

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ'NDE TAKİP EDİLEN
MELANOM HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ, UYGULANAN
TEDAVİ MODALİTELERİ VE SAĞ KALIMLARININ İNCELENMESİ**

Uzman. Dr. Mustafa Solak

TIBBİ ONKOLOJİ

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2014

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ'NDE TAKİP EDİLEN
MELANOM HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ, UYGULANAN
TEDAVİ MODALİTELERİ VE SAĞ KALIMLARININ İNCELENMESİ**

Uzman. Dr. Mustafa Solak

TIBBİ ONKOLOJİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İsmail Çelik

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgisi ve deneyimiyle, desteğini esirgemeyen, yol gösteren tez danışmanım sayın Prof. Dr. İsmail Çelik'e yakın ilgisi ve özverisinden dolayı teşekkür ederim.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca büyük katkıları olan Medikal Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kadri Altundağ'a ve bana onkolojiyi sevdiren, onkoloji alanında çalışmam konusunda beni cesaretlendiren onkoloji ünitesi öğretim üyeleri değerli hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Araştırmanın analiz kısmında istatistik yorumları ile destek veren Doç. Dr. Saadettin Kılıçkap'a teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak hayatımda vazgeçilmez bir yere sahip olan aileme, eşime ve yaşam sevincim kızıma destekleri ve sabırları için teşekkür ederim.

ÖZET

Solak, M. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde Takip Edilen Melanom Hastalarının Klinik Özellikleri, Uygulanan Tedavi Modaliteleri ve Sağ kalımlarının İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Tezi, Ankara, 2014.

Melanom nadir görülen bir kanser tipidir. Ülkemizdeki melanom tanısı olan hastalar ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle Türkiye'deki önemli kanser merkezlerinden olan Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde tanı konan ve takip edilen melanomlu hastaların klinik, patolojik ve demografik verilerini değerlendirmesi amaçlandı. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kanser Kayıt Birimi verilerine göre Ocak 2005-Aralık 2013 tarihleri arasında, melanom tanısı ile izleme giren 338 erişkin hastanın arşiv dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Hastaların %57'si erkek %43'ü kadındı. Hastaların yaş ortalaması 55,2±15,2 olarak bulundu. Her iki cinsiyette yaş ortalaması benzerdi (p=0.652).). Ortanca yaş, her iki cinsiyette benzer olup (p=0.652), melanom alt tiplerine göre ise, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi (p=0.001). Hastaların 169'u (%50,0) cilt kökenli melanom, 18'i (%5,3) mukozal ve 145'i (%42,9) oküler melanom hastası idi. Altı hastada (%1,8) melanomun primer köken aldığı lokalizasyon belirlenmemiştir.

Cilt melanomları lokalizasyonlarına göre incelendiğinde ekstremiteler kökenli melanom en sık görülen alt grup idi (%46,2). Histolojik tipine göre cilt melanomları incelendiğinde en sık görülen histolojik tip yüzeysel melanom idi (%34,3). Cilt kökenli melanom hastalarında alt tiplere göre sağkalım incelendiğinde en iyi grup olarak lentigo melanom (ortalama 86,1 ay) olduğu görüldü. Cilt kökenli melanom hastalarında patolojik alt tip sağ kalım açısından prognostik bir faktör olarak bulundu (p<0.001). Olguların %82,8'unda evreleme sağlıklı olarak yapılabildi. Bu olgularda en sık izlenen evre %39,3 ile evre 2 iken, en az gözlenen %17,1 ile evre 4 idi. Cilt kökenli melanom hastalarında evre sağkalım açısından prognostik bir faktör olarak bulundu (p<0.001). Oküler

melanomlu 145 hastada en sık uygulanan cerrahi tedavi enükleasyon olduğu gözlemlendi. Kırk iki hasta ise (%29) radyoterapi yöntemlerinden biri ile tedavi edildi. Toplam %35.5 hastada adjuvan IFN kullanılmış idi. Metastatik melanomu olan ve kemoterapi ile tedavi edilen 102 hastada birinci sırada en sık tercih edilen kemoterapi protokolü 78 hasta (n=%75,7) ile temozolomid idi. Tüm tedavi basamakları göz önünde bulundurulduğunda 17 hastaya ipilimumab verildiği ve 16 hastada ise vemurafenib kullanıldığı gözlemlendi.

Bu çalışma Türkiye’de tüm melanom alt tiplerini inceleyen en geniş kapsamlı çalışmalardan biridir.

Anahtar kelimeler: melanom, metastatik, AJCC evreleme, tedavi

ABSTRACT

Solak. M. Clinical characteristics, Treatment Modalities and Survival of Melanoma Patients Followed-up in Hacettepe University Hospital. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine , Medical Oncology Thesis , Ankara , 2014.

Melanoma is a rare type of cancer. There is not enough data about the melanoma patients in our country. Therefore, we wanted to evaluate the clinical, pathological and demographic data of the melanoma patients who were diagnosed and followed-up at Hacettepe University Hospital which was one of the major cancer centers in Turkey. According to the data from Hacettepe University Hospital Cancer Registry Unit, there were 338 adult melanoma patients between January 2005-December 2013; and data was retrospectively analyzed.

Of patients 57% was male and 43% was female. The mean age of patients was 55.2 ± 15.2 . The mean age was similar in both gender ($p=0.652$). The median age was similar in both gender ($p=0.652$), while it was statistically significantly different according to the melanoma subtypes ($p=0.001$). Skin melanoma, mucosal melanoma and ocular melanoma was found in 169 (50%), 18 (5.3%) and 145 (42.9%) patients, respectively. Primary origin of the melanoma was not found in 6 patients (1.8%).

When skin melanoma lesions analyzed in terms of localization, extremity origin was the most common type (46.2%). The most common histologic type of skin melanoma was superficial (34.3%). Among the patients with skin melanoma, best survival was observed in lentigo malignant melanoma (average 86.1 months). Pathological subtype was found to be a prognostic factor for survival in melanoma patients originated from the skin ($p<0.001$). Accurate and reliable staging can be made in 82.8% of the cases. Stage 2 was the most common (39.3%) and the least one was stage 4 patients. Stage was a prognostic factor in terms of survival in melanoma patients originated from the skin ($p<0.001$). The most common surgical treatment modality applied to 145 ocular melanoma patients was enucleation. Forty-two patients (29%) were treated with one of

the radiotherapy methods. Adjuvant IFN was used in 35.5% of the patients. In 102 metastatic patients treated with chemotherapy, the most commonly used protocol was temozolamide (78 patients, 75.7%). Among all the cases ipilimumab and vemurafenib was applied to 17 and 16 patients, respectively.

This study is one of the most comprehensive studies examining all subtypes of melanoma in Turkey.

Key words: melanoma, metastatic, AJCC staging, treatment

KISALTMALAR

WHO-IARC	The World Health Organization, International Agency for Research on Cancer
WHO	The World Health Organization
LDH	Laktat dehidrogenaz
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
UV	Ultraviyole radyasyon
FAMM	Familial atypical multiple mole and melanoma
AJCC	The American Joint Committee on Cancer
SWOG	The Southwest Oncology Group
COG	The Central Oncology Group
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
ECOG	The Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	The European Organization for Research on Treatment of Cancer
TNM	Tumor, Nodes, Metastasis
SLN	Sentinel Lenf Nodu
TTT	Transpupiller Termoterapi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Risk Faktörleri	4
2.2. PATOLOJİ ve METASTAZ PATERNİ	6
2.2.1 Patoloji	6
2.2.1.1 Yüzeysel Yayılan Melanom	7
2.2.1.2. Nodüler Melanom	7
2.2.1.3. Lentigo Melanom	7
2.2.1.4. Akral Lentiginöz Melanom	7
2.2.1.5. Nadir Görülen Melanom Tipleri	8
2.2.2 Metastaz Paterni	8
2.3. GENETİK MUTASYONLAR	9
2.3.1 Germline Mutasyonlar	9
2.3.2 Somatik Mutasyonlar	10
2.3.3 Uveal Melanomda Genetik Mutasyonlar	12
2.4. EVRELEME	12

2.5. CERRAHİ TEDAVİ	17
2.5.1. Primer Lezyonun Cerrahisi	17
2.5.2. Lenf nodu cerrahisi	17
2.6. ADJUVAN TEDAVİ	18
2.6.1. Adjuvant Kemoterapi	18
2.6.2. Adjuvant İmmünoterapi	19
2.6.3. Adjuvant İmmünoglobulin	19
2.6.4. Adjuvant Melanom Aşısı	19
2.6.5. Adjuvant IFN- α	19
2.7 METASTATİK CİLT MELANOMLARININ TEDAVİSİ	21
2.7.1. İmmünoterapi	21
2.7.2 Hedeflenmiş tedaviler	23
2.7.3.Kemoterapi	25
3. HASTA ve METOD	27
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR	50

TABLolar

Tablo-1: Cilt Melanomunda Tümör (T) evrelemesi - AJCC 2009

Tablo-2: Cilt Melanomunda Lenf Nodu (N) evrelemesi - AJCC 2009

Tablo-3: Cilt Melanomunda Metastaz (M) evrelemesi- AJCC 2009

Tablo-4: Cilt Melanomunda TNM Evrelemesi - AJCC 2009

Tablo-5: WHO'nun cilt melanomlarında cerrahi sınır nerileri

Tablo-6: Uygulanan tedaviler ve doz Şemaları

Tablo-7: Hasta ve Tümör Genel zellikleri

Tablo-8: Hastalara uygulanan tüm tedaviler ve sıklıkları

Tablo-9: Vemurafenibe bağlı yan etkiler ve sıklıkları

ŞEKİLLER

Şekil 1: Melanom tiplerine göre genel sağkalım eğrileri

Şekil 2: Cilt kökenli melanom olgularında evreye göre genel sağkalım eğrileri

Şekil 3: Cilt kökenli melanom olgularında metastaz durumuna göre genel sağkalım eğrileri

1. GİRİŞ

Melanom, normal melanositlerin malign transformasyonu ile oluşan bir kanserdir. Melanositler fetal hayatın ilk dönemlerinde nöral *krestten* köken alır ve başta epidermis olmak üzere, uveal bölgeye, meninkslere ve ektodermal mukozaya göç eder. Bu bölgedeki melanositlerin hepsinin malign transformasyon kapasitesi vardır. Ancak melanom en fazla ciltte olmak üzere gözde, mukozalarda ve meninkslerde görülmektedir.

Melanom köken aldığı bölgeye göre farklı klinik, patolojik özellikler sergilemektedir. Melanom alt tiplerine yönelik tanı, evreleme, tedaviler ve buna bağlı olarak da sağ kalım süreleri farklılık arz etmektedir.

Melanom hakkındaki genetik bilgi ve birikimimiz arttıkça melanom alt tiplerinin sadece kliniğinin değil aynı zamanda tümöral transformasyonda ve tümörün sağ kalımında rol alan genetik yollarında çok farklı olduğu görülmüştür.

Son 4-5 yıla kadar metastatik melanom tedavisinde tedavi seçenekleri ve başarı şansı çok kısıtlıydı. Genetik alanındaki gelişimlerin kliniğe uygulanması ile özellikle cilt kökenli olmak üzere tüm melanomların tedavisinde çok önemli başarılar sağlandı.

Ülkemizde melanom insidansı düşüktür. Buna paralel olarak melanom yönelik ülkemizde yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, hastanelerimizdeki 2005-2013 tarihleri arasında takip edilen melanom hastalarının demografik, klinik, patolojik verileri, hastalara uygulanan tedavi modaliteleri, hastaların sağ kalımları ve sağ kalıma etki eden faktörler geriye dönük olarak incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Melanom, Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser sıklığı açısından erkeklerde beşinci, kadınlarda yedinci sıradadır (1). Melanom için ortalama tanı yaşı 59 iken, melanom hastalarının %21'i tanı anında 45 yaşının altındadır (2). Melanom Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 25-29 yaş arası kadınlarda en sık kanser iken, 30-34 yaş arası kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir (3). Gerçek melanom insidansı diğer kanser insidanslarından daha fazla artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, yaşam boyu melanoma yakalanma ihtimali her iki cinsiyet beraber hesaplandığında 1965 yılında 600'de 1 iken, 1985 yılında 150 de 1 olarak bulunmuştur. 2004 ile 2006 yılları arasında toplanan verilere göre bu ihtimal bariz bir şekilde artarak erkeklerde 37 de 1, kadınlarda 56 da 1 olarak gözlenmiştir (3).

2003 ve 2007 yılları arasında ABD'deki beyazlar arasında invaziv melanom insidans hızı yılda erkeklerde 25.4/100.000, kadınlarda 16.9/100.000'dir (4). Latin kökenli olmayanlar arasında, 1992'den 2006 yılına kadar insidans senede %3 artmıştır. Bu artış her iki cinsiyette ve tüm yaş gruplarında görülmekle beraber, 65 yaş ve üstündeki bireylerde daha yüksektir (5). Kırkbeş yaş ve üstündeki bireylerde lentigo melanom diğer melanom tiplerine göre, daha yüksek artış göstermektedir (6). Bunun yanında pek çok vaka özel merkezlerde takip edildiği ve kanser veri tabanına bildirilmediği için, ABD'deki melanom insidansının daha düşük hesaplandığı düşünülmektedir (7).

Ülkemizi temsil etmek üzere, 8 yerleşim bölgesinin (İzmir, Eskişehir, Erzurum, Bursa, Edirne, Antalya, Trabzon, Samsun) verileri baz alınarak, 2006 yılında yapılan bir çalışmada Eser ve ark. Türkiye'de melanom insidansını erkeklerde 100,000'de 1,4 olarak bildirmiştir (8). İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde 1988-2007 yılları arasında melanom tanısı almış 1131 kişinin değerlendirildiği bir çalışmada, Taş ve

ark.'ları ortanca tanı yaşını 52 olarak bulmuşlardır ve ABD'ye kıyasla 7 yaş genç olduğunu bildirmiştir (9). Şimşek ve ark.'ları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1994-2010 yılları arasında takip ve tedavisi yürütülen cilt melanomlu 84 hastayı değerlendirmiştir. Çalışmalarında ortalama tanı yaşı 59,5 ve kadın: erkek oranı 1.2:1 olarak saptanmıştır (10).

Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde melanom görülme sıklığı erkeklerde 1,9/100,000 ve kadınlarda 1,3/100,000 olarak bildirilmiştir. Yıllar içerisinde dağılımlara bakıldığında, bölgeler arasında ciddi farklar görülmemektedir. Ülkemizde melanom insidansında da olağan dışı bir artış söz konusu değildir (11).

Melanom insidansı dünya genelinde artmaktadır. Melanomun yaşa standardize insidans hızları 1990'dan 2008'e erkekte 100,000'de 2.3 den 3.1'e, kadında 2.2'den 2.8'e yükselmiştir (12,13). Orta Avrupa'da tahmini insidans 1970 ile 2000 yılları arasında yılda 100,000'de 3-4 iken, yılda 100,000'de 10-15'e yükselmiştir (14).

Pek çok araştırmacı melanomun insidansındaki bu artışı; artmış biyopsilere ve taramalara bağlamaktadır. Buna bağlı olarak, erken evre vakaların sayısının arttığını savunmaktadırlar (15,16). Fakat 1992 ve 2004 arası Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) verileri melanomdaki insidans artışının tüm evrelerde ve tüm sosyo-ekonomik sınıflarda olduğunu göstermektedir (17). Düşük sosyo-ekonomik sınıftaki insanların tarama programlarına erişiminin zor olması ve her kalınlıktaki vaka insidansının artması nedeniyle, melanom insidansındaki artış tek başına bu tezle açıklanamamaktadır.

Melanom çocuklarda ve adölesanlarda nadirdir ve bu çağda görülen vakaların %90'ı 10 yaş ve sonrasında görülmektedir (18,19). Büyük ihtimal ile tanıda geç kalınması ve daha çok nodüler melanom görülmesi nedeniyle, çocuklardaki melanom daha ince ve daha ileri lezyonlar olarak tanı almakta ve daha kötü prognoz sergilemektedir (20).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011 yılında tahmini 70.230 invaziv melanom vakası ve 8.790 melanoma bağlı ölüm hesaplanmaktadır (21). ABD'de 2002 ile 2006 arasında 65 yaş altı erkek ve kadınlarda mortalite hızı azalmıştır. Gençlerdeki mortalite hızındaki bu düşüş erken tanı ve tedavi ile ilgili kamu eğitiminin etkilerini temsil edebilir (5,22).

Tarama programlarının melanomda mortaliteyi azalttığını gösteren klinik çalışma olmamasına rağmen; Almanya'da 400,000 kişide yapılan bir tarama çalışmasından beş yıl sonra tarama bölgesinde melanoma bağlı mortalite, tarama yapılmamış bölgelere göre %50 daha azdır (23).

