda erken evre olan 33 hasta, metastatik evrede tanı alan 13 hasta mevcuttu. Ortalama tanı yaşı erken evrede 57,4 ± 16,3, metastatik evrede 61,9 ± 9,4 olarak hesaplandı. Ortalama yaşlar istatistiksel olarak benzerdi. (p=0,25). Erken evre melanomlarda kadın hastalar (%57,6) çoğunlukta, *de nova* metastatik melanomlar da erkek hastalar (%69,2) çoğunlukta idi. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,10).

Yerleşim bölgelerine bakıldığında erken evre melanomların en sık gövde (%30,3) ve alt ekstremitede (%30,3) yerleşim gösterdiği görüldü. Metastatik evrede tanı alan melanomların yarısından fazlası baş boyun bölgesinde yerleşmekteydi (%54,5). İki grupta da en az yerleşim üst ekstremitede saptandı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0,32)

İki grup arasında BRAF mutasyonlarında da anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,49).

**Tablo 4.3. Kutanöz Melanomların Tanı Anındaki Evresi ile Klinikopatolojik Özelliklerin İlişkisi**

	Evre I-II-III		Metastatik Evre		P
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
<b>Tanı Yaşı*</b>	57,4 (±16,3)		61,9 (±9,4)		0,25
<b>Cinsiyet</b>					
Kadın	19	57,6	4	30,8	0,10
Erkek	14	42,4	9	69,2	
<b>Yerleşim Bölgesi</b>					
Baş-boyun	8	24,2	6	54,5	0,32
Gövde	10	30,3	2	18,2	
Üst ekstremitte	5	15,2	1	9,1	
Alt ekstremitte	10	30,3	2	18,2	
<b>BRAF</b>					
Mutant	15	46,9	7	58,3	0,49
Vahşi	17	53,1	5	41,7	

\*Ortalama (± Standart Sapma)

#### 4.2. Hastaların Aldığı Tedaviler

Erken evrede tanı alan kutanöz melanomların aldığı adjuvan tedaviler ve rekürrens durumu Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Erken evrede tanı alan 33 kutanöz melanom hastası mevcuttu. Toplamda 23 hastaya (%69,7) adjuvan tedavi verilmişti. %27,3 (n=9) hasta IFN tedavisi, %24,2 (n=8) hasta temodal tedavisi, %21,2 (n=7) hasta BRAF/MEK inhibitörü almıştı. Hastaların %51,5'inde (n=17) lokal nüks görüldü.

**Tablo 4.4. Erken Evrede Tanı Alan Kutanöz Melanom Hastalarının Aldığı Adjuvan Tedaviler ve Rekürrens Durumu**

Değişkenler	Sayı (n=33)	Yüzde (%)
<b>Adjuvan Tedavi</b>		
IFN	23	69,7
Temodal	9	27,3
RAF-MEK inhibitörleri	8	24,2
	7	21,2
<b>Lokal Nüks</b>	17	51,5

IFN: İnterferon-α

Çalışmaya dahil edilen kutanöz melanom hastalarının metastatik evrede aldığı tedaviler, basamaklara göre ayrılarak Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.5. Metastatik Kutanoz Melanom Hastalarının Aldığı Tedaviler**

TEDAVİ	1. Basamak		2. Basamak		3. Basamak	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Nivolumab	15	28,8	18	43,9	6	50,0
İpilimumab	5	9,6	4	9,8	1	8,3
İpilimumab-Nivolumab	2	3,8	9	22,0	3	25,0
Temodal	15	28,8	2	4,9		
Dabrafenib-Trametinib	8	15,4	2	4,9		
Vemurafenib-Cobimetinib	6	11,5	1	2,4		
Karboplatin-Paklitaksel	1	1,9	4	9,7	2	16,7
Sisplatin-Dakarbazin			1	2,4		
<b>Toplam</b>	<b>52</b>	<b>100,0</b>	<b>41</b>	<b>100,0</b>	<b>12</b>	<b>100,0</b>

Metastatik kutanöz melanomlarda birinci basamakta en sık verilen tedaviler nivolumab (n=15, %28,8) ve temodal (n=15, %28,8) tedavisi idi. 8 hastaya (%15,4) dabrafenib-trametinib, 6 hastaya (%11,5) vemurafenib-kobimetinib, 5 hastaya (%9,6) ipilimumab, 2 hastaya (%3,8) nivolumab-ipilimumab kombinasyon tedavisi verildi. İlk basamakta immünoterapi alan toplam hasta sayısı 22 idi (%42,3). 14 hasta (%26,9) ise ilk basamakta RAF/MEK inhibitörleri grubundan tedavi aldı.

41 hastaya ikinci basamak tedavi verildi. Bunların büyük çoğunluğunu (%75,6) immünoterapi grubu oluşturmaktaydı. %43,9 hastaya (n=18) nivolumab, 9 hastaya (%22,0) nivolumab-ipilimumab kombinasyon tedavisi, 4 hastaya (%9,8) monoterapi ipilimumab verildi. Toplamda 3 hastaya (%7,3) ikinci basamakta RAF/MEK

inhibitörleri verildi. 4 hasta (%9,7) karboplatin paklitaksel, 1 hasta (%2,4) ise sisplatin dakarbazin tedavisi aldı.

Üçüncü basamak tedavi alan hasta sayısı 12 idi. %83,3 hasta üçüncü basamakta immünoterapi aldı. 6 hastaya (%50,0) nivolumab, 3 hastaya (%25,0) nivolumab-ipilimumab kombinasyon tedavisi, 1 hastaya (%8,3) monoterapi ipilimumab verildi. 2 hasta ise karboplatin-paklitaksel tedavisi aldı.

### 4.3. Tedavi Yanıt Oranları ve Sağkalımlar

Metastatik kutanöz melanom hastalarının tedavi yanıt oranları ve progresyonsuz sağkalımları Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Birinci basamakta immünoterapi alan 22 hastadan 8'inde (%36) tedavi yanıtı (tam yanıt veya kısmi yanıt) elde edilmiştir. Verilen immünoteraplere göre bakıldığında genel yanıt oranı (ORR) nivolumab alan hastalarda %40 (n=6/15), ipilimumab alan hastalarda %20 (n=1/5), nivolumab-ipilimumab alan hastalarda %50 (n=1/2) olarak değerlendirilmiştir. Birinci basamakta RAF/MEK inhibitörleri grubundan tedavi alan hastalarda ORR %29 (n=4/14), kemoterapi alan hastalarda ORR %13 (2/16) olarak hesaplanmıştır.

İkinci basamakta immünoterapi alan hastalarda %19 oranında ORR görülmüştür (n=5/26). RAF/MEK inhibitörleri grubundan tedavi alan hastalarda ORR %33 (n=1/3), kemoterapi alan hastalarda ORR %14 (1/7) olarak hesaplanmıştır.

Üçüncü basamakta dört hastaya ilk kez immünoterapi verilmiştir. Hiçbir hastada yanıt elde edilememiştir (ORR %0). Benzer şekilde üçüncü basamakta RAF/MEK inhibitörleri veya kemoterapi alan hastalarda ORR %0 olduğu görülmüştür.

Tüm basamaklara bakıldığında tedavi bazında genel yanıt oranları, nivolumab alan hastalarda %26 (n=8/30), ipilimumab alan hastalarda %10 (n=1/10), nivolumab-ipilimumab alan hastalarda %33 (n=4/12), RAF/MEK inhibitörleri grubundan tedavi alan hastalarda %29 (n=5/17), kemoterapi alan hastalarda %12 (3/25) olarak hesaplanmıştır.



Tablo 4.6. Hastalarının Aldığı Tedavilerin Basamaklara Göre Genel Yanıt Oranları ve Progresyonsuz Sağkalım

TEDAVİ	1. Basamak		2. Basamak		3. Basamak		Toplam
	ORR (%)	PFS*	ORR (%)	PFS*	ORR (%)	PFS	ORR (%)
<b>Nivolumab</b>	6/15 (%40)	3,6	2/14 (%14)	3,8	0/1 (%0)		8/30 (%26)
<b>İpilimumab</b>	1/5 (%20)	1,7	0/4 (%0)	3,4	0/1 (%0)		1/10 (%10)
<b>Nivolumab-İpilimumab</b>	1/2 (%50)	2,8	3/8 (%38)	NR	0/2 (%0)		4/12 (%33)
<b>IO (Toplam)</b>	<b>8/22 (%36)</b>	<b>3,5</b>	<b>5/26 (%19)</b>	<b>3,4</b>	<b>0/4 (%0)</b>		<b>11/52 (%21)</b>
<b>RAF/MEK İnhibitörleri</b>	4/14 (%29)	5,6	1/3 (%33)	6,7	0 (%0)		5/17 (%29)
<b>Temodal-KT</b>	2/16 (%13)	2,7	1/7 (%14)	2,9	0/2 (%0)		3/25 (%12)

ORR: Genel Yanıt Oranı, PFS: Progresyonsuz Sağkalım, IO: İmmünoterapi, KT: Kemoterapi NR: Not Reached (Ulaşılamamış)

\*Medyan değer, ay.

Progresyonsuz sağkalıma bakıldığında birinci basamakta immünoterapi alan hastalarda 3,5 ay, ikinci basamakta immünoterapi alan hastalarda 3,4 ay olarak hesaplanmıştır. RAF/MEK inhibitörleri alan hastalarda PFS birinci basamakta 5,6 ay, ikinci basamakta 6,7 ay olarak değerlendirilmiştir. Ancak hasta sayısı özellikle ikinci basamakta immünoterapi alanlara (n=26) göre RAF/MEKi grubunda (n=3) oldukça düşüktür. Kemoterapi alan hastalarda PFS birinci basamakta 2,7 ay, ikinci basamakta 2,9 ay olarak hesaplanmıştır.

Metastatik kutanöz melanom hastalarının genel sağkalım süresi ve yıllara göre sağkalım yüzdeleri Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Genel sağkalım süresi  $20,9 \pm 2,19$  ay olarak bulunmuştur. Takip ettiğimiz 52 hastadan 30’u takip süresi içerisinde ex olmuştur. 1 yıllık sağkalım %78,1, 3 yıllık sağkalım %29,7, 5 yıllık sağkalım %25,5 olarak hesaplanmıştır.