2.1.2. RİSK FAKTÖRLERİ

Melanom erken dönemde kür edilebilir bir hastalık olması nedeniyle, yüksek riskli bireyleri belirlemek adına çevresel ve bireysel risk faktörlerinin tanınması önemlidir.

1. Güneş maruziyeti: Güneşe maruziyet, güneş yanığı ve melanom insidansını inceleyen bir derlemede, adolesan ve çocukluk çağında aralıklı güneş maruziyeti ve güneş yanığı melanom riski ile kuvvetli ilişkiliyken, mesleki maruziyet ile melanom riski arasında ilişki bulunamamıştır(24). Çocukluk çağında ve adolesan dönemde beş ve daha fazla ciddi güneş yanığı geçirenlerde 2 kat daha fazla melanom gelişme riski olduğu tahmin edilmektedir(25). Bu nedenle çocukluk dönemindeki maruziyet daha önemli görünmektedir.

2. Cilt rengi ve vücut yapısı: Koyu ciltli olan etnik guruplarda yaşa göre düzeltilmiş melanom oranı daha düşük bulunmuştur(2). Bunun yanında cildi, güneş yanığı oluşumuna daha elverişli olanlarda melanom riski daha yüksek bulunmuştur (3,26). Açık veya kırmızı saç rengi olan ve mavi gözlü olanlarda melanom gelişme riski 1.5-2.4 kat daha fazladır (27).

3. Ultraviöle (UV) radyasyon: UV ışık melanom gelişiminde en önemli nedendir(24). UVB (dalga boyu 290-320 nanometre) melanom gelişiminde UVA'ya (dalga boyu 320-400 nanometre) göre daha önemli bir role sahiptir. UVB ekvatora yaklaştıkça artarken,

UVA enlemler arasında farklılık göstermemektedir. Ekvator bölgesi, ekvator bölgesinden daha uzak enlemlerden daha yüksek melanom insidansına sahiptir (28). Bu bulgularda melanom gelişiminde UVB'nin daha önemli rolü olduğunu desteklemektedir.

4. Solaryum: Her ne kadar solaryumda UVA kullanılsa da, 2009 yılında WHO-IARC (The World Health Organization, International Agency for Research on Cancer) solaryumdan alınan UV ışınları karsinojen olarak sınıflamıştır. Ondokuz vaka-kontrol ve bir cohort çalışmayı içeren bir derlemede, güneş yatağına hiç maruz kalmamaya göre maruz kalma melanom gelişiminde bariz risk artışı göstermiştir (29). Diğer çalışmalarda solaryumun toplam kullanım saati, seans adedi ve erken yaşta kullanıma başlanması ile melanom gelişmesi arasında ciddi ilişki bulunmuştur. Yüksek hızlı, yüksek yoğunluklu ve yüksek basınçlı yeni cihazlar eski sistemlere göre daha yüksek risk içermektedir (30-32).

5. PUVA: Cilt hastalıkları tedavisinde kullanılan PUVA tedavisinin geç dönemde melanom gelişimi ile ilişkisi vardır. Çok merkezli bir çalışmada PUVA tedavisi almış hastaların takiplerinde genel topluma göre ilk 15 yılda melanom gelişimi açısından risk artışı gözlenmezken, 16-20 yıllar arasında 5 kat, 20 yıldan sonra 12 kat artmış risk bulunmuştur (32).

6. Nevüs sayısı: Avustralya'lı çocuklarda yapılan çalışmalar nevüs sayısı ile hayatın ilk dekatlarında maruz kalınan total güneş ışığı arasında ilişki göstermiştir (33). Pek çok çalışmada artan nevüs sayısı ile melanom gelişimi arasında direkt ilişki gösterilmiştir. Bir çalışmada 50 ve üzeri nevüsü olan bireylerde rölatif risk artışı 12.1 kat bulunmuştur (34). Bir meta-analiz 25 ve daha fazla nevüsü olanların bile artmış riski olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada melanom hastalarının %42'sinde 25 ve üzeri tipik nevüsü olduğu ve daha az nevüsü olan bireylerde melanom geliştirme riskinin düşük olduğu bulunmuştur(35).

7. Atipik nevüs: Atipik nevüs düzensiz sınırı, rengi ve yüzeyi ile normal nevüsten ayrılır. Atipik nevüsü olan bireylerde normal popülasyona göre melanom gelişim

açısından 3-20 kat artmış risk tespit edilmiştir(35-37). Melanomların %10-20'si atipik nevüs zemininde gelişmektedir. Atipik nevüs varlığı kadar sayısı da riski etkilemektedir (38)

8.FAMMM sendromu ve Atipik mole sendromu: FAMMM (familial atypical multiple mole and melanoma) sendromu en az iki tane birinci derece yakınında melanom olması şartı ile değişik renk ve boyutta bazıları displastik olan multiple nevüsün varlığı ile seyreden bir sendromdur. Etkilenmiş bireylerde melanom gelişme riski normal popülasyona göre 184 kat artmıştır (39).

Atipik mole sendromu; Aile öyküsü olmadan en az bir tanesi atipik olması şartı ile pek çok nevüsün (50-100 veya daha fazla) varlığı ile seyreden bir sendromdur (40).

9. Melanom öyküsü: Daha önce melanom öyküsü olan hastalarda ikinci melanom gelişme riski artmış. İkinci melanom hayat boyu gelişme riski %3-6 olarak tahmin edilmektedir (41).

2.2. PATOLOJİ ve METASTAZ PATERNİ

Melanom, nöral *krestten* köken alan epidermisin yanı sıra, uveal *truckta*, meninkslere, ektodermal mukozaya göç eden melanositlerin kanseridir. Bunun sonucu olarak melanom en fazla ciltte olmak üzere gözde, meninkslerde ve tüm mukozal yüzeylerde görülebilmektedir.

Temel olarak cilt melanomunun 4 tane histolojik alt tipi vardır (42).

1. Yüzeysel Yayılan Melanom
2. Nodüler Melanom
3. Lentigo Melanom
4. Akral Lentiginöz Melanom

2.2.1.1. Yüzeyel Yayılan Melanom

Yüzeyel yayılan melanom tüm melanomların en sık görülen tipidir. Tüm melanomların yaklaşık %75'ini oluşturur (43). Bu alt tip ismini bir müddet vertikal (invasiv) büyüme paterni göstermeden sadece lateral (radial) büyüme paterni göstermesi nedeniyle almıştır. Yüzeyel yayılan melanomun %75'i *de novo* olarak gelişmektedir. Güneşten korunmuş herhangi bir bölgede ortaya çıkmakla beraber en çok erkeklerde sırtta, kadınlarda alt ekstremitede ve sırtta ortaya çıkmaktadır (43)

2.2.1.2. Nodüler Melanom

Nodüler melanom tüm melanomların ikinci en sık görülen tipidir. Tüm vakaların %15-30'unu oluşturur(43). Diğer majör alt tiplerin aksine nodüler melanomda radial büyüme paterni görülmez. Bu nedenle haftalar ve aylar içinde büyüme görülür. Tipik olarak gövdede ve bacaklarda görülür.

2.2.1.3. Lentigo Melanom

Tüm cilt melanomlarının %4-15'ini oluşturur (44). Diğer cilt kanserleri gibi total güneş maruziyeti ile yakından ilişkilidir. Prekürsör lezyonların (lentigo maligna) invaziv kansere dönüşmeleri yıllar alır. (10-50 yıl) (45). Bu nedenle lentigo melanom öncelikle yaşlılarda; sıklıkla boyunda, başta ve kollarda görülür (44).

2.2.1.4 Akral Lentiginöz Melanom

Cilt melanomlarının en az görülen tipidir. Tüm cilt melanomlarının %2-8'ini oluşturur (46). Bunun yanında Asyalılarda, Afrikalı-Amerikalılarda ve Hintlilerde tüm vakaların %29-72'ini oluşturur (46). Bu alt tip genelde el içinde, ayak tabanında, tırnak altlarında ve mukozal yüzeylerde ortaya çıkar. Proksimal tırnak çizgisini tutması ile ortaya çıkan lezyona Hutchinson's işaretini denir ve klinik tanı için önemli bir ip ucu (47).

2.2.1.5. Nadir Görülen Melanom Tipleri

1. Amelanotik melanom: Tipik olarak çoğu melanomda karakteristik olan pigmentasyonun yokluğu ile karakterizedir. Bazal hücreli karsinom, piyojenik granülom ile sık karışır.

2. Desmoplastik melanom:Daha çok lokal agresif seyreden nadir görülen cilt melanom alt tipidir. Lentigo melanom gibi genellikle yaşlılarda güneşe maruz kalmış baş ve boyun bölgelerinde görülür. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (2:1) (48).

3. Mukozal melanom: Vücudun herhangi bir bölgesindeki mukozadan köken alabilir. akrall lentiginöz melanom gibi koyu renkli popülasyonda daha sık görülür. Bu tip genelde ileri evrede tanı alır ve diğer alt tiplere göre daha kötü prognoza sahiptir (49).

4. Uveal melanom: Uveal melanom gözdeki iris, silier body ve koroiddeki melanositlerden köken alan bir tümördür. Prevalansı milyonda 4-7 olmak üzere çok nadir bir tümör olmakla beraber gözün en sık primer tümörüdür (50)Tümör genellikle asemptomatik bireylerde başka sebeple yapılan göz muayenesinde tespit edilmekle beraber hastalar görmede kayıp, ağrı, ışık çakması gibi şikâyetlerle de başvurabilir (51).

2.2.2 METASTAZ PATERNİ

Her ne kadar cilt melanomunun histopatolojik olarak dört ana alt tipi olsa da, bunların hepsi de benzer şekilde herhangi bir organa veya dokuya metastaz yapabilir (52,53). Cilt ve mukozal melanom, progresyonun erken evrelerinde lenfatik sistemle bölgesel lenf nodlarına metastaz yapma eğilimindedirler. Hastalardan %50-60'ında bölgesel lenf nodları ilk rekürrens bölgesidir. Uzak cilt, cilt altı doku ve lenf nodları tüm metastaz alanlarının %42-59'unu oluşturur (54). Hastalığın ileri evrelerinde tümör hematojen yolla uzak metastaz yapar. Hastaların %25'inde uzak metastaz alanları ilk nüks alanıdır.

En sık metastaz yaptıkları viseral organlar; akciğer (%35), karaciğer (%25), beyin (%30) ve kemiktir (%13) (54).

Göz lenfatik sistem açısından zayıftır ve uveal melanomda hematojen metastaz ön plandadır. Bu nedenle uveal melanom cilt melanomundan farklı metastaz paternine sahiptir. Uveal melanom öncelikle karaciğere metastaz yapar. Bir derlemede metastatik uveal melanomlu hastaların %95'inden fazlasında karaciğer metastazı, %33'ünde karaciğer ve diğer organ metastazları birlikte tespit edilmiştir. Yine aynı derlemede metastatik uveal melanomlarda cilt melanomlarından farklı olarak %4 hastada lenf nodu metastazı (en sık abdominal lenf nodlarına) ve %3 hastada beyin metastazı görülmüştür (53).

2.3. GENETİK MUTASYONLAR

Melanomun farklı alt tiplerinin gelişiminde farklı genetik değişikliklerin ön planda olması ve günümüzde farklı genetik yollara yönelik tedavilerin geliştirilmesi nedeniyle melanomda genetik dahada önem kazanmıştır.

Melanomda hem bireyleri melanoma yatkın yapan germ line hem de melanomun gelişmesini ve tümör özelliklerini kazanmasını sağlayan pek çok somatik değişiklikler tespit edilmiştir.

2.3.1 Germline Mutasyonlar

1. CDKN2A: Melanomda, ailede en az üç bireyin etkilenmesi şeklinde tarif edilen ve melanomlu vakaların %10'unu oluşturan ailevi bir alt grup var(55). Bu grupta en çok görülen genetik mutasyon kromozom 9'daki CDKN2A lokusun kaybıdır. CDKN2A lokusunun delesyonu ve inaktivasyonu ailevi melanomların %40'ında tespit edilmiştir (55).

CDKN2A locusu p16^{INK4A} ve p14^{ARF} isimli iki farklı protein kodlar. p16 CDK4/CDK6-cyclin D kompleksini inhibe etmekle hücre siklusunun ilerlemesini kontrol eder. P16

foksiyonunun kaybı CDK4/CDK6 –cyclin D kompleksinin aktive olmasını sağlar. CDK4/CDK6–cyclin D kompleksinin aktivasyonunda RB proteinin hipermetilasyonuna ve hücre siklisunun G1’den S fazına geçmesine sebep olur.

P14 proteinin fonksiyon kaybıda farklı bir mekanizma üzerinden hücre siklusunu etkiler. P14, p53’ün *degradasyonu* yoluyla p53’ün fonksiyonlarını düzenleyen MDM2 *ubiquitin ligazı* inhibe eder. P14’ün fonksiyon kaybı p53’ün *degradasyonun* artması yoluyla fonksiyonun azalmasına ve hücre siklisunun regülasyonunun bozulmasına neden olur (55).

2.MC1R: Hücre siklusu üzerine etkili genler kadar melanin sentezini düzenleyen genlerdeki değişiklikler de melanomun gelişiminde etkili bulunmuştur. Genetik çalışmalar da Melanocortin-1 reseptörü kodlayan MC1R geninde pekçok varyant tespit edilmiştir. Bu gendeki mutasyonların melanom riskinde artmayla ilişkisi en bariz şekilde kırmızı saçlı ve cilde güneş ışığına çok hassas olan bireylerde ön plandadır (55).

2.3.2 Somatik Mutasyonlar

1. BRAF ve NRAS: Yeni deliller melanomun çok büyük kısmında protein kinaz signal yollarında hiperaktivasyona yol açan somatik mutasyonların olduğunu göstermektedir. En sık görülen somatik mutasyon BRAF geninde nokta mutasyondur (56,57). BRAF, RAS-RAF-MAPK signal kaskadında rol alan bir serin-treonin kinazdır. Bu yolağın aktivasyonunun pek çok kanser tipinde kanser hücrelerinin büyümesinde ve hayatta kalmasında etkili olduğu bulunmuştur. Bu yolağın aktivasyonu genellikle büyüme faktörü reseptörlerinin aktivasyonu veya RAS ailesi üyelerinin aktifleştirici mutasyonu yoluyla olmaktadır (58).

Çalışmalarda neredeyse melanomların %50'sinde BRAF nokta mutasyonu tespit etmiştir. Mutasyonların %90'ını tek nükleotid değişikliğine yol açan V600E mutasyonudur. V600E mutasyonu BRAF proteinin devamlı aktif olmasını sağlar. Böylelikle RAS-RAF-MAPK yolağı büyüme faktörü bağımsız şekilde aktiflenmiş olur(58).

Benign nevüslerde de BRAF mutasyonunun prevalansının yüksek olması ve prelinik çalışmalarda BRAF mutant melanositlerin kanser oluşturmaması melanomun agresif davranışını için tek başına BRAF mutasyonunun yeterli olmadığını göstermektedir (59).

Cilt melanomlarının %20'sinde NRAS'ın aktiveleştirici mutasyonu tespit edilmektedir (56). BRAF mutasyonuna benzer şekilde aktiveleştirici NRAS mutasyonu RAS-RAF-MAPK yolağını aktiveleştirir(60). Prelinik çalışmalarda NRAS mutasyonu transformasyonun kuvvetli bir tetikleyicisi olarak bulunmuştur(61).

2. PI3K-AKT Yolağı: PI3K-AKT yolağı tüm kanser alt tiplerinde en sık etkilenen yolaktır. Tümör proliferasyonu, hayatta kalma, invazyon gibi pek çok onkojenik özellikte rol almaktadır (62). Melanomda bu yolakla ilgili en çok görülen mutasyon PI3K-AKT yolağını inhibe eden PTEN'de (*lipidfosfataz*) görülen inaktive edici mutasyonlardır. PTEN kaybı melanomların %30'unda tespit edilmektedir.

NRAS mutasyonu olan hastalarda BRAF ve PTEN mutasyonu görülmezken, PTEN mutasyonu genellikle BRAF mutasyonu ile beraber görülmektedir (63).

3.c-KIT: c-KIT bir transmembran reseptör kinazdır. Mutant c-KIT proteinin RAS-RAF-MAPK, PI3K-AKT yolağı ve diğer bazı sinyal yollarını aktive etmektedir (64). Akral lentiginöz melanomda, mukozal melanomda ve kronik güneş hasarlı bölgede görülen cilt melanomlarında BRAF ve NRAS mutasyonu nadirken bu alt tiplerde %20-40 oranında c-KIT mutasyonu tespit edilmiştir (65).

4. CCND1 amplifikasyonu: CCND1 amplifikasyonu özellikle akral tipte (%44) çok olmakla beraber melanomda bildirilmiştir (66). CCND1 geni cyclin D1 proteinini

kodlar. Artmış RAS-RAF-MAPK yolunda aktivasyonu cyclin D1 protein miktarını artırmaktadır. Cyclin D1 proteinin hücre siklusu üzerine etkisi yanında, melanom hücrelerinde terapötik rezistansı tetiklemektedir (66).

2.3.3 Uveal Melanomda Genetik Mutasyonlar

Uveal melanom diğer melanom tiplerinden ayrı bir genetik yapısı vardır. BRAF, NRAS ve c-KIT mutasyonları uveal melanomda gösterilememiştir GN^{αQ} (G proteinle çifleşmiş reseptör) geninde nokta mutasyon uveal melanomların %50'sinde tespit edilmiştir. BRAF, NRAS ve c-KIT mutasyonlarına benzer şekilde bu mutasyonda cilt ve mukozal melanomda tespit edilmemiştir (67). Bu mutasyonu içeren uveal melanomlarda pekçok yolağın yanında RAS-RAF-MAPK yolağının da aktif olduğu görülmüştür (68). Uveal melanomda bunun yanında kromozom 3'ün monozomisi gibi tüm kromozomu ilgilendiren genetik değişikliklerde sıklıkla görülmektedir (67).

2.4. EVRELEME

Cilt melanomu için Tumor, Nodes, Metastasis (TNM) evreleme sistemi olan The American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sistemi 2009 yılında yenilenmiştir (69).

2002 yılındaki 6. Evrelemede tümör evrelemesi (T), Clark level'ına ve Breslow kalınlığına göre yapılırken; 7. Evreleme sistemi olan 2009'daki yeni sistemde tümör evresi (T) primer tümörün kalınlığı ve tümörde mitoz ve ülserasyonun varlığına göre yapılmaktadır (69). Yeni sistemde tümör <1 mm (T1) olursa Clark level ve mitotik indeks hastalığın gidişatında bağımsız belirleyici oldukları için bu alt grupta kullanılmıştır. (Tablo-1).

Tablo-1: Cilt Melanomunda Tümör (T) evrelemesi - AJCC 2009

T sınıflaması	Kalınlık	Ülserasyon
Tis	N/A	N/A
T1	<1.0 mm	a: ülserasyon yok ve mitoz<1/mm b: ülserasyon var veya mitoz>1/mm ² (veya mitotik index belirlenemiyorsa Clark level 4 ve 5)
T2	1,01-2,0 mm	a:ülserasyon yok b:ülserasyon var
T3	2,01-4,0 mm	a:ülserasyon yok b:ülserasyon var
T4	>4,01 mm	a:ülserasyon yok b:ülserasyon var

Nodal tutulumun evrelemesi; çalışmalar tutulan lenf nodu sayısının noddaki metastaz miktarından hastalığın seyrinde daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle nodal evreleme, lenf nodu tutulumu sayısına göre N0, N1, N2 ve N3 olarak sınıflandırılmıştır. Lenf nodundaki metastaz miktarına göre de a ve b olarak alt gruplara ayrılmıştır.

Yeni evrelemede metastatik nodül olmadan intransit metastazlar ve satellite lezyonlar birlikte N2c olarak tanımlanmış ve metastatik lenf nodu varlığında N3 olarak tanımlanmışlardır (69). (Tablo-2)

Tablo-2: Cilt Melanomunda Lenf nodu (N) evrelemesi - AJCC 2009

N sınıflaması	Tutulan lenf nodu sayısı	Nodal Tutulum Miktarı
N0	Lenf nodu tutulumu yok	
N1	1 lenf nodu	a:mikrometastaz b:makrometastaz
N2	2-3 lenf nodu	a:mikrometastaz b:makrometastaz c:metastatik nodul olmadan intransit metastaz/satellitler
N3	4 veya daha fazla lenf nodu veya metastatik lenf nodu ile beraber in-transit metastaz/satellitler	

Yeni sistemde metastaz (M); metastaz alanlarına ve LDH seviyesine göre üçe ayrılmıştır: (M1a,M1b,M1c). Sadece akciğer metastazlı olgular daha iyi seyrettiği için farklı bir grup olarak alınmıştır (Tablo-3).

Tablo-3: Cilt Melanomunda Metastaz (M) evrelemesi- AJCC 2009

M sınıflaması	Bölge	LDH
M0	Uzak metastaz yok	Normal
M1a	Uzak cilt, cilt altı veya lenf nodu metastazı	Normal
M1b	Akciğer metastazı	Normal
M1c	Diğer tüm viseral metastazlar	Normal
	Veya herhangi bir uzak metastaz	Artmış

Yeni evrelemede Evre I, II ve III alt gruplara ayrılmıştır (Evre Ia,b; Evre IIa,b,c; Evre III a,b,c). Lenf nodu tutulumu olmayan T4 tümörler yeni evrelemede Evre III yerine Evre II olarak sınıflandırılmıştır. Uzak metastazı olmadan (M0) lenf nodu tutulumu olan olgularda nodal evresine (N) göre Evre III a,b,c olarak ayrılmıştır (69).

Primer olarak cilt melanomu belirlenemeyen sadece lenf nodu, cilt veya cilt altı tutulumuyla melanom tanısı alan hastalar Evre III olarak kabul edilmiştir (43,69). (Tablo-4).

Tablo-4: Cilt Melanomunda TNM Evrelemesi - AJCC 2009

Evre	T	N	M	Evre	T	N	M
Klinik Evreleme				Patolojik Evreleme			
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0			T2a	N0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0			T3a	N0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0			T4a	N0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Any T	≥N1	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Any T	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1

2.5. CERRAHİ TEDAVİ

2.5.1. Primer Lezyonun Cerrahisi: Melanomda cerrahi, hastalığın tanısının histolojik olarak konmasında, uygun bir şekilde evrelemesinde ve primer tedavisinde çok önemlidir.

1900'lerin başında primer cilt melanomlarının 3-5 cm çevresinde *satellite* lezyonların varlığının gösterilmesinden sonra yirminci yüzyılda cerrahların çoğu primer cilt melanomlarını 5 cm'lik güvenlik sınırıyla opere etmişlerdir (43). Günümüzde cerrahların çoğu WHO'nun 1997'de yayınladığı rehberine göre melanomları opere etmektedir. Bu rehberde tümörün kalınlığına göre cerrahi güvenlik sınırları daha dar aralıklarda önerilmiştir (70). (Tablo-5).

Tablo-5: WHO'nun cilt melanomlarında cerrahi sınır önerileri

Tümör Kalınlığı	Cerrahi Sınır
İn situ melanom	0,5 cm
< 2 mm	1 cm
>2 mm	2 cm

2.5.2. Lenf nodu cerrahisi: Pek çok tümörde olduğu gibi melanomda da lenf nodu metastazı sağ kalımı belirleyen en önemli faktörlerdendir (71). Melanomda metastatik lenf nodu sayısı, lenf nodundaki metastazın miktarından daha önemlidir (72).

Lenf nodu örnekleme; kalınlığı (T)≥1 mm olan olgularda veya daha ince vakalarda ülserasyon veya mitotik indeksi ≥ 1/mm olan hastalarda önerilmektedir (≥T1b) (73). Elektif lenf nodu diseksiyonunun lenf ödem, sinir zedelenmesi, yara yeri problemleri gibi komplikasyonları olması nedeniyle pek çok merkez klinik, radyolojik ve patolojik

olarak uzak metastazı olmayan hastalarda lenf nodu evrelemede sentinal lenf nodu (SLN) örneklemesini tercih etmektedir. SLN örneklemesi pozitif olan olgularda lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir(73). SLN örneklemesi daha önce opere olmuş ve özellikle *flap* ile yara yeri kapatılması yapılmış hastalarda teknik olarak zor olması ve lenfatik drenajın bozulması nedeniyle primer tümörün cerrahisi sırasında uygulanmalıdır.

2.6 ADJUVAN TEDAVİ

Çalışmalar primer cerrahi sonrası melanomun nüksünde ve melanoma bağlı ölümden etkili gösterge olarak tümörün kalınlığını (T), tümörde ülserasyonun varlığını ve metastatik lenf nodu sayısını işaret etmektedir.

Cerrahi tek başına düşük riskli grubun (Evre I) %90'ından fazlasında küratif olabilmekteyken, intermediate grubun (Evre IIA) %70'inde küratif olabilmektedir. Tam ve iyi bir cerrahiye rağmen Evre IIB ve IIC'de 5 yıllık sağkalım %30-50 civarındadır. Metastatik hastalıktaysa bu oran %5'in altına inmektedir. Adjuvant tedavi yüksek tümör rekürrens riski olan hastalarda cerrahi sonrası riski azaltmak amacıyla önerilmektedir.

Adjuvant tedavide pek çok tedavi modaliteleri denenmiştir. (kemoterapi, hormon tedavisi, interferon- α) Yüksek doz IFN- α haricinde hiçbir tedavinin başarısı gösterilememiştir.

2.6.1. Adjuvant Kemoterapi: Adjuvant olarak kemoterapi kullanılan çalışmalarda; Dakarbazin (FDA tarafından metastatik melanomda onaylı) The Central Oncology Group (COG) çalışmasında metastatik lenf nodu olan hastalarda gözlem koluna göre daha düşük hastalısız sağ kalım ve benzer genel sağ kalım göstermiştir (74). South Western Oncology Group (SWOG) çalışmasında karmustin, hidroksiüre, dakarbazinden herhangi birinin kullanıldığı kolla gözlem kolu benzer genel sağ kalım sağlamıştır (75).

2.6.2. Adjuvant İmmunoterapi: Bacillus Calmette-Guérin (BCG) uygulanmasından sonra tümörde gerileme görülmesinden sonra adjuvant olarak cilt melanomlarında BCG tek başına veya kemoterapiyle beraber kullanılmıştır (76). The Eastern Cooperative Group (ECOG)'un küratif cerrahi sonrası Evre I-III hastalarda adjuvant olarak BCG kullandığı çalışmada; BCG kolu ile gözlem grubu arasında benzer sağ kalım bulunmuştur (77). Yine ECOG grubunun E1673 çalışmasında Evre I-III hastalarda BCG tek başına ve Dakarbazinle kombine olarak kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bu üç grup arasında fark bulunamamıştır (78).

2.6.3 Adjuvant İmmünoğlobulin: The European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) grubunun yaptığı adjuvant çalışmasında levamisolun tek başına ve dakarbazin ile kombine olduğu kollarla gözlem kolu arasında fark bulunamamıştır (79).

2.6.4. Adjuvant Melanom Aşısı: Tüm hücre, hücre parçaları, kabuk antijen, gangliozid içeren aşılı ile sağ kalımın uzadığına dair yayınlar olmakla beraber aşılıların tek başına veya kombine olarak kullanıldığı hiçbir adjuvant çalışmasında faydaları gösterilememiştir (80-82).

2.6.5 Adjuvant IFN- α : Hem hayvan modellerinde hem de histolojik deliller IFN'un direkt antitümör etki yerine, konak hücreleri aracılığıyla antitümör etkisinin olduğunu göstermektedir (83). Pek çok çeşit IFN doz ve şemasında adjuvant aşamasında test edilmiştir.

Yüksek doz adjuvant IFN'u test eden ECOG 1684 çalışmasında Evre II ve III hastalar alınmış. Bu çalışmada IFN 20 milyon U/m² haftada 5 gün 4 hafta, devamında 10 milyon U/m² subkutan haftada 3 kez 11 ay olarak uygulanmış. Bu çalışmada yüksek doz IFN kolu hastaliksız ve genel sağ kalım farkı sağlamıştır (84). ECOG 1684 ve 1690 çalışmalarının ortak analizinde (ortalama izlem 7,2 yıl) ise tüm IFN grubunda genel sağ kalım farkı bulunamamıştır (85). ECOG 1697 çalışmasında idame olmadan 4 haftalık

yüksek doz IFN gözlem koluyla karşılaştırılmıştır. IFN yüklemesinin tek başına faydası gösterilememiştir (85).

İntergroup E1690 çalışmasında yüksek doz IFN 1 yıl ve düşük doz IFN 2 yıl süreyle gözlem koluyla karşılaştırılmıştır. Hiçbir kolda genel sağ kalım farkı gözlenmezken sadece yüksek kol grubunda hastalısız sağ kalım farkı görülmüştür (86).

Değişik doz ve şemada adjuvant IFN çalışmalarını içeren bir derlemede IFN'un genel sağ kalımda faydası gösterilememişken, hastalısız sağ kalımda özellikle artan dozlarda artan oranda uzama gösterilmiştir (85).

Yüksek doz IFN tedavisi farklı şiddette farklı yan etkiler göstermektedir. %70-%100 hastada halsizlik, %20-60 hastada ciddi olmak üzere granülositopeni, tedavi bırakımından 1 yıl sonraya kadar sürebilen hipotiroidi ve hipertiroidi görülebilirken, değişik oran ve şiddette depresyon, kognitif bozukluklar da görülebilmektedir (87).

EORTC 18991 çalışmasında Pegylated IFNa-2b gözlem koluna karşı opere Evre III olgularda kullanılmıştır. (6 mikrog/hafta 8 hafta yükleme ve 3 mikrog/hafta 5 yıl) Ortalama 7,6 yıllık takip süresinde Pegylated IFN kolu hastalısız sağ kalım avantajı sağlarken iki kol arasında genel sağ kalımda fark görülmemiştir (88). Pegylated IFN kolunda en sık görülen grade 3-4 yan etkiler halsizlik, karaciğer toksisitesi ve depresyondur.

İpilimumab, vemurafenib, dabrafenib ile adjuvant çalışmaları halen devam etmektedir.

2.7 METASTATİK CİLT MELANOMLARININ TEDAVİSİ

2.7.1. İmmünoterapi:

2.7.1.1. Yüksek Doz İnterlökin-2: IL-2 ilk olarak 1976 yılında T hücre büyüme faktörü olarak tanımlanmıştır. *Rekombinant* IL-2'nin doz bağımlı immünmodulator etkisi ve antitümör etkisi pek çok tümör modelinde gösterilmiştir (89). Çalışmalarda IL-2 600,000-720,000 internasyonal unit/kg IV her 8 saatte bir 1-5 ve 15-19 günlerde maksimum 28 doz kullanılmıştır. Bu rejim ile hastaların %15-20'sinde objektif yanıt, %4-6'sında tam yanıt elde edilebilmiştir (90). 270 hastanın incelendiği bir retrospektif analizde; hastaların %16'sında median 9 aylık objektif yanıt bulunmuştur. Objektif yanıt oranı düşük olmasına rağmen tam cevap elde edilebilen hastaların %59'u, takibin 7. yılında hastalısız bulunmuş olup, daha önce sistemik tedavi alan ve düşük performans skoru olan hastalarda daha düşük oranlarda cevap alınmıştır (91). Cilt ve cilt altı metastazı olan hastalarda diğer bölgelerde metastazı olan hastalara göre daha iyi cevaplar alınabilmiştir. Tedavi öncesi düşük C-reaktif protein, IL-6, plazma VEGF seviyesi olanlar ile normal LDH seviyesi olan hastalarda daha iyi cevap alınabilmiş ve vitiligo ve otoimmün tiroid disfonksiyonu gelişen hastalar yüksek doz IL-2 tedavisinden daha fazla fayda gördüğü tespit edilmiştir (92,93).

Yüksek doz IL-2 tedavisi sırasında ciddi hipotansiyon, kapiller leak sendromu ve buna bağlı akciğer ödemi ve böbrek yetmezliği görülebilmektedir. Bu nedenle hem uygulanan merkezin bu konuda donanımlı ve tecrübeli olması hem de hastanın genel durumunun iyi olması gerekmektedir (91).

2.7.1.2. IFN- α : Adjuvant aşamada özellikle hastalısız sağ kalım üzerine kanıtlanmış etkisi olmasına rağmen metastatik melanomda genel cevap oranları %7-23 civarındadır. Uzun süreli cevap oranları genelde tümör yükü düşük yumuşak doku metastazı olan olgularda görülebilmektedir (91).

2.7.1.3. Biyokemoterapi: Klinik olarak kemoterapötiklerle, IL-2 ve IFN arasında kros rezistansın olmadığı gözlenmesinden sonra, pek çok kemoterapötik (sisplatin, vinblastin, dakarbazin) ile IL-2 ve IFN kombinasyonları kemoterapötiklere karşı denenmiştir (94,95). Klinik çalışmalarda genel sağ kalım açısından kollar arasında fark bulunmazken biyokemoterapi kollarında cevap oranları genelde daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle sınırdan operabl olan, hızlı cevap istenen hastalarda bu kombinasyonlar bir seçenek olabilir (95).