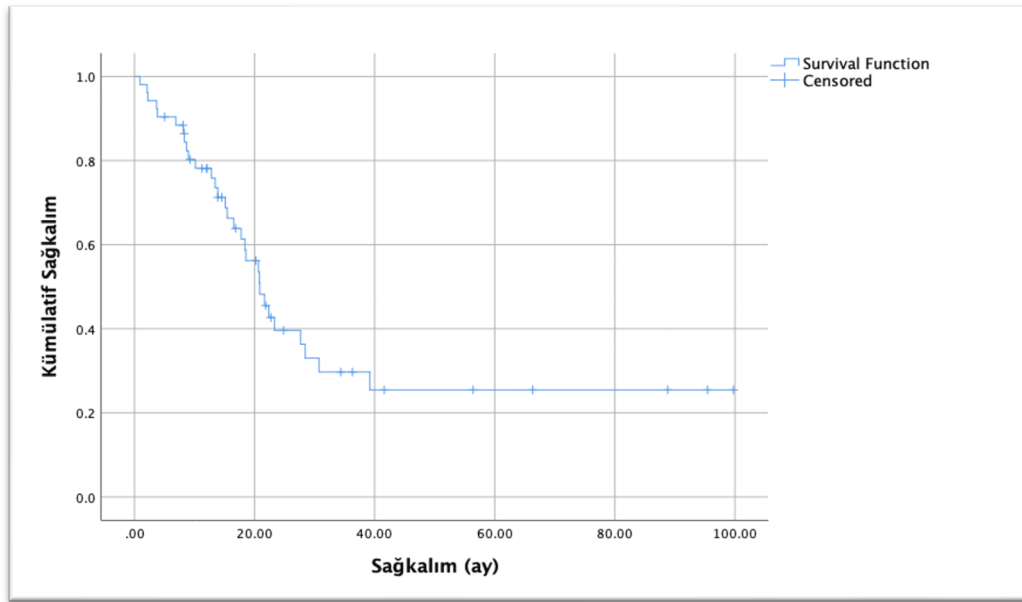
**Tablo 4.7. Metastatik Kutanoz Melanom Hastalarının Sağkalım Süreleri**

Sağkalım Süresi ve Yüzdeler	
Genel Sağkalım (ay)*	$20,9 \pm 2,19$ [16,5-25,1]
1 Yıllık Sağkalım (%) <sup>φ</sup>	$78,1 \pm 0,05$
2 Yıllık Sağkalım (%) <sup>φ</sup>	$39,6 \pm 0,07$
3 Yıllık Sağkalım (%) <sup>φ</sup>	$29,7 \pm 0,07$
5 Yıllık Sağkalım (%) <sup>φ</sup>	$25,5 \pm 0,07$

\*Medyan Sağkalım  $\pm$  Standart Hata [%95 Güven aralığı]

<sup>φ</sup> Yüzde  $\pm$  Standart Hata

Hastanemizde daha önce yürütülen bir çalışmada Ocak 2005- Aralık 2013 tarihleri arasında melanom tanısı alan hastalar incelenmiştir. Bu çalışmada metastatik melanomların genel sağkalımı 16,2 ay olarak bulunmuştur (118).



**Şekil 4.1. Metastatik Melanom Hastalarının Genel Sağkalım Grafiği**

Metastatik kutanöz melanom hastalarında, klinik ve demografik değişkenlerin genel sağkalım üzerine etkisi Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Kadınlarda OS  $22,4 \pm 1,7$  ay ve erkeklerde OS  $18,5 \pm 3,9$  ay olarak bulunmuştur. Cinsiyetler arasında genel sağkalımda anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,78$ ). Melanoma eşlik eden komorbidite sayısı arttıkça medyan sağkalımda azalma görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,78$ ).

Tümör yerleşimlerine bakıldığında gövdede yerleşen melanomların genel sağkalımları ( $39,2 \pm 11,2$  ay) diğer gruplara göre belirgin yüksek görüldü. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,03$ ). En kötü sağkalım baş boyun bölgesinde yerleşen melanomlarda ( $18,4 \pm 2,9$  ay) görüldü. Tümör yerleşimlerine göre sağkalım eğrisi Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

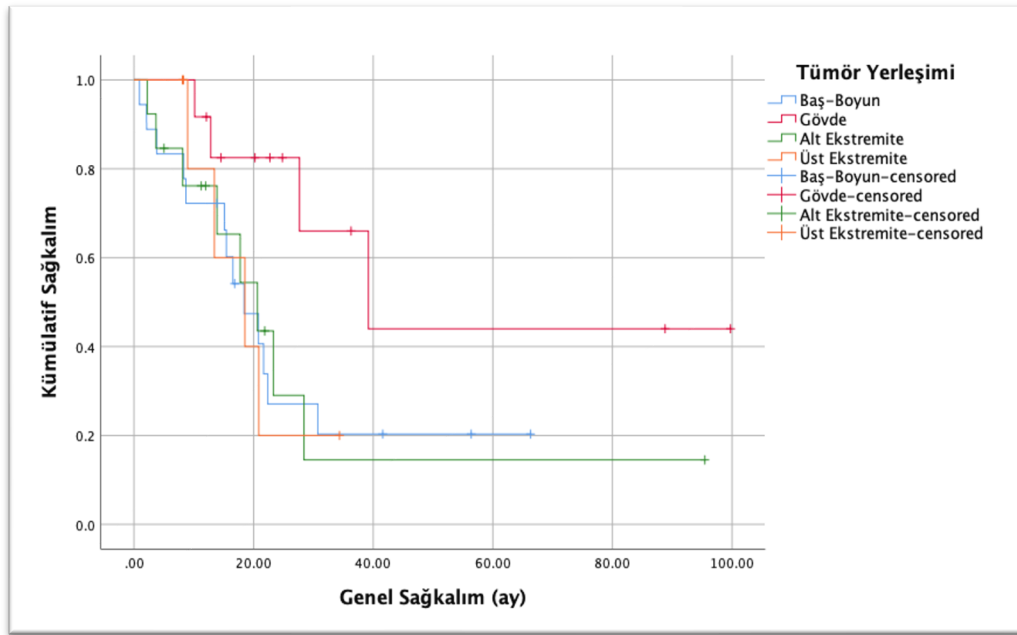
Melanomların ilk metastaz yaptığı bölgelere bakıldığında beyin metastazı olan hastalarda sağkalım  $22,4 \pm 4,8$  ay olarak değerlendirildi. Karaciğer ve kemik metastazlarının sağkalımları sırasıyla  $13,4 \pm 2,2$  ve  $12,8 \pm 6,6$  ay idi (Şekil 4.3). Karaciğer ve kemik metastazının istatistiksel olarak anlamlı şekilde sağkalımı olumsuz yönde etkilediği gösterildi ( $p=0,01$  ve  $p=0,05$ ). Hastalık yükünü tayin etmek için metastaz yaptıkları bölgeler sayısal olarak  $<2$  veya  $\geq 2$  olarak ayrıldı. Değerlendirmede iki grupta sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,33$ ).

Tablo 4.8. Klinik ve Demografik Değişkenlerin Genel Sağkalım İle İlişkisi

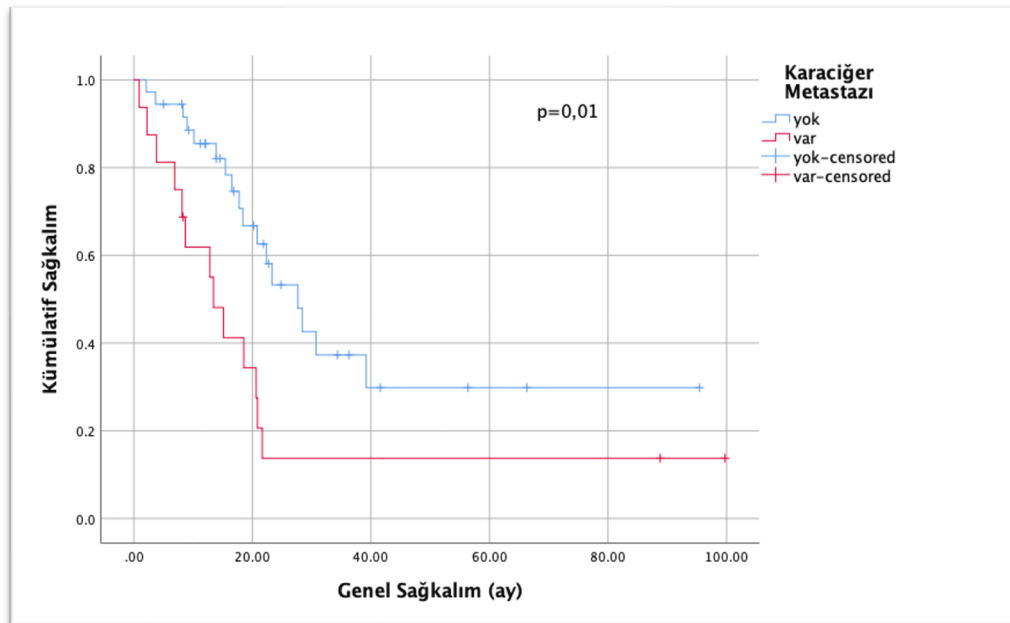
Değişken	OS*	%95 GA	P
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	22,4 ± 1,7	19,1-25,7	0,78
Erkek	18,5 ± 3,9	10,8-26,6	
<b>Komorbidite Sayısı</b>			
<2	21,7 ± 1,0	19,6-23,8	0,78
≥2	28,4 ± 10,0	8,9-48,0	
<b>Komorbiditeler</b>			
HT	27,6 ± 9,2	9,7-45,6	0,96
KAH	18,5 ± 8,7	1,5-35,6	0,48
DM	15,6 ± 1,54	12,4-18,5	0,42
KBH	15,6		0,28
<b>Tümör Yerleşimi</b>			
Gövde			
Alt ekstremitte	39,2 ± 11,2	17,3-61,1	<b>0,03</b>
Üst Ekstremitte	20,6 ± 4,9	11,0-30,3	0,43
Baş boyun	18,5 ± 5,6	7,6-29,5	0,60
	18,4 ± 2,9	12,7-4,0	0,16
<b>Metastaz Bölgesi</b>			
Beyin	22,4 ± 4,8	12,9-31,9	0,88
Akciğer	20,6 ± 2,9	15,9-26,3	0,13
Uzak Lenf Nodu	18,5 ± 3,8	11,1-25,9	0,60
Karaciğer	13,4 ± 2,2	9,2-17,7	<b>0,01</b>
Kemik	12,8 ± 6,6	0,14-25,5	<b>0,05</b>
Adrenal	9,0 ± 8,6	0,0-25,9	0,28
<b>Metastatik Bölge Sayısı</b>			
<2	23,2 ± 4,4	14,6-32,0	0,33
≥2	20,6 ± 2,6	15,6-25,7	

OS: Genel Sağkalım, GA: Güven Aralığı

\*Medyan Sağkalım ± Standart Hata



**Şekil 4.2. Tümör Yerleşim Bölgelerine Göre Genel Sağkalım Grafiği**



**Şekil 4.3. Karaciğer Metastaz Varlığına Göre Genel Sağkalım Grafiği**

Metastatik kutanöz melanom hastalarında, histopatolojik ve moleküler değişkenlerin genel sağkalım üzerine etkisi Tablo 4.9’da gösterilmiştir. Histolojik alt tiplere bakıldığında,  $27,7 \pm 6,5$  ay ile en yüksek sağkalım nodüler melanomda görüldü. En düşük sağkalımlar ise akral lentigöz ( $18,2 \pm 6,8$  ay) ve desmoplastik melanomda

(15,2 ± 1,3 ay) idi. Genel olarak histolojik alt tip, OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p=0,18).

Tanı anında erken evre (OS 23,3 ± 4,4 ay) veya metastatik evre (OS 15,5 ± 1,3 ay) arasında genel sağkalımda farklılık saptansa da, istatistiksel olarak bu farklılık anlamlı değerlendirilmedi (p=0,25).

Moleküler değişkenlerden BRAF mutasyonuna göre değerlendirilen hastaların sağkalımlarının benzer olduğu görüldü. BRAF vahşi tipte 20,9 ± 4,1 ay, BRAF mutant tipte 21,7 ± 1,3 ay genel sağkalım hesaplandı.

**Tablo 4.9. Histopatolojik ve Moleküler Değişkenlerin Genel Sağkalım İle İlişkisi**

Değişken	OS**	%95 GA	P
<b>Histolojik Tip</b>			
Nodüler	27,7 ± 6,5	14,9-40,4	0,40
Yüzeyel Yayılan	22,4 ± 1,7*	16,7-27,0	0,68
Lentigo	21,7 ± 3,6	14,7-28,7	0,51
Yüzeyel Yayılan	18,2 ± 6,8*	4,8-31,7	0,09
Akral Lentigoz	15,2 ± 1,3*	12,6-17,8	0,06
Desmoplastik			
<b>Mitoz Sayısı</b>			
<6/mm <sup>2</sup>	27,9 ± 4,9*	18,3-37,6	0,43
≥6/mm <sup>2</sup>	21,7 ± 6,8	8,3-35,0	
<b>Tanı Evresi</b>			
Lokal Evre	23,3 ± 4,4	14,6-32,0	0,25
Metastatik	15,5 ± 1,3	12,9-18,0	
<b>BRAF</b>			
Vahşi	20,9 ± 4,1	12,8-29,0	0,99
Mutant	21,7 ± 1,3	19,2-24,1	

OS: Genel Sağkalım, GA: Güven Aralığı

\*Ortalama Sağkalım ± Standart Hata

\*\*Medyan Sağkalım ± Standart Hata

Hastaların immünoterapi öncesinde bakılan laboratuvar değerlerinin genel sağkalımla ilişkisi Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.10. İmmünoterapi Öncesi Bakılan Laboratuvar Değerlerinin Genel Sağkalım İle İlişkisi**

Değişken	OS*	%95 GA	P
<b>Hemoglobin</b>			
<11 g/dL	15,4 ± 3,6	8,3-22,5	0,16
≥11 g/dL	22,3 ± 3,0	16,5-28,3	
<b>Lökosit <sup>μ</sup></b>			
<10000 /μL	22,3 ± 2,0	18,5-26,2	<b>0,003</b>
≥10000 /μL	10,1 ± 4,9	0,5-19,8	
<b>Nötrofil <sup>μ</sup></b>			
<6000 /μL	22,4 ± 1,5	19,4-25,4	<b>0,039</b>
≥6000 /μL	10,6 ± 4,6	1,1-19,1	
<b>Lenfosit <sup>ε</sup></b>			
<1100 /μL	15,1 ± 3,4	8,5-21,8	<b>0,018</b>
≥1100 /μL	23,3 ± 6,6	10,3-36,2	
<b>Monosit <sup>γ</sup></b>			
<575 /μL	20,6 ± 2,1	16,4-24,8	0,26
≥575 /μL	23,3 ± 12,4	0,0-47,6	
<b>NLR <sup>γ</sup></b>			
<3,25	30,7 ± 9,1	13,0-48,5	<b>0,021</b>
≥ 3,25	16,5 ± 3,4	9,8-23,2	
<b>LDH <sup>μ</sup></b>			
<250 U/L	38,4 ± 4,9	18,8-38,0	0,087
≥250 U/L	20,6 ± 5,0	10,8-30,5	
<b>Albumin</b>			
<4 g/dL	18,5 ± 4,0	10,6-26,5	0,26
≥4 g/dL	28,4 ± 6,3	16,0-40,9	

OS: Genel Sağkalım, GA: Güven Aralığı, NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, LDH: Laktat Dehidrojenaz  
\*Medyan Sağkalım ± Standart Hata

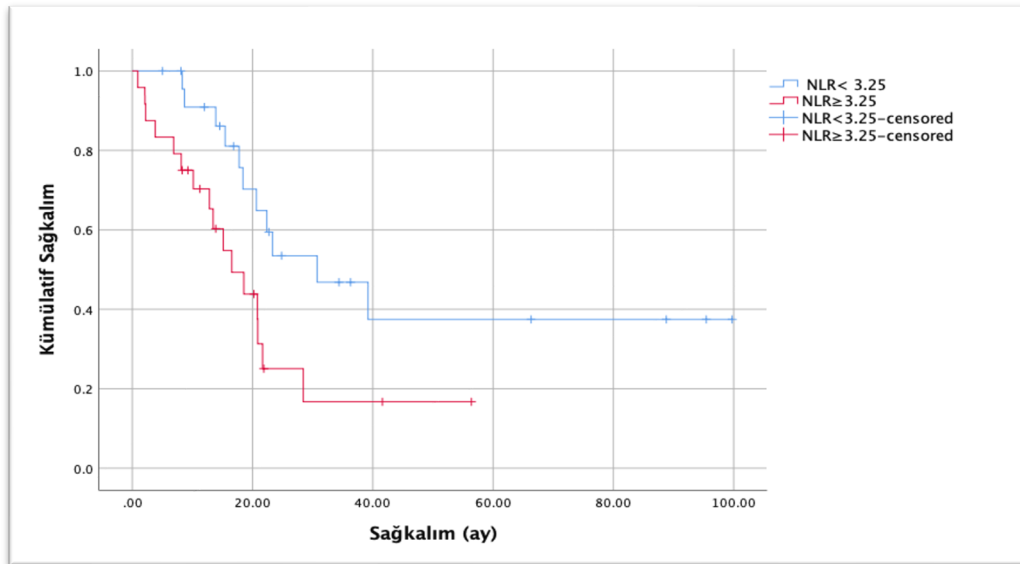
μ Sınır değer; ULN (Upper limit of normal/normalin üst sınırı) olarak belirlenmiştir.

ε Sınır değer; LLN (Lower limit of normal/normalin alt sınırı) olarak belirlenmiştir.

γ Sınır değer; ROC eğrisi kullanılarak belirlenmiştir

Laboratuvar parametreleri tabloda belirtilen sınır değerlere göre gruplandırılarak incelendi. Lökosit sayısının ≥10000 /μL olması, nötrofil sayısının ≥6000 /μL olması, ve lenfosit değerlerinin <1100 /μL olması sağkalım açısından negatif prediktif faktör olarak değerlendirildi. Genel sağkalımda görülen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Nötrofil sayısının lenfosit bölünmesiyle elde edilen NLR değeri; 3,25 sınır değere göre gruplandırılarak değerlendirildi. NLR <3,25 olan hastaların sağkalımı 30,7 ± 9,1 ay iken, NLR ≥ 3,25 olan hastalarda

sağkalım  $16,5 \pm 3,4$  ay idi (Şekil 4.4). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,021$ ). Benzer şekilde LDH'in normalin üst sınırına göre gruplandırılması ile yapılan değerlendirmede genel sağkalımlar arasında farklılık saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,087$ ).



**Şekil 4.4. NLR Değerine Göre Genel Sağkalım Eğrisi**

Genel sağkalıma etki açısından anlamlı olarak parametreler çok değişkenli cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Analize kemik ve karaciğer metastazları, LDH ve NLR değeri dahil edildi. Histopatolojik tip istatistiksel analizinde  $p < 0,1$  altında değerler bulunmasına rağmen hem çok sayıda alt grup olması hem de gruplardaki hasta sayılarının az olması sebebiyle çok değişkenli analize dahil edilmedi. Çok değişkenli cox regresyon analizi sonucunda karaciğer metastazı genel sağkalım üzerinde etkili bağımsız risk faktörü olarak değerlendirildi (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11. Multivariat Cox Regresyon Analizi ile Genel Sağkalımı Bağımsız Şekilde Etkileyen Değişkenler**

Değişken	HR	p	%95 GA
Karaciğer metastazı	3.47	0,008	1,38-8,73

HR: Tehlike Oranı GA: Güven Aralığı



#### 4.4. Tedavi Yan Etkileri

İmmünoterapi alan metastatik melanom hastalarında görülen bazı yan etkiler ve gradeleri Tablo 4.12’de gösterilmiştir. Toplam 11 hastada immünoterapi ilişkili yan etki görülmüştür. En sık görülen yan etki hipotiroidi olarak değerlendirilmiştir.