2.7.1.4. CTL-4 Antikorları: İmmün sistem otoimmün doku hasarına karşı pek çok düzenleyici mekanizmaya sahiptir. Bu düzenleyici mekanizmalardan biride cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) molekülüdür. CTLA-4 molekülü aktive olmuş T hücrelerinin yüzeyinde bulunur. CTLA-4 antijen sunucu hücreler üzerinde bulunan ve T-lenfositlerdeki CD28 ile bağlanıp T lenfositleri tam aktive eden kompleks oluşturan CD80 (B7-1) ve CD86 (B7-2) moleküllerini bağlar. Böylelikle immünite üzerinde fren görevi görür. CTLA-4'ün monoklonal antikorları (ipilimumab) ile inaktive edilmesi immünite üzerindeki bu fren yapıcı etkiyi kaldırmaktadır (96).

İpilimumab: İpilimumabın iki tane faz III çalışmada, daha önce tedavi alan metastatik hastalarda genel sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir (97,98). İmmünite üzerinden etki eden ilaçların etkisi geç ortaya çıkmakta ve uzun süreli olabilmektedir. Bu nedenle cevap değerlendirmesi yapılırken klasik tedavilerden farklı değerlendirilip cevap değerlendirilmesi immün ilişkili cevap kriterlerine göre yapılmalıdır (99).

İpilimumab bu iki çalışmada 3 mg/kg ve 10 mg/kg olarak iki ayrı dozda kullanılmıştır. Etkif dozu bulmak için yapılan çalışmada; 0,3 mg/kg, 3 mg/kg ve 10 mg/kg dozları üç haftada bir 4 kez ve cevabı olan hastada 12 haftada bir idame şeklinde uygulanmıştır. Bu çalışmada doz arttıkça cevap oranları ve yan etkiler artmakla beraber genel sağ kalımda değişim olmamaktadır (100).

İpilimumab otoimmüniteyi de arttırdığı için dermatit, hipotiroidi, hipopitüiterizm, diyare, hepatit gibi yan etkiler görülebilmektedir (100).

2.7.1.5. Programmed Death 1 Protein (PD-1) Antikorları: PD-1 önemli bir diğer immünmodülatördür. PD-1 aktive olmuş T lenfositler tarafından sentez edilir. Tümör hücrelerince sentez edilen ve tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan PD1-L1 (B7-H1) ve PD1-L2 (B7-DC) ligandlarına bağlanır. Bu kompleks ise T lenositleri baskılayarak immün süpresyona yol açar (101,102).

1. Nivolumab: PD-1 proteinin humanize monoklonal antikorudur. Nivolumab 107 si daha önce tedavi almış metastatik melanom olan 296 hastada faz I/II çalışmada denenmiştir (101). Bu çalışmada %38 hastada cevap alınmıştır. Median genel sağ kalım 24 ay bulunmuş. Otoimmün yan etkiler ipilimumabtan daha az gözlenmiştir.

2. Lambrolizumab: Başka bir anti-PD1 monoklonal antikordur. Metastatik melanomda farklı dozlarının dendiği 135 kişilik non-randomize bir çalışmada %37 oranında cevap alınmıştır (103). Hastaların daha önce ipilimumab alıp almamasına göre cevap oranları değişmemektedir.

2.7.1.6. Anti-PD1-L1 monoklonal antikorlar: İki farklı (BMS-936559, MPDL3280A) Anti-PD1-L1 monoklonal antikorda melanomda klinik aktivite gözlenmiştir (102).

2.7.2 Hedeflenmiş tedaviler

2.7.2.1. BRAF İnhibitörleri:

Melanomda BRAF mutasyonun sıklığına dair yazılardan sonra BRAF inhibitörlerine karşı gün geçtikçe artmıştır (57).

1. Sorafenib: C-RAF, B-RAF, vascular endothelial growht factor receptor 2 (VEGFR-2), VEGFR-3, c-KIT'in de içinde bulunduğu multiplekinaz inhibitörüdür (21). Faz II çalışmada sorafenibin metastatik melanomda tek ajan etkinliği gösterilememiştir (104). Paklitaksel-karboplatin ile sorafenib kombinasyonunun paklitaksel-karboplatin

kombinasyonuna karşı denendiği iki çalışmada sorafenib eklenmesinin faydası gösterilememiştir (105).

2. Vemurafenib: Vemurafenib mutant BRAF'ın kinaz bölgesinin potent bir inhibitörüdür. Dakarbazine karşı karşılaştırıldığı Phae III çalışmada; hastaliksız sağ kalımda (6.9 vs. 1,6 ay), cevap oranlarında (%57 vs. %8,6) ve genel sağ kalımda (13,6 vs. 9,7 ay) vemurafenib lehine fark bulunmuştur (106).

3. Dabrafenib: Dabrafenib diğer bir BRAF kinaz inhibitörüdür. Evre III/IV BRAF V600E mutant melanom hastalarının alındığı ve dakarbazine karşı yapılan 250 hastalık faz III çalışmada; hastaliksız sağkalımda (6.7 vs. 1,9 ay), cevap oranlarında (%50 vs. %6) ve genel sağkalımda (15 vs. 13 ay) dabrafenib lehine fark bulunmuştur (107).

Dabrafenib ve vemurafenib benzer yan etki profiline sahiptir. Her ikisinde de en çok dermatolojik toksisite görülmüştür. Her iki ajan da %5-15 oranında grade II ve üstü olmak üzere artralji, halsizlik, ateş yapabilmektedirler ve benzer oranda yassı hücreli kansere ve sekonder melanoma yol açmaktadır (108).

2.7.2.3 MEK İnhibitörleri:

1. Trametinib: Trametinib spesifik MEK1/MEK2 inhibitörüdür. Hem BRAF V600E hem V600K mutasyonu olan melanomda etkilidir. Daha önce BRAF inhibitörü alan hastalarda etkili bulunmamıştır (109). Dakarbazin veya paklitaksel alan hastalara karşı yapılan faz III çalışmada hem genel sağ kalımda hem de hastaliksız sağ kalımda trametinib lehine uzama gösterilmiştir. En sık görülen yan etkiler cilt toksisitesi, diare ve ödemdir. Yüzde 7 hastada ejeksiyon fraksiyonunda düşme görülmüş ve buna bağlı %2 hastada ilaca ara vermek zorunda kalmıştır (109).

2. MEK162: MEK162 spesifik MEK inhibitörüdür. Faz II çalışmada hem BRAF mutant hastalarda hem de NRAS mutant hastalarda etkinliği gösterilmiştir (109). NRAS Mutant olgularda dakarbazine karşı faz III çalışması planlanmıştır (110).

3. Selumetinib: BRAF mutant hastalarda dakarbazinle kombinasyonun dakarbazine karşı yapılan faz II çalışmada hastaliksız sağ kalım farkı gösterilmiştir (111).

2.7.2.4. MEK İnhibitörü ve BRAF inhibitörü Kombinasyonu: Trametinib BRAF inhibitörlerinin toksisitesini azaltmak ve gelişen BRAF inhibitör direncini geciktirmek için dabrafenible kombine edilmiştir. 162 hastanın yer aldığı faz II çalışmada tek başına dabrafenibe karşı hastaliksız sağ kalımda fark izlenmiştir. Cilt kanserleri dahil cilt toksisitesi kombinasyon lehine azalırken, kaşıntıda artma gözlenmiştir (112).

2.7.2.5.KIT inhibisyonu: Akral lentiginöz melanom ve mukozal melanomlarda %30 ve kronik güneş ışığına maruziyeti olan hastalarda daha düşük seviyede olmak üzere c-KIT mutasyonu görülmektedir (113). c-KIT inhibitörü olan imatinibin kullanıldığı Faz II bir çalışmada c-KIT mutasyonu olan hastaların %25'inde cevap alınmıştır (114).

2.7.3.Kemoterapi

2.7.3. Tek ajan kemoterapi: Dünya çapında metastatik melanomda en sık kullanılan tek ajan kemoterapötik ajanlar dakarbazin ve onun türevi olan temozolamiddir. Dakarbazin metastatik melanomda FDA onayı olan tek kemoterapötiktir. Çalışmalarda tek ajan dakarbazin verilen kollarda görülen cevap oranı %8-20 civarında ve cevap süresi 4 -6 ay civarındadır (115). Temozolamidle dakarbazinin karşılaştırıldığı iki faz III çalışmada temozolamidin dakarbazine üstünlüğü gösterilememiştir (116,117).

Nitrozüre grubunda fotemustin, karmustin, lomustin ve semustinin metastatik melanomda %13-18 oranında cevap oranları vardır (117). Fotemustinin dakarbazinle

karşılaştırıldığı faz III çalışmada cevap oranlarında fotemustin lehine bulgu olsa da (%15'e %7) hastaliksız ve genel sağ kalımda fark bulunamamıştır (118).

Sisplatinin, vinka alkaloidlerinin, taxanların tek ajan olarak kullanıldığı çalışmalarda %15'lerde cevap oranları elde edilmiştir (119-121).

2.7.4. Kombinasyon Kemoterapi: CVD (sisplatin, vinblastin,dakarbazin) ve Dartmouth (sisplatin, vinblastin,dakarbazin, karmustin, tamoxifen)'in tek ajan dakarbazine karşı yapılan faz III çalışmalarında dakarbazine üstünlüğü gösterilememiştir (115).

3. HASTA ve METOD

Hasta seçimi ve veri toplanması: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kanser Kayıt Birimi verilerine göre Ocak 2005 - Aralık 2013 tarihleri arasında, melanom tanısı ile izleme giren 338 erişkin hastanın arşiv dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan 24.1.2014 tarih ve GO 14/62 kayıt numarasıyla izin alınmıştır.

Olguların tanı yaşı, cinsiyeti ile birlikte, tanı tarihi, tümör lokalizasyonu, büyüklüğü, histolojisi, melanom tipi (cilt kökenli, mukozal, koroidal), Breslow derinliği, Clark seviyesi, spontan regresyon ve ülserasyon varlığı, mitotoik indeksleri, satellit nodül varlığı, kapsül invazyonu, BRAF mutasyon durumu, nodal tutulum, cerrahi sınır, TNM evresi, patoloji raporları ve operasyon notlarından elde edildi. Tanı anında veya izlemde gelişen metastaz bölgeleri kaydedildi.

İmmünoterapi, hedef tedavi ve kemoterapi rejimleri, başlangıç-bitiş süreleri, kür sayıları, küratif ya da palyatif cerrahi prosedürleri ve tarihleri ile küratif ya da palyatif radyoterapi tarihlerinin kayıtları alındı.

Hasta Değerlendirilmesi: Kemoterapi verilen hastalarda, kemoterapinin 2-3. siklusundan sonra ve tedavi bitiminde bazal evrelendirme esnasında yapılan görüntüleme tetkiklerinin aynısı ile yanıt değerlendirme yapıldı. Yanıt değerlendirme için RECIST kriterleri [komplet yanıt (CR), hastalıkla ilgili lezyonun tespit edilememesi; parsiyel yanıt (PR), lezyonun %30'dan fazla küçülmesi; progresif hastalık (PD), lezyon boyutunun %20'den fazla artması veya yeni lezyonların gelişmesi ve stabil hastalık (SD), lezyonun PR ya da PD kriterlerini taşıması] kullanıldı. Aynı zamanda, hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri de izlendi. Metastatik hastalıkta, hedef tedavi verilen hastalar ise progresyona kadar aylık izleme alındı.

Tedavi şemaları: Hastalara adjuvan ve metastatik basamakta uygulanan tüm tedaviler ve dozları tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6: Uygulanan tedaviler ve doz şemaları

Tedavi Rejimi	Dozlar	Uygulama şeması
DTIC (Dakarbazin)	250 mg/m ² /gün	1.- 5. günler <i>21 günde bir</i>
Darthmouth Rejimi		
Sisplatin	25 mg/m ² /gün	1.- 3. günler
BCNU	150mg/m ² /gün	1.gün
Dacarbazin	220mg/m ² /gün	1.- 3. günler
Tamoksifen	20-40 mg	Sürekli <i>21 günde bir</i>
İnterferon alfa-2b	20 MU/m ² 10MU/m ²	1.- 5. günler (ilk 4 hafta boyunca) 1., 3. ve 5. Günler (48 hafta boyunca) <i>Haftada bir</i>
İpilimumab	3mg/kg/gün	1. gün <i>21 günde bir</i>
Temozolamid	200 mg/m ²	1.- 5. günler <i>28 günde bir</i>
Vemurafenib	2x960 mg	<i>Sürekli</i>

Tedavi ve Sağkalım Sürelerinin Değerlendirilmesi. Olguların genel sağkalım süresi (OS), tanı aldığı tarihten kayıtlardaki ölüm tarihi veya telefonla yakınlarından öğrenilen ölüm tarihine ulaşamayan hastalarda ise kliniğimize en son geliş tarihi arasında geçen süre (ay) olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Değişkenlerin farklı gruplar arasında karşılaştırılmasında, sürekli değişkenler için student T testi ve ANOVA (analysis of variance) testleri; kategorik değişkenler için ise Pearson ki-kare testi kullanıldı.

Genel sağkalım, Kaplan-Meier metoduyla tahmin edildi ve log-rank testi ile karşılaştırıldı. Bununla birlikte, her bir risk faktörüne ilişkin beklenen yaşam süresi ve %95 güven aralığını tahmin etmede yine Kaplan-Meier yönteminden faydalanıldı.

Tüm p değerleri iki yönlü olarak hesaplandı ve $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel veriler, SPSS 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) ticari yazılım programı ile bilgisayar ortamında hesaplandı.

4. BULGULAR

Hastaların 193'ü erkek ve 145'i kadın olup, erkek/ kadın oranı 1,3/1 olarak bulundu. Hastaların yaş ortalaması 55.2 ± 15.2 idi (minimum ve maksimum: 16-87 yaş). Ortanca yaş, her iki cinsiyette benzer olup ($p=0.652$), melanom alt tiplerine göre ise, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi ($p=0.001$). Mukozal melanomlu hastalardaki ortanca yaş, cilt ve oküler melanomlu hastalardan daha yüksekti (sırasıyla 68, 54 ve 56 yıl).

Cilt ve uveal melanomlu hastalarda erkek cinsiyet daha fazla sıklıkta iken (%56.8 ve %58.6), mukozal melanomlu hastalar arasında kadın cinsiyetin daha baskın olduğu bulundu (kadın: %55.6, erkek %44.4; sırasıyla $p=0.746$ ve $p=0.518$). Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve tümör özellikleri tablo 1'de verildi.

Tablo 7. Hasta ve Tümör Genel Özellikleri

Özellikler	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	145	42,9
Erkek	193	57,1
Yaş (yıl)		
< 40	56	16,6
40-64	192	56,8
≥65	90	26,6
Lokalizasyon		
Oküler	145	42,9
Cilt	169	50,0
Baş-boyun	46	13,6
Gövde	31	9,2
Üst ekstremitte	33	9,8
Alt ekstremitte	45	13,3
Mukozal	18	5,3
Rektum	7	2,1
Ağız mukozası	12	3,6
Belirlenemeyen	6	1,8
Histoloji		
Akral lentiginöz	6	1,8
Nodüler	38	11,2
Lentigo	10	3,0
Yüzeysel	58	17,2
Oküler	136	40,2
Metastaz bölgesi		
Beyin	20	5,9
Akciğer	34	10,1
Karaciğer	36	10,7
Cilt	28	8,3
Batın	16	4,7

Hastaların 169'u (%50.0) cilt kökenli melanom, 18'i (%5.3) mukozal ve 145'i (%42.9) oküler melanom hastası idi. Altı hastada (%1.8) melanomun primer köken aldığı lokalizasyon belirlenmemişti. Hastalar üç gruba ayrılarak demografik, klinik ve patolojik özellikleri ile verilen tedaviler ayrı ele alındı.

Cilt kökenli melanom: Lokalizasyonlarına göre incelendiğinde, ekstremitelerde kökenli melanom sık görülen tipti (n= 78; %46.2). Olguların %27.2'si (n=46) baş-boyun, %18.3'ü (n=31) gövde yerleşimli idi. On dört olguda (%8.3) ise lokalizasyon hakkında veriye ulaşılamadı. Alt ekstremitelerde yerleşimli olgular tüm ekstremitelerde kökenli melanom olgularının %57.7'sini oluşturmaktaydı.

Histolojik tipine göre cilt mukozaları incelendiğinde en sık görülen histolojik tip yüzeysel melanom idi (n=58; %34.3). Nodüler melanom olguları %22.5 (n=38), lentigo maligna olguları %5.9 (n=10) ve akral lentiginöz melanom ise %3.6 (n=6) idi. Elli yedi hastada (n=57; %33.7) histolojik tiplerle ilgili bilgiye ulaşılamadı.