**Tablo 4.12. İmmünoterapi Alan Hastalarda Görülen Yan Etkiler**

<i>Yan Etki</i>	<i>Grade*</i>	<i>Hasta Sayısı</i>
<b>Hipotiroidi</b>	2	3
<b>Pnömonit</b>	3	2
<b>Hipofizit</b>	2	1
	3	1
<b>Kolit</b>	2	1
<b>Hepatotoksite</b>	3	1
<b>Myozit</b>	3	1
<b>Hipopigmentasyon</b>	1	1

\*CTCAE (Yan Etkiler İçin Ortak Terminoloji Kriterleri) V5.0 ‘e göre değerlendirildi.

## 5. TARTIŞMA

Melanomlar sistemik kemoterapötiklere kısmen de olsa dirençli tümörlerdir. Bu sebeple hem adjuvan tedavide hem de metastatik melanomların tedavisinde sitotoksik ajanların kullanıldığı dönemde sağkalım süreleri oldukça düşüktür. Ancak özellikle 2011 yılından sonra, melanomun moleküler mekanizmaları ve kanser immünolojine dair artan bilgiler sayesinde melanom tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmıştır. İmmün kontrol noktası inhibitörleri ve hedefe yönelik tedavilerin kullanılmaya başlanması ile melanom sağkalımlarında belirgin iyileşme gösterilmiştir. Çalışmamızda merkezimizde takip edilen metastatik melanom hastasının tedavi rejimlerinin ve yaş, cinsiyet, breslow kalınlığı, ülserasyon varlığı, tümörün yerleşim yeri, metastaz bölgeleri, serum LDH seviyesi, NLR oranı gibi bazı prognostik belirteçlerin sağkalıma etkisini değerlendirilmiştir. Melanom tedavisinde yeni ajanların kullanımıyla sağkalımda gözlenen gelişmelerin, çalışma bulgularımızla uyumluluğu değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza toplam 52 metastatik kutanöz melanom tanılı hasta dahil edildi. Çalışmamızda cinsiyet dağılımına bakıldığında erkek ve kadın cinsiyet sayısı birbirlerine yakın oranlar gösterdi. Hastaların %48,1'i (n=25) kadın, %51,9'u (n=27) erkek idi. Literatür verilerine bakıldığında etnik kökenler ve bölgelere göre değişimler birlikte, genel olarak melanom erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. GLOBOCAN 2020 verilerine bakıldığında melanom insidansı erkeklerde kadınlara göre 1,2 kat daha sık bulunmuştur (19). Yaş gruplarına göre bakıldığında insidans oranları genç yaşlarda kadınlarda anlamlı derecede yüksek, ileri yaş gruplarında ise erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda ortalama tanı yaşı erkeklerde  $60,2 \pm 11,9$  kadınlarda ise  $58,4 \pm 15,8$  olarak bulundu. Ortalama metastaz yaşı ise  $62,6 \pm 13,9$  olarak saptandı. Medyan ölüm yaşı ise 66,1 (IQR 54,7-73,8) olarak değerlendirildi. Literatürde melanom hastalarının medyan tanı yaşı 66, medyan ölüm yaşı 72 olarak bildirilmiştir (119). Çalışmamıza sadece metastatik melanom hastalarının dahil edilmesi sebebiyle, literatür verisine göre daha düşük medyan yaş değerleri saptandığı düşünülmüştür.

NIH 2013-2019 SEER veri tabanına göre tanı anında melanom hastalarının %78'i lokal hastalık; %10'u rejyonel hastalık, %5'i ise metastatik olarak

değerlendirilmiştir. %8 hastanın ise tanı anında evresi bilinmemektedir (119). Çalışmamıza dahil edilen hastaların tanı anındaki evreleri incelendiğinde; %63,5 hastanın lokal veya lokal ileri evrede, %25 hastanın ise metastatik evrede tanı aldığı görülmüştür. %11,5 hastanın ise tanı anındaki evresi bilinmemektedir. Benzer şekilde; çalışmamıza sadece reküren veya *de novo* metastatik hastaların dahil edilmesi sebebiyle, erken evrede tanı alıp takipte uzak metastaz yapmayan hastalar çalışmamızda yer almamıştır. Bu sebeple metastatik evrede tanı alan hastaların oranı, literatüre göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Ayrıca ülkemizde daha önce yapılan bazı çalışmalarda da metastatik evrede tanı alan hastaların yüzdesi ABD verilerinden daha yüksek bulunmuştur(118, 120, 121). Ülkemizde melanom farkındalığının görece az olması ve bunun tanıda gecikmelere sebep olması da bir etken olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda kutanöz melanomların yerleşim bölgelerine bakıldığında, melanomların en sık baş-boyun bölgesi (%34,6) ve alt ekstremitede (%25,0) lokalize olduğu görüldü. En nadir yerleşim yeri ise üst ekstremitede (%13,4) idi. Cinsiyetlere göre ayrıldığında ise erkeklerde en sık baş-boyun (%50), kadınlarda ise en sık alt ekstremitede (%45,8) yerleşim görüldü. Literatürde kutanöz melanomlar, erkeklerde en sık gövde ve ardından baş-boyun bölgesinde, kadınlarda ise en sık alt ekstremitede, ikinci olarak üst ekstremitede yerleşim göstermektedir (122). Çalışmamızdaki bulgular literatürle uyumlu değerlendirilmiştir.

Araştırmamızda melanomların ilk metastaz yaptığı bölgeler incelendiğinde sırasıyla %67,3 ve %59,6 ile akciğer ve uzak lenf nodlarının en sık metastaz bölgesi olduğu görüldü. Hastalarda en az görülen metastaz bölgeleri ise adrenal bez (%15,4) ve beyin (%21,2) olmuştur. Taş ve ark. tarafından Türkiye’de yürütülen tek merkezli bir çalışmada en sık metastaz bölgesi benzer şekilde akciğer olarak saptanmıştır (121). 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada 62 metastatik melanom hastasında en sık başlangıç metastazlar bölgesi beyin (%43,5) ve ardından %27,4 ile uzak lenf nodları olarak bulunmuştur (123).

Literatüre göre melanomların yaklaşık %50’sinde BRAF aktive edici mutasyon görülmektedir (124). Çalışmamızda BRAF mutasyon durumu değerlendirildiğinde %46,1 hastada BRAF mutant saptandı. %50,0 ise hastada BRAF wild tip idi. 2

hastanın BRAF mutasyonu bilinmemekteydi. Bulgular literatürle yaklaşık olarak benzerdi.

Çalışmamızda kutanöz melanomların klinik ve patolojik özelliklerinin tanı anındaki evreyle ilişkisi değerlendirildi. Yerleşim bölgelerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmesi de ( $p=0.32$ ), erken evre melanomların en sık gövde (%30,3) ve alt ekstremitede (%30,3) yerleşim gösterdiği, metastatik evrede tanı alan melanomların ise yarısından fazlasının baş boyun bölgesinde (%54,5) yerleştiği görülmüştür. Literatürde en kötü prognozlu melanomların baş-boyun bölgesinde yerleştiği bilinmektedir. Ekstremitelerde yerleşimli melanomların prognozu ise diğer bölgelere göre daha iyidir (7). Metastatik evrede tanı alan tümörlerin daha kötü prognozlu olduğu göz önünde bulundurularak, bulgular literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda metastatik kutanöz melanom hastalarının medyan genel sağkalım süresi  $20,9 \pm 2,19$  ay olarak bulunmuştur. Takip ettiğimiz 52 hastadan 30'u takip süresi içerisinde ex olmuştur. Yıllara göre sağkalım yüzdelerine bakıldığında ise 1 yıllık sağkalım %78,1, 3 yıllık sağkalım %29,7, 5 yıllık sağkalım %25,5 olarak saptanmıştır. NIH 2013-2019 SEER veri tabanına göre melanomların tüm evrelerde ortalama 5 yıllık sağkalım yüzdesi %93,5 olarak bildirilmiştir. Evrelere göre bakıldığında lokalize melanomların 5 yıllık sağkalımı %99,6, rejyonel lenf nodu tutulumu olan melanomların 5 yıllık sağkalımı %73,9, uzak metastazı olan melanomların 5 yıllık sağkalımı %35,1 olarak gösterilmiştir (125).

Melanomun kemorezistan bir tümör olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Ancak kanser immünolojisinde çığır açan immün kontrol noktası inhibitörlerinin keşfi metastatik melanom tedavisinde dönüm noktası olmuştur. Melanomun immünoterapilere yanıt verebileceğini düşündüren bazı gözlemler vardır. Primer tümörün kendiliğinden regrese olduğu olgular (126), melanoma karşı otoimmün bir reaksiyon olarak düşünülen vitiligonun iyi prognostik bir gösterge olması (127), yine benzer şekilde yoğun peritümoral lenfosit infiltrasyonunun iyi prognozla ilişkilendirilmesi (77) melanomun immün yanıt veren bir tümör olduğuna işaret etmektedir. Merkezimizde Solak ve ark.'nın daha önce yürüttüğü bir çalışmada Ocak 2015 ve Aralık 2013 tarihleri arasında takip edilen 338 melanom hastası incelenmiştir.

Kutanöz melanomlarda tüm evrelerde medyan sağkalım 61 ay olarak değerlendirilirken, metastatik hastalarda medyan sağkalım 16,2 ay olarak bulunmuştur (118). Yıllar içerisinde sağkalım değişimi açısından aynı merkez verilerini karşılaştırmamızı sağlayan bu çalışmada, metastatik hastalarda verilen tedavilerin büyük çoğunluğunu temodal (%73,1), dakarbazin ve diğer sitotoksik kemoterapötikler oluşturmaktadır. Ayrıca o yıllarda yürütülen erken erişim programı sayesinde kutanöz melanomlu 16 hastaya vemurafenib uygulanmıştır. Tek merkezde farklı zamanlarda yürütülen bu iki çalışmada görülen metastatik melanomların genel sağkalımındaki artış, yakın zamanda kullanıma sunulan immün kontrol noktası inhibitörleri ile ilişkilendirilmiştir. Takip ettiğimiz 52 hastanın tamamı en az bir basamakta immünoterapi ajanlarından biri ile tedavi edilmiştir. Birinci basamakta en sık verilen tedaviler nivolumab ve ardından temodal tedavidir. İlk basamakta toplam %42,3 hasta immünoterapi, %26,9 hasta ise RAF/MEK inhibitörleri grubu bir ajan ile tedavi almıştır. İkinci basamakta tedavi alan 41 hastanın %75,6'sı ve üçüncü basamakta tedavi alan 12 hastanın %83,3'ü immünoterapi grubundan tekli veya kombine ajanlarla tedavi edilmiştir. Tüm basamaklarda sitotoksik kemoterapi alan hasta sayısı oldukça düşüktür.

Çalışmamızda immünoterapi alan hastaların tedavi yanıt oranları da incelenmiştir. Birinci basamakta immünoterapi alan 22 hastadan 8'inde (%36) tedavi yanıtı (tam yanıt veya kısmi yanıt) elde edilmiştir. İkinci basamakta immünoterapi alan hastalarda ORR %19 (n=5/26), üçüncü basamakta immünoterapi alan hastalarda ORR %0 (n=0/4) olarak bulunmuştur.

Verilen tedavilere ayrıca bakıldığında birinci basamakta nivolumab alan hastalarda ORR %40 iken, ikinci basamakta nivolumab alan hastalarda ORR %14 olarak değerlendirilmiştir. Nivolumab-ipilimumab kombinasyon rejimi alan hastalar değerlendirildiğinde birinci basamakta alan hastalarda ORR %50 iken, ikinci basamakta bu tedaviyi alan hastalarda ORR %38'e gerilemiştir. Üçüncü basamak tüm tedavilerde ORR %0'dır. Sonuçlar metastatik melanom tedavisinde immünoterapi ajanlarının tercihen ilk basamaklarda kullanılması gerektiğini ve ilerleyen basamaklarda ilaç yanıtını belirgin azaldığını göstermektedir.

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin tedavi başarısına rağmen, kombinasyon rejimlerinde dahi etkinlikleri bir süre sonra plato yapmaktadır. Tümör hücreleri enerji sağlamak için genellikle oksidatif fosforilasyon yerine daha az verimli olan aerobik glikolizi kullanırlar. Aerobik glikoliz normalde aktif lenfositler gibi hızlı bölünen hücreler tarafından da tercih edilen bir metabolik yoldur. Tümör mikroçevresinde bağışıklık hücreleri ve kanser hücreleri arasında metabolik bir rekabet gelişir. Glikolitik profili destekleyen MAPK ve PI3K-AKT sinyal yollarının aktivasyonu, melanositlerin onkojenik dönüşümünde yüksek oranda görülmesi sebebiyle tümör mikroçevresinde görülen rekabet melanomlarda özellikle önem kazanmıştır (128, 129). Melanomda artan glikoliz, tümör mikroçevresine T hücresi infiltrasyonunu ve aktivasyonunu olumsuz etkiler. Bu durum immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıt ile negatif korelasyon gösterir (130, 131). Progresif melanomlar, zamanla hipermetabolik bir fenotip kazanarak tümör mikroçevresinde oksijen gerilimini arttırmaları ve PD-1 ve CTLA-4 blokajına karşı direnç oluştururlar (132). Çalışmamızda da gösterdiğimiz; ileri evrelerde ve geç basamaklarda kullanılan immünoterapi ajanlarının tedavi yanıtının azalması, bu mekanizmayla açıklanabilir.

Bahsettiğimiz bu tedavi direnç mekanizmaları sebebiyle immün kontrol noktası inhibitörleri kombine rejimlerle verilerek sağkalımda iyileşme gösterilmesi hedeflenmiştir. Tek başına nivolumab, tek başına ipilimumab ve nivolumab-ipilimumab kombinasyon tedavilerinin karşılaştırıldığı CheckMate-067 klinik çalışmasında, Medyan PFS ve 5 yıllık sağkalımlarda kombinasyon tedavisinin monoterapiye üstünlüğü gösterilmiştir (102). Çalışmamızda birinci basamakta nivolumab alan hastalarda PFS 3,6 ay iken, nivolumab-ipilimumab tedavisi alan hastalarda PFS 2,8 ay olarak bulunmuştur. İkinci basamakta kombinasyon rejiminin PFS'si hesaplanmadığı için karşılaştırma yapılmamıştır. CheckMate-067 klinik araştırmasıyla örtüşmeyen PFS değerleri hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir, zira çalışmamızda birinci basamakta kombinasyon rejimi alan hasta sayısı sadece 2 idi. Bunun dışında, tüm basamaklarda nivolumab alan toplam 30 hastada ORR %26, ipilimumab alan toplam 10 hastada ORR %10, nivolumab-ipilimumab alan toplam 12 hastada ORR %33 olarak değerlendirilmiştir. ORR'de kombinasyon rejiminin monoterapiye üstünlüğü literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda metastatik melanomlarda sağkalımı etkileyen prognostik değişkenler ayrıca incelenmiştir. Cinsiyetlere göre bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasada kadınlarda genel sağkalım yüksek bulunmuştur (OS kadınlarda  $22,4 \pm 1,7$  ay ve erkeklerde  $18,5 \pm 3,9$  ay). Literatürde evre III veya IV melanomlarda yürütülen bir çalışmada kadınların nüksüz ve genel sağkalım oranları erkeklere kıyaslandığında önemli ölçüde daha iyi bulunmuştur (133). Ayrıca NIH 2013-2019 SEER veri tabanına göre metastatik melanomların sağkalımları erkek ve kadın cinsiyete göre incelendiğinde erkeklerde 5 yıllık sağkalım %33,7 , kadınlarda ise 5 yıllık sağkalım %38 olarak bildirilmiştir (125). Özellikle genç yaş gruplarında kadınlarda daha yüksek sağkalım oranları gösterilmiştir. Çalışmamızda tümör yerleşim bölgeleri değerlendirildiğine, en kötü sağkalımın baş boyun bölgesinde yerleşen melanomlar olduğu görülmüştür, bulgular literatürle uyumludur (79). Histopatolojik özellikler incelendiğinde histopatolojik alt tip, mitoz sayısı, ülserasyon durumu ve BRAF mutasyonunun metastatik melanomlarda genel sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir. Literatürde breslow kalınlığı, ülserasyon ve lenf nodu tutulumunun erken evre melanomlarda sağkalımla ilişkilendirildiği bilinmektedir (81). Evre IV melanomlarda ise LDH yüksekliği, kötü ECOG PS ve çok sayıda metastatik bölge olması kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (134).

Çalışmamızda hastaların immünoterapi öncesi bakılan laboratuvar değerlerinin genel sağkalımla ilişkisi incelendi. Serum LDH değeri normalin üst sınırına göre gruplandırıldı. LDH  $<250$  U/L olan hastalarda medyan sağkalım  $38,4 \pm 4,9$  ay iken, LDH  $\geq 250$  U/L olan hastalarda medyan sağkalım  $20,6 \pm 5,2$  ay idi. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,087$ ). Serum LDH değerinin metastatik hastalıkta prognostik değeri olduğu bilinmektedir, bu sebeple AJCC evreleme sistemi 7. ve 8. versiyonunda metastatik hastalıkta evrelemeye dahil edilmiştir (5, 134).

Tümör mikroçevresinde tümör hücrelerinin ve anti-tümör lenfositlerin bir arada bulunmasını sağlayan kompleks bağışıklık modülleri mevcuttur. Bu bağışıklık modülünde pozitif ve negatif immün regülatör T hücreleri farklı işlevlerde yer almaktadır (132). Tümör bölgesindeki nötrofillerin etkisi, immün duruma bağlı olarak birbirine zıt olabilmektedir (135). Nötrofiller CD8+ sitotoksik T hücrelerinin ve makrofajların toplanması yoluyla dolaylı olarak tümör büyümesini inhibe edebilirler. Öte yandan nötrofiller, S100A8 ve S100A9'a yanıt olarak metastatik büyümeye

elverişli olan premetastatik nişlere mobilize olabilir ve premetastatik nişleri hazırlayabilirler (136). Tümör hücrelerinin transendotelial göçünü kolaylaştırabilirler. Tüm bu sebeplerle dolaşımdaki yüksek nötrofil sayıları veya nötrofil-lenfosit oranları olan hastalarda daha kötü prognoz ve uzak metastazlarla ilişkilendirilmiştir. Yüksek nötrofil sayıları tedaviye karşı artan dirençle de ilişkili olabilir (135, 137). Capone ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada, nivolumabla tedavi edilen 97 ileri evre melanom hastasında yüksek NLR'nin sağkalım için negatif prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (138). Yapılan bir meta analizde NLR'nin prognostik etkileri immünoterapi türüne göre araştırılmış; anti-CTLA-4, anti PD-1 ve kombinasyon tedavilerinin hepsinde OS ve PFS ile ilişkisi gösterilmiştir (139). Araştırmamızda lökosit sayısının  $\geq 10000 /\mu\text{L}$  olması, nötrofil sayısının  $\geq 6000 /\mu\text{L}$  olması, ve lenfosit değerlerinin  $< 1100 /\mu\text{L}$  olması sağkalım açısından negatif prediktif faktör olarak değerlendirildi. Genel sağkalımda görülen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). NLR değeri; ROC analizi kullanılarak belirlenen 3,25 sınır değere göre gruplandırılarak değerlendirildi. NLR  $< 3,25$  olan hastaların sağkalımı  $30,7 \pm 9,1$  ay iken, NLR  $\geq 3,25$  olan hastalarda sağkalım  $16,5 \pm 3,4$  ay idi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0,021$ ). Bulgularımız literatür verileriyle örtüşmekteydi.