Cilt melanomlu hastalara ait patoloji raporlarında 122 (%72.2) hastaya ait Breslow kalınlığı ve 96 (%56.8) hastaya ait Clark sınıflaması ile ilgili verilere ulaşıldı. Buna göre Breslow kalınlık skoruna ulaşılan 122 hastanın 19'unda (%11.2) Breslow kalınlığı ≤ 1 mm, 29'unda (%17.2) Breslow kalınlığı 1.01-2.00 mm, 34'ünde (%20.1) Breslow kalınlığı 2.01-4.00 mm ve 40'ında (%23.7) Breslow kalınlığı > 4 mm olarak izlendi. En sık gözlenen Clark seviyesi 47 (%27.8) hasta ile "Clark Level 4" idi. Patoloji preparatlarında ülserasyonun değerlendirildiği 109 (%64.5) hastanın 49'unda (%45.0) ülserasyon, spontan regresyon varlığının değerlendirildiği 64 hastanın (%37.9) sadece 4'ünde (%6.25) spontan regresyon izlendi. Ortanca mitotik indeks 3 (1-10) olarak bulundu (n=69).

Evreleme, cilt kökenli melanom olgularının 140'ında (%82.8) sağlıklı olarak yapılabildi. Bu olgularda en sık izlenen evre %39.3 (n=55) ile evre 2 iken, diğer sık gözlenen evreler sırasıyla %23.6 Evre 1 (n=33), %20.0 Evre 3 (n=18) ve %17.1 ile Evre 4 (n=24) idi. Cilt kökenli melanom olgularından 87 hastaya lenf nodu diseksiyonu yapılmış idi (%51.5). Bu hastalar arasında sadece 31'inde lenf nodu metastazı tespit edildi (%35.6, lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar arasında).

Toplam 60 hastada (%35.5) adjuvan interferon kullanılmış idi. Bu hastalarda doz bilgilerine ulaşılanlar arasında (n=46) en çok 10 MU/m², (n=26 hasta) ve sonra sırasıyla

<10 MU/m² 12 hastada ve 20 MU/m² 8 hastada uygulanmıştı. Metastatik cilt melanomu olan ve kemoterapi ile tedavi edilen 67 hastada en sık tercih edilen kemoterapi protokolü 49 hasta (n=%73.1) ile temozolamid idi. Daha sonra sırasıyla 6 hastada temozolamid-sisplatin kombinasyonu, 4 hastada sisplatin ile DTIC kombinasyonu 2 hastada ise diğer tedavi yöntemleri kullanıldı. Altı hastada ise birinci basamakta vemurafenib kullanıldı. Tüm tedavi basamakları göz önünde bulundurulduğunda, 17 hastaya ipilimumab verildiği ve 16 hastada ise vemurafenib kullanıldığı gözlemlendi.

Mukozal melanom: Mukozal melanom olgularınının 6'sı rektum, 12'si ağız, burun ve gastrointestinal sistem mukozasından köken almaktaydı. Mukozal melanomlu hastalarda kadın hastaların oranı erkeklere göre daha yüksek idi (%55.6 vs %44.4; p=0.518). Sadece 1 hastada tanı anında uzak metastaz izlendi. Onbir hastada (n=%61.1) cerrahi tedavi uygulanmıştı. Mukozal melanomlu hastalardan 5'ine (%27.8) aynı zamanda radyoterapi uygulanmıştı. İki hastaya (%11.1) adjuvant interferon tedavisi uygulanmıştı.

Takipte uzak metastaz gelişen hasta sayısı 8 (%44.4) olup, bu hastalara en sık verilen kemoterapi tek ajan temozolamid idi (n=6; %75). Diğer verilen tedaviler ise, sisplatin ile kombine temozolamid ve Darthmouth protokolü idi. Mukozal melanomlu hastalarda ortanca izlem süresi 10 ay ve ortanca sağkalım süresi ise 9.8 ay olarak bulundu.

Oküler melanom: Oküler melanomlu 145 hastanın 85'i erkek (%58.6) ve 60'ı (%41.4) kadındı. Hastaların ortanca yaşı 56 (19-87) yıl olup, kadın ve erkekler arasında ortanca yaş benzerdi (55 vs 54; p=0.636). Toplam 117 hasta cerrahi yöntemlerle tedavi edilmişti (%80.7). En sık uygulanan cerrahi tedavi enükleasyon olduğu gözlemlendi. Kırk iki hasta ise (%29) radyoterapi yöntemlerinden biri ile tedavi edildi. Bu hastaların 21'ine cyberknife %50 ve 15'ine (%35.7) brakiterapi uygulanmıştı. Altı hastada ise uygulanan radyoterapi yöntemi hakkında bilgiye ulaşılamadı (%14.3). On hastada (%6.9) cerrahi ile birlikte öncesinde *cyberknife* uygulanan hasta olduğu gözlemlendi. Hastaların sadece 10'ununa ise transpupiller termoterapi (TTT) tedavisi uygulanmıştı.

Yirmi dört hastada tanı anında veya sonraki izlemde uzak metastaz tespit edildi (%16.5). Karaciğer en sık uzak metastaz gözlünen organ idi (n=20; %83.3). Diğer metastaz bölgeleri akciğer (n=7; %29) ve beyin (n=2; %8.3) olarak izlendi. Metastatik olgular için en sık kullanılan kemoterapi, 20 hastada tek ajan (n=%83.3), 2 hastada Darthmouth protokolü (%8.3) ve 2 hastada ise (%4.2) Sisplatin ile DTIC veya temozolamid kombinasyonu idi. Hastaların ortanca sağkalım süresine ulaşılamadı (+78 ay). 5-yıllık genel sağ kalım oranı %61 olarak saptandı. *Cyberknife* uygulanan hastalarda 3-yıllık sağ kalım süresi brakiterapi uygulanan hastalara göre daha yüksek olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (%75 vs %57; p=0.577).

Tedaviler

Hastalara uygulanan tüm tedaviler ve sıkları Tablo 2’de verilmiştir. Metastatik hastalıkta, 1. basamakta medyan 6 kür, 2.basamakta medyan 4 kür, 3.basamakta medyan 3.5 kür ve 4.basamakta medyan 5.5 kür tedavi uygulanmıştı. Toplamda 17 hastaya ipilimumab tedavisi ve 16 hastaya vemurafenib tedavisi verilmiş olup, vemurafenibe bağlı gözlenen yan etkiler tablo 9’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Hastalara uygulanan tüm tedaviler ve sıklıkları

Hasta Özellikleri	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Cerrahi	251	74,3
Tümör eksizyonu	134	54,0
E nukleasyon	106	41,9
Lokal tedavi		
TTT	10	4,0
Radyoterapi	68	78,2
Adjuvan	19	27,9
Palyatif	13	19,1
Cyberknife	21	30,9
Brakiterapi	15	22,1
Adjuvan Interferon tedavisi	61	74,4
1.Basamak palyatif tedavi		
Temozolomid	78	75,7
Temozolomid+sisplatin	8	7,8
Vemurafenib	6	5,8
Sisplatin+DTIC	5	4,9
Darthmouth Protokolu	5	4,9
Diğer	1	1,0
2.Basamak palyatif tedavi		
Temozolomid	1	2,4
Temozolomid+sisplatin	1	2,4
İpilimumab	14	34,1
Vemurafenib	6	14,6
Sisplatin+DTIC	1	2,4
Darthmouth Protokolu	5	12,2
Paklitaksel	5	12,2
Diğer	8	19,4
3.Basamak palyatif tedavi		
İpilimumab	3	23,1
Vemurafenib	3	23,1
Darthmouth Protokolu	1	7,7
Paklitaksel	5	38,5
Diğer	1	7,7
4.Basamak palyatif tedavi		
Vemurafenib	1	50,0
Paklitaksel	1	50,0

Tablo9: Vemurafenibe bağlı yan etkiler ve sıklıkları

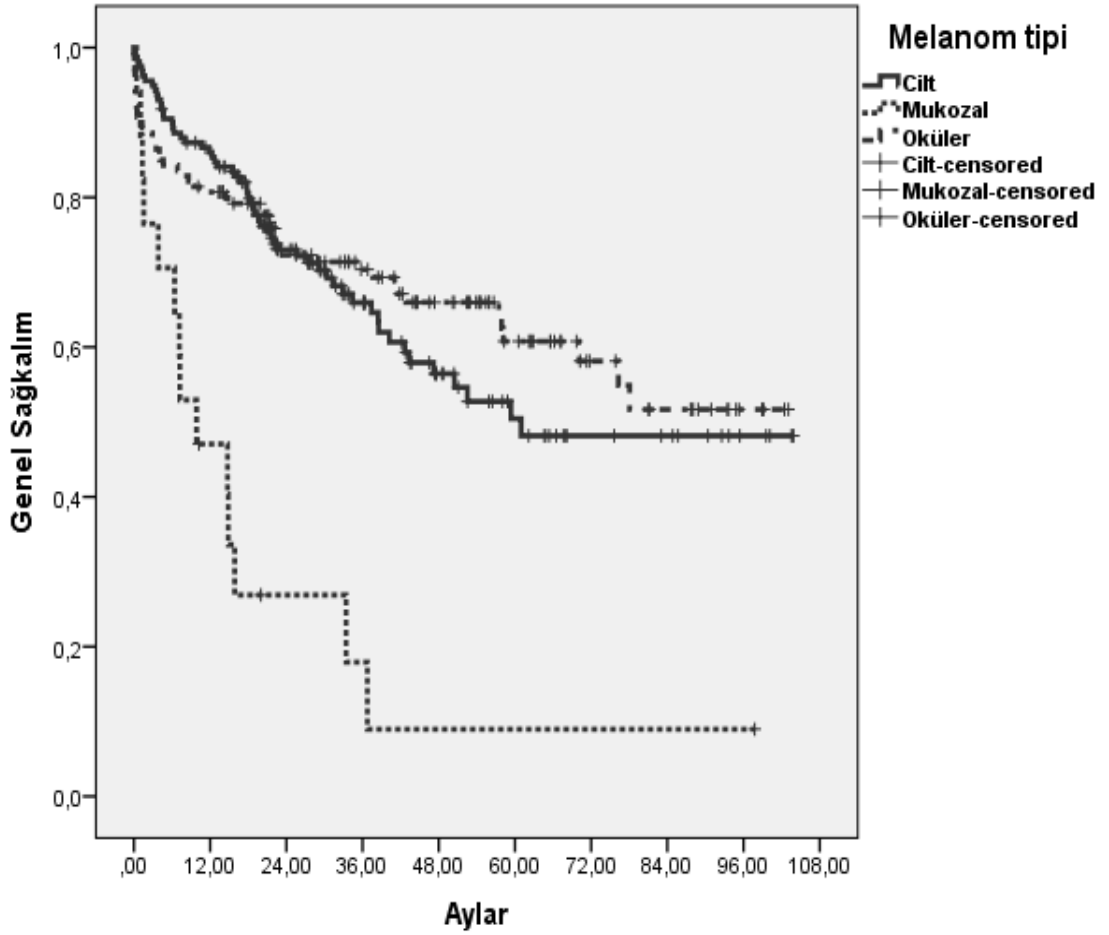
Hasta Özellikleri	Grade	Hasta sayısı (n=16)
Artralji	2	6
Cilt kuruluğu	1	2
	2	8
Yorgunluk	1	1
	2	8
Keratoakantom	3	1
Bulantı	1	1
	2	2
Alopesi	2	1
Aktinik keratoz	1	1
	2	2
Cilt tümörü	-	0

Sağkalım Analizi

Çalışmaya alınan hastalarda ortanca izlem süresi 27.7 ay (1-103 ay) olarak saptandı. Bu süre içinde hastaların 127'si (%37.6) kaybedildi, 16 hasta (%4.7) ise izlem-dışı kaldı. Ortanca genel sağkalım süresi tüm melanomlu hastalar için 76.3 ay iken, 5-yıllık sağkalım süresi %53 olarak bulundu.

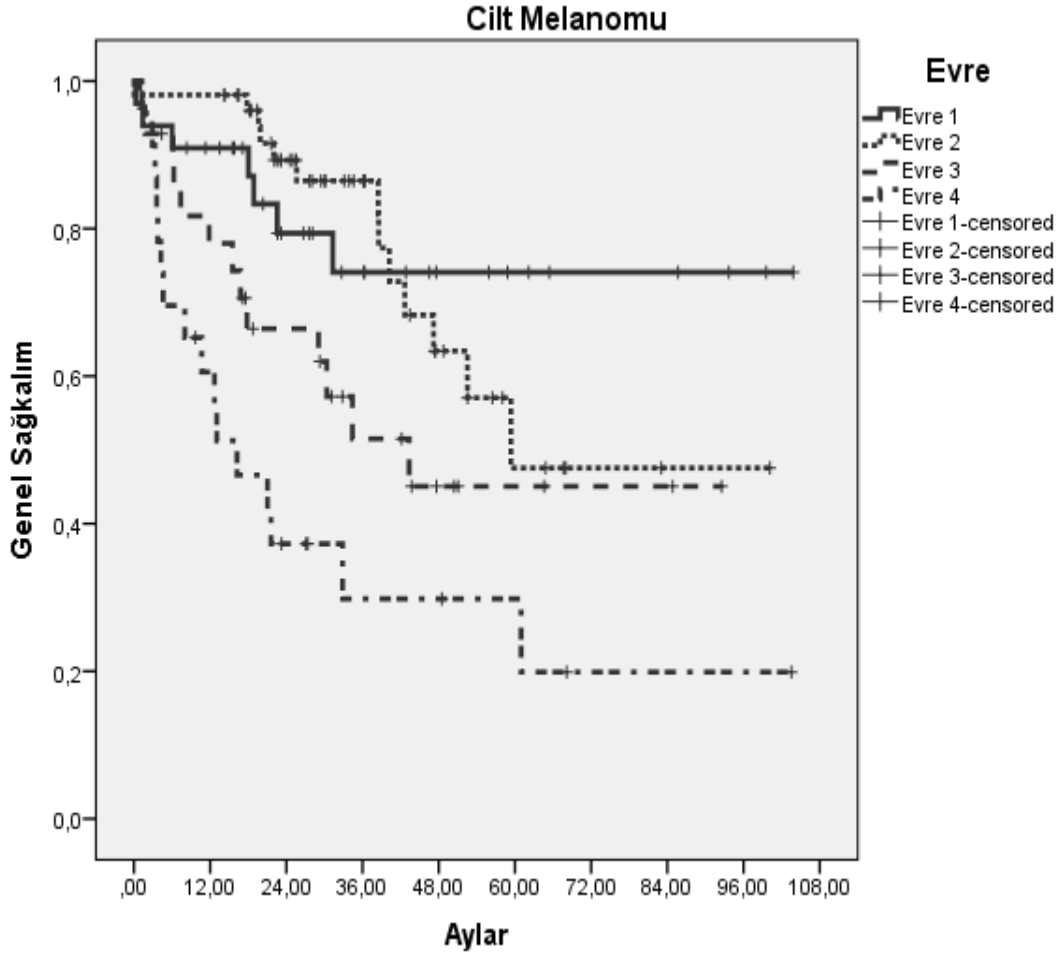
Melanom tipine göre ayrı ayrı hastalar değerlendirildiğinde, kökeni bilinmeyen melanomlu olgularda ortanca sağkalım en kötü idi (6.4 ay). Koroid melanomlu hastalarda ortanca sağkalım süresine ulaşılamazken, cilt kökenli melanom olgularında ortanca sağkalım süresi 61 ay, mukozal kökenli olgularda ise 9.9 ay olarak izlendi. Sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Şekil 1: Melanom tiplerine göre genel sağkalım eğrileri



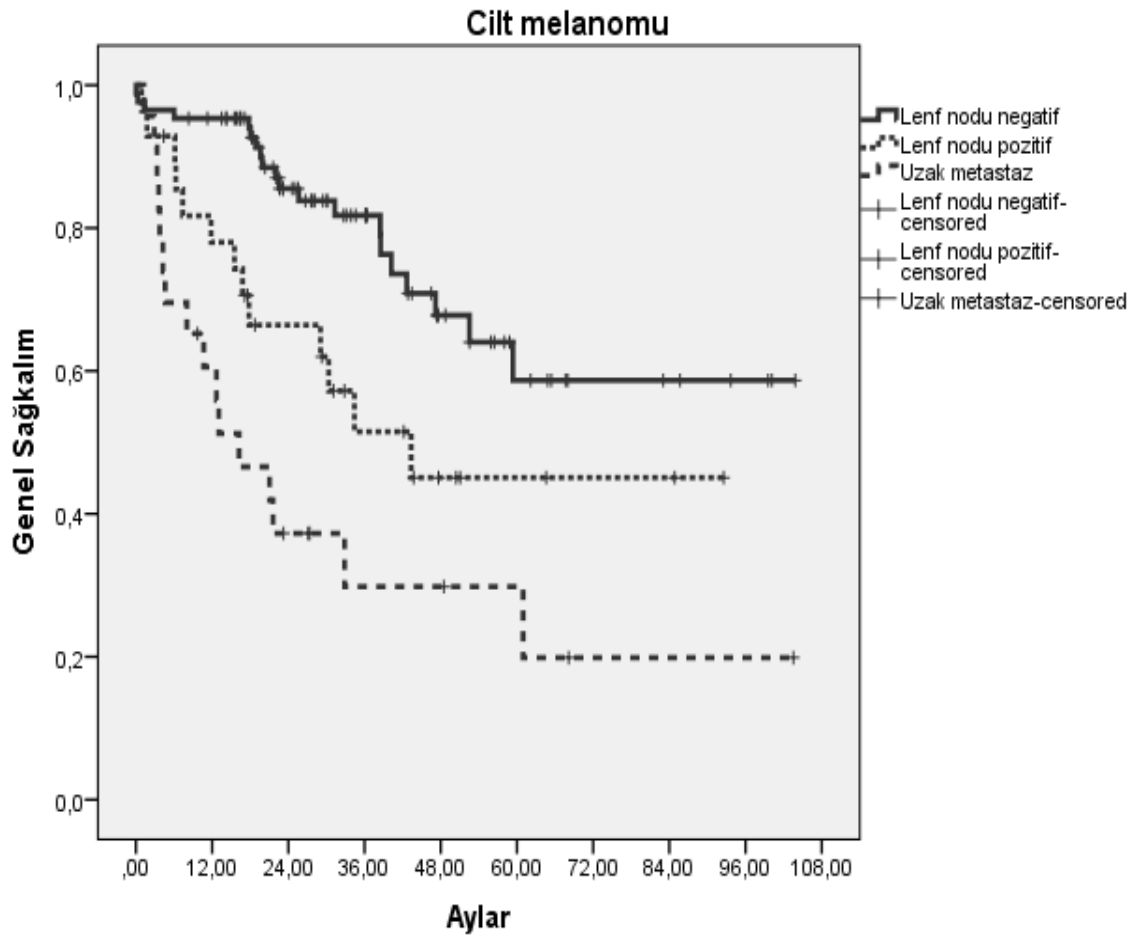
Cilt kökenli melanom hastalarında alt tiplere göre sağkalım incelendiğinde, akril lentiginöz melanom (ortalama 66.9 ay), Lentigo melanom (ortalama 86.1 ay) ve yüzeysel melanom (ortalama 70.1 ay) tiplerde medyan sağkalıma ulaşılamazken, nodüler melanomda ortalama sağkalım 59.4 ay olarak bulundu. Alt tipin belirlenemediği cilt melanomlarında ise ortalama sağkalım 30.4 aydı. Cilt kökenli melanom hastalarında evre sağkalım açısından prognostik bir faktör olarak bulundu ($p < 0.001$), (Şekil 2).

Şekil 2: Cilt kökenli melanom olgularında evreye göre genel sağkalım eğrileri



Benzer olarak, cilt kökenli melanom olguları lenf nodu negatif, lenf nodu pozitif ve uzak metastazı olan hastalar olmak üzere 3 ayrı grupta sınıflandırılarak sağkalım analizi yapıldı. Buna göre, gruplar arasındaki sağkalım istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu ($p < 0.001$; ortalanca sağkalım LN negatif hastalar için ortalanca sağkalım süresine ulaşamadı, LN pozitif olanlar için 43.3 ay ve uzak metastazı olan hastalar için 16.2 ay. Sağ kalım eğrileri şekil 3’de sunuldu.

Şekil 3: Cilt kökenli melanom olgularında metastaz durumuna göre genel sağkalım eğrileri.



5. TARTIŞMA

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde tanı almış erişkin melanom hastalarının klinik ve patolojik özellikleri değerlendirilmiştir. 2005-2013 yılları arasında 338 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş olup, tüm melanom tiplerinde erkek/ kadın oranı 1.3/1, ortalama tanı yaşı 55.2 ± 15.2 (cilt kökenli melanom olgularında 56 yaş, mukozal melanom olgularında 68 yaş ve koroidal melanom olgularında 54 yaş) olarak bulundu. Taş ve ark.nın 1991 ve 2003 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde tanı almış 475 cilt melanomlu hastanın kliniko-patolojik özelliklerini inceledikleri çalışmada hastaların tanı yaşını ortanca 50 ve kadın/ erkek oranını 1.1 saptamışlardır(122). 1985-1994 tarihleri arasında ABD'de melanom tanısı almış 84,836 hastanın *National Cancer Database* sistemindeki kayıtlarından Alfred ve ark.nın cilt kökenli melanom olgularında yaptığı analizde ise, ortalama yaş 55,3 yıl, erkek/kadın: 1.19 bildirilmiştir (123). Aynı çalışmada mukozal kökenli melanom olgularının, cilt kökenli melanom hastalarına göre daha ileri yaşlarda tanı aldıkları da gösterilmiştir (67 yaş vs. 55 yaş) (123). Çalışmamızda tüm melanom alt tiplerinde hastaların ortalama yaşlarının hem ülkemizde yapılan çalışmalar, hem de ABD'de SEER verileriyle uyumlu olduğu görüldü.

Çalışmamızda, cilt ve oküler melanomlu hastalarda erkek cinsiyetin daha baskın olduğu, buna karşın mukozal melanomlu hastalar sıklıkla kadın oldukları gözlemlendi. SEER veri analizinde de bulgularımızla uyumlu olarak, cilt ve Oküler melanom insidansının erkeklerde daha sık olduğu bildirilmiştir(123). Oküler melanom hastalarının %52'si, cilt kökenli melanom hastalarının ise %54.3'ü erkeklerden oluşmaktaydı. Mukozal melanomlarda ise kadın hasta sıklığı %63.5 olarak saptanmıştır. Bu farklılığın temel nedeni özellikle bu grup melanomların güneş ışınlarına doğrudan maruziyet ile ilgili olması ve erkeklerin de iş hayatlarında kadınlara oranla güneş ışınlarına daha fazla maruz kalmaları ile ilgili olabilir.

Melanom, nöral *krestten* köken alan epidermisin yanı sıra uveal *truckta*, meninkslere, ve ectodermal mukozaya göç eden melanositlerin kanseridir. Bunun sonucu olarak

melanom en fazla ciltte olmak üzere gözde, meninkslerde ve tüm mukozal yüzeylerde görülebilmektedir. Bunların tedavi, evreleme ve prognozları farklı seyrettiği için çalışmamızda cilt kökenli melanom, oküler melanom ve mukozal melanom olarak ayrı başlıklarda incelenmiştir.

Hastalarımızın %50'sinde cilt kökenli melanom, %5.3'ünde mukozal ve %42.9'unda oküler melanom tespit edildi. Altı hastada ise (%1.8) melanomun primer köken aldığı lokalizasyon belirlenmemiştir. Alfred ve ark.nın yaptığı epidemiyolojik çalışmada hastaların %91.2'si cilt kökenli melanom, %5.3'ü oküler, %1.3'ü mukozal ve 2.2'si de primeri bilinmeyen melanom olarak tespit edilmiştir (123). Ülkemizde, 1991-2010 yılları arasında tanı konmuş melanom olgularını retrospektif olarak inceleyen, tek merkezli bir çalışmada ise, alt tiplerin sıklığı; cilt kökenli melanom için %68 mukozal melanom için %12 ve oküler melanom için %14 olarak verilmiştir (9). Bu çalışmada primer bilinmeyen melanom melanom oranı %4 olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de yalnızca iki büyük merkeze ait melanom verilerinin sunulmuş olması nedeniyle, oküler melanom olgularının sıklığı, literatürde bildirilen oranlardan daha yüksek gözükmektedir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda oküler melanom olgularının daha yüksek oranda görülmesinin temel nedenlerinden birincisi hastanemizde koroid melanom konusunda deneyimli cerrahların bulunması, bir diğeri ise koroid melanom tedavisinde son yıllarda artan sıklıkta kullanılan *cyberknife* ile tedavinin yine hastanemizde bulunması olabilir. Ancak, ülkemizde melanom insidansının düşük olması nedeniyle, melanomun alt grupların insidansına dair epidemiyolojik veriye ulaşamamıştır.

Kütanöz melanomların sınıflandırmasında pek çok histolojik alt tip tanımlanmasına karşın, çalışmalarda öne çıkan temel olarak 4 histolojik alt tip vardır (42). Bunların en sık görüleni yüzeysel yayılan melanom (%75) olup, bunu nodüler melanom (%15-30) izlemektedir. Lentigo melanom (%4-15) ve akral lentiginöz melanom (%2-8) ise daha nadir görülen alt tiplerdir (41-45). Çalışmamızda en sık görülen histolojik tip yüzeysel melanom (%34.3) olup, bunu sırasıyla nodüler melanom (%22.5), akral lentiginöz melanom, lentigo melanom (%5.9) alt tipi izlemektedir.

Cilt melanomlarının köken aldığı anatomik orijin kadın ve erkeklerde farklı olduğu bilinmektedir. Erkeklerde melanom sıklıkla gövdeden köken alırken, kadınlarda sıklıkla ekstremitelerde ortaya çıkmaktadır ve aksiyel kökenli tümörler daha kötü prognoza sahiptir (124). Çalışmamızda lokalizasyonların cinsiyete göre dağılımına bakılmaksızın, en sık ekstremiteler (çoğunlukla alt ekstremiteler), baş-boyun, ve gövde yerleşimli oldukları gözlemlendi. Taş ve ark. ları da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde cilt kökenli melanomların %43.4 oranla en sık ekstremitelerde gözlemlendiğini belirtmişlerdir (122).

Tanı anında, cilt kökenli melanom hastalarımızın %23.6'sı evre 1, %39.3'ü evre 2, %20.0'si evre 3 ve %17.1'i evre 4 idi. SEER verilerinde 17,329 hasta değerlendirilmiş ve tanı anındaki evreleri evre 0: %11,4 evre 1: %50.4, evre 2: %23.2 evre 3: %9.4 ve evre 4: %5.5 olarak belirtilmiştir. Taş ve ark. ise çalışmalarında, hastalarının %63.4'ünün evre 1-2, %24.6'sının evre 3 ve %12'sinin evre 4 olarak başvurduğunu bildirmişlerdir (122). Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak lokalize evrede başvuran hasta sayısının daha çok olduğu görülmüştür. Türkiye'de metastatik evrede tanı alan hasta sayısının, Amerikan verilerine göre yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu görülmüştür.

Mukozal melanom tanılı olgularımızda, lezyon 6 hastada anal-rektum ve 12 hastada baş-boyun mukozasından köken almıştı. Alfred ve ark. çalışmalarında 393 mukozal melanom tanılı olguyu irdelemiş, ve en sık %53.9 oranla baş-boyun bölgesi yerleşimli olduklarını tespit etmişlerdir. Bunu sırasıyla anal-rektal mukoza (%23.7) ve kadın genital mukozası (%19.1) izlemiştir(123). Bizim taramalarımızda kadın genital mukozasında köken alan melanom rastlanmamış olmakla birlikte, diğer lokalizasyonlar uyumludur. Yine Türkiye'den yapılan diğer bir çalışmada ise, 83 mukozal melanom hastası incelenmiş ve en sık lokalizasyonlar %53 ile baş-boyun ve 2.nci sıklıkta ise %37 ile gastrointestinal sistem mukozası olarak belirtilmiştir(9).

Tüm melanom hastalarımız ortak değerlendirildiğinde, ortanca genel sağkalım süresi tüm melanomlu hastalar için 76.3 ay iken, 5-yıllık sağkalım süresi %53 olarak bulundu. ABD'nin ulusal kayıtlarından Alfred ve ark.'nın incelediği 84,836 hastada ise 5 yıllık sağkalım %78.8 olarak hesaplanmıştır (123). Köken aldığı lokalizasyona göre melanom

hastalarını sağ kalımları ayrı ayrı incelediğinde ise; çalışmamızda koroid melanomlu hastalarda ortanca sağkalım süresine ulaşamazken, cilt kökenli melanom olgularında sağkalım açısından en iyi ikinci grup olarak ortaya çıkmıştır. Mukozal kökenli ve primeri bilinmeyen melanom olgularında ortanca sağ kalım 1 yılın altında olmak üzere en kötü gruplar olarak bulunmuştur. Melanom alt gruplarının sağ kalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Taş ve ark., sonuçlarımıza benzer şekilde; sağ kalım açısından oküler melanomu (5 yıllık sağ kalım%93,5) en iyi grup olarak belirtirken, onu sırayla cilt (5 yıllık sağ kalım%50,5), mukozal kökenli ve primeri bilinmeyen melanom takip etmekteydi (9). SEER verilerinde ise cilt melanomlarında en iyi sağ kalım oranları hesaplanmışken (5 yıllık sağ kalım %80,8) onu sırasıyla oküler (%74,6), primeri bilinmeyen (%29) ve mukozal (%25) hasta grupları takip etmekteydi (123).

ABD verileri ile Türkiye verileri ortak değerlendirildiğinde sağ kalım açısından melanom tiplerinin sıralamasının farklı olduğu ve Türkiye’de cilt kökenli melanom hastalarının sağkalım oranlarının ABD verilerine göre daha düşük olduğu görüldü. Bu fark Türkiye’de cilt melanomlarında evre 3 ve 4’te tanı konan hasta oranımızın ABD hastalarının yaklaşık iki katı olmasına bağlandı.

Cilt kökenli melanom hastalarını histopatolojik alt tiplere göre 4 grupta kaydedildi. Bu 4 grup kendi içinde sağkalım açısından incelendiğinde ise, literatürle uyumlu olarak sırasıyla lentigo melanom ve yüzeysel melanom en iyi gruplar olarak öne çıkarken akril lentigöz melanom ve nodüler melanomda en kötü gruplar olarak bulundu. Alt tipin belirlenemediği cilt melanomlarında ise sağ kalım en düşük bulundu (123). Cilt kökenli melanom hastalarında patolojik alt gruplar sağkalım açısından prognostik bir faktör olarak bulundu ($p<0.001$).

Charles M. ve ark 2009 yılında AJCC’nin cilt melanomlarının TNM evrelemesini yenilemek için AJCC’nin veri tabanına kayıtlı yaklaşık 40,000 hastanın verilerinden yaptığı incelemede tanı anındaki evreyi en önemli prognostik faktör olarak

belirlemişlerdir (69). Cilt kökenli melanom olguları lenf nodu negatif, lenf nodu pozitif ve uzak metastazı olan hastalar olmak üzere 3 ayrı grupta sınıflandırılarak sağkalım analizi yapıldı. Buna göre, çalışmamızda literatürle uyumlu olarak evre açısından gruplar arasındaki sağkalım istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu (69,123) ($p<0.001$).

Çalışmamızda ortanca sağkalım LN negatif hastalar için ortanca sağkalım süresine ulaşılamadı, LN pozitif olanlar için 43.3 ay ve uzak metastazı olan hastalar için 16.2 ay olarak tespit edildi. Taş ve ark. 473 cilt kökenli hastanın verilerinden yaptığı retrospektif çalışmada ise evreler arasında anlamlı fark olmak üzere evre IV metastatik hasta grubunda daha kısa süreli ortanca sağkalım tespit edilmiştir (evre IV:9,9 ay) (122). Bu iki çalışma arasında metastatik hasta grupları arasındaki sağ kalım farkının melanomda son dönemde kullanılmaya başlanan yeni ilaçlara bağlı olabileceği düşünüldü.

Koroidal melanom tedavisinde son yıllara kadar enükleasyon tek tedavi seçeneği ikengünümüzde gözün ve mevcut olan görmenin korunması için alternatif tedavi seçenekleri de tercih edilmektedir. Seçilmiş vakalarda plak ya da yüklü partikül radyoterapi veya gamma kufe, cyberknife radyo cerrahileri uygulanabilmektedir. Küçük tümörlerde ise lokal tedavi seçenekleri olarak, kriyoterapi, lazer fotokoagülasyon, transpupiller termoterapi (TTT), lokal rezeksiyon ve daha az sıklıkla, fotodinamik tedavi, monoklonal tedavi mevcuttur (125). Çalışmamızda literatürlerle uyumlu olarak koroidal melanomda en fazla enükleasyon tedavi olarak uygulandığı onu daha az oranda radyoterapi ve lokal tedavi seçeneklerinden olan TTT'nin takip ettiği görüldü (125,126).

Koroidal melanom hem klinik hem de patolojik olarak cilt melanomlarından farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda koroidal melanom tanılı 24 hastada tanı anında veya sonraki izlemde uzak metastaz tespit edildi (%16.5). Literatürde karaciğer (%95) en sık uzak metastaz gözlenen organ olmak üzere hastaların yaklaşık üçte birinde karaciğer ve diğer organ metastazları birlikte bildirilmişken, çalışmamızda karaciğer daha düşük oranda olmak üzere (%83) yine en sık metastaz bölgesi olarak ortaya çıkmıştır.

Karaciğerle beraber diğer organ metastaz oranlarımızda literatürle benzer şekilde üçte bir hastada tespit edildi (53).