Çalışmamızda melanomların ilk metastaz yaptığı bölgelere bakıldığında karaciğer ve kemik metastazlarının, istatistiksel olarak anlamlı şekilde sağkalımı olumsuz yönde etkilediği gösterildi ( $p = 0,01$  ve  $p = 0,05$ ). Karaciğer ve kemik metastazı yapan melanomların sağkalımları sırasıyla  $13,4 \pm 2,2$  ve  $12,8 \pm 6,6$  ay idi. Manola ve ark.'larının metastatik melanomlarda yürüttüğü bir çalışmada, tümörün gastrointestinal sisteme ve karaciğere metastaz yapması sağkalım üzerinde negatif prediktif faktör olarak değerlendirilmiştir (134). AJCC güncel evreleme sistemine göre visceral olmayan uzak metastazı (uzak kutanöz, subkutanöz veya nodal metastaz) olan hastalar nispeten daha iyi prognoza sahiptirler. Akciğer metastazı orta derecede prognoza sahiptir (140, 141). SSS dışı visceral metastazlar kötü prognoz gösterirler. SSS metastazı da kötü prognozla ilişkilidir (142).

Araştırmamızda genel sağkalıma etkisi olan ( $p < 0,1$ ) parametreler çok değişkenli cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Analize kemik ve karaciğer metastazları, LDH ve NLR değeri dahil edildi. Çok değişkenli cox regresyon analizi



sonucunda karaciğer metastazı, genel sağkalımı olumsuz yönde etkileyen bağımsız risk faktörü olarak değerlendirildi (HR 3,47, p=0,008, GA 1,38-8,73).

Karaciğer metastazlarının kötü prognoz göstermesinin altında kompleks mekanizmalar yer almaktadır. Karaciğere giren kanser hücreleri karmaşık bir mikroçevreyle karşılaşır. Karaciğerde toplanan inflamatuvar ve immün hücreler tarafından tümör hücrelerine verilen tepki, metastazın ilerlemesini engelleyebilir veya kolaylaştırabilir. Kanser hücresinin girişiyle başlatılan hızlı inflamatuvar yanıt, kanser hücresinin ölümüne yol açabilir. Ancak bazen tümör koruyucu bir etki de gösterebilirler. Karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri (LSEC), hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu arttırarak, kanser hücrelerinin, kupffer hücresi ve doğal öldürücü hücrelerin sitotoksik etkilerinden kaçabilecekleri disse alanına transendotelial göçünü kolaylaştırabilirler (143). Benzer şekilde inflamasyonun indüklemesiyle, kanser hücreleri e-selektine konakçı hücrelerle birlikte bağlanabilirler. E-selektine bağlanmak, hem diapedezi hem de transendotelial göçü tetikleyen bir sinyal kaskadını uyarır (144). LSEC'ler ayrıca tümör kaynaklı anjiyogeneze katkıda bulunarak metastazı kolaylaştırabilirler. Kupffer hücreleri premetastatik nişi düzenleyerek metastazı teşvik edebilir. Ayrıca bu hücreler, en güçlü antitümör etkisini tümör hücresinin karaciğere girişinden sonraki ilk 24 saat içinde gösterir (145). Başlangıçtaki saldırıdan kurtulan tümör hücreleri, kupffer hücrelerinin protümörijenik işlevlerinden yararlanabilirler. Daha önce bahsedildiği şekilde nötrofillerin de kanser hücresi üzerinde birbirine zıt etkileri olabilmektedir. Karaciğerde başlatılan bu immün yanıt ve tümör mikroçevresi ilgili bahsettiğimiz mekanizmalar, karaciğer metastazlarının kötü prognoz göstermesini açıklamaktadır (146).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Hasta sayısının az olması, tek merkezde yürütülen bir çalışma olması ve retrospektif yürütülmesi çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarıdır. Hastalara intravenöz yolla verilen tedaviler, hastanede uygulanması sebebiyle güvenilir şekilde kayıt altına alınmaktadır. Ancak hedefe yönelik ajanlar gibi oral kullanılan tedavilerde bireylerin düzenli ilaç kullanımları objektif olarak değerlendirilememiştir. Ayrıca tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde RECIST versiyon 1.1 kullanılmıştır. Ancak immünoterapi ajanlarının tedaviye yanıt modelleri, hedefe yönelik ajanlardan veya sitotoksik

kemoterapi ajanlarından farklılıklar göstermektedir. İmmünoterapi alan hastalarda, psödoprogresyon dönemi, cevapların belirgin hale gelmesinin sitotoksik tedaviye kıyasla daha uzun sürmesi ve objektif yanıt kriterlerini karşılamasa da klinik açıdan anlamlı olan uzun süreli stabil hastalık dönemleri gibi önemli farklılıklar görülebilmektedir. Tüm bu sebeplerle literatürde tanımlanan irRC, irRECIST gibi yanıt kriterlerinin çalışmada kullanılması halinde, immünoterapi alan hastalarda özellikle PFS sonuçları farklılık gösterebilirdi.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda Hacettepe Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'na 2004-2022 yılları arasında başvuran metastatik melanom hastalarının klinik ve patolojik özellikleri, sağkalımları ve sağkalım belirleyicileri incelendi.
2. Araştırmaya toplam 52 metastatik kutanöz melanom hastası dahil edildi. Hastaların %48,1'i (n=25) kadın, %51,9'u (n=27) erkek idi.
3. Melanomların yerleşim yerlerine bakıldığında en sık baş-boyun bölgesi (%34,6) ve alt ekstremitede (%25,0) lokalize olduğu görüldü. En nadir yerleşim yeri üst ekstremitede (%13,4) idi.
4. %46,1 hastada BRAF mutasyonu saptandı, %50,0 hastada BRAF wild tip idi.
5. Çalışmaya dahil edilen hastaların %63,3'ü tanı anında lokal ya da lokal ileri evredeydi. %25 hasta tanı anında metastatik idi. 6 hastanın tanı anındaki evresi bilinmemekteydi.
6. En sık ilk metastaz bölgeleri %67,3 akciğer ve %59,6 uzak lenf nodu olarak saptandı. Tanı anında karaciğer metastazı %30,8 hastada saptandı.
7. Tedavi rejimlerine bakıldığında tüm basamaklarda en sık immünoterapi ajanlarının verildiği görüldü. Birinci basamakta %42,3 hasta, ikinci basamakta %75,6 hasta, üçüncü basamakta %83,3 hasta immünoterapi aldı.
8. İmmünoterapi alan hastaların tedavi yanıt oranlarına bakıldığında birinci basamakta ORR %36, ikinci basamakta ORR %19, üçüncü basamakta ORR %0 olarak bulundu.
9. Metastatik kutanöz melanom hastalarının genel sağkalımı  $20,9 \pm 2,19$  ay olarak bulundu. 1 yıllık sağkalım %78,1, 3 yıllık sağkalım %29,7, 5 yıllık sağkalım %25,5 olarak hesaplandı.
10. Genel sağkalımla cinsiyet, yaş, komorbiditeler, tanı evresi, histolojik alt tip, BRAF mutasyonu arasında ilişki saptanmadı.
11. Tümör yerleşimi, karaciğer ve kemik metastazı, LDH düzeyi ve NLR değeri ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.
12. Çok değişkenli cox regresyon analizi sonucunda karaciğer metastazı, genel sağkalımı olumsuz yönde etkileyen bağımsız risk faktörü olarak değerlendirildi.

13. Bu çalışma, metastatik melanom hastalarında güncel tedavi rejimleriyle sağlanan sağkalımdaki iyileşmeyi destekler niteliktedir. Ancak immün kontrol noktası inhibitörlerinin tedavi başarısına rağmen, kombinasyon rejimlerinde dahi hastaların önemli bir kısmında yanıt alınmamaktadır. İmmünoterapilerin daha başarılı kullanımı için; klinik, biyolojik veya moleküler belirteçlerle yürütülen yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Mort RL, Jackson IJ, Patton EE. The melanocyte lineage in development and disease. *Development*. 2015;142(4):620-32.
2. Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC Suppl*. 2013;11(2):81-91.
3. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48.
4. Dzwierzynski WW. Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clin Plast Surg*. 2021;48(4):543-50.
5. 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.
6. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(12):3961-8.
7. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19(16):3622-34.
8. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1239-46.
9. Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, Agarwala S, Amatruda T, Bines SD, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(10):588-98.
10. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schitteck B, Rassner G, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):62-70.
11. Materin MA, Faries M, Kluger HM. Molecular alternations in uveal melanoma. *Curr Probl Cancer*. 2011;35(4):211-24.

12. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology*. 2003;110(5):956-61.
13. Wheatley K, Wilson JS, Gaunt P, Marsden JR. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation. *Cancer Treat Rev*. 2016;42:73-81.
14. Huang AC, Orlowski RJ, Xu X, Mick R, George SM, Yan PK, et al. A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma. *Nat Med*. 2019;25(3):454-61.
15. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá 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. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1465-77.
16. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, Fluck M, Eigentler T, Loquai C, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1558-68.
17. 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. *Am J Public Health*. 2020;110(5):731-3.
18. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
19. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
20. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatology*. 2022;158(5):495-503.

21. Jemal A, Saraiya M, Patel P, Cherala SS, Barnholtz-Sloan J, Kim J, et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5 Suppl 1):S17-25.e1-3.
22. Melanoma of the Skin, SEER 5-Year Age-Adjusted Incidence Rates, 2016-2020 [Available from: [https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=53&data\\_type=1&graph\\_type=10&compare\\_By=race&chk\\_race\\_6=6&chk\\_race\\_5=5&chk\\_race\\_4=4&chk\\_race\\_9=9&chk\\_race\\_8=8&series=9&sex=1&age\\_range=1&stage=101&advopt\\_precision=1&advopt\\_show\\_ci=on&hdn\\_view=1#resultsRegion1](https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=53&data_type=1&graph_type=10&compare_By=race&chk_race_6=6&chk_race_5=5&chk_race_4=4&chk_race_9=9&chk_race_8=8&series=9&sex=1&age_range=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=1#resultsRegion1)].
23. Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1341-8.
24. Bulliard JL, Cox B, Elwood JM. Latitude gradients in melanoma incidence and mortality in the non-Maori population of New Zealand. *Cancer Causes Control*. 1994;5(3):234-40.
25. Elwood JM. Melanoma and sun exposure. *Semin Oncol*. 1996;23(6):650-66.
26. Zaidi MR, Davis S, Noonan FP, Graff-Cherry C, Hawley TS, Walker RL, et al. Interferon- $\gamma$  links ultraviolet radiation to melanomagenesis in mice. *Nature*. 2011;469(7331):548-53.
27. Premi S, Wallisch S, Mano CM, Weiner AB, Bacchiocchi A, Wakamatsu K, et al. Photochemistry. Chemiexcitation of melanin derivatives induces DNA photoproducts long after UV exposure. *Science*. 2015;347(6224):842-7.
28. Viros A, Sanchez-Laorden B, Pedersen M, Furney SJ, Rae J, Hogan K, et al. Ultraviolet radiation accelerates BRAF-driven melanomagenesis by targeting TP53. *Nature*. 2014;511(7510):478-82.
29. Runger TM. Mechanisms of Melanoma Promotion by Ultraviolet Radiation. *J Invest Dermatol*. 2016;136(9):1751-2.
30. Lazovich D, Isaksson Vogel R, Weinstock MA, Nelson HH, Ahmed RL, Berwick M. Association Between Indoor Tanning and Melanoma in Younger Men and Women. *JAMA Dermatol*. 2016;152(3):268-75.
31. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005;41(14):2040-59.