Cilt kaynaklı opere olmuş yüksek riskli melanom hastalarında adjuvan olarak pek çok tedavi denenmiş, ancak sadece IFN tedavisinin katkısı gösterilebilmiştir. Değişik doz ve şemada adjuvan IFN çalışmalarını içeren bir derlemede IFN'un genel sağ kalımda faydası gösterilememişken, hastalısız sağ kalımda özellikle artan dozlarda artan oranda uzama gösterilmiştir (85). Çalışmamızda toplam 60 cilt kökenli melanomu olan hastada (%35,5) adjuvan interferon kullanılmış idi. Bu hastalarda doz bilgilerine ulaşılanlar arasında (46 hasta) ancak %17,3'ünde çalışmalarda yüksek doz IFN olarak tanımlanan 20 MU/m² dozu uygulanmıştı.

Metastatik cilt melanomunda pek çok kemoterapötikler kombine ve tek başına olmak üzere denenmiştir. Metastatik melanomda FDA onayı olan tek kemoterapötik olan dakarbazinin çalışmalarda cevap oranı %8-20, cevap süresi 4-6 ay olarak bulunmuştur(115). Diğer kemoterapötiklerle de tek ajan tedaviler ile elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar rapor edilmiştir(118-121). Kombinasyon tedavilerinde cevap oranları biraz daha yüksek olmakla beraber tek ajan tedaviye karşı sağ kalım farkı gösterilememiştir(115). Kemoterapötik olarak dünyada en sık dakarbazin ve onun benzeri olan temozolamid kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda da en sık %73.1 ile temozolamid kullanılmıştır.

BRAF mutasyonu cilt melanomlarının yaklaşık %50'sinde pozitif iken, en sık görülen mutasyon V600E mutasyonudur (58). Daha önce hiç tedavi almamış 675 BRAF mutasyonu pozitif metastatik melanom hastasının katıldığı faz III çalışmada vemurafenib dakarbazine karşı hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım farkı ortaya koymuştur (106). Bizde merkezimizde erken erişim programı dâhilinde 51 cilt melanomlu hastanın 16'sında BRAF mutasyonu tespit ettik ve vemurafenib uyguladık. Hastalarımız değişik tedavi basamaklarında vemurafenib kullandılar. Endikasyon çalışmasında (106) %38 hastada vemurafenibin yan etkisi nedeniyle vemurafenib dozunda ayarlanma gerekmiştir. İki hastamızda halsizlik nedeniyle doz azaltılması

gerekti ve hastalarda tavsiye edilen tedavi dozu olan 2x960 mg'a tekrar çıkılmadı. Bir hastamızda ise artralji nedeniyle doz azaltılması gerekti. Uygun tedavi sonrası önerilen doza tekrar çıkılabildi. Hastanın tekrar şikayeti gelişmedi. Endikasyon çalışmasında (106) en sık görülen yan etkiler (Grade II ve üstü) %21 oranında artralji, %18 oranında döküntü, halsizlik %13 iken, bizim hastalarımızda ise 8 hastada döküntü, 8 hastada halsizlik, 6 hastada artralji görüldü. Endikasyon çalışmasında %8 oranında keratoakantoma ve %12 hastada kutanöz yassı hücreli kanser tespit edilmişken bizim çalışmamızda 1 hastada keratoakantoma tespit edilirken hiçbir hastamızda kutanöz yassı hücreli kanser gelişmedi.

Her ne kadar Türkiye'de melanom insidansı düşük ve insidans hızı değişmiyor olsa da, gelişmiş ülkelerde her iki cinste de en sık görülen ilk 10 tümör içindedir (1,11). ABD verilerinde ise ilginç olarak insidans hızı en fazla artan tümör durumundadır (3). Bu artışı açıklamaya yönelik pek çok teori geliştirilmekle beraber en önemli etkenlerden birinin modern dünyada bronz cilde olan artan eğilim olduğu düşünülmektedir. Bronzlaşmak için hem doğal yollar, hem de doğal olmayan (solaryum vb.) yollar kullanılmaktadır. Her iki tekniğinde melanomun önemli risk faktörlerinden olduğu bilinmektedir (24,25,29,30). Türkiye'de de benzer eğilimlerin arttığı bir gerçektir ve Türkiye'de de melanom insidansının artmasını beklemek yanlış olmayacağı düşünülmüştür. Bu nedenle bronzlaşma üzerine toplumu bilinçlendirici çalışmalar yapılması uygun olacaktır.

Türkiye'de cilt melanomu üzerine yapılan iki çalışmada da Türkiye'nin Evre IV cilt melanom hasta oranının ABD'de tespit edilen oranların iki katı olduğu görülmüştür. Melanom erken evrede yakalanıp tedavi edilebilirse %90'ın üzerinde kür sağlanabilen ancak ileri evrelerde ise tedavideki ümit verici gelişmelere rağmen sağ kalım oranlarının çok düşük olduğu bir tümördür. Bu bilgilerin ışığında, cilt melanomlarını erken evrede yakalamak için hem toplumun melanom farkındalığını arttırmak hem de hekimlerimizi cilt muayenesi konusunda daha duyarlı hala getirmek gerektiği anlaşılmaktadır.

6. SONUÇLAR

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kanseri Kayıt Birimi verilerine göre Ocak 2005 - Aralık 2013 tarihleri arasında, melanom tanısı ile izleme giren 338 erişkin hastanın arşiv dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

Hastaların 193'ü erkek ve 145'i kadın olup, erkek/ kadın oranı 1,3/1 olarak bulundu.

Cilt ve uveal melanomlu hastalarda erkek cinsiyet daha fazla sıklıkta iken (%56.8 ve %58.6), mukozal melanomlu hastalar arasında kadın cinsiyetin daha baskın olduğu bulundu

Hastaların yaş ortalaması 55.2±15.2 idi

Ortanca yaş, her iki cinsiyette benzer olup (p=0.652), melanom alt tiplerine göre ise, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi (p=0.001).

Mukozal melanomlu hastalardaki ortanca yaş, cilt ve oküler melanomlu hastalardan daha yüksekti (sırasıyla 68, 54 ve 56 yıl).

Hastaların 169'u (%50.0) cilt kökenli melanom, %42.9 oküler melanom, %5.3 mukozal ve %1.8 melanomun primer köken aldığı lokalizasyon belirlenmemiştir.

Cilt kökenli melanomların 78'i ekstremiteden (%46.2). %27.2'si baş-boyun, %18.3'ü gövdeden köken almıştı.

Cilt kökenli melanomların %34.3'ü yüzeysel melanom (n=58), %22.5 nodüler, %5,9'u lentigo maligna, %3,6'sı akral lentiginöz melanom idi. Elli yedi hastada (%33.7) histolojik tiplerle ilgili bilgiye ulaşılamadı.

Evreleme, 140 cilt kökenli melanom olgusunda (%82.8) yapılabildi. Evrelerin dağılımı ise Evre 1 %23.6, Evre 2 %39.3, Evre 3 %20.0, Evre 4 %17.1 şeklindeydi.

Cilt kökenli melanom hastalarında evre sağkalım açısından prognostik bir faktör olarak bulundu ($p<0.001$),

Toplam 60 hastada (%35.5) adjuvan interferon kullanılmış idi. Doz bilgisine ulaşılan 46 hastanın; 26'sında 10 MU/m², 12 hastada <10 MU/m² ve 8 hastada 20 MU/m² uygulanmıştı.

Mukozal melanom olgularının 6'sı rektum, 12'si ağız, burun ve gastrointestinal sistem mukozasından köken almaktaydı.

Oküler melanomlu 145 hastanın 117'si cerrahi yöntemlerle tedavi edilmişti (%80.7). En sık uygulanan cerrahi tedavi enükleasyon idi.

Oküler melanomda metastaz dağılımı; %83.3 karaciğer (20), %29 akciğer (n=7;) ve %8.3 beyin (n=2;) olarak bulundu.

Metastatik melanomu olan ve kemoterapi ile tedavi edilen 102 hastanın 78'sinde (n=%75,7) birinci sırada temozolamid kullanılmıştı.

Farklı basamaklarda olmak üzere 17 hastaya ipilimumab, 16 hastayada vemurafenib verilmişti.

Hastalarımızın ortanca izlem süresi 27.7 ay (1-103 ay) idi. Bu süre içinde hastaların 127'si (%37.6) kaybedildi, 16 hasta (%4.7) ise izlem-dışı kaldı.

Ortanca genel sağ kalım süresi tüm melanomlu hastalar için 76.3 ay iken, 5-yıllık sağkalım süresi %53 idi.

Koroid melanomlu hastalarda ortalama sağkalım süresine ulaşilamadı. Cilt kökenli melanom olgularında ortalama sağkalım süresi 61 ay, mukozal kökenli olgularda ise 9.9 ay olarak izlendi.

Sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Cilt kökenli melanom hastalarında alt tiplere göre sağkalım incelendiğinde, lentigo (ortalama 86.1 ay) en iyi grup, alt tipin belirlenemediği cilt melanomları (ortalama sağkalım 30.4) ise kötü grup olarak bulundu.

Cilt kökenli melanom hastalarında histolojik alt tip sağkalım açısından prognostik bir faktör olarak bulundu ($p<0.001$).

Vemurafenib alan 3 hastamızda doz azaltılması gerekti.

Yan etki olarak döküntü (%62,5), halsizlik (%56,2), artralji (%37,5) ve 1 hastada keratoakantoma görüldü.

Hiçbir hastamızda kutanöz yassı hücreli kanser gelişmedi.

7. KAYNAKLAR

- 1.Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J.,Thun, M.J.(2009) Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 59(4), 225-249.
- 2.Horner MJ. Ries LAG. (2008). SEER Cancer Statistic Review 1975-2006.
- 3.Brochez, L.,Naeyaert, J.M.(2000) Understanding the trends in melanoma incidence and mortality: where do we stand?*Eur J Dermatol*, 10(1), 71-75; quiz 76.
- 4.Kohler, B.A., Ward, E., McCarthy, B.J., Schymura, M.J., Ries, L.A., Ehemann, C. ve diğeri.(2011) Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst*, 103(9), 714-736.
- 5.Jemal, A., Saraiya, M., Patel, P., Cherala, S.S., Barnholtz-Sloan, J., Kim, J. ve diğeri.(2011) Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. *J Am Acad Dermatol*, 65(5 Suppl 1), S17-25 e11-13.
- 6.Swetter, S.M., Boldrick, J.C., Jung, S.Y., Egbert, B.M.,Harvell, J.D.(2005) Increasing incidence of lentigo maligna melanoma subtypes: northern California and national trends 1990-2000. *J Invest Dermatol*, 125(4), 685-691.
- 7.Cockburn, M., Swetter, S.M., Peng, D., Keegan, T.H., Deapen, D.,Clarke, C.A.(2008) Melanoma underreporting: why does it happen, how big is the problem, and how do we fix it?*J Am Acad Dermatol*, 59(6), 1081-1085.
- 8.Eser, S., Yakut, C., Ozdemir, R., Karakilinc, H., Ozalan, S., Marshall, S.F. ve diğeri.(2010) Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev*, 11(6), 1731-1739.
- 9.Tas, F., Keskin, S., Karadeniz, A., Dagoglu, N., Sen, F., Kilic, L. ve diğeri.(2011) Noncutaneous melanoma have distinct features from each other and cutaneous melanoma. *Oncology*, 81(5-6), 353-358.

- 10.Şimşek T, S.A., Demir A, Tayfur V, Güneren E, Eroğlu L, et al.(2011) Kutanöz malign melanomlu 84 hastaya ait klinik deneyimlerimiz.. *Türk Plast Rekonstr Es Cer Derg.*, 19(3), 113-116.
- 11.T.C. Sağlık Bakanlığı Kanslerle Savaş Dairesi Başkanlığı. (2008). *Türkiye Kansler İstatistikleri*. Retrieved Ocak 2014.
- 12.Ferlay, J., Shin, H.R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C.,Parkin, D.M.(2010) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 127(12), 2893-2917.
- 13.Parkin, D.M., Pisani, P.,Ferlay, J.(1999) Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*, 80(6), 827-841.
- 14.Garbe, C.,Leiter, U.(2009) Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*, 27(1), 3-9.
- 15.Welch, H.G., Woloshin, S.,Schwartz, L.M.(2005) Skin biopsy rates and incidence of melanoma: population based ecological study. *BMJ*, 331(7515), 481.
- 16.Swerlick, R.A.,Chen, S.(1996) The melanoma epidemic. Is increased surveillance the solution or the problem?*Arch Dermatol*, 132(8), 881-884.
- 17.Linos, E., Swetter, S.M., Cockburn, M.G., Colditz, G.A.,Clarke, C.A.(2009) Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol*, 129(7), 1666-1674.
- 18.Strouse, J.J., Fears, T.R., Tucker, M.A.,Wayne, A.S.(2005) Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol*, 23(21), 4735-4741.

- 19.Lange, J.R., Palis, B.E., Chang, D.C., Soong, S.J.,Balch, C.M.(2007) Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol*, 25(11), 1363-1368.
- 20.Jafarian, F., Powell, J., Kokta, V., Champagne, M., Hatami, A., McCuaig, C. ve diğeri.(2005) Malignant melanoma in childhood and adolescence: report of 13 cases. *J Am Acad Dermatol*, 53(5), 816-822.
- 21.Strumberg, D.(2005) Preclinical and clinical development of the oral multikinase inhibitor sorafenib in cancer treatment. *Drugs Today (Barc)*, 41(12), 773-784.
- 22.Pollack, L.A., Li, J., Berkowitz, Z., Weir, H.K., Wu, X.C., Ajani, U.A. ve diğeri.(2011) Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005. *J Am Acad Dermatol*, 65(5 Suppl 1), S78-86.
- 23.Breitbart, E.W., Waldmann, A., Nolte, S., Capellaro, M., Greinert, R., Volkmer, B. ve diğeri.(2012) Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol*, 66(2), 201-211.
- 24.Elwood, J.M.,Jopson, J.(1997) Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer*, 73(2), 198-203.
- 25.Nelemans, P.J., Groenendal, H., Kiemeneij, L.A., Rampen, F.H., Ruiters, D.J.,Verbeek, A.L.(1993) Effect of intermittent exposure to sunlight on melanoma risk among indoor workers and sun-sensitive individuals. *Environ Health Perspect*, 101(3), 252-255.
- 26.Beral, V., Evans, S., Shaw, H.,Milton, G.(1983) Cutaneous factors related to the risk of malignant melanoma. *Br J Dermatol*, 109(2), 165-172.
- 27.Bliss, J.M., Ford, D., Swerdlow, A.J., Armstrong, B.K., Cristofolini, M., Elwood, J.M. ve diğeri.(1995) Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation

characteristics and freckling: systematic overview of 10 case-control studies. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer*, 62(4), 367-376.

28.Swerdlow, A.J.(1979) Incidence of malignant melanoma of the skin in England and Wales and its relationship to sunshine. *Br Med J*, 2(6201), 1324-1327.

29.International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet, l.,skin, c.(2007) The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*, 120(5), 1116-1122.

30.Lazovich, D., Vogel, R.I., Berwick, M., Weinstock, M.A., Anderson, K.E., Warshaw, E.M.(2010) Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19(6), 1557-1568.

31.Cust, A.E., Armstrong, B.K., Goumas, C., Jenkins, M.A., Schmid, H., Hopper, J.L. ve diğ erleri.(2011) Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. *Int J Cancer*, 128(10), 2425-2435.

32.Veierod, M.B., Adami, H.O., Lund, E., Armstrong, B.K.,Weiderpass, E.(2010) Sun and solarium exposure and melanoma risk: effects of age, pigmentary characteristics, and nevi. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19(1), 111-120.

33.Harrison, S.L., MacLennan, R., Speare, R.,Wronski, I.(1994) Sun exposure and melanocytic naevi in young Australian children. *Lancet*, 344(8936), 1529-1532.

34.Swerdlow, A.J., English, J.S.,Qiao, Z.(1995) The risk of melanoma in patients with congenital nevi: a cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 32(4), 595-599.

35.Olsen, C.M., Carroll, H.J.,Whiteman, D.C.(2010) Estimating the attributable fraction for cancer: A meta-analysis of nevi and melanoma. *Cancer Prev Res (Phila)*, 3(2), 233-245.