32. 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(5):938-45.e4.
33. Bataille V, Bishop JA, Sasieni P, Swerdlow AJ, Pinney E, Griffiths K, et al. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *Br J Cancer*. 1996;73(12):1605-11.
34. Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fagnoli 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(17):3054-63.
35. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):28-44.
36. Beroukhi K, Pourang A, Eisen DB. Risk of second primary cutaneous and noncutaneous melanoma after cutaneous melanoma diagnosis: A population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):683-9.
37. Pomerantz H, Huang D, Weinstock MA. Risk of subsequent melanoma after melanoma in situ and invasive melanoma: a population-based study from 1973 to 2011. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):794-800.
38. Fu T, Swetter SM, Tao L, Geller AC, Clarke CA, Keegan TH. Characterizing subsequent primary melanomas (SPM) in adolescents and young adults: A population-based study from 1973 to 2011. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):181-2.e3.
39. Siskind V, Hughes MC, Palmer JM, Symmons JM, Aitken JF, Martin NG, et al. Nevi, family history, and fair skin increase the risk of second primary melanoma. *J Invest Dermatol*. 2011;131(2):461-7.
40. Aoude LG, Wadt KA, Pritchard AL, Hayward NK. Genetics of familial melanoma: 20 years after CDKN2A. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28(2):148-60.
41. Hussussian CJ, Struwing JP, Goldstein AM, Higgins PA, Ally DS, Sheahan MD, et al. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet*. 1994;8(1):15-21.



42. Yokoyama S, Woods SL, Boyle GM, Aoude LG, MacGregor S, Zismann V, et al. A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. *Nature*. 2011;480(7375):99-103.
43. Li WQ, Qureshi AA, Ma J, Goldstein AM, Giovannucci EL, Stampfer MJ, et al. Personal history of prostate cancer and increased risk of incident melanoma in the United States. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4394-9.
44. Kvaskoff M, Mesrine S, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Personal history of endometriosis and risk of cutaneous melanoma in a large prospective cohort of French women. *Arch Intern Med*. 2007;167(19):2061-5.
45. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015;161(7):1681-96.
46. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature*. 2007;445(7130):851-7.
47. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(26):4340-6.
48. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-54.
49. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2191-9.
50. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2135-47.
51. Sheppard KE, McArthur GA. The cell-cycle regulator CDK4: an emerging therapeutic target in melanoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5320-8.
52. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:239-71.
53. Lin WM, Baker AC, Beroukhim R, Winckler W, Feng W, Marmion JM, et al. Modeling genomic diversity and tumor dependency in malignant melanoma. *Cancer Res*. 2008;68(3):664-73.
54. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*. 2007;445(7130):843-50.
55. Rees JL. Genetics of hair and skin color. *Annu Rev Genet*. 2003;37:67-90.

56. Haq R, Fisher DE. Biology and clinical relevance of the microphthalmia family of transcription factors in human cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3474-82.
57. Garraway LA, Widlund HR, Rubin MA, Getz G, Berger AJ, Ramaswamy S, et al. Integrative genomic analyses identify MITF as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma. *Nature*. 2005;436(7047):117-22.
58. 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(4):500-22.
59. Elder DE. Skin cancer. Melanoma and other specific nonmelanoma skin cancers. *Cancer*. 1995;75(1 Suppl):245-56.
60. Holman CD, Mulrone CD, Armstrong BK. Epidemiology of pre-invasive and invasive malignant melanoma in Western Australia. *Int J Cancer*. 1980;25(3):317-23.
61. Mar V, Roberts H, Wolfe R, English DR, Kelly JW. Nodular melanoma: a distinct clinical entity and the largest contributor to melanoma deaths in Victoria, Australia. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):568-75.
62. Lattanzi M, Lee Y, Simpson D, Moran U, Darvishian F, Kim RH, et al. Primary Melanoma Histologic Subtype: Impact on Survival and Response to Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(2):180-8.
63. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1926-36.
64. Shain AH, Garrido M, Botton T, Talevich E, Yeh I, Sanborn JZ, et al. Exome sequencing of desmoplastic melanoma identifies recurrent NFKBIE promoter mutations and diverse activating mutations in the MAPK pathway. *Nat Genet*. 2015;47(10):1194-9.
65. Wiesner T, He J, Yelensky R, Esteve-Puig R, Botton T, Yeh I, et al. Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. *Nat Commun*. 2014;5:3116.

66. Bastian BC, LeBoit PE, Pinkel D. Mutations and copy number increase of HRAS in Spitz nevi with distinctive histopathological features. *Am J Pathol.* 2000;157(3):967-72.
67. Wang Y, Zhao Y, Ma S. Racial differences in six major subtypes of melanoma: descriptive epidemiology. *BMC Cancer.* 2016;16(1):691.
68. Merkel EA, Gerami P. Malignant melanoma of sun-protected sites: a review of clinical, histological, and molecular features. *Lab Invest.* 2017;97(6):630-5.
69. Rivolta C, Royer-Bertrand B, Rimoldi D, Schalenbourg A, Zografos L, Leyvraz S, et al. UV light signature in conjunctival melanoma; not only skin should be protected from solar radiation. *J Hum Genet.* 2016;61(4):361-2.
70. Zaal LH, Mooi WJ, Klip H, van der Horst CM. Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi: a retrospective nationwide study from The Netherlands. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116(7):1902-9.
71. Krenkel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2006;155(1):1-8.
72. Bauer J, Curtin JA, Pinkel D, Bastian BC. Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. *J Invest Dermatol.* 2007;127(1):179-82.
73. Borgenvik TL, Karlsvik TM, Ray S, Fawzy M, James N. Blue nevus-like and blue nevus-associated melanoma: a comprehensive review of the literature. *ANZ J Surg.* 2017;87(5):345-9.
74. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature.* 2009;457(7229):599-602.
75. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology.* 2011;118(9):1881-5.
76. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1970;172(5):902-8.
77. Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 1969;29(3):705-27.

78. Slingsluff CL, Jr., Vollmer R, Seigler HF. Acral melanoma: a review of 185 patients with identification of prognostic variables. *J Surg Oncol.* 1990;45(2):91-8.
79. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1998;83(8):1664-78.
80. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, Sondak VK, Wong SL, Chang AE, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer.* 2007;109(1):100-8.
81. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer.* 2003;97(6):1488-98.
82. Gimotty PA, Van Belle P, Elder DE, Murry T, Montone KT, Xu X, et al. Biologic and prognostic significance of dermal Ki67 expression, mitoses, and tumorigenicity in thin invasive cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):8048-56.
83. Slingsluff CL, Jr., Vollmer RT, Reintgen DS, Seigler HF. Lethal "thin" malignant melanoma. Identifying patients at risk. *Ann Surg.* 1988;208(2):150-61.
84. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Melanoma:Cutaneous (version 2.2023) [Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1492>].
85. Slingsluff CL, Jr., Seigler HF. "Thin" malignant melanoma: risk factors and clinical management. *Ann Plast Surg.* 1992;28(1):89-94.
86. Karakousis GC, Gimotty PA, Leong SP, Pockaj BA, White RL, O'Donoghue C, et al. Microsatellitosis in Patients with Melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(1):33-41.
87. Broman KK, Hughes T, Dossett L, Sun J, Kirichenko D, Carr MJ, et al. Active surveillance of patients who have sentinel node positive melanoma: An international, multi-institution evaluation of adoption and early outcomes after the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLT-2). *Cancer.* 2021;127(13):2251-61.

88. Amaria RN, Postow M, Burton EM, Tetzlaff MT, Ross MI, Torres-Cabala C, et al. Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma. *Nature*. 2022;611(7934):155-60.
89. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, Sikorska K, van de Wiel B, Kvistborg P, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med*. 2018;24(11):1655-61.
90. Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP, Jr., Yost KJ, Hyngstrom JR, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2023;388(9):813-23.
91. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Adhikari C, Bierman C, van de Wiel BA, 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.
92. Versluis JM, Reijers ILM, Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Wouters MW, et al. Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in synchronous clinical stage III melanoma. *Eur J Cancer*. 2021;148:51-7.
93. Crowley NJ, Seigler HF. Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg*. 1990;212(2):173-7.
94. Bello DM, Panageas KS, Hollmann T, Shoushtari AN, Momtaz P, Chapman PB, et al. Survival Outcomes After Metastasectomy in Melanoma Patients Categorized by Response to Checkpoint Blockade. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(4):1180-8.
95. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, Vanguri VK, Freeman GJ, Kuchroo VK, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med*. 2009;206(13):3015-29.
96. Amarnath S, Mangus CW, Wang JC, Wei F, He A, Kapoor V, et al. The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells. *Sci Transl Med*. 2011;3(111):111ra20.
97. Abril-Rodriguez G, Ribas A. SnapShot: Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer Cell*. 2017;31(6):848-e1.

98. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, 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. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1239-51.
99. Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, Robert C, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann Oncol.* 2016;27(10):1940-6.
100. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1480-92.
101. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23.
102. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345-56.
103. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(11):867-75.
104. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386(1):24-34.
105. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Wong EW, Chang F, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1773(8):1263-84.
106. Menzer C, Menzies AM, Carlino MS, Reijers I, Groen EJ, Eigentler T, et al. Targeted Therapy in Advanced Melanoma With Rare BRAF Mutations. *J Clin Oncol.* 2019;37(33):3142-51.

107. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, 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.
108. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867-76.
109. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30-9.
110. Poulidakos PI, Persaud Y, Janakiraman M, Kong X, Ng C, Moriceau G, et al. RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF(V600E). *Nature.* 2011;480(7377):387-90.
111. Nazarian R, Shi H, Wang Q, Kong X, Koya RC, Lee H, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature.* 2010;468(7326):973-7.
112. Trunzer K, Pavlick AC, Schuchter L, Gonzalez R, McArthur GA, Hutson TE, et al. Pharmacodynamic effects and mechanisms of resistance to vemurafenib in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(14):1767-74.
113. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF(V600) mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10240):1835-44.
114. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG, 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.
115. Luke JJ, Schwartz GK. Chemotherapy in the management of advanced cutaneous malignant melanoma. *Clin Dermatol.* 2013;31(3):290-7.
116. Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV

- melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer*. 2011;47(10):1476-83.
117. Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, Samlowski WE, Gordon MS, Shechter DE, et al. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naive patients with metastatic melanoma. *Cancer*. 2010;116(1):155-63.
118. Solak M, Kilickap S, Celik I. Retrospective evaluation of malignant melanoma patients: A single-center experience. *Family Practice and Palliative Care*. 2021;6(2):98-104.
119. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin.
120. Abali H, Celik I, Karaca B, Turna H, Kaytan Saglam E, Akman T, et al. Cutaneous melanoma in Turkey: analysis of 1157 patients in the Melanoma Turkish Study. *J buon*. 2015;20(4):1137-41.
121. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malignant Melanoma in Turkey: A Single Institution's Experience on 475 Cases. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2006;36(12):794-9.
122. Melanoma location according to gender. [Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/melanoma-skin-cancer/incidence#heading-Three>.
123. Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru A. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J Med Life*. 2014;7(4):572-6.
124. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med*. 2012;10:85.
125. Melanoma of the Skin  
SEER 5-Year Relative Survival Rates, 2013-2019 [Available from: [https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=53&data\\_type=4&graph\\_type=5&compareBy=stage&chk\\_stage\\_106=106&series=age\\_range&chk\\_age\\_range\\_1=1&chk\\_age\\_range\\_9=9&chk\\_age\\_range\\_141=141&chk\\_age\\_range\\_157=157&chk\\_age\\_range\\_166=166&sex=2&race=1&advopt\\_precision=1&advopt\\_show\\_ci=on&hdn\\_view=0#resultsRegion0](https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=53&data_type=4&graph_type=5&compareBy=stage&chk_stage_106=106&series=age_range&chk_age_range_1=1&chk_age_range_9=9&chk_age_range_141=141&chk_age_range_157=157&chk_age_range_166=166&sex=2&race=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=0#resultsRegion0).



126. Jakob JA, Bassett RL, Jr., Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*. 2012;118(16):4014-23.
127. Cohen BE, Manga P, Lin K, Elbuluk N. Vitiligo and Melanoma-Associated Vitiligo: Understanding Their Similarities and Differences. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(5):669-80.
128. Hall A, Meyle KD, Lange MK, Klima M, Sanderhoff M, Dahl C, et al. Dysfunctional oxidative phosphorylation makes malignant melanoma cells addicted to glycolysis driven by the (V600E)BRAF oncogene. *Oncotarget*. 2013;4(4):584-99.
129. Falck Miniotis M, Arunan V, Eykyn TR, Marais R, Workman P, Leach MO, et al. MEK1/2 inhibition decreases lactate in BRAF-driven human cancer cells. *Cancer Res*. 2013;73(13):4039-49.
130. Cascone T, McKenzie JA, Mbofung RM, Punt S, Wang Z, Xu C, et al. Increased Tumor Glycolysis Characterizes Immune Resistance to Adoptive T Cell Therapy. *Cell Metab*. 2018;27(5):977-87.e4.
131. Brand A, Singer K, Koehl GE, Kolitzus M, Schoenhammer G, Thiel A, et al. LDHA-Associated Lactic Acid Production Blunts Tumor Immunosurveillance by T and NK Cells. *Cell Metab*. 2016;24(5):657-71.
132. Huang AC, Zappasodi R. A decade of checkpoint blockade immunotherapy in melanoma: understanding the molecular basis for immune sensitivity and resistance. *Nat Immunol*. 2022;23(5):660-70.
133. Joosse A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Patel PM, Keilholz U, et al. Sex is an independent prognostic indicator for survival and relapse/progression-free survival in metastasized stage III to IV melanoma: a pooled analysis of five European organisation for research and treatment of cancer randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2337-46.
134. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol*. 2000;18(22):3782-93.
135. Sionov RV, Fridlender ZG, Granot Z. The Multifaceted Roles Neutrophils Play in the Tumor Microenvironment. *Cancer Microenviron*. 2015;8(3):125-58.

136. Hiratsuka S, Watanabe A, Aburatani H, Maru Y. Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. *Nat Cell Biol.* 2006;8(12):1369-75.
137. Donskov F. Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials. *Semin Cancer Biol.* 2013;23(3):200-7.
138. Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, Madonna G, Festino L, Grimaldi AM, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):74.
139. Li Y, Meng Y, Sun H, Ye L, Zeng F, Chen X, et al. The Prognostic Significance of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Melanoma Patients Receiving Immunotherapy. *J Immunother.* 2022;45(1):43-50.
140. Cochran AJ, Bhuta S, Paul E, Ribas A. The shifting patterns of metastatic melanoma. *Clin Lab Med.* 2000;20(4):759-83, vii.
141. Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, Meier F, Schlagenhauff B, Rassner G, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. *Cancer.* 1997;79(12):2345-53.
142. Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu WJ, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer.* 2011;117(8):1687-96.
143. Glinskii OV, Huxley VH, Glinsky GV, Pienta KJ, Raz A, Glinsky VV. Mechanical entrapment is insufficient and intercellular adhesion is essential for metastatic cell arrest in distant organs. *Neoplasia.* 2005;7(5):522-7.
144. Tremblay PL, Huot J, Auger FA. Mechanisms by which E-selectin regulates diapedesis of colon cancer cells under flow conditions. *Cancer Res.* 2008;68(13):5167-76.
145. Matsumura H, Kondo T, Ogawa K, Tamura T, Fukunaga K, Murata S, et al. Kupffer cells decrease metastasis of colon cancer cells to the liver in the early stage. *Int J Oncol.* 2014;45(6):2303-10.
146. Brodt P. Role of the Microenvironment in Liver Metastasis: From Pre- to Prometastatic Niches. *Clin Cancer Res.* 2016;22(24):5971-82.

## 8. EKLER

### 8.1. EK 1. Veri Toplama Formu

<b>Metastatik malign Melanom Hastalarının Klinik ve Patolojik Özellikleri, Sağkalımları ve Sağkalımın Belirleyicilerinin İncelenmesi</b>	
<b>HASTA KODU:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yaş</li> <li>• Cinsiyet</li> <li>• Komorbiditeler (Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, KAH, Kronik böbrek hastalığı, Astım, KOAH)</li> <li>• Malign Melanom Tanı Tarihi (Gün/Ay/yıl)</li> <li>• Tümör Yerleşimi</li> <li>• Tümör Büyüklüğü</li> <li>• Melanom tipi</li> <li>• Breslow derinliği</li> <li>• Clark seviyesi</li> <li>• Spontan regresyon ve ülserasyon varlığı</li> <li>• Mitoz sayısı</li> <li>• Satellit nodül varlığı</li> <li>• Kapsül invazyonu</li> <li>• BRAF mutasyon durumu</li> <li>• Cerrahi sınır</li> <li>• TNM evresi</li> <li>• Metastaz Yerleri</li> <li>• Adjuvan Tedaviler</li> <li>• 1. Basamak tedavi başlangıç-bitiş tarihi</li> <li>• 2. Basamak tedavi başlangıç-bitiş tarihi</li> <li>• 3. Basamak tedavi başlangıç-bitiş tarihi</li> <li>• 4. Basamak tedavi başlangıç-bitiş tarihi</li> <li>• Hastanın Kontrol Görüntülemesinde Tedavi Yanıtı (Parsiyel yanıt, Progresif hastalık, Tam yanıt, Stabil yanıt)</li> <li>• Progresif hastalık ise yeni gelişen metastaz yerleri</li> <li>• Laboratuvar Değerleri (cbc, albumin, globulin, sedim, CRP, LDH)</li> <li>• Son kontrol tarihi</li> <li>• Ölüm Tarihi</li> </ul>	

## 8.2. EK 2. Etik Kurul Onayı

Tarih: 04/01/2023 10:13  
 E-Şifre: E-16995377-02/01/04  
 00002394318  
  
 00002394318



**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**KURUL KARARI**

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
27.12.2022	2022/22	2022/22-01
Araştırma Numarası : GO 22/1296		Değerlendirme Tarihi : 27.12.2022

Üniversitemiz Kanser Enstitüsü Prevanatif Onkoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ömer DİZDAR'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Dr. Fatıma Gül Gülbahçe İNCESU'nun uzmanlık tezi olan, GO 22/1296 kayıt numaralı "*Malign Melanom Hastalarının Klinik ve Patolojik Özellikleri, Sağkalımları ve Sağkalımın Belirleyicilerinin İncelenmesi*" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2013 – 15 Aralık 2022 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 01 Ocak 2023 – 01 Haziran 2023 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

**İZİMLİ**

Prof. Dr. Nüket  
 PAKSOY ERBAYDAR  
 Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça  
 AYDIN  
 Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür  
 UYANIK  
 Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN  
 İŞLER  
 Kurul Üyesi

Prof. Dr. Sibel  
 PEHLİVAN  
 Kurul Üyesi

Prof. Dr. Burcu Balam  
 DOĞU  
 Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga  
 YILDIRIM  
 Kurul Üyesi

Prof. Dr. Hande GÜNEY  
 DENİZ  
 Kurul Üyesi

Doç. Dr. Betül ÇELEBİ  
 SALTİK  
 Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK  
 Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten IŞIK  
 KOÇ  
 Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge  
 DEMİR  
 Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu  
 Ersöz ALAN  
 Kurul Üyesi

Av. Buket ÇINAR  
 Kurul Üyesi