- 36.Kang, S., Barnhill, R.L., Mihm, M.C., Jr., Fitzpatrick, T.B.,Sober, A.J.(1994) Melanoma risk in individuals with clinically atypical nevi. *Arch Dermatol*, 130(8), 999-1001.
- 37.Halpern, A.C., Guerry, D.t., Elder, D.E., Trock, B.,Synnestvedt, M.(1993) A cohort study of melanoma in patients with dysplastic nevi. *J Invest Dermatol*, 100(3), 346S-349S.
- 38.Tucker, M.A., Halpern, A., Holly, E.A., Hartge, P., Elder, D.E., Sagebiel, R.W. ve diğerleri.(1997) Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA*, 277(18), 1439-1444.
- 39.Greene, M.H., Clark, W.H., Jr., Tucker, M.A., Kraemer, K.H., Elder, D.E.,Fraser, M.C.(1985) High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med*, 102(4), 458-465.
- 40.Naeyaert, J.M.,Brochez, L.(2003) Clinical practice. Dysplastic nevi. *N Engl J Med*, 349(23), 2233-2240.
- 41.Giles, G., Staples, M., McCredie, M.,Coates, M.(1995) Multiple primary melanomas: an analysis of cancer registry data from Victoria and New South Wales. *Melanoma Res*, 5(6), 433-438.
- 42.McGovern, V.J., Mihm, M.C., Jr., Bailly, C., Booth, J.C., Clark, W.H., Jr., Cochran, A.J. ve diğerleri.(1973) The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. *Cancer*, 32(6), 1446-1457.
- 43.Langley, R.G.,Sober, A.J.(1998) Clinical recognition of melanoma and its precursors. *Hematol Oncol Clin North Am*, 12(4), 699-715, v.
- 44.Weinstock, M.A.,Sober, A.J.(1987) The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol*, 116(3), 303-310.

45. Clark, W.H., Jr., Mihm, M.C., Jr.(1969) Lentigo maligna and lentigo-maligna melanoma. *Am J Pathol*, 55(1), 39-67.
46. Reintgen, D.S., McCarty, K.M., Jr., Cox, E., Seigler, H.F.(1982) Malignant melanoma in black American and white American populations. A comparative review. *JAMA*, 248(15), 1856-1859.
47. Cohen, L.M.(1995) Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 33(6), 923-936; quiz 937-940.
48. Jain, S., Allen, P.W.(1989) Desmoplastic malignant melanoma and its variants. A study of 45 cases. *Am J Surg Pathol*, 13(5), 358-373.
49. Cooper, P.H., Mills, S.E., Allen, M.S., Jr.(1982) Malignant melanoma of the anus: report of 12 patients and analysis of 255 additional cases. *Dis Colon Rectum*, 25(7), 693-703.
50. Harbour, J.W.(2009) Molecular prognostic testing and individualized patient care in uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*, 148(6), 823-829 e821.
51. Shields, C.L., Shields, J.A.(2009) Ocular melanoma: relatively rare but requiring respect. *Clin Dermatol*, 27(1), 122-133.
52. Patel, J.K., Didolkar, M.S., Pickren, J.W., Moore, R.H.(1978) Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg*, 135(6), 807-810.
53. Lee, Y.T.(1980) Malignant melanoma: pattern of metastasis. *CA Cancer J Clin*, 30(3), 137-142.
54. Hwu WJ, B.C.(2003) Diagnosis of stage IV disease.. *Cutaneous Melanoma* (4th), 525.
55. Meyle, K.D., Guldberg, P.(2009) Genetic risk factors for melanoma. *Hum Genet*, 126(4), 499-510.

- 56.Hocker, T.,Tsao, H.(2007) Ultraviolet radiation and melanoma: a systematic review and analysis of reported sequence variants. *Hum Mutat*, 28(6), 578-588.
- 57.Davies, H., Bignell, G.R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S. ve diğerleri.(2002) Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 417(6892), 949-954.
- 58.Dhomen, N.,Marais, R.(2007) New insight into BRAF mutations in cancer. *Curr Opin Genet Dev*, 17(1), 31-39.
- 59.Dankort, D., Curley, D.P., Cartlidge, R.A., Nelson, B., Karnezis, A.N., Damsky, W.E., Jr. ve diğerleri.(2009) Braf (V600E) cooperates with Pten loss to induce metastatic melanoma. *Nat Genet*, 41(5), 544-552.
- 60.Bauer, J., Curtin, J.A., Pinkel, D.,Bastian, B.C.(2007) Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. *J Invest Dermatol*, 127(1), 179-182.
- 61.Giehl, K.(2005) Oncogenic Ras in tumour progression and metastasis. *Biol Chem*, 386(3), 193-205.
- 62.Hennessy, B.T., Smith, D.L., Ram, P.T., Lu, Y.,Mills, G.B.(2005) Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 4(12), 988-1004.
- 63.Goel, V.K., Lazar, A.J., Warneke, C.L., Redston, M.S.,Haluska, F.G.(2006) Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol*, 126(1), 154-160.
- 64.Jiang, X., Zhou, J., Yuen, N.K., Corless, C.L., Heinrich, M.C., Fletcher, J.A. ve diğerleri.(2008) Imatinib targeting of KIT-mutant oncoprotein in melanoma. *Clin Cancer Res*, 14(23), 7726-7732.

65. Beadling, C., Jacobson-Dunlop, E., Hodi, F.S., Le, C., Warrick, A., Patterson, J. ve diğerleri. (2008) KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res*, 14(21), 6821-6828.
66. Sauter, E.R., Yeo, U.C., von Stebbin, A., Zhu, W., Litwin, S., Tichansky, D.S. ve diğerleri. (2002) Cyclin D1 is a candidate oncogene in cutaneous melanoma. *Cancer Res*, 62(11), 3200-3206.
67. Landreville, S., Agapova, O.A., Harbour, J.W. (2008) Emerging insights into the molecular pathogenesis of uveal melanoma. *Future Oncol*, 4(5), 629-636.
68. Van Raamsdonk, C.D., Bezrookove, V., Green, G., Bauer, J., Gaugler, L., O'Brien, J.M. ve diğerleri. (2009) Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*, 457(7229), 599-602.
69. Balch, C.M., Gershenwald, J.E., Soong, S.J., Thompson, J.F., Atkins, M.B., Byrd, D.R. ve diğerleri. (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 27(36), 6199-6206.
70. Zitelli, J.A., Brown, C.D., Hanusa, B.H. (1997) Surgical margins for excision of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 37(3 Pt 1), 422-429.
71. Morton, D.L., Wanek, L., Nizze, J.A., Elashoff, R.M., Wong, J.H. (1991) Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg*, 214(4), 491-499; discussion 499-501.
72. Buzaid, A.C., Tinoco, L.A., Jendiroba, D., Tu, Z.N., Lee, J.J., Legha, S.S. ve diğerleri. (1995) Prognostic value of size of lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*, 13(9), 2361-2368.

73.Stebbins, W.G., Garibyan, L.,Sober, A.J.(2010) Sentinel lymph node biopsy and melanoma: 2010 update Part I. *J Am Acad Dermatol*, 62(5), 723-734; quiz 735-726.

74.Hill, G.J., 2nd, Moss, S.E., Golomb, F.M., Grage, T.B., Fletcher, W.S., Minton, J.P. ve diğerleri.(1981) DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040. *Cancer*, 47(11), 2556-2562.

75.Tranum, B.L., Dixon, D., Quagliana, J., Neidhart, J., Balcerzak, S.P., Costanzi, J.H. ve diğerleri.(1987) Lack of benefit of adjunctive chemotherapy in stage I malignant melanoma: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep*, 71(6), 643-644.

76.Morton, D., Eilber, F.R., Malmgren, R.A.,Wood, W.C.(1970) Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma. *Surgery*, 68(1), 158-163; discussion 163-154.

77.Cunningham TJ, S.D.(1982) A controlled ECOG study of adjuvant therapy with BCG or BCG plus DTIC in patients with stagr I and II malignant melanoma *Immunotherapy of Human Cancer* 271-272.

78.Cunningham TJ, S.D.(1984), A controlled ECOG study of adjuvant therapy in patients with stagr I and II malignant melanoma.

79.Czarnetzki, B.M., Macher, E., Behrendt, H.,Lejeune, F.(1982) Current status of melanoma chemotherapy and immunotherapy. *Recent Results Cancer Res*, 80, 264-268.

80.Wallack, M.K., Sivanandham, M., Balch, C.M., Urist, M.M., Bland, K.I., Murray, D. ve diğerleri.(1995) A phase III randomized, double-blind multiinstitutional trial of vaccinia melanoma oncolysate-active specific immunotherapy for patients with stage II melanoma. *Cancer*, 75(1), 34-42.

81.Hersey, P., Coates, A.S., McCarthy, W.H., Thompson, J.F., Sillar, R.W., McLeod, R. ve diğerleri.(2002) Adjuvant immunotherapy of patients with high-risk melanoma using

vaccinia viral lysates of melanoma: results of a randomized trial. *J Clin Oncol*, 20(20), 4181-4190.

82.Sosman, J.A., Unger, J.M., Liu, P.Y., Flaherty, L.E., Park, M.S., Kempf, R.A. ve diğerleri.(2002) Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: impact of HLA class I antigen expression on outcome. *J Clin Oncol*, 20(8), 2067-2075.

83.Moschos, S.J., Edington, H.D., Land, S.R., Rao, U.N., Jukic, D., Shipe-Spotloe, J. ve diğerleri.(2006) Neoadjuvant treatment of regional stage IIIB melanoma with high-dose interferon alfa-2b induces objective tumor regression in association with modulation of tumor infiltrating host cellular immune responses. *J Clin Oncol*, 24(19), 3164-3171.

84.Kirkwood, J.M., Strawderman, M.H., Ernstoff, M.S., Smith, T.J., Borden, E.C., Blum, R.H.(1996) Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*, 14(1), 7-17.

85.Kirkwood, J.M., Manola, J., Ibrahim, J., Sondak, V., Ernstoff, M.S., Rao, U. ve diğerleri.(2004) A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res*, 10(5), 1670-1677.

86.Kirkwood, J.M., Ibrahim, J.G., Sondak, V.K., Richards, J., Flaherty, L.E., Ernstoff, M.S. ve diğerleri.(2000) High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol*, 18(12), 2444-2458.

87.Hauschild, A., Gogas, H., Tarhini, A., Middleton, M.R., Testori, A., Dreno, B. ve diğerleri.(2008) Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer*, 112(5), 982-994.

- 88.Eggermont, A.M., Suci, S., Santinami, M., Testori, A., Kruit, W.H., Marsden, J. ve diğerleri.(2008) Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*, 372(9633), 117-126.
- 89.Rosenberg, S.A., Mule, J.J., Spiess, P.J., Reichert, C.M.,Schwarz, S.L.(1985) Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high-dose recombinant interleukin 2. *J Exp Med*, 161(5), 1169-1188.
- 90.Rosenberg, S.A., Yang, J.C., Topalian, S.L., Schwartzentruber, D.J., Weber, J.S., Parkinson, D.R. ve diğerleri.(1994) Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA*, 271(12), 907-913.
- 91.Atkins, M.B., Lotze, M.T., Dutcher, J.P., Fisher, R.I., Weiss, G., Margolin, K. ve diğerleri.(1999) High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*, 17(7), 2105-2116.
- 92.Phan, G.Q., Attia, P., Steinberg, S.M., White, D.E.,Rosenberg, S.A.(2001) Factors associated with response to high-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 19(15), 3477-3482.
- 93.Sabatino, M., Kim-Schulze, S., Panelli, M.C., Stroncek, D., Wang, E., Taback, B. ve diğerleri.(2009) Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 27(16), 2645-2652.
- 94.Atkins, M.B., Hsu, J., Lee, S., Cohen, G.I., Flaherty, L.E., Sosman, J.A. ve diğerleri.(2008) Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial

coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 26(35), 5748-5754.

95.Ives, N.J., Stowe, R.L., Lorigan, P.,Wheatley, K.(2007) Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol*, 25(34), 5426-5434.

96.Weber, J.(2008) Overcoming immunologic tolerance to melanoma: targeting CTLA-4 with ipilimumab (MDX-010). *Oncologist*, 13 Suppl 4, 16-25.

97.Hodi, F.S., O'Day, S.J., McDermott, D.F., Weber, R.W., Sosman, J.A., Haanen, J.B. ve diğerleri.(2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 363(8), 711-723.

98.Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., O'Day, S., M, D.J., Garbe, C. ve diğerleri.(2011) Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 364(26), 2517-2526.

99.Wolchok, J.D., Hoos, A., O'Day, S., Weber, J.S., Hamid, O., Lebbe, C. ve diğerleri.(2009) Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*, 15(23), 7412-7420.

100.Wolchok, J.D., Neyns, B., Linette, G., Negrier, S., Lutzky, J., Thomas, L. ve diğerleri.(2010) Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol*, 11(2), 155-164.

101.Topalian, S.L., Hodi, F.S., Brahmer, J.R., Gettinger, S.N., Smith, D.C., McDermott, D.F. ve diğerleri.(2012) Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*, 366(26), 2443-2454.

102. Brahmer, J.R., Tykodi, S.S., Chow, L.Q., Hwu, W.J., Topalian, S.L., Hwu, P. ve diğeri.(2012) Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, 366(26), 2455-2465.
103. Hamid, O., Robert, C., Daud, A., Hodi, F.S., Hwu, W.J., Kefford, R. ve diğeri.(2013) Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*, 369(2), 134-144.
104. Eisen, T., Ahmad, T., Flaherty, K.T., Gore, M., Kaye, S., Marais, R. ve diğeri.(2006) Sorafenib in advanced melanoma: a Phase II randomised discontinuation trial analysis. *Br J Cancer*, 95(5), 581-586.
105. Scagliotti, G., Novello, S., von Pawel, J., Reck, M., Pereira, J.R., Thomas, M. ve diğeri.(2010) Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 28(11), 1835-1842.
106. Chapman, P.B., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J.B., Ascierto, P., Larkin, J. ve diğeri.(2011) Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 364(26), 2507-2516.
107. Hauschild, A., Grob, J.J., Demidov, L.V., Jouary, T., Gutzmer, R., Millward, M. ve diğeri.(2012) Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 380(9839), 358-365.
108. Anforth, R., Fernandez-Penas, P., Long, G.V.(2013) Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet Oncol*, 14(1), e11-18.
109. Flaherty, K.T., Robert, C., Hersey, P., Nathan, P., Garbe, C., Milhem, M. ve diğeri.(2012) Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 367(2), 107-114.

110.Ascierto, P.A., Schadendorf, D., Berking, C., Agarwala, S.S., van Herpen, C.M., Queirolo, P. ve diğerleri.(2013) MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol*, 14(3), 249-256.

111.Robert, C., Dummer, R., Gutzmer, R., Lorigan, P., Kim, K.B., Nyakas, M. ve diğerleri.(2013) Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study. *Lancet Oncol*, 14(8), 733-740.

112.Flaherty, K.T., Infante, J.R., Daud, A., Gonzalez, R., Kefford, R.F., Sosman, J. ve diğerleri.(2012) Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*, 367(18), 1694-1703.

113.Curtin, J.A., Busam, K., Pinkel, D.,Bastian, B.C.(2006) Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*, 24(26), 4340-4346.

114.Carvajal, R.D., Antonescu, C.R., Wolchok, J.D., Chapman, P.B., Roman, R.A., Teitcher, J. ve diğerleri.(2011) KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*, 305(22), 2327-2334.

115.Chapman, P.B., Einhorn, L.H., Meyers, M.L., Saxman, S., Destro, A.N., Panageas, K.S. ve diğerleri.(1999) Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 17(9), 2745-2751.

116.Middleton, M.R., Grob, J.J., Aaronson, N., Fierlbeck, G., Tilgen, W., Seiter, S. ve diğerleri.(2000) Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 18(1), 158-166.

117. Patel, P.M., Suci, S., Mortier, L., Kruit, W.H., Robert, C., Schadendorf, D. ve diğeri.(2011) Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer*, 47(10), 1476-1483.
118. Avril, M.F., Aamdal, S., Grob, J.J., Hauschild, A., Mohr, P., Bonerandi, J.J. ve diğeri.(2004) Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol*, 22(6), 1118-1125.
119. Glover, D., Glick, J.H., Weiler, C., Fox, K., Guerry, D.(1987) WR-2721 and high-dose cisplatin: an active combination in the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 5(4), 574-578.
120. Quagliana, J.M., Stephens, R.L., Baker, L.H., Costanzi, J.J.(1984) Vindesine in patients with metastatic malignant melanoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2(4), 316-319.
121. Aamdal, S., Wolff, I., Kaplan, S., Paridaens, R., Kerger, J., Schachter, J. ve diğeri.(1994) Docetaxel (Taxotere) in advanced malignant melanoma: a phase II study of the EORTC Early Clinical Trials Group. *Eur J Cancer*, 30A(8), 1061-1064.
122. Tas, F., Kurul, S., Camlica, H., Topuz, E.(2006) Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases. *Jpn J Clin Oncol*, 36(12), 794-799.
123. Chang, A.E., Karnell, L.H., Menck, H.R.(1998) 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*, 83(8), 1664-1678.
124. Balch, C.M., Karakousis, C., Mettlin, C., Natarajan, N., Donegan, W.L., Smart, C.R. ve diğeri.(1984) Management of cutaneous melanoma in the United States. *Surg Gynecol Obstet*, 158(4), 311-318.

125.Bell, D.J.,Wilson, M.W.(2004) Choroidal melanoma: natural history and management options. *Cancer Control*, 11(5), 296-303.

126.Shields, C.L.,Shields, J.A.(2004) Recent developments in the management of choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*, 15(3), 244-251.